

11

112845^a

Ueber die
Gerinnungsunfähigkeit des Blutes.

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung des Grades eines

Doctors der Medicin

verfasst und mit Bewilligung

Einer Hochverordneten Medicinischen Facultät der Kaiserlichen Universität
zu Jurjew (Dorpat)

zur öffentlichen Verteidigung bestimmt

von

Richard von zur Mühlen.

Ordentliche Opponenten:

Doc. Dr. E. Stadelmann. — Prof. Dr. R. Kobert — Prof. Dr. K. Dehio.

Jurjew (Dorpat).

Druck von H. Laakmann's Buch- und Steindruckerei.

1884.



Печатано съ редакциѣи металническаго Факултета Императорскаго Юрьевскаго
Университета.

Юрьевъ, 25 Мая 1894 г.
№ 368.

За Печата: Драгендорфъ.

Д 123372

Meinen Eltern

gewidmet.

Nur kurze Zeit hatte ich das Glück unter Alexander Schmidt's Leitung arbeiten zu dürfen. Eine schwere Krankheit entriss ihm der Wissenschaft, und nur über das Grab kann ich dem verehrten Lehrer meinen Dank nachrufen.



Einleitung.

Als ich im Frühling 1893 meine Arbeiten im physiologischen Institut begann, war der Stand der Blutlehre, auf Grund des Alexander Schmidt'schen Werkes «Zur Blutlehre» und den Arbeiten seiner Schüler in ihren Hauptzügen dargestellt, etwa folgender:

Die Globuline sind als Ausscheidungsproduct sämtlicher protoplasmatischer Zellen des Organismus aufzufassen.

Es war Alexander Schmidt gelungen aus den verschiedensten Formen der letzteren (Leucocyten, Lymphdrüsen-, Leber-, Milz-, Pancreas- und Darmschleimhautzellen, Hornhaut, Froschmuskeln und Hefezellen) einen Stoff darzustellen — das Cytoglobin, das, dem Aderlassblut zugesetzt, die Faserstoffmenge desselben erhöht; dabei bewirkt das Cytoglobin Verlangsamung, in grösseren Dosen Aufhebung der Gerinnung. Wie Alex. Schmidt nachweisen konnte, beruht diese gerinnungshemmende Wirkung auf dem Vorhandensein eines durch Erhitzung vom Cytoglobin abspaltbaren Atomencomplexes.

Diese gerinnungshemmende Wirkung des Cytoglobin kann durch andere Zellbestandtheile, auf die ich später zurückkommen werde, — die zymoplastischen Substanzen —, aufgehoben werden.

Durch Ansäuern einer Cytoglobinlösung mit Essigsäure fällt man ein Spaltungsproduct, — das Präglobulin, aus, dem die fibrinerhöhende und gerinnungshemmende Wirkung der Muttersubstanz anhaftet, während der in Lösung bleibende Rest, etwa 40% des Cytoglobin, in Bezug auf den Gerinnungsvorgang ganz indifferent zu sein scheint. Das Präglobulin ist auch im Ueberschuss der Säure unlöslich.

Dieses Verhalten des Präglobulin Essigsäure gegenüber ist wichtig zur Verfolgung der Veränderungen des Cytoglobin und Präglobulin in Blut, Plasma, Transsudat und Serum. Setzt man nämlich zu diesen Flüssigkeiten einen der beiden Stoffe (Cytogl. od. Prägl.) in einer Dosis hinzu, die im Plasma noch nicht völlige Aufhebung der Gerinnung bewirken würde, so werden sie von ihrem Medium, je nach der Grösse des Zusatzes, rascher oder langsamer assimilirt, d. h. gespalten, wobei Globulin frei wird. Wo im Anfang ein Essigsäurezusatz noch Fällung eines im Ueberschusse der Säure unlöslichen Körpers er giebt, verringert sich mit der Zeit die Menge dieses Niederschlages, und gewinnt letzterer allmählig eine in jeder folgenden Probe leichter werdende Löslichkeit im Ueberschuss der Säure, bis er sich auch hierin in nichts vom Paraglobulin unterscheidet, d. h., entweder eine sofort verschwindende, oder gar keine Trübung beim Ansäuern entsteht. Zusatz der schon erwähnten zymoplastischen Substanzen, Erhöhung der Alcalescenz, sowie Erhöhung der Temperatur beschleunigen diese Umwandlung, die beim Präglobulin, dem schon von Hause aus dem Paraglobulin näherstehenden Körper, stets viel leichter von Statten geht. Letzteres erhöht auch die Fibrin-

menge mehr als ein entsprechender Cytoglobinzusatz. Wie das Paraglobulin wirken auch Cytoglobin und Präglobulin insofern, als sie bis zu einem gewissen Procentgehalt die Faserstoffziffer in die Höhe treiben, darüber hinaus aber die Fibrinmenge vermindern, bei den beiden letzteren, wie schon erwähnt, bis zur Ungerinnbarkeit. Für das Paraglobulin ist solch eine extreme Wirkung nicht nachgewiesen. In Transsudaten und Serum, wo es nicht zur Gerinnung kommt, schliesst die Umwandlung des Cytoglobin und Präglobulin mit dem Paraglobulin ab, bei in der Gerinnung begriffenen Flüssigkeiten aber durchlaufen diese Substanzen, wenigstens zum Theil, auch die letzten Stadien der Fermentation und erhöhen somit die Faserstoffmenge. Zu dieser Vorstellung über die Mitwirkung des Paraglobulin bei der Gerinnung ist nämlich Alex. Schmidt, besonders durch seine Beobachtungen an Transsudaten, gekommen. Letztere enthalten Paraglobulin gar nicht, oder nur in Spuren, wenn sie nämlich einer spontanen Gerinnung wirklich absolut unfähig sind. (Was in Bezug auf den Menschen fast nur bei Hydrocelenflüssigkeiten oft, von sonstigen Transsudaten unter allen untersuchten Thierarten nur bei denen des Pferdes meist der Fall ist). Der Globulingehalt dieser Transsudate wird fast ausschliesslich durch die fibrinogene Substanz oder das Metaglobulin, wie Alex. Schmidt diese Substanz benannt hat, repräsentirt. Das Metaglobulin geht, wenn man durch Fermentzusatz seine Gerinnung bewirkt, stets vollständig im Faserstoff auf. Setzt man zu einem Transsudat, ausser Fermentlösung, Paraglobulin hinzu, so kann man die Menge des gebildeten Faserstoffes um 300 % erhöhen, wobei aber

stets ein Rest von Paraglobulin im Serum nachbleibt. Diese Thatsache lässt sich wohl kaum anders erklären, als dass das Paraglobulin zum Theil in denjenigen Bestandtheil übergeführt worden sei, der der directe Fibrinbildner ist, — in das Metaglobulin.

Alex. Schmidt führt uns somit die Generatoren des Fibrin in einer Reihe vor, in der ein Glied vom nächsthöheren als dessen Spaltungsproduct ableitbar ist. Diese Reihe führt uns bis in die Zelle, aus deren, bei Alex. Schmidts Methode resultirendem, unlöslichen Grundstoff, — dem Cytin, sich das Cytoglobin durch verdünnte Alkalien abspalten lässt; vom Cytoglobin gelangt man zum Präglobulin, dann von diesem durch die in ihrem Verhalten der Essigsäure gegenüber gekennzeichneten Uebergangskörper zum Paraglobulin, von diesem zum Metaglobulin und endlich zum «flüssigen Faserstoff.» Die Ueberführung desselben in eine im Blut unlösliche Modification, und deren Ausfällung ist keine Function des Fibrinferments mehr, sondern Salzwirkung.

Die Elementaranalyse des Cytoglobin und Präglobulin betreffend, verweise ich auf die am Schlusse der Einleitung angeführten Arbeiten von Demme²¹⁾ und Knüpf²²⁾fer²³⁾. Die Analysen zeigen schon, dass die Globuline nicht etwa durch einfache Molecularumlagerung, sondern durch tiefer greifende Spaltungen als ein Theil dieser höher constituirten Substanzen hervorgehen. Aus verschiedenen Zellarten dargestellte Cytoglobine zeigen auch gewisse charakteristische Abweichungen von einander, wie denn überhaupt die Bezeichnungen «Cytoglobin» und «Präglobulin» Gattungsbegriffe darstellen, wie «Globulin» und «Albumin».

Die Thätigkeit des Fibrinferments, — des Thrombin, setzt bei der Paraglobulinstufe ein, und endigt mit dem flüssigen Faserstoff. Bei der Umbildung des Cytoglobin und Präglobulin wirken andere, noch unbekannte Factore, nicht das Ferment. Aber auch beim Uebergange des Paraglobulin in Metaglobulin, muss man noch die Mitwirkung eines unbekanntes, dritten Stoffes annehmen; Ferment allein wirkt auf Paraglobulin nicht ein, nur in einer spontan gerinnbaren resp. gerinnenden, jedenfalls stets fermenthaltigen Flüssigkeit findet die Umbildung von Para- zu Metaglobulin statt, ist also der fragliche Stoff vorhanden. Dass nicht dieser allein die Umbildung besorgt, sondern auch das Thrombin dabei thätig ist, geht aus dem Umstande hervor, dass das Paraglobulin der Gerinnung gegenüber, dasselbe Verhalten zeigt, wie T a m m a n¹⁾ es für die Substrate anderer Fermentationen, als characteristisch gefunden hat. (Zur Blutlehre. Cap. II., pag. 33). Das Metaglobulin wird direct vom Thrombin allein fermentirt.

