

E 232/8

# Biochemische Zeitschrift

Unter Mitwirkung von

M. Ascoli-Catania, L. Asher-Bern, A. Bach-Moskau, M. Bergmann-Dresden, G. Bertrand-Paris, A. Bickel-Berlin, F. Blumenthal-Berlin, Fr. Boas-Weihenstephan, A. Bonanni-Rom, F. Bottazzi-Neapel, G. Bredig-Karlsruhe i. B., Wl. Butkewitsch-Moskau, M. Cremer-Berlin, R. Doerr-Basel, A. Durig-Wien, F. Ehrlich-Breslau, H. v. Euler-Stockholm, S. Flexner-New York, J. Forssman-Lund, S. Fränkel-Wien, E. Freund-Wien, H. Freundlich-Berlin, E. Friedberger-Berlin, E. Friedmann-Berlin, E. Fromm-Wien, O. Fürth-Wien, F. Haber-Berlin, M. Hahn-Berlin, E. Hammarsten-Stockholm, P. Hári-Budapest, F. Hayduck-Berlin, E. Hägglund-Abo, V. Henri-Zürich, V. Henriques-Kopenhagen, R. O. Herzog-Berlin, K. Hess-Berlin, W. Heubner-Göttingen, R. Höber-Kiel, M. Jacoby-Berlin, P. Karrer-Zürich, A. J. Kluyver-Delft, M. Kochmann-Halle a. S., R. Krimberg-Riga, F. Landolf-Buenos Aires, L. Langstein-Berlin, E. Laqueur-Amsterdam, O. Lemmermann-Berlin, P. A. Levene-New York, S. Loewemannheim, A. Loewy-Davos, H. Lüers-München, Th. Madsen-Kopenhagen, A. Magnus-Levy-Berlin, J. A. Mandel-New York, E. Mangold-Berlin, L. Marchlewski-Krakau, P. Mayer-Karlsbad, J. Meisenheimer-Tübingen, O. Meyerhof-Berlin, L. Michaelis-Baltimore, H. Molisch-Wien, H. Murschhauser-Düsseldorf, W. Nerst-Berlin, C. v. Noorden-Frankfurt a. M., W. Omelianski-Leningrad, W. Ostwald-Leipzig, A. Palladin-Charkow, J. K. Parnas-Lemberg, Th. Paul-München, W. Pauli-Wien, R. Pfeiffer-Breslau, E. P. Pick-Wien, L. Pincussen-Berlin, J. Pohł-Hamburg, Ch. Porcher-Lyon, D. N. Prianischnikow-Moskau, H. Pringsheim-Berlin, A. Rippel-Göttingen, P. Rona-Berlin, H. Sachs-Heidelberg, S. Salaskin-Leningrad, T. Sasaki-Tokio, B. Sbarsky-Moskau, A. Scheunert-Leipzig, A. Schlossmann-Düsseldorf, E. Schmitz-Breslau, J. Snapper-Amsterdam, S. P. L. Sörensen-Kopenhagen, K. Spiro-Basel, J. Stoklasa-Prag, W. Straub-München, K. Suto-Kanazawa, U. Suzuki-Tokio, H. v. Tappeiner-München, K. Thomas-Leipzig, H. Thoms-Berlin, C. Tigerstedt-Helsingfors, P. Trendelenburg-Berlin, F. Verzar-Debreecen, O. Warburg-Berlin, H. J. Waterman-Delft, G. v. Wendt-Helsingfors, E. Widmark-Lund, A. Wohl-Danzig, J. Wohlgemuth-Berlin, N. Zelinsky-Moskau

herausgegeben von

**C. Neuberg**=Berlin

*Sonderabdruck aus 205. Band, 4.—6. Heft*

F. Verzar und A. Zih:

**Die hämopoëtische Wirkung von Bilirubin und anderen  
Hämoglobinderivaten**



Berlin

Verlag von Julius Springer

1 9 2 9

Die

## Biochemische Zeitschrift

erscheint zwanglos in Heften, die in kurzer Folge zur Ausgabe gelangen; je sechs Hefte bilden einen Band. Der Preis des Bandes beträgt *M* 28.—.

In der Regel können Originalarbeiten nur Aufnahme finden, wenn sie nicht mehr als 1½ Druckbogen umfassen. Sie werden mit dem Datum des Eingangs versehen und der Reihe nach veröffentlicht, sofern die Verfasser die Korrekturen rechtzeitig erledigen. — Kurze Mitteilungen wichtigen Inhalts können außerhalb der Reihenfolge des Einlaufdatums abgedruckt werden, wenn sie den Raum von 1—2 Druckseiten nicht überschreiten. — Abhandlungen polemischen Inhalts werden nur dann zugelassen, wenn sie eine tatsächliche Richtigstellung enthalten und höchstens zwei Druckseiten einnehmen.

*Manuskriptsendungen sind an den Herausgeber,  
Herrn Prof. Dr. C. Neuberg, Berlin-Dahlem, Hittorfstr. 18,  
zu richten.*

Das Honorar beträgt *M* 40.— für den 16seitigen Druckbogen.

Die Verfasser erhalten bis 100 Sonderabdrucke ihrer Abhandlungen kostenfrei bis zu einem Umfang von 1½ Druckbogen, von größeren Arbeiten nur bis 75. Der Verlag bittet, nur die zur tatsächlichen Verwendung benötigten Exemplare zu bestellen. Über die Freixemplare hinaus bestellte Sonderdrucke werden berechnet. Die Herren Mitarbeiter werden jedoch in ihrem eigenen Interesse gebeten, sich, wenn irgend möglich, mit der kostenfrei zur Verfügung gestellten Anzahl zu begnügen und, falls mehr Exemplare unbedingt erforderlich sind, deren Kosten vorher vom Verlage zu erfragen.

## Verlagsbuchhandlung Julius Springer

Berlin W 9. Linkstraße 23/24.

205. Band.

Inhaltsverzeichnis.

4.—6. Heft.

	Seite
<b>Krogh, A. und P. Brandt Rehberg.</b> CO <sub>2</sub> -Bestimmung in der atmosphärischen Luft durch Mikrotitration. . . . .	265
<b>Höjer, J. Axel.</b> Bemerkungen zu der Bestimmung kleiner Jodmengen nach Dupré-Winklers Methode . . . . .	273
<b>Hermann, Siegwart.</b> Bacterium gluconicum, ein in der sogenannten Kombucha (japanischer oder indischer Teepilz) vorkommender Spaltpilz . . . . .	297
<b>Lange, Hermann und Erich Großmann.</b> Über das Verhalten des Blutzuckers bei experimentell erzeugter Nebenniereninsuffizienz . . .	306
<b>Gualdi, Antonio.</b> Über gerichtete enzymatische Dismutation durch die Ketaldehydmutase vom <i>B. subtilis</i> . . . . .	318
— Die Wirkungsweise tierischer Phosphatase in stereochemischer Beziehung . . . . .	320

*Fortsetzung des Inhaltsverzeichnisses siehe 3. Umschlagseite.*

## Die hämopoëtische Wirkung von Bilirubin und anderen Hämoglobinderivaten.

Von

F. Verzár und A. Zih.

(Aus dem physiologischen und allgemein-pathologischen Institut der  
Universität in Debreczen.<sup>1</sup>)

(Eingegangen am 23. November 1928.)

