

Weg gebahnt hat, ist nicht zu entscheiden. Bei einem Patienten trat in der 7. Woche der Gelbsucht eine rheumatische Purpura sowie Glottisödem auf. Ein anderer Kranker, der wegen allergischen, auf Benzolderivate zurückgeführten Ödems in unserer Klinik lag, bekam Gelenkschmerzen und 4 Wochen später ebenfalls einen Ikterus. Bei einer 18jährigen im 4. Monat graviden Patientin, die ausgesprochene Allergikerin ist, trat unmittelbar vor Ausbruch der Gelbsucht eine Urticaria auf. Noch anschaulicher ist der Fall einer 46jährigen Frau, bei der 6 Wochen vor Auftreten des Ikterus eine Urticaria, danach eine Polyarthrit, die mit Salicyl behandelt wurde, und schließlich eine Hepatitis in Erscheinung trat. Außerdem beobachteten wir in 2 weiteren Fällen unmittelbar vor der Gelbsucht Nesselfieber.

Suchen wir nach einer Deutung dieser unserer Befunde, so gilt es zunächst, die Frage der Ätiologie beider Erkrankungen zu erörtern. Während der Hepatitis epidemica nunmehr allgemein ein Virus als Erreger zugeschrieben wird, ist der Rheumastreit immer noch nicht entschieden. Der Annahme eines spezifischen Virus, wie es schon von ASCHOFF, FAHR u. a. postuliert wurde, steht die Theorie eines allergischen Vorgangs gegenüber, die vor allem von RÖSSLE, KLINGE u. a. verfochten wird. Es mehren sich jedoch die Stimmen zugunsten der Annahme eines komplexen Geschehens, das durch eine spezifische Infektion (z. B. Streptokokken, Virus) und eine hierdurch ausgelöste Hyperergie charakterisiert ist (s. bei SVEN WINBLAD¹⁶). Es wäre somit auch ein allergisches Moment entscheidend. Grundsätzlich kommen als Antigene aber auch beim Rheumatismus belebte und unbelebte Stoffe in Frage.

Es erhebt sich daher weiterhin die Frage, ob die rheumatischen Schmerzen zu Beginn oder im Verlauf der Hepatitis auf einem infektiös-toxischen Rheumatoid beruhen, wie wir es auch bei anderen Infektionskrankheiten kennen. Soweit die genannten Beschwerden in das katarrhalische Prodromalstadium fallen, mag diese Erklärung zutreffen. Reichen die rheumatischen Erscheinungen aber weiter zurück, deckt sich ihr zeitlicher Ablauf gerade mit der Inkubationszeit, so genügt diese Annahme nicht. Auch bleibt zu erwägen, ob nicht Leberschädigung ebenso wie entzündliche Reaktionen der serösen Häute lediglich Charakteristica von Virusinfektionen im allgemeinen sind. Doch auch diese Deutung befriedigt nicht. Erkennen wir die Antigen-Antikörper-Reaktion als entscheidend an, so müssen wir annehmen, daß bei Vorliegen eines Gelenkrheumatismus die Leber infolge ihrer Beteiligung an allergischen Vorgängen für den Befall durch das Hepatitisvirus disponiert wird, wie sie auch durch andere Noxen,

z. B. Atophan, Salvarsan oder Lues vorgeschädigt werden kann. Umgekehrt muß vermutet werden, daß bei Vorliegen eines Ikterus epidemicus die serösen Häute, insbesondere die Gelenksynovia im Sinne eines infektionsallergischen Vorgangs mitreagieren. Urticaria muß in diesen Fällen als Sensibilisierungsmerkmal gewertet werden.

Auch dem Prinzip der Organverdrängung im rheumatisch-allergischen Geschehen kommt bei der Erklärung unserer Beobachtungen Bedeutung zu. Es sei in diesem Zusammenhang an HENCH¹⁷ erinnert, der aus der Tatsache, daß bei Auftreten von Ikterus rheumatische Beschwerden verschwinden, seinerzeit schon den interessanten Versuch ableitete, Rheumatismus mit künstlichem Ikterus zu heilen.

