

## VIII.

Aus dem Laboratorium für angewandte medic. Chemie in Wien.

### Beiträge zur Kenntniss der Eisenausscheidung durch den Harn.

Von

Dr. R. Gottlieb.

Die ältere Anschauung, dass die Eisenpräparate im Darne resorbiert werden und somit als Material zur Hämoglobinbildung dienen, wurde zuerst durch die Untersuchungen von Hamburger<sup>1)</sup> erschüttert und die Versuche desselben sind bis heute ein Hauptargument für die Unresorbirbarkeit des Eisens geblieben. Hamburger zeigte an einem Hunde, dass bei Eiseneinnahme die Mehrausscheidung im Harn eine nur minimale sei; im Eisengleichgewichte steigerten 441 mg eingeführten Eisens die Ausscheidung in den ersten 5 Tagen gar nicht, in weiteren 6 Tagen um nur 12 mg.

Bei einem Versuche an einer gesunden Frau änderte sich ferner der durchschnittliche Eisengehalt des Harns bei innerlichem Eisengebrauche gar nicht merklich. Dieser Versuch Hamburger's<sup>2)</sup> am Menschen ist aber wohl deshalb zweideutig, weil seine Versuchsperson sich in den Tagen vor der Eiseneinnahme keineswegs im Eisengleichgewichte befand, vielmehr die Ausscheidung an diesen 5 Tagen zwischen 0,0145 und 0,0076 schwankte; andererseits hat Jakobi nachgewiesen, dass die Methode Hamburger's nicht einwurfsfrei sei, sondern erhebliche Fehler veranlasse. Bei dem grossen praktischen und theoretischen Interesse der Eisenwirkung und der grundlegenden Bedeutung, welche jenen Versuchen zur Entscheidung der Frage nach den Ausscheidungswegen des Eisens zukommt, schien es mir angezeigt, die Eisenbestimmungen im menschlichen Harn bei interner Eiseneinnahme zu wiederholen.

---

1) Zeitschr. f. physiol. Chemie. II. Bd. S. 191. 1878.

2) Prager Vierteljahrschr. f. H. CXXX. Bd. S. 148. 1876.

*Methode.*

Zur quantitativen Bestimmung des Eisens in der Harnasche wurde stets die ganze Tagesmenge eingedampft und der Rückstand in einer irdenen Muffel verbrannt, die vollkommen weisse Harnasche mit Wasser extrahirt und das darin Unlösliche in wenig Salzsäure gelöst. Die salzsaure Lösung diente zur Bestimmung des Eisens. Mit peinlicher Sorgfalt wurde bei den Vorarbeiten in staubfreiem Raume jede Verunreinigung mit Eisen vermieden, sowie bei der Analyse selbst nur eisenfreie Geräthe und Reagentien angewandt. Um möglichste Genauigkeit der Resultate zu erzielen, wurde die Gewichtsanalyse der Titration vorgezogen. Zur Titration mit Chamäleon darf die Reduction nur mit Zink und Schwefelsäure vorgenommen werden, während die von Hamburger angewandte Reduction mit schwefliger Säure, wie Jakobi<sup>1)</sup> durch ausführliche Versuche zeigte, deshalb zu verwerfen ist, weil sich die schweflige Säure nicht vollständig durch Kohlensäure aus der Flüssigkeit entfernen lässt und schon sehr geringe Mengen zurückbleibender schwefliger Säure erhebliche Fehler bedingen. Jakobi berechnet den dadurch entstandenen Fehler bei 100 ccm Flüssigkeit auf 0,3 mg Eisen. Aber auch die Reduction mit Zink und Schwefelsäure ergiebt noch zu grosse Zahlen, die besonders durch den Eisengehalt auch des angeblich reinen Zinks bedingt sind. Jakobi nimmt den durch den Eisengehalt der Titrationsreagentien entstehenden Fehler als constant an und rechnet für ihn die Menge Hypermanganatlösung ab, die 1,8 mg Eisen entsprechen würde.

