

E 232/4

# ZEITSCHRIFT FÜR DIE GESAMTE EXPERIMENTELLE MEDIZIN

ZUGLEICH FORTSETZUNG DER  
ZEITSCHRIFT FÜR EXPERIMENTELLE  
PATHOLOGIE UND THERAPIE

HERAUSGEGEBEN VON

E. ABDERHALDEN-HALLE, G. v. BERGMANN-BERLIN, A. BIEDL-PRAG,  
TH. BRUGSCH-HALLE A. S., E. ENDERLEN-HEIDELBERG, H. EPPINGER-  
FREIBURG I. BR., H. v. HABERER-DÜSSELDORF, H. E. HERING-KÖLN,  
W. HIS-BERLIN, F. KRAUS-BERLIN, O. LUBARSCH-BERLIN, C. v. NOORDEN-  
FRANKFURT A. M., E. PAYR-LEIPZIG, C. PIRQUET †-WIEN, J. POHL-HAM-  
BURG-WANDSBEK, F. SAUERBRUCH-BERLIN, A. SCHITTENHELM-KIEL,  
W. STRAUB-MÜNCHEN, H. STRAUB-GÖTTINGEN, W. TRENDELENBURG-  
BERLIN, P. UHLENHUTH-FREIBURG I. BR., F. VOLHARD-FRANKFURT A. M.

REDIGIERT VON

F. KRAUS C. PIRQUET † A. SCHITTENHELM  
W. TRENDELENBURG

---

*Sonderdruck aus Band 68, 1./4. Heft*

---

Festschrift für Artur Biedl

F. Verzár:

Die Rolle des Bilirubins  
bei der Regulation der roten Blutkörperchenzahl.



BERLIN  
VERLAG VON JULIUS SPRINGER  
1929

R

## Die Zeitschrift für die gesamte experimentelle Medizin

erscheint zwanglos, in einzeln berechneten Heften, die zu Bänden von 40 bis 50 Bogen Umfang vereinigt werden.

Die einlaufenden, zum Abdruck angenommenen Arbeiten gelangen, mit dem Datum des Einganges versehen und der Reihe nach, so schnell wie irgend möglich zur Veröffentlichung. Zum Verständnis der Arbeiten wichtige Abbildungen können beigegeben werden, doch muß deren Zahl auf das unbedingt Notwendige beschränkt werden.

Das Honorar beträgt M. 40.— für den 16seitigen Druckbogen. An Sonderdrucken werden den Herren Mitarbeitern von jeder Arbeit im Umfange von nicht mehr als 24 Druckseiten bis 100 Exemplare, von größeren Arbeiten bis zu 60 Exemplare kostenlos geliefert. Doch bittet die Verlagsbuchhandlung, nur die zur tatsächlichen Verwendung benötigten Exemplare zu bestellen. Über die Freiexemplarzah! hinaus bestellte Exemplare werden berechnet. Die Herren Mitarbeiter werden jedoch in ihrem eigenen Interesse ersucht, die Kosten vorher vom Verlage zu erfragen.

Manuskriptsendungen werden bis auf weiteres erbeten an:

*Herrn Professor Dr. A. Schittenhelm, Kiel, Klaus Groth-Platz 3,*

*Herrn Prof. Dr. W. Trendelenburg, Berlin N 4, Physiolog. Institut, Hessische Str. 3-4*

oder an einen der übrigen Herren Herausgeber.

**Verlagsbuchhandlung Julius Springer in Berlin W 9, Linkstr. 23/24**

*Fernsprecher: Sammel-Nr. Kurfürst, 6050 und 6326. Drahtanschrift: Springerbuch-Berlin.  
Reichsbank-Giro-Konto und Deutsche Bank, Berlin, Dp.-Kasse C.*

