XIV. Therapeutische Mittheilungen.

Ueber zwei neue Eisenpräparate: Hämol und Hämogallol.

Von Dr. med. A. Grünfeld,

I. Assistenten am pharmakologischen Institut d. kais. Universität Dorpat.

In zwei Vorträgen, gehalten in der wissenschaftlichen Sitzung der medicinischen Facultät zu Dorpat¹⁾, hat Prof. Kobert sich dahin ausgesprochen, dass die gewöhnlichen Eisenpräparate, welche der Arzt in der Praxis verwendet, ohne dass sie resorbirt werden resp. zu werden brauchen, eine gewisse, wenn auch nur locale Wirkung entfalten können. Es ist aber selbstverständlich, dass ein resorbirbares Eisenpräparat, dessen langsamen Uebergang bis in den Harn man verfolgen könnte, zum Aufbau von neuem Hämoglobin doch viel eher beitragen kann, als die unresorbirt mit dem Kothe abgehenden Eisenpräparate. Sicher ist es nun, dass das Hämoglobin im Organismus durch Aufbau aus einfachen und nicht etwa durch Spaltung complicirter Substanzen entsteht. Danach dürfen also die eisenhaltigen Substanzen, welche wir in's Blut als Hämoglobinhilfsmittel schaffen wollen, einfacher zusammengesetzt sein, als das Hämoglobin, oder gar als das Arterin (= Oxyhämoglobin enthalten im Blutkörperchen in complicirter, chemischer Bindung). Selbstverständlich kann man mit einiger Wahrscheinlichkeit voraussagen, dass die chemisch dem Hämoglobin verwandten Substanzen mehr Aussicht bieten, als Bausteine für neue rothe Blutkörperchen verwandt zu werden, als chemisch davon ganz abweichend zusammengesetzte. Es giebt zwei Klassen von Substanzen, welche dem Arterin nahe stehen. Den Repräsentanten der ersten haben wir im Hämatogen des Eidotters, welchem sich die eisenhaltige Substanz der Milch und viele eisenhaltige Substanzen aus dem Pflanzenreiche anschliessen. Als Repräsentant der zweiten Klasse fungiren das krystallisirte Hämoglobin und das Hämatin. Daher hält Prof. Kobert diese Substanzen (Hämatogen, Hämoglobin und Hämatin) für den Ausgangspunkt für jede rationelle neue Untersuchung über bluthildende Arzneimittel.

Da die Substanzen gänzlich ungiftig sind, und da der Therversuch von vielen Praktikern als nicht genügend beweisend angesehen wird, so proponirte Kobert, den Therversuch ganz bei Seite zu lassen und am Menschen, zunächst am Gesunden und dann erst am Kranken, zu experimentiren. Als Maass für die Resorption des Eisens beim Menschen kann aber nur die Ausscheidung durch den Harn gelten, da wir die Ausscheidung durch den Darmsaft, Darmepithel, Galle etc. am Menschen nicht beobachten können.

Für den Harn aber sind beim Eisen folgende drei Fragen zu erledigen: 1) Enthält der normale Harn Eisen? 2) Wie viel? 3) In welcher Form? Erst in neuerer Zeit gelang es Dr. N. Damaskin²⁾, unter Leitung von Prof. Kobert, nachzuweisen, dass der Harn stets Eisen enthält, und zwar in einer complicirten organischen Bindung, welche sich nur schwer zersetzen lässt. Die sichere Menge derselben beträgt pro 24 Stunden im Durchschnitt 1 mg, schwankt aber bei wechselnder Diät nach oben und unten, ja beim Hungern kann sie um mehr als 50% sinken. Ein brauchbares Ergebniss von Versuchen über den Uebergang eines Eisenpräparates in den Harn lässt sich nur dann erzielen, wenn der Versuchsmensch eine möglichst gleichmässige, Tag für Tag identische Kost während der ganzen Versuchsdauer zu sich nimmt. Bei subcutaner Einspritzung von Ferrum citricum, oxydatum bei beliebiger Kost kann man sogar 40% des eingespritzten Eisens im Harn nachweisen, aber das nur in unveränderter, mit Eisenreagentien leicht nachweisbarer Form, während gerade das Charakteristische des Harneisens die feste organische Bindung ist. Die fehlenden 60% werden wahrscheinlich nach dem Darne hin weggeschafft. Somit geht das eingespritzte Eisen in normales Harneisen gar nicht über, und damit fällt auch die Wahrscheinlichkeit, dass es zu der Vorstufe des normalen Harneisens, d. h. zu Blutfarbstoff werden könne, dahin.

