

(Aus dem Laboratorium der Hospital-Therapeutischen Klinik der Permschen Universität. — Direktor: Professor *A. S. Lebedjew*. — Aus dem Institut der Allgemeinen Pathologie der Militär-Medizinischen Akademie. — Direktor: Professor *N. N. Anitschkow*.)

Über den Einfluß des Sauerstoffmangels auf das morphologische Blutbild der Tiere im normalen und pathologischen Zustande unter den Bedingungen eines akuten Versuches.

Von

Priv.-Doz. *A. W. Selesnjew* (Perm).

(Eingegangen am 27. Januar 1929.)

Dem Einfluß des Sinkens des partiellen Sauerstoffdruckes auf das morphologische Blutbild sind viele Arbeiten gewidmet.

Viault richtete als erster (1890) seine Aufmerksamkeit darauf, daß sich während des Aufenthaltes in Berggegenden (Morococha-Peru) sowohl bei den Eingeborenen, als auch bei Reisenden (er und Dr. *Müntz*) und Tieren — Lamas, Kaninchen, Kamelen (*Viault, Müntz*) — die Erythrocytenzahl im Blute in erheblichem Maße erhöht. Desgleichen wächst auch die Hb-Zahl an. Ebenso gelang es, an Tieren (Meerschweinchen), welche unter eine Glocke mit erniedrigtem Luftdrucke (*Schröder*) und in pneumatische Kammern (*Grawitz, Schaumann*) gesetzt waren, eine Vermehrung der Zahl der roten Blutkörperchen bei erniedrigtem, partiellem Sauerstoffdrucke experimental zu beweisen. Diese Erythrocytenzunahme tritt sehr schnell (Luftschiffer) auf, die nachfolgende Verringerung geht jedoch langsamer vor sich. Die Meinungen bezüglich der Entstehung von Erythrocytose gehen — bei den angegebenen Bedingungen — auseinander: die einen erklären die Anfangserythrocytose durch die Wiederverteilung von „Er“ in der Blutbahn, die nachfolgende Erythrocytose jedoch erkennen sie als echte an, indem sie diese durch Knochenmarkreizung als Ergebnis einer langwierigen Gewebeverbindung mit Sauerstoff erklären (*Zuntz, Abderhalden, Bürker, Durig*); die anderen halten Erythrocytosearten für die echte (*Schustrow und Wlados*), da verschiedenartige Vergiftungen auch eine schnell auftretende Erythrocytose, als Ergebnis von Knochenmarkreizung (siehe *Frenkel und Tissot*: Erniedrigung der „Er“-Resistenz beim Bergsteigen, angeführt bei *Schustrow und Wlados, Barcroft*) hervorrufen können.

Alle diese Beobachtungen wurden unter den Bedingungen eines erniedrigten Atmosphärendruckes, d. h. bei verdünnter Luft ausgeführt. Erhöhter Atmosphärendruck ruft keine Veränderung der „Er“-Anzahl hervor, während der Aufenthalt an einer sauerstoffreichen Atmosphäre (80 %) nach den Forschungen von *Achard, Binet et Leblanc* (Meerschweinchen) von einer Er- und Leukocytenanzahlvermehrung begleitet wird.

Das Verhältnis der Milz zur Erythrocytose ist besonders von *Barcroft* und seiner Schule untersucht worden; er hält die Milz für das „Er“-Reservoir, welches von 6—15% (Volumen) vom Blute der Tiere (Hunde, Katzen) in sich beherbergen kann. Noch höhere Zahlen geben *Scheunert* und *Krzywanek*. Nach ihren Angaben kann die Milz des Pferdes bis zu 61 Vol.-% Erythrocyten beherbergen.

Natürlich spielt die Milz nicht allein die Rolle eines die Blutzellen regelnden Organes. *Barcroft* hält folgende Umstände für maßgebend für die Vermehrung der „Er“-Zahl im umlaufenden Blute: 1. Wasserverlust des Blutes, 2. Neuöffnung capillärer Bezirke (siehe *Krogh*), 3. Milzkontraktion, 4. Knochenmarktätigkeit (diese muß man auf die echte Zunahme der Erythrocytenzahl beziehen) und 5. unerkannte Ursachen. Das offene Bekenntnis *Barcrofts*, daß es eine Reihe unbekannter, die Zahl der roten Blutzellen im peripheren Blut beeinflussender Einwirkungen gibt, ist sehr beachtenswert. Dieser Umstand weist darauf hin, daß verschiedenartige unberechenbare Reize den Blutbestand verändern können. Die Ursachen der Polycythämie sind äußerst verschiedenartig; doch wird es für sicher gehalten, daß es sich dabei um eine Erhöhung der blutbildenden Tätigkeit des Knochenmarks handelt (*Lebedjew*), da der Körper im gesunden Zustande auf Sauerstoffmangel mit Vermehrung der Erythrocytenzahl antwortet. Andererseits tritt diese Erscheinung bei pathologischen, endogenen Zuständen bei weitem nicht immer auf. Professor *Lebedjew* führt dies auf weniger günstige Bedingungen für die Erhöhung der Lebenstätigkeit des Knochenmarkes zurück.