Wir können SCHMENGLER nur Recht geben, wenn er sagt, daß wir noch nicht abgrenzen können, was bei den Infektphänomenen unmittelbarer Parasitenwirkung und was allergischen Vorgängen entspringt. Beides scheint eine Rolle zu spielen, wie an unserem Material sowohl die Häufung von Tonsillitiden, der Einfluß von Tonsillektomie und Zahnextraktion, wie auch die Kopplung mit ausgesprochenen Allergosen zeigt. Für die Bedeutung allergischer Momente scheint auch die von DULCE¹⁸ jetzt an unserer Klinik festgestellte Hemmung der Esteraseaktivität bei Hepatitiden zu sprechen, wogegen die histologischen Befunde einer serösen Hepatitis nicht angeführt werden sollten, da Untersuchungen von Leberpunktaten KALK und BÜCHNER¹⁹ bei Hepatitis epidemica die experimentellen Befunde von EPPINGER u. a. nicht bestätigen konnten.

Zusammenfassung. Es wird über die Häufung von rheumatischen Beschwerden im Verlaufe der Hepatitis epidemica berichtet und die Möglichkeit eines kausalen Zusammenhanges diskutiert.

Literatur. ¹ LEIBLINGER: Wien. med. Wschr. 1891 I 865, 915. — ² PRIBRAM: Der akute Gelenkrheumatismus. In NOTHNAGELS Handbuch der speziellen Pathologie und Therapie, Bd. II/2. Wien 1901. — ³ ROLLY: Der akute Gelenkrheumatismus. Berlin 1920. — ⁴ BERGSTRAND: Acta med. scand. (Schwd.) Suppl. 34, 331 (1930). — ⁵ SCHMENGLER: Z. klin. Med. 138, 455 (1940). — ⁶ SCHMENGLER: Klin. Wschr. 1947, 417. — ⁷ BERGER, RIML u. HAUSBRANDT: Z. klin. Med. 129, 638 (1936). — ⁸ FLANDIN et VALERY-RADOT: Bull. Soc. méd. Hôp. univ. Paris 37, 1072 (1921). — ⁹ FARMER-LOEB: Z. klin. Med. 110, 184 (1929). — ¹⁰ IZARD, MAZIERES et PONS: Par. med. 1933 II, 233. — ¹¹ VAN VEGH: Klin. Wschr. 1937 I, 19, 20. — ¹² HANSEN: Allergie. Leipzig: Georg Thieme 1943. — ¹³ JAHN: Med. Klin. 121 (1946). — ¹⁴ EPPINGER: Ther. Gegenw. 57 (1948). — ¹⁵ EPPINGER: Z. inn. Med. (im Druck). — ¹⁶ SVEN WINBLAD: Schweiz. med. Wschr. 1948, 684. — ¹⁷ HENCH: The effect of spontaneous jaundice on Rheumatoid Arthritis. Int. Conference on Rheumatic Diseases. 31. März bis 3. April 1938. — ¹⁸ DULCE: Verminderung der Cholinesteraseaktivität im Serum bei Leberschädigungen (noch nicht veröffentlicht). — ¹⁹ KALK u. BÜCHNER: Klin. Wschr. 1947, 87.

ÜBER EINE BEZIEHUNG DER EXPERIMENTELLEN METHÄMOGLOBINÄMIE ZUR SPEZIELLEN STRUKTUR DER ROTEN BLUTZELLE.

Von

PETER MOSER.

Aus der Medizinischen Universitätsklinik Frankfurt a. M. (Direktor: Prof. Dr. med. h. c. FRANZ VOLHARD).