---

---

## Aufnahmebedingungen:

1. Die Arbeit muß wissenschaftlich wertvoll sein und Neues bringen. Sie darf noch nicht — ganz oder teilweise — in einer der vier Weltsprachen veröffentlicht sein. Bloße Bestätigung bereits anerkannter Befunde können höchstens in kürzester Form Aufnahme finden. Vorläufige Mitteilungen sind unerwünscht. Polemiken sind auf Richtigstellung des Tatbestandes zu beschränken. Aufsätze rein spekulativen Inhalts werden nur ausnahmsweise dann aufgenommen, wenn sie geeignet sind, die Experimentalforschung anzuregen.
2. Die **Darstellung** muß kurz und in fehlerfreiem Deutsch gehalten sein. Ausführliche historische Einleitungen sind zu vermeiden. Es genügt in der Regel, wenn durch wenige Sätze die behandelte Fragestellung klargelegt und durch einige Literatur-nachweise der Anschluß an frühere Untersuchungen hergestellt wird.  
Der Weg, auf dem die Resultate gewonnen wurden, muß klar erkennbar sein; jedoch hat eine ausführliche Darstellung der Methode nur dann Wert, wenn die Methodik wesentlich Neues enthält.
3. Mit der Beigabe von **Abbildungen** ist so sparsam wie möglich zu verfahren. Nach Möglichkeit sollten sich die Vorlagen, die in reproduktionsfähigem Zustand einzuliefern sind, für Strichätzung eignen. Die Vorlagen sind auf besonderen Blättern einzuliefern. Die Unterschriften zu den Abbildungen sind nicht auf den Vorlagen anzubringen, sondern dem Text auf besonderen Blättern beizufügen.
4. Jeder Arbeit ist am Schluß eine kurze **Zusammenfassung** der wesentlichsten Ergebnisse anzufügen. Sie soll den Raum einer Druckseite im allgemeinen nicht überschreiten.
5. Bei der Einsendung des Manuskriptes ist vom Autor anzugeben, ob der Inhalt der Arbeit schon an anderer Stelle mitgeteilt oder ob das Manuskript bereits einer anderen Zeitschrift zum Abdruck angeboten wurde. Fehlt die Erklärung, so geht dem Autor ein Fragebogen zu.
6. **Literaturangaben** sind bei Zeitschriftenaufsätzen mit Titel, Angabe von Band, Seite und Jahreszahl, bei Büchern mit Titel, Verlagsort und Jahreszahl anzugeben.
7. **Methodisches, Nebensächliches und Protokolle** sind vom Autor für Kleindruck anzumerken.
8. **Doppeltitel** von Arbeiten, insbesondere solche, bei denen im Obertitel ein anderer Auturname genannt ist als im Untertitel, sind aus bibliographischen Gründen tunlichst zu vermeiden.
9. Das Institut, aus dem die Arbeit hervorgegangen ist, ist über dem Titel anzugeben.

*Inhaltsverzeichnis siehe 3. Umschlagseite*

(Aus dem physiologischen Institut der Universität in Debrecen.)

## Die Rolle des Bilirubins bei der Regulation der roten Blutkörperchenzahl.

Von

**F. Verzár.**

Mit 4 Textabbildungen.

(Eingegangen am 19. April 1929.)

Die Zahl der roten Blutkörperchen ist unter gleichen äußeren Bedingungen, bei ein und demselben Individuum weitgehend konstant. Nachdem fortwährend rote Blutkörperchen zerstört und andere neugebildet werden, muß ein Regulationsmechanismus vorhanden sein, der die Neubildung regelt. Tritt ein Bedarf für erhöhte Bildung ein, z. B. nach Blutverlust oder bei Sauerstoffmangel, so müssen hormonale Wirkungen vorhanden sein, welche zu einer vermehrten Erythropoiese führen.

Vielfach wurde nach Erythropoietinen gesucht. Bekanntlich fand *Carnot*<sup>1</sup> das Serum anämischer Tiere, sowie das von einem O<sub>2</sub>-Mangel ausgesetzten Tieren, erythropoietisch wirksam. Ferner wurde neuerdings besonders durch *Leake*<sup>2</sup> die erythropoietische Wirkung von Milzextrakten und Knochenmarkextrakten nachgewiesen, während *Eddy*<sup>3</sup> und andere umgekehrt darnach Erythrocytopenie sahen. Die Erfolge der Leberfütterung auf die Blutregeneration (*Whipple*, *Robscheit-Robbins*<sup>4</sup> usw.) seien hier nur kurz erwähnt. Sie gehören vielleicht in ein ganz besonderes Gebiet.

Mit den vielfach widersprechenden Angaben über die Wirkung der Organextrakte beschäftigt, habe ich mit meinen Mitarbeitern<sup>4, 5, 6, 7</sup>, festgestellt, daß die Erythropoiese und auch die Erythrocytopenie durch dieselben Extrakte hervorgerufen werden kann. Wir haben das zuerst für Milz bewiesen. Wenn wir kleine Dosen anwandten, insbesondere wenn wir Tiere mit relativ niedriger roter Blutkörperchenzahl verwandten, so trat Erythrocytose ein. Nahmen wir große Dosen und speziell Tiere mit an sich hoher roter Blutkörperchenzahl, so fanden wir regelmäßig eine Abnahme.

Ein und dieselbe Substanz in unseren Extrakten schien also je nach der Dosis und dem Zustand des Tieres in dieser oder jener Richtung wirksam.

*Zih*<sup>7, 8, 9, 10</sup> zeigte dann, daß man ähnliche zweierlei Wirkung auch mit verschieden großen Dosen des Serums anämischer Tiere erhält und daß diese Wirkungen

alle auch nach Entfernung der Milz vorhanden bleiben. Die Wirkungen sind also wohl auf das Knochenmark gerichtet, denn sowohl die Bildung der Substanz, als die Wirkung kleiner und großer Dosen gelingt auch nach Milzexstirpation. Ferner sind alle diese Substanzen ebenso per os, wie subcutan wirksam. Es hat sich endlich herausgestellt, daß diese zweifache Wirkung auch mit Knochenmark-extrakten, Lymphknoten und wie es scheint, auch mit Leber zu erreichen ist. Die therapeutisch wichtige hämopoietische Leberwirkung scheiden wir auch hier aus unserer weiteren Diskussion aus.