Wir haben uns auf den Vorschlag von Professor *A. S. Lebedjew* mit dem Studium der Frage über den Einfluß der an Sauerstoff armen Luft auf das morphologische Blutbild der Tiere im physiologischen und pathologischen Zustande beschäftigt. Die Unmöglichkeit, die Tiere chronisch krank zu machen — die Arbeitsverhältnisse hinderten daran — veranlaßte uns, diese Frage an in akute Krankheit versetzten Tieren zu erforschen. Da es in unserem Laboratorium an entsprechender Einrichtung fehlte, so benutzten wir, mit der liebenswürdigen Erlaubnis des Herrn Professor *N. N. Anitschkow*, zur Ausführung unserer Arbeiten das Laboratorium des Institutes für „Allgemeine Pathologie der Militär-Medizinalakademie.

Im ganzen haben wir 40 Versuche an 18 Kaninchen angestellt, die in 11 Reihen gruppiert sind. Es wurde folgende Methodik angewandt:

Gesunde und vorher vorbereitete Tiere wurden in eine Kammer unter eine Glocke¹ gesetzt, darauf wurde die Kammer hermetisch abgeschlossen, und die Tiere atmeten den Sauerstoff in der Kammer ein bis Lebensgefahr eintrat (siehe unten). Die Kammer war mit einem Quecksilbermanometer versehen, außerdem war sie mit einem mit Wasser gefüllten Behälter verbunden, dieses wurde während

¹ Räumlichkeit der Kammer 23000,0 ccm.

des Versuches von der Kammer isoliert. Nach Beendigung des Versuches wurde die Luft aus der Kammer durch Wasser teilweise verdrängt und mit derselben eine Gasmeßröhre angefüllt. Der in der Kammer zurückgebliebene Sauerstoff wurde nach der Methode *Hempels* der Menge nach bestimmt. Damit der Kohlensäurestoff und der Überschuß an Wasserdämpfen aufgesogen wurde, befand sich in der Kammer Ätzkali in reichlicher Menge (KOH). Die Menge des Kohlensäurestoffes wurde bestimmt und bewiesen, daß die Lauge denselben vollkommen verzehrt hatte, ebenso bewies das Fehlen der Dämpfe an den Wänden der Glocke, daß die Lauge sie aufgesogen hatte (siehe *Albizky* und *Kartaschewsky*). Die Unmöglichkeit, einen Zylinder mit Stickstoff zu finden — zur Verdünnung der Luft in der Kammer — veranlaßte uns, eine solche Beobachtungsmethode anzuwenden, allein nach langem Suchen erhielten wir, dank der Liebenswürdigkeit der Fabrikverwaltung des „Roten Dreiecks“ (*Krasny Treugolnik*) zwei Bomben mit Stickstoff aus der Fabrik „Roter Autogen“ und hatten auf solche Weise die Möglichkeit, eine andere Versuchsreihe mit Gasmischung parallel aufzustellen. Diese Gasmischung erhielten wir vermittels Verdünnung des Stickstoffs durch atmosphärische Luft, wobei der Stickstoff vorher auf seinen Sauerstoffgehalt geprüft worden war.

Bei der Beobachtung der Tiere wurde auf das Allgemeinbefinden, Atmung, Urin, Kot, Krämpfe, Pupillen usw. geachtet. Zur Blutuntersuchung wurde Blut aus der Vena marginalis des Ohres entnommen, in ihm der „Hb“-Gehalt, die Erythrocyten- und Leukocytenzahl bestimmt und die leukocytaire Formel zusammengezählt. Alle Versuche mit sauerstoffarmer Gasmischung wurden mit Hilfe eines Gasmessers, den wir vorher mit dieser Mischung füllten, ausgeführt. Die Gasmischung wurde durch eine Gasuhr mit bestimmter Schnelligkeit geleitet und darauf trat sie in die Kammer; auf diese Weise waren die Tiere unter die Bedingungen bewegten Gases gestellt; dabei paßte man darauf auf, daß die Ventilation genügend war; zum Beweise dafür diente das Fehlen von Dampftropfen an den Wänden der Kammer (*Kartaschewsky*).

Zum Vergleich wurden 5 Tiere unter die Bedingungen bewegter Luft von gewöhnlicher Zusammensetzung in die Kammer gesetzt. Außer an den gesunden Tieren wurden gleichartige Versuche an hungrigen Kaninchen, denen aber Wasser gegeben wurde, angestellt, desgleichen an fiebernden (das Fieber wurde durch Terpentineinspritzung 1,0 ccm — siehe *Wesjelkin* — hervorgerufen) und an anämischen Kaninchen (Anämie — durch subcutane Pyrodineinspritzungen hervorgerufen — *Istomanowa*), schließlich entfernten wir bei einem Kaninchen die Milz (der erste Versuch 12 Tage nach der Entmilzung aufgestellt). Alle Versuchsergebnisse sind in Tabellen gruppiert.

Die gesunden Tiere fühlten sich unter diesen Bedingungen vollkommen wohl und zeigten gar keine Unruhe, desgleichen gelang es auch nicht, andere Erscheinungen, die einen Veränderungszustand des Tieres ausgedrückt hätten, zu bemerken. Von seiten des Blutes sind, wie wir das aus der beigelegten Tabelle 1, welche die Durchschnittsziffern von 5 Versuchen darstellt, sehen, keine wesentlichen Veränderungen ge-

Tabelle 1. *Veränderungen des Hämoglobingehaltes, der Erythro- und Leukocytenzahl bei gesunden Kaninchen nach vierstündigem Aufenthalte in der Kammer unter den Bedingungen bewegter Luft — von gewöhnlichem Bestande — mit einer Schnelligkeit von 4—5 Litern in der Minute. (Vergleichsversuch).*

	Aufenthalts-zeit in der Kammer	Beob-achtungs-anzahl	„Hb“ in %	„Er“ in Tau-senden	L.	Leukocytaire Formel				
						N.	L.	M.	E.	Übrige
Vor dem Aufent-halte in der Kammer	4 Stunden	Durch-schnittszahl von 5 Beob-achtungen	98	5075	11268	4220	6514	399	103	32
Nach Beendigung des Versuches			99	5121	11546	5358	5831	201	93	63

funden. Ebenso wurde in jedem einzelnen Falle ein entsprechendes Bild beobachtet. 1. Die allgemeine Leukocytenzahl ist im Durchschnitt um 2,5% gewachsen. 2. Man kann nur eine mäßige Erhöhung der Neutrophilenzahl, im Durchschnitt um 9%, bei entsprechender Verringerung der Lymphocytenzahl um 7,5% vermerken.

