

Der Einfluß des Reserpins auf die Blutveränderungen, beobachtet im akuten Zustand der mechanischen Asphyxie

M. KOKAVEC und E. BARTA

Gerichtsmedizinisches Institut (Leiter: Doz. Dr. M. KOKAVEC)
und Institut für experimentelle Pathologie (Leiter: Doz. Dr. E. BARTA)
der Medizinischen Fakultät der Komensky-Universität in Bratislava

Eingegangen am 2. Januar 1969

In vorhergehenden Versuchen haben wir nachgewiesen, daß die durch totalen Verschuß der Trachea bei Kaninchen hervorgerufene mechanische Asphyxie schon nach 2,5—3 min zu markanten Veränderungen in der Blutgerinnung und in der Zahl der Blutelemente führt [s. diese Z. 64, 49 (1968)]. Bedeutend verkürzte sich die Blutgerinnungszeit und auch die Prothrombinzeit bei unveränderter Recalcifikationsdauer. Die Thrombocyten- und Eosinophilenzahl verringert sich, während sich Leukocyten- und Lymphocytenzahl vermehren. Wir kamen zur Ansicht, daß diese Veränderungen durch eine gewaltige sympathico-adrenergische Reaktion des Organismus auf den akuten Stress, den die mechanische Asphyxie zweifellos bewirkt, besonders durch die rasche Katecholaminausschwemmung aus dem Nebennierenmark hervorgerufen werden könnten. Versuche, bei denen wir bei den Tieren eine mechanische Asphyxie nach der vorhergehenden beiderseitigen Nebennierenexstirpation hervorgerufen haben, bestätigten weitgehend unsere Auffassung. Die mechanische Asphyxie von derselben Dauer wie bei den vorhergehenden Versuchen hat bei den adrenalektomierten Kaninchen weder die Gerinnungszeit, noch die Prothrombinzeit beeinflußt. Die Lymphocyten- und Eosinophilenzahl veränderte sich nicht, die Leukocytenzahl verringerte sich sogar wesentlich [5]. Zur Nebennierenexstirpation sei bemerkt, daß wir nicht nur das Mark, sondern auch die Rinde der Nebennieren beseitigt hatten. In der vorliegenden Arbeit bemühten wir uns in erhöhtem Maße um eine spezifischere Herabsetzung der sympathoadrenergen Reaktion des Organismus, die durch die mechanische Asphyxie hervorgerufen war, und zwar durch eine vorangehende Reserpinisierung der Versuchstiere.

Material und Methode

Unsere Versuche haben wir bei 20 Kaninchen männlichen Geschlechts vom Durchschnittsgewicht 2,0 kg durchgeführt. Den Tieren verabreichten wir 3 Tage lang Reserpin (Spofa) in 0,1% Lösung intramuskulär in einer Dosis von 1,3 mg am 1. Tag, 1,0 mg am 2. Tag und 0,8 mg am 3. Tag. Am 4. Tag präparierten wir in einer leichten Pentobarbitalnarkose die A. carotis comm. sin. heraus, in welche wir eine Kanüle einführten, und legten die Trachea in einem Abschnitt von etwa 0,5 cm vom umliegenden Gewebe frei. Mit der Hilfe einer Klemme obturierten wir dann die Trachea vollkommen für die Dauer von 1,5—2 min.

Das Blut für die Untersuchung entnehmen wir vor der Verabreichung des Reserpins, kurz vor der mechanischen Asphyxie und nach der 1,5—2 min dauernden mechanischen Asphyxie.

In den entnommenen Blutproben stellten wir die Blutgerinnungszeit nach LEE u. WHITE [6], die Prothrombinzeit nach QUICK [9], die Recalcifikationszeit [9], Retraktion des Blutkuchens, den Fibrinogenspiegel im Plasma [8], das Hämatokrit und die Leukocyten- und Thrombocytenanzahl fest. Die statistische Auswertung der Ergebnisse führten wir unter Anwendung der Paarvariantenmethode und des *t*-Tests nach STUDENT durch.

