

XII.

Arbeiten aus dem Laboratorium für experimentelle Pharmakologie
zu Strassburg i. E.

125. Ueber die Resorption des Eisens im Darm und seine Beziehung zur Blutbildung.

Von

Dr. M. Cloetta

aus Zürich, Assistent des Instituts.

Die nächste Veranlassung zu diesen Untersuchungen war die in der Literatur immer wiederkehrende Angabe, dass auch die einfachen Eisensalze (anorganisches Eisen) eine Resorption erfahren, ohne dass eine durch Aetzung herbeigeführte Veränderung der Schleimhaut des Verdauungskanales dem Eisen den Weg in das Innere des Organismus zu bahnen brauche.

Bevor man sich weiter über die Schicksale eines Körpers im Organismus, der hier nicht vollständig zersetzt wird, orientiren kann, muss man die Stätten seiner Ausscheidung kennen. Für das Eisen können nur die Nieren und die Darmwand in Betracht kommen, denn die Frage bezüglich der Ausscheidung durch die Galle dürfte als ziemlich sicher im negativen Sinne erledigt angesehen werden. Der Harn enthält stets kleine Mengen von Eisen, dagegen konnte durch medicamentöse Gefahr nach Hamburger, Gottlieb, Damaskin, Kumberg nie eine Vermehrung desselben constatirt werden. Die Versuche mit Injection von anorganischem Eisen sind deswegen nicht zu verwerten, weil dasselbe, in einer körperfremden Form einverleibt, als Fremdkörper auch auf anderem als normalem Wege den Organismus verlassen kann, zumal wenn es sich um ein so heftiges Blutgift handelt, wie das anorganische Eisen. Dagegen war zu erwarten, dass man bei subcutaner oder intravenöser Anwendung der Eisenverbindung, die der Organismus selber bildet, z. B. Ferratin, sich eher Klarheit über den Weg der Ausscheidung werde verschaffen können. Ich stellte zu diesem Zwecke folgende Versuche an:

Versuch 1. Mittlerer Hund, seit 8 Tagen auf Milch, scheidet im Harne täglich circa 0,8 mg Fe aus. Am 9. Januar erhält er 40 ccm einer

Ferratinlösung, entsprechend 97,6 mg Fe, in die Beinvene. Am 10. Januar entleerte er 200 ccm Harn mit 0,5 mg Fe; am 11. Januar 600 ccm Harn mit 0,7 mg Fe; am 12. Januar 650 ccm Harn mit 0,7 mg Fe.

Versuch 2. Mittlerer Hund, seit 2 Wochen auf Milch; um festen Koth zu erzielen, bekommt er täglich einen Brei aus Amylum, Talk und Milch. Bei dieser Nahrung scheidet er täglich im Kothe 5,5—6 mg Fe aus.

Am 14. Januar erhält der Hund mit Ferratinlösung 18,2 mg Fe subcutan.

15. Januar. Hellgelber Koth, enthält 6,6 mg Fe. Harn 0,88 mg Fe. Abends 18,2 mg Fe subcutan.

16. Januar. Grössere Menge Koth, enthält 7,3 mg Fe. Harn 0,84 mg Fe. Abends 18,2 mg Fe subcutan.

17. Januar. Kein Koth. Harn 0,86 mg Fe. Abends 26,3 mg Fe subcutan.

18. Januar. Gewöhnlicher Koth, enth. 13,73 mg Fe. Harn 0,83 mg Fe. Abends 38,0 mg Fe subcutan.

19. Januar. Gewöhnlicher Koth, enth. 14,00 mg Fe. Harn 0,85 mg Fe.

Wegen der Bildung eines subcutanen Abscesses musste der Versuch abgebrochen werden.

Aus diesen beiden Versuchen geht mit Sicherheit hervor, dass die normale Ausscheidung des Eisens nicht durch die Nieren erfolgt, dagegen mit grosser Wahrscheinlichkeit durch die Darmwand. Inzwischen sind auch Hochhaus und Quincke auf mikrochemischem Wege zu demselben Resultat gelangt, indem sie die Ausscheidung in den Dickdarm localisiren.

In Uebereinstimmung mit den Befunden von Macallum ist in neuester Zeit von Hochhaus und Quincke, sowie von Gaulle die Resorption von anorganischen Eisenpräparaten als sicher hingestellt worden. Bei der Wichtigkeit der Frage und angesichts der grossen Zahl von Pharmakologen und Physiologen, welche die gegentheilige Ansicht vertraten, liegt es im Interesse der Sache, die Gründe, die zu der bisherigen Meinung geführt, zu prüfen, und eine Erklärung der scheinbaren Gegensätze zu versuchen. Die Ansicht der Unresorbirbarkeit war namentlich genährt worden durch die Thatsache, dass durch Fe-Präparate das Harneisen nicht vermehrt wurde. Dieser Grund fällt nun durch meine obige Ausführung sicher dahin. Sodann haben Hamburger, Marfori u. A. sehr sorgfältige Analysen des Darminhaltes solcher Thiere, die Eisen erhalten hatten, gemacht und dabei stets ein Plus an Eisen wieder gefunden. Diese Versuche waren zum Theil aber an Hungerthieren ausgeführt, während kurzer Zeiträume, und war somit dem anorganischen Eisen keine Gelegenheit geboten gewesen, eine organische Bindung einzugehen. Auf den gleichen Um-