Nachdem in allen Fällen die Wirkung diesen Gegensatz zwischen kleinen und großen Dosen zeigte, haben wir angenommen, daß es sich möglicherweise in allen diesen Extrakten um dieselbe Substanz handelt und dachten speziell daran, daß wir es mit Abbauprodukten des Hämoglobins zu tun haben könnten<sup>11, 12</sup>. Hierfür sprach, daß die Extrakte von Milz und Knochenmark sicher Hämoglobinabbauprodukte enthalten und daß Hämoglobin bzw. hämolysiertes Blut hämopoietisch wirkt (*S. Morawitz*<sup>14</sup>), daß ferner nach Anämisierung eines Tieres eine post-hämorrhagische Hämolys eintritt (*Whipple* und *Hooper*<sup>13</sup>). Wir haben deshalb zuerst Hämoglobin und Hämin auf ihre erythropoietische Wirkung geprüft und beide, wie schon früher bekannt, wirkungsvoll gefunden. Nachdem die in der Milz und Leber fortwährend zerfallenden roten Blutkörperchen Hämoglobin liefern, welches durch die Zellen des Reticuloendothels in Bilirubin umgeändert wird (*Mann*<sup>15</sup> usw.), untersuchten wir, ob dieses konstante Produkt des Blutzerfalls, das in minimalen, bei vielen Tieren normal meist nicht einmal nachweisbaren Mengen im Blut vorhanden ist, als ein physiologischer Reiz der Blutneubildung wirkt. Wurde Bilirubin Kaninchen per os oder intravenös in sehr kleinen Dosen von 0,5—3 mg gegeben, so zeigte sich eine mächtige Erythropoiese, die besonders bei Tieren mit niedriger roter Blutkörperchenzahl auffallend war. Die Zunahme der roten Blutkörperchenzahl tritt noch am selben oder am nächsten Tag ein und steigt bis zum 2.—3. Tag. Die größten Zunahmen, die wir beobachteten, betrugen 1,4 Millionen in 2 Tagen (*Verzár-Zih*, S. 391 Nr. 829, durch 3 mg). Auch beim Bilirubin zeigte sich aber, daß große Dosen besonders bei Tieren, welche schon an sich eine hohe rote Blutkörperchenzahl haben, vermindern wirken, ebenso wie die Organextrakte usw.

Wir haben das Bilirubin deshalb als einen physiologischen Reiz der Neubildung von Erythrocyten zu betrachten, als ein erythropoietisches Hormon. Inwiefern ihm diese Rolle tatsächlich zukommt, sei zu Ehren des Altmeisters der Wissenschaft der hormonalen Regulationen hier besprochen.

In Abb. 1 und 2 sind zwei charakteristische Reaktionen abgebildet. Abb. 1 zeigt Zunahme der roten Blutkörperchenzahl bei einem Tier mit 5,0 Millionen roten Blutkörperchen (*s. Verzár-Zih*<sup>12</sup> S. 391). Große Dosen, 10 mg, haben keine Erythrocytose, sondern eine Erythropenie zur

Folge, wie Abb. 2 bei einem Tier mit 6,0 Millionen roten Blutkörperchen zeigt (ebenda S. 392).

*Morawitz*<sup>14</sup> hat den Begriff des Blutgleichgewichtes geprägt und hervorgehoben, daß derselbe Reiz (Blutlösungen) je nach der Zahl der roten Blutkörperchen des Tieres zu einer Zu- oder zu einer Abnahme der roten Blutkörperchenzahl führen kann. Wir haben das außer für Bilirubin, Hämoglobin, Hämin, für die Extrakte der Milz, des Knochenmarks und für das Carnotserum nachgewiesen. Wenn wir auf Grund dieser Kenntnisse die von *Morawitz* im Handbuch der Physiologie, Bd. 6 auf S. 231 wiedergegebenen Versuche analysieren, so finden wir

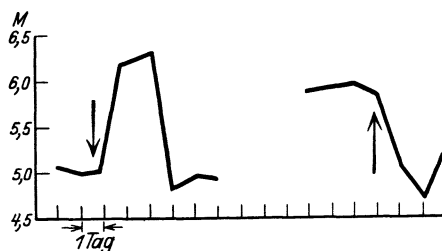


Abb. 1.

Abb. 2.

Abb. 1. (S. *Verzár-Zih.*: Bioch. Z. 205, 391. Vers. II.) ↓ 0.5 mg Bilirubin per os.

Abb. 2. (l. c. S. 392. Vers. XIV.) ↑ 10 mg Bilirubin per os.

in diesen eine weitgehende Stütze unserer Auffassung der Erklärung der Bilirubinwirkung.

*Morawitz* hat bei Hunden Lackblut oder Citratblut (Hämoglobininlösung) injiziert und dadurch Erythropoiese erhalten. Nachdem wir nun wissen, daß dabei aus dem Hämoglobin, wohl sogleich, Bilirubin gebildet wurde, ist also auch das eine Wirkung über Bilirubin gewesen. Allerdings erklärte er den Befund nicht als Reizwirkung, sondern faßt seine Versuche so auf, daß es zum Aufbau von neuen roten Blutkörperchen verwandt wird\*.