Ergebnisse

Die Verabreichung des Reserpins beeinflusste bei den Kaninchen von den untersuchten Blutveränderungen nur die Leukocytenzahl und das Hämatokrit (Tabelle 1). Die mechanische Asphyxie bei den reserpinier-

Tabelle 1. Die Werte der verfolgten Blutveränderungen bei den Versuchstieren vor (A) und nach (B) der Verabreichung des Reserpins

Verfolgte Werte	Gruppe	
	A	B
Thrombocytenzahl	392 890 ± 12 770	399 080 ± 36 140
Leukocytenzahl	8 351 ± 507	6 641 ± 414 ^a
LEE u. WHITE (sec)	420 ± 30	420 ± 25
Prothrombinzeit (sec)	24 ± 2,3	21 ± 2,4
Recalcifikationsdauer (min)	6 ± 0,8	5 ± 0,6
Retraktion des Blutkuchens (%)	43 ± 3,44	43 ± 2,0
Fibrinogen (mg-%)	330 ± 65	493 ± 55
Fibrinolytische Aktivität (min)	81 ± 8,25	97 ± 10,2
Hämatokrit (%)	42 ± 1,7	27 ± 3,0 ^b

^a $P < 0,001$, ^b $P < 0,002$

ten Kaninchen hat keinen von den untersuchten Werten soweit beeinflusst, daß der Unterschied zwischen den knapp vor der Asphyxie und den nach dieser ermittelten Werten eine statistische Bedeutung haben dürfte (Tabelle 2).

Tabelle 2. Die Werte der verfolgten Blutveränderungen bei den mit Reserpin behandelten Versuchstieren vor (B) und nach (C) der mechanischen Asphyxie

Verfolgte Werte	Gruppe	
	B	C
Thrombocytenzahl	399 080 \pm 36 410	379 720 \pm 25 740
Leukocytenzahl	6 641 \pm 414	5 340 \pm 625
LEE u. WHITE (sec)	420 \pm 25	480 \pm 40
Prothrombinzeit (sec)	21 \pm 2,4	28 \pm 3,5
Recalcifikationsdauer (min)	5 \pm 0,6	6 \pm 0,6
Retraktion des Blutkuchens (%)	43 \pm 2,0	38 \pm 1,9
Fibrinogen (mg-%)	493 \pm 55	446 \pm 71
Fibrinolytische Aktivität (min)	97 \pm 10,2	102 \pm 18,9
Hämatokrit (%)	27 \pm 3,0	28 \pm 4,0

Diskussion

Die Reaktion der Tiere auf die mechanische Asphyxie nach der vorhergehenden Behandlung mit Reserpin war grundsätzlich unterschiedlich von jener, die wir nach demselben Eingriff bei den intakten Kaninchen beobachteten. Bei dem Vergleich der Trendveränderungen, zu welchen die mechanische Asphyxie bei den intakten und bei den reserpinisierten Kaninchen führte, konnten wir feststellen, daß statistische Unterschiede zwischen diesen beiden Gruppen in einer ganzen Reihe von Blutveränderungen bestanden. Am auffallendsten ist, daß sich die Blutgerinnungszeit bei den intakten Kaninchen während der mechanischen Asphyxie verkürzte, nach der vorhergehenden Reserpinisierung hingegen noch etwas verlängerte ($P < 0,001$). Ebenso änderte sich die Prothrombinzeit bei beiden Tiergruppen ($P < 0,02$). Bei den intakten Kaninchen erhöhte sich die Leukocytenzahl nach der Asphyxie, bei den reserpinisierten Kaninchen verringerte sie sich etwas. Dieser Unterschied in der Reaktion war von statistischer Bedeutung mit $P < 0,001$.

Vergleichen wir jedoch den Einfluß der mechanischen Asphyxie bei den reserpinisierten Kaninchen mit den Ergebnissen bei den adrenalectomierten Tieren, können wir feststellen, daß sich die Auswirkung der mechanischen Asphyxie auf die untersuchten Blutparameter im ganzen gleichwertig auswirkte. Bei beiden Gruppen veränderte sich die Blutgerinnungszeit unbedeutend, die Prothrombinzeit und die Thrombocytenanzahl und ebenso auch die Leukocytenanzahl sanken mäßig ab. Für diese beiden Gruppen ist gemeinsam, daß in beiden Fällen die sympathoadrenergische Reaktion des Organismus auf die akute Stresssituation gedämpft wird; im ersten Fall dadurch, daß die Nebennieren beseitigt wurden, wodurch eine wichtige Quelle sofort verfügbarer Katecholamine wegfiel, im zweiten Falle ist es die Folge der Ausschöpfung der

Katecholaminvorräte in den Geweben nach vorhergehender Behandlung mit Reserpin [1—4, 7].

