X.

Unorganische oder organische Eisenpräparate.

Experimentelle Untersuchungen

von

H. P. T. Oerum.

(Hierzu Tafel III.)

Die Anzahl der Versuche über die Resorptionsverhältnisse des Eisens in den Organismen sind legio, und man ist fast dem Leser eine Entschuldigung schuldig, wenn man wieder diese Frage zu erneuerter Untersuchung hervornimmt.

Die moderne Therapie lehrt uns, dass Eisen die Chlorose heilen kann, bei der perniciösen Anämie aber ohne Wirkung ist. Die Wirkungsart des Eisens kennen wir fast nicht und sind nur auf Hypothesen verwiesen. Man ist darüber einig geworden oder jedenfalls muss es als erwiesen betrachtet werden, dass die medicamentell zugeführten Eisenverbindungen resorbiert werden und sich in der Leber, der Milz etc. ablagern, während gleichzeitig eine anwesende Anämie gebessert oder geheilt wird.

Sehr mangelhaft ist es erklärt, ob es wirklich das eingegebene Eisen sei, das zur Hämoglobinbildung gebraucht wird, und nicht im Organismus aufgespartes Eisen, dagegen kann es als widerlegt erachtet werden, dass das Eisen nur die Eisenverbindungen der Nahrung vor Decomposition schützt, da Mangan und Wismuth nicht eine ähnliche Wirkung wie das Eisen haben.

Ebenfalls ist die Frage, ob unorganische oder organische Verbindungen am leichtesten im Organismus zurückgehalten werden, noch völlig unentschieden.

Was die erste Frage betrifft, muss die Versuchsanordnung eine solche sein, dass die Thiere eine Zeit lang mit verschiedenen Eisenpräparaten gefüttert werden, und nach einer Zwischenzeit zur Ader gelassen werden, wenn aller Ueberschuss an Eisen aus dem Blute verschwunden ist. Nur auf diese Weise vermeidet man, dass das Eisen nur als ein Stimulans für die Hämoglobinbildung wirken sollte.

Woltering¹⁾ hat in einer etwas verschiedenen Absicht ähnliche Versuche mit einem unorganischen Eisensalz angestellt und mit dem Unter-

1) Zeitschrift f. physiologische Chemie. Bd. 21. 1895. S. 186.

schiede, dass er auch unmittelbar vor und nach dem Aderlass Eisensalze gab. Diese Versuche mussten mit der erwähnten Modification wiederholt werden, und es war auch nothwendig, dieselben mit verschiedenen Eisenpräparaten auszuführen. Die Frage, ob unorganische oder organische Eisenverbindungen am leichtesten im Organismus zurückgehalten werden, kann meiner Meinung nach gar nicht beantwortet werden, ohne dass die Grösse des Thieres bei der Fütterung mit dem Präparate berücksichtigt wird.

Die Fütterung mit Eisenverbindungen muss im Ganzen genommen bei allen Thierversuchen mit derselben Eisenmenge pro Kilo Thier unternommen werden, indem ein kleines Thier natürlich viel schneller das Hämoglobin seiner Blutmenge von einem niedrigeren bis zu einem höheren Procente als ein grösseres Thier erhöht, sei es, dass das Eisen als Stimulans wirkt oder direct in Hämoglobin umgebildet wird.

Da die Historik so wohlgekannt ist oder mit Leichtigkeit in jedem Handbuche nachgesehen werden kann, werde ich sie übergehen und nur die für das Verständniss erforderlichen Punkte berühren.

Man hat das Eisen des Organismus in Organeisen, Reserveeisen und circulirendes Eisen eingetheilt. Organeisen ist das in der Zelle selbst befindliche Eisen und nimmt an den Functionen derselben z. B. Hämoglobinsbildung theil. Reserveeisen ist die Menge Eisen, die augenblicklich magasinirt ist, um bei günstiger Gelegenheit in die Circulation hinüber zu gehen und in Organeisen umgebildet zu werden. Zu dieser Gruppe gehört das Eisen in der Milz, der Leber und im Knochenmarke. Circulirendes Eisen findet sich in dem Blutserum und in der Lymphe und wird nach der Resorption aus dem Darmkanale von Zelle zu Zelle herumgeführt, um entweder als Organeisen oder Reserveeisen abgelagert zu werden oder möglicherweise durch die Nieren oder den Darm ausgeschieden zu werden.