In seinen Versuchen an Hunden war bei 5,7 bzw. 5,8 Millionen roten Blutkörperchen vor der Injektion, keine Wirkung vorhanden. Hatte das Tier 4,3, 5,4 bzw. 5,5 Millionen rote Blutkörperchen, so trat Erythrocytose auf 5,1, 6,3 bzw. 6,6 Millionen ein. Hatte dagegen das Tier am Anfang 6,4 Millionen rote Blutkörperchen, so trat sogar umgekehrt Erythropenie ein. Diese Versuche zeigen dasselbe, was wir mit Milz und Knochenmarkextrakten publizierten und auch in unseren Bilirubinversuchen sahen.

Die Wirkung des Bilirubins ist auch beim Menschen nachgewiesen<sup>16</sup>. Es sind bisher nur wenige Erfahrungen vorhanden und immer nur mit kurzer Dosierung. Die Erhöhung der roten Blutkörperchenzahl zeigte sich aber auch hier. Wir selbst haben keine Gelegenheit zu solchen Versuchen.

\* In Verbindungen mit den Versuchen von *Itami*, sowie *Whipple* und *Hopper* denkt aber auch *Morawitz* an die Möglichkeit von Reizwirkungen. Es scheint allerdings klar und geht aus seinen Versuchen hervor, daß, wenn beim anämischen Tier Blutfarbstoff benötigt wird, die eingegebene Menge auch eingebaut wird.

In neuen Versuchen haben wir auch die Wirkung auf die Regeneration nach Blutentnahme studiert. Bei Kaninchen wurde aus der Ohrvene Blut entnommen und die Blutkörperchenzahl um etwa 2 Millionen pro Kubikmillimeter reduziert. Bei 14 Tieren derselben Zucht wurde Blut entnommen. Bei sieben von diesen gaben wir täglich je 2 mg Bilirubin (bei drei intravenös, bei vier per os). Drei gleich große Tiere konnten mit drei ebenso großen in vollkommene Parallele gestellt werden, weil es gelang bei jedem Paar die Blutkörperchenzahl genau gleichmäßig zu verringern. In diesen drei gut geglückten Parallelversuchen läßt sich, wie Abb. 3 als Beispiel zeigt, deutlich sehen, daß beim Bilirubintier (Nr. 257) die Regeneration rascher verläuft. In drei anderen Versuchen war diese Wirkung nur in den ersten Tagen sicher nachweisbar. Eines verhielt sich refraktär. Ein weiteres Zeichen der Bilirubinwirkung war der Fortfall der sekundären Senkung, welche durch die posthämor-

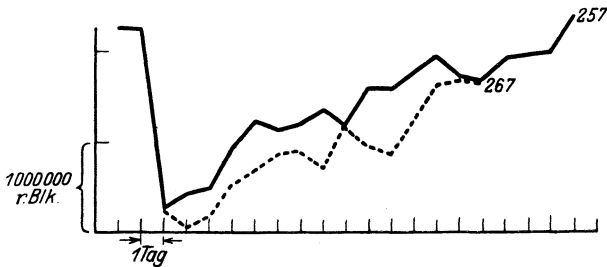


Abb. 3. Nr. 257 mit Bilirubinbehandlung. Nr. 267 ohne.

— erhielt täglich 2 mg Bilirubin. - - - - normales Kontrolltier.

rhagische Hämolyse bedingt ist. Diese z. B. von *Hooper* und *Whipple* (l. c.) beschriebene nachträgliche Senkung der roten Blutkörperchenzahl, die am Tag nach der Blutentnahme eintritt, erschien bei sechs Tieren von sieben bei gleichzeitigen Bilirubingaben nicht, während sie bei sämtlichen sechs unbehandelten Tieren stark ausgesprochen war. Sie betrug bei letzteren durchschnittlich 0,2 Millionen. Demgegenüber war bei allen Bilirubintieren am ersten Tage nach der Blutentnahme bereits eine Regeneration von im Durchschnitt 0,2 Millionen eingetreten, was einen Unterschied von 0,4 Millionen gegenüber dem Kontrolltier bedeutet. Nachdem unsere Bestimmungen nach der *Bürkerschen* Kälbchenmethode ausgeführt sind, waren sie auf etwa 0,05 Millionen genau. Diese Unterschiede fallen also durchaus oberhalb die Versuchsfehler. Eine befriedigende Erklärung scheint zu sein, daß durch die Reizwirkung des Bilirubins die Regeneration der roten Blutkörperchen so beschleunigt wird, daß die „sekundäre Senkung“ verschwindet.

Die Wirkung des Bilirubins ist demnach sowohl am normalen Tier, wie nach Blutverlust bei der Regeneration nachgewiesen. Wenn es demnach berechtigt erscheint, das beim Blutkörperchenzerfall ent-

stehende Bilirubin als ein Hormon der Blutkörperchenbildung aufzufassen, so ergab sich uns die weitere Frage, an welche Eigenschaft des Bilirubinmoleküls diese Wirkung gebunden ist?

