

Werk

Titel: Die Funktion der Milz

Autor: Asher, Leon

Ort: Berlin

Jahr: 1917

PURL: https://resolver.sub.uni-goettingen.de/purl?34557155X_0005|log521

Kontakt/Contact

Digizeitschriften e.V.
SUB Göttingen
Platz der Göttinger Sieben 1
37073 Göttingen

✉ info@digizeitschriften.de

DIE NATURWISSENSCHAFTEN

Herausgegeben von

Dr. Arnold Berliner und Prof. Dr. August Pütter

Fünfter Jahrgang.

26. Oktober 1917.

Heft 43

Die Funktion der Milz.

Von Prof. Dr. Leon Asher, Bern,
Direktor des physiologischen Instituts der Universität.

Unser Wissen über die Funktion der Milz war bis vor kurzem ein sehr geringes, so daß die Lehre von der Milz in den gebräuchlichen Lehrbüchern der Physiologie nicht mit Unrecht stiefmütterlich behandelt werden konnte. Eine Tatsache von sehr großer Bedeutung steht allerdings fest: Die Milz kann ohne Gefahr für das Leben vollständig operativ entfernt werden, und es treten auch bei den unter natürlichen Bedingungen belassenen milzlosen Tieren und Menschen keine offenkundigen Störungen auf, welche auf einen Ausfall bedeutsamer Funktionen der Milz hinzuweisen geeignet wären. Gerade in diesem Tatbestande liegt die Schwierigkeit begründet, um einen gangbaren Weg für die Erkenntnis von Milzfunktionen anzubahnen. Eine weitere Tatsache, die allgemein anerkannt wird, ist die Beteiligung der Milz an der Erzeugung der roten Blutkörperchen im embryonalen Leben. Sobald man aber daran geht, die viel behaupteten Beziehungen zwischen Blutkörperchenbildung und Milzfunktion, Beziehungen, die aus Beobachtungen normaler und pathologischer Vorgänge abgeleitet wurden, näher in das Auge zu fassen, beginnt die Unklarheit und Unsicherheit. Dieselbe beruht wesentlich darauf, daß die Ergebnisse der Experimentaluntersuchungen, auf die entscheidender Wert zu legen ist, einander direkt widersprechen. Mehr als Anhaltspunkte dafür, daß die Milz unter normalen und pathologischen Bedingungen irgendeinen Einfluß auf die Zahl der roten Blutkörperchen und auf die Zahl und Beschaffenheit der weißen Blutkörperchen ausübt, besitzen wir nicht. Vielleicht darf man eine Tatsache, die von *Pugliese* entdeckt worden ist, zu den gesicherten Hinweisen auf eine Milzfunktion rechnen. Derselbe stellte fest, daß bei Exstirpation der Milz in der Galle des Hundes weniger Gallenfarbstoff ausgeschieden wurde, als normal. Die chemische und experimentelle Erforschung hat nun den Beweis geliefert, daß die Gallenfarbstoffe aus dem Farbstoff der roten Blutkörperchen entstehen; deshalb muß mit *Pugliese* der Schluß gezogen werden, daß bei Fehlen der Milz entweder eine verminderte Hämolysen oder ein verminderter Abbau des frei gewordenen Hämoglobins stattfindet.

Der soeben geschilderte Zustand unseres Wissens über die Milz änderte sich, als vom Verfasser dieses Aufsatzes, gemeinschaftlich mit einer Reihe von Mitarbeitern die Beziehungen der

