

E 232/6

SONDERDRUCK AUS

KLINISCHE WOCHENSCHRIFT

ORGAN DER GESELLSCHAFT DEUTSCHER NATURFORSCHER UND ÄRZTE
VERLAG VON JULIUS SPRINGER, BERLIN UND J. F. BERGMANN, MÜNCHEN

JAHRG. 7

27. MAI 1928

Nr. 22, S. 1031/1032

BILIRUBIN ALS EIN MÖGLICHES HÄMO- POETISCHES HORMON.

Von

F. VERZÁR und A. ZIH.

Aus dem physiologischen und exp. pathologischen Institut der Universität Debreczen.

Verschiedene Arbeiten unseres Institutes haben sich im Laufe der letzten Jahre mit der Wirksamkeit von Milz- und Knochenmarksextrakten beschäftigt. Wir fanden eine zweifache Wirkung dieser Extrakte¹, nämlich sowohl eine blutkörperchenvermindernde wie eine -vermehrnde Wirkung. Es wurde nachgewiesen², daß die Substanzen Trocknen vertragen und in Wasser löslich sind, dabei konnten wir speziell auch die von LEAKE beschriebene hämopoetische Wirkung bestätigen. Zuletzt hat ZIH³ sich in verschiedenen Arbeiten mit der Frage des hämopoetischen Hormons in Milzextrakten beschäftigt, seine Wirkungsweise demonstriert, den Zusammenhang seiner Wirkung mit der Blutkörperchenzahl der Tiere festgestellt und auch⁴ für die hämopoetische Wirkung des Serums anämischer Tiere ähnliche Gesetzmäßigkeiten gefunden. Bei diesen Versuchen war ZIH so weit gelangt, daß von seinen gereinigten, wässerigen Milzextrakten bereits 0,3—0,5 g eine deutliche Zunahme der roten Blutkörperchen von Kaninchen verursachte.

Wir versuchten nun, die wirksame Substanz weiter zu reinigen und kamen so auf den Gedanken, daß es sich in diesen hämopoetisch wirksamen Organextrakten um Abbauprodukte des Hämoglobins, speziell um Bilirubin, handeln könnte.

Wir haben deshalb untersucht, ob speziell Bilirubin eine Wirkung auf die Zahl der roten Blutkörperchen hat und kamen zu den folgenden Resultaten: *Bilirubin hat eine sehr ausgesprochen hämopoetische Wirkung.* Bereits minimale Quantitäten davon per os gegeben, bewirken bei Kaninchen mit einer Blutkörperchenzahl um 5 000 000 innerhalb eines Tages eine sehr ausgesprochene Zunahme der roten Blutkörperchen. Als Beispiel führen wir Versuch I, II, III, IV an.

In allen diesen Versuchen hatten Quantitäten von 0,5 bis 3 mg Bilirubin per os eine Hämopoese, die bis über eine Million beträgt, schon am ersten Tag zur Folge. Ebenso wie bei großen

Versuch I.

Datum	Blutkörperchenzahl in Mill.	Hglb. %
14. II.	5,040	55,4
16. II.	5,110	56,0
18. II.	5,090	55,8
20. II.	5,020	56,1
21. II.	4,990	56,0
21. II.	0,5 mg Bilirubin per os	
22. II.	6,140	59,3
23. II.	6,310	60,5
24. II.	4,860	58,7
27. II.	4,950	58,8
29. II.	5,050	56,2

Versuch II.

Datum	Blutkörperchenzahl in Mill.	Hglb. %
1. II.	5,980	
3. II.	5,955	
6. II.	5,975	70
6. II.	2 mg Bilirubin per os	
7. II.	6,915	77
8. II.	7,015	77
9. II.	5,620	74
10. II.	5,570	70
12. II.	6,390	72
14. II.	5,850	69

Versuch III.