Was das Fibrinferment betrifft, so ist es nach R a u s c h e n b a c h²⁾ ein allgemeiner Zellbestandtheil (Es fehlt, wie auch das Cytoglobin, den rothen Blutkörperchen und den Transsudatleucocyten). Genauer gesagt gilt dies mit Sicherheit nur von der unwirksamen Vorstufe des Fibrinfermentes, — dem Prothrombin, das auch besonders in Plasma und Serum in beträchtlicher Menge vorkommt, ungerinnbaren Transsudaten aber fehlt. Man kann es durch 3-tägige Dialyse von Serum und Eintrocknen der vom gefällten Paraglobulin abfiltrirten Flüssigkeit im Vacuum

1) G. T a m m a n. Ueber die Wirkung der Fermente. Zeitschrift für physikal. Chemie, III, 1. Leipzig. W. Engelmann, 1889.

conserviren; neben Albumin und einem Rest von zymoplastischen Substanzen ist es im Filtrat enthalten, das Al. Schmidt der Kürze halber als Prothrombinlösung bezeichnet. An sich ist es ganz unwirksam; man kann aber durch Zusatz von zymoplastischen Substanzen, Alkali, oder Säure das Prothrombin spalten, und so das Ferment in Freiheit setzen. Jetzt bewirkt die Lösung in Salzplasma¹⁾ und Transsudaten, diesen Reagentien auf freies Ferment, Gerinnung, wenn man nur die Säure, resp. das Alkali, die die Fermentation hemmen, nach einiger Zeit neutralisirt, oder abstumpft.

Jacowitzki's¹⁾ Angabe, dass auch das Fibrinferment, — das Thrombin, ein physiologischer Blutbestandtheil sei, wurde von Birk⁴⁾ genauer geprüft. Er fing das zu untersuchende Blut direct in Alkohol auf; nach einer gewissen Zeit wurde das Coagulum mit Wasser extrahirt und zu Salzplasma hinzugefügt. Dem Aderlassblut wurde der Alkohol gleich nach beendeter Gerinnung hinzugesetzt. Aus dem Vergleich der dem Salzplasma ertheilten Gerinnungsgeschwindigkeiten ergab sich der Gehalt der Proben an freiem Ferment. Birk fand folgendes: Das circulirende Blut enthält stets freies Ferment, das venöse mehr als das arterielle. Verschiedene Thiere zeigen auch Verschiedenheiten in diesem Punkt. Beim Pferde und beim Rinde ist der vitale Fermentgehalt niedrig, beim säugenden Kalbe, beim Hunde und der Katze ist er hoch, beim Menschen und beim Huhn am höchsten, bei Fieber excessiv hoch. Dabei ergab sich zwischen dem vitalen Fermentgehalt und dem Gehalt des

1) Pferdeblutplasma, in dem durch Zusatz von $\frac{1}{8}$ Volum concentr. Mg Sulphatlösung, die spontane Fermentabspaltung unterdrückt ist.

eben geronnenen Blutes an Ferment -- dem postmortalen Fermentgehalt, ein reciproces Abhängigkeitsverhältniss, d. h. einem hohen vitalen Fermentgehalt entsprach ein relativ kleiner postmortaler, einem niedrigen vitalen Fermentgehalt — ein relativ hoher postmortaler, und zwar bestätigte sich dieses Gesetz der Reciprocität im allgemeinen im Blute verschiedener Thiere sowohl, als auch beim selben Individuum in Bezug auf Schwankungen des Fermentgehaltes und auf das Verhalten von arteriellem und venösem Blut; im arteriellen Blute ist der vitale Fermentgehalt klein, der postmortale hoch, venöses Blut verhält sich umgekehrt.

In jedem Falle ist aber unter normalen Verhältnissen der absolute Werth für den vitalen Fermentgehalt ein kleiner, der für den postmortalen ein grosser, so dass der erstere, gemessen durch den letzteren, einen sehr kleinen Bruch darstellt, beim Hunde, wo er relativ gross ist, etwa $\frac{1}{30}$; beim Rinde etwa $\frac{1}{3000}$. Ganz anders gestaltet sich dieser Quotient bei Alteration des Blutes (Fieber, Injection von Jauche, Zellen, Ferment, dem Stroma der rothen Blutkörperchen, zymopl. Subst. etc.) Der vitale Fermentgehalt steigt riesig an, es kann intravasculär zu Thrombose kommen, im Aderlassblut erhält das Ferment aber keinen Zuschuss — vitaler und postmortaler Fermentgehalt werden annähernd gleich gross, ihr Quotient nähert sich der Zahl 1. Diese Phase excesssiv gesteigerten vitalen Fermentgehaltes führt in kürzester Zeit, d. h. in wenigen Minuten, oder Secunden sogar, zum Tode an Thrombose, oder, wie man es beim Hunde besonders prägnant findet, zu völliger Ungerinnbarkeit des Aderlassblutes. Bis zu diesem Stadium ist

das reciproce Verhältniss dieser Werthe ein exquisites: je mehr der vitale Fermentgehalt steigt, um so mehr fällt der postmortale und mit ihm das Fibrinprocent, bis alle drei Werthe gleich Null sind.

Da ein derart gerinnungsunfähiges und fermentloses Blut, wie Kröger²⁷⁾ nachwies, keine merkbare Abnahme seines Prothrombingehaltes zeigt, muss die Spaltung desselben gehemmt sein; Kröger konnte durch Dialyse derartig veränderten Blutes die Gerinnung wieder hervorrufen, eine Thatsache, welche nur in der Annahme eine befriedigende Deutung findet, dass das Auftreten eines Dialysirpapier durchdringenden Körpers die Fermentabspaltung, und damit auch die Gerinnung hemme, wobei die Fibringeneratoren nicht eo ipso verändert zu sein brauchen. Dass auch gegen die Wirkung freien Fermentes im Organismus Hemmungen erwachen, die intravasculäre Thrombose selten zu Stande kommen lassen, hatten Jacowicki's¹⁾ und Edelberg's⁵⁾ Versuche mit intravenöser Fermentinjection schon gelehrt, die den Anstoss zur Birk'schen Arbeit gaben. Köhler²⁾ hatte durch Transfusion frisch defibrinirten Blutes intravasculäre Thrombose erzielt; durch Injection verschiedener Leucocytenformen ist von Groth¹³⁾ und Krüger¹⁸⁾ mehrfach derselbe Effect erzielt worden. In der Mehrzahl der Fälle wurde aber dieses Resultat nicht erreicht. Besonders zeigte sich der Hund hierbei resistent. Die Folge war dann stets Schwer- bis Ungerinnbarkeit des Blutes, wobei die Curve des vitalen Fermentgehaltes sich rasch zu riesiger Höhe erhob, um ebenso schnell auf Null zu sinken. In den letzteren Versuchen sowie nach Injection von den Stromata der rothen Blutkörperchen, wird

die Fibrinfermentmenge des circulirenden Blutes nicht direct erhöht, sondern zunächst gelangen Substanzen ins Blut, denen eine specifische, Prothrombin spaltende Bedeutung zukommt, und dies sind die zymoplastischen Substanzen.

So nannte Alex. Schmidt die Summe dieser, das Ferment von seiner unwirksamen Vorstufe abspaltenden Substanzen, die in sämmtlichen bisher untersuchten Zellarten nachgewiesen worden sind, deren coagulirende Wirkung sie bedingen, und denen sie durch Alcohol entzogen werden können.

Lecithin ist in bedeutender Menge in den zymoplastischen Substanzen nachgewiesen, im Uebrigen sind sie nicht analysirt worden; die anfänglich von Sachsen-dahl⁹⁾ dem Hämoglobin zugeschriebene gerinnungsfördernde Wirkung zerstörter rother Blutkörperchen wurde von Nauck¹⁰⁾ als nur deren Stroma, und zwar in besonders hohem Grade angehörend, erkannt. Unter normalen Verhältnissen spielen aber, nach Alex. Schmidt, die rothen Blutkörperchen keine Rolle bei der Gerinnung des Aderlassblutes.

Die zymoplastischen Substanzen sind thatsächlich ein allgemeiner Zellenbestandtheil; dass Rauschenbach⁸⁾ dies auch vom Thrombin fand, dürfte wohl zum Theil darauf beruhen, dass damals Ferment und fermentabspaltendes Agens nicht so präzise geschieden werden konnten, wie jetzt. Einmaliges Aufkochen des fraglichen Zusatzes zerstört das Ferment sofort, nicht aber die zymoplastischen Substanzen. In spontan absolut gerinnungsunfähigen Transsudaten bewirkt ferner freies Ferment Gerinnung, zymoplastische Substanzen aber nicht (aus gleich zu erörternden Gründen).

Die eminent coagulirende Wirkung jeglichen Protoplasmas beruht auf ihrem Gehalt, nicht an Ferment oder dessen Vorstufe, sondern an zymoplastischen Substanzen. Das Plasma spaltet diese vom Protoplasma ab, und unterliegt durch sie nun seinerseits einer Veränderung, indem die zymoplastischen Substanzen zunächst das Prothrombin spalten, und das hierbei frei gewordene Ferment dann auf die Globuline einwirkt, ein Vorgang, der sich intravasculär beständig wiederholen muss, da beständig Zellen zu Grunde gehen und vom Plasma gelöst werden. Das nächste Resultat dieser Spaltungen, ein constanter Gehalt des circulirenden Blutes an Ferment, kann unmöglich für den Organismus bedeutungslos sein, und wenn auch intravasculär keine Gerinnung erfolgt, so ist doch ein Unbeeinflusstbleiben der Globuline durch ihr spezifisches Ferment durchaus unwahrscheinlich.

Die Fähigkeit von lebenden Zellen zymoplastische Substanzen abzuspalten besitzen nur an sich gerinnbare Flüssigkeiten, während Serum und typische, spontan ungegerinnbare Transsudate diese Fähigkeit nicht haben; sie sind, wie auch ein gerinnendes Gemisch von Serum und Transsudat, den Zellen gegenüber inactiv. Typischen Transsudaten gegenüber, die nur auf Zusatz freien Ferments mit Gerinnung reagiren, bleiben auch zymoplastische Substanzen absolut wirkungslos. Die Ursache liegt im Fehlen des zu spaltenden Materials, des Prothrombins, sowohl in der Flüssigkeit als auch in den Transsudatzellen.