Vermehrung des circulirenden Eisens kann durch vergrösserte Zuführung von Eisen oder Entschwinden von Organeisen oder Verminderung des Reserveeisens stattfinden. Verminderung des circulirenden Eisens findet durch vergrösserte Ausscheidung durch Darm und Niere, durch vergrösserte Ablagerung von Reserveeisen oder vermehrte Bildung von Organeisen statt.

Um zu zeigen, dass das Eisen überhaupt sich resorbiren lässt, hat man folgende Methoden angewendet:

1. Die Bestimmung der Eisenzufuhr und -Ausgabe; aber bei diesen Versuchen handelt es sich nur um kleine Verschiedenheiten, und eine vermehrte Ausscheidung von Eisen mit dem Stuhlgang schliesst nicht eine Resorption aus.

2. Die Untersuchung des Harns; man fand aber nur bei organischen Präparaten eine vermehrte Eisenmenge im Harne, und dagegen kann man einwenden, dass die Assimilation dann schlecht gewesen ist, wie auch eine Resorption sehr wohl stattfinden kann, wenn auch nichts ausgeschieden wird.

3. Bestimmung der Eisenmenge der Organe nach Fütterung mit dem Eisenpräparate, Versuche, welche durch den Befund einer vermehrten Eisen-

menge absolut für Resorption sprechen, wenn die Nahrung nicht gleichzeitig Eisenverbindungen enthalten hat.

4. Vermehrung der Hämoglobinmenge nach Füttern mit Eisensalzen, nachdem der Organismus im voraus seines Reserveeisens beraubt war.

Wenn ein Eisenpräparat resorbirt worden ist, werden wir im Folgenden zu beantworten suchen, ob es als 1. Organeisen, 2. Reserveeisen wirke.

Von Hypothesen werde ich die 3 berühmtesten erwähnen. Bunge meint, dass als Salz resorbirtes Eisen wieder ohne Nutzen für den Organismus ausgeschieden wird, Kobert, dass das Eisen von den entschwundenen Blutkörperchen als unbrauchbar ausgeschieden wird. Ich übergehe die älteren Theorien von Bunge und Kobert, die widerlegt sind. von Noorden nimmt an, dass das Eisen die blutbildenden Organe erreicht, aber nur als ein Stimulationsmittel der Blutbildung wirkt und nicht organisirt wird.

Die Unterscheidung zwischen unorganischen¹⁾ und organischen Eisenpräparaten²⁾ hat einige Schwierigkeiten verursacht, indem sowohl unorganische als organische Eisenverbindungen mit Schwefelammonium und Ferrocyanalum eine Reaction geben, aber mit verschiedener Schnelligkeit.

Bunge unterscheidet zwischen organischen Präparaten auf einer Seite und unorganischen und Albuminatpräparaten auf der anderen Seite. Als Unterscheidungsreaction gebraucht er Salzsäure-Alcohol (10 Vol. 25proc. Salzsäure, 90 Vol. 96proc. Alcohol), der das Eisen der unorganischen Präparate und das der Albuminatpräparate auszieht, aber nicht das der organischen Präparate.

Macallum³⁾ fand, dass dieses Trennungsmittel nicht hinlänglich war, gab aber an, dass eine 0,5proc. wässrige Hämatoxylinlösung mit unorganischen Eisenpräparaten eine blauschwarze Farbe ergab und mit organischen Präparaten keine Farbänderung.

Ich werde nun die organischen Eisenpräparate, welche nicht die Macallum'sche Reaction geben, erwähnen.

Ferratin ist in die Therapie von Marfori⁴⁾ und Schmiedeberg⁵⁾ eingeführt worden und ist die Eisenverbindung, die sich in der Leber und anderen thierischen Organen als Reserveeisen findet, und ist zugleich die Form von Eisen, die wir durch unsere Nahrung erhalten und die zur Hämoglobinbildung dient. Es wird künstlich dargestellt, entspricht aber völlig der in der Leber vorhandenen Eisenverbindung. Marfori hat in dem Schmiedeberg'schen Laboratorium erwiesen, dass Ferratin resorbirbar ist.