Die 2. Tabelle beleuchtet die Versuchsergebnisse an Kaninchen in verschiedenen Zuständen, wobei in den ersten 4 Fällen die Untersuchung an 5 Tieren — in jeder Beobachtungsform — ausgeführt wurde, in der fünften jedoch 2mal an einem Tiere. Es sind die Durchschnittsziffern angeführt. Die Kaninchen atmeten den Sauerstoff, welche sich in der Luft unter der Glocke befand, ein. Die Tiere wurden erst dann aus der Kammer genommen, wenn ihr weiterer Aufenthalt mit Lebensgefahr für sie verbunden war. In einem Falle kam ein Kaninchen (ein gesundes Kaninchen von 1650,0 g Gewicht) nach 4stündigem Aufenthalte in der Kammer um. Der nachgebliebene Sauerstoffgehalt der Luft in der Kammer betrug 7,8%.

Der Sauerstoffmangel bewirkte bei den Kaninchen Unruhe, beschleunigte Atmung, Ausscheidung bluthaltigen Harns, Kotabgang; im übrigen liegt das Kaninchen am Ende des Versuches, den Kopf nach oben gerichtet, in unbeweglichem Zustande, mit erschlaffter Muskulatur, da, reagiert schwach auf äußere Reize (Klopfen), Schläfrigkeit, starke Atemnot, Cheyne-Stokessche Atmung. Sobald man das Tier aus der Kammer genommen hatte, legte es sich gewöhnlich auf die Seite, zeigte starke Atemnot, zuweilen Cheyne-Stokessche Atmung; zuweilen stießen die Tiere grelle Schreie aus, verfielen in mehr oder weniger heftige Krämpfe, zitterten am ganzen Körper — mitunter wie bei einem Schüttelfrost —, wiesen aber keine Erhöhung der Körpertemperatur auf. Alle Erscheinungen verschwanden im Durchschnitte im Verlaufe von 10 bis 15 Minuten und nicht später als nach 30 Minuten; das Kaninchen kehrte wieder zur Norm zurück und nahm Speise zu sich.

Tabelle 2. Veränderung des Hämoglobingehaltes, der Erythro- und Leukocytenzahl gesunder und in pathologischen Zustand gebrachter Kaninchen, welche in einem geschlossenen Raume (Kammer) waren und in ihm bis zum Eintritt einer durch Sauerstoffmangel bedingten Lebensgefahr belassen wurden.

Gewicht in g	Aufenthaltszeit in der Kammer	Sauerstoffrest in der Kammer in %*	Durchschnittszahl d. von d. Tieren verbraucht. Sauerstoff. in 1 Std. in Lit. auf 1 kg Gewicht	Untersuchungszeit	Hämoglobin in %	Erythrocyten in Tausenden	Leukocyten	Leukocyten-Formel				Anmerkungen	Anzahl der Beobachtungen
								N.	L.	M.	E.	Übrige	
4250,0	4 Std. 39 Min.	7,7	0,48	Vorher Nachher Nach 2 Std.	915 111 96	5176 5838 5195	10920 10738 15890	4826 5586 4791	5559 4791 4979	232 229 314	94 55 33	209 77 106	Hunger 3 mal 24 Std. und 14 Std.
7840,0	4 Std. 29 Min.	4,9	0,498	Vor dem Aufenthalt in d. Kammer Nachher 2 Std. nach d. Entfernen aus der Kammer	97 5386 113	5386 6127 5170	10250 11026 14088	4482 7277 10724	5265 3522 2827	371 174 415	14 9 122	118 46 —	
5600,0 Verlust 2,6 %	—	—	—	—	96	5170	14088	10724	2827	415	—	—	
4360,0	2 Std. 48 Min.	7,3	0,78	Vorher Nachher Nach 2 Std.	87 105 82	4499 5450 4256	7972 7138 8914	4442 4706 6630	3123 2154 1876	524 139 230	— 28 —	83 111 178	Tnp. vor Terpen- tinnjektion 38,7° Am Versuchstage 39,8°
—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
1080,0	2 Std. 50 Min.	5,8	0,588	Vorher Nachher Nach 2 Std.	37 50 35	1860 2407 1790	13640 10324 16570	7692 7217 10898	5298 2848 5049	418 145 405	6 — 218	226 — —	
1820,0	3 Std. 30 Min.	7,0	0,52	Vorher Nachher Nach 2 Std.	105 115 105	4970 5955 5090	8670 6000 10500	2568 1948 6160	5795 3624 4014	217 207 215	32 31 88	59 190 23	2 Beobachtungen
—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	

* Umfang des Gasvolumens V, gemessen in feuchtem Zustande bei Temp. °C und barometrischem Drucke B, mm bis zu 0°C und 760 mm Druck, in trockenem Zustande, gebracht (siehe *Treadwell*).

