Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität
in Halle a. S.

Ueber Kollargol und Argentum colloïdale.

Von Erich Harnack.

In einem kurzen Bericht über die fünfte Ausgabe des Deutschen Arzneibuches¹⁾ äußerte ich mich, abgesehen von anderen anerkennenden Worten, auch in folgender Weise: „Es muß hervorgehoben werden, daß es den Bearbeitern des Arzneibuches gelungen ist, in der sehr schwierigen Frage des gesetzlichen Wortschutzes für Arzneisubstanzen die rechtlich-materiellen Interessen mit den sachlich-ideellen zu vereinigen. Wenn der Arzt in der Rezeptur sich der geschützten populären Bezeichnungen bedient, so involviert das im allgemeinen etwas höhere Preise, aber die wissenschaftlichen Namen sind teilweise durch ihre Länge unbrauchbar, und die Populärnamen gewähren eine volle Garantie, die betreffenden Substanzen stets in gleichbleibender Beschaffenheit zu erhalten, obschon natürlich der Apotheker in allen Fällen verpflichtet ist, sich von der vorgeschriebenen tadellosen Qualität der von ihm abgegebenen Präparate zu überzeugen.“

Wenn aber das Arzneibuch zur Prüfung solcher Qualität nichts Genügendes vorschreibt, wie dann? Können in solchen Fällen, wenn der Arzt aus Ersparnisgründen gezwungen wird, nach wissenschaftlichen Namen zu verordnen, nicht doch üble Folgen eintreten und sowohl die materiellen Interessen von Produzenten als auch die ideellen des Arztes verletzt werden?

Es muß eingeräumt werden, daß es dem Arzneibuch gegenüber jenen sehr schwierigen Verhältnissen und beim redlichsten Willen nicht überall gelungen ist, der Schwierigkeiten Herr zu werden und alle Interessenten, die überhaupt auf Rücksicht Anspruch haben, zu befriedigen. Das gilt namentlich von dem interessanten Artikel Argentum colloïdale, das die Pharmakopoe zugleich als Kollargol bezeichnet.

Ein völlig reines kolloides Silber ist ja das Präparat nie, es enthält stets gewisse Beimischungen je nach der Herstellungsart, sonst könnte es auch nicht nach Angabe des Arzneibuches unter dem Geruch nach verbrannten Haaren verkohlen; denn das beweist die Anwesenheit organischer Gele (eiweißartiger Körper). Ueber die Eigenschaften des Präparates wird wenig angegeben: das Hydrosol, die wäßrige kolloidale Lösung (2 %), ist undurchsichtig, im auffallenden Licht trübe, wird bei reichlichem Verdünnen durchsichtig klar, bleibt aber im auffallenden Licht trübe. Außerdem wird noch das Verhalten gegen Mineralsäuren, gegen verdünnte und gesättigte Kochsalzlösung, sowie das Verhalten beim Glühen erwähnt. Das ist alles.

Die Produzentin des „Kollargols“, die bekannte chemische Fabrik v. Heyden, lenkte nun meine Aufmerksamkeit in einem dankenswerten Schreiben auf folgende Umstände:

„Der Artikel Argentum colloïdale enthält keine Löslichkeitsvorschriften und schreibt auch keinen Mindestgehalt an Silber vor. Wie bekannt sein dürfte, bezieht sich die ganze vorhandene Literatur über Argentum colloïdale auf das „Kollargol“, ein Präparat, das mindestens 75 % (genauer 78 %) Silber enthält und bis zu 5 % in Wasser ziemlich leicht löslich ist. Gerade diese beiden Punkte: Löslichkeit und Silbergehalt, sind es, die bei der Darstellung die größten Schwierigkeiten bereiten. Sie sind aber auch von großer Bedeutung für die praktische Anwendung. Es ist ohne weiteres klar, daß eine z. B. 1 %ige Kollargollösung in der Wirkung verschieden ist von der 1 %igen Lösung eines Argentum colloïdale von niedrigerem, unter Umständen sogar viel niedrigerem Silbergehalt. Ebenso klar ist es, daß die intravenöse Injektion der 5 %igen Lösung eines nur zu 2 % ohne größeres Sediment

löslichen Argentum colloïdale nicht so gefahrlos ist wie die vielfach geübte intravenöse Einspritzung einer 5 %igen Kollargollösung. Da das Arzneibuch keine Vorschriften in dieser Hinsicht gegeben hat, so kann also ein Argentum colloïdale sehr wohl den Anforderungen des Arzneibuches vollständig entsprechen und trotzdem therapeutisch minderwertig, unter Umständen sogar gefährlich sein. Besondere Erwähnung verdient noch in diesem Zusammenhange die Anwendung dieser Präparate zu röntgenographischen Zwecken, da ja die Intensität des Schattens ausschließlich von dem Silbergehalt der betreffenden Lösung abhängt.