Klinische Versuche haben gezeigt, dass das Hämoglobin des Blutes

1) Nach dem allgemeinen Sprachgebrauche werden hierunter nicht allein die im klinischen Sinne unorganischen Salze, sondern auch die Salze der organischen Säuren gerechnet, deren Eisen als Schwefeleisen mit Schwefelammonium direct gefällt werden kann.

2) Unter organischer Eisenverbindung ist zu verstehen: a) Eisenalbuminat (albuminsaures Eisen), b) Ferralbuminsäure (Ferratin), c) Hämoglobin und Hämatin.

3) Journal of Physiology. Vol. 22. 1898. p. 92.

4) Archiv f. exp. Path. und Pharm. Bd. 29. 1891. S. 212.

5) Archiv f. exp. Path. und Pharm. Bd. 33. 1894. S. 102.

und die Anzahl der Blutkörperchen bei Anämikern nach dem Gebrauche von Ferratin steigen.

Ein anderes rationelles Präparat ist Hämatogen, das von Bunge eingeführt worden ist. Das Hämatogen ist das Anfangsstadium des Hämoglobins im Hühnerei, dasselbe wird nicht durch den Magensaft gespalten. Es kann nach Versuchen an Mäusen von Socin¹⁾ resorbiert und assimiliert werden, es lässt sich aber leider nicht zu grösseren Versuchsreihen anwenden, weil es ausserordentlich theuer ist.

Die grösste Klasse der organischen Eisenpräparate stellen das Hämoglobin und die Derivate desselben dar. Es liegen sehr wenige Versuche mit diesen Präparaten vor, die wegen des reichlichen Materials zur Herstellung derselben recht billig hergestellt werden können.

Als einen Typus dieser Präparate habe ich das Finsen'sche Hämatin-Albumin gewählt, da ich früher klinisch-therapeutische Untersuchungen²⁾ mit diesem Mittel angestellt habe, welche nach Verwendung des Mittels durch Hämoglobinbestimmung und Blutkörperchenzählung bei den Anämikern eine bedeutende Steigerung zeigten. Wie alle Versuche dieser Art beweisen solche Untersuchungen aber nur ein post hoc und nie ein propter hoc.

Eine jahrelange Verwendung hat gezeigt, dass dieses Mittel rein klinisch sich wie andere Eisenpräparate, die nach und nach aufgenommen werden und wieder vergessen werden, verhält.

In meinen Versuchen habe ich Ferratin und das Finsen'sche Hämatin-Albumin als organische Präparate nebst sulfas ferrius und lactas ferrius, als unorganische Präparate, die so vielfach in Pillen verwendet werden, benutzt.

Der Eiseninhalt dieser Präparate ist:

Ferratin.	7 pCt.
Hämatin-Albumin	0,28 pCt.
Sulfas ferrius	20 pCt.
Lactas ferrius	20 „

Versuche.

Meine Versuche bestehen theils aus Kaninchen-, theils aus Hundeversuchen.

I. Kaninchenversuche.

Diese Versuche sollten theils die Wirkung der verschiedenen Präparate unter gleichen Bedingungen zeigen, theils die Frage, ob unorganische oder organische Eisenverbindungen sich am leichtesten im Organismus zurückhalten lassen, entscheiden.

Zu diesem Versuche verwendete ich 12 Kaninchen (der Versuch war ursprünglich auf 15 Kaninchen berechnet, 3 derselben starben aber in dem Vorbereitungsstadium des Versuches).

1) Zeitschrift für physiologische Chemie. Bd. 15. 1891. S. 93.

2) Zeitschrift für diätet. u. physikal. Therapie. Bd. 8. 1904. S. 243.

Vermittelst wiederholter Aderlässe suchte ich möglichst das Reserveeisen von den Organen zu entfernen.

Der Aderlass wurde auf folgende Weise unternommen: Vermittelst eines Tuches wird eine starke Compression der Leber bewirkt, und das Thier wird mit dem Kopfe herabhängend gehalten. Der Aderlass geschieht nun durch die Vena auricularis post. unter Compression des centralen Endes der Vena. Jedesmal wird dem Thiere $\frac{1}{6}$ der Blutmenge zur Ader gelassen (nach $\frac{1}{13}$ des Körpergewichtes berechnet), und dieser Aderlass wird 6mal mit dem Zwischenraum einer Woche unternommen, wodurch also eine Menge Blut zur Ader gelassen wird, die ungefähr der Blutmenge des Thieres entsprach (in der Wirklichkeit war die entleerte Hämoglobinmenge etwas geringer als die ursprünglich totale Hämoglobinmenge, da das Blut immer verdünnter wurde).

