

8) Die Eisengeschichte

seit Hunderten von Jahren

Die Geschichte des Eisenmangels ist vielleicht so alt wie die Menschheit selbst. Schon Ägypter, Griechen und Hindus des Altertums und Ärzte des Mittelalters erkannten die Funktion von Eisen als notwendiges Roborans (Kräftigungsmittel). Wir dürfen Professor Brüscke von der Charité-Universitätsmedizin Berlin dankbar sein, dass er sich vor bald fünfzig Jahren die Zeit genommen hat, die Bedeutung des Eisenmangels historisch aufzuarbeiten und darüber ein Lehrbuch zu schreiben. Aus diesem geht hervor, dass das Problem des Eisenmangels schon seit Jahrhunderten, wenn nicht schon Jahrtausenden zunächst vermutet, dann aber auch nachgewiesen werden konnte. Schon seit sehr langer Zeit wurden viele Versuche unternommen, Eisenmangelpatienten das ihnen Fehlende wirksam zu geben. Man ging zeitweise sogar so weit, Frauen gleich scharenweise in die Schlachthäuser zu bringen und ihnen dort Blut-Trinkkuren zu verordnen. 1936 konnte erstmals nachgewiesen werden, dass intravenöse Eisensaccharose nicht nur gut wirksam, sondern auch gut verträglich ist.

**Aus den historischen Vorbemerkungen von Prof. Brüscke
(Lehrbuch über das Eisenmangelsyndrom, Berlin 1971):**

„Schon die Ärzte vergangener Jahrhunderte und Jahrtausende wussten, dass bestimmte Krankheitszustände und Beschwerden durch Eisen in verschiedener Form günstig beeinflusst werden können. Die therapeutische Anwendung von Eisenzubereitungen erfolgte jedoch infolge der mystischen Vorstellungen von der Entstehung und dem Wesen der Krankheiten lange Zeit rein empirisch und entbehrte jeder wissenschaftlichen Grundlage.

Erst seit der zweiten Hälfte des 19. Jahrhunderts wurden parallel mit der Entwicklung der naturwissenschaftlichen Forschung erste Voraussetzungen für eine exakte Differentialdiagnose der Anämien und nichtanämischer Eisenmangelzustände geschaffen. Die entscheidenden Einblicke in den Stoffwechsel des Eisens im menschlichen und tierischen Organismus als Grundlage einer begründeten Eisentherapie konnten jedoch erst im 20. Jahrhundert gewonnen werden.

Von den Ägyptern, Griechen und Hindus des Altertums sowie von den Ärzten des Mittelalters wurde das Eisen rein empirisch und als Roborans angewendet. Celsus (30 vor bis 50 unserer Zeitrechnung) und Galenos (129 bis 199) benutzten das Kühlwasser der Schmiede in der Krankenbehandlung, z.B. bei Milzvergrößerung. Monardes (1571) verwandte den sogenannten „Crocus Martis“, der aus Eisenspänen bestand, die 20 Tage lang in Essig gelegen hatten. Sydenham (1624 bis 1689) verordnete Eisenspäne in Wein und schrieb ebenso wie Willis (1681) dem Eisen auch in anderen Zubereitungsformen eine

gute Wirkung bei der Chlorose zu (reizbare und bleiche Frauen mit Erschöpfungszuständen und anderen typischen „Frauensymptomen“). Da nach Eisenanwendungen ein roborierender und tonisierender Effekt beobachtet wurde, war seine Anwendung schließlich universell. Nach Rademacher (1841) gehört das Eisen zu den „Universalheilmitteln“ im Gegensatz zu den „Organheilmitteln“.

Boerhaave (1668 bis 1738) bemerkte über den Behandlungserfolg von „aus Eisen bereiteten Arzneien“ bei chlorotischen Mädchen: „... die Wangen und Lippen überziehet eine angenehme Röthe, und der ganze Leib bekommt seine gehörige Lebhaftigkeit wieder“.

Seit dem 17. Jahrhundert werden nachweislich Trinkkuren mit eisenhaltigen Quellwässern durchgeführt. So empfahl Boerhaave die Anwendung eisenhaltiger Mineralwässer, und Sydenham schickte Kranke in entsprechende Orte.

