

Über das Ferratin Schmiedebergs.

Von
E. Salkowski.

(Aus der chemischen Abteilung des pathologischen Instituts der Universität zu Berlin.)
(Der Redaktion zugegangen am 9. Dezember 1908.)

Im Jahre 1894 beschrieb O. Schmiedeberg¹⁾ eine aus Schweineleber von ihm dargestellte Verbindung unter dem Namen Ferratin, die sich seiner Angabe nach durch hohen Eisengehalt — ca. 6% Fe — auszeichnete.

Die Darstellung desselben ist außerordentlich einfach. Es heißt hierüber l. c. S. 106:

«Zur Darstellung benutzte ich Schweinslebern. Diese wurden
«fein zerhackt, der Brei mit dem 3—4fachen Volumen Wasser an-
«gerührt und diese Masse einfach ohne jeden Zusatz allmählich
«zum Sieden erhitzt und einige Minuten darin erhalten. Durch
«Filtrieren erhält man eine ziemlich stark gelblich gefärbte, aber
«völlig klare Brühe, in der nach dem Erkalten auf Zusatz einer ge-
«ringen Menge Weinsäurelösung ein flockiger Niederschlag ent-
«steht, der sich rasch absetzt und erst durch Dekantieren und dann
«auf dem Filter leicht ausgewaschen werden kann. Diese Verbin-
«dung ist eine Ferrialbuminsäure, denn Nucleinverbindungen gehen
«bei diesem Verfahren nicht in die fast sauer reagierende Brühe
«über. Die Substanz bildet nach dem Trocknen eine hell eisen-
«oxydbraune Masse, die durchschnittlich 6%²⁾ Eisen enthält
«und sich leicht in Alkalien zu einer klaren braunen Flüssig-
«keit löst. Letztere ist gegen Schwefelammonium so resistent
«wie die Ferrialbuminsäurelösungen. Andere Eisenverbindungen
«dieser Art sind in der Leber und, soweit das bisher von uns
«untersucht ist, auch in anderen Organen nicht enthalten.»

¹⁾ Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmak., Bd. XXXIII, S. 101 (1894).

²⁾ Genauere Angaben liegen nicht vor. E. S.

Kurze Zeit darauf erschien die Abhandlung von Hammarsten¹⁾: «Zur Kenntnis der Nucleoproteide», in welcher er die Darstellung eines Nucleoproteids aus Pankreas durch Auskochen desselben und Fällen mit Salzsäure bis zu 1—2 ‰ oder Essigsäure 5—10 ‰ beschreibt. Hammarsten bemerkt beiläufig, daß die Substanz stark eisenhaltig sei, quantitative Bestimmungen jedoch nicht ausgeführt seien, sowie ferner, daß man auch aus der Leber ein «Proteid» erhalten könne.

In Anlehnung an diese Angaben hat dann J. Wohlgemuth²⁾ in dem Laboratorium des pathologischen Instituts aus Rinderleber und Kalbsleber das Nucleoproteid dargestellt und einem genauen Studium hinsichtlich der bei der Hydrolyse entstehenden Produkte unterworfen. Er fand in dem ungereinigten Nucleoproteid 2,29—3,38 ‰ P, in dem durch Auflösen in Natriumcarbonat und Fällen mit Säure gereinigten 2,98 ‰ P. Auf einen Eisengehalt hat Wohlgemuth nicht geachtet, da dieses nicht im Plan seiner Untersuchung lag.

Sodann hat, was uns leider entgangen war, Beccari³⁾ aus der Schweineleber genau nach dem Schmiedebergschen Verfahren ein «Ferratin» mit 2,55 ‰ P und 1,67 ‰ Fe, aus der Rinderleber ein «Ferratin» mit 1,60 ‰ P und 0,52 ‰ Fe dargestellt. Im Referat hierüber heißt es: «Die Ferratine, die aus den verschiedensten Tierkörpern dargestellt wurden, entsprachen alle demselben Typus».

