

Chlor als therapeutisches Mittel.

Experimentelle Arbeit.

Von

Dr. J. J. Lintwarew,

Prosektor am 2. Sowjetkrankenhaus zu Saratow.

(Eingegangen am 20. März 1935.)

An Hand meiner früheren Arbeiten wurde klargelegt, daß beim Einatmen „therapeutischer“ Dosen (1 : 180—200 000) von Chlor binnen 30 Min. eine partielle Auflösung der roten Blutkörperchen beim Menschen einsetzt und das Hämoglobin in das Blutplasma gelangt, wodurch dasselbe, je nach dem Grade der auftretenden Hämolyse, sich mehr oder weniger stark rot färbt. Eine ähnliche Hämolyse kommt auch bei den meisten Versuchstieren vor.

Ich vermochte weiterhin festzustellen, daß das im Blute frei zirkulierende Hämoglobin von dem reticuloendothelialen Gewebe adsorbiert wird, dessen Funktion, was die Hämoglobinverwertung anbelangt, dadurch, wie qualitativ, so auch quantitativ, zunimmt, wobei die RE-Hyperplasie nicht nur in Organen der üblichen Ansammlung dieses Gewebes, sondern auch an anderen Stellen, wie z. B. in Lungen und Netz, wo Polyblasten in der Regel sehr spärlich vertreten sind, in Erscheinung tritt. Diese Funktionsteigerung des RE's ist für den Organismus bei verschiedenen Toxikosen, wenn das Toxin (Antigen) bei seinem Eindringen ins Blut vom Hämoglobin der roten Blutkörperchen adsorbiert wird, von außerordentlicher Tragweite. Das physikalisch-chemische Verhalten solcher Erythrocyten verändert sich in dem Sinne, daß ihr Hb von Zellkörpern des Reticuloendotheliums adsorbiert zu werden beginnt und daselbst mitsamt dem zugeführten Antigen und unter Wirkung von fermentativen Prozessen „verdaut“ wird, wobei sich aus dem Hämoglobin das mit den Eiweißkörpern eng verbundene Eisen in Gestalt von Oxydulverbindungen ausscheidet, aus dem Antigen aber ein Antikörper entsteht. Das freigewordene Eisen befördert diesen Oxydationsprozeß als Katalysator (*O. Warburg*). Dies führt zur Überzeugung, daß dieser wichtige Vorgang der Antikörperproduktion sich ebenda abspielt, weil die chemische Eisenreaktion (*Perts*) denselben durch die blaue Färbung (Berlinerblau) zur Darstellung bringt.

In meiner Arbeit über den Einfluß der Einatmung von „therapeutischen“ Chlorkonzentrationen auf die roten Blutkörperchen¹ wurde gezeigt, daß dasjenige Hämoglobin, welches unter Einwirkung von Chlor in das Blutplasma gelangt, vom Reticuloendothelium nicht mehr verbraucht wird und daher eine Siderose dieser Zellen weder in der Milz,

¹ Vestn. Otorinolaryng. (russ.) 1931, Nr 2.

noch in sog. *Kupfferschen* Sternzellen oder in sonstigen Organen zeitigt. Die Reaktion *Perls* fällt stets negativ aus. Wenn aber unter Chloreinwirkung das Hämoglobin von den RE-Zellen nicht mehr adsorbiert wird, so können wohl auch die mit ihm verbundenen Antigene (bei Toxikosen) in die Polyblasten nicht gelangen und so muß auch der Prozeß von Antikörperausbildung daraus zum Stillstand kommen.

Höchst ansprechend war es daher, diesen Befund experimentell nachzuprüfen, sowie aufzuklären, ob die Produktion von Antikörpern unter Einfluß von Chloreinatmung tatsächlich abklingt.

Als das geeignetste Antigen erschien zu diesem Zwecke das Diphtherietoxin, weil am eingehendsten erforscht; als die dazu empfindlichsten Tiere wurden Meerschweinchen und kleine Vögel — Sperlinge und Goldammern — gewählt.

Es wurde von mir und *Sbarsky* festgestellt, daß das Diphtherietoxin von Erythrocyten adsorbiert wird. Diese Adsorption verändert das physisch-chemische Verhalten von roten Blutkörperchen derart, daß sie den reticuloendothelialen Milz- sowie Leberzellen zum Opfer fallen (*Kupffersche* Zellen); es setzt Erythrophagie ein und das in die Erythrophagenkörper gelangende Hämoglobin unterliegt mitsamt dem Antigen den Oxydationsprozessen; das Hämoglobineisen liefert infolgedessen die Eisenreaktion *Perls*, und aus dem Diphtherietoxin bildet sich ein antidiphtheritischer Gegenkörper. Daraus folgt, daß bei einer negativen Reaktion auf Eisen der Prozeß vom Hämoglobin und damit verbundenen Diphtherietoxinzufuhr in den RE-Zellen nicht stattfindet, die Produktion des diphtheritischen Antitoxins somit ausbleibt.