Das Blut, das den Tieren sofort nach ihrer Herausnahme aus der Glocke entnommen wurde, zeigte eine Zunahme des Hämoglobingehaltes in den Grenzen von 14,6 bis 22% und die Zahl der Erythrocyten von 777000 bis zu 1141000 im Durchschnitt, wobei das rote Blut nach 2 Stunden wieder zu den ursprünglichen Ziffern zurückkehrte. Im übrigen fand sich eine nicht große Anzahl kernhaltiger roter Blutkörperchen, aber nur in Fällen künstlich hervorgerufener Anämie, wo auch eine stark ausgeprägte Poikilo- und Anisocytose, sowie in Mitose begriffene rote Blutzellen beobachtet wurden. Außerdem muß noch unterstrichen werden, daß in jedem einzelnen Versuche die Veränderungen des „Hb“-Gehaltes und der Erythrocytenzahl den in der Tabelle als Durchschnittsziffern angeführten sehr nahe kamen.

Die Leukocyten zeigten eine Vermehrung in höherem oder niedrigerem Grade. Diese beginnt gewöhnlich 2 Stunden nach Beendigung des Versuches, wobei in einzelnen Fällen eine Verminderung vorausgeht. Mengemäßig verändert sich die leukocytäre Formel auch — in einem Teil der Fälle — erst am Ende des Versuches auf die Seite der Neutrophilen hin und 2 Stunden nach Beendigung des Versuches in bedeutendem Grade. Es tritt eine große Zahl (bis zu 60–70%) junger Neutrophiler auf. Die Zahl der Myelocyten und Mastzellen schwankte mit Ausnahme von einzelnen Fällen wenig. Desgleichen gelang es auch nicht, Veränderungen seitens der übrigen Leukocytenformen zu beobachten, abgesehen vom Auftreten einzelner Reizformen.

Weiter unten führen wir die Tabelle unserer Beobachtungen an Kaninchen, die unter die Bedingungen einer bewegten, an Sauerstoff armen Gasmischung gestellt waren, an (Verdünnung der Atmosphärenluft durch Stickstoff).

Wenn wir die Zahlen, die wir bei Bedingungen eines Aufenthaltes des Kaninchens in bewegtem, an Sauerstoff armem Gasgemische (7,0% Sauerstoff) erhalten haben, d. h. eines solchen, welches das Tier trägt (obgleich nicht immer, wobei das Leben in solch einer Umgebung nur begrenzte Zeit möglich ist, wie wir das weiter unten sehen werden), vergleichen, so unterscheiden sich die Ergebnisse nicht wesentlich von denen, die sich bei Sauerstoffeinatmen im geschlossenen Raume (Tabelle 2) ergeben. Ebenso verändert sich das Blutbild in der an Sauerstoff armen Gasmischung, wobei der „Hb“-Gehalt und die „Er“-Zahl anwachsen; die Leukocytenzahl vergrößert sich vorzugsweise auf Rechnung der Neutrophilen. In einem Falle verringerte sich die Zahl der weißen Blutkörperchen, jedoch ausschließlich auf Rechnung der Lymphocyten; die Neutrophilenzahl blieb unverändert.

Die allgemeine Reaktion äußerte sich ebenso wie in der ersten Versuchsreihe durch Unruhe, die von einem Zustande von Unbeweglichkeit mit Muskeler schlaffung abgelöst wurde, durch Atemnot, die zuweilen

Tabelle 3. Veränderung des Hämoglobingehaltes, der Erythrocyten- und Leukocytenzahl bei gesunden, jedoch krank gemachten Kaninchen, die in eine Kammer, durch welche man eine an Sauerstoff arme Gasmischung leitete, gesetzt waren. (Die Atmosphärenluft war vermittels Stickstoff bis zu 5—7% Sauerstoffgehalts der Gasmischung verdünnt worden.)

Gewicht in g	Aufenthaltszeit in der Kammer	Gehalt des durch die Kammer gegangenen Gases in Litern	Beobachtungs- zeit	Hämoglobin in %	Erythrocytenzahl in Tausenden	Leuko- cyten	Leukocyten Formel				Sauerstoffgehalt in %	Anmerkung	Beobachtungszahl
							N.	L.	M.	E.			
1920,0	3 Std. 30 Min.	940	Vorher	93	4925	9570	2835	6198	511	—	26	—	2
—	—	4,5	Nachher	110	6108	5650	3010	2498	70	—	72	—	2
—	—	in 1 Min.	Nach 2 Std.	88	4490	5500	2994	2275	82	—	149	—	3
2023,0	2 Std. 37 Min.	815	Vorher	97	5130	5553	3106	2323	92	—	32	Hunger 4 Tage	3
1792,0	—	5,2	Nachher	115	5773	7873	5711	1664	423	16	50	16 Std	3
Verlust 16,3	—	in 1 Min.	Nach 2 Std.	92	4928	9533	7091	1894	467	—	101	—	2
1635,0	3 Std. 30 Min.	967	Vorher	90	4570	3820	1270	1777	331	—	442	Temp. vor Terpen-	2
—	—	4,65	Nachher	107	5525	4475	1902	2156	213	—	204	tininjektion 38,7°	2
—	—	in 1 Min.	Nach 2 Std.	95	4535	3860	1764	1821	32	13	230	Am Versuchstage 39,8°	2
2405,0	3 Std. 8 Min.	818	Vorher	48	1975	11130	6724	4036	123	—	247	—	2
—	—	4,35	Nachher	75	3155	11585	7733	3444	180	—	228	—	2
—	—	in 1 Min.	Nach 2 Std.	53	2375	17700	14899	2715	468	—	118	—	2
1895,0	3 Std. 25 Min.	911	Vorher	83	4705	11085	4156	6504	360	—	65	—	2
—	—	4,45	Nachher	115	6450	12830	8510	2379	727	—	214	—	2
—	—	in 1 Min.	Nach 2 Std.	87	5375	11000	7511	2830	280	—	399	—	2
Im Durchschnitt 4,65 l in 1 Min.													
Normal		Hunger		Fieber		Anämie		Entmilzung					