Endlich hat Scaffidi⁴⁾ auf meine Veranlassung untersucht, in welcher Form sich das Eisen nach Verfütterung von paranucleinsaurem Eisen in der Leber von Kaninchen ablagert, und dabei naturgemäß auch das normale Nucleoproteid der Kaninchenleber und den Eisengehalt desselben berücksichtigt. Auch er erhielt, wie Wohlgemuth, das Nucleoproteid aus der filtrierten Leberkochung durch Zusatz von Essigsäure.

Ohne auf die nach der Eisenfütterung erhaltenen Resultate einzugehen, sei hier nur erwähnt, daß Scaffidi nach dem

¹⁾ Diese Zeitschrift, Bd. XIX, S. 19 (1894).

²⁾ Diese Zeitschrift, Bd. XXXVII, S. 470, und Bd. XLII, S. 519.

³⁾ Zitiert nach Malys Jahresber. f. 1902, Bd. XXXII, S. 494.

⁴⁾ Diese Zeitschrift, Bd. LIV, S. 448.

angegebenen Verfahren aus normaler Kaninchenleber konstant ein Nucleoproteid erhielt, das ungereinigt einen P-Gehalt von 2,51—2,83 aufwies, außerdem sehr geringe, stark wechselnde Mengen Eisen enthielt, nämlich 0,18—0,44^o/_o Fe.

Alle diese Angaben scheinen Schmiedeberg entgangen zu sein, wenigstens hat er sich, wie es scheint, nicht veranlaßt gesehen, Nachuntersuchungen anzustellen.

Diese auffallenden Differenzen zwischen dem Verhalten der Rinderleber, Kalbsleber, Kaninchenleber einerseits, Schweinsleber anderseits¹⁾ veranlaßten mich, Herrn Scaffidi aufzufordern, seine Versuche auch auf Schweinslebern auszudehnen. Die Resultate seiner zum kleinsten Teil noch hier, zum größten Teil in dem Institut für allgemeine Pathologie in Neapel ausgeführten Versuche sind in der vorhergehenden Arbeit enthalten. Es sei hier kurz bemerkt, daß Scaffidi auch die aus der Schweinsleber erhaltenen Niederschläge konstant phosphorhaltig und eisenhaltig fand, und zwar enthielt das unter Anwendung von Essigsäure dargestellte Nucleoproteid 2,32—3,18 Phosphor und 0,53—1,93^o/_o Eisen. Der Eisengehalt war aber höher, wenn dieses Nucleoproteid durch Auflösen in verdünntem Ammoniak und Ausfällung durch Essigsäure gereinigt wurde. Er betrug alsdann 0,93—3,59^o/_o, letzteres nur in einem Falle. Diese letztern Zahlen kommen zunächst nicht in Betracht, da sich die Angabe von Schmiedeberg = 6^o/_o Fe auf die ungereinigte Substanz bezieht. Auch bei Anwendung von Weinsäure war der Eisengehalt nicht höher, nämlich 0,54—2,44^o/_o.

Um in meinem Urteil ganz sicher zu sein, habe ich selbst noch einige Versuche an Schweinslebern ausgeführt, indem ich nur die erste Abkochung benutzte. Dieselben ergaben in Prozenten:

Leber	I	3,38	P	0,99	Fe
»	II	3,03	»	3,51	»
»	III	3,19	»	2,63	»
»	IV	3,23	»	4,09	»

Der P-Gehalt war, wie man sieht, ziemlich konstant — so konstant, wie man von einem nicht gereinigten Präparat irgend erwarten konnte — und etwas höher, als ihn die früheren Be-

¹⁾ Die Angaben von Beccari für diese waren mir nicht bekannt.

obachter gefunden, der Eisengehalt dagegen sehr schwankend, aber auch etwas, z. T. erheblich, höher als nach den Beobachtungen von Beccari (l. c.) und Scaffidi (l. c.), die mehrmals extrahierten.