Mit 8 Abbildungen im Text.

In den Untersuchungen über die hämopoëtische und hämolytische Wirkung von Milz- und Knochenmarkextrakten, die in unserem Institut Verzár (1), Kokas (2) und Zih (3) ausgeführt hatten, haben wir sowohl die von Leake (4) beschriebene, die rote Blutkörperchenzahl fördernde, als auch die von Eddy (5) beschriebene vermindernde Wirkung wiedergefunden. Zih hat sie einestheils mit der Dosis, anderenteils mit der Individualität der Tiere in Zusammenhang gebracht. Ferner hat er nachgewiesen, daß auch das anämische Serum diese zweifache Wirkung hat (6) (7). Die Fortsetzung dieser Untersuchungen von Zih (8) zeigte dann, daß auch Knochenmark und Lymphdrüsen dieselben Wirkungen haben: in kleinen Dosen Hämopoëse, in großen Dosen Hämolyse<sup>2</sup>. Die Wirkung von Leber ist zwar meist ausgesprochen hämopoëtisch, aber auch mit dieser wurde gelegentlich Abnahme gefunden.

Wir haben seit Jahren versucht, unsere Milz- und Knochenmarkextrakte zu reinigen, und hatten schon 1926 solche Extrakte aus Milz hergestellt, von denen 0,3 bis 0,5 g bei einem normalen Kaninchen deutliche Hämopoëse machten. Es war auffallend, daß dieser Extrakt in vieler Hinsicht ähnlich war mit dem von Minot und Murphy (9):

<sup>1</sup> Ausgeführt mit Unterstützung des ungarischen naturwissenschaftlichen Forschungsfonds.

<sup>2</sup> Das Wort Hämolyse wird hier für „Verminderung der Blutkörperchenzahl“ gebraucht. Das ist falsch, hat aber in der Literatur für diesen Ausdruck Eingang gefunden, ohne zu bedeuten, daß ein Blutkörperchenzerfall nachweisbar ist.

wasserlöslich, ausgefällt durch Alkohol, unlöslich in Äther. Als wir sahen, daß auch unsere Knochenmarksextrakte und Lymphdrüsenextrakte hämopoëtisch wirken, dachten wir daran, ob nicht in allen diesen Organextrakten Abbauprodukte des Hämoglobins wirksam sind. Sicher enthielten alle Organextrakte Blut, und es schien möglich, daß die übereinstimmenden Resultate darin zu suchen waren.

Besonders war uns aufgefallen, daß gerade jene Organe bzw. deren Extrakte sowohl hämopoëtisch als auch hämolytisch wirken, in welchen der retikulo-endotheliale Apparat stark vertreten ist. Bekanntlich ist das gerade in der Milz, dem Knochenmark, den Lymphdrüsen, sowie in der Leber der Fall.

Nun ist aber der retikulo-endotheliale Apparat nach einer weitverbreiteten Ansicht (10), die allerdings auch viel Widerspruch erweckt hat (11), sehr wesentlich am Zerfall der roten Blutkörperchen beteiligt, und es wird vielfach angenommen, daß in ihm das durch den Zerfall der roten Blutkörperchen frei werdende Hämoglobin in Bilirubin umgeändert wird (*H. Fischer, Hyman v. d. Bergh, Mann, Whipple* u. a.).

Ausgehend von der Erfahrung also, daß es speziell die Organe des Retikuloendothels sind, deren Extrakte hämopoëtisch wirken, stellten wir uns vor, daß möglicherweise gerade die Zerfallprodukte der Blutkörperchen bzw. des Hämoglobins die Reizstoffe (Hormone) für die Blutkörperchenbildung sind. Es scheint ja an sich nicht unwahrscheinlich zu sein, daß ein Zerfallsprodukt gleichzeitig als Reiz für die Neubildung wirkt. Wenn in der Milz oder Leber eine Hämolyse stattfindet, so wird das frei werdende Hämoglobin nach *Hyman van der Bergh, Jones* (12) und *Leschke* (13) schon im Blute selbst, jedenfalls aber in den Zellen des Retikuloendothels in Bilirubin umgeändert. Wir wissen aus den Arbeiten dieser Autoren, daß intravenös gegebenes Hämoglobin zu vermehrter Bilirubinbildung führt, und daß dieses in den Zellen des Retikuloendothels, wenn nicht gebildet, so doch gespeichert wird.

So kamen wir auf den Gedanken, daß in allen unseren hämopoëtisch wirkenden Extrakten Hämoglobin oder seine Zerfallsprodukte, unter diesen besonders das Bilirubin, die hämopoëtisch wirksame Substanz sein könnte.

Wie wir bereits in einer vorläufigen Mitteilung (17) gezeigt haben, wirkt Bilirubin tatsächlich stark hämopoëtisch. Wenn es aber die wesentliche wirksame Substanz in den von uns untersuchten Organen bzw. Extrakten war, dann mußte es in größeren Dosen und bei Tieren mit relativ hoher Blutkörperchenzahl umgekehrt, diese vermindernd, wirken; endlich mußte noch eine Reihe anderer Substanzen untersucht werden, welche einesteils im Körper als Bilirubin-

bildner eine Rolle spielen können, bzw. in Beziehung zum Bilirubin stehen. Es sei gleich vorweg bemerkt, daß wir chemisch in unseren hämopoëtisch wirksamen Extrakten niemals Gallenfarbstoff nachgewiesen haben, und daß es uns höchst wahrscheinlich scheint, daß, wenn tatsächlich ein Hämoglobinprodukt das wirksame Hormon ist, dasselbe nicht unbedingt identisch mit Bilirubin sein muß.