den hohen Grad von Atemnot — manchmal mit charakteristischen Cheyne-Stokesschen Atmungen — erreichte; durch Ausscheidung von Kot und zuweilen bluthaltigen Harns. Nachdem man das Tier aus der Kammer genommen hatte, wurden Krämpfe bemerkt. In 3 Fällen (Anämie, Hunger und Fieber) wurden die Kaninchen vor Ablauf von 3 Stunden aus der Kammer entfernt, weil bei einem längeren Aufenthalt ein tödlicher Ausgang zu befürchten war. Sie zeigten nun anhaltende Krämpfe (10–15 Minuten), eine starke allgemeine Schwäche, Schläfrigkeit, wobei das Kaninchen auf der Seite liegt (gegen 30 Minuten, 1. Fall), Atmungsverzögerung, d. h. ein Bild, ähnlich demjenigen der ersten Versuchsserie.

In allen Fällen ist eine stark ausgeprägte, allmählich zunehmende Blausucht zu vermerken.

Gleichfalls beschäftigte uns die Frage nach dem relativen Anwachsen des „Hb“-Gehaltes und der „Er“-Zahl bei akutem Sauerstoffmangel der Kaninchen. Zu diesem Zwecke machten wir entsprechende Ausrechnungen in Prozenten für die 2. und 3. Versuchsreihe getrennt (2. und 3. Tabelle), wobei in der unten angeführten Tabelle 4 die Durchschnittszahlen sowohl für die normalen als auch die krank gemachten Tiere angeführt werden.

Tabelle 4 zeigt den Durchschnittsprozent des „Hb“ und „Er“ Anwachsens bei akutem Sauerstoffmangel.

Zustand der Tiere	Tabelle 2		Tabelle 3	
	Hämoglobin	Erythrocyten	Hämoglobin	Erythrocyten
Normal	16,9	12,8	18,3	24
Hunger	16,5	13,8	18,6	12,5
Fieber	21,8	21,1	19,0	20,9
Anämie	35,1	29,4	56,3	59,8
Entmilzung	9,9	19,4	38,5	37,1

Anmerkung: Die Milz ist den 30. VI. entfernt. In der ersten Reihe (Tab. 2) zwei Versuche; der erste den 12. VII., der zweite, den 25. VII.; in der zweiten (Tabelle 3), zwei Versuche: der erste den 29. VII. und der zweite, den 31. VII.

Die oben angeführten Angaben zeigen, daß der „Hb“-Gehalt und die „Er“-Zahl bezüglich ihres Prozentsatzes in allen Fällen anwachsen, und daß dieses Anwachsen bei Anämie am stärksten ist.

Bei den Tieren, die sofort in einen sauerstoffarmen Raum kamen, wachsen der „Hb“-Gehalt und die „Er“-Zahl bezüglich ihres Prozentsatzes in Grenzen, die sich denen des Sauerstoff in geschlossenem Raume allmählich einatmenden Tiere nähern mit Ausnahme der anämischen oder entmilzten Kaninchen. Anämische Kaninchen, die von anfang an in einen an Sauerstoff armen Raum gesetzt sind, geben einen größeren Anwuchsprozentsatz des „Hb“ und „Er“ im Vergleich zu den Kanin-

chen, welche Sauerstoff in geschlossenem Raume einatmen, was unserer Meinung nach mit dem längeren Einflusse einer wenig Sauerstoff enthaltenden Umgebung in Verbindung gebracht werden muß. Eine entsprechende Erscheinung beobachteten wir an entmilzten Kaninchen. Die verstärkte Blutreaktion auf Sauerstoffmangel bei anämischen Kaninchen im Vergleich zu anderen, nicht anämischen, kann man, unserer Meinung nach, damit erklären, daß ihr Knochenmark schon vor dem Versuche mit Sauerstoffmangel sich im Zustande einer verstärkten Bildung roter Blutzellen — auf Grund von Reizung — hervorgerufen durch Experimentalanämie — befand, und die neue Reizung — durch Mangel an Sauerstoff hervorgerufen — sich mit der ersten summierend, den schon in Entwicklung befindlichen Vorgang nur noch verstärkte.

Die Erythrocytenzahl bei den entmilzten Kaninchen, bei Versuchen in einem von Anfang an an Sauerstoff armen Raume, kann man mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit durch das Fehlen des Milzeinflusses, der die blutbildende Knochenmarkleistung verhindert, erklären — bei Vorhandensein eines genügend starken Knochenmarkreizes (akuter Sauerstoffmangel, im Verlaufe längerer Zeit).

Vergleichen wir die Ergebnisse unserer Beobachtungen, so sehen wir, daß das durch den Sauerstoffmangel bewirkte Bild äußerst gleichförmig ist und weniger von dem Zustande des Tieres, als seinen individuellen Eigenheiten abhängt. Diese Erscheinungen erinnern teilweise an die Polycythämie beim Menschen wie Atemnot, Blausucht, Eiweiß und Blut im Urin.