Milz zur Blutbildung von einem neuen Gesichtspunkte aus in Angriff genommen wurden. Einer der Faktoren, der beim Werden und Vergehen der roten Blutkörperchen eine Rolle spielen muß, ist offenbar der Eisenstoffwechsel. Von diesem Gedanken ausgehend, haben *Asher* und *Grossenbacher* zuerst den Eisenstoffwechsel beim normalen und beim milzlosen Hund untersucht, und zwar durch Kotanalysen, da das Eisen fast ausschließlich auf dem Wege des Kotes ausgeschieden wird. Sie fanden, daß sowohl bei Fleischfütterung wie auch im Hungerzustande das milzlose Tier erheblich mehr Eisen ausscheidet als das normale. Auf Grund dieser Resultate sprachen sie die Milz als ein Organ des Eisenstoffwechsels an und, da *Nasse* in der Milz eigenartige eisen-speichernde Zellen nachgewiesen hatte, ließen sie die Milz dazu dienen, Eisen, welches im Stoffwechsel frei wird, dem Organismus zu erhalten. *Zimmermann* benutzte zum Teil die gleichen Hunde wie *Grossenbacher* und konnte deshalb den Nachweis liefern, daß selbst nach 10 und 11 Monaten die entmilzten Hunde mehr Eisen ausscheiden, als die normalen. Die Untersuchungen *Zimmermanns* lieferten beachtenswerte Hinweise zur Genese der vermehrten Eisenausscheidung; denn während künstlich zugeführtes Eisen annähernd in gleicher Weise vom normalen und milzlosen Tiere ausgeschieden wurde, war die Ausscheidung nach experimentell erzeugter Blutkörperchenzerstörung beim milzlosen Tiere etwas größer, bei weitem am größten aber war die Eisenausscheidung beim milzlosen Tier im Vergleich zum normalen, wenn bei beiden durch ungenügende oder fehlende Eiweißnährung ein erhöhter Zerfall von Körpersubstanz herbeigeführt worden war. Die durch die Untersuchungen von *Asher*, *Grossenbacher* und *Zimmermann* begründete Lehre von der Milz als Organ des Eisenstoffwechsels erfuhr eine bedeutsame Bestätigung durch die Untersuchungen über den Eisenstoffwechsel, welche *Rudolph Bayer* in der Garréschen Klinik an splenektomierten und normalen Menschen anstellte. Auch der milzlose Mensch scheidet viel mehr Eisen aus als der normale. Die für die therapeutische Behandlung von milzkrankten Menschen so wichtige Röntgenbestrahlung förderte in *Bayers* Händen weitere Erkenntnisse aufklärender Art über die Beziehungen zwischen Milz und Eisenstoffwechsel, die in folgender tabellarischer Zusammenstellung wiedergegeben werden mögen.

Aus dieser Übersicht möge hervorgehoben werden, daß der milzkranke Mensch (der Myeloiker) nach dem, was wir aus dem Krankheitsbild bis

	Eisenretention		Eisenausscheidung	
	ohne Bestrahlung	nach Bestrahlung	ohne Bestrahlung	nach Bestrahlung
Gesunder Mensch	normal	vermindert	normal	vermehrt
Milzkranker (Zunahme des Eisendepots in der Milz)	vermehrt	vermindert	vermindert	vermehrt (gegenüber dem gesunden Bestrahlten absolut relativ)
Milzloser Mensch (Banti nach Splenektomie)	vermindert resp. 0	vermindert resp. 0	vermehrt	vermehrt (etwas weniger als bei Gesunden, weil die Ausschwemung von Eisendepots fehlt).

jetzt erschließen können, eine in gewissem Sinne mit übermäßiger Funktion begabte Milz besitzt. Dem entspricht es auch, daß sie, sowohl was Eisenretention sowie Eisenausscheidung betrifft, ohne Behandlung genau entgegengesetztes Verhalten veranlaßt, wie wir es beim Menschen ohne Milz sehen. Auch die andere Tatsache, daß die Bestrahlung die Eisenretention mindert, die Eisenausscheidung mehrt, harmonisiert in schönster Weise mit der neuen Auffassung über die Bedeutung der Milz.

Nachdem so zuerst durch die experimentelle Forschung die Rolle der Milz im Eisenstoffwechsel klar gelegt worden war, folgten von morphologischer Seite neue wichtige Feststellungen in der gleichen Richtung. M. B. Schmidt konnte zeigen, daß bei andauernder Eisenentziehung die Leber sämtliches, mikrochemisch nachweisbares Eisen verliert, hingegen der Eisengehalt der Milz sich, wenn auch in geringerer Menge, dauernd erhält; hieraus folgt wiederum, daß das in der Milz enthaltene Eisen ein im Stoffwechsel des Organismus durch Zellzerfall frei werdendes ist, ganz im Gegensatz zu dem in der Leber und an anderen Orten abgelagerten Eisen, welches Depot aus Nahrungseisen darstellt. Fast gleichzeitig führten die umfassenden histologischen und chemischen Untersuchungen von Chevallier diesen Forscher zur Auffassung der Milz als eines Organes, welches im Dienste der Assimilation von Eisen stände.