Nun schließt aber jeder Leser des Arzneibuchs aus der Fassung der Ueberschrift, daß die Präparate Argentum colloïdale und Kollargol identisch seien. Bestimmte Krankenkassen haben in dieser Voraussetzung ihren Aerzten bereits vorgeschrieben, statt Kollargol nur noch Argentum colloïdale zu verordnen. Nirgends steht zu lesen, obgleich doch zweifellos dafür Platz gewesen wäre, daß Kollargol nicht ein jedermann zur Verfügung stehender Name für kolloidales Silber, sondern die geschützte Bezeichnung für ein ganz spezielles Präparat ist. Ganz abgesehen davon, daß durch das Verfahren des Arzneibuches aus geschützten Warenzeichen chemische Bezeichnungen gemacht werden, was nicht im Interesse der Warenzeicheninhaber liegt, so werden zweifellos auch viele Apotheker und sonstige Konsumenten bona fide zu Warenzeichenverletzungen veranlaßt.

Während früher die Nachahmer des Kollargol gezwungen waren, ein dem Kollargol möglichst nahe kommendes Produkt zu liefern, was ihnen allerdings bis jetzt noch nicht gelungen ist, wird ihnen jetzt durch die außerordentlich laxen Anforderungen des Arzneibuches die Sache erleichtert. Die Nachahmer brauchen jetzt nur noch ein den Anforderungen des Arzneibuches entsprechendes Produkt zu liefern, und hat das Arzneibuch für dessen Einführung auch schon gesorgt.

Die Aufnahme des Artikels „Argentum colloïdale etc.“ hat also folgende Konsequenzen: 1. Für den Arzt: Er riskiert, wenn er Argentum colloïdale verschreibt, ein minderwertiges, unter Umständen lebensgefährliches Produkt zu erhalten, mit dem er nicht in der Lage ist, die vom Kollargol her gewohnten Wirkungen zu erzielen. 2. Für den Patienten: . . . 3. Für den Fabrikanten des Kollargols: Von der Verordnung in Krankenkassen und in manchen Krankenhäusern, wie auch vielfach in der Rezeptur ist Kollargol ausgeschlossen und ersetzt durch Präparate, die wegen geringen Silbergehaltes und wenig sorgfältiger Darstellung zu billigen Preisen angeboten werden können.

Diesem Manko gegenüber steht nicht der geringste Nutzen für die Allgemeinheit oder für den Apotheker. Den einzigen Nutzen haben die Fabrikanten von Nachahmungen, für die das Arzneibuch eine kostenlose Propaganda gemacht hat.“

Ich verdanke der Firma von Heyden auch die Mitteilung über die Zusammensetzung der folgenden sechs im Handel als „Argentum colloïdale“ bezeichneten Präparate.

Präparat	Silbergehalt	Gehalt an Verunreinigungen	Verhalten der Lösung	Weitere Bemerkungen	Unlösliche Bestandteile
Arg. coll. I . .	75 %	3,76 %	grün-schwarz	Verhält sich anders gegen Fällungsmittel. Hat keinen Eiweißkörper als Schutzkolloid, wird durch physiolog. Kochsalzlösung gefällt.	1,18 %
Arg. coll. II . .	63 %	4,0 %	Sedimentiert sofort	Enthält 20,2 % doppeltkohlensaures Natrium. Wird durch physiolog. Kochsalzlösung gefällt.	1,44 %
Arg. coll. III . .	65,6 %	24,3 %	Lösung grau-grün, enthält ungelöste Teilchen	Enthält 20,2 % doppeltkohlensaures Natrium. Wird durch physiolog. Kochsalzlösung gefällt.	3,5 %
Arg. coll. IV . .	53 %	6,6 %	Lösung enthält unlösliche Teile und ist trüb	Enthält 20,2 % doppeltkohlensaures Natrium. Wird durch physiolog. Kochsalzlösung gefällt.	1,5 %
Arg. coll. V . .	55 %	5,6 %	Lösung graubraun	Lösung nicht haltbar wegen ungeeigneten Schutzkolloides	nicht bestimmt
Arg. coll. VI . .	79 %	9,7 %	Lösung graubraun, trüb, enthält viele ungelöste Teilchen, wird durch Salzlösung gefällt	Nach 10 Minuten langen Stehen hat die Lösung 94 % ihres Silbergehaltes durch Sedimentieren verloren.	75,5 %