Versuche eines anderen Schülers Kobert's, Dr. J. Kumberg's³⁾, ergaben, dass das citronensaure Eisenoxyd, innerlich in nicht zu grossen Dosen genommen, im Harn keine Veränderung hervorruft, was nur so zu deuten ist, dass es nicht aufgenommen wird, oder dass es wenigstens

nicht in Hämoglobin und seine normalen Zersetzungsproducte, zu denen doch das Harneisen gehört, übergeht.

Die Versuche mit Hämatogen, in Form von Hühnereidotter eingenommen (einen ähnlichen Versuch liess Bunge durch Socin machen), stellten Dr. Kumberg und Dr. Chr. Busch¹⁾ an sich selbst an. Die Versuche ergaben, dass das Hämatogen der Hühnereier, in beliebigen Dosen genommen, nur äusserst mangelhaft resorbirt und im Harn wieder ausgeschieden wird.

Dass Socin in einem Versuche am Hunde das umgekehrte Ergebniss bekommen hat, erklärt sich dadurch, dass er durch eine ganz übermässige Dose von Eidotttern den Darmcanal seines Versuchstieres erheblich krank machte. Von der kranken Darmschleimhaut wissen wir schon längst (speciell für Ferrum oxychloratum und Ferrum oxydatum saccharatum solubile hat von neuem Dr. A. Schmulz²⁾ den Nachweis geliefert), dass sie diejenigen Metalle reichlich durchtreten lässt, welche sie in gesundem Zustande nicht aufnimmt.

Versuche mit Hämoglobin und seinen Zersetzungsproducten wurden von Dr. Busch angestellt, und konnte er constatiren, dass das Hämoglobin ohne Zweifel resorbirt wird und den Organismus zum Theil in Form von normalem Harneisen verlässt. — Somit ist das Einnehmen von Hämoglobinpastillen und das Trinken von Stierblut in der That ein Mittel, dem Blute Eisen zuzuführen.

Zwei weitere Versuchsreihen führte Busch (l. c.) mit ungereinigtem Hämatin aus, und in beiden Fällen wurde eine deutliche mehrtägige Steigerung der Menge des Harneisens erzielt, ungeachtet dessen, dass die eingenommenen Hämatinmengen nur 6 resp. 9 mg Eisen enthielten.

Die Versuche mit Hämatin und Hämoglobin gelten aber nur für den gesunden Organismus. Für den Chlorotischen, dessen Darm ja viel schlechter resorbirt, müssen wir daher noch ein viel leichter resorbirbares Eisenpräparat haben, und namentlich muss dieses frei sein von den Nachtheilen der angeführten Blutpräparate. Die letzteren sind schlechter Geschmack und Belästigung der Verdauung.

Da bekanntlich die Blutpräparate im Darmcanal viele Stunden lang stark reduzierenden Einflüssen ausgesetzt sind, so unterwarf Kobert das Blut der Einwirkung eines starken Reductionsmittels, namentlich des Pyrogallols. Bei richtiger Concentration und Einwirkungsdauer entsteht dabei ein in Wasser ganz unlöslicher rother bis braunrother Körper, der durch energisches Waschen von allem anhaftenden Pyrogallol wieder befreit werden kann und dann im getrockneten Zustande ein elegantes rothes bis rothbraunes, völlig geschmackloses Pulver darstellt, welches infolge seiner Entstehung aus Blut und Pyrogallol den Namen Hämogallol erhalten hat. Das Präparat besitzt nicht den schmierigen Charakter der gewöhnlichen Blutpräparate und liess daher hoffen, dass es die Verdauung wenig belästigen werde.

