

DEUTSCHE MEDIZINISCHE WOCHENSCHRIFT

Begründet von **P. Börner** — Fortgeführt von **J. Schwalbe**
Organ d. Berliner Med. Gesellsch., d. Vereins f. Inn. Medizin Berlin u. and. Gesellschaften
Schriftleitung:

Prof. Dr. R. von den Velden / Priv.-Doz. Dr. P. Wolff

VERLAG: GEORG THIEME, LEIPZIG

Vervielfältigung und Verbreitung von Arbeiten aus der „D. m. W.“ sowie deren Verwendung für fremdsprachige Ausgaben nur mit Genehmigung des Verlages gestattet

*Aus der Medizinischen Klinik der kgl. ung. Franz Josef-Universität
in Szeged. Direktor: Prof. Stefan Rusznyák*

Untersuchungen über die Wirkung der Lebertherapie bei der Anaemia perniciosa¹

Von Prof. STEFAN RUSZNYÁK und Priv.-Doz. RUDOLF v. ENGEL

Gleich nach der Veröffentlichung der Befunde von WHIPPLE, MINOT und MURPHY, JENEY u. a. wurden zahlreiche Untersuchungen ausgeführt, um den Mechanismus der günstigen Wirkung der Lebertherapie bei der Anaemia perniciosa zu klären. Die Unkenntnis der Pathogenese dieser Krankheit war allerdings ein großes Hindernis, dessen ungeachtet in kurzer Zeit zahlreiche Hypothesen als vermeintliche Lösungen dieser Frage aufgestellt worden sind. Vitamine und Hormonwirkung, Knochenmarksreizung und Hämolysehemmung, Substitutions-therapie durch Zufuhr von mangelndem Baumaterial der roten Blutkörperchen und noch andere Vorgänge wurden als das Wesen der Lebertherapie angenommen, ohne die Entscheidung auf experimentellem Wege zu ermöglichen. Auch die Bemühungen zur Isolierung der wirksamen Substanz führten zu keinem Ergebnis, trotz der bekannten großangelegten Untersuchungen amerikanischer und französischer Forscher. Es fehlte bei allen experimentellen Untersuchungen ein brauchbares *Testobjekt*, da, nachdem auch die allgemein benutzte Retikulozytenreaktion sich als unbrauchbar erwies, nichts anderes, als die günstige Wirkung an kranken Menschen übrigblieb. Dieser Weg ist jedoch wegen der relativen Seltenheit

¹ Vorliegende Arbeit wurde mit der Unterstützung des Naturwissenschaftlichen Forschungsfonds in Szeged ausgeführt.

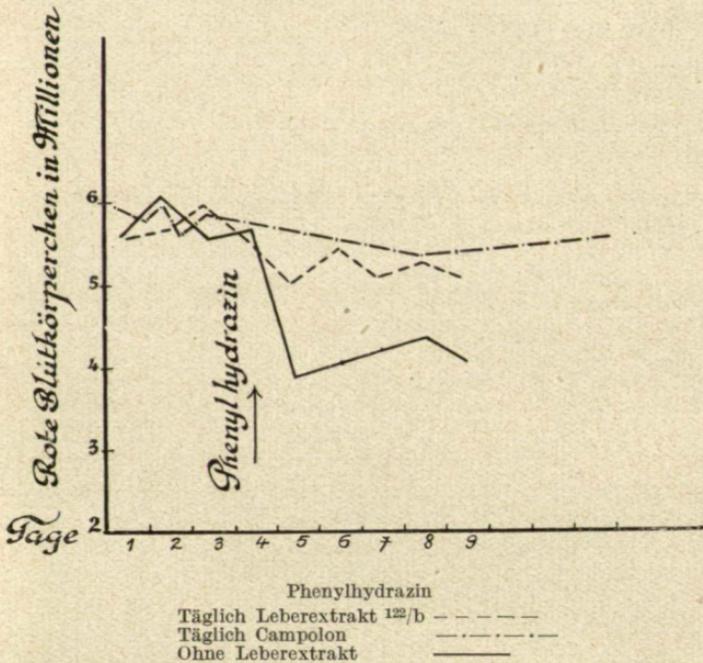
der Krankheit und der oft auch 10—12 Tage notwendigen Beobachtungsdauer für ausgedehnte Untersuchungen ungeeignet.