Eine Form der Eisenanwendung stellt die bei vielen Völkern zu verschiedenen Zeiten verbreitete Sitte des Bluttrinkens dar. Die Spartaner z.B. versuchten, sich durch Bluttrinken zu kräftigen. Noch im 19. Jahrhundert spielte die Behandlung der Anämie mit Blut-Trinkkuren eine wesentliche Rolle. Chlorose-Kranke wurden zu Trinkkuren gleich in die Schlachthäuser geführt.

Lémery stellte in seinem Chemiebuch (1683) eine Rezeptsammlung zur Anfertigung von Eisenpräparaten zusammen. Als Indikation zur Eisentherapie wurden sehr früh Krankheitsbilder und Symptome angegeben, die auch heute noch z.T. in prinzipiell gleicher Weise behandelt werden: Bleichsucht,

allgemeine Schwäche, Schwäche nach Entbindungen, nach Blutungen, die Chlorose u.a. Dabei handelt es sich zum größten Teil um Zustände und Beschwerden, die mit Sicherheit auf einen Eisenmangel bezogen werden können.

Der erste bedeutsame Schritt zu einer wissenschaftlichen Erforschung der Rolle des Eisens im menschlichen Organismus war der 1713 durch Lémery und Geoffroy geführte Nachweis von Eisen in der Asche des Blutes. Schon früher war – ausgehend von der primitiven Analogie, dass Rost und Blut eine rote Farbe haben – Eisen im Blut vermutet worden. 1745 fand Nenghini Eisen in den roten Blutkörperchen. Diese Beobachtung wurde 1747 durch Rouelle und Bacquet sowie 1779 durch Forke bestätigt. 1825 erkannte Engelhard das Eisen als integrierenden Bestandteil des roten Blutfarbstoffs.

Die Folgezeit brachte den Beweis, dass auch das nicht im Hämoglobin enthaltene Eisen von großer biologischer Bedeutung für den Organismus ist. Mit dem Eisengehalt verschiedener Gewebe beschäftigte sich eine Reihe von Forschern vor allem zwischen 1930 und 1950.

1831 gab Blaud die nach ihm benannten Eisenpillen an. Kletzinsky meinte 1854 in Übereinstimmung mit anderen Autoren, dass therapeutisch gegebenes Eisen im Darmkanal nicht resorbiert, sondern im Stuhl ausgeschieden würde. Die günstigste Wirkung von Eisenpräparaten z.B. bei der Chlorose erklärte er dahingehend, dass sie die im Darm von Chlorosekranken enthaltenen Gase an sich ziehen, sodass die in den Nahrungsmitteln „verlarvt“ vorkommenden Eisenpartikel

durch sie nicht gebunden und unbrauchbar gemacht werden können.

In der zweiten Hälfte des 19. Jahrhunderts wurde von verschiedenen Autoren, z.B. von Bunge (1885), die Ansicht vertreten, dass in der Krankenbehandlung grundsätzlich nur „organische“ Eisenverbindungen sinnvoll seien. „Anorganischen“ Verbindungen soll nur die schon von Kletzinsky angenommene Wirkung über die Bindung von Darmgasen zukommen. Unter „organischen“ Verbindungen wurden damals alle verstanden, die sich aus tierischem oder pflanzlichem Material herleiteten. Entsprechend dieser Hypothese entstanden zu dieser Zeit verschiedene „organische“ Eisenpräparate, wie das Hämatogen von Bunge und das Ferratin von Schmiedeberg. Wir wissen heute, dass es sich hierbei nicht um organische Eisenverbindungen im chemischen Sinne, sondern um kolloidale Eisenhydroxide handelte.

Honigmann zeigte 1896, dass – entgegen den Vorstellungen Kletzinskys und Bunges – therapeutisch zugeführtes Eisen tatsächlich resorbiert wird, und 1909 wies Schirokauter nach, dass „im Magen schon eine eingreifende Veränderung aller Eisenverbindungen in demselben Sinne stattfindet“. Daraus schloss er, dass es offenbar gleichgültig ist, welches Eisenpräparat gegeben wird. Er sah die den verschiedenen Eisenpräparaten anhaftenden Unterschiede im Wesentlichen in der unterschiedlichen Verträglichkeit. Dagegen hatte Costers schon 1854 darauf hingewiesen, dass durch Wasserstoff reduziertes Eisen offenbar therapeutisch günstiger wirke.