Ein von Busch vorgenommener Selbstversuch bei constanter Diät ergab nach Zufuhr von nur 6 mg Fe in Form von Hämogallol eine langsam eintretende Steigerung des Harneisens um 150%. Somit muss das Hämogallol als das zur Resorption am besten geeignete Eisenpräparat bezeichnet werden. Es ist zu vermuthen, dass der Organismus des Chlorotischen nicht wie der des Gesunden das zugeführte Metall binnen kurzer Zeit wieder abgiebt, sondern energisch zurückhält und zur Bildung neuer hämoglobinreicher rother Blutkörperchen verwendet. Und in der That ergaben einige Versuche an Chlorotischen, dass das Präparat sich gut nehmen liess, die Verdauung gar nicht störte und die Anämie binnen weniger Wochen zum Schwinden brachte, obwohl dabei täglich nur 10—15 mg Fe in Form des Hämogallols zugeführt wurden, während man von anderen Eisenpräparaten das Hundertfache gebraucht haben würde. Der Vorzug des neuen Präparates soll eben gerade in dem Genügen relativ kleiner Fe-Mengen bestehen, denn, wenn man bedenkt, dass bei voller Ausnutzung des Präparates, dasselbe bei den genannten Dosen täglich 30—40 g neu gebildetes Blut liefern kann, so ergibt sich für mehrere Wochen eine ganz wesentliche Anreicherung des Körpers an Blut.

Der Beweis der Brauchbarkeit des neuen Eisenpräparates kann, wie Prof. Kobert nicht nur nicht leugnet, sondern ausdrücklich betont, erst durch sehr vielfältige Benutzung desselben erbracht werden. Um aber solch' eine allgemeine Benutzung zu ermöglichen, müssen recht grosse Mengen des Präparates in geschmackloser Form von ganz gleicher Qualität in den Handel gebracht werden. Vom Ungeübten würde aber ein sehr schlecht schmeckendes und sogar giftiges Präparat dargestellt werden (d. h. ein noch pyrogallolhaltiges), während das Kobert'sche Präparat absolut geschmacklos ist und auf der Zunge nur ein sandiges Gefühl hervorbringt. Aus diesem Grunde hat Prof. Kobert die Darstellung der Firma E. Merck in Darmstadt übertragen.

Die Elementaranalyse des luftgetrockneten Präparates ergab C = 47,6%, H = 8,1%, N = 12,6%, d. h. Werthe, die weder mit denen des Hämoglobins noch des Hämatins übereinstimmen. Das Hämogallol ist im Gegensatz zum Hämoglobin in Wasser ganz unlöslich. — Es kann freilich nicht behauptet werden, dass wir es hier mit einem chemisch einheitlichen Körper zu thun haben, da das Hämogallol nicht krystallisirt. Man ist jedoch imstande, stets ein Präparat von gleicher Beschaffenheit herzustellen, so dass auch im Handel das Hämogallol stets von gleicher Zusammensetzung und Wirkung sein wird. Von dem einzigen Präparate, welches eventuell vom theoretischen Standpunkt aus damit rivalisiren kann, d. h. vom Pfeuffer'schen Hämoglobin, unterscheidet es sich 1) durch grössere Billigkeit, 2) durch stärkere Ausnützbareit, 3) durch geringere Belästigung des Magendarmcanals, 4) durch seine Geschmacklosigkeit, während das Hämoglobin abscheulich schmeckt.

¹⁾ Ueber die Resorbirbarkeit einiger organischer Eisenverbindungen. Ibid. 1891 Bd. VII, p. 85.

²⁾ Ueber das Schicksal des Eisens im thierischen Organismus. Inaug.-Dissert. Dorpat 1891.

