

VAN DIE REDAKSIE : EDITORIAL

DIE MILIEU INTERIEUR EN DIE SELTEORIE

Soos die molekulêre vlak bereik word, versmelt die morfologie, die biochemie en die fisiologie tot een wetenskap, en hulle vorm dan die hoeksteen van die moderne geneeskunde.¹ Dit is egter duidelik dat hierdie drie basiese wetenskappe reeds ongeveer 'n eeu gelede hierdie vennootskap gesluit het. Hoewel ons vandag praat van die *milieu interieur* wanneer ons eintlik *regulasie-meganismes* bedoel, en ultramikroskopiese morfologie van 'gewone' histologie onderskei, is daar baie te haal uit 'n terugblik op die historiese gebeurtenisse van 'n eeu gelede. Hierdie geskiedenis is onlangs deur Holmes ontleed.²

Die paaië van Claude Bernard, Virchow, Schwann en Brûche het na baie kronkelinge teen 1865 bymekaar aangesluit, en in hul geskifte lê baie voorspellings wat tot vandag deur navorsers bevestig word. Dit is interessant om te sien hoe konseptuele waarhede van 'n paar verligte denkers deur die jare heen met tegnologiese ontwikkelinge gestaaf kon word.

In 1857 het Claude Bernard die konsep geformuleer dat liggaamsvloei-stowwe 'n konstante interne omgewing skep vir die weefsels en hulle op dié manier beskerm teen die wisselinge van die eksterne omgewing. *Regulasie-meganismes* was vir hom slegs 'n onderdeel van hierdie groot begrip. Weefseleenhede is aanvanklik vaag omskryf as 'organiese molekules', maar agt jaar later beklemtoon hy die 'selle', 'histologiese elemente' of 'lewende molekules'. Sy *milieu interieur* word nou bygehaal as die organisasie wat hierdie selle onderhou in gunstige omstandighede in die organismes wat te kompleks is vir direkte kontak met die buitewêreld.

Die rede vir hierdie verskuiwing van klem moet gesoek word by die selteorie wat deur Schwann daargestel en deur Virchow uitgebou is tot die basis van sy beroemde *Cellular Pathology*. Claude Bernard se *milieu interieur* verbind dus die fisiologie aan die selteorie (wat toe reeds die hele anatomie getransformeer het,) en wat Rudolf Virchow met studies oor patologiese weefsel kon bevestig. Hierdie versmelting van die basiese wetenskap rondom die sel vorm die fondament waarop die hele geneeskunde gebou is.

Schwann het reeds bewyse gelewer dat selle optimale temperatuur, voedingstowwe en suurstof vereis, en kool-suurgas produseer. Giftstowwe vernietig selaktiwiteit. John Goodsir, 'n Engelse anatoom, lewer tussen 1842 en 1845 bewyse dat selle as onafhanklike voedingsentra beskou moet word eerder as die raamwerke van weefsels. Sy begrip was dat selle aktief en selektief voeding opneem, wat dan chemies verander word.

Die aktiwiteit laat hulle toe om nuwe selle voort te bring. Ons hoor nie soveel van Goodsir nie, maar dié invloed van sy idees op Virchow is duidelik, en die Engelse uitgawe van Virchow se boek, *Cellular Pathology*, is dan ook opgedra aan Goodsir.

In 'n vorige redaksionele bydrae is die rol van melaniën

as 'n biologiese instrument bespreek.³ Dit is interessant om daarop te let dat die ultramikroskopiese struktuur van selle in 1861 voorgestel is deur Ernst Brücke. Hy het verklaar dat die struktuur van membraan, voginhoud, kern en nukleolus ooreenvoudig was omdat ander strukture te klein was of omdat hulle brekingsindeks te klein was om waargeneem te word! Dit is gebaseer op die feit dat pigmentgranules in pigmentselle nie beweeg asof hulle in 'n vloeistof is nie, maar asof hulle gedra word op 'n georganiseerde struktuur. 'Selle' was dus 'n verkeerde benaming, en hy het verkies om hulle elementêre organismes te noem.

Teen hierdie agtergrond bevind die patoloog en fisioloog hom dus in 1860. Rudolf Virchow het die hele patologie heroriënteer tot sellulêre strukture, en hoewel sy teorieë fisiologies was, was sy benadering anatomies. Hy was bewus van sy 'fout' om afleidings oor fisiologiese funksies uit anatomiese waarnemings te maak, maar hy het homself verontskuldig deur aan te voer dat die fisiologie nog nie ver genoeg ontwikkel het om lig op sy probleme te werp nie.

Terwyl Virchow, besorg oor die funksie en struktuur van selle, aangeneem het dat 'n korrek saamgestelde vog hierdie selle omgewe het, het Bernard besef dat die bloed die skakel is tussen die selle en die buitewêreld, en hy was dus veral geïnteresseerd in die wyse waarop hierdie *milieu interieur* vanuit die bloed konstant gehou word sonder om die skommelings van die *milieu exterieur* mee te maak. Die fisioloog was toe so behep met chemiese reaksies, nutrie en respirasie, dat hulle uit die oog verloor het waaroor dit alles gaan. Toe Bernard self selle begin studeer, het hy—in die idioom van sy tyd—ook meer belangstelling getoon in die rol van suiker en albumien vir die groei van sulke selle. Teen 1856 toon sy aantekeninge egter dat hy voel dat selle ontleed moet word en dat 'n studie van hulle ontwikkeling die grondslag van die algemene fisiologie moet vorm. Hy het in sy boek *Introduction to the Study of Experimental Medicine* beklemtoon dat komplekse biologiese verskynsels gereduseer moet word tot hulle eenvoudigste kondisie—die histologiese elemente. Aangesien die selle die vitale eienskappe bevat, sal verdere reduksie tot hulle komponente chemiese eienskappe alle vitale eienskappe laat verdwyn. Alle verskynsels van lewe kom voor in vloeistof media, en slegs deur die vermoë om die medium saam te stel as *milieu interieur* vir selle, kan hoër organismes in ons atmosfeer leef.

