

## Zur Frage über die Wirkungsart der Eisenmittel.

Von

Carl Th. Mörner in Upsala.

(Der Redaction zugegangen am 27. Februar 1893.)

Während das Vermögen der Eisensalze, die Blutbildung zu erhöhen, — insbesondere bei Chlorose, — seit Langem bekannt ist, kaum von Jemandem bestritten wird, und wohl als ein unumstössliches Factum angesehen werden kann, sind die Ansichten über die Art, wie die Eisenpräparate diese Wirkung hervorbringen, ziemlich getheilt.

Wenn man einerseits den Eisengehalt des rothen Blutfarbstoffes, andererseits die zunehmende Vermehrung der Menge des Farbstoffes bei fortgesetztem Gebrauch von Eisenpräparaten in Betracht zieht, ist man ohne Weiteres zu der Annahme geneigt, dass das Eisensalz nach einer mehr oder weniger vollständigen Resorption durch Verbindung mit Eiweiss Hämoglobin bilden könnte, denn man hat a priori keinen Grund, daran zu zweifeln, dass die Eisensalze das Vermögen haben, an der Synthese des Hämoglobin theilzunehmen. Wenn diese Auffassung richtig wäre, so müsste vor allen Dingen das per os eingeführte Eisensalz wirklich in erwähnenswerthem Maasse zur Resorption kommen. Könnte man beweisen, dass dies der Fall ist, so hätte man dadurch eine Stütze für die obenerwähnte Auffassung erhalten, obgleich dann noch übrig bliebe, die Möglichkeit einer Hämoglobinsynthese mit Eisen in Salzform zu beweisen; ergäbe dagegen eine Untersuchung der Resorption ein negatives Resultat, so würde damit die ursprüngliche Theorie über die Wirkungsart des Eisens unhaltbar.

Das Letztere ist eingetroffen. Zahlreiche hierauf bezügliche Untersuchungen haben bewiesen, dass die Eisensalze, welcher Art sie auch sein mögen, nach Einführung in den Verdauungskanal im Allgemeinen nicht resorbirt werden; in den Fällen, wo die Möglichkeit einer Resorption nicht vollständig ausgeschlossen erschien, geschah es nur in verschwindend geringen Quantitäten, welche in keinem Verhältniss zu der grossen Menge des eingenommenen Eisenpräparates standen.

Es war also nothwendig, sich nach einem anderen Erklärungsgrund für die Wirkung der Eisenmittel umzusehen, und einen solchen gab Bunge 1884 in seiner interessanten Abhandlung: «Ueber die Assimilation des Eisens»<sup>1)</sup>. Mehrere früher bekannte Thatsachen lassen sich durch Bunge's Theorie erklären, und meines Wissens ist bis jetzt nichts zu Tage gefördert worden, was derselben widerspricht.

Weil unsere gewöhnlichen Nahrungsmittel Eisen enthalten, nicht unter der Form einfacher Salze, sondern in Gestalt von sehr complicirten, organischen Verbindungen (eisenhaltige Nucleoalbuminen etc.), welche Bunge besonders studirt hat, so hält Bunge diese organischen Eisenverbindungen für resorbirbar und glaubt, dass sie das unentbehrliche Material für die normale Hämoglobinbildung ausmachen; andere Eisenverbindungen (Salze) sind dazu untauglich<sup>2)</sup>.

Und ganz unbestreitbar ist es ja, dass z. B. der Vogelembryo oder das junge Säugethier, welche auf ein einziges,

<sup>1)</sup> Zeitschr. f. phys. Chemie, Bd. 9, S. 49.

<sup>2)</sup> Zu diesen für die Hämoglobinbildung werthvollen organischen Eisenverbindungen wäre indessen das Hämoglobin selbst nicht zu rechnen, wie man leicht genug annehmen möchte. Mit der Fleischnahrung werden ja recht grosse Mengen Hämoglobin eingeführt, aber der eisenhaltige Complex desselben würde bald durch den Verdauungsprocess in Gestalt einer unresorbirbaren Verbindung, dem Hämatin, ausgeschieden, das man deshalb in unverminderter Menge in den Excrementen wiederfinden sollte.