Da es sich um strittige Angaben handelt, scheint es mir nicht überflüssig, genau anzugeben, wie ich das Eisen bestimmt habe. Die bei 110° bis zur Gewichtskonstanz getrocknete Substanz wurde mit dem 30fachen Gewicht Salpetermischung sorgfältig gemischt, in einer Platinschale geschmolzen und einige Zeit im Schmelzen gehalten, die Schmelze in Wasser gelöst, durch ein aschefreies Filter filtriert und sorgfältig nachgewaschen. Das getrocknete Filter wird in derselben Platinschale, die zum Schmelzen gedient hatte, verbrannt, die Asche unter Erwärmen in Salzsäure gelöst, die Lösung in eine Porzellanschale übertragen und unter Zusatz von Salpetersäure erhitzt, um etwa gebildetes Eisenoxydul in Oxyd überzuführen. Die verdünnte filtrierte Lösung wurde mit ca. 10—15 ccm 10%iger Lösung von Na_2HPO_4 , dann reichlich mit Natriumacetatlösung versetzt, oder auch Ammoniak bis zur schwach alkalischen Reaktion hinzugefügt, dann mit Essigsäure angesäuert, das FePO_4 wie üblich gesammelt, bis zum Verschwinden der HCl-Reaktion gewaschen, getrocknet, im Porzellantiegel¹⁾ geglüht und gewogen.

Nach alledem kann es nicht zweifelhaft sein, daß die Angaben von Schmiedeberg nicht zu Recht bestehen. Der nach seinem Verfahren dargestellte Körper ist keine «Ferrialbuminsäure», sondern ein Nucleoproteid mit sehr schwankendem Eisengehalt. Ein Eisengehalt von ca. 6%, wie ihn Schmiedeberg konstant gefunden zu haben scheint, ist von keinem Nachuntersucher wiedergefunden worden, indessen läßt sich natürlich nicht bestreiten, daß ein solcher Eisengehalt vorkommen könne, möglicherweise kommen dabei Rassenunterschiede oder die Ernährung (Blutmehl?) der Schweine in Betracht.

Schmiedeberg hat nun an seinen Fund sehr weitgehende Konsequenzen geknüpft.

¹⁾ Es ist nicht zweckmäßig, zum Glühen von FePO_4 Platintiegel anzuwenden. Dabei scheint stets eine partielle Reduktion der Eisenoxydverbindung stattzufinden, vielleicht durch die durch das glühende Platin hindurchtretenden Flammengase.

Er sagt l. c. S. 106:

«Da wir unsere Nahrungsmittel in gekochtem oder gebratenem Zustande zu genießen pflegen und da eine andere Einwirkung als die der Siedehitze bei der angegebenen Darstellung nicht stattfindet, so kann es als unzweifelhaft angesehen werden, daß diese in den tierischen Organen enthaltene Ferrialbuminsäure, die kurz Ferratin genannt werden soll, diejenige Eisenverbindung ist, welche wir mit der animalischen Nahrung aufnehmen, welche dann teilweise zur Resorption gelangt und zunächst in verschiedenen Organen als Reservestoff abgelagert wird.»

Sch. nimmt also eine allgemeine Verbreitung der «Ferrialbuminsäure» in den Organen an, ohne indessen Versuche hierüber mitzuteilen.

Weiterhin hat Sch. gefunden, daß beim Erhitzen von Eiereiweiß in alkalischer Lösung bei Gegenwart von Eisensalzen eine «Ferrialbuminsäure» entsteht, in der das Eisen organisch gebunden erscheint, sodaß die alkalische Lösung durch Schwefelammonium nicht sofort geschwärzt wird. Genauere Angaben über die Darstellung liegen in der Literatur nicht vor, sie finden sich in einer Patentschrift, auf welche einzugehen wohl kein Anlaß vorliegt. Diese künstlich dargestellte Ferrialbuminsäure hält Sch. für identisch mit dem aus der Leber dargestellten Körper und sieht darin die große Bedeutung desselben. Er sagt in dieser Beziehung l. c. S. 107:

«Andere Formen der Ferrialbuminsäure, sowie das oben erwähnte Ferrialbumin kommen in praktischer Hinsicht nicht in Betracht, weil sie sich nicht in den Nahrungsmitteln und den Körperorganen finden. Unter dem Namen Ferratin soll daher, zur Unterscheidung von jenen anderen Eiseneiweißverbindungen,¹⁾ nur die natürliche und die derselben entsprechende Form der künstlichen Ferrialbuminsäure verstanden werden.