Datum	Blutkörperchenzahl in Mill.	Hglb. %
16. II.	6,120	68
17. II.	6,300	69,2
18. II.	6,090	70
20. II.	6,150	70,1
20. II.	3 mg Bilirubin per os	
21. II.	7,530	79,6
22. II.	6,950	80,3
23. II.	7,120	80,2
24. II.	6,230	79,0
27. II.	7,000	77,0
29. II.	6,100	78,0
5. III.	6,240	75,0
7. III.	6,305	72,0

Versuch IV.

Datum	Blutkörperchenzahl in Mill.	
11. I.	5,550	
20. I.	5,420	
20. I.	2 mg Bilirubin per os	
22. I.	6,430	
23. I.	5,980	
24. I.	5,460	

Dosen von Milz sieht man aber auch hier durch große Bilirubindosen ein gewisses Schwanken der Blutkörperchenzahl eintreten, so in Versuch Nr. V, wo die Hämoopoese mit einer Abnahme der Blutkörperchen-Zahl abwechselte und in Versuch VI, VII, wo die rote Blutkörperchen-Zahl am ersten Tag bedeutend abnahm*.

Die Bestimmung des Hämoglobingehaltes während der Hämoopoese in Versuch I., II. und III. zeigte auch im Hämoglobingehalt ein Parallelgehen mit der Zunahme der roten Blutkörperchen-Zahl.

Wir sind dann weiter gegangen und haben ferner die Wirkung von Biliverdin geprüft. In einer Menge von 0,5 mg hatte es keine oder sehr geringe Wirkung. 1 mg gab eine Zunahme von 400 000, also ganz unbedeutend (Versuch VII).

* Unter unseren Tieren war ein Versager: ein altes Kaninchen, welches keine Erhöhung der roten Blkz. gab. Weder 1, 2 noch 3 mg hatte eine Wirkung.

Da im Körper aus Hämoglobin Gallenfarbstoff wird, haben wir auch dieses verfüttert. Wenn man große Quantitäten anwendet, z. B. 12,5 mg Hämoglobin, so erhält man ebenfalls eine allerdings unbedeutende Hämopoese, z. B. in Versuch VIII, Hämatoporphyrin war bisher unwirksam.

Versuch V.

Datum	Blutkörperchenzahl in Mill.	
7. II.	5,980	
9. II.	6,020	
13. II.	5,980	
15. II.	6,260	
17. II.	6,280	
22. II.	6,260	
22. II.	4 mg Bilirubin per os	
23. II.	6,800	
24. II.	5,950	
25. II.	6,340	
26. II.	6,250	
27. II.	6,310	
5. III.	5,910	

Versuch VI. und VII.

Datum	Blutkörperchenzahl in Mill.	Hglb. %
29. II.	6,100	78,0
5. III.	6,240	75,0
7. III.	6,305	72,0
7. III.	6 mg Bilirubin per os	
8. III.	5,760	68,0
9. III.	6,200	67,4
10. III.	6,650	70,9
12. III.	6,640	
14. III.	6,370	
16. III.	6,400	
16. III.	10 mg Bilirubin per os	
17. III.	5,710	
18. III.	7,530	
19. III.	5,830	
20. III.	6,550	
22. III.	6,910	

Versuch VII.

Datum	Blutkörperchenzahl in Mill.	
11. II.	5,350	
14. II.	5,370	
16. II.	5,240	
22. II.	5,280	
24. II.	5,390	
24. II.	1 mg Biliverdin	
25. II.	5,780	
26. II.	5,680	
27. II.	5,260	
29. II.	5,850	
2. III.	5,640	
5. III.	5,400	
8. III.	5,000	

Versuch VIII.