Die ursprüngliche Synthese des eisenhaltigen Complexes verlegt Bunge ausschliesslich in das Pflanzenreich, so dass der Organismus seinen Bedarf an diesem Material direct oder indirect aus vegetabilischen Nahrungsmitteln zieht.

bestimmtes Nahrungsmittel angewiesen sind. — Eidotter bez. Milch, — die kein Eisen in Form einfacher Salze enthalten, im Stande sind, aus den organischen Eisenverbindungen dieser Nahrungsmittel Hämoglobin zu bilden.

Wenn die organischen Eisenverbindungen aus irgend einer Ursache so gründlich zersetzt werden, dass das Eisen in einer einfachen Form (wie Salz, Oxyd oder Schwefelverbindung) ausgeschieden wird, so haben sie auch damit ihren Werth als hämoglobinbildende Substanz verloren, und nach Bunge's Erfahrungen über die organische Eisenverbindung des Eidotters, das Hämatogen, liegt die Möglichkeit einer solchen Zersetzung im Darmkanal nicht fern, da das Hämatogen recht geringe Widerstandskraft gegen Reagentien zeigt, und besonders für die Einwirkung von Schwefelwasserstoff empfindlich ist.

Indem Bunge diesen Umstand mit der klinischen Erfahrung kombinirt, dass die Chlorose oft von Störungen im Verdauungsapparat und von daselbst auftretenden abnorm gesteigerten Zersetzungsprocessen begleitet wird, will er die Hauptursache der Chlorose in einer erhöhten Zersetzung des mit der Nahrung eingeführten «organischen Eisens» sehen; zugleich nimmt er an, dass die günstige Wirkung der Eisensalze bei Chlorose darin besteht, dass sie auf die eine oder die andere Weise «das organische Eisen» bei seinem Durchgang durch den Darmkanal vor Zersetzung schützen, so dass dieses zur Resorption gelangt und an der Neubildung von Hämoglobin theilnehmen kann.

Was die Art der bei den Eisenpräparaten angenommenen schützenden Wirkung betrifft, so behauptet Bunge, dass dieselbe hauptsächlich in dem Vermögen der Eisensalze den Schwefel zu binden besteht, der in Form von Schwefelwasserstoff vorkommt und der Existenz des organischen Eisens feindlich ist.

Aber noch eine andere Wirkungsart wäre a priori ebenso annehmbar, entweder für sich allein oder als Unterstützung der genannten schwefelbindenden Wirkung. Es liegt die Vermuthung auf der Hand, dass die Eisensalze, wenn sie in so

grosser Menge, wie bei Chlorose üblich ist, eingeführt werden, eine antiseptische, Bakterien-tödtende Wirkung ausüben könnten, dadurch den Fäulnisprocess im Darmkanal vermindernd eine allzuschnelle Zersetzung hindern, und auf diese Weise einen Schutz für die empfindlichen organischen Eisenverbindungen bilden könnten.

Die Möglichkeit hierzu hat Bunge flüchtig angedeutet, indem er die ganz besonders kräftige Wirkung der Eisenmittel bei Chlorose betont, bei welcher Krankheit man annehmen kann, dass die Salzsäure — « das normale Antisepticum » — infolge von complicirenden katarrhalischen Zuständen der Magenschleimhaut, wie es scheint, in subnormaler Menge auftritt.

Wenn man sich also in der Hauptsache auf Bunge's Annahmen stützt, hat man zunächst zwei Wirkungsarten der Eisensalze im Darm in Betracht zu ziehen, jede für sich oder beide einander unterstützend.

Entweder üben sie eine allgemein antiseptische Wirkung aus, indem sie einen allzuweitgehenden bakteritischen Zersetzungsprocess auf die Norm zurückzuführen vermögen, dadurch die Gefahr einer direct durch die Bakterien hervorgerufenen Zersetzung der organischen Eisenverbindungen vermindernd, wie sie auch einer hypernormalen Bildung von Schwefelwasserstoff, der dem « organischen Eisen » so gefährlich ist, *zuvorkommen*; oder sie vermögen nicht den Zersetzungsprocess als solchen und die damit verbundene Entstehung von Schwefelwasserstoff einzuschränken (üben keine antiseptische Wirkung aus), wohl aber können sie unmittelbar, je nachdem bei der Fäulnis Schwefelwasserstoff entsteht, mit demselben unschädlichen Schwefeleisen bilden.