stand ist es zurückzuführen, dass bei diesen Thieren das Eisen leichter Gelegenheit hatte, seine specifische Aetzwirkungen zu entfalten, woraus dann wiederum die Folgerung sich ergeben musste, dass das anorganische Eisen nur dann aufgenommen werde, wenn es in solcher Form oder Menge gegeben wird, dass es sich direct mit den Geweben in Verbindung setzt. Ein weiterer Grund ist, dass man sich ganz falsche Vorstellungen über die Mengen machte, in denen das gereichte anorganische Eisen überhaupt zur Resorption kommt. Ich berühre am Schlusse noch speciell diesen Punkt. Die Grundidee, dass das anorganische Eisen nicht resorbirt werde, bleibt somit in Kraft, denn gegen die Genauigkeit der diese Ansicht stützenden Analysen sind wohl keine Bedenken zu erheben, dagegen ist es möglich, dass das in den gefüllten Magen gebrachte anorganische Eisen hier in kleinen Mengen eine organische Bindung eingeht.

Es dürfte daher am zweckmässigsten sein, zu versuchen, sich über die einzelnen Factoren, die bei der Verdauung des Eisens im Magen in Betracht kommen, einige Klarheit zu verschaffen. Man hat dem Ferratin vorgeworfen, dass es durch die Salzsäure des Magens theilweise zerlegt, und dass dadurch Eisen frei und unresorbirbar werde, ein Vorgang, der seine volle Richtigkeit hat, wie ich mich bei Verdauungsversuchen überzeugen konnte. Dieser Umstand ändert aber durchaus nichts an der Resorptionsgrösse, die eine ziemlich constante zu sein scheint, wie aus nachstehendem Versuche hervorgeht, bei welchem die Einwirkung der HCl auf das Ferratin ausgeschlossen wurde.

Versuch 3. Hund, seit 3 Wochen auf Milch, erhält am 4. November Morgens in Form von Ferratin mit etwas Milch 112 mg Fe. Fünf Minuten darauf bekommt er 1,5 g Natr. bicarb. Am 6. November durch Verbluten getödtet; Darmgefässe mit NaCl-Lösung blutleer gespült, der Inhalt von Magen und Darm abgespritzt und auf Eisen verarbeitet.

Eingegeben	112 mg Fe
Wiedergefunden als FePO_4 0,227 g =	84,5 =
durch Titiren	85,0 =

Es hat demnach eine Resorption von 20 Proc. statt gefunden, was eher etwas unter dem Durchschnitt der gewöhnlichen Befunde für das Ferratin steht, und ist demnach die theilweise Abspaltung von Fe aus demselben durch die HCl kein Grund gegen seine Anwendung.

Wenn anorganisches Eisen in den Magen gebracht wird, so muss es, um sich verbinden zu können, in Lösung gebracht werden, was wohl, wenn auch sehr unvollständig, durch die HCl¹⁾ besorgt wird. Eine Resorption im Magen findet nicht statt; Macallum, W. Hall,

Hochhaus, Quincke und Gaule haben die Resorption ausschliesslich in das Duodenum localisirt; wenigstens konnten sie in der Dünndarmwand mikroskopisch das Eisen nicht mehr nachweisen. Der Grund für dieses Verhalten der Resorption kann nach jenen Autoren ein zweifacher sein: es kann den Zellen des Duodenums diese spezifische Eigenschaft zukommen, oder aber es wird unter dem Einfluss des Schwefelwasserstoffs das Eisen gefällt und dadurch unresorbirbar gemacht. Hochhaus und Quincke neigen mehr zu der ersten, Hall mehr zu der zweiten Ansicht. Die erste Anschauung erscheint doch etwas schwach begründet; denn wenn wir auch viele Resorptionsvorgänge im Darm sicher nur durch Zellthätigkeit erklären können, und die physikalischen Theorien nicht immer genügen, so glaube ich doch, dass in diesem Fall mehr die Beschaffenheit des Darminhaltes und vor allem die Resorptionsfähigkeit des Materiales das Maassgebende sein dürfte. Es wäre diese localisirte Resorption ein ganz ohne Analogon dastehender biologischer Vorgang, für dessen Erklärung wir auch keinerlei anatomische Grundlage hätten.

Ich habe versucht, die Frage durch folgende Experimente zu entscheiden.

Versuch 4. Mittlerer Hund erhält nach einer Dosis Ricinus 5 Tage lang Milch. Am 10. Mai wird der Hund nüchtern narkotisirt, die Bauchhöhle eröffnet und eine Dünndarmschlinge doppelt abgebunden. In das abgebundene Stück wird eine Lösung von Ferrat. natr. solubl. unter vorsichtiger Umschnürung der Canüle injicirt. Die Bauchwunde wird wieder sorgfältig vernäht. Nach einer Stunde hat sich der Hund vollkommen erholt; nach 5 Stunden wird er durch Verbluten getödtet, der Darm sorgfältig vom Mesenterium abgetrennt, mit destillirtem Wasser abgespritzt, die abgebundene Schlinge eröffnet und der Inhalt vollständig abgewaschen. Der Beginn des unterbundenen Stückes lag 40 cm unterhalb des Pylorus und hatte eine Länge von 35 cm. Ein gleich langes Stück Darm wurde zur Controle ebenfalls eröffnet und der Inhalt gesammelt.