Nachstehend bringe ich die Formel des Hämins nach *H. Fischer* (Formel 1; s. *H. Fischer*, Handbuch der Physiologie, Bd. 6, 1, S. 190). Dieses Produkt des Hämoglobinzerfalls (bzw. das Hämatin) kann nach

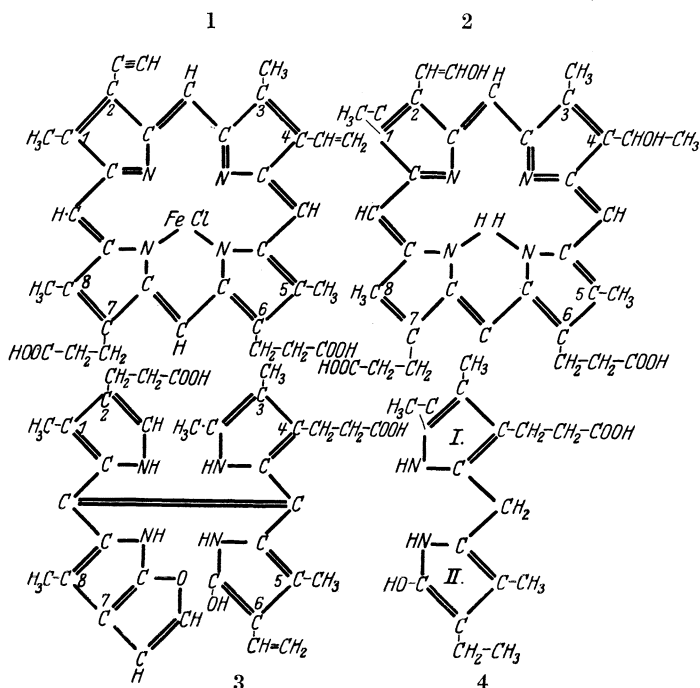


Abb. 4.

1. Hamin (nach *H. Fischer*: Handbuch der Physiologie Bd. 6, 1, S. 190). 2. Hämatoporphyrin (ebenda). 3. Bilirubin (nach *H. Fischer* l. c. S. 201) jedoch umschrieben zwecks Ableitung vom Hämin. 4. Bilirubinsäure (l. c. S. 200). Umgeschrieben zwecks Ableitung vom Bilirubin. Hierin entsteht aus I Hämatinsäure, aus II Methyläthylmaleinimid.

der Abspaltung des Fe zweierlei Umwandlungen eingehen. Es könnte aus ihm Hämatoporphyrin (Formel 2) werden, wobei der geschlossene Ring mit vier Pyrrolringen bestehen bleibt, oder es kommt zur Bildung von Bilirubin (Formel 3), wobei, wie man sieht, an Stelle der ringförmigen Bindung eine Doppelbindung der zwei C-Atome tritt. Im Körper wird unter physiologischen Verhältnissen Hämoglobin bzw. Hämatin in Bilirubin umgewandelt.

Um nun einen Einblick in die Natur der hämopoietisch wirksamen Substanz zu erhalten, haben wir eine Reihe von Produkten dieser Reihe geprüft und gefunden, daß Hämatoporphyrin (2.) und einige andere

Porphyrine, wie Äthioporphyrin, Mesoporphyrin usw. in nicht giftigen Dosen unwirksam sind, daß dagegen Hämoglobin und Hämin (1.), aus welchen Bilirubin gebildet wird, ebenso wirksam sind, wie Bilirubin und ferner, daß neben Bilirubin auch das ihm sehr nahestehende Biliverdin und Hemibilirubin wirkt. Geht man aber weiter zu tieferen Abbauprodukten, wie Bilirubinsäure (Formel 4) und deren Spaltprodukten, Hämatinsäure (4. I.) sowie Methyläthylmaleinimid (4. II.), so erhält man wieder keine Wirkungen. Demnach ist die erythropoietische Wirkung an den Bilirubinkomplex gebunden, d. h. wenn wir die Formel von *H. Fischer* annehmen, an vier Pyrrolringe, die paarweise durch eine Doppelbindung verbunden sind. Ob Seitenketten an den Pyrrolringen auch eine Rolle spielen, darüber können wir heute noch nichts aussagen.

Bilirubin ist eine sehr labile Substanz die im Körper leicht Umänderungen unterworfen sein kann. Ich möchte das besonders hervorheben, denn es scheint durchaus möglich, daß Umwandlungsprodukte des Bilirubins, diesem nahe verwandt und dennoch unserem Nachweis entgehend, ebenfalls erythropoietische Wirkungen entfalten, so wie das bereits vom Hemibilirubin und Biliverdin bekannt ist. Wenn man im normalen Blut und unter Verhältnissen, die zu Erythropoiese führen, Bilirubin nicht nachweisen kann, so wird man noch genötigt sein, auch an diese Möglichkeit zu denken.

Will man sich ein Bild über die erythropoietisch wirksame Konzentration des Bilirubins im Serum machen, so ergibt sich das Folgende. Rechnen wir 100 ccm Serum bei einem Kaninchen. Erythropoietisch wirksam ist etwa 1 mg. Würde dieses sofort ganz resorbiert, so wäre also 1 mg-% Bilirubin vorhanden. Nachdem die Resorption nicht auf einmal geschieht und zugleich auch eine Ausscheidung zustande kommt, muß also die wirksame Serumkonzentration noch viel geringer sein. Im Serum unserer Kaninchen ist weniger als 1 mg-% Bilirubin normalerweise vorhanden. *Gannini*<sup>17</sup> fand bei seinen Tieren 1—2 mg-%. Die physiologisch wirksame Konzentration ist also äußerst gering. Die Resorption von Bilirubin aus dem Darm ist Gegenstand von Diskussionen gewesen. Während manche sie beweisen zu können glaubten, gelang das *Mann* (l. c.) nicht. Die Wirksamkeit unserer Lösungen auch per os spricht aber durchaus für eine Resorption, wobei es allerdings zu denken gibt, daß dieses geringe Plus von in den Darm gelangendem Bilirubin solche Wirkungen entfaltet.