In den zahlreichen von mir angestellten Versuchen von Vergiftungen an Meerschweinchen und Goldammern mit Diphtherievirus unter Behandlung der vergifteten Tiere mit Chlorkonzentrationen in sog. „therapeutischen“ Dosen binnen 30 Min. täglich trat die Erythrophagie und folglich auch Siderose der reticuloendothelialen Zellen weder in Milz noch in *Kupfferschen* Leberzellen auf, während bei den, dem Chloreinatmen nicht unterzogenen Tieren diese Erscheinung regelmäßig und scharf ausgesprochen war.

Bemerkenswert ist, daß bei der Sektion der zugrunde gegangenen Meerschweinchen sich ein deutlicher Unterschied im Füllungsgrade der Gallenblase nachweisen ließ; bei den mit Chlor nichtbehandelten Tieren war die letztere von der Galle überfüllt, während bei den behandelten sie entweder gar keine oder sehr wenig Galle enthielt, ein Befund, welcher auf ein Versagen oder völliges Abklingen der Gallenproduktion aus Hämoglobin unter Chloreinwirkung hindeutet. Es ist einleuchtend, daß dieses Aufhören der Gallenabsonderung mit dem Fehlen der Erythrophagie (Siderose) in Milz und Leber zusammenfällt und umgekehrt, bei einer scharfausgesprochenen Erythrophagie (bei Kontrolltieren) sich viel Galle absondert. Dieser Umstand darf als eine unmittelbare und

genaue Bestätigung der Theorie von der extrahepatischen Gallenbildung in Zellen des reticuloendothelialen Gewebes angesprochen werden.

Auf solche Weise dürfen wir aus den Versuchen mit Chlor die Tatsache einer extrahepatischen Bildung der Gallenpigmente aus dem in Körperzellen des reticuloendothelialen Gewebes gelangenden Hämoglobin entnehmen und können über die Entstehung des hämolytischen Ikterus, welcher bei mehreren mit erhöhtem Zerfall der roten Blutkörperchen einhergehenden Toxikosen beobachtet wird, Aufschluß erhalten.

Aus dem Gesagten geht nun hervor, daß beim Einatmen der schwachen Chlorkonzentrationen während einer experimentellen Vergiftung der Meerschweinchen und Goldammern mit Diphtherietoxin sich keine Ausarbeitung des Diphtherieantitoxins in den reticuloendothelialen Zellen vollzieht. Diese Schlußfolgerung wird allerdings auch durch das Krankheitsbild der vergifteten Tiere, sowie durch pathologisch-anatomische Befunde in der Mehrzahl der Fälle bestätigt.

Nachstehend führen wir zur Veranschaulichung einige Beispiele (die ausgeprägtesten) aus unserem Versuchsmaterial an. Die Ergebnisse beziehen sich wie auf chlorbehandelte, so auch auf nichtchlorbehandelte Kontrolltiere.

1. Es wurden 5 Paar gleichschwerer (300,0) Meerschweinchen genommen und ihnen eine gleiche Quantität von Diphtherietoxin subcutan eingeführt (minimale tödliche Dosis = 0,008). Nach dieser Vergiftung atmeten 5 von diesen Meerschweinchen sämtlich in einer Kammer Chlor (sog. therapeutische Dosen 1 : 180—200 000) täglich 30 Min. lang ein. Die übrigen 5 Meerschweinchen blieben zur Kontrolle zurück und wurden der Chlorbehandlung nicht unterzogen.

Tabelle 1.

	1. Paar	2. Paar	3. Paar	4. Paar	5. Paar	Durchschnittszahl	Pathologisch-anatomischer Befund
	Zahl der Stunden vom Moment der Vergiftung bis zum Tode						
Mit Chlor nichtbehandelte (Kontrollen)	57	114	114	130	336	150	Deutliche Siderose (Erythrophagie + Polycholie)
Chlorbehandelte	30	84	97	116	216	108	Siderose fehlt. Galle in der Blase fehlt.