«Die physiologische und therapeutische Bedeutung des Ferratins beruht also darauf, daß es nach der Aufnahme in den Organismus unmittelbar verwertbar ist, während alle übrigen Eisenverbindungen im Or-

¹⁾ Von denen im vorhergehenden Abschnitt die Rede war. E. S.

«ganismus erst in diese Form umgewandelt werden
«müßten.»¹⁾

Sch. nimmt also an, daß die künstliche Ferrialbuminsäure als solche resorbiert und in den Organen, speziell der Leber abgelagert wird. Man wird dieser Vorstellung schwerlich folgen können, es ist auch nicht recht verständlich, warum Sch. diese Anschauung nicht durch leicht genug anzustellende Versuche gestützt hat.

Übrigens steht diese Vorstellung sehr wenig in Übereinstimmung mit den von Sch. selbst angestellten Versuchen über die Resorbierbarkeit der Ferrialbuminsäure.

Er sagt hierüber l. c. S. 109.

«In diesen Versuchen war die Resorption eine verhältnis-
«mäßig geringe. In einzelnen Fällen ließ sich eine solche kaum
«nachweisen, weil es schwer ist, die aus anderen Quellen, nament-
«lich aus der Nahrung stammenden, sowie die vor der Fütterung
«mit Ferratin im Darm zurückgebliebenen Eisenmengen richtig
«abzuschätzen. Im allgemeinen ließ sich das in jedem Versuch
«von den 5—7 kg schweren Hunden resorbierte Eisen auf kaum
«mehr als 0,005—0,020 g berechnen.»

Im folgenden weist Sch. darauf hin, daß diese Quantität Eisen garnicht so gering sei, denn, um die gleichen Mengen Eisen aus Milch zur Resorption zu bringen, würden 5—20 l Milch verfüttert werden müssen (dagegen ist nun allerdings zu sagen, daß die Milch bekanntlich so ziemlich das eisenärmste Nahrungsmittel ist — ein Vergleich mit Fleisch hätte jedenfalls näher gelegen), und daß die in Form des Ferratins aufgenommene Eisenmenge, auf den Menschen übertragen, immerhin als eine mindestens ausreichende bezeichnet werden könne, um in Fällen von Eisenmangel im Organismus die fehlende Menge zuzuführen. Darin mag Sch. wohl recht haben, die geringe Resorbierbarkeit stimmt aber wenig mit der Vorstellung überein, daß das Ferratin als solches resorbiert werde. Man würde dann doch erwarten müssen, daß ein erheblicher Teil desselben aufgenommen werden müßte. Das ist aber offenbar nicht der Fall, wenn sich auch eine Berechnung des resorbierten Anteils bei dem Mangel einer

¹⁾ Im Original nicht gesperrt. E. S.

Angabe über die Quantität der verfütterten Ferrialbuminsäure in diesen Versuchen nicht ausführen läßt. Nimmt man an, daß sie dieselbe gewesen sei, wie in den auf der vorhergehenden Seite mitgeteilten Versuchen von Marfori, in denen 0,12—0,43 % Eisen in Form von Ferratin (künstliche Ferrialbuminsäure) verfüttert wurden, sowie weiterhin, daß die kleineren Zahlen den kleineren, die größeren den größeren verfütterten Mengen entsprechen, so würden etwa 5 % zur Resorption gelangt sein, was, wie gesagt, mit der Vorstellung einer direkten Resorption nicht recht im Einklang steht.

In einem schwer erklärlichen Widerspruch zu diesen von Schmiedeberg selbst erhaltenen Resultaten stehen übrigens die vorher erwähnten Versuche von Marfori, bei denen die Versuchsanordnung dieselbe war, nur mit dem Unterschied, daß vorher der Darmkanal durch wiederholte Abführmittel und schließlich durch Hungern möglichst vom Eisen befreit war. Marfori fand 13—44 % des verfütterten Eisens in den Faeces und Inhalt des Magens und Darmes nicht wieder, soviel wäre also als resorbiert anzusehen.