Fassen wir zusammen, in welchen Fällen von Erythropoiese daran gedacht werden muß, daß diese durch Bilirubinbildung bedingt ist. Als wirksamer Faktor werden Substanzen in Betracht kommen, die:

1. im Körper Bilirubin bilden wie: Hämoglobin, Hämatin, Hämin-, Lack-, Citratblut. (Evtl. Chlorophyll, Phäophytin [?]),
2. welche Hämolyse bewirken und dadurch zu einer vermehrten Bilirubinbildung führen: hämolytische Gifte, wie Benzol (*Hajós*<sup>18</sup>),
3. Organextrakte, welche Blutfarbstoffderivate enthalten (Milz, Knochenmark).

Inwiefern endlich eine durch eine Reizung des Retikuloendothels vergrößerte Bilirubinbildung erythropoietische Wirkung haben könnte,



ist bisher nicht nachweisbar gewesen. Nur von solchen Reizungen wäre das zu erwarten, welche zu sehr geringer Bilirubinbildung führen würden, denn bei größeren Konzentrationen müßte es nach den bisherigen Erfahrungen gerade umgekehrt zu einer Hemmung der Bildung von roten Blutkörperchen kommen. Es scheint an und für sich wahrscheinlich, daß der Reiz zur Neubildung der roten Blutkörperchen unter den Zerfallsprodukten derselben zu suchen ist. Unsere Untersuchungen sagen nichts darüber aus, ob nicht auch andere Substanzen, als Reiz einer Blutneubildung wirken; sie sind deshalb auch in keinem Gegensatz weder zu den Erfahrungen von *Seyderhelm* und *Tammann*<sup>19</sup> mit Ergosterin und Gallensäuren, noch mit den Erfolgen der Leberextrakte (Hepatrat usw.).

### Zusammenfassung.

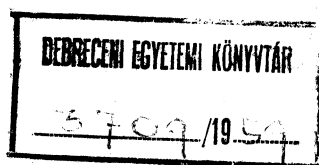
Das durch den konstanten Zerfall von roten Blutkörperchen im Körper fortwährend entstehende Bilirubin ist ein starker Reiz, für die Bildung von roten Blutkörperchen. Die Wirkung kommt einesteils bei Tieren mit normaler Blutkörperchenzahl zustande, andererseits wird auch die Regeneration beschleunigt.

Die Dosis einesteils und die Individualität des Tieres andererseits spielen eine sehr große Rolle. Tiere mit hoher Blutkörperchenzahl reagieren nicht mit einer Erythrocytose, sondern umgekehrt mit einer Erythropenie, besonders wenn große Dosen angewendet werden.

Eine Untersuchung der erythropoietischen Wirkung verschiedener Hämoglobinderivate zeigt, daß die Wirkung an das Bilirubin bzw. seine nächsten Verwandten (Biliverdin, Hemibilirubin usw.) gebunden ist und daß Zerfallsprodukte wie Bilirubinsäure usw. bereits unwirksam sind. Substanzen, die im Körper in Bilirubin umgewandelt werden, wirken erythropoietisch, ebenso alle Extrakte, welche Hämoglobinderivate enthalten und ferner Eingriffe, welche durch Hämolyse Bilirubinbildung fördern.

### Literaturverzeichnis.

- <sup>1</sup> *Carnot*: C. r. Acad. Sci. Paris **1906**, 143. — <sup>2</sup> *Leake*: J. of Pharmacol. **22**, 75 (1923); **22**, 353 (1924). — <sup>3</sup> *Eddy*: Endocrinology **5**, 461 (1921). — <sup>4</sup> *Whipple, Robbscheit-Robbins*: Amer. J. Physiol. **1926**. — <sup>5</sup> *Verzár, F.* und *E. Kokas*: Pflügers Arch. **206**, 688 (1924). — <sup>6</sup> *Kokas, E.*: Pflügers Arch. **212**, 229 (1926). — <sup>7</sup> *Zih, A.*: Pflügers Arch. **218**, 736 (1928). — <sup>8</sup> *Zih, A.*: Biochem. Z. **205**, 402 (1929). — <sup>9</sup> *Zih, A.*: Endokrinol. **1**, 87 (1928). — <sup>10</sup> *Zih, A.*: Endokrinol. **3**, 51 (1929). — <sup>11</sup> *Verzár, F.* und *A. Zih*: Klin. Wschr. **7**, 1031 (1928). — <sup>12</sup> *Verzár, F.* und *A. Zih*: Biochem. Z. **205**, 388 (1928). — <sup>13</sup> *Whipple* und *Hooper*: Amer. J. Physiol. **40**, 349; **43**, 258; **45**, 576; **53**, 263 (1920). — <sup>14</sup> *Morawitz*: Handbuch der Physiologie. Bd. 6. 1928. — <sup>15</sup> *Mann, Fr. C.*: Erg. Physiol. **24**, 380 (1925). — <sup>16</sup> *Weiß, Gg.* und *L. Hollós*: Orv. Hetil. (ung.) **1928**, 1084. — <sup>17</sup> *Gannini, G.*: Z. exper. Med. **64**, 431 (1929). — <sup>18</sup> *Hajós, K.*: Orv. Hetil. (ung.) **1926**, 671. — <sup>19</sup> *Seyderhelm* und *Tammann*: Klin. Wschr. **1927**, 1177.