Es zeigt sich also, daß nach einer Vergiftung mit Diphtherietoxin die chlorbehandelten Tiere in der Tat eher, als die chlorunbehandelten zugrunde gehen. Folglich wirkt bei den Meerschweinchen das Chlor ungünstig auf den Verlauf der Diphtherievergiftung, da dieselben anderthalbmal schneller als Kontrolltiere erliegen.

2. Zur Ermittlung des Mortalitätsquote bei den Chlorbehandelten wurden zwecks Vergleich mit Unbehandelten 20 Goldämmern genommen und für dieselben eine sog. „Maximaltolerante“ Dosis bestimmt, d. h. solche, der die Vögelchen erst über 6 Tage nach der Vergiftung erlagen. Als solche Dosis wurden für unsere 20 g schweren Vögelchen je 0,00025 Toxin ($\frac{1}{4}$ mg) ermittelt.

Die Ergebnisse waren folgende:

Tabelle 2.

	Mortalitätsquote in %	Pathologisch-anatomische Befunde
1. Gruppe: Chlorunbehandelte . .	40	Scharf ausgesprochene Siderose (Erythrophagie) von <i>Kupffer</i> -schen Zellen
2. Gruppe: Chlorbehandelte . . .	80	Fehlen der Siderose

Es ergibt sich mithin, daß unter Chlorbehandlung der Diphtherievergiftung die Zahl der daran zugrunde gegangenen Vögelchen (Goldammer) doppelt so groß ist (80%) als die der Chlorbehandlung nicht unterzogenen (40%).

Aus den 2 Tabellen läßt sich wohl der „Nutzeffekt“ einer Chlorbehandlung für die gegen Diphtherievirus empfindlichen Experimenteltiere deutlich erkennen, nämlich Chlor ist hier gegenangezeigt.

Es schien nunmehr sehr wünschenswert und ansprechend, die Ursachen solch einer ungünstigen Beeinflussung der vergifteten Tiere zu klären.

Um der Lösung dieser wichtigen Frage näherzukommen, stellten wir folgenden Versuch an:

Zweien Meerschweinchen wurde eine minimale tödliche Dosis des Diphtherietoxins (0,008), durch welche *in vitro* binnen 5 Min. Chlor durchgeleitet war, subcutan eingeführt. Der Tod trat bei den beiden Tieren nach 36 Stunden ein. Der parallele Versuch an zweien ebenso schweren mit unchlorierten Toxin vergifteten Meerschweinchen rief den Tod nach 100 und 115 Stunden hervor. Derartige Versuche wurden mehrmals gemacht und stets mit demselben Ergebnis: die durch chloriertes Toxin vergifteten Tiere erlagen bedeutend schneller als Kontrolltiere; histologische Untersuchungen ließen bei den ersteren die Siderose nicht erkennen, bei Kontrolltieren dagegen eine scharfe Erythrophagie (Siderose) nachweisen.

Somit übt das chlorierte Toxin eine bei weitem stärkere Giftwirkung als das normale aus. Nicht vorstellbar ist es allerdings, daß dieses Toxin an und für sich durch die Verbindung mit Chlor giftiger werden könnte, aber womit läßt sich sonst seine große Giftigkeit erklären?

Auf diese Frage liefert die histologische Untersuchung der zugrunde gegangenen Tiere eine bestimmte Antwort: Bei den mit chloriertem Toxin behandelten Tieren ließen sich weder Erythrophagie noch Siderose

der Polyblasten jemals beobachten, während bei den mit Normaltoxin Vergifteten wie Siderose, so auch Erythrophagie der Polyblasten im Reticuloendothelium regelmäßige und scharf ausgesprochene Erscheinungen waren. Demnach ist das chlorierte Toxin nicht giftiger als das normale, sondern es liefert mit Hämoglobin des Tieres eine Verbindung, die von den RE-Zellkörpern nicht adsorbiert werden kann, infolgedessen bildet sich aus dem chlorierten Antigen kein Antikörper mehr, der Organismus verliert nunmehr die Möglichkeit Antikörper auszuarbeiten und geht daher eher als der Kontrollorganismus zugrunde.

Hierin ist also die Ursache der ungünstigen Chlorwirkung auf den Verlauf der experimentellen Diphtherietoxikose zu suchen.

Die in der vorliegenden Arbeit angeführten experimentellen Angaben veranlassen uns folgende Schlüsse zu ziehen:

I. Mittels des in den Organismus durch Einatmen eingeführten Chlors wird noch einmal und sehr nachdrücklich mein Hauptsatz bestätigt, nämlich, daß in den Zellen des Reticuloendotheliums (Polyblasten) aus dem dahin gelangten und mit Antigenen eng verbundenen Hämoglobin vorwiegend Antikörper ausgebildet werden, da dieser Abwehrapparat unter Chloreinwirkung, wie dies histologisch die negative Reaktion auf Eisen, klinisch der im Vergleich mit normalem ungünstige Verlauf der Toxikose bezeugt, so gut wie gelähmt wird.