Noch genauer fällt das Blutbild bei starkem Sauerstoffmangel mit dem der Polycythämie zusammen. Die Vergrößerung des Hämoglobingehaltes geht der der „Er“-Zahl parallel, dabei müssen die Ausmaße dieser Vergrößerungen besonders unterstrichen werden; sie halten sich in den Grenzen von nicht mehr als 20% Hb und 1000000 roter Blutkörperchen, im übrigen beginnt eine Zerstörung des allgemeinen Zustandes des Tieres und das Kaninchen kann umkommen, die „Er“-Zahl und der „Hb“-Gehalt steigen jedoch nicht weiter. Wie aus dem Schrifttum bekannt ist, wirkt der Zustand des Atmosphärendruckes nicht auf den Blutbestand, sondern dieser hängt ausschließlich von der partiellen Spannung des Sauerstoffes in der Luft des Raumes ab.

Ein ähnliches Bild haben *Jolyet* und *Sellier* beobachtet, als sie eine künstliche Polycythämie an Tieren in einem an Sauerstoff armen Raume hervorriefen. Bei uns fiel der Druck in der geschlossenen Kammer, in welcher das Tier sich aufhielt, um 55—100 mm der Quecksilbersäule, dessenungeachtet rief dies keinen besonderen Unterschied von seiten des roten Blutbildes hervor, auch nicht in anderen Beziehungen (weißes Blut — allgemeiner Zustand) im Vergleich zu den Tieren, welche sich in einer sauerstoffarmen, bewegten Gasmischung,

bei normalem Atmosphärendrucke befanden. Die Zahl der weißen Blutkörperchen vergrößert sich im peripheren Blute zugunsten der Neutrophilen, dabei beobachtet man nicht nur ein absolutes Anwachsen der Neutrophilenzahl, sondern auch eine relative Vergrößerung ihrer Zahl auf Rechnung der Lymphocyten. Ein gleiches Bild beobachten wir bei der Polycythaemia vera am Menschen, wo die Leukocytenzahl hohe Ziffern (91 000 *Gautley*, und sogar 100 000 *Gaisböck*) erreichen kann. Bei unseren Versuchen erreichte die Leukocytose in einzelnen Fällen höchstens 30 000 und schwankte ziemlich oft in den Grenzen von ungefähr 20 000 (siehe *Werbitzky*, *Ziegler*). Obgleich die Zahl der Mastzellen und Myelocyten keine bedeutende Größe erreicht, so wird dafür die von uns beobachtete Neutrophilie von vielen Forschern bei der Polycythaemia vera am Menschen bemerkt (*Bence*, *Senator*, *Curschmann*, *Gaisböck*, *Lebedjew*), in dem Falle von Professor A. S. *Lebedjew* erreichte sie im Durchschnitte 81 %, bei den anderen Untersuchern bis zu 89 %; bei uns erreichte sie bei den Versuchen an Kaninchen in einzelnen Fällen sogar 95 % der gesamten Leukocytenzahl. Im Durchschnitte ist bei normalen Tieren, unter den Bedingungen bewegter Luft mit normalem Sauerstoffgehalt, der Prozentsatz der Neutrophilen gleich 42, der der Lymphocyten jedoch 54; ebenso ist bei allen Tieren vor dem Sauerstoffmangel die Durchschnittsziffer für N = 45,5 %, L = 50,0 %, nach Beendigung des Experiments N = 61 %, L = 34 % und 2 Stunden nach Beendigung des Versuches N = 70 % und L = 26,7 %, d. h. die Zahl der ersten ist um 24,5 % gewachsen und die der zweiten bis zu 23,3 % gefallen. Wir halten es für nötig, hier den hohen Prozentsatz der jungen Neutrophilenformen nochmals hervorzuheben.

Zweifellos besteht ein enger Zusammenhang zwischen der Erythro- und Leukocytose, was durch die Vermehrung der „Er“ und „L“ bei Polycythämie bestätigt wird, wenigstens durch einen Teil der Fälle, ebenso verringert sich bei Anämie die Zahl dieser und jener (*Monti* und *Berggrün*, *Lebedjew*, *Chosroiew* u. a.). Einige ziehen sogar Parallelen zwischen Polycythämie und perniziöser Anämie, indem sie beide Erkrankungen für das Ergebnis einer Knochenmarkreizung halten. Zum Beweise dafür dient die Vergrößerung der „Er“-Zahl bei kleinen Gaben Tolylen-Diamin (*Hertz* und *Ehrlich*), Hämolysin (*Cantacuzène*), Tuberkulineinspritzung (*Frank* u. a.). Ebenso können verschiedenartige Stoffe wie Kohlenoxyd, Phosphor, Benzin, Radium, Arsen, Eisen, Antifebrin und andere eine Vermehrung der Erythrocytenzahl hervorrufen (siehe *Lebedjew*, *Schittenhelm*, *Schustrow* und *Wlados*). Schließlich bringt man in letzter Zeit die Vermehrung der roten Blutzellen mit Reizung der Lungen bei Gasvergiftung in Verbindung (*Barcroft*). Alles Obengesagte gibt uns die Möglichkeit folgende Ansicht bezüglich der Ergebnisse unserer Forschungen auszusprechen. Sauerstoff ist der