<b>Abderhalden, Emil und Ernst Wertheimer.</b> Beziehungen des Lebensalters zur Thyroxinwirkung. Mit 5 Textabbildungen . . . . .	1
<b>Abelin, I. und A. Jordi.</b> Über Ketonurie bei experimenteller Hyperthyreose. Mit 2 Textabbildungen . . . . .	20
<b>Asher, Leon und Hans Wagner.</b> Untersuchungen über die Spezifität der Asherschen Methode der Prüfung der Schilddrüsenfunktion durch Sauerstoffmangel. Mit 1 Textabbildung . . . . .	32
<b>Bauer, Julius.</b> Über die Auslösung eines lokalen Gefäßkrampfes durch die Blutdruckmessung . . . . .	82
<b>Borchardt, E., Dingemans, E., Jongh, S. E. de und E. Laqueur.</b> Über das weibliche (Sexual-) Hormon, Menformen, insbesondere über seine antimaskuline Wirkung. Mit 5 Textabbildungen . . . . .	86
<b>Braun, Ludwig.</b> Das thyreotische Herz. Mit 1 Textabbildung . . . . .	106
<b>Brüda, B. E. und H. Pfeiffer.</b> Über die Bedeutung der Milz und des Speicherzellensystems (Retikuloendothels) für die Abwehr von bösartigen Impfgeschwülsten der Ratte . . . . .	116
<b>Ernst, Curt und Robert Weiß.</b> Über das zirkulatorische Minutenvolumen bei der Hypertonie . . . . .	126
<b>Fischer, M. H.</b> Reizversuche mit „Wärmestrahlung“ am Zentralnervensystem . . . . .	139
<b>Fogelson, L. J.</b> Die Wirkung der extrakardialen Nerven auf das Herz, vor und nach der Ausschaltung des Sinusknotens. Mit 10 Textabbildungen . . . . .	145
<b>Fraenkel, L. und E. Fels.</b> Corpus luteum und Sexualhormon . . . . .	172
<b>Haberlandt, L.</b> Über ein Hormon der Herzbewegung. XIII. Mitteilung. Fortgesetzte Froschherzversuche mit dem Herzhormonpräparat. Mit 6 Textabbildungen . . . . .	185
<b>Helly, K.</b> Blutpartialströme und Embolielokalisation . . . . .	196
<b>Kahn, R. H.</b> Die Blutdruckregler. Mit 16 Textabbildungen . . . . .	201
<b>Kisch, Bruno.</b> Weitere Untersuchungen über die Funktion des Interrenalorgans . . . . .	216
<b>Klein, O. und W. Nonnenbruch.</b> Über das Verhalten der Fermente im Blute von Urämiekranken. (Verhalten des glykolytischen diastatischen und lipolytischen Fermentes.) . . . . .	222
<b>Knöpfelmacher, W. und F. Reiter.</b> Xerophthalmie und Lebervergiftung . . . . .	232
<b>Kochmann, M. und H. Seel.</b> Über die Abhängigkeit der Adrenalinwirkung auf den isolierten Meerschweinchenuterus vom Zyklushormon. (Ein Beitrag zur hormonalen Umstimmung des Organismus.) Mit 5 Textabbildungen . . . . .	238
<b>Kraus, Friedrich und Hans J. Fuchs.</b> Über das Koagulin des Muskels. II. Mit 2 Textabbildungen . . . . .	245
<b>Langecker, Hedwig.</b> Ein Beitrag zur Kenntnis der toxischen Porphyrrie . . . . .	258
<b>Leschke, Erich und Betty Finkelstein.</b> Der Einfluß des vegetativen Nervensystems auf die Permeabilität und Zuckerzehrung der Zellen. Mit 5 Textabbildungen . . . . .	270
<b>Mautner, H. und E. P. Pick.</b> Über die Herzwirkung der Hypophysenhinterlappenextrakte und ihre Beeinflussung durch Morphium. Mit 5 Textabbildungen . . . . .	283
<b>Pfeiffer, H.</b> Die Parabiose als Problem und Methode. Zugleich ein Arbeitsprogramm. Mit 6 Textabbildungen . . . . .	293
<b>Pottenger, F. M.</b> Über Lungenreflexe. (Mit einem Vorschlag zu deren Einteilung.) Mit 6 Textabbildungen . . . . .	316
<b>Raab, W.</b> Die Beziehungen zwischen CO <sub>2</sub> -Spannung und Blutdruck bei Normalen und Hypertonikern. Mit 7 Textabbildungen . . . . .	337
<b>Reiß, Max und Felix Haurowitz.</b> Zur Chemie des Hypophysenvorderlappen-Sexuallhormons . . . . .	371
<b>Rühl, J.</b> Über den Ursprungsort spontan auftretender Kammerextrasystolen und durch Carotidruck auslösbarer Kammerrhythmen. Mit 9 Textabbildungen . . . . .	379
<b>Schmitz, Ernst und Wilhelm Milbradt.</b> Über das Inkret der Nebennierenrinde. Mit 10 Kurven und 2 Textabbildungen . . . . .	393
<b>Singer, E. und Fr. Hoder.</b> Wachstum vitalgefärbter Meerschweinchenmilz im Explantat. Mit 3 Textabbildungen . . . . .	408
<b>Ssacharoff, G. P.</b> Beitrag zur Frage der Vererbung erworbener Eigenschaften. Mit 4 Textabbildungen . . . . .	411
<b>Starkenstein, E.</b> Über den intermediären Eisenstoffwechsel . . . . .	425