Zum Schluss will ich noch ein mal zur Frage der Gerinnungshemmung zurückkehren. Beim ganzen Gerinnungsvorgange unterscheidet man nach Alex. Schmidt zweckmässig 3 auf einander folgende Acte. 1) Die Spal-

lung des Prothrombin durch die zymoplastischen Substanzen, unter Mithilfe der Alkaleszenz des die Substanzen in Lösung erhaltenden Mediums. 2) Die Wirkung des nun frei gewordenen Ferments auf das Substrat — die Globuline. Das Product der Fermentation ist von Alexander Schmidt als «flüssiger Faserstoff» bezeichnet worden, und stellt einen oder vielmehr eine Reihe hochgradig gequollener, der flüssigen Kieselsäure vergleichbarer Körper dar, die, in verdünnten Alkalien und Säuren schwerer löslich als Para- und Metaglobulin, je nach der erlangten Entwicklungsstufe schwerer oder leichter, durch die Neutralsalze der Alkalien und Erden in eine in der Mutterflüssigkeit unlösliche Modification übergeführt und somit ausgeschieden werden. Mit diesem dritten Act ist die Gerinnung abgeschlossen. Wirken nur sehr kleine Mengen Ferment, so begegnet man, so zu sagen, unreifen Formen des Fibrin, die als Leim —, oder Gallertfibrin oft bezeichnet, als Mittelding zwischen Globulin und echtem Fibrin aufzufassen sind.

Die meisten gerinnungshemmenden Substanzen wirken zunächst auf den ersten Act — die Fermentabspaltung —, und unterdrücken erst in viel höherer Concentration die Wirkung des freien Ferments. Dies gilt wenigstens von Cytoglobin, Präglobulin, dem nach Erhöhung des vitalen Fermentgehaltes auftretenden, gerinnungshemmenden Agens, den Gallensalzen, den Oxalaten und den Neutralsalzen der Alkalien und Erden, so wie auch von niederen Temperaturen. Darauf beruht der Werth des Salzplasma, in dem der Gehalt an Mg-Sulphat so regulirt ist, dass eine spontane Fermentabspaltung vollkommen unterdrückt wird, auf Zusatz von freiem Ferment aber sofort Ge-

rinnung eintritt. Die Alkalien verhalten sich umgekehrt wie die bisher angeführten gerinnungshemmenden Substanzen; sie spalten das Prothrombin, hemmen aber die Fermentation und die Ausfällung des flüssigen Faserstoffes. Auf das Ferment wirken sie schon in kleinen Dosen zerstörend; ein gewisser Grad der Alkalescenz, ebenso wie ein Minimum an Salzen scheint aber die Fermentation zu begünstigen, in Bezug auf die Salze sogar dazu erforderlich zu sein. Die zymoplastischen Substanzen begünstigen nach Alexander Schmidt auch die Fermentwirkung; auf den ersten Act wirken sie, wie erwähnt, specifisch.

In der Einleitung zu seinem Werk «zur Blutlehre» sagt Alexander Schmidt, dass sich in ihm mit fortschreitenden Forschungen immer mehr die Ueberzeugung gefestigt habe, dass die Gerinnung des Blutes nicht als eine seiner eigentlichen Function fremde Reaction gegen zufällige, äussere Einflüsse zu betrachten sei, sondern als die Consequenz eines stetigen, inneren Geschehens im Organismus, und dass daher, wer die Ursachen der Blutgerinnung feststellen wolle, auch die Kenntniss der Ursachen vom Flüssigbleiben des Blutes im lebenden Organismus erstrebe.

Man wird also zur Frage gedrängt: Was erhält das Blut im Organismus flüssig, da beständig im Blute Ferment frei wird, und ebenso das Substrat seiner Wirkung, die Globuline aus den Zellen dem Blute beständig zuströmen? Nach Alex. Schmidt bewahrt sich das Blut seinen flüssigen Aggregatzustand, durch seinen Connex mit den Zellen des Körpers. «Es wohnt ja gewissermassen in den Capillargefässgebieten und eilt im Sturm-

schrift durch die übrigen Abschnitte des Gefässsystems, wie durch verbindende Corridore.» Wenn nun das gerinnungshemmende Cytoglobin, oder dessen Componenten in den Capillaren stets von neuem dem Blute zufließen, dürfte dadurch im Verein mit CO₂ und dem natürlichen Salzgehalt, den im circulirenden Blute ohnehin relativ geringfügigen, gerinnungserzeugenden Factoren für die kurze Zeit ihres Verweilens in den Venen und Arterien die Waage gehalten werden. In die Capillaren zurückgekehrt, erneuert das Blut stets seine gerinnungshemmende Kraft. Nach Alex. Schmidt sind demnach sowohl die Erhaltung des flüssigen Zustandes, als auch die Gerinnung des Blutes, Zellfunctionen; im Organismus überwiegt die gerinnungshemmende, extra corpus, unter den veränderten Bedingungen, die gerinnungsauslösende Kraft der Zellen.

Was wird aber aus den Globulinen innerhalb des Organismus? Sollen sie nicht durch das Ferment nur rascher ihrem gänzlichen Zerfalle entgegen geführt werden, was als eine Verschwendung hoch organisirten Materials kaum glaublich erscheint, so könnte es Aufgabe des Fibrin-ferments sein, die Assimilation der Globuline in der Zelle zu vermitteln. In dem Sinne spricht Alexander Schmidt die Vermuthung aus, dass die Fibringerinnung als ein ausgearteter Assimilations-Vorgang erscheine, wobei die beim Zusammensturz des Protoplasma in relativ riesiger Menge frei werdenden chemischen Kräfte mit elementarer, ungebändigter Gewalt die Regel durchbrechend, wie ein zerstörendes Naturereigniss wirken; (fast wörtlich aus «zur Blutlehre». Cap. XX.).

Diese Ansicht über das Schicksal der Globuline im

Organismus bezeichnet Alex. Schmidt selbst als Vermuthung. Thatsache aber ist es, dass sich das circulirende Blut, trotzdem ihm beständig Globulin liefernde und Ferment abspaltende Substanzen zufließen, unter normalen Bedingungen seine Proplasticität im Connex mit den Zellen wahrt. Mit diesem Ausdruck bezeichnet A. Schmidt die Fähigkeit des Blutes unter den im Organismus gegebenen Bedingungen flüssig zu bleiben, extra corpus aber rasch zu gerinnen und viel Fibrin zu liefern, -- als Resultat eines vorausgegangenen normalen Stoffaustausches zwischen Zellen und Plasma. Werden diese normalen Wechselbeziehungen gestört, so leidet die Proplasticität des Blutes; intravasculär ist die Gefahr der Thrombose gegeben, das Aderlassblut aber gerinnt mangelhaft. Von den extremen Graden einer solchen Störung, wo bei sehr verschleppter Gerinnung nur Spuren von Fibrin gebildet werden, oder absolute Gerinnungsunfähigkeit resultirt, finden sich bis zum normal proplastischen Verhalten Uebergangsstufen, wo das Fibrinprocent nur wenig verringert, und die Gerinnung entweder etwas verlangsamt, oder hochgradig beschleunigt ist. In den leichteren Fällen, so wie im ersten Beginne bei den schweren Blutallerationen, ist die Gerinnung beschleunigt, das Fibrinprocent aber in jedem Falle herabgesetzt, als constantes Sympton einer Reaction des Organismus.

Diese Thatsache kann nicht durch die Annahme einer gesteigerten Cytoglobinzufuhr zum Blute erklärt werden, wenn man auch den massenhaften Zerfall von Leucocyten, nach derartig das Blut alterirenden Injectionen berücksichtigt; sogar bei Zellinjectionen ist die Menge des dabei eventuell freiwerdenden Cytoglobin eine unendlich

viel zu kleine, als dass sie Ungerinnbarkeit des Aderlassblutes hervorrufen könnte. Ausserdem bewirken zymoplastische Substanzen, in's Blut injicirt, Ungerinnbarkeit desselben, ohne einen bedeutenden Leucocytenzerfall nach sich zu ziehen. Das wesentliche Moment bei Injection solcher Substanzen besteht in der Abspaltung von Fibrinferment, dessen rapider Steigerung im Blut ein fast ebenso rasches Sinken bis Null folgt.

Alex. Schmidt hat nun über die Spaltung des Prothrombin im Serum folgendes ermittelt: Im Serum herrscht ein Gleichgewichtszustand zwischen den das Ferment abspaltenden, und den diesen Vorgang unterdrückenden Stoffen, der mit dem Moment der beendeten Gerinnung, oder etwas später eintritt. Das Rinderserum enthält dabei bedeutende Mengen freien Fermentes, das wenig spaltungskräftige Pferdeblut hat im Serum nur Spuren davon aufzuweisen. Beide Sera enthalten aber Prothrombin in reichlicher Menge, das wegen des eingetretenen Gleichgewichtszustandes aber nicht gespalten wird.

Stört man dieses Gleichgewicht durch Hinzufügen von zymoplastischen Substanzen, so facht man die Prothrombinspaltung von neuem an. Es bildet sich darauf wieder ein Gleichgewichtszustand aus, den man durch erneuten Zusatz wieder beseitigen kann, — schliesslich aber versagen die zymoplastischen Substanzen. Dann kann man durch Erhöhung der Alkaleccenz den Process noch ein paar Mal erneuern, wobei auch Zusatz von zymoplastischen Substanzen die Spaltung des Prothrombin wieder verstärkt. Aber auch bei der Verbindung dieser beiden Factore stösst man auf eine Grenze der Reactionsfähigkeit.

Jetzt hilft nur Dialyse, und zwar so eclatant, dass man dieselben Versuche, wie zu Beginn, mit demselben Resultat wiederholen kann. Der Prothrombinvorrath des Serum's ist also ein sehr bedeutender.

Die Grösse des erzielten Fermentzuwaches misst man an der erhöhten Gerinnungsgeschwindigkeit, die ein so behandeltes Serum zugefügtem Salzplasma ertheilt.