Im Lichte dieser Erkenntnisse werden jetzt manche sich widersprechende Ergebnisse von Arbeiten, die alle darauf ausgingen, eine Entscheidung über die angebliche Beziehung zwischen Milz und Blutkörperchenbildung herbeizuführen, klar. Während die einen Forscher nach Milzextirpation keine wesentlichen Störungen im Blutbilde beobachten konnten, ja nicht einmal nach größeren Blutentzügen eine Verzögerung der Blutkörperchenregeneration im Vergleich mit normalen Tieren konstatierten, somit folgerichtig zu dem Schluß kamen, daß der Milz keine Be-

deutung bei den zur Blutkörperchenbildung nötigen Funktionen zukomme, hatten andere Forcher in jedem Punkte genau die entgegengesetzten Resultate, womit sie auch die entgegengesetzten Schlußfolgerungen verknüpften. Beide Gruppen von Forschern hatten recht. Der Unterschied in den Ergebnissen röhrt, wie Vogel und Asher zeigen konnten, von dem Unterschied in der Ernährung her. Bei einem eisenarm ernährten Hunde rief die Entfernung der Milz eine starke Verminderung von Blutkörperchenzahl und Hämoglobinmenge hervor, während bei Darreichung von eisenreicher Nahrung eine Rückkehr der Blutkörperchenmenge und des Hämoglobingehaltes zur Norm beobachtet wurde. Dieses Ergebnis ist auch deshalb interessant, weil es deutlich beweist, wie das Fehlen einer sehr wesentlichen Funktion ganz dadurch verdeckt werden kann, und deshalb verborgen bleibt, weil unbekannte Ersatz- und Begleitfunktionen in genügender Weise einzuspringen vermögen. Die Ersatzfunktionen, auf welche hier zum ersten Male ein Hinweis auftritt, sind überhaupt recht wesentliche Faktoren bei dem Versuch, einen vollständigen Überblick über die Funktionen der Milz zu gewinnen.

Das Studium der Kompensationsvorgänge nach Milzextirpation wurde von Sollberger in Angriff genommen. Daß reichliche Eisenernährung die Symptome der fehlenden Milz vollständig verdecken kann, sprach so deutlich für kompensatorische Vorgänge und deutete auf die Mitbeteiligung des Knochenmarkes hierbei in so zwingender Weise hin, daß es geraten erschien, eine experimentelle Prüfung nach dieser Richtung hin vorzunehmen. Zu diesem Zwecke verglich Sollberger die Wirkungen sehr kleiner Blutentzüge am normalen und am milzlosen eisenreich ernährten Kaninchen. Der Gedanke, der ihn dabei leitete, war die Erwägung, daß ein Blutentzug ein Reizmittel für das Knochenmark sei, und man daher auf diese Weise das Funktionieren des Knochenmarkes unter den beiden verschiedenen Bedingungen prüfe. Er beobachtete, daß das Sinken der Hämoglobinmenge und der Blutkörperchenzahl beim milzlosen Tier viel geringer war als beim normalen, ja beim milzlosen Tier kam es überdies nicht allein zu einer rascheren Wiederkehr zum normalen Verhalten, sondern es konnte auch zu einem ausgesprochenen Übersteigen der Norm kommen. Die Erklärung dieser Tatsache ist darin zu suchen, daß nach Entfernung der Milz kompensatorisch eine größere Leistungsfähigkeit des Knochenmarks eintritt. Die Richtigkeit dieser Erklärung, welche auf Grund unseres sonstigen Wissens die nächstliegende ist, wurde überdies neuerdings durch Dubois dadurch gestützt, daß derselbe nach Milzextirpation die dauernde Abgabe unreifer Formen von Blutkörperchen, die aus dem Knochenmark stammen, nachweisen konnte, eine Beobachtung, die vorher schon von anderen Autoren gelegentlich ge-

macht worden war, ohne daß dieselben diese Erscheinung in den Zusammenhang der jetzt erkannten Verhältnisse einzureihen in der Lage waren.