stärkste Reiz für das Blut. In gleicher Weise reizend wirken — den Schrifttumangaben nach — (*Joliet und Sellier, Achard, Binet et Leblanc*) der Mangel, sowie auch der Überfluß an Sauerstoff auf die Blutformbestandteile, dieselben von ihrem Anhäufungsorte, unabhängig vom Atmosphärendrucke ihres Raumes an sich ziehend. Im ersten Falle spielt Sauerstoffmangel die Rolle, im zweiten zieht der Sauerstoffüberschuß die Erythrocyten, welche eine besondere Neigung zu Sauerstoff haben, an. Die Bestätigung dafür sehen wir in der Vergiftung durch Kohlenoxyd, wenn die Erythrocyten in der Milz stark zurückgehalten werden und das Gas nach Beendigung des schädlichen Einflusses oder bei lang anhaltender Vergiftung in das Milzgewebe eindringt und auf diese Weise die Verteidigungsschranke durchbrochen wird (*Barcroft*). In den Fällen, wenn der schädliche Einfluß beizeiten unterbrochen wird und bei Herstellung eines freien Zutritts von Sauerstoff, begibt sich die Erythrocytenreserve in das umlaufende Blut und das Gleichgewicht wird auf solche Weise wieder schnell hergestellt. In unseren Versuchen sehen wir auch eine ausgleichende Bereicherung des umlaufenden Blutes an Erythrocyten und Hämoglobin als Antwort auf den Mangel an Sauerstoff. Dabei ist die Tatsache bemerkenswert, daß die Ausgleichsrichtung unabhängig vom Zustande des Tieres mit auffallender Beständigkeit wirkt und sogar in Fällen schwerer Anämie Hämoglobingehalt und „Er“-Zahl in größerem Maße anwachsen. Das Fehlen der Milz verändert die Reaktion nicht. Die Rolle der Milz ist, wie es scheint, bei der Erythrocytenbereicherung des kreisenden Blutes in den Fällen eines akuten Sauerstoffmangels, begrenzt. Die Leukocytose tritt später auf und ist, wie bei allen Erythrocytosen, neutrophil, mit Vorherrschen junger Formen in einem großen Teile der Fälle.

Im Schrifttum besitzen wir eine ganze Reihe von Hinweisen darauf, daß die echte Polycythämie des Menschen das Ergebnis einer Knochenmarkhyperfunktion ist, als Antwort auf die an dasselbe gestellten, erhöhten Anforderungen, die den Sauerstoffmangel zur Grundlage haben. Die Ursache dieses Mangels kann verschieden sein: akute und chronische Vergiftung durch Kohlenoxyd (*Ziegler, Reinhold*), Herz- und Lungenleiden usw. (siehe *Lebedjew*). Außerdem weist *A. S. Lebedjew* in der Reihe von Ursachen der Polycythämie auf das erhöhte Bedürfnis des Organismus nach Sauerstoff hin. Natürlich ist damit die Frage über die Ursachen der Polycythämie nicht erschöpft, aber für uns ist dies der wichtigste Umstand. Die klinischen Beobachtungen zeigen jedoch, daß der Organismus des Menschen bei weitem nicht immer auf chronischen Sauerstoffmangel (schwere Störung des Blutumlaufs usw.) mit Polycythämie reagiert.

Bei unseren Versuchen an Kaninchen haben wir uns bemüht aufzuklären, ob dieses Ausbleiben der Reaktion seitens des Blutes auf Sauer-

stoffmangel nicht von der Schwächung der Reaktionsfähigkeit des Knochenmarks in Verbindung mit allgemeiner Erniedrigung der Widerstandsfähigkeit des kranken Körpers abhängt. Zu diesem Zwecke haben wir die Kaninchen — vor Beginn des Versuchs mit Sauerstoffmangel — verschiedenen schädlichen Einwirkungen ausgesetzt, es erwies sich jedoch, daß bei starker Störung des Gleichgewichtes im Organismus des Tieres, das Knochenmark desselben seine Fähigkeit auf Sauerstoffmangel mit deutlicher Erythrocytenverstärkung zu antworten, bewahrt. Dabei zeichnet sich der Grad der Reaktion auf Sauerstoffmangel seitens des gesunden, sowie des künstlich aus dem Gleichgewichte des Organismus gebrachten Kaninchens durch bedeutende Beständigkeit aus und kann, unserer Meinung nach, die funktionelle Fähigkeit des Knochenmarks der Tiere in bezug auf die Erythrocytose bis zu einem gewissen Grade kennzeichnen.

Zusammenfassung.

1. Ausgeprägte Erscheinungen des Sauerstoffmangels treten bei ungefähr 7% Sauerstoffgehalt auf, unabhängig davon, ob das Tier sich unter den Bedingungen einer bewegten Gasmischung oder in geschlossenem Raume befindet.

2. Die Möglichkeit eines Aufenthaltes des Tieres — ohne ernste Lebensgefahr — schwankt in dem einen und anderen Falle im Durchschnitt in den Grenzen von gegen 4 Stunden.

3. Bei unseren Versuchen wurde keine ausgeprägte Abhängigkeit zwischen dem gesunden und pathologischen Zustande des Tieres und dem Grade seiner Reaktion auf Sauerstoffmangel im akuten Versuche beobachtet.

4. Der Grad der Blutreaktion des Tieres auf Sauerstoffmangel hat in allen Fällen eine gewisse Höchstgrenze, welche bei den Bedingungen eines akuten Versuchs dieselbe ist, sowohl für das gesunde, als auch für das krank gemachte Tier. Gleichfalls hängt die Größe der Reaktion nicht davon ab, ob das Tier sich unter den Bedingungen eines bewegten Gases oder in einem geschlossenen Raume befindet.