Das Futter bestand aus abgerahmter Milch (600 oder 500 ccm, je nachdem das Gewicht über oder unter 2500 g war) und 250 oder 200 g Rüben. Als die Rüben verbraucht waren, wurden 125 oder 100 g Hafer gegeben. Nach dem Aderlass wurden 8 Kaninchen mit Eisenpräparaten gefüttert, so dass 2 und 2 dasselbe Präparat bekamen. Von allen Präparaten gab ich 0,02 g Eisen (Fe) pro Kilo täglich 24 Tage hindurch.

4 Kaninchen wurden als Controlthiere ausgenommen. Von diesen war Kaninchen 4 im Verlaufe von 14 Tagen zur Ader gelassen und so im Besitze fast seines ganzen Reserveeisens bei dem Schlusse des Aderlasses.

		Gewicht.	Eisenpräparat.	Dosis tägl.
Kaninchen	I	2450 g	Hämatin-Alb. ¹⁾	17 $\frac{3}{4}$ g
"	II	2710 g	Hämatin-Alb. ¹⁾	19,6 g
"	III	2660 g	Controle	
"	IV	2620 g	Controle	
"	V	2750 g	Ferratin	0,68 g
"	VI	2630 g	Ferratin	0,67 g
"	VII	2580 g	Lactas ferr.	0,26 g
"	VIII	2620 g	Lactas ferr.	0,26 g
"	IX	2900 g	Sulf. ferr.	0,29 g
"	X	2450 g	Sulf. ferr.	0,25 g
"	XI	1720 g	Controle	
"	XII	1800 g	Controle	

Ich bestimmte nun jeden 4ten Tag sowohl die Hämoglobinprocente, als die Anzahl der roten Blutkörperchen. Zur Hämoglobinbestimmung verwendete ich das Meisling'sche Colorimeter. Dieser Apparat findet sich in der Zeitschrift für analytische Chemie Bd. 43. S. 138 näher beschrieben und übertrifft das Fleischl-Miescher'sche Hämomometer an Genauigkeit. Ausserdem habe ich täglich 2 $\frac{1}{2}$ Jahre lang damit Bestimmungen gemacht und dadurch etwas Uebung im Gebrauche desselben erworben. Jede Bestimmung ist die Durchschnittszahl von 5 Bestimmungen. Zur Zählung

1) Diese Thiere bekamen in dieser Periode keine Milch, sondern nur Wasser und bezw. 25 und 30 g Zucker; da 10 g von Hämatin-Albumin im Eiweissinhalt 300 g Milch entsprechen, so ist Hämatin-Albumin auch ein Nahrungsmittel.

der Blutkörperchen verwendete ich die Thoma-Zeiss'sche Methode und folgte den allgemeinen Regeln.

Bei den ganzen Versuchen habe ich dieselben Pipetten und denselben Zählapparat benutzt.

Ich füge bei eine Tabelle über das Gewicht der Thiere in diesem Theile des Versuches, die deutlich zeigt, dass die Gewichtvermehrung für alle Thiere beinahe gleich ist und besonders nicht grösser bei Kaninchen, welche mit organischen Präparaten gefüttert sind als bei denjenigen mit unorganischen Präparaten.

		1 Tag	6 Tage	12 Tage	18 Tage	24 Tage	Gewichtsvermehrung Mittelzahl
Kaninchen	I	2450	2330	2320	2350	2250	÷ 200
	II	2710	2830	2980	—	3150	440
"	III	2660	2620	2650	2720	2760	100
"	IV	2620	2440	2535	2820	2780	160
"	V	2750	2750	2820	2800	2750	0
"	VI	2630	2670	2820	2920	2930	300
"	VII	2580	2600	2650	2700	2750	170
"	VIII	2620	2420	—	stirbt	—	—
"	IX	2900	3010	3085	3150	3300	400
"	X	2450	2560	2640	2770	2610	160
"	XI	1720	1730	1910	2020	2030	310
"	XII	1800	1960	2080	2120	2170	370

Statt Zahlen habe ich das Resultat der Hämoglobinbestimmung und der Zählung der Blutkörperchen in 3 Curven zusammengestellt.