Wir wollen hervorheben, daß auch *Jeney* (14), auf einem ganz anderen Wege gehend, die Vermutung aussprach, daß in hämopoëtisch wirksamen Leberextrakten, die er mit *Jobling* (15) hergestellt hat und die seiner Ansicht nach sicher Gallenbestandteile enthielten, diese das hämopoëtisch wirksame Prinzip sind. Er kam zu dieser Überzeugung durch histologische Untersuchungen an Kaninchen, denen er den Ductus choledochus unterbunden hatte. Bei diesen fand er immer eine schwere Anämie. Die mikroskopische Untersuchung der blutbildenden Organe führte ihn nun zu der Überzeugung, daß diese Zeichen einer vollständigen Erschöpfung durch stärkste Inanspruchnahme zeigen. — Er faßt dies so auf, daß die resorbierte Galle Reizstoffe für die Blutbildung enthält, welche so stark wirken, daß es zu einer Erschöpfung der Blutbildung komme. Daß aber eine Zunahme der roten Blutkörperchen tatsächlich stattfindet, hat er nicht beobachtet. Die sehr interessanten und wertvollen Befunde könnten jedoch vielleicht auch so erklärt werden, daß durch die resorbierte Galle primär eine Hämolyse zustande kommt. Und erst sekundär könnten dann Hämolyseprodukte die Reizwirkung auf die blutbildenden Organe ausüben.

Diese Auffassung scheint auch für eine Untersuchung von *Seyderhelm* und *Tamann* (16) zu gelten, die mitgeteilt haben, daß Gallensäuresalze bei Tieren, deren Galle durch eine Gallenfistel von dem Darmkanal abgeleitet war und dadurch anämisch wurden, hämopoëtisch wirken. Nun wissen wir aber, daß diese ausgesprochen hämolytisch wirksame Substanzen sind. Es könnte also sein, daß ihre Injektion zuerst eine Zerstörung von roten Blutkörperchen verursacht und erst die sekundär hierbei frei werdenden Zerfallsprodukte, Hämoglobin bzw. seine Produkte, die hämopoëtische Wirkung ausüben.

Auch die Untersuchungen mit Carnotserum (*Zih*, l. c.) sind durchaus von dem Gesichtspunkt aus verständlich, daß es sich um Hämoglobinzerfallsprodukte handelt. Bei Anämisierung durch Blutentnahme sinkt nach der Angabe vieler Autoren nachträglich die rote Blutkörperchenzahl noch weiter, und man sieht Zeichen einer Hämolyse. Dieses hämolytische Serum zeigt nun ausgesprochene hämopoëtische Wirkung. Wenn aus Hämoglobin in der Blutbahn, wie *H. van der Bergh* angibt, Bilirubin entsteht, so wird wieder diese Substanz die Reizwirkung entfalten können.

Ausgehend von diesen Bedenken, haben wir vor allem untersucht, ob Bilirubin eine hämopoëtische Wirkung hat. Die Versuche wurden ferner auf Biliverdin, Hemibilirubin, Bilirubinsäure, Porphyrin sowie auf Hämoglobin und Hämatin ausgedehnt.

### Methodik.

Die Methodik war dieselbe wie früher<sup>1</sup>. Alle Tiere im selben Stall, unter gleichen Bedingungen und derselben Ernährung. Eingabe der Substanzen nüchtern, per os, mit Magensonde. Blutkörperchenzählungen mit der Kälblehnmethode von *Bürker*. Bei den Blutkörperchenzählungen wurden wir in dankenswerter Weise von den Herren stud. med. *A. Gáspár* und *J. Bencsik* unterstützt. Die Versuche sind in Kurvenform wiedergegeben. Abszisse 5 mm einen Tag, Ordinate 20 mm = 1 Million roter Blutkörperchen. Die Bilirubinversuche sind zum Teil bereits in unserer vorläufigen Mitteilung (17) gebracht worden. Bilirubin und Biliverdin waren reinste Handelsware.

Hemibilirubin, Bilirubinsäure und Phorphyrine verdanken wir Herrn Geheimrat Prof. *H. Fischer* in München, dem wir hierfür herzlichst danken. Auch Prof. *Eppinger* in Freiburg i. Br. war so gütig, uns Gallenfarbstoffe zu überlassen.

### Bilirubin.

Die Versuche I bis XIX bzw. XX geben die Bilirubinversuche wieder. Bilirubin hat in diesem Falle bei 13 Tieren ausgesprochen hämopoëtische Wirkung. Besonders klar ist sie in den Versuchen I bis V, in welchen

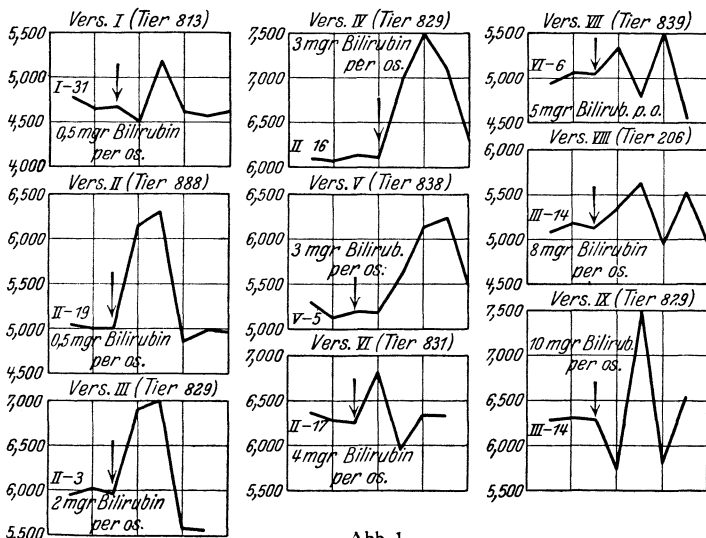


Abb. 1.

<sup>1</sup> Pflügers Arch. 218, 5, 737, 1928.

0,5 bis 3 mg gegeben wurden. Ähnlich war die Wirkung in den Versuchen XVIII und XIX. Auch Versuch XII gehört hierher, in welchem Dosen von 2,2 und 4 mg an aufeinander folgenden Tagen gegeben wurden.

Einen anderen Typus zeigen die Versuche VI bis XI. Auch hier trat eine Hämopoëse ein, diese war aber verschiedentlich durch Remissionen unterbrochen. Man gewinnt den Eindruck, als ob zwei verschiedene, einander entgegengesetzte Vorgänge im Körper vor sich gingen. Die Dosen schwankten hier zwischen 4 bis 25 mg.