Wenn nun auch nach alledem keine Rede davon sein kann, daß das aus dem Eiweiß dargestellte «Ferratin» die natürliche Eisenverbindung des Organismus und der Nahrungsmittel ist und die Grundidee, von welcher aus Schmiedeberg zur Empfehlung desselben als Arzneimittel gelangte, in Fortfall kommt, so will ich doch keineswegs behaupten, daß dadurch die Bewertung des Ferratins als Arzneimittel berührt wird, denn die Beurteilung von Arzneimitteln hängt ja nicht von theoretischen Erwägungen oder Voraussetzungen ab, die zu ihrer Einführung den Anstoß gegeben haben, sondern von dem Resultat experimenteller Beobachtungen und ärztlicher Erfahrungen. Da ich selbst die Anwendung des paranucleinsauren Eisens als Arzneimittel angeregt habe, so möchte ich dieses besonders betonen, um nicht irgendwelchen Mißdeutungen ausgesetzt zu sein. Freilich kann ich nicht verschweigen, daß in meinen vor längerer Zeit an Kaninchen angestellten Versuchen¹⁾ sich das paranucleinsaure Eisen bezüglich der Ablagerung von

¹⁾ Diese Zeitschrift, Bd. XXXII, S. 260 (1901).

Eisen in der Leber dem Ferratin (Handelspräparat) bedeutend überlegen gezeigt hat. In 100 g normaler Leber wurde im Mittel von 5 Versuchen 9,02 mg Eisen gefunden, nach Verfütterung von 0,55 g Eisen in Form von paranucleinsaurem Eisen im Lauf von 10 Tagen im Mittel aus 2 Versuchen 27,66 mg, nach 0,64 g Eisen in Form von Ferratin dagegen im Mittel nur 12,58 mg. Bringt man den normalen Gehalt der Leber an Eisen in Abzug, so resultiert für das paranucleinsaure Eisen eine Zunahme des Eisengehaltes der Leber von 18,64 mg = 3,4% des verfütterten Eisens, für das Ferratin dagegen nur 3,56 mg = 0,56% des verfütterten. Die Rechnung fällt für das Ferratin vielleicht etwas zu ungünstig aus, weil die Quantität des Eisens etwas größer war, aber wenn man derselben auch nicht 0,64, sondern nur 0,55 g Eisen zugrunde legt, erhöht sich diese Zahl doch nur auf ca. 0,65%.

Ganz im Gegensatz zu Schmiedeberg, welcher Wert legt auf die organische Bindung des Eisens in seinem künstlichen Ferratin (von der ich mich übrigens an käuflichen Präparaten nicht habe überzeugen können, die also, wenn überhaupt vorhanden, äußerst locker sein muß), ist Abderhalden²⁾ der Ansicht, daß für die Verwertung des Eisens im Organismus nur das Eisen in Salzform, das anorganische Eisen, in Betracht kommt. Ich stimme dem durchaus bei. Auch für das Ferratin (Ferrialbuminsäure) ist anzunehmen, daß im Organismus das Eisen desselben in die ionisierte Form übergeht, eine direkte Ablagerung der Ferrialbuminsäure im Organismus ist nicht nachgewiesen und durchaus unwahrscheinlich.

Ich komme also mit Beccari und Scaffidi zu dem Resultat, daß die nach dem Verfahren von Schmiedeberg aus der Schweineleber erhaltene Verbindung kein Körper *sui generis*, keine Ferrialbuminsäure ist, sondern ein Nucleoproteid mit schwankendem Eisengehalt und, daß die künstliche Ferrialbuminsäure mit dem eisenhaltigen Körper der Leber nichts zu tun hat.

Die Bezeichnung «Ferratin» muß daher für das Nucleoproteid der Leber fallen gelassen werden.

¹⁾ Lehrbuch der physiologischen Chemie, 2. Aufl., S. 512.