¹⁾ 1. Ueber den jetzigen Stand der Eisenfrage. St. Petersburg. medicin. Wochenschr. 1891 No. 9. — 2. Ueber resorbirbare Eisenpräparate. Ibid. No. 49.

²⁾ Zur Bestimmung des Eisengehaltes des normalen und pathologischen Menschenbarnes. Mit zwei Zinkographien. Arbeiten des pharmakologischen Institutes zu Dorpat, herausgegeben von Prof. R. Kobert. 1891 Bd. VII, p. 40. Stuttgart, Ferdinand Enke.

³⁾ Ueber die Aufnahme und Ausscheidung des Eisens aus dem Organismus. Ibid. 1891 Bd. VII, p. 69.

Zu gleicher Zeit mit dem Hämogallol liess Kobert aus gleichen Gesichtspunkten noch ein zweites Präparat, genannt Hämol, darstellen. In einem Vortrage, gehalten in der pharmaceutischen Section der Naturforscherversammlung zu Halle (1891), theilte Prof. Kobert mit, dass neutrales oder neutralisirtes Blut des Menschen, sowie verschiedener warmblütiger Thiere, beim Schütteln mit Wasser und Zinkstaub (der bekanntlich reducirend wirkt) einen, das Hämoglobin einschliessenden Niederschlag, Zinkparhämoglobin genannt, bildet. Löst man diesen Niederschlag in kohlensaurem Ammon oder suspendirt man ihn in destillirtem Wasser, so sieht man vor dem Spectroskop noch deutlich das Oxyhämoglobinspectrum. Kobert wies auf die ungeheure Bedeutung hin, welche diese Verbindung für die gerichtliche Blutchemie hat; jedoch können wir auf diesen Punkt hier nicht eingehen. Nach der Entfernung des Zinks durch Ausfällung mit Schwefelammon und vorsichtiges Versetzen der Lösung mit CHH bekommt man ein braunes, fast geschmackloses, in Wasser unlösliches Pulver, welches sich vom Hämoglobin wesentlich unterscheidet, mit dem Hämogallol aber grosse Aehnlichkeit hat.

Kobert versuchte auch das Hämol therapeutisch zu verwerthen, da es ja ebenfalls ein Reductionsproduct des Blutfarbstoffes ist. Dass es vom Darmcanal aus resorbirt wird, liess sich für Mensch und Hund darthun. Bei der Behandlung der Chlorose hat man dabei den Vortheil, dass man kleine Mengen des jetzt von England aus als Specificum bei Chlorose empfohlenen Zink darin lassen kann und dann gleichzeitig die Indication erfüllt, eine hämoglobilbildende Substanz dem Organismus zuzuführen und die kleinen, im chlorotischen Darm nach Hoesslin's Ansicht sich meist findenden blutenden Geschwürchen durch das Zink zu heilen. Ein von Zink fast freies Präparat ist ebenfalls durch E. Merck in den Handel gebracht worden, so wie auch ein an Zink noch etwas reicheres, das sogenannte Zinkhämol. Das Zink ist darin natürlich in toto organisch gebunden, d. h. in einer Form, welche weder ätzt, noch brechenregend wirkt.

Dass das Hämol und Hämogallol bei innerlicher Darreichung vom Hupde selbst bei totalem Gallenabschluss vom Darne gut vertragen werden, wurde von Anselm¹⁾ durch besondere Versuche an dem Stadelmann'schen Gallen fistelhund erwiesen. Die Hauptresultate seiner Untersuchungen fasst Anselm unter anderem in folgenden Sätzen zusammen.

1. Die Galle theiligt sich gar nicht an der Ausscheidung der durch subcutane oder stomachale Einverleibung in den Organismus gebrachten organischen und anorganischen Eisenverbindungen.

2. Bei Beurtheilung des Verbleibes eines Eisenmittels kann man die Gallenausscheidung — im direkten Gegensatze zu den Angaben Kunkel's²⁾ — völlig vernachlässigen.