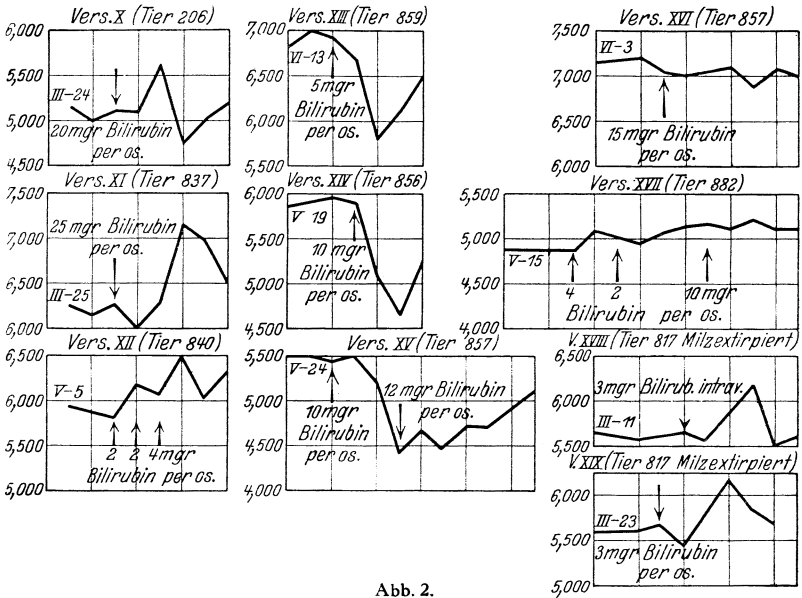


Abb. 2.

In der dritten Gruppe hatten die Bilirubingaben den umgekehrten Erfolg. 5 bis 10 mg verursachten prompte, sehr starke, bis über 1 Million betragende Senkung der roten Blutkörperchenzahl (Versuche XIII bis XV).

Endlich haben zwei Tiere in den Versuchen XVI und XVII sich refraktär verhalten bzw. waren die Änderungen sehr unbedeutend.

Irgend ein quantitatives Verhältnis zwischen der Größe und der Wirkung der Dosen ist aus den Versuchen mit Hämopoëse nicht herauslesbar. So hat z. B. Tier Nr. 829 auf 3 und auf 10 mg Bilirubin mit derselben Hämopoëse reagiert. Allerdings im zweiten Falle auf ganz andere Weise. Dagegen ist es sicher, daß die hämolytische Wirkung mehr mit den größeren Bilirubinmengen von 5 bis 10 mg zustande kam.

Mit Bezug auf die Individualität des Tieres kann nur das Folgende ausgesagt werden: Die drei Versuche mit starker Hämolyse sind bei Tieren zustande gekommen, die 5,5 bis 6 Millionen rote Blutkörperchen hatten. Das eine refraktäre Tier (Versuch 16) hatte 7 Millionen rote Blutkörperchen. Es scheint also auch hier zu gelten, daß die hämolytische Wirkung durch relativ große Dosen und besonders bei Tieren mit hoher Blutkörperchenzahl zustande kommt. — Dagegen haben kleine Dosen auch bei Tieren mit relativ hoher Blutkörperchenzahl hämopoëtisch gewirkt.

Die hämopoëtische Wirkung des Bilirubins beginnt häufig schon am ersten, immer aber am zweiten Tage, auf welchen auch meistens das Maximum der Wirkung fällt; selten auf den dritten. Die Wirkung einer Dosis dauert gewöhnlich 4 Tage, dann ist der Normalwert wieder erreicht.

Im Falle der Hämolyse durch größere Dosen hat sich das Spiegelbild hiervon gezeigt. Maximum am zweiten Tage und nach 4 Tagen wieder Annäherung an die Normalwerte. Durch eine weitere große Gabe von Bilirubin haben wir in Versuch XV die Hämolyse zwar nicht verstärkt, jedoch verlängert.

*Biliverdin.*

Das nächste Oxydationsprodukt des Bilirubins, das Biliverdin, hat ebenfalls ausgesprochene hämopoëtische Wirkung. In den Versuchen XXVI, XXVII und XXVIII gaben 0,5 bis 1 bis 2 mg deutlich Hämopoëse, während 3 mg einmal (Versuch XXIX) eine starke Hämolyse und umgekehrt 25 mg zweimal nacheinander (Versuche XXX und XXXI), ganz entgegen unserer Erwartung, eine Hämopoëse gaben.

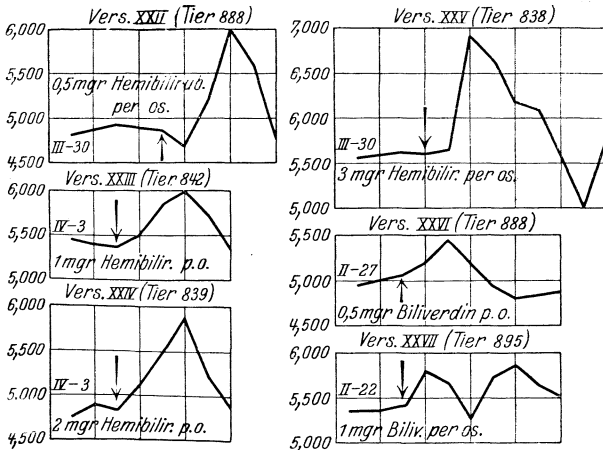


Abb. 3.

*Hemibilirubin* hat in den Versuchen XXII bis XXV in Mengen von 0,5 bis 3 mg ausnahmslos sehr starke hämopoëtische Wirkung gehabt. Größere Quantitäten standen uns nicht zur Verfügung. Durch die erwähnten Dosen erhielten wir Hämopoësen von 1,2 Millionen nach 48 Stunden!

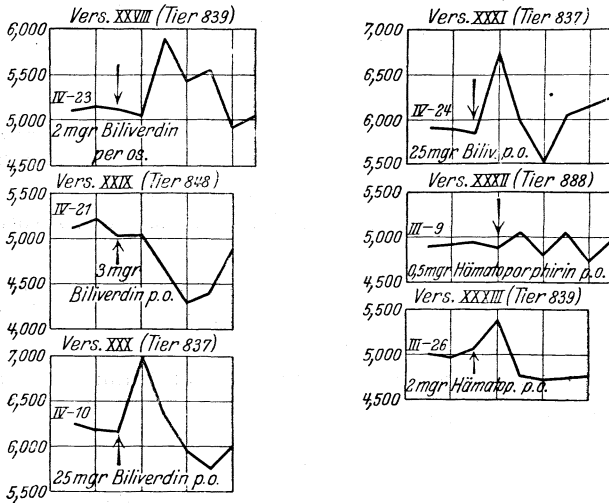


Abb. 4.

*Hämatorporphyrin*, sowie zwei andere synthetische Porphyrine, die wir von Prof. Hans Fischer, München, zur Prüfung erhielten, haben in den Versuchen XXXII und XXXIII sowie verschiedenen anderen Versuchen negative Resultate gegeben. Es ist möglich, daß ein gewisser Einfluß vorhanden ist, dieser ist aber bei den geprüften Quantitäten an der Grenze der Versuchsfehler.