As een van die grondleggers van die Fisiologie het Claude Bernard, sonder om noemenswaardige bydraes tot die kennis van selle te lewer, met sy begrip van die *milieu interieur* studies op selle moontlik gemaak, en hierdie begrip maak ook ons belangrikste eksperimentele metode moontlik, nl. om die *milieu interieur* te verander en die uitwerking daarvan op selle te bestudeer. Paul Bert, Bernard se opvolger aan die Sorbonne, het op sy meester se

konsep van die *milieu interieur* voortgebou deur sy studies oor *la pression barométrique*—die waarde waarvan besef is toe sy boek in 1943 herdruk is as die beste beskikbare werk oor die fisiologie van atmosferiese drukwisselings.

Sedert die tyd van Bernard het die toenemende belangrikheid van studies op selle en hulle afhanklikheid van die omgewingsmedium meer presies definieerbaar geword, en

ons sien vandag die *milieu interieur* as die verenigende faktor waarin die selle, wat die houters is van die fundamentele, lewende eienskappe van die organisme, lewe en sterwe.

1. Bessis, M. (1960): *The Ultrastructure of Cells*. Sandoz Monographs.
2. Holmes, F. L. (1963): *Bull. Hist. Med.*, **37**, 315.
3. Van die Redaksie (1963): *S. Afr. T. Geneesk.*, **37**, 649.

DEFERRIOXAMINE

Desferrioxamine, available commercially as 'desferal', is a metabolite of a species of streptomycetes (*Streptomyces pilosus*). This substance is capable of eliminating iron in large quantities from the body by binding the metal specifically and removing it from various tissues and organs and promoting its excretion through the kidneys.^{1, 2} This new iron-complexing agent belongs to a group of newly recognized naturally-occurring substances which have been called *sideramines*. It contains, in a new type of molecule, three hydroxamic acid groups which are combined in such a way that a particularly stable complex is produced with trivalent iron ions. The iron ion becomes, so to speak, submerged in an envelope of organic material. A free amino group protruding out of the complex is able to form a salt, so that the complex is very soluble in water.

Ferrioxamine B itself was originally used in the treatment of anaemia associated with iron deficiency, but it was found to be excreted rapidly and almost completely by the kidneys without releasing its iron in the organism. In view of this finding the iron was removed from ferrioxamine and the resultant compound desferrioxamine B was then investigated for its iron-complexing properties to facilitate the excretion of iron. Clinical trials have now led to the introduction of desferrioxamine for the treatment of various iron-storage diseases, and also for the purpose of inhibiting the intestinal absorption of iron.

Although desferrioxamine has a strong affinity for iron, especially from ferritin and haemosiderin, and from transferrin (siderophilin), it does not remove iron from haemoglobin or from the more important iron-containing enzymes. Even after prolonged administration patients have not developed anaemia. The mobilization of iron from the tissues is revealed by a sharp rise in the serum-iron concentration caused by iron bound to the complexing agent; the iron-complex is rapidly excreted by the kidneys and the serum iron concentration quickly decreases again. In

healthy subjects the urinary excretion of iron may be increased more than five times the normal amount, and when there is pathological deposition of iron in the body, far higher excretion values may be obtained. The ferrioxamine excreted in the urine produces a reddish colour.

Desferrioxamine has been used in patients suffering from primary haemochromatosis and in secondary haemochromatosis or siderosis, as for example in haemolytic anaemia, leukaemia, liver cirrhosis, and porphyria cutanea tarda. It may be given intermittently by intramuscular injection or by drip infusion. The amount of iron excreted depends on the size of the dose and on the quantity of mobilizable iron present in the organism. The effect of treatment is reflected not only in an improvement in the patient's general condition and in the amount of iron excreted but also in the facts that dark discolouration of the skin associated with iron-storage syndromes may clear, that anaemia may be improved, and that other favourable changes may be observed. The prompt administration of desferrioxamine by mouth as well as parenterally may prove valuable in acute iron poisoning with ferrous sulphate.

Clinical trials suggest that desferrioxamine is well tolerated. Occasionally there is pain following intramuscular injection. There may be a decrease in the output of urine. In a few cases the serum calcium is somewhat decreased.

It is generally accepted that the human body has little capacity to excrete iron. Various substances have been used to decrease the excessive amounts of iron that accumulate in certain disorders, but none have proved satisfactory. Desferrioxamine appears to be the most potent iron-binding chelate known, and it may prove to have useful practical applications.

1. Moeschlin, S. *et al.* (1962): *Schweiz. med. Wschr.*, **92**, 1295.
2. Nielsen, J. B. (1963): *Acta med. scand.*, **173**, 499.