3. Da keines der üblichen Eisenpräparate in die Galle übergeht, so bleibt für die Beurtheilung der Resorption eines Präparates nur die chemische Untersuchung des Harns übrig. Damit gewinnen die Abhandlungen von Damaskin, Kumberg und Busch (l. c.), die gezeigt haben, welche Präparate in den Harn übergehen, und wie das nachgewiesen wird, natürlich noch mehr an Wichtigkeit.

4. Hämol und Hämogallol zerlegen sich im Organismus ganz wie das Hämoglobin nach der unzweifelhaften Resorption im Darmcanal in einen gefärbten eisenfreien und einen ungefärbten eisenhaltigen Atomcomplex. Der eisenhaltige geht nicht oder nur in Spuren durch die Galle fort, der eisenfreie aber wohl ausschliesslich durch die Galle in Form von Gallenfarbstoff. Die Galle wird dabei dickflüssiger.

Somit ergibt sich 5) der wichtige Satz, dass bei Patienten mit Neigung zur Gallensteinbildung Hämoglobin, Hämogallol, Hämol und blut- oder hämatinhaltige Nahrungsmittel möglichst zu meiden sind.

Beide neuen Eisenpräparate, das Hämol- und Hämogallol-Kobert werden am besten folgendermassen verordnet:³⁾

1. Rp.: Haemoli (vel Haemogalloli) pulverati 25,0.

Detur ad scatulam.

S. Eine Messerspitze voll in japanischem Papier od. in Oblaten 3 mal täglich kurz vor den Mahlzeiten zu nehmen. (Pro pauperibus).

2. Rp.: Haemoli (vel Haemogalloli) pulverati 10,0.

Sacchar. alb. 40,0.

M.D.S. 3 mal täglich kurz vor den Mahlzeiten 1 Theelöffel voll auf die Zunge zu nehmen und Wasser nachzutrinken.

3. Rp.: Haemoli (vel Haemogalloli) pulverati 25,0.

Divide in partes aequales No. 50.

Det. ad chartas amylaceas.

S. 3 mal täglich 1 Kapsel kurz vor den Mahlzeiten.

Zur grösseren Annehmlichkeit für die Kranken gelangen die beiden Präparate auch in der Form von Choccoladenpastillen und in Tablettenform (ohne Chokolade comprimirt) in den Handel. Jede Pastille enthält 0,5 g, und jede Tablette 0,25 g der genannten Substanzen. Somit würde man zu Anfang verordnen drei Pastillen resp. sechs Tabletten pro die und dann langsam steigen. — Neben dieser Medication sind die etwa vorhandenen Darmstörungen Chlorotischer (Obstipation etc.) durch geeignete Mittel zu bekämpfen. — Infolge einer eben eingetretenen Preiserniedrigung sind die Präparate nicht mehr theuer, so dass z. B. in Halle Prof. v. Mering die Hämoltabletten in die Poliklinik eingeführt hat, obwohl dieser nur überaus bescheidene Mittel zur Verfügung stehen. — In Russland haben Hämol und Hämogallol sich bei Aerzten der verschiedensten Gouvernements schon sehr eingebürgert, so dass die Möglichkeit der erfolgreichen Behandlung von Bleichsucht und Blutarmuth mit diesen Präparaten durch die bis jetzt da allein erzielten Resultate schon sehr wahrscheinlich gemacht worden, ja man könnte auch sagen bewiesen ist. Veröffentlichungen klinischer Art darüber stehen aus verschiedenen Universitätskliniken bevor. Es wäre zu wünschen,

dass auf der Naturforscherversammlung zu Nürnberg 1893 bereits eine Aussprache darüber unter Fachklinikern und Aerzten erfolgte.

¹⁾ Ueber die Eisenausscheidung der Galle. Arbeiten des pharmaceutischen Institutes zu Dorpat; herausgegeben von Prof. R. Kobert 1892 Bd. VIII, p. 51.

²⁾ Pfüger's Archiv f. d. ges. Physiol. 1891, Bd. 50, p. 24.

³⁾ E. Merck, Jahresbericht 1892.