#### *Hämoglobin usw.*

Nachdem wir, vom Bilirubin ausgehend, somit gefunden hatten, daß sowohl dieses, wie Biliverdin und Hemibilirubin hämopoëtisch (gelegentlich aber umgekehrt) wirken, gingen wir nun daran, das *Hämoglobin* selbst auf seine Wirkung zu untersuchen. Bekanntlich wurde es ja früher oft als Blutbildner gegeben, wenn auch seine Wirkung nie klar war. Unter dem Gesichtspunkt, daß daraus im Körper ein wirksames Zerfallsprodukt, ähnlich dem Bilirubin, entstehen kann, könnte seine Wirkung verständlich werden. Tatsächlich läßt sich eine deutliche hämopoëtische Wirkung nachweisen, wie die Versuche XXXIV bis XLI beweisen. Es wurden 2 bis 25 mg Hämoglobin gegeben. Die Zunahme war deutlich, gelegentlich 1,0 Million (Versuch XXXVII).

Auch hier zeigte sich jedoch in drei Fällen eine Umkehr der Wirkung. In den Versuchen XLII, XLIII und XLIV folgte auf eine anfängliche Hämopoëse ein starker Abfall. In einem Versuch betrug dieser 1350000, im anderen Versuch sogar 1800000 in 4 Tagen. Eine Erklärung fehlt.

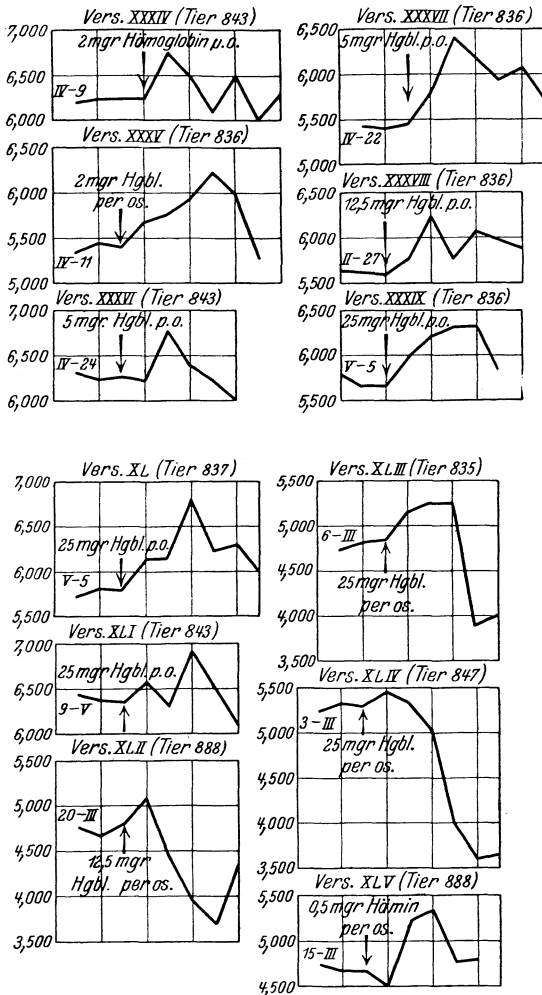


Abb. 5.

Hämin konnte nur einmal in einer Dosis von nur 0,5 mg untersucht werden. Es hatte eine deutliche hämopoëtische Wirkung (Versuch XLV).

*Rindsgalle* selbst wurde versuchsweise in zwei Fällen gegeben. Auch hier zeigte sich, daß kleine Quantitäten hämopoëtisch, große dagegen umgekehrt, hämolytisch wirken. In Versuch XLVIII hatten 5 ccm, per os verabreicht, eine Hämopoëse von 1,0 Million, in Versuch 49 dagegen 25 ccm eine Abnahme um 1,4 Millionen zur Folge.

Wir wiederholen, daß natürlich alle Versuche mit Galle nicht klar sind, weil sie zahlreiche verschiedene Bestandteile enthalten und heben hier nur hervor, daß auch bei ganzer Galle die Umkehr der Wirkung durch große Dosen sich zeigt.

Unter demselben Gesichtspunkt ist auch ein Versuch zu beurteilen, den wir bisher nur einmal ausführen konnten. Nach der Unterbindung des Ductus choledochus (Versuch L) tritt nach *Jeney* (s. oben) eine starke Anämie ein. Wir fanden aber, daß am ersten und zweiten Tage

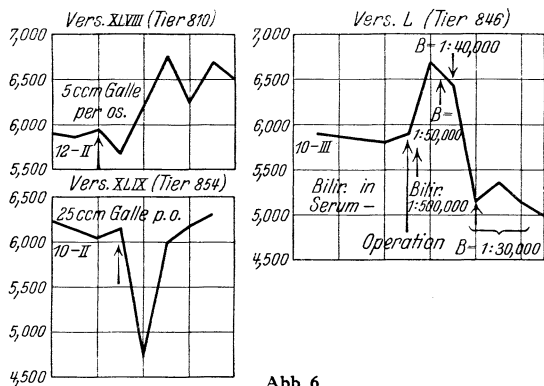


Abb. 6.

nach der Unterbindung (über welche wir bei *Jeney* keine Angaben finden) eine Zunahme der roten Blutkörperchen eintritt. Erst dann beginnt die Anämie. Auch hier liegt der Gedanke nahe, in den ersten relativ kleinen Mengen rückresorbierter Galle einen Reiz für die Blutbildung zu sehen, worauf es dann durch größere Dosen zu einer Schädigung des hämopoëtischen Systems kommt. Der Versuch soll nur orientierend aufgefaßt werden. (In der Abbildung ist auch die Bestimmung der Bilirubinkonzentration im Serum angegeben.)

#### Einfluß der Milzextirpation auf die Bilirubin-Hämopoëse.

Seit *Barcroft* (15) gezeigt hat, wie wesentlich die Milzvolumenänderungen die Blutkörperchenzahl beeinflussen können, liegt es nahe, in jedem Falle, wenn die Änderung der Zahl der roten Blutkörperchen beobachtet wird, daran zu denken, daß die Milz mechanisch daran beteiligt sein könnte. Wir haben deshalb bei zwei Kaninchen die

Milz extirpiert und dann je 3 mg Bilirubin gegeben und erhielten auch jetzt eine Hämopoëse von 850000 bzw. 500000 (Versuche XVIII und XIX). Demnach ist die Milz bei der Bilirubinwirkung unbeteiligt. Übrigens hat schon die ziemlich lange Wirkung dagegen gesprochen.