Die Steigerung während der 24 tägigen Eisenfütterung war die Folgende :

Hämatin-Albumin	Kaninchen	I ¹⁾	12,07
	"	II	11,15
		Durchschnittszahl	11,61
Ferratin	Kaninchen	V	9,65
	"	IV	7,39
		Durchschnittszahl	8,52
Unorganische Salze	Kaninchen	VII	7,34
	"	IX	7,29
	"	X	8,86
		Durchschnittszahl	7,80
Bei den Controlthieren fanden sich .	Kaninchen	III	6,64
	"	XI	7,00
	"	XII	5,39
		Durchschnittszahl	6,34
	Kaninchen	IV	8,82
Hämatin-Albumin	Ferratin	Unorganische Salze	Controle
11,61	8,52	7,80	6,34

1) Man beachte, dass dieses Kaninchen Gewichtsverlust und nicht -vermehrung zeigte.

Sehr interessant ist die starke Steigerung des Kaninchens IV, die grösser als die Durchschnittszahl der unorganischen Salze ist und sich der Ferratinzahl nähert.

Nach Schmiedeberg soll das Hämoglobin aus einer in der Leber vorkommenden Verbindung gebildet werden, die dem künstlich hergestellten Ferratin ähnlich ist, was dieser Versuch hinsichtlich der Wirkung schön bestätigt.

Als das Resultat dieser Versuchsreihen kann ich feststellen, dass die Hämoglobinmenge am schnellsten beim Gebrauche von organischen Eisenverbindungen in einem eisenarmen Organismus restituiert wird, und dass von den geprüften Präparaten Hämatin-Albumin sich als das bequemste bewährte.

Nach 24tägiger Fütterung wurden die Thiere gleich getödtet, und es wurde nun die Eisenanalyse von Leber, Milz und Knochenmark angestellt.

Zu diesen Versuchen verwendete ich die Neumann'sche Säuregemisch-Veraschungsmethode¹⁾, die grosse Vorteile bei der Bestimmung kleiner Eisenmengen darbietet. Von der Lebersubstanz sind immer Doppelanalysen angestellt, aber nur ausnahmsweise von dem Knochenmark und von der Milz wegen der geringen Substanzmenge derselben.

Ich habe qualitative Eisenreaction mit Schwefelammonium mit dem Darm angestellt und fand Eisenreaction bei allen eisengefütterten Thieren, aber nicht bei den Controlthieren, dagegen gab die Lebersubstanz aller Thiere Eisenreaction, wenn auch oft nur eine schwache.

Stellen wir die Analysen zusammen, so finden wir:

Leber.

Hämatin-Albumin	0,0204
Ferratin	0,0187
Unorganische Salze	0,068 (0,081) ²⁾
Controle	0,0132

Knochenmark.

Hämatin-Albumin	0,120
Ferratin	0,017
Unorganische Salze	0,046 (0,048)
Controle	0,034

Milz.

Hämatin-Albumin	0,152
Ferratin	0,028
Unorganische Salze	0,037 (0,033)
Controle	0,040

Diese Zahlen bestätigen für alle Präparate eine Resorption, da die Eisenprocente der Leber bedeutend vermehrt sind, am meisten bei den unorganischen Salzen und am wenigsten bei dem Ferratin.

1) Zeitschrift für physiologische Chemie. Bd. 37. 1902. S. 115.

2) No. VIII nicht mitgerechnet, da es an dem 12. Tage des Versuches starb.

Inwiefern diese Assimilation in der Leber von derselben Bedeutung für die zwei Gruppen von Präparaten ist, und die unorganischen Präparate wegen der grösseren Resorption und Assimilation am besten für den Organismus sind, diese Besprechung verschieben wir bis auf die Hundeversuche.

Was Knochenmark und Milz betrifft, so ist Hämatin-Albumin den anderen überlegen, und das Ferratin giebt Zahlen, die kleiner als die der unorganischen Salze sind und sogar die der Controlthiere.