Eingespritzt wurden 56,0 mg Fe

Wiedergefunden in der Darmschlinge

als FePO_4 0,060 = 44,0 = =

beim Titriren = 45,0 = =

Controldarm enthielt 0,9 = =

Es hat somit eine Resorption von 23 Proc. stattgefunden.

Versuch 5. Mittlerer Hund, ganz in derselben Weise vorbereitet, erhält in die isolirte Darmschlinge ebenfalls eine Lösung von Ferrat. natr. solubl. Im Uebrigen Versuch ganz wie Nr. 4. Die Darmschlinge hatte eine Länge von 50 cm, ihr Anfang lag 60 cm unterhalb des Pylorus.

1) Von Ferr. reduct. werden z. B. durch 2 pro mille HCl enthaltenden Magensaft bei 40° in 2 Stunden 0,098 Proc. gelöst (Düsterhoff).

Eingespritzt wurden 84,0 mg Fe

In dem Darmstücke wiedergefunden

als FePO_4 0,1968 = 72,8 = =

beim Titiren = 73,0 = =

Controldarm enthielt 4,5 = =

Es waren also 19,7 Proc. Eisen resorbirt worden.

Es geht somit den Epithelzellen des Dünndarmes mit Sicherheit die Fähigkeit, organisch gebundenes Eisen zu resorbiren, nicht ab. In Bezug auf das anorganische Eisen liegen dieselben Versuche mit negativem Resultat von Voit vor. Das Eisen ist daher in dieser Verbindung zunächst wenigstens im Dünndarm nicht resorbirbar.

Durch eine energische Einwirkung der in den Darm ergossenen Secrete — Pankreas und Galle — könnten allerdings auch kleinere Mengen von Ferratin im Darm so verändert werden, dass sie nicht resorbirt werden, wie folgender Versuch zeigt.

Versuch 6. Es wird eine Lösung von Ferrat. natr. solubl. circa 2,5 g mit $\frac{1}{2}$ Rinderpankreas und etwas Galle bei neutraler Reaction 8 Stunden lang im Brütöfen verdaut. Die schwarzbraune Flüssigkeit wird sodann abfiltrirt, auf dem Wasserbade eingeeengt, in der Lösung das Fe bestimmt und 45 ccm davon einem auf die oben angegebene Weise präparirten Hunde in eine isolirte Dünndarmschlinge injicirt. Länge des abgebundenen Stückes 40 cm. Beginn 55 cm unterhalb des Pylorus. Bei der Eröffnung der Schlinge fiel sofort auf, dass die vorher gleichförmige Flüssigkeit in schwarzen Flocken ausgefällt war, die nur Schwefeleisen sein konnten.

Eingespritzt waren 42,2 mg Fe

Wiedergefunden in der Darmschlinge

als FePO_4 0,1210 g = 44,6 = =

beim Titiren = 44,2 = =

Controldarm enthält 1,5 = =

Es decken sich somit nach Abzug des Befundes im Controldarm die wiedergefundenen Mengen mit den eingegebenen vollständig, somit keine Resorption. So erklärt es sich auch, dass ein Theil des mit der Nahrung in Form von Ferratin zugeführten Eisens nicht zur Resorption gelangt.

In den Versuchen mit anorganischem Eisen hat man sich daher die Sache wohl folgendermaassen vorzustellen: Das gelöste Eisen verbindet sich im Magen mit dem Eiweiss zu einfachen Albuminaten, d. h. zu einer salzartigen, anorganischen Bindung, und zwar erfolgt wegen des basischen Charakters des Eiweiss gegenüber der HCl die Bildung von Acidalbuminaten. Diese passiren gelöst den Pylorus, und sowie nun im Duodenum das Eiweiss durch die Fermente zerlegt wird, geht das Fe in Freiheit; dasselbe, quantitativ wohl der vorherrschende Vorgang, wird auch erreicht durch die allmählich eintretende alkalische Secretion der Darmwand und der Galle, durch die das

Acidalbuminat gefällt wird, und zwar erfolgt die Fällung schon bei der Einwirkung der ersten geringen Mengen von Alkali, wenn der gesammte Speisebrei noch intensiv sauer reagirt; ja es erfolgt sogar die vollständige Ausfällung der Acidalbuminate, bevor die Reaction alkalisch geworden ist, welchen Umstand ich wegen der sauren Reaction im Dünndarm von Mensch und Hund besonders hervorhebe. Das bei diesem Vorgang gefällte Eisen wird im weiteren, begünstigt durch den Zustand der frischen Fällung, leicht ein Raub des Schwefelwasserstoffs.

