

(Aus der Universitäts-Kinderklinik, Rostock. — Direktor: Prof. Dr. *Brüning*.)

Hämoglobinresistenz und Blutgifte.

Von

Prof. H. Bischoff, Greifswald.

In mehreren früheren Arbeiten über Hämoglobinresistenz hat Verf. die Ansicht von *von Krüger*, daß es nicht ein einziges, sondern mehrere Hämoglobine gibt, bestätigt. Aus diesen Untersuchungen (Resistenz des Blutfarbstoffes gegenüber Natronlauge), besonders bei Säuglingen, geht eindeutig hervor, daß auch bei ein und demselben Individuum verschiedene Hämoglobine vorhanden sein können. Die Tatsache, daß bei der perniciösen Anämie der Erwachsenen die Hb-Resistenz erhöht ist (*Wörpel*, Verf.), legte den Gedanken nahe, Untersuchungen bei Blutkrankheiten, insbesondere bei Anämien anzustellen. *Wörpel* fand keine wesentliche Beeinflussung der Zersetzungszeiten bei den genannten Affektionen und bei anämischen Zuständen, während *von Krüger* und *Gerlach* in sorgfältigen, experimentellen Untersuchungen zeigen konnten, daß durch mehrfach wiederholte Blutentziehung eine Verlängerung der Resistenzzeiten eintrat.

Im Hinblick auf diese hier nur angedeuteten Beobachtungen unternahmen wir es, die Hämoglobinresistenz bei durch Blutgifte künstlich anämisch gemachten Tieren zu bestimmen.

Als *Vorversuche* galten analoge Untersuchungen an mit *Gasen* und verschiedenen Chemikalien (Leuchtgas, Schwefelwasserstoff, Phosphor, Sublimate, Arsen) *akut* vergifteten Tieren, bei welchen jedoch niemals eine Änderung der Hämoglobinresistenz gefunden werden konnte. Die Blutgifte wurden deshalb bei den hier zu schildernden Tierversuchen so dosiert, daß es zu einer allmählich eintretenden, gewissermaßen chronischen Anämie kommen mußte.

Wir verwandten:

1. Blutfarbstoffgifte = Methhämoglobinbildner,

- a) Kalium chloricum,
- b) Phenylhydracin,
- c) Pyrogallol.

2. Schwermetallsalze, die Anämie erzeugen.

- a) Sublimat,
- b) Bleinitrat.

3. Phosphor.

Die Lösungen wurden den Tieren (Kaninchen) subcutan injiziert, Phosphor und Kalium chloricum jedoch durch die Magensonde gegeben. Die Versuchstechnik zur Bestimmung der Hb-Resistenz war die von *von Krüger* angegebene, wie sie auch *Bischoff* bei allen Untersuchungen

angewandt hat. Es wurden immer 2 Tiere mit demselben Blutgift behandelt. Die Tiere waren annähernd von dem gleichen Gewicht; die Dosis des Mittels wurde auf das Körpergewicht berechnet und die Mittel möglichst täglich gegeben. Einmal wöchentlich am selben Wochentage wurde eine Resistenzbestimmung vorgenommen, das Körpergewicht und der Hb-Gehalt geprüft. In jeder zweiten Woche wurde ein vollständiger Blutstatus gemacht. Als Kontrollen galten vor Beginn der Behandlung bei allen Tieren vorgenommene Untersuchungen, die auch nach Abschluß der Versuche noch möglichst lange fortgeführt wurden um gegebenenfalls noch Veränderungen festlegen zu können.

Ia. Einwirkung chronischer Vergiftung mit Kalium chloricum auf die Resistenz des Blutfarbstoffes.

Kalium chlor. ist der Vertreter eines direkten Blutfarbstoffgiftes, d. h. eines Giftes, welches Hb-Lösungen unmittelbar im Sinne einer Methhämoglobinbildung verändert. Im Tierkörper werden die Blutkörperchen bei Berührung mit dem Mittel aufgelöst und je höher die Blutwärme ist, um so leichter entsteht Hämatin.