Bei der gewichtsanalytischen Bestimmung hingegen bereitet die Trennung des Eisens von Phosphorsäure und Kalk nach den gebräuchlichen Methoden grosse Schwierigkeiten; das zu diesem Zwecke meist angewandte Verfahren, mit Ammoniak auszufällen und die mitgefällte Phosphorsäure durch öfteres Schmelzen mit Soda wegzuschaffen, ist langwierig und bei so kleinen Eisenmengen wohl auch grossen Fehlern unterworfen.

Der Anregung meines hochverehrten Lehrers, Herrn Hofr. Prof. Ludwig folgend prüfte ich deshalb, ob sich die Ausfällung des Eisens aus saurer Flüssigkeit als Berlinerblau für die quantitative Bestimmung, sowie für die Trennung von Phosphaten eignet. Da diese Ausfällung auch für minimale Eisenmengen anwendbar und die Trennung von den wechselnden Mengen der Phosphate ganz unabhängig ist, so

---

1) Dissertation. Strassburg 1887.

musste sie gerade für die in der Harnasche vorliegenden Verhältnisse von vornherein besonders geeignet erscheinen.

Das Eisen wird aus saurer Lösung als Berlinerblau abgeschieden; der ungemein fein vertheilte Niederschlag kann als solcher nicht gut filtrirt werden, wird aber durch den Zusatz einer geringen Menge von dem gelatinösen, grobflockigen Niederschlag von Ferrocyanzink leicht und gut filtrirbar, ja er kann jetzt ohne Gefahr an der Bunsen'schen Pumpe abgesaugt werden. Ist das Eisen nun durch Filtration und Auswaschen von den Phosphaten getrennt, so kann der Niederschlag mit Kalilauge zerlegt werden; man behält Eisenoxyd mit einer geringen Beimengung von Zink auf dem Filter und kann das letztere durch Lösen in Salzsäure und Fällen des Filtrates mit Ammoniak fortschaffen.

Der Gang der Bestimmung nach diesem Verfahren gestaltet sich somit folgendermaassen: Zur salzsauren Lösung des Eisens und der Phosphate werden einige Tropfen einer etwa 1 proc. Chlorzinklösung zugesetzt und darauf wird mit Ferrocyankalium unter Vermeidung eines grösseren Ueberschusses ausgefällt; der grobflockig ausfallende Niederschlag setzt sich gut ab. Der unter allen Umständen vorhandene, geringe Ueberschuss von Ferrocyankalium muss durch Chlorzinkzusatz wieder abgeschieden werden, und wenn in der klaren Flüssigkeit ein Tropfen Chlorzinklösung keinen Niederschlag mehr erzeugt, dasselbe also im Ueberschuss vorhanden ist, nach beliebig langem Absetzen filtrirt. Nachdem man, um die Phosphate wegzubringen, mit saurem Wasser nachgewaschen, schreitet man zur Zerlegung des Niederschlags auf dem Filter mit 2 proc. heisser Kalilauge. Nach vollständiger Zersetzung des Niederschlags wäscht man zuerst mit heissem, dann mit kaltem Wasser alles aus der Zersetzung stammende gelbe Blutlaugensalz sehr gut aus. Nach gründlichem Auswaschen wird der Niederschlag mit verdünnter Salzsäure gelöst und das Eisen im Filtrate mit Ammoniak gefällt. Dieser nach einmaligem Lösen mit Ammoniak gefällte Niederschlag von Eisenoxydhydrat enthält noch mitgerissenes Zink und würde bei der Wägung demgemäss etwas zu grosse Zahlen ergeben; durch mehrmaliges Lösen des Niederschlags und Wiederausfällen lässt er sich aber ganz gut von mitgerissenem Zink befreien, trocknen und wägen.

Die Methode ist zum quantitativen Nachweis besonders so kleiner Eisenmengen, geeignet, wie sie sich im vorliegenden Falle in der Harnasche vorfinden; für grössere 5 cg übersteigende Eisenmengen empfiehlt es sich, da der Berlinerblauniederschlag so voluminös ist, dass er alle Manipulationen auf dem Filter erschwert, nicht auf dem Filter zu zerlegen, sondern an der Bunsen'schen Pumpe abzusaugen,

den Niederschlag mit dem Glasstab vom Filter abzunehmen und im Becherglas zu zersetzen.