Versuchsthier	Knochenmark	Milz	Leber	Fe-Präparate
Kaninchen I.	0,117	0,152	0,0224	Hämatin-Albumin.
" II.	0,120	—	0,0184	Hämatin-Albumin.
" III.	0,034	0,044	0,0143	Control.
" IV.	0,048	0,0336	0,0129	Control.
" V.	0,0172	0,0234	0,0218	Ferratin.
" VI.	0,018	—	0,0156	Ferratin.
" VII.	0,0698	0,0399	0,0331	Lact. ferr.
" VIII.	0,0337	0,0475	0,082	Lact. ferr.
" IX.	0,032	0,029	0,158	Sulf. ferr.
" X.	0,0442	0,0313	0,0509	Sulf. ferr.
" XI.	—	0,042	0,0125	Control.
" XII.	0,0118	—	0,0132	Control.

Durch Füttern mit unorganischen Eisenpräparaten kann der Eisengehalt der Leber bedeutend vermehrt werden, es zeigen sich aber auch innerhalb dieser Gruppe bedeutende Variationen. Die Durchschnittszahl von Sulfas ferrosus war 0,105 pCt., während sie für Lactas ferrosus nur 0,033 pCt. war.

Sowohl unorganische als organische Eisenpräparate werden resorbirt, da der Eisengehalt der Leber in Vergleich mit Thieren bei derselben Nahrung ohne Eisenpräparate vermehrt wird. Die unorganischen werden meist von der Leber zurückgehalten, während eins der geprüften organischen Präparate, das Hämatin-Albumin, in dem Knochenmark und in der Milz zurückgehalten wird.

II. Hundeversuche.

Bei diesen Versuchen galt es zu constatiren, ob das Reserveisen des Organismus, das nach dem Füttern mit unorganischen oder organischen Eisenpräparaten gefunden wurde, von demselben Werthe für die Bildung von Organeisen sei. Ein verschiedener Erfolg der zwei Gruppen in diesen Versuchen wird zugleich einen Einblick in die Frage über die Wirkungsart des Eisens geben.

Zu diesen Versuchen verwendete ich 10 Hunde, von denen 5 mit Eisenpräparaten, 3 ohne Eisenpräparate gefüttert wurden; alle diese 8 Hunde bekamen als Futter nur abgerahmte Milch, und ausserdem 2 Hunde gewöhnliche Hundenahrung (darunter Fleisch).

	Gewicht	Milch	Eisenpräparat
Hund I	8780 g	2,6 l	Hämatin-Albumin
" II	9340 g	2,8 l	Sulf. ferr.
" III	7200 g	2,2 l	Lactas ferr.
" IV	16500 g	5,0 l	Hämatin-Albumin
" V	20700 g	6,2 l	Ferratin
" VI	11300 g	3,4 l	
" VII	12000 g	3,6 l	
" VIII	14660 g	4,5 l	

Bei allen wurden 0,250 g Eisen pro 10 kg gefüttert, welches der berechneten Eisenmenge des Organismus entspricht. Diese Dosis wurde 10mal wiederholt, also im Ganzen 2,5 g Eisen pro 10 kg.

Hund I	bekam	pr. Dosis	78,4 g	Hämatin-Albumin
" II	"	"	1,16 g	Sulfas ferrius
" III	"	"	0,9 g	Lactas ferrosus
" IV	"	"	148 g	Hämatin-Albumin
" V	"	"	6,6 g	Ferratin

Da Hämatin-Albumin zugleich ein Nahrungsmittel ist, wurde die Ration der Hunde I und IV in 200 ccm Milch + 120 g Zucker bzw. in 600 ccm Milch + 220 g Zucker verändert.

10 Tage nach dem Abschlusse der Fütterung wurden die Hunde aus der Carotis vermittelt Morphinnarkose zur Ader gelassen. Es wurde $\frac{1}{3}$ der Blutmenge nach $\frac{1}{13}$ des Gewichtes des Körpers berechnet genommen. Hund VI starb einige Tage nach der Operation, Hund VII gleich nach der Operation, also 2 Hunde, die nur MilCHFutter 21 Tage bekommen hatten.