II. Einstellung (oder starke Herabsetzung) der Gallenprodukten während Chloranwendung bei den mit Diphtherietoxin vergifteten Tieren unter Vorhandensein der Polychole und ohne direkte Chloreinwirkung beweist, daß die Galle auch extrahepatisch aus dem Blutpigment in die Körper jener Elemente produziert wird, die die gesamten Erythrocyten (Erythrophagie), sowie dasjenige Hämoglobin adsorbieren, welches bei verschiedenen, im Organismus zur Hämolyse führenden Einwirkungen — ausgenommen Chloreinwirkung, da das Chlor den Verwertungsprozeß des aus den roten Blutkörperchen ausgelaugten Hämoglobins, sowie die Antikörperausbildung hemmt — ausgelaugt wird.

III. Die Einatmung selbst schwacher (1 : 180—200 000) Chlorkonzentrationen ruft eine partielle Auflösung der roten Blutkörperchen in der Blutbahn hervor. Das Blutplasma färbt sich nach einer halbstündigen Behandlung bei gesunden Tieren und beim Menschen hämoglobinrot an, der Grad dieser Anfärbung kann je nach den individuellen Bedingungen vom hellsten, kaum merkbaren bis zu einem intensiven Unterton schwanken¹.

¹ Erythrocyten der Krebskranken kommen fast stets chlorfester vor, und die Hämolyse-reaktion fällt darin, dank Chlor, negativ aus. Dieser Befund wurde zuerst von mir festgestellt, was jedoch Prof. *Citowitsch* in seinen Ausschreitungen und in seinem Artikel in „Sammelwerk der Leistungen von dem wissenschaftlichen Forschungsinstitut für Physiologie der oberen Atemwege“ zu *Saratow* aus unbekanntem Gründen mit Stillschweigen übergeht.

Das im Blutplasma zirkulierende Chlorhämoglobin wird von den reticuloendothelialen Zellen des Organismus nicht adsorbiert (Berlinerblaureaktion fehlt in diesen Zellen) und ruft infolgedessen keine Hyperplasie dieses Abwehrapparates hervor, während das normale Hämoglobin dessen Funktion wie qualitativ, so auch quantitativ unbedingt hebt. Dieser Befund ist von einer außerordentlichen Bedeutung für den Organismus bei verschiedenen Toxikosen.

An Hand *Sbarskys* und meiner Arbeiten¹ ist festgestellt, daß die Mehrzahl der Antigene bei verschiedenen Infektionserkrankungen vom Erythrocytenhämoglobin des Kranken adsorbiert wird und dieses vergiftete Hämoglobin gelangt in die Körper der Abwehrzellen des RE-Apparates, wo sich unter Einwirkung von intracellulären Fermenten, bei Vorhandensein von Hämoglobineisen (katalytisch wirkend) entsprechende Antikörper entwickeln. Die Einwirkung von Chlor auf Hämoglobin (sei es adsorptionsweise mit irgendeinem Antigen verbunden oder nicht) geht dahin, daß dieses Chlorhämoglobin sich in seinen physikalisch-chemischen Beschaffenheiten derart verändert, daß es in die Körper der Abwehrzellen nicht mehr gelangt und darin folglich keine Entwicklung der Antikörper mehr bewirkt. Nun ist der kranke Organismus bereits nicht mehr imstande, das im Blute und Geweben frei zirkulierende Toxin zu überwinden. Als Beispiel solch einer ungünstigen Beeinflussung der Chloreinatmung bei den mit Diphtherietoxin vergifteten Tieren darf die vorliegende experimentelle Forschung dienen, deren Ergebnisse uns das Recht geben zu behaupten, daß *Chlor ein absolut schädliches Gas ist, welches aus der Liste der Therapiemitteln ein und für allemal gestrichen werden muß.*

Es versteht sich, daß die Einatmung der sog. therapeutischen Chlordosen aus prophylaktischen Gründen (z. B. bei der Grippe) im besten Falle belanglose Resultate liefert.

Also, streng wissenschaftlich genommen, hält die günstige Wirkung der Chloreinatmungen und -inhalationen, welche von den Anhängern dieser Heilmethode bei mehreren Erkrankungen angewandt werden, der Kritik nicht stand.

¹ *Lintwarew, J. J. : Virchows Arch. 285, (1932).*