<b>Stary, Zdenko, Adalbert Kral und Rudolf Winternitz.</b> Über die Verteilung der Elektrolyten auf Blut und Liquor cerebrospinalis. III. Chlor — Phosphor. Mit 2 Textabbildungen	441
<b>Strauß, H.</b> Über flüssige Probeingesta für die Funktionsprüfung des Magens mit besonderer Berücksichtigung des Probetees . . . . .	448
<b>Tschermak, A.</b> Über das Verhalten des embryonalen Fischherzens gegenüber dem konstanten Strom. Mit 26 Textabbildungen. . . . .	452
<b>Verzár, F.</b> Die Rolle des Bilirubins bei der Regulation der roten Blutkörperchen-zahl. Mit 4 Textabbildungen . . . . .	475
<b>Zeynek, R.</b> Über einige Versuche betreffend die Fähigkeit des Tyrosins, Jod zu binden	482
<b>Eisler, B. und A. Schittenhelm.</b> Über die Wirkung des Thyroxins auf den Blut-jodgehalt des Myxödematösen. Mit 3 Textabbildungen . . . . .	487

VERLAG VON JULIUS SPRINGER IN BERLIN UND WIEN

Soeben erschien:

# Die Hormone

## Ihre Physiologie und Pharmakologie

Von  
**Paul Trendelenburg**

Professor an der Universität Berlin

Erster Band:

### Keimdrüsen - Hypophyse - Nebennieren

Mit 60 Abbildungen. XI, 351 Seiten. 1929. RM 28.—; geb. RM. 29.60

Aus dem Vorwort: In der folgenden zweibändigen Darstellung der physiologischen und pharmakologischen Wirkungen der Hormone wurde der Schwerpunkt auf eine erschöpfende und kritische Wiedergabe der wichtigeren experimentell gewonnenen Ergebnisse gelegt. Das Buch befaßt sich nur mit den „klassischen“ Hormonen, d. h. mit den Stoffen einiger Organe, von denen nachgewiesen wurde, daß sie in differenzierten Zellen Substanzen bilden, die für den morphologischen Aufbau des Körpers, die physischen und chemischen Funktionen seiner Organe oder das psychische Verhalten bestimmend sind.

*In einem zweiten Bande, der in Vorbereitung ist, wird über die Hormone der Schilddrüse, der Nebenschilddrüse, der Inselzellen des Pankreas, der Epiphyse und des Thymus sowie der Darmschleimhaut berichtet werden.*

**Pathologische Anatomie und Histologie der Drüsen mit innerer Sekretion.** „Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie“, 8. Band.) Mit 358 zum Teil farbigen Abbildungen. XII, 1147 Seiten. 1926.

RM 165.—; geb. RM 168.—

Inhaltsübersicht: A. Schilddrüse. Von Prof. Dr. C. Wegelin-Bern. — B. Die Glandula pinealis (Corpus pineale). Von Prof. Dr. W. Berblinger-Jena. — C. Pathologie des Thymus. Von Prof. Dr. A. Schmincke-Tübingen. — D. Die Hypophyse. Von Prof. Dr. E. J. Kraus-Prag. — E. Die Nebenniere und das chromaffine System (Paraganglien, Steißdrüse, Karotisdrüse). Von Prof. Dr. A. Dietrich-Köln und Prof. Dr. H. Siegmund-Köln.

**Die Erkrankungen der Schilddrüse.** Von Prof. Dr. Burghard Breitner, I. Assistent der I. Chirurgischen Universitätsklinik in Wien. Mit 78 Textabbild. VIII, 308 Seiten. 1928. RM 24.—; geb. RM 25.80

**Innere Sekretion.** Ihre Physiologie, Pathologie und Klinik. Von Professor Dr. Julius Bauer, Wien. Mit 56 Abbildungen. VI, 479 Seiten. 1927. RM 36.—; geb. RM 39.—

**Die Erkrankungen der Blutdrüse.** Von Professor Dr. Wilhelm Falta, Wien. Zweite, vollkommen umgearbeitete Auflage. Mit 107 Abbildungen. VII, 568 Seiten. 1928. RM 42.—; gebunden RM 45.—