Die Frage kann also in diese Form zusammengefasst werden: üben die Eisensalze einen hemmenden Einfluss auf den Fäulnisprocess im Darm aus, sind sie, mit anderen Worten, in diesem Fall als Antiseptica zu betrachten — oder ist dies nicht der Fall? Da diese Frage in Bunge's Untersuchung unbeantwortet gelassen ist, und dieselbe, so viel ich weiss, auch von anderer Seite nicht erörtert worden ist, habe ich es versucht, durch directe Experimente zu ihrer Lösung beizutragen.

Wie bekannt, besitzt man in dem Verhältniss zwischen dem Aetherschweifelsäure- und dem Sulfatschweifelsäuregehalt des Urins ein Maass für die Intensität des Fäulnissprocesses im Darm, dessen man sich bedienen kann, um diesbezügliche Veränderungen festzustellen. Eine Steigerung der relativen Menge von Aetherschweifelsäure gibt erhöhte Zersetzung an, eine Abnahme der Aetherschweifelsäure ebenso verminderte Zersetzung im Darm. Hat man sich also mit der normalen Aetherschweifelsäureausscheidung eines Menschen bekannt gemacht, und lässt ihn ein Mittel einnehmen, das im Darme factisch antiseptische Wirkung ausübt, so hat man eine Abnahme der Aetherschweifelsäure zu erwarten, sowie zum Beispiel Baumann bei Versuchen mit Kalomel, Morax bei solchen mit Jodoform fand.

Umgekehrt ist man berechtigt, anzunehmen, dass ein Mittel antiseptisch im Darme wirkt, wenn durch das Einnehmen desselben eine constante Abnahme der Aetherschweifelsäure herbeigeführt wird.

Auf diese Voraussetzung gründet sich die vorliegende Untersuchung, die in 5 Zeitperioden zerfällt, von denen jede, mit Ausnahme von No. IV, 8 Tage umfasst.

Während dieser Perioden wurde für jeden Tag; von 8 Uhr Nachmittags des einen Tages bis zur selben Zeit des folgenden gerechnet, die ganze von mir gelassene Urinmenge gesammelt, und, nachdem die ganze Tagesportion gemessen<sup>1)</sup> und die Totalschweifelsäure und Aetherschweifelsäure<sup>2)</sup> in besonderen Portionen bestimmt worden war, die Menge Sulfat-(S)- und Aether-(e)schweifelsäure pro Tag, sowie das Verhältniss zwischen Beiden ausgerechnet.

<sup>1)</sup> Unter der abgekürzten Bezeichnung, Aetherschweifelsäure, wird hier alle Schwefelsäure verstanden, die in den verschiedenen Arten Aetherschweifelsäure des Urins enthalten ist. (Es sollte eigentlich heissen: die in den Aetherschweifelsäuren enthaltene Schwefelsäure).

<sup>2)</sup> Während der zweiten Hälfte von Ser. II und während Ser. III—V wurde der Harn von zwei aufeinanderfolgenden Tagen vermischt, so dass die in der Tabelle angegebene Grösse der Tagesportion in diesen Fällen durch das Halbiren zweier Tagesportionen erhalten wurde.

Während der Versuchszeit wurde, so weit dies möglich war, eine regelmässige Lebensweise eingehalten, und namentlich die Aufmerksamkeit darauf gerichtet, dass nicht durch Speise oder Trank Sulfate eingeführt wurden (z. B. durch Mineralwasser).