Das „Kollargol“ dagegen besteht aus mindestens 75 % kolloidem Silber und etwa 25 % Eiweiß als sogenanntem Schutzkolloid mit einer der elektrischen Ladung der Kollargolteilchen gleichnamigen Ladung. Die letztere ist ja merkwürdigerweise bei den kolloiden Metallen im Gegensatz zu den gewöhnlichen Metallionen negativ. Das gleichnamig geladene Kolloid erhöht die Widerstandsfähigkeit des Hydrosols gegen fallende Einflüsse durch Elektrolyte, das entgegengesetzt geladene tierische Eiweiß fällt dagegen selbst. Ohne Schutzkolloid wird das Hydrosol des Goldes ja bekanntlich durch den Zusatz der geringsten

¹⁾ Diese Wochenschrift 1911, No. 5.

Spur eines Elektrolytes (Kochsalz, Säuren etc.) sofort verändert zunächst durch Farbenwechsel, dann aber allmählich die Sedimentierung in sichtbarer Gestalt eingeleitet. Die nur mit Hilfe des Ultramikroskops sichtbaren winzigen Teilchen haben im Hydrosol eine ungemein rapide Bewegung, die um so träger wird, je mehr die Sedimentierung sich einstellt. Das sehr merkwürdige Verhalten höchst verdünnter Kollargollösung gegen elektrisch verschieden geladene organische Kolloide ist zur Reaktion auf deren elektrische Ladung neuerdings benutzt worden (Axenfeld¹⁾, und Breccio²⁾ hat sich der Methode bedient, um zu entscheiden, ob ein seröser Erguß transsudativen oder entzündlichen Ursprungs sei. Ersteres wirkt auf die Kollargollösung (1 : 15 000) fälegend, letzteres fällungsverhindernd.

Die obige Tabelle zeigt allerdings in augenfälliger Weise, wie sehr sich jene Handelspräparate des Argentum colloidalis gerade in Betreff der wichtigsten und ausschlaggebenden Eigenschaften vom richtigen „Kollargol“ unterscheiden, da nicht nur der Silbergehalt bedeutend variiert, sondern auch das Verhalten der Lösungen wesentlich verschieden ist. Selbst die Färbung der Hydrosole ist verschieden, was sich nur durch Verunreinigungen erklärt. Die Kollargollösung ist im auffallenden Licht tiefbraun und trübe, im durchfallenden rotbraun und klar, aber niemals grau oder grün. Am schlinunsten erscheinen die Präparate III und VI, während I am besten ist.

Wenn es auch die Stimme eines Interessenten ist, die hier Klage erhebt, so muß man ihr doch vollkommen beipflichten. Es liegt eine Lücke im Arzneibuche vor, und die Fassung des neu aufgenommenen Artikels, so wie sie vorliegt, hat in der Tat dadurch, daß sie unwillkürlich den Eindruck der Identität von Kollargol und Argentum colloidalis hervorruft, den schon bestehenden Schaden nicht unerheblich vergrößert.

Diese Lücke wird auch von dem Kommentar zur Pharmakopoe³⁾, über den ich kürzlich in dieser Zeitschrift referiert habe, einigermaßen zugestanden. Es heißt dort: „Die vom Arzneibuch angeführten Identitätsreaktionen gewährleisten nur, daß Silber in kolloidaler Form mit einer Eiweißsubstanz als Schutzkolloid vorliegt.“ Aber selbst letzteres trifft nicht ganz zu; denn die angegebene Reaktion (Verkohlten unter typischem Geruch) beweist nur, daß Eiweiß zugegen, nicht aber, daß es das richtig gewählte Schutzkolloid ist.

Man darf nicht vergessen, wie sehr die Schwierigkeit schon dadurch gesteigert wird, daß es sich hier nicht um eine durchweg einheitliche Substanz handelt und daß das Mittel in der Praxis auf jede Weise, selbst intravenös, zur Anwendung gebracht wird. Hätte man es mit einem chemisch reinen Körper zu tun, so wäre es ja nicht schwierig, geeignete Identitätsreaktionen etc. vorzuschreiben. Hier liegt die Sache aber viel komplizierter: durch die notwendige Anwesenheit von Eiweiß wird auch das beste Präparat nicht völlig frei von „Verunreinigungen“ sein, schon wegen der Aschebestandteile des Eiweißes. In älteren Präparaten habe ich auch meist ein gewisses Quantum von Ammonsalzen gefunden.