Selbst bei einem größeren Blutentzug bleibt das geschilderte Verhalten erkenntlich. Die soeben gegebene Deutung wurde von Sollberger noch weiter dadurch bestätigt, daß er die Erscheinungen verfolgte, welche nach subkutaner Injektion von gelinden Dosen von Cyanwasserstoff eintreten. Auch dieses Mittel dient in der Experimentalforschung, innerhalb von zulässigen Grenzen, zur Erzeugung von Sauerstoffmangel. Nach subkutaner Injektion von aqua amygdalarum amarum in einer Konzentration, die 1 bis 2 mg Cyan enthält, reagiert das normale Tier mit starker Dyspnoe und mit Verminderung der Hämoglobinmenge und der Blutkörperchenzahl. Das milzlose Tier hingegen reagiert bei den gleichen Dosen überhaupt nicht mit sichtbaren Symptomen des Sauerstoffmangels, es sinkt bei ihm Hämoglobinmenge und Blutkörperchenzahl viel weniger, und die Tendenz zur Wiederherstellung ist viel größer. Die von Sollberger gefundene unterschiedliche Wirkung des experimentellen Sauerstoffmangels nach Injektion von Cyanwasserstoff wurden neuerdings von Marcel Dubois im Berner physiologischen Institut erneut bestätigt.

Es galt nun, die neu gewonnene Einsicht in den Zusammenhang von Milz und Knochenmarksfunktion dadurch zu vertiefen, daß auch andere funktionelle Beziehungen daraufhin geprüft wurden, ob sie sich in die entwickelte Vorstellung einfügen lassen. Bekanntlich gestatten die Verhältnisse der im Blute kreisenden weißen Blutkörperchen ein Urteil darüber, ob das Knochenmark in einem normalen oder nicht normalen Zustand sich befindet, denn bestimmte weiße Blutkörperchenarten entstammen histogenetisch dem Knochenmark. Hierauf fußend konnte M. Dubois feststellen, daß nach Entfernung der Milz eine Zunahme derjenigen weißen Blutkörperchenarten eintrat, die man als Knochenmarks-elemente aufzufassen gewohnt ist, und hierdurch erbrachte er einen neuen Beweis dafür, daß tatsächlich eine vermehrte Knochenmarktätigkeit nach Milzextirpation auftritt. Auch die Erzeugung von experimenteller Anämie durch subkutane Injektion von salzaurem Phenylhydrazin führte zu genau dem gleichen Ergebnis, denn bei milzlosen Tieren vermehrten sich die weißen Knochenmarks-elemente im Blut infolge des Eingriffes viel stärker als beim normalen Tiere. Es trug nun viel zur Aufklärung des eigentümlichen Zusammenwirkens von Milz und Knochenmark bei, daß M. Dubois gleichzeitig die Beziehungen von Schilddrüse und Knochenmark in das Bereich seiner Untersuchungen zog. Man weiß aus sehr zahlreichen Forschungen über die Funktion der Schilddrüse, daß dieselbe einen großen Einfluß auf das Wachstum der Knochen des jugend-