Unsere Versuchsergebnisse bestätigten also wieder, daß im Mechanismus der Entstehung einiger Blutveränderungen, welche während der mechanischen Asphyxie beobachtet wurden, vor allem bezüglich der Verkürzung der Blutgerinnungszeit, bezüglich der Verkürzung der Prothrombinzeit und bezüglich der Erhöhung der Leukocytenanzahl die Ausschwemmung der Katecholamine eine bedeutende Rolle spielt. Es ist höchst wahrscheinlich, daß diese Blutveränderungen keine spezifischen Folgen der mechanischen Asphyxie sind, sondern daß sie als eine nichtspezifische Reaktion bei allen akuten Stresszuständen entstehen, die die Existenz des Organismus bedrohen.

Zusammenfassung

Die vorhergehende dreitägige Applikation des Reserpins blockierte vollkommen die Veränderungen des Blutgerinnungsgleichgewichts und der Anzahl einiger Blutelemente, die bei den intakten Kaninchen während der mechanischen Asphyxie beobachtet wurden, so die Verkürzung der Blutgerinnungszeit, der Prothrombinzeit sowie die Erhöhung der Leukocytenzahl. Da die beiderseitige Nebennierenexstirpation die Entstehung dieser Veränderungen ebenfalls behinderte, kamen wir zur Ansicht, daß die Blutgerinnungszeitverkürzung, die Verkürzung der Prothrombinzeit und die Vergrößerung der Leukocytenanzahl während der mechanischen Asphyxie durch die plötzliche Ausschwemmung der Katecholamine im Rahmen der sympathoadrenergischen Reaktion des Organismus auf den akuten Stress bedingt wird.

Summary

The administration of Reserpin to rabbits for a period of 3 days inhibits the shortening of coagulation and prothrombin times as well as in an increase in the number of leukocytes manifested during mechanical asphyxia. The effect of antecedent bilateral adrenalectomy is the same as that of Reserpin administration. It is therefore presumed that the blood changes occurring during mechanical asphyxia are conditioned by a sudden release of catecholamines consequent to a sympatho-adrenergic reaction of the organism during acute stress.

Literatur

1. BERTLER, A. N., A. HILLARE, and E. ROSENGREN: Effect of reserpine on the storage of new-formed catecholamines in the adrenal medulla. *Acta physiol. scand.* **52**, 44 (1961).

2. CARLSSON, A., E. ROSENGREN, A. BERTLER, and J. NILSSON: Effect of reserpine on the metabolism of catecholamines. In: Psychotropic drugs (ed.: S. GARATTINI and V. GHETTI). Amsterdam: Elsevier Publ. Co. 1957.
3. EULER, U. S., and F. LISHAJKO: Effect of reserpine on the uptake of catecholamines in adrenergic nerve granules. *Acta physiol. scand.* **60**, 217 (1964).
4. HAMBERGER, B. T., T. MALMFORS, K. NORBERG, A. NORBERG, and CH. SACHS: Uptake and accumulation of catecholamines in peripheral adrenergic neurons of reserpinized animals, studied with a histochemical method. *Biochem. Pharmacol.* **13**, 841 (1964).
5. KOKAVEC, M., E. BARTA, H. KRSEK, V. BIALIK u. A. NEUWERTH: Der Anteil der Nebennieren an der Entstehung einiger Veränderungen des Blutes während der mechanischen Asphyxie. *Dtsch. Z. ges. gerichtl. Med.* **64**, 49 (1968).
6. LEE, R. J., u. P. D. WHITE: *Zit. nach* 8.
7. LUNDBORG, P.: Storage function and amine levels of the adrenal medullary granules at various intervals after reserpine treatment. *Experientia (Basel)* **19**, 479 (1963).
8. NETOUŠEK, M.: *Klinická hematologie. (Klinische Hämatologie.)* Praha: SZdN 1962.
9. QUICK, A. J.: *The hemorrhagic diseases and the physiology of haemostasis.* T. Springfield 1942.

Doz. Dr. med. M. KOKAVEC
Institut für Gerichtsmedizin
Sasinkova 4, Bratislava