Ein Passus in Beschreibung des Resorptionsvorganges von Gaule hat mich auf folgende Idee gebracht: Er sagt, dass stellenweise das Eisen in fester Form dem Stäbchensaum aufliege; es könnte also möglicher Weise von dem Albuminateisen auf diese Weise etwas in fester, anorganischer Form aufgenommen werden. Dieses Eisen müsste dann auf dem Wege des Transportes, im Sinne der Metastasenbildung Virchow's, und voraussichtlich als unverwerthbares Material weiter geschafft und abgelagert werden. Hochhaus und Quincke nehmen an, dass das Eisen gelöst resorbirt und dann in der Zelle körnig niedergeschlagen werde. Für diese Annahme erbringt aber ihre Arbeit keine Beweise, denn im Darm, wo die Aufnahme, sei es auf diese oder die andere Weise stets nur langsam erfolgt, kann das Eisen durch Schwefelammon stets nur feinkörnig niedergeschlagen werden. Es krankt an diesem Umstand die ganze Methode des mikrochemischen Nachweises: Es ist nicht möglich, zu entscheiden, ob das durch die Reagentien nachgewiesene Eisen als organisch gebundenes, gelöstes Eisen resorbirt worden ist, oder ob es sich einfach um eine Aufnahme fester Partikel gehandelt hat. Ich habe schon angedeutet, dass das auf diese Weise aufgenommene Eisen, falls dieser Vorgang überhaupt zu Recht besteht, kaum in directe Beziehung zur Blutbildung treten kann; es bliebe nur noch die Möglichkeit offen, dass es bei seinem Durchgang durch den Organismus einzelne Organe oder gewisse Functionen günstig beeinflussen könnte.

Aus dem Gesagten geht hervor, dass mir die organische Verbindung mit Eiweiss zur Resorption des Eisens als nothwendig erscheint. Nun tritt im Bezug auf das Kaninchen Gaule mehr für die Bindung des Eisens an Kohlehydrat ein. Es ist ja natürlich a priori die Möglichkeit dieses Vorganges nicht von der Hand zu weisen, doch scheinen mir seine Versuche auch eine andere Deutung zuzulassen.

Die Bemerkung seinerseits, dass nach Eingabe von Eisenchlorid im Magenfiltrat kein Eisen nachzuweisen sei, hat mich nach den Erfahrungen, die ich bei künstlicher Magenverdauung gemacht, über-

rascht. Ich habe daher die Versuche wiederholt, indem ich 2 Kaninchen je 40 mg Fe als Eisenchloridlösung eingab und sie 2 $\frac{1}{2}$ und 3 Stunden darauf tötete. Der Mageninhalt stellte stets eine feste Masse dar, die mit reichlich kaltem Wasser zu einem dünnen Brei angerührt im Filtrat mit Schwefelammon eine sofortige grüne Färbung gab; noch stärker wurde die Reaction, wenn man den Mageninhalt mit 2 mille HCl einige Zeit stehen liess, mit Schwefelammon trat dann im Filtrat ein Niederschlag auf. Es handelt sich hierbei wohl darum, dass aus der compacten Speisemasse das Eisen schwerer wieder in Lösung geht. Durch diese Behandlung ist eine Invertirung der Kohlehydrate ausgeschlossen, andererseits aber ist das stärkere Auftreten der Reaction nach Kochen mit verdünnter HCl, wie es Gaule beschreibt, kein sicherer Beweis für die Bindung an Kohlehydrat, denn dadurch können auch die Eiweisskörper zersetzt und das an sie gebundene Eisen frei werden. Auf jeden Fall aber lassen sich aus diesen Versuchen am Kaninchen, selbst wenn man die ausschliessliche Bindung an ein Kohlehydrat zugiebt, keine allgemeinen Schlüsse ziehen, denn das Kaninchen weicht in der Wahl seiner Nahrung und der Art des Magenchemismus zu viel vom Menschen ab. Ich habe daher mit 2 Hunden folgenden Versuch angestellt: Nach 24 stündigem Fasten erhielt jeder derselben einen Brei aus Amylum, Rohrzucker, Traubenzucker und destillirtem Wasser. Zu dieser Mischung bekam der eine eine Lösung von Eisenchlorid, (60 mg Fe) der andere Ferr. lact. (40 mg Fe) 3 Stunden nach der Eingabe wurden die Thiere durch Verbluten getötet und der Darm mikroskopisch untersucht. Bei dem Hunde der Ferr. lact. bekommen hatte, gab der Zottenraum deutliche Reaction, dagegen liess sich weder mit Schwefelammon, noch mit Ferrocyankalium in den Epithelien des Duodenums und des Dünndarmes Eisen nachweisen. Bei dem anderen Hunde lagen stellenweise an der Zottenbasis grössere Schollen oder Häufchen von Körnern, welche die Eisenreaction gaben; dagegen konnte ich auch hier keines in den Epithelien nachweisen, so dass mir der Weg, auf dem dasselbe dort hingelangt war, unklar blieb; vielleicht dass doch das Eisenchlorid eine stellenweise Aetzung verursacht hatte. Es scheint mir daher die organische Bindung von Eisen an Kohlehydrat und eine Resorption dieser Verbindung bis auf Weiteres noch nicht festgestellt.

Was die weiteren Schicksale des von den Epithelien aufgenommen Eisens anlangt, so scheint mir am wahrscheinlichsten, dass die Aufnahme durch die Blutbahn erfolge, wenigstens sprechen die bisherigen Versuche, bei denen vergeblich das Eisen im Chylus ge-

sucht wurde, dagegen sich im Serum der Mesenterialvenen nachweisen liess, für diesen Weg.