Es wurden Kaninchen 563 und 564 mit einem Anfangsgewicht von 2570 g, bzw. 1505 g verwandt. Nr. 563 erhielt täglich per os mittels Sonde 7,5 cem einer 5proz. Lösung von Kal. chlor. Nach 5 Wochen wurde bei gleichbleibender Menge statt der 5proz. Konzentration die höchstmögliche von 6,6% gegeben, nach weiteren 6 Wochen wurde die verabreichte Menge verdoppelt, so daß es im ganzen 455,48 g Kal. chlor. erhielt. Kaninchen 564 erhielt anfangs täglich 5 cem der 5proz. Lösung und weiterhin analoge Steigerungen, wie bei Versuchstier 563, im ganzen 303,65 g Kal. chlor. Während des Versuches waren beide Tiere frisch und munter. Sie nahmen gut an Gewicht zu, Anämie trat nicht auf. Das Blutbild zeigte eine stärker werdende Polychromasie, Aniso- und Poikilocytose und eine Woche vor dem Absetzen des Mittels getüpfelte Erythrocyten. Was die Resistenz des Hämoglobins betrifft, so fanden wir, daß die Zersetzungszeiten von 15 auf 21 Minuten, bzw. von 18 auf 30 Minuten bis zur 5. bzw. 8. Woche deutlich anstiegen. Obwohl die Konzentration des Mittels dann erhöht und später die Dosis verdoppelt wurde, blieben die Resistenzzeiten weiterhin ebenso unverändert wie nach Absetzen des Mittels.

Wir kommen also zu dem Schluß, daß bei einer chronischen Vergiftung mit Kalium chloricum die Hb-Resistenz nur in geringem Maße ansteigt.

Ib. Einwirkung chronischer Vergiftung mit Phenylhydracin auf die Resistenz des Blutfarbstoffes.

Phenylhydracin ruft in totem Blut Methhämoglobinbildung hervor. Bei großen Dosen wird nach *Lewin* ein besonderes Blutprodukt, das

Hämoverdin, gebildet. Dem Phenylhydracin kommen funktionell kumulative Wirkungen zu.

Es wurden die Kaninchen 544 und 546 benutzt, deren Anfangsgewicht 1180 g, bzw. 1746 g betrugen. Die Dosierung und Applikation des Mittels war nicht gleichmäßig und regelmäßig, da wir mit Rücksicht auf den Allgemeinzustand gezwungen waren, Pausen einzulegen, um die Tiere sich erholen zu lassen. Es wurden 0,7—1,5 ccm einer 5—10proz. Lösung injiziert, und zwar erhielt 544 in der ersten Woche eine Injektion, in der 6. und 7., bzw. 1. und 10. je zwei Injektionen; Nr. 546 erhielt jede 2. Woche eine Injektion. Beide Tiere gingen noch während des Versuches ein. Nr. 544 nahm während der 10wöchentlichen Versuchszeit zunächst zögernd zu, gegen Schluß dagegen rapide ab. Das Tier 546 zeigte keine Änderung des Gewichtes. Der Blutfarbstoffgehalt stürzte mehrmals bis auf unter 30 Hb nach *Sahli*, und zwar regelmäßig nach jeder Injektion, erholte sich aber stets wieder, um nach der nächsten Injektion abermals abzusinken. Im Differentialblutbild traten zahlreiche Normoblasten, Mast- und Plasmazellen auf, so daß wir schließen können, daß der Eingriff in den Organismus ein ziemlich bedeutender gewesen sein mußte. Die Resistenzkurven beider Tiere ergaben kein einheitliches Bild. Die Kurve des Versuchstieres 544 wies eine deutliche Verlängerung der Zersetzungszeiten auf, indem nach 3 Wochen die Resistenzzeit von 10 Minuten bereits auf 21 Minuten, nach 8 Wochen auf 26 Minuten angestiegen war. Zwischen der 3. und 8. Woche war ein deutlicher Abfall zu verzeichnen, der seine Erklärung in der Tatsache fand, daß während dieser Zeit das Tier unbehandelt blieb. Nach abermaliger Applikation von Phenylhydracin an 3 aufeinander folgenden Tagen stieg die Kurve sofort wieder an, und es betrug in der 8. Woche die Zersetzungszeit 26 Minuten. Unter nochmaligen Phenylhydracininjektionen ging das Tier ein.

Im Gegensatz hierzu stand die Resistenzkurve des Tieres 546, die überhaupt keinen Einfluß des Mittels erkennen ließ. Wir kommen also zu dem Schluß, daß *Phenylhydracin bei offensichtlicher Giftwirkung auf den gesamten Organismus, speziell auf die blutbildenden Organe nur bei einem unserer Versuchstiere, bei ihm aber einen deutlichen Einfluß auf die Resistenz des Blutfarbstoffes ausübte.*

1c. Einwirkung chronischer Vergiftung mit Pyrogallol auf die Resistenz des Blutfarbstoffes.

Pyrogallol ist ein Trioxybenzol und gehört in die Gruppe der Phenole; es bildet Methhämoglobin resp. Hämatin.