Aus den oben erwähnten Versuchen lässt sich folgern, dass die Spaltung des Prothrombin auf hierbei entstehende wachsende Hindernisse stösst, die mit Erreichung des Gleichgewichtszustandes zu unüberwindlichen geworden sind. Dialyse beseitigt dieselben.

Bei der durch intravenöse Injection von Zellen, zymoplastischen und anderen, eventuell thrombosirenden Substanzen bewirkten Ungerinnbarkeit findet gleichfalls Fermentabspaltung statt, (das gebildete Ferment schwindet dabei rasch aus dem Blute) mit folgender Unfähigkeit des Blutes diesen Process zu wiederholen. Dialyse giebt dem Plasma diese Fähigkeit wieder.

Es sind also hier Analogien mit der Selbsthemmung der Prothrombinspaltung im Serum gegeben, und Alex. Schmidt ist auch der Ansicht, dass beiden Processen die nämliche Ursache zu Grunde liegt.

Ueber den Erfolg der Dialyse von durch Zellinjectionen alterirtem Blute liegen indess nur zwei Beobachtungen vor, eine von S. Kröger, und eine von Alex. Schmidt; beide Male war jedoch kein sehr hoher Grad von Gerinnungsunfähigkeit erzielt. Meine Aufgabe sollte es nun sein, auch möglichst ausgesprochene Stadien der Gerinnungsunfähigkeit daraufhin zu untersuchen, ob auch hier die Dialyse allein, — bei der ja nur Substanzen das

Blut verlassen, keine neuen aber hinzutreten, im Stande sein würde, die Gerinnungsfähigkeit des Blutes wiederherzustellen. Fiel die Antwort in bejahendem Sinne aus, so war die Frage erledigt, ob nicht die Globuline durch die stattgehabte Revolution im Blute krankhaft verändert, und zur Fibrinbildung unfähig gemacht worden seien. Es müsste dann das Auftreten eines den Chemismus der Gerinnung hemmenden, fortialysirbaren Agens angenommen werden, und, da stets eine hochgradig gesteigerte Spaltung des Prothrombin, nach Injection von Zellen etc., das Stadium der Ungerinnbarkeit einleitet, schien es dann berechtigt, die Gerinnungsunfähigkeit des Blutes und die Selbsthemmung der Prothrombinspaltung im Serum auf eine einheitliche Ursache zurückzuführen. Da das schon gebildete Ferment, wie erwähnt, im circulirenden Blute rasch schwindet, wäre gegen eine weitere Abspaltung von Fibrinferment hierdurch ein Hinderniss gebildet, und somit der Gefahr einer Thrombose, wenn der erste Anprall nicht schon dazu geführt hatte, auch bei noch fortwirkender Ursache, vorgebeugt.

Liegt hiernach das Wesen der pathologischen Ungerinnbarkeit des Blutes in einer vorausgegangenen, übermässigen Steigerung der Fermentabspaltung, so ist die physiologische, nur intravasculäre, Ungerinnbarkeit des normalen Blutes wohl wesentlich von ihr unterschieden, da sie, nach Alex. Schmidt durch die beständige Zufuhr des die Fermentabspaltung gerade hemmenden Cytoglobin zu erklären ist. Es war daher von Interesse die Wirkung einer Einführung von Cytoglobin in's Blut von aussenher, zu verfolgen, und so habe ich denn auf Alex. Schmidt's Wunsch, intravenöse Injectionen von

Cytoglobin ausgeführt, und beginne bei der Wiedergabe meiner Versuche, mit diesen.

Vorher aber lasse ich ein Verzeichniss der von mir benutzten, aus dem hiesigen physiologischen Institute hervorgegangenen, einschlägigen Arbeiten, chronologisch geordnet, folgen. Da ich den ursprünglichen Umfang meiner Einleitung reducirt habe, lassen einige der angeführten Arbeiten ihre Beziehung zur meinigen nicht erkennen. Ich habe sie jedoch beibehalten, da sie, alle in organischem Zusammenhange stehend, ein Bild von der Entwicklung der Blutlehre Alex. Schmidt's geben.

Litteratur.

1. A. Jacowiczki. Zur physiol. Wirkung der Bluttransf. Dissert. Dorpat, 1875.
2. A. Köhler. Ueber Thrombose und Transfusion, Eiter und sept. Infect. etc. Dissert Dorpat, 1877.
3. J. Sachsenda hl Ueber gelöstes Hämoglobin im circulirenden Blut. Dissert. Dorpat, 1880.
4. L. Birk. Das Fibrinferment im lebenden Organismus. Dissert. Dorpat, 1880.
5. M. Edelberg. Ueber die Wirkung des Fibrinferments im Organismus etc. Archiv. f. experiment. Pathol. u. Pharmacol. 1880.
6. N. Bojanus. Experimentelle Beiträge zur Physiol. und Pathol. des Blutes der Säugethiere. Dissert. Dorpat, 1881.
7. F. Hoffmann. Ein Beitrag zur Physiol. und Pathol. der farblosen Blutkörperchen. Dissert. Dorpat, 1881.
8. F. Rauschenbach. Ueber die Wechselwirkung zwischen Protoplasma und Blutplasma. Dissert. Dorpat, 1882.
9. W. Kieseritzki. Die Gerinnung des Faserstoffes, Alkalialbuminats und Acid.-Albuminats, verglichen mit der Gerinnung der Kieselsäure. Dissert. Dorpat, 1882.
10. E. v. Samson-Himmels tjerna. Experimentelle Studien über das Blut in physiol. und pathol. Beziehung. Dissert. Dorpat, 1882.
11. E. Grubert. Ein Beitrag zur Physiol. des Muskels. Dissert. Dorpat, 1883.
12. E. v. Götschel. Vergleichende Analyse des Blutes gesunder und septisch inficirter Schafe. Dissert. Dorpat, 1883.
13. O. Groth. Ueber die Schicksale der farblosen Elemente im kreisenden Blut. Dissert. Dorpat, 1884.

14. W. Grohmann. Ueber die Einwirkung des zellenfreien Blutplasma auf einige pflanzl. Mikroorganismen. Dissert. Dorpat, 1884.
 15. J. v. Samson-Himmelstjerna. Ueber leukäm. Blut nebst Beobachtungen betreffend die Entstehung des Fibrin-ferments. Dissert. Dorpat, 1884.
 16. A. Nauck. Ueber eine neue Eigenschaft der Producte d. regress. Metamorph. d. Eiweisskörper. Dissert. Dorpat, 1886.
 17. W. Heidenschild. Untersuchungen über die Wirkung des Giftes der Brillen- und Klapperschlange. Dissert. Dorpat, 1886.
 18. Dr. F. Krüger. Zur Frage der Faserstoffgerinnung im Allgemeinen etc. Zeitschrift für Biologie. Bd. XXIV, 1888.
 19. P. Bergengruen. Ueber die Wechselwirkung zwischen Wasserstoffsperoxyd und verschiedenen Protoplasma-Formen. Dissert. Dorpat, 1888.
 20. Ph. Strauch. Controleversuche zur Blutgerinnungstheorie von Dr. E. Freund. Dissert. Dorpat, 1889.
 21. W. Demme. Ueber einen neuen eiweissliefernden Bestandtheil des Protoplasma. Dissert. Dorpat, 1890.
 22. Alex. Schmidt. Ueber den flüssigen Zustand des Blutes im Organismus. Vorläufige Mittheilung. Centralblatt für Physiologie, 1890.
 23. A. Knüpfner. Ueber den unlöslichen Grundstoff der Lymphdrüsen- und Leberzellen. Dissert. Dorpat, 1891.
 24. E. v. Rennenkampff. Ueber die in Folge intravasculärer Injection von Cytoglobin eintretenden Blutveränderungen. Dissert. Dorpat, 1891.
 25. P. Kollmann. Ueber den Ursprung der faserstoffgebenden Substanzen des Blutes. Dissert. Dorpat, 1891.
 26. Th. Lackschewitz. Ueber die Wasseraufnahmefähigkeit der rothen Blutkörperchen etc. Dissert. Dorpat, 1892.
 27. S. Kröger. Ein Beitrag zur Physiologie des Blutes. Dissert. Dorpat, 1892.
 28. Alex. Schmidt. Zur Blutlehre. Leipzig 1892. Verlag v. J. C. W. Vogel.
-

Eigene Versuche.

I. Versuchsreihe.

Intravenöse Injektionen von Cytoglobin.

Vor mir haben schon v. Rennenkampff²⁴⁾ und Kollmann²⁵⁾ Cytoglobininjektionen ausgeführt. Das Versuchsthier war, wie auch bei mir, die Katze. In seinem ersten Versuche injicirte v. Rennenkampff, aus Unkenntniss der Wirkung, auf's Gerathewohl 0,44 Cytoglobin pro Kilo Körpergewicht; Tod nach 26'; 2 inzwischen abgenommene Blutproben zeigten, gegenüber einer vor der Injection abgenommenen, steigenden vitalen Fermentgehalt, sinkendes Fibrinprocent und Verlangsamung der Gerinnung. Da diese hohe Dosis sich als so toxisch erwiesen hatte, injicirte v. Rennenkampff nunmehr nur 0,1 und 0,05 Cytoglobin pro Kilo, von der Anschauung ausgehend, dass ein globulinlieferndes Injectionsmaterial die Faserstoffmenge des Aderlassblutes erhöhen müsse. Der Erfolg war aber: verringerte Fibrinmenge, erhöhte Gerinnungsgeschwindigkeit, erhöhter vitaler Fermentgehalt und massenhafter Leucocytenzerfall (in Versuch II waren in 1 Stunde über 98% des Normalwerths zu Grunde gegangen). Kollmann fand nach Injection von 0,03 Präglobulin pro Kilo dieselben Erscheinungen; nach einiger Zeit überschritt dann das Fibrinprocent die