Die Versuchsreihe wurde mit einer Periode von 8 Tagen (Ser. I) eröffnet, um das Verhältniss  $e : S$  unter normalen Verhältnissen festzustellen. Während Ser. II nahm ich täglich 1 Gr. krystall. Eisenchlorür in Form von Pillen à 0,15 Gr. (nach dem Frühstück 2 St., Mittags 3 St., zum Abendessen 2 St.), eine Eisenmenge, welche den grössten in der Praxis gebräuchlichen Dosen entspricht. Während Ser. III wurden die täglichen Dosen auf 3 Gr. Eisenchlorür erhöht (6 St. + 8 St. + 6 St. Pillen), wodurch die eingenommene Eisenmasse um Vieles grösser war, als je bei der medicinischen Verwendung des Eisens in Frage kommen. Nach einer Pause von 8 Tagen, in deren letzter Hälfte (Ser. IV) der Urin untersucht wurde, um mit Ser. I verglichen zu werden, fing ich wieder an, Eisensalz einzunehmen, nun Ferrolactat, 3 Gr. täglich, womit während 8 Tagen (Ser. V) fortgesetzt wurde. Ueber die erhaltenen Resultate gibt die Tabelle nähere Auskunft. Man braucht nur einen flüchtigen Blick auf den Mittelwerth in der letzten Spalte, welche das Verhältniss  $e : S$  angibt, zu werfen, um zur Einsicht zu kommen, dass dieser Werth annähernd constant bleibt beim Vergleichen sowohl der verschiedenen Eisenperioden unter einander und der beiden Nicht-Eisenperioden unter einander, sowie auch der Eisenperioden (Mittelwerth =  $1 : 10,4$ ) und Nicht-Eisenperioden (Mittelwerth =  $1 : 10,9$ ) gegen einander. Es geht hervor, dass das Einnehmen von Eisensalz, selbst in so excessiven Dosen wie die eben angeführten, keinen Einfluss auf das Verhältniss zwischen Aether- und Sulfatschwefelsäure ausgeübt, besonders nicht die Aether-

<sup>1)</sup> Alle diese Bestimmungen wurden in Uebereinstimmung mit Salkowski's Vorschrift ausgeführt; für die Bestimmung von S wurden 100 Cbcm. Urin, für die Bestimmung von e 200 Cbcm. in Arbeit genommen. Von dem mit Barytlösung behandelten Filtrat wurden für die Bestimmung von e 200 Cbcm. zersetzt, 100 Cbcm. des ursprünglichen Urins entsprechend.

schwefelsäure vermindert hat, wesshalb angenommen werden kann, dass keine antiseptische Wirkung der Eisensalze im Darmkanal stattgefunden hat.

Die oben aufgestellte Frage: üben die Eisensalze einen hemmenden Einfluss auf den Fäulnisprocess im Darm aus? hat also durch diese Untersuchung eine bestimmte verneinende Antwort erhalten, und zugleich ist es klar, dass das Vermögen die organischen Eisenverbindungen der Nahrungsmittel zu schützen, welches nach Bunge den Eisensalzen zuerkannt werden muss, seinen Grund nicht in einer hemmenden Einwirkung auf den Fäulnisprocess im Darm haben kann, weswegen auch der Gedanke, darin ganz oder zum Theil eine Erklärung für die therapeutische Wirkung der Eisenmittel zu sehen, wegfallen muss.

Durch das Wegfallen dieser Möglichkeit gewinnt die andere, früher erwähnte um so mehr Wahrscheinlichkeit, und wir haben noch mehr Veranlassung, in Uebereinstimmung mit Bunge, den schützenden Einfluss der Eisensalze auf die organischen Eisenverbindungen der Nahrungsmittel als eine Folge ihres Vermögens, Schwefelwasserstoff zu binden, anzusehen, und zunächst darin eine Erklärung für den therapeutischen Nutzen der Eisenmittel zu finden.

Datum.	Urin- menge.	Spec. Ge- wicht.	Total- schwefelsäure		Sulfat- schwe- fel- säure Gr. pro Tag.	Aether- schwefelsäure		Ver- hältniss e : s.
			Gr. in 100 cc.	Gr. pro Tag.		Gr. in 100 cc.	Gr. pro Tag.	
1892.								
<b>Ser. I. Ohne Eisenpräparat. (8 Tage).</b>								
25./10.—26./10.	2,780	1,0135	0,1347	3,745	3,400	0,0124	0,345	1 : 9,9
26./10.—27./10.	2,460	1,0150	0,1646	4,049	3,683	0,0149	0,366	1 : 10,1
27./10.—28./10.	2,420	1,0170	0,1835	4,441	4,054	0,0160	0,387	1 : 10,5
29./10.—30./10.	2,300	1,0165	0,1787	4,110	3,786	0,0141	0,324	1 : 11,7
30./10.—31./10.	2,000	1,0190	0,2176	4,352	4,006	0,0173	0,346	1 : 11,6
31./10.—1./11.	2,210	1,0165	0,1705	3,768	3,423	0,0156	0,345	1 : 9,6
1./11.—2./11.	2,800	1,0145	0,1557	4,368	4,015	0,0126	0,353	1 : 11,4
2./11.—3./11.	2,670	1,0125	0,1400	3,738	3,418	0,0120	0,320	1 : 10,7
Mittelwerth :	—	—	—	—	<b>3,723</b>	—	<b>0,348</b>	<b>1 : 10,7</b>