#### Einfluß des allgemeinen Zustandes des Tieres auf die Bilirubinreaktion.

Kaninchen reagieren auf verschiedene Einflüsse sehr stark mit der Zahl der roten Blutkörperchen; die individuell wechselnde rote Blutkörperchenzahl wurde öfters erwähnt. Um diesen Individualitätsfaktor zu prüfen, haben wir, auf Grund von Erfahrungen an kranken Tieren, die folgenden Versuche gemacht (Versuch XX und XXI).

Ein von Dr. Zih aus einem erkrankten Kaninchen gezüchteter Staphylococcusstamm wurde zwei Tieren subkutan eingepflegt. Beide erkrankten und gingen nach 3 Wochen ein. An beiden fanden täglich Blutkörperchenzählungen statt, die eine fortschreitende Anämie bis zu etwa 3,5 Millionen roter Blutkörperchen zeigen.

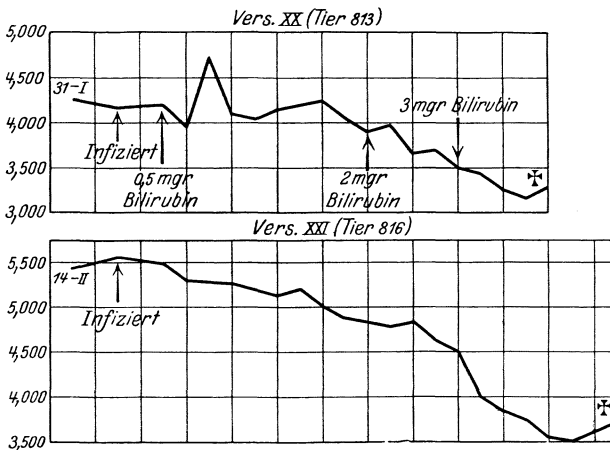


Abb. 7.

Dem einen Tiere (Versuch XX) wurden am zweiten Tage nach der Infektion 0,5 mg Bilirubin gegeben. Es zeigte deutliche Hämopoëse. Als jedoch die Krankheit sich entwickelt hatte und die Anämie begann, waren die Bilirubingaben von 2 und später 3 mg ganz wirkungslos und haben die Anämie nicht beeinflusst. Es ist klar, daß es zur Wirkung des Bilirubins auch eines reaktionsfähigen Organismus bedarf. Der Individualitätsfaktor hat sich in unseren Versuchen oft unangenehm fühlbar gemacht.

*Quantitative Vergleiche* zwischen der Wirkung verschiedener Substanzen sind wegen der gegenteiligen Wirkung kleiner und großer Dosen schwer durchführbar. Trotzdem haben wir es versucht und geben in den Versuchen LI, LII und LIII die in den obigen Kurven einzeln gezeichneten Versuche an je einem Tiere fortlaufend wieder<sup>1</sup>. Aus Versuch LI geht mit genügender Deutlichkeit hervor, daß 0,5 mg Bilirubin ebenso stark wirken wie 4 mg Bilirubin und 0,5 mg Hemi-bilirubin. Dagegen sind 0,5 und 4 mg Biliverdin sowie 0,5 mg Hämin viel weniger (kaum halb so stark) wirksam.

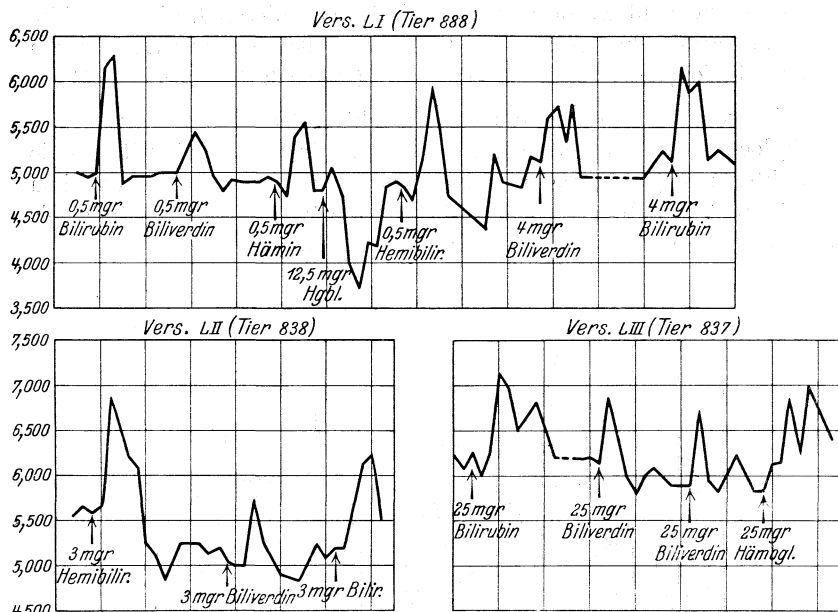


Abb. 8.

In Versuch LII sind 3 mg Bilirubin ebenso wirksam wie 3 mg Hemi-bilirubin; dagegen sind 3 mg Biliverdin nur halb so wirksam.

In Versuch LIII sind 25 mg Bilirubin auch doppelt so stark und viel länger hämopoëtisch wirksam als dieselbe Menge Biliverdin. Eine Wiederholung des Versuchs mit Biliverdin zeigt wieder dasselbe.

Aus diesen drei Versuchsreihen, von denen jede an ein und demselben, unter konstanten Verhältnissen gehaltenen Tiere bis zu 72 Tage lang und unter fast täglicher Kontrolle der roten Blutkörperchenzahl

<sup>1</sup> In diesen drei Kurven bedeutet 2 mm der Abszisse einen Tag und 10 mm der Ordinate 500 000 rote Blutkörperchen.

durchgeführt ist, geht überzeugend hervor, daß Bilirubin und Hemibilirubin in jeder verwandten Menge etwa gleich und bedeutend stärker hämopoëtisch wirken als Biliverdin.

### Besprechung.

Das Resultat dieser<sup>1</sup> über ein Jahr sich hinziehenden Versuche, welche mit vielen Hunderten von Blutkörperchenzählungen auch technisch große Anstrengung bedeuteten, ist also, daß wir gefunden haben, daß Bilirubin sowie seine nächsten Verwandten, Biliverdin, sowie Hemibilirubin an normalen Kaninchen eine starke hämopoëtische Wirkung haben. Sie wirken bereits in Dosen von 0,5 mg, die Wirkung erscheint in 1 bis 2 Tagen und dauert etwa 4 Tage.

Auch Hämoglobin (und Hämatin), das im Körper zu Bilirubin umgewandelt wird, gibt hämopoëtische Wirkung.