Wenn demnach in den Versuchen von Hochhaus, Quincke und Gaule der Aufnahme des Eisens in körniger Form eine biologische Bedeutung nicht zugesprochen werden kann, so fragt es sich immerhin, ob nicht aus dem anorganischen Eisen im Darmkanal kleine Mengen Ferratin entstehen können, welche dann wie das in der Nahrung enthaltene oder künstlich zugesetzte Ferratin verwerthet werden. Diese Frage kann nur durch längerdauernde Fütterungsversuche entschieden werden, da die dabei in Betracht kommenden täglichen Mengen, wie die quantitativen Resorptionsversuche mit anorganischem Eisen lehren, zu klein sein müssen, um auf chemischem Wege quantitativ bestimmt werden zu können. Woltering hat versucht, die Frage in der Weise zu entscheiden, dass er Kaninchen anorganisches Eisen eingab, und aus dem höheren Eisengehalt der Leber bei den Thieren, die Eisen erhalten hatten, sowie aus dem rascheren Wiederansteigen der Blutkörperchenzahl nach Blutentziehung schloss er auf Resorption und Assimilation des Eisens. Diese Versuche können deshalb keine Beweiskraft beanspruchen, weil es sich um ausgewachsene Thiere handelte, und wir erstens nie wissen, wie gross der Eisengehalt der Leber ist, da auch der Hämoglobingehalt nie einen diesbezüglichen Schluss gestattet, und weil zweitens die Regeneration des Blutes nach Aderlässen ein solch ausgesprochen individueller Vorgang ist, dass alle daraus hergeleiteten Schlüsse als unsicher bezeichnet werden müssen. Ich hatte ursprünglich vorgehabt, Versuche auch in dieser Richtung zu unternehmen, habe mich aber bei Vorprüfungen überzeugt, dass sowohl bei Hunden als Kaninchen, die dasselbe gewöhnliche Futter erhielten, die Schwankungen in der Regeneration des Blutes nach Aderlässen viel zu gross und zu regellos waren, als dass man dieselbe bei Eisenfütterung hätte als Maassstab für die Assimilation verwenden dürfen. Was den Versuch von Kunkel anbelangt, der an zwei jungen Hunden desselben Wurfes ausgeführt wurde, so ist durch denselben eine Aufnahme des im Liquor ferri albuminati gereichten Eisens als sicher anzusehen, da die Differenz im Eisengehalt der Leber bei dem mit Eisen gefütterten Hunde viel zu gross ist, um auf andere Weise erklärt werden zu können. Allein im Liquor ferri albuminati bildet sich stets unter der Einwirkung des in der Flüssigkeit enthaltenen Alkalis eine gewisse Menge Ferratin.

Ich hielt es deshalb für angezeigt, in etwas grösserem Maassstabe angelegte Versuche vorzunehmen, um festzustellen, ob auch das anorganische Eisen im obigen Sinne eine Assimilation erfährt.

Ich hatte zuerst versucht, an künstlich entbluteten Fröschen, die verschiedene Fe-Präparate erhalten hatten, mich etwas über die Sache zu orientiren, doch waren die Resultate unbefriedigend. Desgleichen gelang es mir auch nicht bei schwangeren Kaninchen, denen ich Eisen eingab, eine Steigerung des Hämoglobins und des Eisengehaltes in der Leber bei den Foeten auf chemischem Wege nachzuweisen. Ich führe dies nur deshalb an, weil es mir eine Stütze der Bunge-schen Theorie zu sein scheint; denn wahrscheinlich ist die Leber des Foetus schon so eisenreich, dass sich der Organismus als teleologisch unnütz gegen eine weitere Ablagerung in derselben sträubt. Es sind solche Versuche über die Assimilation deswegen so äusserst schwierig und in einwurfsfreier, klarer Weise anzustellen, weil der der Eisenzufuhr beraubte Organismus mit unglaublicher Oekonomie die geringen Mengen, die ihm natürlich nie ganz entzogen werden können, ausnutzt. Wir begegnen bei den Pilzen einem schönen Analogon dieser biologischen Tendenz; denn bei aller Sorgfalt, die Molisch auf die Eisenfreiheit seiner Nährböden verwendete, enthielten die allerdings nur spärlich darauf wachsenden Pilze doch stets Eisen, das sie sich demnach aus den unvermeidlichen Verunreinigungen zusammengesucht hatten. Es grenzte für mich oft ans Unverständliche, wie Hunde in eisenfreiem Käfig, bei eisenarmer Kost und Blutentziehungen, sich so lange Zeit im Eisengleichgewicht halten konnten, insofern die normale Blutbeschaffenheit dasselbe zum Ausdruck bringt.

Es schien mir deshalb nichts übrig zu bleiben, als den in jeder Hinsicht grosse Anforderungen stellenden Versuch mit jungen Hunden durchzuführen. Man hat es dabei mit Thieren zu thun, die bei gleichem Anfangseisenbestand einem fortgesetzten gleichmässigen, physiologischen Eisenverbrauch durch das Wachsthum ausgesetzt sind, so dass man bei lange genug fortgesetztem Versuche einem dem natürlichen Vorgang am nächsten stehenden Verlauf erhalten muss.

Ich suchte lange Zeit, bis es mir endlich gelang drei trächtige schwangere Hündinnen zu kriegen, die fast zur gleichen Zeit werfen mussten. Die Jungen kamen am 9., 12. und 14. Februar zur Welt, bei 2 Würfen waren sie annähernd von derselben Grösse, bei dem dritten bedeutend kleiner. Von diesem Letzteren wurden 2 Stück 16 Stunden nach der Geburt in Aethernarkose durch Verbluten getötet, die Lebern mit 0,7 proc. NaCl-Lösung blutleer gespült und sodann das Eisen darin bestimmt.