Quevenne (1856) bestätigte diese Beobachtung an chlorotischen Frauen.

Stockmann berichtete 1893 über 10 Publikationen, die sich mit der parenteralen Eisenbehandlung befassen. Er selbst beobachtete therapeutische Erfolge der damals subkutanen Eisentherapie mit Eisen(II)-zitat bei Chlorosekranken. 1897 wurden ähnliche Versuche von Binz, 1909 von Morse angegeben.

Die parenterale Therapie mit Verbindungen des zweiwertigen Eisens konnte allerdings infolge der starken lokalen Reaktionen keine Bedeutung erlangen. In vielbeachteten Versuchen hatten Ende des 19. Jahrhunderts H. Meyer und Williams die Toxizität von intravenös verabreichtem Eisen nachgewiesen. Sie hatten Hunde, Katzen und Kaninchen durch Injektion einer schwach alkalischen Lösung von Natrium-tratrato-ferrat(III) in die Blutbahn getötet.

Eppinger und Stöhr verabreichten im Jahre 1922 Eisensaccharat an Moribunde intravenös, um postmortal die Eisenspeicherung im retikulohistiozytären System zu zeigen. Sie wiesen schon damals auf die therapeutischen Möglichkeiten dieser Eisenverbindung und der intravenösen Applikationsform hin, da bei langsamer Injektion keinerlei toxische Erscheinungen zu beobachten waren. Eppinger und Stöhr versuchten auch schon, die verschiedensten Anämieformen durch intravenöse Verabreichung größerer Eisenmengen zu beeinflussen. Cappell berichtete 1930 über die geringe Toxizität von intravenös gegebenen Eisensaccharaten im Tierversuch. Heilmeyer (1936) verwendete mit gutem Erfolg Eisenaskorbinat zur in-

travenösen Therapie. Da der Hämoglobinstieg größer zu sein schien, als bei der zugeführten Eisenmenge zu erwarten war, dachte er an eine zusätzliche Stimulation der Erythropoese durch das Eisen oder an eine Steigerung der intestinalen Eisenresorption. Durch Hahn (1937), Goetsche et al. (1946) und verschiedene andere Untersucher konnte jedoch gezeigt werden, dass die Hämoglobinwerte nicht stärker ansteigen, als nach der injizierten Eisenmenge – im Sinne einer reinen „Materialwirkung“ – zu erwarten ist. Die intravenöse Eisenbehandlung gewann nach erneuten Untersuchungen von Nissim (1947) eine große praktische Bedeutung. Fletcher und London (1954) benutzten eine Eisendextranverbindung zur intramuskulären Behandlung.

Die therapeutischen Möglichkeiten des Eisens konnten erst optimal genutzt werden, nachdem genauere pathogenetische Vorstellungen über verschiedene Anämieformen entwickelt wurden und die Rolle des Eisens bei der Blutbildung bekannt war. Die Entwicklung wurde durch Addison und Biermer eingeleitet, die 1849 bzw. 1868 das klinische Krankheitsbild der sogenannten „perniciösen“ Anämie umrissen. Nachdem Thoma Zählkammern zur Bestimmung der Erythrozyten- und Leukozytenzahlen entwickelt hatte (1878, 1882) und nachdem durch die bahnbrechenden Untersuchungen Ehrlichs die Anfärbung und genauere Differenzierung der Blutzellen möglich war, nahm die hämatologische Forschung einen schnellen Aufschwung. 1929 wurden durch Arinkin die Sternalpunktion als klinische Untersuchungsmethode angegeben, und 1931 führte Wills die Leberbehandlung der perniziösen Anämie in die Klinik ein, nachdem Minot und Murphy bereits 1926 die thera-