Datum	Blutkörperchenzahl in Mill.	
25. II.	5,580	
27. II.	5,680	
28. II.	5,630	
29. II.	5,570	
29. II.	12,5 mg Hämoglobin	
1. III.	5,800	
2. III.	6,230	
3. III.	5,790	
5. III.	6,060	
6. III.	5,910	
9. III.	5,670	

Wir glauben, daß der Befund, daß Bilirubin ein starkes, momentan wirkendes Hämopoeticum ist, weitgehende Beachtung verdient und daß wir nicht fehlgehen, wenn wir glauben, daß man in dem im Körper gebildeten Bilirubin den Reiz für eine normale Blutkörperchenbildung sehen darf. Dabei lassen wir vorerst die Frage offen, ob hierbei das Bilirubin selbst oder eines seiner Produkte das hämopoetische

Hormon ist. Ähnlich wie bei Milzextrakten, wird durch große Quantitäten die Wirkung verdeckt evtl. in eine umgekehrte verändert.

Über die Entstehung des Bilirubins im Körper wissen wir seit HIJMAN VAN DEN BERGH, daß es im Milzvenenblut vermehrt ist, also von der Milz aus dem Hämoglobin der roten Blutkörperchen gebildet wird. Aber nicht nur die Milz, sondern der gesamte reticuloendotheliale Apparat bildet es, wie wir aus den bedeutsamen Untersuchungen von MANN⁵ usw. über die extrahepatogene Entstehung des Bilirubins wissen.

Bilirubin ist nach den Untersuchungen von H. FISCHER⁶ identisch mit Hämatoidin und kann demnach aus Hämoglobin bzw. Hämatin gebildet werden. Sowohl in der Leber als auch in Milz und Knochenmark wird Bilirubin gebildet, und der Gedanke liegt deshalb nahe, daß in Extrakten dieser drei Organe Bilirubin vorhanden sein könnte. Es gelang uns jedoch nicht, in hämopoetisch wirksamen Milz- und Knochenmarkextrakten, ferner in Leberextrakten und dem jetzt bereits käuflichen Leberextraktpräparat, Hepatrat, Bilirubin zu finden. Ebenso wenig gelang es, Bilirubin in 20fach konzentriertem, hämopoetisch wirksamem, anämischem Kaninchenserum nachzuweisen. In diesem ist auch schon normalerweise kein Bilirubin zu finden.

Wir sind deshalb geneigt, nicht im Bilirubin selbst, sondern in einem die Gallenfarbstoffreaktion nicht mehr gebenden Produkt desselben die hämopoetisch wirksame Substanz zu sehen. Injiziert man 3 mg Bilirubin einem Kaninchen intravenös, so verschwindet es in 5—10 Minuten vollständig aus dem Blute. Es ist ausgeschlossen, daß es in so kurzer Zeit vollständig ausgeschieden wird, denn die in 10 Minuten beim Kaninchen gebildete Gallenmenge beträgt kaum 1,5 ccm. Es scheint mit dem Bilirubin noch eine andere Umwandlung vor sich zu gehen.

Das durch den Zerfall der roten Blutkörperchen von der Milz und auch sonst im reticuloendothelialen System gebildete Bilirubin bzw. ein Produkt desselben hat demnach eine Reizwirkung auf das Knochenmark bzw. die Bildung der roten Blutkörperchen in demselben und kann demnach mit Recht als ein hämopoetisches Hormon bezeichnet werden.

Literatur: ¹ F. VERZÁR und E. KOKAS, Die Funktion des hämopoetischen Apparates bei Avitaminosen usw. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **206**, 688. 1924. — ² E. KOKAS, Über die hämolytische und hämopoetische Wirkung von Milz- und Knochenmarkextrakten. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **212**, 229. 1926. — ³ A. ZIH, Die Wirkung von Milzextrakten. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. 1928. — ⁴ A. ZIH, Die Wirkung der Milzhormone im Serum anämisierter Tiere. Endokrinologie **1**, H. 2, S. 83. 1928. — ⁵ FR. C. MANN, The extrahepatic formation of Bilirubin. Ergebn. d. Physiol. **24**, 380. 1925. — ⁶ H. FISCHER, Oppenheimers Handbuch der Biol.-Arbeitsmethoden II. Aufl. Bd. I, S. 369.