Ausgehend von der Voraussetzung, daß die Konzentration des Hämoglobins (Methämoglobins) in der zirkulierenden Blutmenge bei experimentell erzeugter Hämoglobinämie nicht allein abhängig ist von der

Konzentration des angewandten Hämoglobinbildners, sondern auch von den speziellen Zelldimensionen der roten Blutzellen, haben wir eine „Belastungsprobe des Erythrocyten“ auszuarbeiten versucht. Bei

normalen Versuchspersonen und bei Kranken mit Hämolytischem Ikterus wurde ein Oxydationsmittel gewählt, das sich mit Hämoglobin in einer einstufigen Oxydation stöchiometrisch umsetzt, und dessen Wirkungsweise im Tierversuch gut bekannt war (HEUBNER, KIESE). Wir gaben 300—500 mg Natrium nitrosum (DAB) in 10%iger wäßriger Lösung intraduodenal oder intravenös (auf Einzelheiten der Hämoglobinämie, experimentelle Grundlagen, Unschädlichkeit usw. wird auf die Publikation im Arch. exp. Path. verwiesen). Die Dosiswirkungskurve des Nitrits beim Gesunden ergibt eine lineare Beziehung zwischen der angewandten Nitritmenge je Kilogramm Körpergewicht zur Hämoglobinmenge je Kilogramm Körpergewicht. Bei Kranken mit hämolytischem Ikterus

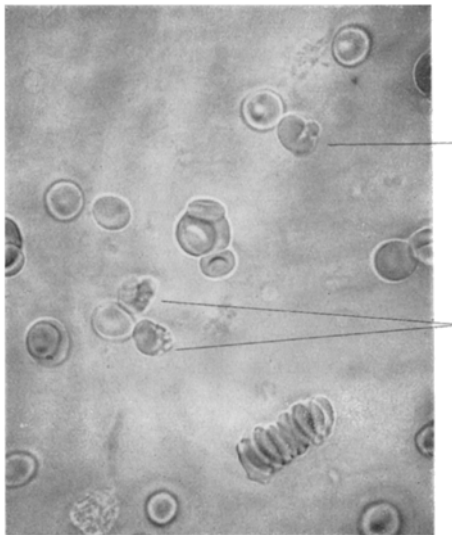


Abb. 1. Nativpräparat eines Falles von primärem hämolytischem Ikterus. 1 Tag nach Belastung mit 500 mg Natriumnitrit. Die Pfeile deuten auf Erythrocyten mit Membranveränderungen. Diese Zellen unterscheiden sich lichtoptisch fast gar nicht von den „Hilusformen“ GRIPWALLS, treten aber erst in der Krise auf.

wurde dagegen bei gleicher Nitritmenge je Kilogramm Körpergewicht eine weit geringere Hämoglobinbildung gefunden, als aus der normalen Dosiswirkungskurve zu erwarten war. Dies bedeutet, daß das in der roten Blutzelle des hämolytischen Ikterus vorhandene Hämoglobin sich gegen einen oxydativen Eingriff anders verhält als normale Erythrocyten.

Bekanntlich reagieren die roten Blutzellen verschiedener Species auf Hämoglobinbildner verschieden: Es kommt zur Braunfärbung des Blutes oder zur Heinzkörperbildung oder zu mehr oder weniger gleichzeitigem Auftreten beider Erscheinungen (HEUBNER, JUNG u. a.). Dies bedeutet einerseits Oxydation der prosthetischen Gruppen der Hämoglobin(stromatin)komplexe zu Hämoglobin innerhalb der Zelle mit anschließender Reversion des Prozesses unter Reduktion zu Hämoglobin. Ein Hämoglobinbildner dieser Art ist Nitrit. Andererseits beschränkt sich der oxydative Eingriff nicht auf die prosthetische Gruppe, sondern betrifft auch die Globin-Stromatinkomplexe. Die Folge ist eine Denaturierung der Membran, meist als herdförmige Koagulation, welche sich mit Supravitalfarbstoffen blau anfärbt (Heinzkörperchen oder Randkörperchen). Diese Veränderung an den Hämoglobin-Stromatinkomplexen ist nach unseren heutigen Vorstellungen nicht reversibel. Es kommt zur Eliminierung der Blutzelle

und zur Anämie. Der wohl bekannteste Vertreter dieser Gruppe ist Phenylhydrazin.