Von den beiden anderen Würfen stammten zusammen 9 Junge; dieselben wurden folgendermaassen bezeichnet.

Wurf A.	Wurf B.
1	1
2	2
3	3
4	4
	5

Die Jungen desselben Wurfs waren unter sich gleich entwickelt, die von Wurf A etwas kleiner als die von B. Die Hunde wurden nun zunächst 5 Wochen lang ausschliesslich von der Mutter ernährt. Am 20. März wurden sie sämmtlich den Müttern abgenommen und folgendermaassen in 3 Gruppen vertheilt.

Gruppe I.	Gruppe II.	Gruppe III.
Hund B. 1	Hund B. 3	Hund A. 3
„ B. 2	„ B. 4	„ A. 4
„ A. 1	„ A. 2	„ B. 5

Jede Gruppe wurde in einem Holzkäfig untergebracht, der täglich gereinigt wurde. Als Nahrung erhielten sie ausschliesslich Milch, die genau abgemessen, gleichmässig 3 mal des Tages gereicht wurde. Während der warmen Jahreszeit wurde die Milch auf Eis gehalten und vor der Fütterung kurz erwärmt; die Geschirre waren alle frisch glasirt. Durch die genaueste Ueberwachung ist es trotz der diffieilen Objecte gelungen, den Versuch von Anfang bis zu Ende ohne Störung durchzuführen. Anfangs erhielten die 9 Hunde zusammen 6 Liter Milch, welche Menge im Lauf der Zeit auf 9 Liter gesteigert wurde, so dass jedenfalls eine genügende Nahrungsmenge zugeführt wurde.

Gleich vom 1. Tage an (20. März) erhielt nun:

Gruppe I, zusammen pro Tag 35 mg Fe in Form von Ferratin, in der Milch gelöst.

Gruppe II, zusammen pro Tag 35 mg Fe in Form von Ferr. lact., in der Milch gelöst.

Gruppe III, ausschliesslich Milch.

Nach Analogie der Untersuchungen von Bunge an saugenden Meer-schweinchen und Kaninchen war mit Rücksicht auf die vierwöchentliche Lactationsperiode der Hunde eine frühere Eisenverarmung der Leber und demgemäss auch eine Aenderung der Blutbeschaffenheit nicht zu erwarten. Dagegen durfte man annehmen, dass, wenn der Eisenvorrath nach dieser Zeit wirklich aufgebraucht war, und nun bei sonst absolut gleicher Nahrung und gleichem Verhalten medicamentös bei den einen dasselbe gereicht wurde, bei den anderen nicht, sich im Verlauf von weiteren 4 Wochen wohl ein Unterschied ergeben musste, eine Voraussetzung, die auch ihre Bestätigung fand. Es

wurden daher am 20. April von sämtlichen Hunden aus der Oberlippe Blutproben entnommen; die Bestimmung des Hämoglobingehaltes geschah nach der Methode von Gowers mittelst einer von mir für diesen Zweck hergestellten Scala, worin der Anfangshämoglobingehalt der Thiere, 2 Tage nach der Geburt gemessen gleich 100 angesetzt war; gleichzeitig wurden die Thiere auch gewogen.

20. April. Gruppe I.		Gruppe II.	
B 1.	2500 g 96 Proc. Hb	B 3.	2785 g 95 Proc. Hb
B 2.	3368 g 94 " "	B 4.	3040 g 97 " "
A 1.	3187 g 94 " "	A 2.	3205 g 94 " "
Gruppe III.			
B 5.	3270 g 78 Proc. Hb		
A 3.	2193 g 81 " "		
A 4.	1020 g 51 " "		

Im Benehmen der Hunde war absolut kein Unterschied wahrzunehmen, nur A 4 war sichtlich zurückgeblieben.

Am 9. Mai wurden Wägung und Blutbestimmung wiederholt.

Gruppe I.		Gruppe II.	
B 1.	3005 g 95 Proc. Hb	B 3.	3185 g 92 Proc. Hb
B 2.	4068 g 93 " "	B 4.	3695 g 95 " "
A 1.	3687 g 91 " "	A 2.	3805 g 93 " "
Gruppe III.			
B 5.	3870 g 66 Proc. Hb		
A 3.	2943 g 67 " "		
A 4.	1275 g 31 " "		

Die Eisendosis bei Gruppe I und II wird auf 40 mg pro Tag erhöht; bei Gruppe III fällt bereits starke Blässe der Schleimhäute auf.

23. Mai. Gruppe I.		Gruppe II.	
B 1.	3205 g 98 Proc. Hb	B 3.	3695 g 87 Proc. Hb
B 2.	4950 g 94 " "	B 4.	4570 g 94 " "
A 1.	4275 g 90 " "	A 2.	4450 g 95 " "
Gruppe III.			
B 5.	4680 g 45 Proc. Hb		
A 3.	3965 g 40 " "		
A 4.	1700 g 28 " "		

Am 27. Mai wird aus jeder Gruppe ein Hund zum Zweck der Eisenbestimmung getötet. Die Zahlen sind in der Tabelle zusammengestellt.