Wir sehen hierin unsere Annahme bestätigt, daß in den von uns untersuchten Milz- und Knochenmarksextrakten (auch Lymphknoten) der wirksame Faktor die Zerfallsprodukte von Hämoglobin sind. Im Körper entsteht aus Hämoglobin bekanntlich Hämatoidin und dieses ist identisch mit Bilirubin. In dieser Umwandlungsreihe sind die wirksamen Produkte zu suchen. Weitere Zerfallsprodukte, wie Bilirubinsäure und Porphyrine, haben in unseren bisherigen Versuchen keine Wirkung gehabt. Auf diesem Wege wird es vielleicht gelingen, die wirksame Struktureigenschaft kennenzulernen.

Bilirubin zeigt aber auch die von uns ebenfalls in unseren Untersuchungen an Organextrakten nachgewiesene umgekehrte Wirkung, indem es gelegentlich eine Verminderung der roten Blutkörperchenzahl verursacht. Wir haben das bisher bei allen von uns untersuchten hämopoëtisch wirksamen Substanzen (Milz, Knochenmark, Lymphdrüse, Bilirubin, Biliverdin, Hämoglobin) nachgewiesen. Mit Bezug auf die sehr starken hämopoëtischen Wirkungen der Leber und der Leberextrakte (Häpatrat) haben wir den Eindruck, daß es sich bei diesen um etwas anderes handeln dürfte. In diesen Extrakten sind, soweit wir heute wissen, keine Blut- und Gallenbestandteile vorhanden. Es ist aber an sich durchaus nicht nötig, daß alle hämopoëtischen Wirkungen dieselben Ursachen haben. Wir lassen vorerst die Frage offen über einen möglichen Zusammenhang mit der Bilirubinbildung.

Wenn man sich ein Bild über die physiologische Rolle des Bilirubins bei der Blutkörperchenbildung machen will, so scheint die folgende Auffassung mit den in der Einleitung erwähnten Daten durchaus vereinbar: Durch den fortwährenden Zerfall von roten Blutkörperchen in der Milz und anderen Stellen wird aus dem frei werdenden Häm-

globin im Blute oder in den Zellen des Retikuloendothels Bilirubin bzw. andere, diesem nahestehende Zerfallsprodukte des Hämoglobins gebildet. Diese werden dann durch die Leber als Gallenfarbstoff ausgeschieden. In den großen Verdünnungen, in welchen sie normalerweise vorhanden sind, wirken sie als Reiz auf die blutbildenden Organe, speziell das Knochenmark (das übrigens wohl auch am Zerfall und der Bilirubinbildung teilnimmt). Somit ist das Bilirubin als ein Hormon der Blutbildung zu bezeichnen. Dabei bleibt die Frage offen, ob es sich um ein ihm nur verwandtes Produkt handelt. Das scheint uns in mancher Beziehung wahrscheinlich (Unnachweisbarkeit von Gallenfarbstoff in Organextrakten usw.). Daß ein Stoffwechselprodukt gleichzeitig als Reiz für die Neubildung seiner Muttersubstanz wirkt, ist ein in der Physiologie bekannter Gedanke. Wir halten unsere Untersuchungen noch durchaus nicht für abgeschlossen, glauben aber, aus dem bereits in der vorigen und in dieser Arbeit vorliegenden Material darauf schließen zu dürfen, daß das beim Zerfall der roten Blutkörperchen entstehende Bilirubin als Reiz (Hormon) der Blutneubildung zu betrachten ist.

#### Zusammenfassung.

In der vorliegenden Arbeit wurde nachgewiesen:

1. Bilirubin wirkt in Dosen von 0,5 bis 25 mg, an Kaninchen verfüttert, stark hämopoëtisch.
2. Ebenso wirkt Hemibilirubin, während Biliverdin allem Anschein nach wesentlich schwächere Wirkung hat.
3. Auch Hämoglobin und Hämatin wirken hämopoëtisch. Sie liefern im Körper Bilirubin.
4. Bilirubin hat gelegentlich, bei hohen Dosen, eine umgekehrte hämolytische Wirkung. Diese Eigenschaft teilt es mit allen hämopoëtischen Organextrakten aus Milz und Knochenmark.
5. Niedrigere Zerfallsprodukte, wie die Porphyrine, sowie Bilirubinsäure scheinen — soweit bisher untersucht — wirkungslos.
6. Die Bilirubinwirkung ist von der Milz unabhängig und gelingt auch nach ihrer Exstirpation.
7. Galle hatte ebenfalls in kleiner Dosis hämopoëtische, in großer Dosis hämolytische Wirkung.
8. Es wird der Gedanke entwickelt, daß das beim normalen Blutzerfall im Körper entstehende Bilirubin oder ihm nahestehende Körper als physiologischer Reiz für die Neubildung der roten Blutkörperchen wirken.

## Literatur.

- 1) *Verzár* und *Kokas*, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **206**, 688, 1924. —
- 2) *Kokas*, ebendasselbst **212**, 229, 1926. — 3) *Zih*, ebendasselbst **218**, 736, 1928. —
- 4) *Leake*, Journ. of pharm. and exper. ther. **22**, 75, 1923; **22**, 353, 1924. —
- 5) *Eddy*, Endokrinologie **5**, 461, 1921 (s. dort auch die ältere Literatur). —
- 6) *Zih*, Endokrinologie **1**, 2, 83, 1928. — 7) *Derselbe*, Endokrinologie 1929. —
- 8) *Derselbe*, diese Zeitschr. **205**, 402, 1929. — 9) *Minot Murphy*, zitiert nach *Pal*, Wien. klin. Wochenschr. **24**, 1927. — 10) *Mann*, Ergebn. d. Physiol. **24**, 379, 1925. — 11) *Wohlgemuth*, Handb. d. Biochem. **4**, 609, 1925. — 12) *Ch. M.* und *M. B. Jones*, Arch. of int. Med. **37**, 5, 1923. —
- 13) *Leschke*, Deutsch. med. Wochenschr. **276**, 1921. — 14) *Jeney*, Zeitschr. f. d. ges. exper. Med. **60**, 102, 1928. — 15) *Jeney* und *Jobling*, Proc. of the soc. f. exper. biol. a. med. **24**, 733, 1927; Journ. of exper. Med. **46**, 5, 689; **6**, 1927. — 16) *Seyderhelm* und *Taman*, Klin. Wochenschr. 1927, S. 1177. —
- 17) *Verzár* und *Zih*, ebendasselbst **22**, 1031, 1928.