Die Methode ist rasch und bequem zu handhaben und giebt, wie nachfolgende aus einer grösseren Anzahl von Analysen herausgegriffenen Proben zeigen, befriedigende Resultate.

Versuch Nr.	Gewicht der Eisen- lösung	Darin Fe <sup>1)</sup>	Durch Berlinerblau- fällung ge- fundenes Fe	Differenz
I.	15,2437	0,1447	0,1454	+ 0,0007
II.	6,3456	0,0784	0,0798	+ 0,0014
III.	9,6489	0,0916	0,0935	+ 0,0019
IV.	12,9168	0,1226	0,1213	- 0,0013
V.	0,6446	0,0062	0,0063	+ 0,0001

*Eisenmenge im normalen Harn.*

Mit Hilfe der geschilderten Methode suchte ich vorerst die Eisenmenge in der Asche des Tagesharns Gesunder zu bestimmen. Von älteren Autoren hatte Boussingault 6 mg, Fleitmann 3 mg<sup>2)</sup> gefunden, während die Bestimmungen Magnier's<sup>3)</sup> zwischen 3 und 11 mg schwanken. In neuerer Zeit hat Hamburger (a. a. O.) den quantitativen Nachweis in der normalen Harnasche geführt, dessen Mittelzahl von 1 cg von den meisten Autoren angenommen wird. Meine Analysen der Harnasche von 5 theils gesunden, theils nervenkranken Versuchspersonen mit ungestörter Verdauung ergaben bei gleichmässiger Diät vor und während der Versuchstage folgende Zahlen:

Versuch	1. Tag	2. Tag	3. Tag	Mittel
I.	3,78	3,57	3,71	3,69 mg
II.	2,59	2,66	—	2,63 =
III.	1,47	1,68	1,61	1,59 =
IV.	2,64	2,54	2,70	2,94 =
V.	2,05	2,10	2,16	2,10 =

Als Mittelwerth für die Eisenausscheidung ergibt sich aus diesen an 5 Versuchspersonen gewonnenen Resultaten 2,59 mg. Dieser Durchschnitt der von mir für den normalen Tagesharn gefundenen Eisenwerthe ist wesentlich kleiner als der Mittelwerth von 1 cg, den Hamburger (a. a. O.) bei seiner 5 tägigen Beobachtung in der Harn-

1) Nach einer parallelen Bestimmung durch Ammoniakfällung berechnet.

2) Cit. nach Scherpf, Zustände und Wirkungen des Eisens im gesunden und kranken Organismus. Würzburg 1877.

3) Berichte d. deutsch. chem. Gesellschaft. Berlin 1874. S. 1796.

asche einer gesunden Frau gefunden und der seither als gültig betrachtet wurde. Auch die von Jakobi (a. a. O.) und Dietl<sup>1)</sup> für die Harnasche des Hundes durch Maassanalyse nach Reduction mit Zink und Schwefelsäure ermittelten Werthe sind bedeutend kleiner, als die betreffenden Zahlen Hamburger's, und zwar verhält sich der von mir erhaltene Mittelwerth zu dem Hamburger's etwa so, wie die von Jakobi für den Hund gewonnenen Werthe den grösseren Zahlen Hamburger's gegenüber.