Versuch 7. Hund B 2, wird 2 Stunden nach der letzten Eisenmahlzeit in Aethernarkose durch Verbluten getötet. 100 ccm Blut aus der Carotis zur Fe-Bestimmung aufgefangen. Der Hund macht den Eindruck eines wohlgenährten, blutreichen Thieres. Die Leber wird mit

0,7 proc. NaCl-Lösung ausgespült in destillirtem Wasser abgewaschen, mit Fliesspapier getrocknet, feucht gewogen, bei 110° getrocknet und in toto zur Fe-Bestimmung verwendet. Der filtrirte Mageninhalt giebt reichliche Eisenreaction; desgleichen der ganze Inhalt des Dünndarmes; die Reaction der Schleimhaut am stärksten im Duodenum.

Versuch 8. Hund B 3. In derselben Weise getödtet; bei der Inspection an den Organen kein Unterschied gegen B 2 wahrzunehmen, dagegen giebt Leber und Milz eine bedeutend schwächere Eisenreaction. In Magen und Darm derselbe Befund.

Versuch 9. Hund A 4. In derselben Weise getödtet; es fällt die stärkere Entwicklung des Fettpolsters und die intensive Blässe der Organe auf. Im Magenfiltrat keine Reaction mit Schwefelammon; die Darm-schleimhaut, sowie der Inhalt geben stellenweise eine schwache Grünfärbung, nirgends eine deutliche Reaction; Leber und Milz geben keine Grünfärbung.

Versuchsthier	In 100 cem Blut	Leber
2 neugeborene Hunde		Feucht 22,25 g, trocken 4,05 g, Eisengehalt als $\text{FePO}_4 = 13,6$ mg $= 5,0$ mg Fe, auf 100 Trockensubstanz $= 123$ mg Fe.
Hund B. 2	Als FePO_4 0,1076 g $= 39,8$ mg Fe, titirt $= 40,5$ mg Fe.	Feucht 228,55 g, trocken 55,41 g, Eisengehalt als $\text{FePO}_4 = 37,8$ mg 13 mg Fe, auf 100 Trockensubstanz 23,4 mg Fe.
Hund B. 3	Als FePO_4 0,1116 g $= 41,2$ mg Fe, titirt $= 41,7$ mg Fe.	Feucht 160,04 g, trocken 40,42 g, Eisengehalt titirt 4,2 mg Fe, auf 100 Trockensubstanz 10,4 mg Fe.
Hund A. 3	Als FePO_4 0,05580 g $= 20,6$ mg Fe, titirt $= 21,0$ mg Fe.	Feucht 213,0 g, trocken 57,82 g, Eisengehalt titirt 0,8 mg Fe, auf 100 Trockensubstanz 1,4 mg Fe.

Am 14. Juni wurden die übrig gebliebenen Hunde nochmals gewogen und das Hb bestimmt.

Gruppe I.

B 1. 3930 g 99 Proc. Hb

A 1. 5550 g 93 " "

Gruppe II.

B 4. 5520 g 99 Proc. Hb

A 2. 5600 g 94 " "

Gruppe III.

B 5. 5570 g 35 Proc. Hb

A 4. 2740 g 24 " "

Am 16. Juni wurden dem Hund B 5 70 cem Blut entzogen, dieselben ergaben als FePO_4 0,0312 g $= 11,5$ mg Fe, also auf 100 cem Blut $= 16,3$ mg Fe.

Aus den Wägungen der Thiere ergibt sich mit Sicherheit, dass die in der Milch gereichte Nahrung völlig genügte, dagegen geht aus den Hb-Bestimmungen und den Analysen hervor, dass der Eisen-

gehalt der Milch zur Blutbildung nicht ausreicht; dass dagegen durch Zusatz von organischem oder anorganischem Eisen dieselbe in ein vollkommenes Nahrungsmittel verwandelt wird, und zwar scheint hinsichtlich der Assimilation des Eisens, d. h. seiner Verwendung zur Blutbildung zwischen den anorganischen und organischen Präparaten kein Unterschied bemerkbar; bezüglich der Resorption dagegen scheint ein solcher wohl zu existiren, wie sich aus dem Vergleich der Eisenbestimmung der Lebern von Hund B 2 (Ferratin) und Hund B 3 (Ferr. lact.) ergibt. Dieses Verhalten ist nach meiner Darlegung des Resorptionsvorganges leicht verständlich. Nimmt man die Gewichtszunahme der Hunde von der Geburt ab zu durchschnittlich 3,5 kg an, und berechnet man den Eisenbedarf auf 1 kg zu 0,044 Fe, so folgt daraus, dass die Thiere zur Deckung ihres Wachstums 0,156 Fe brauchten. Nun erhielten sie mit der Milch, wenn man nach Bunge auf 1 Liter Milch 0,0044 Fe₂O₃ rechnet, 0,152 Fe zugeführt, wovon wir höchstens $\frac{2}{3}$ als resorbiert annehmen können, so dass 0,056 Fe ungedeckt bleiben, die also aus dem medicamentös gereichten Eisen beschafft werden mussten. Diese Menge entspricht aber einer täglichen Aufnahme von nicht ganz 1 mg Fe, wozu vielleicht noch 1 mg kommt zur Bestreitung des täglichen Eisenstoffwechsels, wie aus meinen früheren Untersuchungen an Milhhunden hervorgeht. Dass wirklich nur so geringe Mengen zur Resorption gelangten, dafür spricht auch der Befund von Versuch 7 und 8, wo bei der geringen Zufuhr von 10 mg Fe doch eine so grosse Menge im Dünndarm wiedergefunden wird. Für die geringe Resorption spricht vielleicht auch der Umstand, dass man bei Chlorosen oft so lange Zeit Eisen verabreichen muss. Ob nun die von den erwähnten Autoren mikroskopisch gefundenen Eisenmengen sich gerade auf diese geringen Quantitäten beziehen, oder ob dabei auch noch die Aufsaugung der festen Partikel mit in Betracht kommt, dass lässt sich, wie oben erwähnt, nicht entscheiden. Diese geringe Resorption ist vielleicht bei Beurtheilung der negativen Resultate, gewonnen auf dem Weg der chemischen Analyse, auch mit in Betracht zu ziehen, und war es deshalb um so wichtiger, diese Frage einmal durch einen ausgedehnteren Ernährungsversuch zu entscheiden. Das Verhältniss der Eisenmenge in der Leber der neugeborenen Hunde, zu der der Eisenhunde entspricht den von Zaleski dafür aufgefundenen Zahlen; nach ihm soll der Eisengehalt der Leber des neugeborenen Hundes zu dem des Erwachsenen sich verhalten wie 9—5 : 1.