lichen Tieres besitzt. Es war daher auch zu erwarten, daß geeignete Methoden in der Lage sein würden, zu enthüllen, inwieweit beim erwachsenen Tiere zwischen Schilddrüse und Knochenmark ein Zusammenwirken besteht. Die von M. Dubois durchgeföhrte Untersuchung der relativen Mengenverhältnisse der einzelnen weißen Blutkörperchenarten ist nun gerade die Methode, welche den geforderten Ansprüchen entspricht. Er fand, daß sowohl die Entfernung der Schilddrüse wie auch die Erzeugung von Sauerstoffmangel und experimenteller Anämie beim schilddrüsenlosen Tier das Bluthild in dem Sinne verändert, wie es eine Herabsetzung der Knochenmarkfunktion mit sich bringen muß. So sehen wir den interessanten Tatbestand, daß zwei Organe, von denen früher gar kein funktioneller Zusammenhang bekannt war, in inniger Beziehung zueinander stehend dadurch erkannt werden konnten, daß ihr Zusammenwirken mit einem dritten Organ-system klar-gelegt wurde. Sowohl die Milz wie auch die Schilddrüse wirken beide auf das Knochenmark ein, und zwar in einem antagonistischen Sinne, indem bei Vorhandensein der Milz sowohl die hämapoetische Funktion, wie auch die in Bildung von weißen, als Knochenmarks-elemente bezeichneten Blutkörperchenarten bestehende Leistung des Knochenmarks eine gewisse Hemmung erleidet, während die Schilddrüse ihrerseits entgegengesetzt, nach diesen Kriterien beurteilt, im Sinne einer Erregung des Knochenmarks wirkt. Es geht hieraus hervor, was man zu erwarten hat, wenn eines der beiden Organe entfernt wird. Diese sehr einfachen ableitbaren Erwartungen wurden, wie wir gesehen haben, in den Versuchen von M. Dubois gefunden. Es darf ferner aus dem antagonistischen Verhalten von Milz und Schilddrüse in bezug auf das Knochenmark gefolgert werden, daß unter normalen Bedingungen die beiden genannten Organe auf das dritte Organ-system einen regulierbaren Einfluß ausüben. Diesen regulierenden Einfluß konnte M. Dubois in einer eigenartigen experimentellen Weise gewissermaßen durch Umkehr der normalen Verhältnisse zum Ausdruck kommen lassen. Der Pharmakologe Mansfeld hatte die interessante Beobachtung gemacht, daß nach der Entfernung der Schilddrüse gewisse sehr ausgesprochene Symptome des Sauerstoffmangels nicht mehr auftreten. Er hatte hieraus den Schluß gezogen, daß die Schilddrüse der Ort sei, wo der Sauerstoffmangel seinen Angriffspunkt besitzt. Ohne vorerst auf diese Auffassung hier einzutreten, muß zugestanden werden, daß die tatsächlichen Beobachtungen von Mansfeld sich unschwer, wie M. Dubois zeigte, bestätigen lassen. Aber Dubois konnte andererseits zeigen, daß bei Tieren, denen sowohl die Schilddrüse wie auch die Milz extirpiert worden war, die Folgen des Sauerstoffmangels genau so gut beobachtbar wurden, wie bei einem normalen Tiere. Es leuchtet ein, daß diese Tatsache darauf hinweist, daß nicht etwa mit dem

Fehlen der Schilddrüse der Ort entfernt worden ist, wo der Sauerstoffmangel angreift, sondern daß vielmehr ein anderes Organ, nämlich die Milz, durch eine Wirkung im entgegengesetzten Sinne das Fehlen der Schilddrüse den Sauerstoffmangel nicht zur Auswirkung gelangen läßt, eine Wirkung, die natürlich an einem dritten Orte angreifen muß. Das Überraschende bei den Beobachtungen von *Dubois* ist, daß die entgegengesetzten Wirkungen von Schilddrüse und Milz fast mathematisch genau entgegengesetzt gleich groß sind. Wir werden alsbald sehen, daß wir noch in Besitz einer anderen Beobachtungsreihe gelangt sind, wo genau das gleiche Verhalten sich konstatieren ließ.

Die neuen, soeben angedeuteten Erfahrungen gingen zunächst wiederum aus nicht von Tatsachen, welche unmittelbar die Aufmerksamkeit auf die Milz lenkten, sondern von solchen, die im Zusammenhang mit der Schilddrüse zu stehen schienen. Wie oben angeführt wurde, hatten gewisse Beobachtungen *Mansfeld* zu der Anschauung geführt, daß die Schilddrüse der Ort sei, wo der Sauerstoffmangel seinen Angriffspunkt habe, d. h. daß die mehr oder weniger schweren Symptome, welche bei Sauerstoffmangel sich beobachten lassen, unter der Einwirkung der Schilddrüse zur Auslösung gelangen. Wenn diese Auffassung richtig war, so stand zu erwarten, daß Tiere, welche in einer Kammer der Einwirkung verminderten Luftdrucks ausgesetzt wurden, bei Fehlen der Schilddrüse sich resisterter zeigen würden. Darauf hin gerichtete Untersuchungen von *H. Streuli* im physiologischen Institut in Bern ergaben, daß tatsächlich normale Tiere, welche gleichzeitig mit schildrüsenlosen der Wirkung verminderten Luftdrucks ausgesetzt wurden, viel früher schwere Symptome der Dyspnoe zeigten als die schildrüsenlosen Tiere. Da nun die früheren Untersuchungen einen merkwürdigen Antagonismus zwischen Schilddrüse und Milz gelehrt hatten, wurden andere Versuchsreihen angestellt, in denen gleichzeitig normale und milzlose Tiere unter den Einfluß verminderten Luftdrucks gebracht wurden. Hierbei beobachtete nun *Streuli*, daß die Normaltiere im Gegensatz zu den voraufgehenden Reihe viel später Symptome der Schädigung zeigten, als die milzlosen Tiere. Bei diesem genau entgegengesetzten Verhalten der Tiere ohne Schilddrüse und ohne Milz gegenüber der Einwirkung verminderten Luftdruckes wurde folgerichtig eine weitere Versuchsreihe angestellt, in welcher Normaltiere mit solchen Tieren verglichen wurden, denen sowohl die Schilddrüse wie auch die Milz entfernt worden war. Die Feststellungen, welche in dieser Versuchsreihe von *Streuli* gemacht wurden, waren so präzis, daß man hätte wähnen können, nicht die labilen Verhältnisse biologischer Vorgänge, sondern die Sicherheit eines theoretisch berechenbaren, physikalischen Prozesses der unbelebten Materie vor sich zu haben. Es war nämlich kein