Es wurden 2 Kaninchen 561 und 562 mit einem Anfangsgewicht von 2030 und 1280 g angesetzt. Vom Pyrogallol gaben wir zunächst subcutan 2 bzw. 1 ccm einer 10proz. Lösung. Nach 3 Wochen wurde die

Dosis verdoppelt, also auf 4 bzw. 2 ccm erhöht. Der Allgemeinzustand der Tiere verschlechterte sich sichtlich während des Versuches. Der Blutfarbstoffgehalt änderte sich nicht. Das Blutbild wies keine Besonderheiten auf. Die Resistenzzeiten des Hämoglobins stiegen in beiden Fällen um ein geringes, und zwar im Durchschnitt um 5 Minuten. Der erste Gipfel fiel in die erste Woche, der zweite in die 8. bzw. in die 6. Woche. Dieser zweite Gipfel der Resistenzsteigerung fand seine Erklärung darin, daß die Dosis des Mittels inzwischen verdoppelt war. Nachdem die Pyrogallolinjektionen unterlassen wurden, trat eine Verkürzung der Zersetzungszeit ein, so daß am Schluß des Versuches nach 5 Wochen die Ausgangswerte erreicht waren. Wir würden den geringen Anstieg der Resistenzzeiten nicht als positiven Ausfall des Versuches buchen, wenn nicht in der Nachperiode die Resistenz absinken würde und dieselben Werte erreichte wie im Versuchsbeginn.

2a. Einwirkung chronischer Vergiftung mit Sublimat auf die Resistenz des Blutfarbstoffes.

Sublimat erzeugt konsekutive Anämie durch Auflösung der Erythrocyten. Es wurden 2 Kaninchen 559 und 560 mit einem Anfangsgewicht von 1980 und 1975 g verwandt. Die Tiere erhielten jeden 2. Tag subcutan 0,003 g Sublimat. Der Allgemeinzustand der Tiere verschlechterte sich sichtlich; sie wurden matt, schreckhaft, zeigten starken Haar ausfall. Es trat aber weder eine Anämie noch eine Änderung im Differentialblutbild auf. Die Hb-Resistenzkurve des Tieres 559 wies eine ansteigende Tendenz auf, indem die Zersetzungszeit im Anfang 22 Minuten, nach 3 Wochen 28 Minuten betrug. Es folgte dann ein Absinken auf 23 Minuten und ein neuerlicher Anstieg auf 28 Minuten in der 6. Woche, so daß am Ende des Versuches die Differenz gegenüber dem Anfang 6 Minuten betrug. Die Zersetzungskurve des anderen Tieres wies keinen ins Gewicht fallenden Ausschlag auf. Kontrolluntersuchungen nach Absetzen des Mittels konnten nicht gemacht werden, da die Tiere eingingen, bzw. wegen zahlreicher Hautabscesse getötet werden mußten.

Wir können also *keine eindeutige Wirkung der chronischen Sublimatvergiftung auf die Hb-Resistenz feststellen.*

2b. Einwirkung chronischer Vergiftung mit Bleinitrat auf die Resistenz des Blutfarbstoffes.

Bleinitrat macht Anämie durch Veränderung der Hämatopoese, bzw. durch Zerstörung der Erythrocyten. Es wurden 3 Kaninchen 540, 541 und 542 mit einem Anfangsgewicht von 2290, bzw. 2765, bzw. 2490 g angesetzt. Von einer Bleinitratlösung 1,50:100 wurden täglich jedem Tier $\frac{1}{2}$ ccm subcutan injiziert. Der Allgemeinzustand war unverändert gut, an den Injektionsstellen traten vereinzelt Abscesse auf. Der Hb-Gehalt

sank während der Versuchszeit bei allen Tieren auf etwa 40 nach *Sahli*, um nach Beendigung der eigentlichen Versuchsperiode bei allen 3 Tieren langsam wieder anzusteigen. Im Blutbild fanden sich bei starker Vermehrung der Normoblasten, Mast- und Plasmazellen. Vereinzelt wurde auch basophile Punktierung beobachtet. Die Hb-Resistenz stieg bei allen Tieren — unterbrochen von gewissen Schwankungen — in den ersten 8 Wochen deutlich an, so daß die Differenz zum Anfangswert bei Nr. 540 12,5 Minuten, bei Nr. 541 15 Minuten, bei 542 ebenfalls 15 Minuten betrug. Bei Absetzen des Mittels tritt in allen Fällen ein deutlicher Abfall der Kurven ein, so daß am Schlusse des Versuches die Resistenzzeiten fast die gleichen waren wie bei Beginn. *Wir kommen zu dem Schluß, daß eine chronische Vergiftung mit Bleinitrat eine deutliche Einwirkung auf die Resistenz des Blutfarbstoffes ausübt.*

3. Einwirkung chronischer Vergiftung mit Phosphor auf die Resistenz des Blutfarbstoffes.

Phosphor erzeugt Anämie durch Verminderung der Erythrocyten. Wenn auch auf Kaninchen die Wirkung des Phosphors auf Hb und Erythrocyten nach *Levin* nicht eindeutig sein soll, haben wir uns doch entschlossen, auch dieses mit in die Versuchsreihe hineinzunehmen. Die unten beschriebenen Veränderungen des Differentialblutbildes möchten wir doch auf eine Phosphorwirkung zurückführen.