Wir begannen unsere eigenen Untersuchungen im Herbst des vorigen Jahres damit, daß wir die Veränderungen, welche als erste bei der Behandlung mit injizierbaren Leberpräparaten bei Perniziosakranken auftreten, untersuchten. In Übereinstimmung mit anderen Autoren ergab sich (siehe auch BOROS), daß diese Veränderungen hauptsächlich von zweierlei Art sind. Neben Anzeichen einer Knochenmarksreizung (*Retikulozytenkrise*), ist besonders der baldige Rückgang der gesteigerten intravitalen Hämolyse augenfällig (*Erniedrigung des Serum-Bilirubins, Verminderung der Urobilinogenurie usw.*). Weder in den sekretorischen Verhältnissen des Magens, noch im Verhalten der Bakterienflora des Magen-Darmtraktes war eine Änderung wahrzunehmen. Nun ist die Perniziosa allerdings keine einfache hämolytische Anämie, sondern es ist bei ihr im Sinne von NÄGELI, HEILMEYER, SINGER u. a. auch eine Störung der Knochenmarksfunktion anzunehmen, doch stehen wir mit JUNGMANN auf dem Standpunkt, daß die entscheidende Wirkung der Leberextrakte in erster Reihe auf die *Hemmung der übernormalen Blutzerstörung* zurückzuführen ist. Ob die gesteigerte Blutmauserung auf die erhöhte Tätigkeit des Retikuloendothels oder auf andere Ursachen, z. B. auf die Bildung von minderwertigen Erythrozyten zurückzuführen ist, sei vorläufig dahingestellt.

Die Tatsache, daß der Untergang der roten Blutkörperchen im Retikuloendothel vorsichgeht, führte uns zu dem Gedanken, die Wirkung der Leberextrakte bei jenen *Vergiftungen* zu prüfen, bei welchen die *Mitwirkung des Retikuloendothels* erwiesen ist. Bekanntlich ist die Vergiftung mit *Toluylendiamin* und *Phenylhydrazin* (und auch *Arsenwasserstoff*) nur an Tieren mit intaktem Retikuloendothel möglich und bleibt sowohl nach Leber- wie nach Milzexstirpation aus. Gleich am Anfang unserer Untersuchungen zeigte sich, daß *wirksame Leberextrakte den Toluylendiaminikterus nicht, wohl aber die Phenylhydrazinhämolyse vollkommen zu hemmen imstande sind.*

Toluylendiamin verursacht bekanntlich eine Vergiftung, welche viel Ähnlichkeit mit dem sogenannten hämolytischen Ikterus aufweist (EPPINGER), und aus diesem Gesichtspunkte ist es jedenfalls vielsagend, daß die Lebertherapie bei Kranken mit hämolytischem Ikterus ebenfalls versagt hat (HEILMEYER). Die Phenylhydrazinwirkung hat indessen eher eine gewisse Ähnlichkeit mit der Perniziosa (auf Einzelheiten werden wir in einer späteren Arbeit eingehen), und es wäre auch für die Anschauungen über die Pathogenese dieser Krankheit von Bedeutung, wenn eine solche fast spezifische Behandlung wie die Lebertherapie bei beiden Zuständen sich wirksam zeigen würde.

Auf der Suche nach einem geeigneten Testobjekt für die Lebertherapie haben mehrere Forscher auch die Regeneration der Blutkörperchen nach einer Phenylhydrazinvergiftung verwendet, wir möchten jedoch ausdrücklich betonen, daß die Regenerationsgeschwindigkeit einer Anämie ein ganz anderer Vorgang ist als die Hemmung der Phenylhydrazinvergiftung. Nur SUZANNA und ERDÖS erwähnen, daß durch perorale Leberdarreichung die anämisierende Wirkung des Phenylhydrazins



verhindert werden kann. Wir begannen unsere Untersuchungen mit *Campolon* und einem injizierbaren Leberextrakt ungarischer Herkunft.

Nachdem wir festgestellt hatten, daß 2 cg Phenylhydrazin pro Kilogramm subkutan injiziert bei Hunden einen typisch verlaufenden Sturz in der Anzahl der roten Blutkörperchen verursacht (siehe Abb.), haben wir die Wirkung derselben Menge Phenylhydrazin bei mit Leberextrakten vorbehandelten Tieren untersucht. Die Vorbehandlung begann drei Tage vor der Vergiftung und bestand in der subkutanen Injektion des Extraktes (2 ccm pro Kilogramm auf drei Dosen pro Tag verteilt). Die Leberinjektionen wurden gewöhnlich noch einige Tage auch nach der Phenylhydrazininjektion fortgesetzt. Die verwendete Menge des Extraktes ist allerdings bedeutend größer als die therapeutisch beim Menschen notwendige, man muß aber bedenken, daß die verwendete Phenylhydrazinmenge ebenfalls relativ

sehr groß war, indem sie schon innerhalb 24 Stunden eine hochgradige Anämie verursachte. Es scheint zwischen der Phenylhydrazindosis und der nötigen Leberextraktmenge ein Zusammenhang zu bestehen.

Die *Vorbehandlung mit wirksamen Leberpräparaten schützt die Tiere vor der anämisierenden Wirkung des Phenylhydrazins* (siehe Abb.). Dieser Befund hat unserer Ansicht nach eine mehrfache Bedeutung. Angesichts der Tatsache, daß die spezifische Lebertherapie der perniziösen Anämie sich auch gegen die Phenylhydrazinvergiftung wirksam erweist, erscheint die Ähnlichkeit der beiden Zustände viel bedeutsamer, als bisher angenommen wurde, und es eröffnen sich neue Wege zur Erforschung der *Pathogenese* der BIERMERSCHEN Anämie. Untersuchungen in dieser Richtung sind bereits im Gange. Die Möglichkeit, die Wirksamkeit von Leberextrakten im Tierversuch zu prüfen, ermöglicht eine exakte *quantitative Beurteilung der im Handel erhältlichen Erzeugnisse*. Tatsächlich fanden wir öfters, daß die im Tierversuch unwirksamen Präparate auch bei kranken Menschen versagten.