Datum.	Urin- menge.	Spec. Ge- wicht.	Total- Schwefelsäure		Sulfat- schwe- fel- säure Gr. pro Tag.	Aether- schwefelsäure		Ver- hältniss e : S.
			Gr. in 100 cc.	Gr. pro Tag.		Gr. in 100 cc.	Gr. pro Tag.	
1892.								
<b>Ser. II. 1 Gr. Eisenchlorür pro Tag. (8 Tage).</b>								
5. 11.—6. 11.	3,100	1,0120	0,1196	3,708	3,364	0,0111	0,344	1 : 9,8
7. 11.—8. 11.	2,930	1,0135	0,1334	3,909	3,572	0,0115	0,337	1 : 10,6
8. 11.—9. 11.	2,900	1,0135	0,1307	3,790	3,474	0,0109	0,316	1 : 10,9
9. 11.—10. 11.								
10. 11.—11. 11.	2,590	1,0160	0,1482	3,933	3,573	0,0139	0,360	1 : 9,9
11. 11.—12. 11.								
12. 11.—13. 11.	2,900	1,0130	0,1200	3,480	3,132	0,0120	0,348	1 : 9,0
13. 11.—14. 11.								
	Mittelwerth:	—	—	—	<b>3,423</b>	—	<b>0,341</b>	<b>1 : 10,0</b>
<b>Ser. III. 3 Gr. Eisenchlorür pro Tag. (8 Tage).</b>								
16. 11.—17. 11.	2,660	1,0130	0,1263	3,359	5,051	0,0116	0,308	1 : 9,9
17. 11.—18. 11.								
18. 11.—19. 11.	2,510	1,0160	0,1675	4,204	3,855	0,0139	0,349	1 : 11,0
19. 11.—20. 11.								
20. 11.—21. 11.	2,580	1,0155	0,1562	4,030	3,705	0,0126	0,325	1 : 11,4
21. 11.—22. 11.								
22. 11.—23. 11.	2,420	1,0165	0,1524	3,688	3,361	0,0135	0,327	1 : 10,3
23. 11.—24. 11.								
	Mittelwerth:	—	—	—	<b>3,498</b>	—	<b>0,322</b>	<b>1 : 10,8</b>
<b>Ser. IV. Ohne Eisenpräparat. (4 Tage).</b>								
28. 11.—29. 11.	2,800	1,0150	0,1638	4,586	4,227	0,0128	0,359	1 : 11,8
29. 11.—30. 11.								
30. 11.—1. 12.	2,340	1,0190	0,1693	3,967	3,623	0,0147	0,344	1 : 10,5
1. 12.—2. 12.								
	Mittelwerth:	—	—	—	<b>3,925</b>	—	<b>0,351</b>	<b>1 : 11,1</b>
<b>Ser. V. 3 Gr. Ferrolactat pro Tag. (8 Tage).</b>								
2. 12.—3. 12.	2,000	1,0200	0,2105	4,210	3,874	0,0168	0,336	1 : 11,5
3. 12.—4. 12.								
4. 12.—5. 12.	2,250	1,0185	0,1680	3,780	3,472	0,0137	0,308	1 : 11,2
5. 12.—6. 12.								
6. 12.—7. 12.	2,240	1,0170	0,1574	3,526	3,197	0,0147	0,329	1 : 9,4
7. 12.—8. 12.								
8. 12.—9. 12.	2,310	1,0165	0,1566	3,617	3,278	0,0147	0,339	1 : 9,7
9. 12.—10. 12.								
	Mittelwerth:	—	—	—	<b>3,455</b>	—	<b>0,328</b>	<b>1 : 10,5</b>