Die von mir gewählten Eisenmengen, 10—13 mg pro Thier und Tag, sind so gering, dass jede andere Erklärung der günstigen

Wirkung ausser der durch Assimilation z. B. durch spezielle Darmwirkung oder dergl. ausgeschlossen ist, und ist somit durch diesen Versuch unbestreitbar der Beweis erbracht, dass aus dem anorganisch gereichten Eisen zunächst Ferratin und dann Hämoglobin gebildet werden kann. Die Thatsache, dass sich Hund B 3 trotz des geringen Eisenvorrathes in der Leber (vergl. auch die in Versuch 8 schon angegebene geringere Reaction von Milz und Leber auf Schwefelammon) doch im normalen Hb-Gehalt erhielt, beweist, wie vorzüglich die Regulationsapparate des Organismus functionieren, und wie das Hauptgewicht stets auf constante Zusammensetzung des circulirenden Nährmaterials gesetzt wird, — ein Analogon der Wanderung des Glykogens von der Leber zum Muskel. Es ist der Organismus bei zu wenig Eisenzufuhr von aussen oder bei Blutentziehung stets bestrebt, auf Kosten des Eisenvorrathes der Organe seinen Blutbestand normal zu erhalten, und dürfte diese Erscheinung vielleicht dazu angethan sein, irgendwelches Licht auf die Aetiologie der Chlorose zu werfen, bei der die Verhältnisse mit Rücksicht auf die angegebene Tendenz vielleicht gerade umgekehrt liegen.

Literaturverzeichniss.

- A. Macallum, On the absorption of iron in the animal body. *Journal of Physiology* 1894. p. 186.
 W. Hamburger, Ueber die Aufnahme und Ausscheidung des Eisens. *Zeitschr. f. physiol. Chemie* 1878. Bd. II. S. 191.
 Gottlieb, Beiträge zur Kenntniss der Eisenausscheidung durch den Harn. *Archiv f. exp. Path. u. Pharm.* 1890. Bd. XXVI. S. 139.
 Damaskin, Arbeiten des pharmakologischen Institutes zu Dorpat. Bd. VII. S. 40.
 Kumborg, Arbeiten des pharmakologischen Institutes zu Dorpat. Bd. VII. S. 69.
 H. Hochhaus und Quincke, Ueber Eisenresorption und Ausscheidung im Darmkanal. *Archiv f. exp. Path. u. Pharm.* 1896. Bd. XXXVII. S. 159.
 A. Düsterhoff, Ueber den Einfluss der Eisenpräparate auf die Magenverdauung. Dissert. Berlin 1882.
 F. Voit, Beiträge zur Frage der Secretion und Resorption im Dünndarm. *Zeitschrift f. Biologie* 1892. Bd. XXIX. S. 325.
 Gaule, Ueber den Modus der Resorption des Eisens und das Schicksal einiger Eisenverbindungen im Verdauungskanal. *Deutschemed. Wochschr.* 1896. S. 289.
 Woltering, Ueber die Resorbirbarkeit der Eisensalze. *Zeitschr. f. physiol. Chem.* 1895. S. 186.
 Kunkel, Blutbildung aus anorgan. Eisen. *Pflüger's Archiv* 1895. Bd. LXI. S. 595.
 Laudenbach, Ueber die Betheiligung der Milz bei der Blutbildung. *Centralblatt f. Physiol.* 1895. Bd. IX. Nr. 1.
 Bunge, Ueber die Aufnahme des Eisens in den Organismus des Säuglings. *Zeitschrift f. physiol. Chemie.* Bd. XIII. S. 399.
 Bunge, Eisentherapie; Verhandlg. des Congresses für innere Medicin 1895. S. 133.
 Hall, Ueber das Verhalten des Eisens im thierischen Organismus. *Du Bois' Arch.* 1896. S. 49.
 Molisch, Die Pflanze in ihrer Beziehung zum Eisen. Jena 1892.
 Zaleski, Studien über den Eisengehalt der Leber. *Zeitschrift f. physiol. Chemie.* Bd. X. 1896. S. 453.