Mit dem Blute des Aderlasses wurden doppelte Eisenbestimmungen nach der Neumann'schen Säuregemisch-Veraschungsmethode gemacht. Zu jeder Analyse wurden wenigstens 5 g Blut gebraucht.

Hund I		0,0535 pCt.
" II		0,0529 "
" III		0,0689 "
" IV		0,0854 "
" V		0,037 "
" VI		0,078 "
" VII		0,049 "
" VIII		0,0785 "

Diese Zahlen zeigen keinen bemerkenswerthen Unterschied, besonders, wenn die ein wenig verschiedenen Hämoglobinprocente berücksichtigt werden, und berechtigen uns zu glauben, dass alles circulirende Eisen im Laufe von 10 Tagen dahin gelangt ist sich als Reserveeisen abzusetzen.

Nach dem Aderlass bestimmte ich das Hämoglobin und die Anzahl der roten Blutkörperchen vermittelt derselben Methoden wie in den Kaninchenversuchen.

Ich füge auch diese Resultate in graphischer Form bei (Taf. III).

Das Resultat dieser Versuche ist sehr deutlich, indem die Hämoglobinprocente bei allen 3 mit organischen Präparaten gefütterten

Hunden schon am 8. Tage in Steigerung begriffen sind, während dies erst am 28. Tage bei den mit unorganischen Präparaten gefütterten Thieren der Fall ist. Die ursprünglichen Hämoglobinprocente sind bei den ersten am 20.—24. Tage überschritten, während es bei den letzten erst der Fall am 32.—36. Tage ist.

Die Bildung der Blutkörperchen ist gleichmässig steigend bei beiden Gruppen, überschreitet aber schon am 24. Tage, was das Hämatin-Albumin betrifft, den Anfangswerth, was Ferratin angeht, am 28. Tage, dagegen bei den unorganischen Präparaten erst am 40. Tage.

Der mit Milch allein gefütterte Hund erwies eine Steigerung des Hämoglobins am 19. Tage, erreichte aber im Laufe von 40 Tagen, sowohl was das Hämoglobin als die rothen Blutkörper betrifft, nicht seinen ursprünglichen Werth und zeigte sogar eine Abnahme beider vom 36. bis zu dem 40. Tage.

Bei den zwei Hunden, die in der ganzen Versuchsperiode mit gewöhnlicher Hundenahrung gefüttert wurden, begann die Hämoglobinsteigerung am 19. Tage und überschritt den Anfangswerth zwischen dem 33.—40. Tag, die Blutkörperchen erreichten den Anfangswerth am 26. bis 33. Tage.

Diese Versuche zeigen einen sehr bedeutenden Unterschied zwischen organischen und unorganischen Präparaten, indem das Hämoglobin bei den organischen Präparaten seinen Anfangswerth überschritten hat, ehe eine Steigerung der Hämoglobinprocente bei den mit unorganischen Präparaten gefütterten Hunden entstanden ist.

Das in der Leber aufgespeicherte Reserveeisen, das wir in dem vorigen Versuche mit den Kaninchen fanden, muss also für den Organismus eine sehr verschiedene Bedeutung haben.

Die Versuche zeigen ausserdem das Verhältniss, dass die Steigerung bei den mit unorganischem Eisen gefütterten Thieren später als bei den Controllthieren auftritt, was sich kaum anders erklären lässt, als dass ein vorhergehendes Füttern mit unorganischem Eisen einen vergrösserten Eisenstoffwechsel hervorgerufen hat, wodurch das dem Organismus nützliche Reserveeisen in eine weniger nützliche Form umgesetzt worden ist.

Eisen kann sich in dem Organismus unter zwei Formen von Reserveeisen ablagern, eine Form entsteht bei Füttern mit organischem Eisen und vermag direct Hämoglobin zu bilden, die andere Form entsteht durch Füttern mit unorganischen Salzen und ist ohne Bedeutung für die Hämoglobinbildung.

Schluss.