Norm, was v. Rennenkampff auch (aber nur bei Injection der kleineren Dosis) nach $\frac{1}{2}$ Stunde etwa eintreten sah. Um die Wirkung des mitinjicirten Wassers zu controliren, stellte Kollmann Injectionsversuche mit H_2O und $NaCl$ -Lösungen an; das Resultat war ebenfalls: Gerinnungsbeschleunigung, Erhöhung des vitalen Fermentgehaltes und Herabgehen der Fibrinziffer, die dann nach einiger Zeit die Norm überschritt. Der Leucocytenzerfall war aber relativ unbedeutend, so dass dieses Moment als einzige charakteristische Wirkung des Cytoglobin und Präglobulin auf das Blut nachblieb. Der Gesamtoorganismus litt aber dabei erheblich, nach H_2O -Injection jedoch nur unbedeutend. Kollmann fand an 2 Katzen, die er, nach Injection von 0,03 Präglobulin pro Kilo, eingehender beobachtete, folgendes: Bei anfänglich, ausser durch Diarrhoe, scheinbar nicht gestörtem Wohlbefinden, zeigte sich in den nächsten Tagen äusserste Depression, Nahrungsverweigerung und 3 Tage hindurch Temperatursteigerung um 2° , bis sogar 4° C. Diese beiden Thiere blieben aber am Leben, während die Mehrzahl der Versuchsthiere Kollmann's und v. Rennenkampff's zu Grunde gingen. Da aber der zur Untersuchung der Blutveränderungen nothwendige Blutverlust in diesen Fällen ein nicht unbedeutlicher war, habe ich in der Hälfte meiner Versuche, den Katzen kein Blut abgenommen, um die Wirkung grösseren Dosen des Cytoglobin auf einen ungeschwächten Organismus festzustellen. In den übrigen Fällen entnahm ich den Versuchsthiere je etwa 6 Cbcm. in längeren Zwischenräumen, um im Serum, das in 2—5 Stunden schon in genügender Menge erhalten werden konnte, die Schnelligkeit der Umbildung des Cytoglobin

im Organismus verfolgen zu können. Nach Injection von 0,1 und 0,05 Cytoglobin pro Kilo fand v. RENNENKAMPFF den in der Einleitung erwähnten Uebergangskörper vom Cytoglobin, resp. Präglobulin zum Paraglobulin noch nach $\frac{1}{2}$ —1 Stunde, nachher nicht mehr; nach den Präglobulininjectionen KOLLMANN'S schwand er viel schneller, in ein paar Minuten schon. Die Thatsache, dass der Uebergangskörper im Organismus so lange nachweisbar ist, ist höchst auffallend, da ein dem procentischen Gehalt des circulirenden Blutes an Cytoglobin (nach Injection von 0,1—0,05 pro Kilo) entsprechender Cytoglobinzusatz zum Aderlassblut, die Gerinnung desselben kaum verlangsamt und bis zur beendeten Gerinnung so vollständig assimiliert wird, dass nachher vom Uebergangskörper im Serum keine Spur wahrgenommen werden kann. Die Umbildung des Cytoglobin ist also im circulirenden — gegenüber dem absterbenden Aderlassblut gehemmt. Dieses zeigt sich darin noch mehr, dass der besprochene Uebergangskörper im Serum der nach der Injection entnommenen Proben jetzt lange persistirt, während er im circulirenden Blute, wie erwähnt nach spätestens einer Stunde verschwunden war. Im Aderlassblut war also die reactive Unfähigkeit einer raschen Paraglobulinbildung fixirt, im Organismus wurde die Ursache dieser Impotenz in kurzer Zeit beseitigt.

Ich wende mich jetzt meinen Versuchen zu. Das Cytoglobin gewann ich aus frisch vom Schlachthause gehaltenen, entfetteten Lymphdrüsen vom Rinde. Das eine Mal wurden diese, einfach zerkleinert, benutzt, das andere Mal ihr nach dem Zerkleinern durch die Muskelpresse gewonnener Saft centrifugiert, und der, fast nur

aus Zellen bestehende Bodensatz gesammelt. Beide Portionen wurden in das je etwa 15-fache Volum Alcohol von 96 % gebracht, bei häufigem täglichen Durchschütteln wurde der Alcohol 3 mal nach je 3—4 Tagen erneuert; dann wurde filtrirt, 3 mal mit 96 %, 3 mal mit absolutem Alcohol, und 4 mal mit Aether nachgespült. Die so behandelte Masse wurde dann über Chlorcalcium getrocknet, und dann jedesmal 6,0 Gramm der Substanz mit 80 ccm Wasser verrührt, nach 24 Stunden filtrirt, das Filtrat in der Luftpumpe über H_2SO_4 auf etwa 10 ccm eingeengt, und dann in das 10-fache Volum absoluten Alkohols filtrirt. Der weisse flockige Niederschlag wurde nach 2—10 Tagen, wie vorhin der Zellbrei, mit Alcohol und Aether gereinigt und über Chlorcalcium getrocknet.

Ich gewann aus den zerkleinerten Lymphdrüsen etwa 13%, aus den centrifugirten Zellen fast 24% Cytoglobin; in beiden Fällen war lange nicht alles Cytoglobin extrahirt (Demme gewann aus Lymphdrüsenzellen im Mittel etwa 27,81%). Bei der ungemeinen Fäulnissfähigkeit des Cytoglobin ist aber die Extractionszeit von 24 Stunden in keinem Falle zu überschreiten, und grössere Wassermengen konnte ich aus anderen Gründen nicht anwenden. Nach Alex. Schmidt bietet das Cytoglobin zum Mindesten den Schimmelpilzen einen unvergleichlich besseren Nährboden, als jedes Eiweiss. Mein Cytoglobin war ein weisses, leicht lösliches Pulver; die Lösung reagirte neutral, sie war nicht vollkommen klar, sondern opalisirte kaum merklich, dabei hatte sie einen Stich in's Gelbliche.

Meine 12 Versuchsthiere waren Katzen, denen ich 0,2—0,4 Cytoglobin pro Kilo Körpergewicht in, je nach

der Grösse der Thiere, 10—15 ccm. 0,6—0,8% NaCl-Lösung in die Vena jugularis externa injicirte. Unter diesen habe ich dreien ein paar Minuten nachher 0,2—0,4 Natr. carb. pro Kilo ebenfalls intravenös injicirt. Sechs Katzen nahm ich Blutproben ab. Es folgen die Versuche:

I. Katze = 1,96 Kgr. erhält 0,4 Cytoalbumin pro Kilo.

Eine Blutprobe vorher abgenommen gerinnt nach 9'.

10^b 9'—10^b 10' Injection von 0,4 Cytoalbumin pro Kilo.

10^b 11'— I. kranke Blutprobe gerinnt nach 5'

10^b 33'— II. » » » » 3³/₄'

11^b 41'— III. » » » » 2³/₄'

Die Gerinnung der nach der Injection entnommenen Blutproben war also durchweg beschleunigt, im Vergleich zur Normalprobe.

Die Blutproben betragen etwa je 5—6 Cbcm; für die folgenden Versuche gilt dasselbe. Ebenso wurde jedes Mal bald nach der Gerinnung das Fibrin mit einem Platindraht von Glase abgelöst, um die Contraction desselben zu ermöglichen und Serum zu gewinnen, — was schon nach 2—5 Stunden möglich war; das Verhalten der Sera Essigsäure gegenüber, will ich am Schluss der 6 ersten Versuche besprechen; ebenso den Sectionsbefund, da er ein durchaus einheitlicher war. Die Katze fing schon während der 1' dauernden Injection an sich, soweit es ihr die Fesseln gestatteten, hin und her zu werfen, nachher folgten Convulsionen, Puls und Respiration waren dabei beschleunigt, letztere mühsam, hin und wieder schrie sie kläglich. Losgebunden, kroch das Thier matt in eine Ecke, den Kopf offenbar absichtlich vom Tageslicht abwendend. Die Pupillen, waren nicht merk-

lich erweitert. Wasser verschmähete sie anfangs, musste aber doch später geleckt haben, wie der Mageninhalt zeigte. Am nächsten Morgen wurde sie todt vorgefunden.

Ich will hier noch einschalten, dass ich die Blutproben, wie überhaupt stets, der Carotis entnahm.

II. Katze = 2,59 Kgr. — 0,4 Cytoglobin pro Kilo.

Eine Blutprobe, vor der Injection abgenommen, gerinnt nach $2\frac{1}{2}'$.

11^h 20' 12''—11^h 21'. Injection = 48 Sec. Dauer.

11^h 22'— I. kranke Blutprobe, gerinnt nach 18'

11^h 44'— II. » » » » $2\frac{1}{2}'$

12^h 52'—III. » » » » 22'

Die Gerinnungsverlangsamung der ersten Probe, ist wohl als directe Cytoglobinwirkung aufzufassen, die der 3-ten als eine secundäre Blutreaction.

Gleich nach der Injection war die Athmung erschwert, dazwischen schrie sie kläglich, dann warf ich sie hin und her, zwei mal erfolgten Convulsionen. Losgebunden liegt sie regungslos da, ein paar Versuche sich fortzubewegen missglückten, $5\frac{1}{2}$ Stunden nach der Injection war sie todt. Die Section erfolgte, der eingetretenen Dunkelheit halber, erst am zweiten Tage.

III. Katze = 2,75 Kgr. — 0,4 Cytoglobin pro Kilo.

Eine vor der Injection abgenommene Blutprobe gerinnt in 11'.

11^h 1' 30''—11^h 2'. Injection = $\frac{1}{2}$ Minute dauernd.

11^h 3'— I. kranke Blutprobe, gerinnt nach $2\frac{1}{2}'$

11^h 25'— II. » » » » $2\frac{3}{4}'$

12^h 33'—III. » » » » 11'—, später zeigte sich jedoch eine Nachgerinnung.

Wie im vorigen Versuch, trat auch hier, nach einer Periode der beschleunigten Gerinnung, Gerinnungsverlangsamung auf, als secundäre Cytoglobinwirkung.

20' nach der Injection kurzdauernde Convulsionen; nach weiteren 10' Opisthotonus, — Puls und Respiration steigen von 150, resp. 60, beide auf 170 und halten sich einige Minuten synchron; bald darauf Rückkehr annähernd zur Norm. — Losgebunden liegt sie apathisch da.