### *Analysen bei Eiseneinnahme.*

Bei einer gleichmässigen Diät verhalten sich, wie aus den angeführten Zahlen ersichtlich, die im Harn normal ausgeschiedenen Eisenmengen ziemlich constant; bei Gelegenheit eines Versuches, den ich nach einigen Tagen der Beobachtung zum Studium der Eisenassimilation am Gesunden unternahm und in dem ich die Einnahmen und Ausgaben bestimmte, konnte ich demnach die Beeinflussung des constanten Eisengehalts des Harns durch Eisenmedication beobachten, und ergab die Analyse des Harns ein auffallendes, mit den bisherigen Beobachtungen nicht ganz übereinstimmendes Resultat, während ich von den durch Analyse der Fäces erhaltenen Werthen leider absehen musste, weil dieselben der nur mangelhaft gelungenen Abgrenzung wegen unverlässlich schienen. Bei einem Eisengehalte von 0,0846 Fe in der völlig constanten Nahrung wurden täglich ausgeschieden:

vor der Eiseneinnahme				während der Eiseneinnahme von 0,6 Ferrum citricum pro die				
Tag	Harn- menge	spec. Gew.	Eisengehalt	Tag	Eisen	Harn- menge	spec. Gew.	Eisen- gehalt
1.	1295	1024	3,57 mg	1.	0,6	1442	1024	1,19 mg
2.	1120	1023	3,71 mg	2.	0,61	1440	1024	0,70 mg
3.	1144	1024	3,78 mg	3.	0,61	1135	1024	nichtnach- weisbar

  

nach der Eiseneinnahme			
Tag	Menge	spec. Gew.	Eisengehalt
1.	1360	1024	0,56 mg
2.	1280	1024	2,54 mg

Der Eisengehalt der Harnasche fiel demnach in diesem Versuche während einer 3 tägigen Einnahme von 3 mal 0,2 Ferrum citricum allmählich bis auf Null ab, d. h. die Aschenlösung gab auch bei der quali-

1) Sitzungsber. d. Akad. d. Wissensch. zu Wien. 1875. LXXI. Bd. Abth. III. S. 420.

tativen Probe kein positives Resultat; nach dem Aussetzen der Eisendarreichung stieg er wieder an. Dieses Resultat musste anfangs als zufälliger Befund erscheinen; doch ergaben weitere Versuche am Menschen in den ersten Tagen des Eisengebrauchs gleichfalls Abfall der Eisenausscheidung im Harn bis zur Grenze der Empfindlichkeit der Eisenreactionen. Ueber den Grund dieser auffallenden Erscheinung lässt sich wohl derzeit nichts Positives angeben. Zur Entscheidung der Frage, ob dieses Absinken eine nur vorübergehende Erscheinung sei und einem Ansteigen der Eisenwerthe bald Platz mache, besonders aber ob eine Zunahme nur bis zur normalen Eisenausscheidung oder darüber hinaus stattfinden könne, wurde in 2 weiteren Versuchen das Eisen bei constanter Diät 1 Monat hindurch eingeführt und der Gang der Ausscheidung im Harn durch die beistehenden Analysen verfolgt. Die Versuchspersonen waren Nervenranke (Aphasie und progressive Paralyse), die in Bezug auf ihren Stoffwechsel als normal angesehen werden konnten; in dem einen Falle wurde Ferrum carbonicum saccharatum 0,6 pro die, im anderen Blaud'sche Pillen 3 mal täglich 3 Pillen gereicht.

Progressive Paralyse.  
Ferr. carbonic. sacch.  $3 \times 0,2$  pro die.

Vor der Eiseneinnahme

Tag	Menge	spec. Gew.	Eisengehalt
2.	1100	1020	2,59 mg
3.	1500	1022	2,66 mg

Während der Eiseneinnahme

2.	1300	1020	schwache Grünfärbung
4.	1200	1020	1,68 mg
5.	1100	1022	1,54 =
8.	1200	1020	2,10 =
10.	1000	1020	2,45 =
13.	1200	1021	2,10 =
15.	1400	1019	2,52 =
30.	1200	1020	2,20 =

Motorische Aphasie.  
Pillulae Blandii  $3 \times 3$  pro die.