5. Der Hämoglobingehalt wächst bei den Versuchen mit Sauerstoffmangel im Durchschnitt von 14,6—22% und die Erythrocytose von 777000 bis zu 1141000, d. h. der Färbeindex bleibt kleiner als eine Einheit und das Anwachsen des Hämoglobins und das der Erythrocytose gehen miteinander streng parallel. Derselbe Parallelismus wird auch nach Beendigung des Versuches in der Zeit, da der Bestand des Blutes zum Ausgangspunkte zurückkehrt, beobachtet.

6. Das Anhalten der Vergrößerung der „Er“-Zahl und des „Hb“-Gehaltes nach Beendigung des Sauerstoffmangels schwankt in den Grenzen von gegen 2 Stunden.

7. Eine Veränderung des weißen Blutbildes zeigt sich in Anwachsen der

Gesamtzahl der weißen Blutkörperchen mit starker Vermehrung der Neutrophilen (um 24,5%) und in Verminderung der Leukocyten (um 23,3%).

8. Übereinstimmend mit den Schrifttumsangaben ergab sich kein besonderer Einfluß einer Verringerung des Atmosphärendruckes in Abhängigkeit vom Einatmen des Sauerstoffes im Vergleich, zum Sauerstoffmangel in bewegter Gasmischung bei normalem Atmosphärendruck.

9. Kurzdauernde akute pathologische Zustände des Körpers haben keinen merklichen Einfluß auf die reaktive Fähigkeit des Knochenmarks bei Sauerstoffmangel, d. h. bei gesunden und krank gemachten Kaninchen beobachtet man eine deutlich ausgeprägte Erythrocytose und Vergrößerung des „Hb“-Gehaltes, wobei in einigen Fällen a) bei Kaninchen mit Experimentalanämie und b) bei bestimmten Versuchsbedingungen die Reaktion des Blutes bei entmilzten Kaninchen bedeutend schärfer ausgeprägt ist, als bei gesunden, fiebernden und hungernden.

Zum Schlusse halte ich es für meine angenehme Pflicht, Herrn Professor *Lebedjew* für das vorgeschlagene Thema und für den Plan zur Ausführung dieser Arbeit meinen innigsten Dank auszusprechen.

Schrifttum.

- Abderhalden*, Z. physiol. Chem. **22**, 526 (1896/97). — *Abeles*, Z. klin. Med. **59** (1906). — *Albizky*, Über den Einfluß des Sauerstoffmangels auf den Stickstoffwechsel im Organismus des Tieres. Diss. Petersburg 1884 — Über den Gaswechsel bei den Tieren, die sich in einem an Sauerstoff armen Raume befinden. Werke IX Pirogoffschen Kongreß. — *Barcroft*, Lancet **208**, Nr 7 (1925) — J. of Physiol. **60**, Nr 5/6, 443 (1925) — Lancet **210**, Nr 11, 544 (1926) — Erg. Physiol. **25**, 818—861 (1926) — Naturwiss. **14**, H. 35, 797 (1926) — Die Atmungsfunktion des Blutes. Berlin 1927. — *Bence*, Dtsch. med. Wschr. **1906** — Zbl. Physiol. **1905** — Z. klin. Med. **58**. — *Cantacuzène*, Ann. Inst. Pasteur **1900**, 378. — *Curschmann*, Acta med. scand. (Stockh.) **57** (1922). — *Franke*, Beitr. Klin. Tbk. **11**. — *Gaisböck*, Dtsch. Arch. klin. Med. **83** (1905) — Klin. Wschr. **1923** — Erg. inn. Med. **21** (1922). — *Istomanowa*, Z. exper. Med. **52**, H. 1/2 (1926). — *Kartaschewsky*, Über den Einfluß des Sauerstoffmangels auf den Stoffwechsel und die Wärmezeugung im Organismus des Tieres. Diss. Petersburg 1906 — Methodik des Gasstoffwechsels bei den Tieren nach dem Akademiker W. W. Paschutin. Petrograd 1916. — *Krogh*, A., Anatomie und Physiologie der Capillaren. Moskau 1927. — *Lebedjew*, A., Polycythaemia rubra vera. Perm. med. Z. **5**, Nr 1/2 (1927). — *Mandelstamm*, Virchows Arch. **261**, H. 3, 858 (1926). — *Monti* und *Berggrün*, Chronische Anämie im Kindesalter. Moskau 1896. — *Reinhold*, Münch. med. Wschr. **1904**. — *Scheunert*, A., und *W. Krzywaneck*, Pflügers Arch. **212**, H. 3/4 (1926). — *Schittenhelm*, A., Handbuch der Krankheiten des Blutes usw. 1925. — *Senator*, Z. klin. Med. **60** (1906). — *Schustrow* und *Wlados*, Klinische Hämatologie. Moskau 1927. — *Treadwell*, Analytische Chemie. Odessa. — *Wesjelkin*, Über den Einfluß des Kohlensäurestoffes auf die Temperatur und den Wärmewechsel der gesunden und fiebernden Tiere. Diss. Petersburg 1913. — *Viault*, C. r. Soc. Biol. **3**, 91 (1890). — *Ziegler*, Z. exper. Med. **42** (1924). — *Zuntz*, *Loewy*, *Müller* und *Caspari*, Höhenklima und Bergwanderungen. Berlin 1906. — *Chosrojew*, Klinische Hämatologie. Petersburg **1913**. — *Hertz* und *Ehrlich*, Polska Gaz. lek. **1914**, Nr 42. — *Gordon*, Z. klin. Med. **68** (1909).