Tod — über Nacht, nach jedenfalls mehr als 10 Stund.

IV. Katze = 2,5 Kgr. — 0,4 Cytoglobin pro Kilo.

Vor der Injection gerinnt eine Blutprobe in $4\frac{1}{2}'$.

12^h 32'—33'—Injection der Cytoglobinlösung.

12^h 34'— I. kranke Blutprobe, gerinnt nach $1\frac{3}{4}'$

12^h 54'— II. » » » » 1'

2^h 8'—III. » » » » 11'

2^h 35'—IV. » » » » 2'

2 Stunden nach der Injection war also die Periode der Gerinnungsverlangsamung überwunden.

Der Tod erfolgte über Nacht, nach jedenfalls mehr als 10 Stunden.

V. Katze = 1,8 Kgr.—0,35 Cytoglobin pro Kilo.

7^h 13'—7^h 15' — Injection.

7^h 16 $\frac{1}{2}'$ — I. kranke Blutprobe, gerann nach 10'

7^h 45' — II. » » » » 2 $\frac{1}{2}'$

8^h 18' —III. » » » » 1 $\frac{1}{2}'$

8^h 49' —IV. » » » » 2'

2 Stunden nach der Injection begannen forcirte Inspirationen; ich wollte noch eine Probe nehmen, erhielt aber kein Blut mehr; das Thier lag im Verenden; bei

dem geringen Gewicht dieser Katze, war hier wohl der Blutverlust verhängnissvoll geworden; er betrug 20 bis 25 ccm. Die Angaben über die Blutmenge der Katzen schwanken; Einige nehmen sie zu $\frac{1}{13}$ des Körpergewichts an, Andere zu $\frac{1}{21,5}$; im letzteren Falle hätte der Blutverlust etwas über 25 % betragen. An Symptomen war ausser etwas erschwerter, verlangsamter Respiration bis zu den letzten dyspnoetischen Symptomen nichts Auffälliges bemerkbar gewesen.

VI. Katze = 2,3 Kgr. — erst 0,2 Cytoglobin pro Kilo — dann Na-carbonat.

3^h 46'—3^h 47' Injection der Cytoglobinlösung.

3^h 50'— I. kranke Blutprobe, gerann nach 25'

3^h 51'—3^h 51 $\frac{3}{4}$ ' Injection von 7 ccm. 6,4 $\frac{0}{10}$ -iger

Na-carbonatlösung = fast 0,2 pro Kilo
bald nachher Convulsionen.

4^h 24'— II. kranke Blutprobe, Gerinnung nach 2'

4^h 59'—III. » » » » 1'

Losgebunden, zeigte das Thier keinerlei merkbare Störungen des Wohlbefindens, nur die Herzaction war beschleunigt, die Respirationsfrequenz hielt sich constant auf 28 pro Minute. Das Thier blieb am Leben; ausser geringer Diarrhoe und etwas Mattigkeit schien es überhaupt keine üblen Folgen davongetragen zu haben. Da ich erst bei diesem Versuch bemerkte, dass die Temperatur der Katzen in der auf dem Operationstisch aufgespannten Lage in kurzer Zeit bedeutend sinkt (wie ich später sah in $\frac{1}{2}$ Stunde um 2 Grad in 1 bis $1\frac{1}{2}$ Stunden sogar bis zu 4 Grad) so haben meine bisherigen T⁰-messungen wenig Werth. Ich fand die T⁰ jedesmal

bald nach der Injection schon unter 36 Grad, bei den Katzen I—V fand ich auch nach mehreren Stunden keine T^o Erhöhung, die Katze VI zeigte nach 10 Stunden 39,2°. Die T^o wurde im Rectum gemessen. Birk fand bei Hunden, nach 1/2-stündigem Aufgebundensein auf dem Operationstisch in 2 Versuchen T^o-steigerung um 1/10 resp. 3/10 Grad Celsius, bei gleichzeitiger bedeutender Erhöhung des vitalen Fermentgehaltes. Wo bei meinen späteren Versuchen an Katzen die Folgen der Injection keine sehr schädigenden waren, wurde der starke Wärmeverlust bald wieder ausgeglichen, so dass ich doch, wenn ich meinen nächsten Cytoglobinversuch mit in Betracht ziehe, wenigstens das Ausbleiben des nachfolgenden Ausgleiches einem T^o-erniedrigenden Einfluss des injicirten Cytoglobin zuschreiben darf. Da durch eine starke Wärmeausstrahlung die Widerstandskraft der Katzen herabgesetzt werden mag, bedeckte ich sie von nun an für die ganze Zeit, die sie auf dem Operationstisch gefesselt verbrachten, mit einem Tuch.

Bei der Untersuchung des Serums 3—5 Stunden nach der Injection, fand ich häufig die bei Katzenblut auch von Anderen oft beobachtete Trübung desselben bei der Neutralisation, resp. eben beginnenden sauren Reaction nach Essigsäurezusatz im Serum der vor der Injection den Thieren entnommenen Proben; der geringste Säureüberschuss löste aber stets diese Globulin-ausscheidung.

Die erste kranke Blutprobe war 3 mal eine Minute, ein mal 3/4 Min., — ein mal 2 1/2 Min. und einmal 3 Min. nach Schluss der Injection abgenommen worden. In den beiden letzten Fällen (K. V und VI) und bei K. II war die Gerinnung verzögert, in den 3 andern Fällen beschleunigt.

Der Neutralisations niederschlag war stets sehr bedeutend, und löste sich erst nach Zusatz grosser Mengen 60%iger Essigsäure, selten bis zu völliger Klärung, meist nur bis zur Opaleszenz; aber er löste sich doch jedes Mal, das Cytoglobin war also wahrscheinlich schon 1 Minute nach der Injection als solches nicht mehr im Blute vorhanden. Bei dem erwähnten reactiven Verhalten des Organismus ist es unwahrscheinlich, dass das Cytoglobin erst extra corpus bei dazu viel niedrigerer T⁰ ungewandelt worden sei. Die übrigen Proben zeigten, je später sie dem Thiere entnommen waren, eine um so leichtere Löslichkeit des Uebergangskörpers im Ueberschuss der Säure, doch enthielten auch die spätesten Proben (Katze IV — 122 Min. nach der Injection) noch den Uebergangskörper.

Bei den 4 ersten Katzen fand ich bei der nach 24 Stunden erfolgenden Section, noch Trübung des Herzblutes nach Essigsäurezusatz, die sich nicht so leicht löste, wie dies in Serum normalen Katzenblutes der Fall zu sein pflegt. Möglich ist es, dass dies noch Residuen des injicirten Cytoglobin waren, es könnte aber auch, in Folge der dadurch gesetzten reactiven Veränderung des Blutes, die Umbildung der Zellausscheidungen gleichfalls gehindert sein, so dass letztere in quasi unfertiger Form im Blute angetroffen wurden. Ich komme auf diesen Punkt später noch einmal zurück.

Die bei der letzten Katze nach der Natr. carb.-Injection entnommenen Proben zeigten eine leichtere Löslichkeit und geringere Trübung nach Essigsäurezusatz, aber auch die nach 71 Minuten entnommene letzte Probe wies noch nicht ganz normale Verhältnisse auf; eine beschleunigte Umbildung des Cytoglobin war aber, wenn

ich v. Rennenkampff's Versuche mit viel kleineren Dosen betrachte, unzweifelhaft vorhanden. Untersuchte ich die Sera meiner Katzen am II. Tage in derselben Weise, so fand ich einen geringen Fortschritt in der Assimilation des Uebergangskörpers, der aber relativ in den früheren Proben ein grösserer war; verständlich ist das bei der Annahme, dass das Organismus erst allmählig die Hemmungen voll ausbildet, so dass die letzten Proben am unfähigsten waren den Uebergangskörper zu assimiliren, trotzdem sie davon am wenigsten enthielten.

Die Section der 5 ersten Katzen, mehrere Stunden nach dem Tode ausgeführt, ergab: Das Blut, bis auf ein paar weisse Fibrinfäden im linken Ventrikel und den Lungengefässen, flüssig, gerinnt rasch an der Luft. Linker Ventrikel — zahlreiche subendocardiale Ecchymosen und Sugillationen, besonders der Trabekeln; rechter Ventrikel: nur vereinzelte kleinere Ecchymosen; Lunge: vereinzelte, kleine, subpleurale Ecchymosen, etwas Emphysem; beides bei allen Thieren, (Katze V. zeigte bucklige, emphysematöse Hervortreibungen und multiple Marmorirung der Lunge durch Extravasate). Intestinaltractus: multiple punct- und streifenförmige Röthungen der Mucosa in der Ileocoecalgegend und dem oberen Abschnitt des Colon; im Dünndarm weniger, im Magen stellenweise wieder mehr hervortretend; Nieren hyperämisch; Milz gleichfalls. (Bei Katze I mehrere subperitoneale Blutungen, — die grösste tief in's Parenchym hineinreichend). Leber und Pancreas — nichts Abnormes. Blase meist contrahirt, leer, Schleimhaut blass, zeigte ein paar Mal Ecchymosen.

Sechs Katzen injicirte ich Cytoglobin, ohne ihnen später Blut abzunehmen, darunter 2-en nachher Na-carb. Die Dosis betrug 2 Mal 0,4, — 1 Mal 0,35, — 2 Mal 0,3, — 1 Mal 0,2 Cytoglobin pro Kilo Körpergewicht.

VII. Katze = 2,28 Kgr. — 0,4 Cytoglobin pro Kilo in 10 % Lösung. (Bei den übrigen Katzen betrug die Concentration der injicirten Lösungen 6—7 %). Injectionsdauer = 3 Min.