Die bisher üblichen Methoden beruhen teils auf der Beobachtung der Regenerationsgeschwindigkeit nach Blutverlusten oder nach anderen anämisierenden Eingriffen, teils auf den Nachweis einer Retikulozytenkrise. Wie aus der Literatur der letzten Jahre ersichtlich ist, haben diese Methoden in der Praxis versagt und oft zu falschen Folgerungen geleitet. Im allgemeinen findet man, daß von den wirksamen Präparaten täglich ungefähr 2 ccm zur Behandlung der Perniziosakranken genügen. Wir fanden, daß zur Verhütung der vollen Phenylhydrazinwirkung täglich ungefähr ebensoviel Kubikzentimeter des Präparates notwendig sind wie Zentigramme Phenylhydrazin zur Vergiftung und möchten deshalb vorläufig den Vorschlag machen, *diejenige Menge des Extraktes als Einheit zu bezeichnen, welche 1 cg Phenylhydrazin neutralisiert*. Die therapeutische Dosis wäre demnach täglich 2 Einheiten. Bei der Prüfung der im Handel befindlichen Präparate stießen wir allerdings auf einen störenden Umstand. Es zeigte sich, daß die *Empfindlichkeit der Hunde gegenüber der Vergiftung starken jahreszeitlichen Schwankungen unterworfen ist*. Während im Herbst und im Winter die oben erwähnte Menge von Phenylhydrazin (0,02 pro Kilogramm) bei den Tieren eine typische und gut reproduzierbare Kurve des Blutkörperchensturzes verursacht, scheinen die Tiere von März an gegen das Gift bedeutend resistenter zu werden; die normalen Verhältnisse kehren erst Ende Juli zurück. Es werden wahrscheinlich über mehrere Jahre ausgedehnte Untersuchungen notwendig sein, um diese Störung bei der Standardisierung auszuschalten.

Die bisherigen Bemühungen, den wirksamen Stoff aus den Leberextrakten zu isolieren, scheiterten an der Unmöglichkeit, die in Frage

kommenden Substanzen auf ihre Wirksamkeit im Tierversuch zu prüfen. Wie schon oben erwähnt, hat sich die allgemein verwendete Retikulozytenreaktion als untauglich erwiesen. Es scheint, daß sehr viele Substanzen imstande sind, bei Tieren und beim Menschen eine krisenhafte Vermehrung der jungen Blutkörperchen zu verursachen, doch besteht zwischen dieser Fähigkeit und der perniziosahheilenden Wirkung der Leberextrakte überhaupt kein Zusammenhang. Nur so läßt sich erklären, daß FONTÈS und THIVOLLE im *Tryptophan* und *Histidin*, amerikanische Forscher dagegen (DAKIN, WEST, HOWE u. a.) in der *Oxyglutaminsäure* und im *Oxyprolin* den wirksamen Stoff zu finden glaubten. Wir haben ausgedehnte Untersuchungen mit diesen und noch anderen Aminosäuren angestellt, mit durchweg negativem Ergebnis. Außer den erwähnten vier Stoffen haben wir noch *Propionsäure*, *Indol*, *Tyrosin*, *Arginin*, *Allantoin*, *Leuzin*, *Zystin* und auch *Histamin* untersucht und bei keinem eine schützende Wirkung gegenüber Phenylhydrazin finden können. In einigen Fällen schienen allerdings Glutaminsäure und Tryptophan eine Verzögerung der Vergiftung hervorzurufen. Nach diesen Erfahrungen war es leicht verständlich, daß wir mit *Tryptophan*, *Histidin*, *Oxyprolin* und *Glutaminsäure* auch beim kranken Menschen nicht die geringste Heilwirkung nachweisen konnten.

Die von uns gefundene Möglichkeit, die Wirksamkeit der fraglichen Stoffe im Tierversuch zu prüfen, setzt uns in den Stand, der Frage nach dem wirksamen Stoff erfolgreicher als bis jetzt nachzugehen. Wir sind derzeit mit Untersuchungen in dieser Richtung beschäftigt und hoffen über deren Ergebnisse demnächst berichten zu können.

Zusammenfassung. Wirksame Leberextrakte haben im Tierversuch eine anscheinend spezifische schützende Wirkung gegenüber von Phenylhydrazin. Dieser Befund erscheint einerseits für die Pathogenese der perniziösen Anämie von Bedeutung, andererseits wird durch ihn die Standardisierung der Extrakte und die Isolierung der wirksamen Stoffe ermöglicht.