Die letzten Endes auf den Ergebnissen von W. HEUBNER und seiner Schule beruhenden Tatsachen, die heute wohl Allgemeingut der Klinik geworden sind, seien nur skizziert, um den Nachweis zu führen, daß für die experimentelle Erzeugung einer Hämoglobinämie nur Natriumnitrit in Frage kam. Normale Versuchspersonen zeigten immer einen typischen Ablauf der Methämoglobinämie, die innerhalb von 6—7 Std. abgeklungen war. Die roten Blutzellen blieben innerhalb der Blutbahn. Es entwickelte sich keine Anämie. Beim angeborenen und erworbenen hämolytischen Ikterus kommt es dagegen nicht nur zu sehr geringer Hämoglobinbildung, sondern auch zu einer lichtoptisch sichtbaren Membranveränderung einer Anzahl von Erythrocyten je Gesichtsfeld. Diese Membranveränderung nimmt meist ein Drittel des Umfanges der Zelle ein und färbt sich mit Supravitalfarbstoffen nicht an (vgl. Abb. 1). Sie tritt am 2. und 3. Tage nach der Nitritbelastung auf zugleich mit einer typischen hämolytischen Krise! Es sind diese Membranveränderungen unserer Ansicht nach deutlich abgrenzbar von den im Verlaufe einer hämolytischen Krise auftretenden Mikrosphärocyten, sie stellen eine Sonderform dieser Zellart dar. Man kann über die Ursache einer solchen „pharmakotoxischen Krise“ verschieden urteilen, je nachdem welchen Wirkungs-ort der Nitritwirkung man als ursächlichen Faktor für die Blutzellveränderungen ansehen will. Die bekannte Nitritwirkung auf das Blutgefäßsystem, gemessen an Pulsbeschleunigung, Blutdruck, Blutvolumen, Hauttemperatur, Atmung usw. ist bei der angewendeten Dosis sehr deutlich. Fast ebenso eindrucksvoll wie die Abnahme der Sauerstoffkapazität proportional der Hämoglobinbildung und die charakteristische graue Cyanose. Es liegt jedoch näher, die direkte Einwirkung auf die rote Blutzelle als ursächlichen Faktor für die Veränderungen der Zelle anzusehen. Der erworbene und der konnatale hämolytische Ikterus reagieren auf Nitritbelastung in gleicher Weise mit einer hämolytischen Krise. Wird 30 Tage nach der Milzexstirpation eine dosisgleiche Nitritbelastung wiederholt, so tritt beim erworbenen und beim konnatalen hämolytischen Ikterus keine hämolytische Krise mehr auf. Die Werte des jetzt gebildeten Hämoglobins liegen innerhalb der Dosiswirkungskurve des Normalen! Dieses Verhalten zeigt einen Wechsel der physikalisch-chemischen Zustandsform (Struktur) der roten Blutzelle des hämolytischen Ikterus auf. Die geringe Fähigkeit der Erythrocyten des hämolytischen Ikterus Hämoglobin zu bilden dürfte eine Folge der geringeren Füllung der Zelle mit reifem oxydationsfähigem Hämoglobin sein, welche aus den morphologischen Kriterien der Sphärocytose erschlossen werden kann.

Bei der differentialdiagnostischen Abgrenzung der sog. „hämolytischen Konstitution“, der Frühdiagnose des larvierten konnatalen hämolytischen Ikterus scheint sich die Nitritbelastung nach unseren bisherigen Erfahrungen zu bewähren.

Literatur. HEUBNER, W.: Erg. Physiol. **43**, 9 (1940). — Klin. Wschr. **1941**, 137. — Dtsch. med. Wschr. **1943**, 387. — ISSEKUTZ, B. v. jr.: Arch. exper. Path. u. Pharmacol. **193**, 551, 567, 569 (1939). — JUNG, F.: Zit. nach HEUBNER. — KIESE, M.: Arch. exper. Path. u. Pharmacol. **204**, 288 (1947). WENDEL, M. B.: J. clin. Invest. **18**, 179 (1939).