Keine Erscheinungen; — losgebunden macht sie einen ganz gesunden Eindruck; leckt Milch und frisst Fleisch. Die T° betrug $\frac{1}{2}$ Stunde nach der Injection gemessen $37,8^{\circ}$. II. Tag erscheint sie matter und verschmäht das Futter. T° Vormittags $39,4^{\circ}$, Nachmittags $40,2^{\circ}$ — Gurren im Leibe, After feucht, sonst keine Spuren von Diarrhoe. III. Tag. Nachmittag $T^{\circ} = 37,5^{\circ}$; sie frisst wieder und ist ganz munter. IV. Tag Heisshunger. Die Nähte werden entfernt, Heilung per primam, — sie bleibt gesund.

VIII. Katze = 1,8 Kgr., mager, schwächlich, 0,4 pro Kilo, Injectionsdauer = $4\frac{1}{2}$ Min. Respiration erschwert, Frequenz wie vor der Injection etwa 24 pro Minute. Losgebunden, liegt sie eine Zeitlang bewegungslos, erhebt sich dann, taumelt, fällt ein paar Mal hin, erhebt sich wieder, um sich endlich ruhig hinzulegen; nach 10' Diarrhoe, wiederholt sich mehrfach, zuletzt Blutspuren; $\frac{1}{2}$ Stunde nach der Injection Erbrechen, das später 2 Mal wiederkehrt. Die Respirationfrequenz steigt nach 20 Minuten etwa auf 100, sinkt dann bis 80, und hält sich so eine Zeitlang. Nach 1 Stunde hat sie sich scheinbar wieder erholt. Die T° betrug vor der Injection $37,4^{\circ}$ C., nach 5 Stunden $30,5^{\circ}$, Pfoten kalt, sie liegt regungslos da, ruhig und tief athmend. Temperatur 2 Stunden

später = $28,2^{\circ}$; sie wird in eine warme Ofennische gebracht und lebte noch mindestens 2 Stunden, am nächsten Morgen wird sie todt vorgefunden. Section: linker Ventricel — subendocardiale Ecchymosen; Darmschleimhaut überall hochroth mit röthlichem, schleimigen Inhalt; in den übrigen Organen nichts Auffallendes. Bei dieser Katze war von vornherein nicht viel Widerstandskraft zu erwarten.

IX. Katze = 1,8—0,3 pro Kilo in $2\frac{1}{2}$ Min. injicirt; sie schreit dabei. T° vor der Injection = $38,9^{\circ}$, — $\frac{1}{2}$ Stunde nach der Injection = $34,8^{\circ}$; sie macht dabei aber einen vollkommen gesunden Eindruck und leckt dargebotene Milch. Nach 5 Stunden T° = $39,5^{\circ}$. Am zweiten Tage bewegt sich die T° zwischen $38,0^{\circ}$ und $39,0^{\circ}$; sie schläft viel, sonst absolut keine Krankheitserscheinungen. Wundheilung per primam. Bleibt am Leben.

X. Katze = 1,95. 0,2 pro Kilo; während der Injection schreit sie kläglich und wirft sich hin und her; später keine Symptome von Unwohlsein; die T° sank von $39,3^{\circ}$ rasch auf $37,0^{\circ}$, und hielt sich so mindestens 3 Stunden. II. Tag — T° Abends = $40,1^{\circ}$ —. III. Tag T° Vormittags = $39,2^{\circ}$, Abends = $40,4^{\circ}$; IV. Tag T° Vormittags = $40,0^{\circ}$; V. Tag T° Vormittags = $39,4^{\circ}$. Wundheilung per primam. Die Katze bleibt am Leben; in den ersten Tagen war sie etwas matt.

XI. Kater = 3,28 Kgr. — 0,3 Cytoglobin pro Kilo; 7' später Injection von 0,28 Na-Carbonat pro Kilo in 7,8 % iger Lösung in $2\frac{1}{2}'$.

Nach der 2-ten Injection wirft die Katze sich unruhig hin und her; Respiration beschleunigt. Nach dem Losbinden zeigt sie sich matt und kriecht in eine dunkle Ecke des Zimmers. Respiration jetzt ruhig; bald tritt Diarrhoe ein. Die T° schwankte, 3 Mal gemessen, zwischen $37,5^{\circ}$ und $37,6^{\circ}$; vor der Injection betrug sie $37,7^{\circ}$. II. Tag — Diarrhoe stärker; sie ist matt und verschmätzt das Futter. T° Vormittags = $39,7^{\circ}$ — Abends = $38,4^{\circ}$; die Diarrhoe nimmt ab. III. Tag Vormittags T° = $39,5^{\circ}$. An einer Nathstelle hat sich ein kleiner Hautabscess gebildet, der in 2 Tagen ausheilt. Das Thier bleibt am Leben.

XII. Kater = 3,1 Kgr. — 0,4 Cytoglobin pro Kilo — 8 Minuten später 15 Cbcm. 8 % Na-Carbonatlösung = fast 0,4 pro Kilo; sie zuckt ein paar Mal auf — Tod 3' später.

Section folgt unmittelbar darauf: subendocardiale Echymosen im linken Ventrikel, — subperitoneale Echymosen der Niere und Milz. Dünndarm — röthliche Streifung der Mucosa. Lunge — schwarzroth gefleckt; eine Lungenarterie in ihrem ganzen Verlaufe thrombosirt. Im rechten Herzen ein paar kleine Gerinnsel, — sonst Blut überall flüssig, Gerinnung extra corpus sehr verschleppt. Aus der Vena cava inferior gewann ich eine grössere Blutmenge; ihr Fibringehalt betrug $0,192\%$; vor der Injection bestimmte ich in einer in 4' gerinnenden Blutprobe den Fibringehalt zu $0,247\%$, also war die Fibrinziffer um etwa 24% dieses Werthes nach der Injection gesunken. Das Serum der 2-ten Blutprobe gab, mit Essigsäure versetzt, eine vergleichsweise leichter lösliche und geringere, aber absolut immerhin recht be-

trächtliche Trübung. Von vornherein lässt sich nicht entscheiden, woran die thrombosirende Wirkung lag, ob sie durch die Verbindung von Cytoglobin und Na-Carbonat, oder durch letzteres allein hervorgerufen wurde.

Ich hatte vorher einer Katze 0,4 Na-carbon. pro Kilo in 10,5 %-iger Lösung im Laufe einer Minute intravenös injicirt. Dieses entsprach etwa einer Erhöhung ihrer Blutalkalescenz um 0,2 %. Während der Injection — Schreien und heftige Bewegung, nachher vollkommene Ruhe; Puls = 100 pro Minute und mehr, — Respiration constant = 28. T° bleibt auf $39,1^{\circ}$; sie ist matt; Kollern im Leibe, II. Tag $T^{\circ} = 39,0$ — keine Krankheitserscheinungen; sie frisst ihr Futter und leckt Milch. III. Tag $T^{\circ} = 41,8^{\circ}$ C. — starke Diarrhoe — am nächsten Morgen ist sie todt. Bei der Section, deren Resultat im Uebrigen negativ war, zeigte sich Vereiterung der Halswunde, die an den Gefässscheiden sich weiter verbreitet hatte. Die Todesursache war hier wohl die Eiterung; bei aseptischem Wundverlauf wäre sie wahrscheinlich am Leben geblieben. So weit man nach einem Versuche urtheilen kann, scheint die Verbindung von Cytoglobin und erhöhter Blutalkalescenz im vorletzten Versuche das Todbringende gewesen zu sein; da nun extra corpus Erhöhung der Alcalescenz die Umbildung des Cytoglobin zu Paraglobulin beschleunigt, sollte man meinen, dass die gar zu schnelle Paraglobulinbildung, die im Organismus, wie der lange Zeit nachweisbare Uebergangskörper zeigt, gehemmt ist, — dass sie gerade dem Organismus besonders schädlich sei. Wenn auch eine schädliche Wirkung der Globulinreihe a priori anzunehmen ist, da sie ja nach Alex. Schmidt Zellaus-

scheidungen vorstellen, also als Product der regressiven Metamorphose aufzufassen sind, so repräsentirt doch das Paraglobulin normalerweise einen so beträchtlichen Bestandtheil des Blutes, dass die obige Annahme über die so bedeutende, schädliche Wirkung des Paraglobulin doch einer Bestätigung bedurfte. Aus dem Grunde ging ich zu Paraglobulininjectionen über.

Werfe ich einen Rückblick auf meine Cytoglobinversuche, so überrascht es vor Allem, dass eine Katze, bei intacter Blutmenge, sogar 0,4 Cytoglobin pro Kilo vertragen hatte; die anderen, denen Blutproben abgenommen waren, gingen sämmtliche zu Grunde, wie auch die eine, die 0,35 Cytoglobin pro Kilo erhalten hatte. Bei 0,3 pro Kilo starb die eine, schwächliche, die andere blieb am Leben, wie auch eine 3te, die nachher Na-Carbonicum erhielt. Bei 0,2 pro Kilo blieben beide Katzen am Leben, die eine trotz Blutverlust. Eine solche Toleranz gegen Cytoglobin, war nach den Versuchen von Rennenkampff's und Kollmann's nicht zu erwarten gewesen, es hat also die begleitende Anämie eine grössere Bedeutung gehabt, als angenommen worden war.

Dass die Gerinnung der Blutproben nach der Injection meist beschleunigt war, hat nichts Auffallendes, da durch den massenhaften Leucocytenzerfall zymoplastische Substanzen frei werden, die ja die gerinnungshemmende Wirkung des Cytoglobin paralysiren. Da im Vollblut des Pferdes etwa 3⁰/₁₀ Cytoglobin erforderlich sind, um dasselbe permanent flüssig zu erhalten, im leucocytenhaltigen c. 2⁰/₁₀, und im zellfreien Plasma nur 1⁰/₁₀, so

schliesst Alex. Schmidt, dass das Cytoglobin den rothen Blutkörperchen zymoplastische Substanzen entziehe. Mit der Annahme einer Alteration auch der rothen Blutkörperchen durch Cytoglobin steht in Einklang, dass ich ein paar Mal, am Tage nach der Injection, das Serum der kranken Proben Hb-haltig fand, während das der Normalprobe farblos war.