peutische Wirksamkeit der Leber nachgewiesen hatten. Somit waren wesentliche Voraussetzungen für eine Differentialdiagnose der Anämien erarbeitet, und es ist daher kein Zufall, dass in den dreißiger Jahren eine Reihe von Arbeiten erschien, die sich mit den „eisensensiblen“ Anämien befassten. Die Klinik der auf eine Eisenbehandlung außerordentlich gut ansprechenden hypochromen Anämien wurde eingehend beschrieben und das Krankheitsbild der essentiellen hypochromen Anämie (Schulten, 1932, 1934, 1935) herausgearbeitet, das seit den Untersuchungen Fabers (1909) von anderen Autoren mit zahlreichen, die wesentlichsten Eigenheiten charakterisierenden Namen belegt worden war: einfach achlorhydrische Anämie (Bode und Krumm, 1932; Davies, 1931), achylische Chloranämie (Kaznelson et al. 1929), hypochrome gastrogene Anämie (van Leeuwen, 1933), idiopathische hypochrome Anämie (Wintrobe und Beebe, 1933), primäre hypochrome Anämie (Damashek, 1933), hereditäre hypochrome Anämie (Lundholm, 1939).

Einige Untersucher (von Hoesslen, 1882; F. Müllwe, 1901; Schmidt, 1928) hatten im Tierexperiment durch Aderlässe bzw. eisenarme Ernährung hypochrome Anämien erzeugen können, die den beim Menschen zu beobachteten glichen und durch Eisengaben zu heilen waren.

Nachdem bereits Laache (1883), Sahli (1908) und Seiler (1909) auf Fälle von Chlorose mit annähernd normalen Hämoglobinwerten hingewiesen hatten, deren subjektive Beschwerden nach Eisenbehandlungen vollständig verschwanden, beschrieb Morawitz (1910) eingehend das Krankheitsbild

der Chlorose ohne Anämie. Die Anämie sei nicht Hauptsymptom der Chlorose, sondern ein Symptom unter anderen, die sämtlich durch die Behandlung mit Eisen behoben werden können.

Diese Beobachtungen warfen zahlreiche Fragen auf, da die Hämoglobinometrie und genaue hämatologische Diagnostik noch wenig entwickelt waren, andererseits waren die Erfolge der Eisentherapie auf die bestehenden Symptome nicht zu übersehen. Morawitz folgert, dass der Angriffspunkt des Eisens bei den Chlorosen nicht nur im blutbildenden System liege, sondern auch in anderen Organen. Erst durch Untersuchungen in den nächsten Jahrzehnten konnte gesichert werden, dass es sich bei den beschriebenen Symptomen um Folgen eines Gewebs-Eisenmangels handelt.

Waldenström zeigte 1938, dass die Dysphagie, ein Begleitsymptom der Eisenmangelanämie, auch ohne Anämie vorkommen kann und in gleicher Weise auf eine Eisentherapie anspricht.

Noch anfangs des 20. Jahrhunderts wurde z.B. von Abderhalden das Serum für eisenfrei gehalten. Fontès und Thivolle konnten dagegen 1925 durch Aufarbeitung großer Serummengen bei Pferden erstmals Eisen im Serum nachweisen. Die Methodik war jedoch zu aufwendig, als dass sie sich für eine breitere Anwendung geeignet hätte. Erst 1936 gelang Heilmeyer sowie 1937 Moore et al. die Entwicklung einer einfachen, auf der o-Phenanthrolin-Eisenreaktion beruhenden Bestimmungsmethode, die sich rasch in die Klinik einführte.

Barkan zeigte 1927, 1932 und 1933, dass das zirkulierende Eisen an Plasmaproteine gebunden ist. Holmberg und Laurell wiesen 1945 das spezifische, eisenbindende Protein im Serum nach und gaben eine entsprechende, auch in der Klinik anwendbare Bestimmungsmethode an.

Damit waren die entscheidenden Grundlagen und Voraussetzungen geschaffen für den weiteren Wissenszuwachs, der zwischen 1950 und 1970 auf dem Gebiet der Physiologie und Pathologie des Eisenstoffwechsels erreicht werden konnte.“

Dann kam der traurige Filmriss. Es folgte ein systematisches Verharmlosen und Verschweigen des Eisenmangelsyndroms während 27 Jahren, bis es 1998 in Basel wiederentdeckt wurde.