Die Frage über die Bildung des Hämoglobins aus unorganischem Eisen meint Kunkel¹⁾ beantwortet zu haben, da sich Hämoglobin unter Füttern mit Eisensalzen bildete, nachdem der Organismus mittelst wiederholter Aderlässe eisenarm gemacht war. Doch scheint derselbe

1) Pflüger's Archiv. Bd. 61. 1895.

mir keinen Beweis geliefert zu haben, indem die eingegebene Nahrung Eisen in organischer Verbindung enthielt, und ich kann nur, was meine Versuche zu bestätigen scheinen, annehmen, dass unorganisches Eisen auf die blutbildenden Organe stimulirend wirkt, indem das Material der Hämoglobinbildung von dem Reserveeisen des Organismus oder den organischen Fe-Verbindungen genommen wird. Ich sehe einen Beweis dafür in meinen Kaninchenversuchen, indem die Eisenzahlen der Milz und des Knochenmarkes ungefähr dieselben für Controlthiere und für Thiere, die mit unorganischen Verbindungen gefüttert sind. Das unorganische Eisen wird nicht in der Milz und dem Knochenmark aufgehäuft, wo die Bildung der Blutbestandtheile vor sich geht, es kann aber den Eisenstoffwechsel in Bewegung setzen, welches in den Curven einen Ausschlag giebt, die eine grössere Steigerung für das unorganische Eisen als bei den Controlthieren zeigen.

Das Hämatin-Albumin, das, wie die Curven zeigen, die grösste Steigerung des Hämoglobins giebt, wird dagegen in hohem Grade im Knochenmark und in der Milz aufgehäuft.

Die Hundeversuche zeigen klar, eine wie geringe Bedeutung die colossale Aufhäufung von Eisen aus unorganischen Verbindungen in der Leber für den Organismus hat, und dieselbe muss als das Resultat der Function der Leber aufgefasst werden, die darin besteht, Giftstoffe zurückzuhalten oder dieselben unschädlich zu machen.

Ob organische Eisenverbindungen im Ganzen genommen resorbirt werden, ist Gegenstand des Zweifels gewesen, so hat Cloëtta¹⁾ wie auch F. Voit in älteren Versuchen eine Resorption von Hämoglobin und Hämatin nicht gefunden. Häusermann²⁾ hat in einem einzelnen Versuche Assimilation gefunden.

Abderhalden³⁾ hat im Laboratorium von Bunge nachgewiesen, dass die Eisenverbindungen der Nahrung, Hämoglobin und Hämatin nebst unorganischen Eisensalzen⁴⁾ resorbirt werden, und er fand einen bedeutenden Unterschied der Hämoglobinbildung bei Fütterung mit Hämoglobin und Hämatin, indem das letzte dem ersten weit überlegen war, ohne dass er näher den Grund dafür angeben kann.

Es scheint jedenfalls keinem Zweifel zu unterliegen, dass man bei organischen Eisenpräparaten und vielleicht speciell bei Präparaten, die Eisen in der Form von Hämatin enthielten, eine bedeutende und schnelle Hämoglobinbildung erhalten kann, vergl. die Kaninchenversuche, wo die Nahrung die normale Nahrung der Kaninchen war, wie auch diese Präparate dem Organismus Reserveeisen geben, die ihm bei späteren Blutverlusten von Nutzen sein können.

Um näher die strengeren Indicationen der Verwendung von unorganischem oder organischem Eisen zu präcisiren, sind weitere Versuche

1) Archiv für exp. Path. u. Pharmacie. Bd. 37. 1896. S. 69.

2) Zeitschrift für physiologische Chemie. Bd. 23. 1897. S. 565.

3) Zeitschrift für Biologie. Bd. 39. 1900. S. 193 u. 483.

4) Die Versuche mit unorganischen Eisenpräparaten sind nicht ganz einwandsfreie, die Dosis war so gross, dass ganz sicher eine Aetzwirkung stattgefunden hat.

nothwendig, die ich in einer nahen Zukunft ausführen zu können hoffe. Da innerhalb der Hauptgruppen ein gewisser Unterschied zu herrschen scheint, müssen, um die einzelnen Präparate näher zu schätzen, grosse Versuchsreihen ausgeführt werden.

Organisches Eisen kann direct das Hämoglobin bilden oder häuft sich in einer dem Organismus nützlichen Form von Reserveeisen auf, woraus Hämoglobin gebildet werden kann. Unorganisches Eisen stimulirt die Blutbildung, kann aber nicht direct Hämoglobin bilden und häuft sich wohl im Organismus auf, aber unter einer Form von Reserveeisen, das nicht Hämoglobin bilden kann.