Unterschied mehr in dem Verhalten der normalen und der beider Organe ermangelnder Tiere zu beobachten. Es kann nicht bezweifelt werden, daß sich hier ein sehr scharfer Antagonismus zwischen Milz und Schilddrüse offenbart hat, der vielleicht sinnfälliger ist als in irgendeiner bisher bekannten Tatsachenreihe. Man muß sich wiederum auf den Standpunkt stellen, daß es sich um einen Regulationsvorgang handelt, an dem die beiden Organe beteiligt sind, indem sie in Prozesse eingreifen, die von der Sauerstoffversorgung des Organismus abhängen oder sonstwie mit derselben in Zusammenhang stehen. Welches der spezielle Ort ist, an dem die antagonistischen Leistungen der beiden Organe angreifen, läßt sich aus den vorliegenden Beobachtungen nicht ohne weiteres angeben; man könnte wie früher an das Knochenmark denken, aber obgleich vieles hierfür spricht, ist es angemessener, in dieser Beziehung vorläufig noch sehr zurückhaltend zu sein.

Wir haben ohne Bedenken die Symptome bei Unterdruck mit Sauerstoffmangel identifiziert, und nur diese Gleichsetzung gestattete aus den Versuchen *Streuli* die neue funktionelle Leistung der Milz, die Beteiligung an den regulativen Vorgängen des Sauerstoffwechsels zu erschließen. Die Berechtigung hierzu kann nicht mehr bestritten werden, seitdem den früheren beweiskräftigen Versuchen der Arbeiten aus der Schule von *Zuntz*, *Durig* und *Haldane* neuerdings sich die Versuche von *Rippstein* im Berner physiologischen Institut angeschlossen haben. Es ist hier nicht der Ort, auf die Diskussion dieser Versuche einzugehen, aber ich kann es mir nicht versagen, auf das bereite Zeugnis, welches gerade unsere Versuche zur Aufklärung der Funktion der Milz und Schilddrüse ablegen, hinzuweisen. Der Aufenthalt eines Tieres in einem Raum, der unter verminderten Luftdruck gebracht wird, bewirkt, daß es sowohl unter veränderte mechanische Bedingungen gerät, wie auch Sauerstoffmangel erleidet. Nun ist es ganz klar, daß die Wegnahme der Schilddrüse oder der Milz keinesfalls irgend etwas an den bekannten mechanischen Bedingungen, die eintreten, zu ändern vermag. Das einzige, was sich plausibel behaupten läßt, ist eine veränderte Reaktion auf Sauerstoffmangel. Und so liefert wohl die Tatsachenreihe von *Streuli* eine außerordentlich einfache, aber schlagende und endgültige Widerlegung jeder mechanischen Theorie der Berg- und Höhenkrankheit.

Bei unseren Darlegungen haben wir eine Funktion der Milz bisher noch gar nicht berührt, die schon in früheren Zeiten des öfteren behauptet worden ist und für welche in der älteren Literatur einige sehr beachtenswerte Tatsachen sich vorfinden. Diese andere Funktion der Milz ist die sogenannte hämolytische. Wenn wir davon absehen, an dieser Stelle die klinischen Beobachtungen heranzuziehen, welche für die hämolytische Funktion der Milz sprechen, so ist wohl die beachtenswerteste, früher bekannt gewordene Tat-