BEDRECENI EGYETEMI KÖNYVTÁR

5709 /1959

*Fortsetzung des Inhaltsverzeichnisses.*

	Seite
<b>Feinschmidt, O. und D. Ferdmann.</b> Die Einwirkung von Adrenalin auf den Kreatinphosphorsäuregehalt der Muskeln . . . . .	325
<b>Iwanoff, Nicolai N. und M. J. Lischkewitsch.</b> Über den Stickstoffverlust beim Trocknen der Pflanzen . . . . .	329
<b>Kisch, Bruno, A. Simons und P. Weyl.</b> Untersuchungen über die Blutzuckerregulation beim Säugetier. II. Mitteilung: Der Einfluß des Hungers auf die alimentäre Hyperglykämie . . . . .	349
<b>Ssadikow, W. S.</b> Über die Spaltung von Eiweißstoffen durch Ammoniak unter Druck. (Verfahren zur Darstellung von Peptonen) . . . . .	360
<b>Verzár, F. und A. Kúthy.</b> Die Bedeutung der Gallensäuren für die Fettresorption. (Arbeiten über Resorption. II) . . . . .	369
<b>Kokas, Ester v. und Georg Gál.</b> Resorptionsbeschleunigung durch Hefeextrakt. (Arbeiten über Resorption. III). . . . .	380
<b>Verzár, F. und A. Zih.</b> Die hämopoëtische Wirkung von Bilirubin und anderen Hämoglobinderivaten . . . . .	388
<b>Zih, A.</b> Über die hämopoëtische Wirkung verschiedener Organe . . . . .	402
<b>Beznák, A. von.</b> Die Bestimmung der Hippursäure im Urin . . . . .	409
— Die Synthese der $\gamma$ -Phenylglutaminsäure. . . . .	414
— Die Oxydation der Glutaminsäure im Tierkörper . . . . .	420
<b>Árvay, A. v.</b> Die Wirkung von Thyroxin und Präphyson auf Grundumsatz und spezifisch-dynamische Wirkung nach Thyreoideaexstirpation und bei Avitaminose. (Inkretion und Avitaminose. X) . . . . .	433
— Grundumsatz und spezifisch-dynamische Wirkung nach Nebennierenentfernung bei Ratten . . . . .	441
<b>Schaaf, F.</b> Über die Bildung von Acetaldehyd aus Alanin in Gegenwart von Brenzcatechin . . . . .	449
<b>Liesegang, R. E. und O. Mastbaum.</b> Diffusion des Hämoglobins . . . . .	451
<b>Abelin, I.</b> Über den Einfluß der Elektrolyte auf den Zuckerstoffwechsel . . . . .	457
<b>Waltner, K.</b> Über die Wirkung großer Mengen Eisens. II. Mitteilung: Über die Wirkung des Eisens auf Blut, Wachstum, Fertilität und Lactation. . . . .	467
<b>Chaskin, L. und G. Nigmann.</b> Ändert sich der Oxydationsquotient des traubenzuckerfreien Harns infolge der beim Aufbewahren eintretenden Zersetzungen? . . . . .	473
<b>Anselmino, K. J., O. Eichler und H. Schlossmann.</b> Über den Einfluß des Thyroxins auf den Stoffwechsel überlebender Gewebe. . . . .	481
<b>Ottensosser, F. und E. Strauß.</b> Erwiderung auf die Bemerkungen von L. Hektoen und K. Schulhof . . . . .	489
Berichtigung zur Mitteilung von Binz und Ráth, Über biochemische Eigenschaften von Derivaten des Pyridins und Chinolins . . . . .	491
Autorenverzeichnis . . . . .	429

---

---

## Verlag von Julius Springer in Berlin

---

---

**Die Maßanalyse.** Von Dr. **I. M. Kolthoff**, o. Professor für analytische Chemie an der Universität von Minnesota in Minneapolis, U. S. A. Unter Mitwirkung von Dr.-Ing. H. Menzel, Privatdozent, Dresden.

Erster Teil: **Die theoretischen Grundlagen der Maßanalyse.** Mit 20 Abbild. XII, 254 Seiten. 1927. RM 10.50; geb. RM 11.70

Zweiter Teil: **Die Praxis der Maßanalyse.** Mit 18 Abbildungen. IX, 512 Seiten. 1928. RM 20.40; geb. RM 21.60

---

**Der Gebrauch von Farbindicatoren,** ihre Anwendung in der Neutralisationsanalyse und bei der colorimetrischen Bestimmung der Wasserstoffionenkonzentration. Von Dr. **I. M. Kolthoff**, o. Professor für analytische Chemie an der Universität von Minnesota in Minneapolis, U. S. A. Dritte Auflage. Mit 25 Textabbildungen und einer Tafel. XII, 288 Seiten. 1926. RM 12.—

---

**Praktikum der physiologischen Chemie.** Von Dr. **Peter Rona**, Professor an der Universität Berlin.

Erster Teil: **Fermentmethoden.** Mit 73 Textabbildungen. XII, 332 Seiten. 1926. RM 15.—

Zweiter Teil: **Blut, Harn, Körperflüssigkeiten.** In Vorbereitung.  
Dritter Teil: **Stoffwechsel und Energiewechsel.** Von Dr. H. W.

Knipping, Privatdozent an der Medizinischen Klinik der Universität Hamburg, und Dr. Peter Rona, Professor an der Universität Berlin. Mit 107 Textabbildungen. VI, 268 Seiten. 1928. RM 15.—

---

**Die Wasserstoffionenkonzentration.** Ihre Bedeutung für die Biologie und die Methoden ihrer Messung. Von Dr. **Leonor Michaelis**, a. o. Professor an der Universität Berlin. Zweite, völlig umgearbeitete Auflage. Unveränderter Neudruck mit einem die neuere Forschung berücksichtigenden Anhang. Mit 32 Textabbildungen. XII, 271 Seiten. 1927. Geb. RM 16.50

(Bd. I der „Monographien aus dem Gesamtgebiet d. Physiologie der Pflanzen u. der Tiere“)

---

**Die Bestimmung der Wasserstoffionenkonzentration von Flüssigkeiten.** Ein Lehrbuch der Theorie und Praxis der Wasserstoffzahlmessungen in elementarer Darstellung für Chemiker, Biologen und Mediziner. Von Dr. med. **Ernst Mislowitzer**, Privatdozent für physiologische und pathologische Chemie an der Universität Berlin. Mit 184 Abbild. X, 378 Seiten. 1928. RM 24.—; geb. RM 25.50

---

**Klinische Gasstoffwechseltechnik.** Von Dr. **H. W. Knipping**, Privatdozent an der Medizinischen Klinik der Universität Hamburg, und Dr. **H. L. Kowitz**, Professor an der Medizinischen Klinik der Universität Hamburg. Mit 72 Abbildungen im Text und auf 2 Tafeln. VI, 193 Seiten. 1928. RM 18.—