Vor der Eiseneinnahme

Tag	Menge	spec. Gew.	Eisengehalt
1.	700	1025	1,47 mg
2.	800	1025	1,68 =
3.	800	1025	1,61 =

Während der Eiseneinnahme

2.	700	1025	kaum qualita- tiv nachweis- bar
3.	600	1025	0,91 mg
4.	700	1025	1,36 =
7.	1000	1020	0,98 =
8.	900	1022	1,47 =
10.	800	1022	1,54 =
12.	1000	1020	1,54 =
15.	700	1025	1,68 =
30.	900	1022	1,45 =

Die Zunahme findet nur bis zu den Werthen der normalen Eisenausscheidung statt, steigt aber nicht über dieselben. Da Kölliker und Müller <sup>1)</sup> nach Injection von Eisenzugung in den Magen, sowie

1) Untersuchungen über Resorption der Eisensalze. Verhandlungen d. phys. Ges. Würzburg 1885. VI. Bd. S. 518.

Schroff<sup>1)</sup> nach Eisenfütterung im frischen Kaninchenharn Eisenreaction erhalten hatten, so wurde der auch qualitative Nachweis einer Zunahme durch Schwefelammonium im frischen Harn zwar öfters, aber immer mit negativem Erfolge versucht. Da auch Hamburger, sowie Buchheim und Jablonski<sup>2)</sup> sie vermissten, so mag das Auftreten der Reaction nur Folge der Resorption nach Anätzung der Schleimhaut gewesen sein.

Auch nach 30tägiger Eiseneinnahme übertrifft keine der gefundenen Zahlen die Ausscheidung vor der Einnahme. Diese Thatsache ist dem Thierversuche Hamburger's gegenüber von Bedeutung, da manche Autoren aus der erwähnten, wenn auch geringen Mehrausscheidung vom 6. Tage an auf den Uebergang gewisser Eisenmengen in den Harn schliessen (Binz<sup>3)</sup>). Aber Bunge<sup>4)</sup> hebt schon den Umstand hervor, dass diese geringe Mehrausscheidung erst nach einigen Tagen eintrat, und deutet sie wie die Manganausscheidung in den Versuchen von Kobert<sup>5)</sup> und Cahn<sup>6)</sup> als Folge der Anätzung des Epithels. „Es ist in hohem Grade wahrscheinlich, dass die Resultate Hamburger's über das Eisen in demselben Sinne zu deuten sind, wie die unzweideutigen Resultate Cahn's über das Mangan“ (Bunge). Die vorliegenden Resultate der Versuche an Menschen stützen diese Auffassung. Denn da Kobert (a. a. O.) auch für das Eisen nachgewiesen, dass bei grösseren Gaben durch Aetzung eine Magen- und Darmentzündung erzeugt wird, die dann rasch Resorption und Auftreten reichlicher Eisenmengen im Harn zur Folge hat, so könnte eben bei Hamburger ein geringer Grad von katarrhalischer Lockerung der Schleimhaut die Mehrausscheidung bedingt haben.

Die vorliegenden Versuche sind vielleicht geeignet, an der Hand einer bisher noch nicht angewandten Methode die Grösse der Eisenausscheidung im menschlichen Harn festzustellen und als Ergänzung des Hamburger'schen Thierversuchs zu zeigen, dass beim Menschen in den ersten Tagen der Eiseneinnahme ein Sinken der Ausscheidung statthat, dass die angenommene geringe Mehrausscheidung aber auch nach 30 Tagen nicht eintritt; für die Frage der Assimilation des Eisens dürften sie nur insofern eine Bedeutung

---

1) Pharmakologie. S. 157.

2) Dissertation. Dorpat 1858.

3) Pharmakologie. S. 491.

4) Lehrbuch der physiologischen Chemie. S. 88.

5) Dieses Archiv. XVI. Bd. S. 361. 1883.

6) Ebenda. XVIII. Bd. S. 129. 1884.

beanspruchen, als sie zur Lösung der Vorfrage nach den Ausscheidungswegen des Eisens beitragen. Ich hoffe, an der Hand der geschilderten Methode auch über die Ausscheidung des Eisens durch den Darm demnächst berichten zu können.

Zum Schlusse erlaube ich mir, meinem verehrten Lehrer, Herrn Hofr. Prof. Ludwig, für die freundliche Förderung dieser Arbeit meinen wärmsten Dank auszusprechen.

---