Es wurden 2 Kaninchen 565 und 566 in den Versuch genommen. Die Anfangsgewichte betrugen 2480 g, bzw. 2210 g. Es wurden täglich $\frac{1}{2}$ mg Phosphor pro Kilogramm Körpergewicht per os gegeben. Der Phosphor war gelöst in Oleum olivarum. Die Tiere blieben während des Versuches in leidlich gutem Allgemeinzustand. An Gewicht nahmen sie zunächst mäßig zu, dann aber merklich ab. Die Hb-Kurve des Tieres 565 zeigte bei mäßigen Schwankungen doch eine gewisse Konstanz, wogegen die des Tieres 566 gegen Ende des Versuches einen ganz rapiden Abfall aufwies. Im Blutbild fanden sich am Schluß reichlich toxische Formen, auch ganz vereinzelt Mast- und Plasmazellen. Beide Kaninchen kamen noch während des Versuches ad exitum, die Organe zeigten typische Veränderungen einer älteren Phosphorvergiftung. Was die Resistenzzeit betrifft, so fanden wir sie bei Nr. 565 innerhalb der ersten Versuchswoche von 21 auf 28 Minuten angestiegen, während der folgenden Woche hielt sie sich konstant auf 28 Minuten, um dann langsam abzusinken, so daß sie am Schluß des Versuches in der 10. Woche wieder 22 Minuten betrug. Auch bei Kaninchen 566 stieg in der 1. Woche die Zersetzungszeit von 19 auf 26 Minuten, also ebenfalls um 7 Minuten an, fiel aber schon in der 3. Woche wieder auf den Ausgangswert ab, um am Versuchsende in der 6. Woche nur um 4 Minuten höher zu liegen als bei Beginn. Wir kommen also zu dem Schluß, daß bei *chronischer Phos-*

phorvergiftung im Anfang eine gewisse vorübergehende Erhöhung der Resistenz des Blutfarbstoffes eintritt, die noch während der Applikation des Mittels wieder zurückgeht.

Zusammenfassung.

Es wurde in der vorliegenden Arbeit der Versuch unternommen, einige der sog. Blutgifte in ihrer Wirkung auf die Resistenz des Hämoglobins gegenüber Natronlauge zu prüfen. Als Blutgifte fanden Verwendung: Kalium chloricum, Phenylhydracin, Pyrogallol, Sublimat, Bleinitrat und Phosphor. In Vorversuchen war festgestellt worden, daß *akute* Vergiftungen durch chemische und gasförmige Blutgifte (Leuchtgas, Schwefelwasserstoff, Phosphor, Sublimat, Arsen) keine Veränderungen der Hb-Resistenz zu bewirken vermögen. Die Dosierung einiger der genannten Mittel wurde infolgedessen derart gewählt, daß chronische Vergiftungen der Versuchstiere eintreten mußten.

Die Versuche ergaben: Kalium chloricum, Pyrogallol, Sublimat und Phosphor hatten nur einen geringen Einfluß auf die Resistenz des Hämoglobins im Sinne einer Erhöhung. Mit Phenylhydracin und Bleinitrat chronisch vergiftete Tiere zeigten dagegen eine deutliche Verlängerung der Zersetzungszeit des Hb. Es ist wichtig und interessant, daß nur bei chronischen Phenylhydracin- und Bleinitratvergiftungen zugleich auch ein deutlicher Einfluß auf das Blutbild festgestellt werden konnte. Auf Grund dieser Tatsache glauben wir uns zu dem Schluß berechtigt, daß die Resistenz des Blutfarbstoffes, die nach *von Krüger* nur abhängig sein kann von dem Eiweißanteil des Hämoglobins, letzten Endes ihre Ursache findet in dem Verhalten der blutbildenden Organe, worauf *Bischoff* seinerzeit des öfteren hingewiesen hat.

Literaturverzeichnis.

Literatur und weitere Einzelheiten Inaug.-Diss. *Schuster*, Rostock 1936.