Daß das Arzneibuch neben dem wissenschaftlichen Namen auch die populäre, gesetzlich geschützte Bezeichnung anführt, kann man ihm an sich nicht zum Vorwurf machen. Es ist in zahlreichen analogen Fällen ja auch geschehen und konnte gar nicht vermieden werden. Aber in diesem ganz eigenartig beschaffenen Falle sollte der Text des Artikels einfach die Eigenschaften des praktisch bewährten Kollargols fordern und darnach also die einzelnen Methoden der Prüfung in bezug auf Silbergehalt, Farbe und Eigenschaften der Lösung, Verhalten gegen verdünnte und konzentrierte Elektrolyte etc. vorschreiben. Es hieße das durchaus nicht ein Monopol statuieren, wohl aber die Produktion zwingen, keine dem „Kollargol“ gegenüber minderwertigen Präparate auf den Markt zu bringen.

Es liegt nicht in meiner Absicht, die Indikationen für die Anwendung des kolloiden Silbers aufzuzählen und kritisch zu würdigen; tatsächlich ist es bereits sehr vielfach, in recht verschiedenen Formen (Tablette, Lösung, Salbe, Suppositorien, Stäbchen) und auf allen möglichen Applikationsstellen angewendet worden. Es hat sich als Antizymotikum bewährt und ist ein Katalysator wie andere Metalle. Bei der Schuß-

wundenbehandlung im Kriege nach den v. Bergmannschen Prinzipien hat es vortreffliche Dienste geleistet. v. Ottingen nahm in den russisch-japanischen Krieg nicht weniger als 20 000 Kollargoltabletten (à 0,05) mit, zog jedesmal um die Schußöffnung einen klebenden Mastixring, um das Einstreichen bakterieller Kontaktkeime zu verhüten, legte eine Tablette in die offene Wunde und deckte mit leichtem sterilen Verbande. Die Erfolge müssen unter den gegebenen Umständen als merkwürdig günstig bezeichnet werden. Auch in der Behandlung der Gonorrhoe hat sich das Kollargol neben anderen modernen Silberpräparaten einen guten Ruf erworben, und es ist dadurch bewiesen worden, daß pathogene Mikroorganismen auch in der Berührung mit solchen Hydrosolen, die doch gar keine wirklichen Lösungen sind, sehr wenig günstige Bedingungen für ihre Weiterentwicklung finden.

Den kolloiden Metallen ist es ganz eigenartig ergangen: als sie zuerst auftauchten, begegneten sie einer starken Skepsis, und ich muß gestehen, daß ich auch nicht frei von dieser war, weil eben die Anwesenheit fremdartiger Substanzen in den Präparaten die Meinung erweckte, daß es sich wohl um sehr silberreiche organische Verbindungen, nicht aber um Metall im kolloiden Zustande handelte. Das Urteil änderte sich indes bald. Die Chemie und Physik der kolloiden Körper überhaupt, zu denen eben die kolloiden Metalle auch gehören, entwickelten sich rapide zu einer eigenen Disziplin, und zwar einer Disziplin, die für biologische und vielfach auch für pharmakologische Fragen eine große Tragweite besitzt. So ist allmählich auch das therapeutische Interesse an den kolloiden Metallen gewachsen: in Frankreich wird die Anwendung des kolloiden Quecksilbers gegen Lues auf Grund zahlreicher Erfahrungen warm empfohlen und hätte vielleicht auch bei uns mehr Beachtung gefunden, wenn sich nicht die organischen Arsenverbindungen plötzlich in den Vordergrund gestellt hätten. Noch hat unser Arzneibuch das „Hydrargyrum colloidalis“ nicht aufgenommen, sollte es aber geschehen, so werden hoffentlich genaue Vorschriften über Prüfung und Feststellung der Eigenschaften gegeben werden, wie wir sie für das kolloide Silber als wünschenswert erkannt haben.

¹⁾ Zentralblatt für Physiologie 1909, No. 23.

²⁾ Berliner klinische Wochenschrift 1910, No. 34.

³⁾ 5. Ausgabe von Anselmino und Gilg 1911, Bd 1, S. 260.