Auch das Allgemeinbefinden derjenigen meiner Thiere, die am Leben blieben, war auffallend wenig alterirt. Nicht einmal Mattigkeit und Somnolenz waren jedesmal erkennbar, trotzdem die Temperatur anfänglich, als Zeichen eines darniederliegenden Stoffwechsels, herabgesetzt war, und, wenn der Tod erfolgte, auch blieb, um sich nach Injection kleiner Dosen, schon am ersten Tage, nach grossen Dosen, erst am zweiten Tage, über die Norm zu erheben. Doch kam es nie zu so bedeutenden Temperatursteigerungen, wie Kollmann sie nach Präglobulininjection beobachtete (-4° C.). Das Präglobulin hatte überhaupt viel schwerere Erscheinungen hervorgerufen, als das Cytoglobin, trotzdem, oder vielleicht gerade weil es dem Pagaglobulin sehr viel näher steht. Der Uebergangskörper schwand auch nach Präglobulininjectionen, wie erwähnt, schon in paar Minuten, während ich ihn 2 Stunden nach der Injection von Cytoglobin noch im Blute fand, und ihn, wo der Tod erfolgte, sogar bei der am nächsten Tage erfolgenden Section noch im Herzblute nachweisen konnte. Ich habe aber schon auf die Möglichkeit hingewiesen, dass der Uebergangskörper im Leichenblut nicht vom injicirten Cytoglobin stamme, sondern von nicht genügend umgebildeten Ausscheidungen der Zellen, und knüpfe hier wieder daran an.

Normaler Weise findet sich nach Alex. Schmidt der Uebergangskörper im Blute nicht, geschweige denn Spuren von Präglobulin oder gar Cytoglobin. Unter abnormen Verhältnissen könnte dieses aber vielleicht stattfinden.

Ich hatte einem Hunde ein paar Tage nach der ersten, eine zweite Peptoninjection gemacht, und ihm beide Male beträchtliche Blutmengen abgenommen; beim zweiten Male senkten sich die rothen Blutkörperchen in ein paar Stunden bis zu etwa $\frac{1}{5}$ des ganzen Blutvolums. Da ich vermuthete, dass ein so hochgradig verdünntes Blut des Vermögens verlustig gegangen sein könnte die Zellausscheidungen mit der normalen Geschwindigkeit umzubilden, versetzte ich das Plasma mit Essigsäure. Es entstand eine schwere Trübung, die zu einem bedeutenden Niederschlage führte, der sich trotz eines beträchtlichen Zusatzes von Acid. Acet. 60% nur theilweise löste. Da man diese Beobachtung nicht eo ipso auf andere Verhältnisse übertragen kann, stellte ich an 2 Katzen Versuche speciell zur Entscheidung dieser Frage an. Im Hunde hätte ich aber wahrscheinlich ein geeigneteres Object gehabt, da er Blutverluste besser verträgt. Ich entnahm der Carotis meiner Katzen in Pausen von etwa 20 Min. jedesmal ungefähr $\frac{1}{8}$ der präsumtiven, ursprünglichen Blutmenge, — diese zu $\frac{1}{13}$ des Körpergewichtes angenommen, — und untersuchte ihr Serum auf ihr Verhalten gegen Essigsäure. Da sich bei den Katzen sehr schnell anämische Symptome einstellen, injicirte ich ihnen, bei den ersten Anzeichen derselben, erwärmte, 0,75 %-ige NaCl-Lösung in die Bauchhöhle, und zwar zwei mal je 20 ccm. Nur so kam ich bis zu 4

Blutabnahmen. Bei der einen Katze war das Resultat ein negatives, das andere Mal stiess ich in der letzten Blutprobe auf einen im Ueberschuss der Säure zum Theil schwer löslichen Niederschlag. Die anderen Proben leiteten durch ihr Verhalten sowohl hierin, als auch in den anderen, gleich zu erwähnenden Punkten vom Normalblut bis zur letzten Probe allmählig hinüber. Der gradatim abnehmenden Alkalescentz wegen trat die Neutralisationstrübung in jeder folgenden Probe früher auf, war aber in Folge der zunehmenden Blutverdünnung jedesmal, absolut genommen, geringfügiger. Giebt man, nach fast bis zur Klärung gehenden Essigsäurezusatz, dem Rest der Trübung Zeit, sich am Boden zu sammeln, so entgeht er einem nicht. Mikroskopisch zeigte der Niederschlag nicht Spuren einer Organisation; so weit ich beobachten konnte, werden auch isolirte Leucocyten von Essigsäure ohne Rest gelöst, so dass ich wohl eine Verwechslung des fraglichen Niederschlages mit Leucocytenrümmern ausschliessen darf. Ich habe ferner mehrere Katzen und ein paar Hunde, die nach meinen Injectionen am Leben geblieben waren, ein paar Tage nachher, in der Art portionsweise entblutet, und in etwa $\frac{1}{4}$ der Fälle ein positives Resultat erzielt, d. h. in jeder folgenden Probe eine erschwerte Löslichkeit des Präcipitats erzielt.

Es erscheint mir wahrscheinlich, dass zum mindesten ein grosser Theil der Zellausscheidungen nicht direct in's Blut, sondern stets zunächst in die Lymphe gelangt, und auf dem langsamen Wege zum Blut noch Zeit hat durch Lymphplasma und Leucocyten weiter verändert zu werden. Wenn dieses von der Globulinausscheidung der Zellen

gilt, so wird es verständlich, dass unter normalen Bedingungen der «Uebergangskörper» im Blute nicht angetroffen wird; die Untersuchung der Lymphe müsste aber dann mehr Aussicht bieten seine Existenz nachzuweisen. Ich kam nicht dazu diesen Versuch auszuführen, fand aber in Landois's Lehrbuch der Physiologie (V. Auflage 1877) pag. 378 die Angabe, das Lymphserum enthalte 0,9% durch Ansäuern ausfällbares «Alkalbuminat». Sollte dieser Körper nicht mit Alex. Schmidt's Uebergangsstufe vom Präglobulin zum Paraglobulin identisch sein?

II. Versuchsreihe.

Intravenöse Injectionen von Paraglobulin.

Das Paraglobulin stellte ich mir nach der im hiesigen physiologischen Institute üblichen Methode dar, indem ich das 1—2 Tage nach der Blutgewinnung vom Blutkuchen abgehobene Rinderserum mit Essigsäure neutralisirte, und mit dem 12—15-fachen Volum H_2O versetzte. Nach 24 Stunden, oder früher wurde decantirt, der etwas gelbliche Niederschlag, nach Zusatz von etwas H_2O in dem Minimum von zugefügtem Normal-NaOH gelöst, und nach dem Neutralisiren mit Essigsäure, wieder H_2O bis zum früheren Volum ergänzt; diese Reinigungsprocedur wurde noch 2 Mal wiederholt. Der nach 4-maliger Fällung erhaltene Niederschlag wurde auf dem Filter gesammelt, und durch 1—2 Mal nachgegossenes Wasser noch weiter gereinigt. Das Filtriren ging sehr langsam von Statten. Das so erhaltene Paraglobulin war weiss, mit einem Stich in's Bläuliche; es wurde mit einem Platinspatel vom Filter abgeschabt, erhielt, nach

Hinzufügung von etwas H_2O , einen NaCl-Gehalt von 0,6 bis 0,8%, und wurde, nachdem es durch Schütteln in der Flüssigkeit möglichst fein vertheilt worden war, zur Injection verwandt. Die Ausbeute betrug 0,4—0,6% vom Serum.

Der procentische Gehalt meiner Emulsionen an Paraglobulin wurde nach 3-tägigem Trocknen von 2—3 ccm. der Emulsion, die vorher im Wasserbade eingedampft wurden, im Thermostaten, bestimmt. Vorher erfolgte am ersten Tage eine vorläufige Trockenrückstandsbestimmung, um die zu injicirende Menge annähernd bestimmen zu können.

Meines Wissens ist S. Kröger²⁷⁾ bisher der Einzige gewesen, der intravenöse Injectionen von Paraglobulin ausgeführt hat; die angewandte Dosis betrug 1 Mal 0,1, sonst 0,02—0,06 Gramm Paraglobulin pro Kilo Körpergewicht. Kröger fand: Sinken der Leucocytenziffer, Beschleunigung der Gerinnung und Herabgehen des Fibrinprocentes, das sich bald wieder hob, ohne aber die Norm zu überschreiten. Fibrinogen (Metaglobulin), in derselben Dosis injicirt, wirkte ebenso. Wir begegnen hier derselben Erscheinung wie nach Injection von Cytoglobin: Vermehrung des fibrinengebenden Materials im Blute ruft eine reactive Verminderung des Fibrinprocentes hervor. Ueber die Einwirkung des injicirten Para- und Metaglobulin auf den Gesamtorganismus der Versuchsthiere (Katzen) finde ich bei Kröger keine Angabe.

Ich habe an Katzen und Hunden Paraglobulininjectionen ausgeführt; die Dosis betrug 0,14—0,5 pro Kilo, der Gehalt der Emulsion schwankte zwischen 2% und 5%. Um eine genauere Trockenrückstandsbestimmung

ausführen zu können, als eine Emulsion dies gestattet, löste ich 2 Mal das Paraglobulin durch das hierzu erforderliche Minimum von zugefügter Normal-NaOH-lauge. Hierdurch war aber das Paraglobulin zu einem grossen Theil in Alkalbuminat verwandelt worden, wie die theilweise Unlöslichkeit des Neutralisationsniederschlages in NaCl-Lösung ergab. Dieselbe leichte Zersetzlichkeit zeigte das Paraglobulin auch, indem es beim Stehen im Eisschrank nach 24 Stunden schon, wie die theilweise durch NaOH veränderte Lösung, bei intravenöser Injection eine bedeutende Abschwächung der specifischen Paraglobulinwirkung zeigte. Bei längerem Stehen im Eisschrank nahm das Paraglobulin, ohne den leisesten Fäulnissgeruch wahrnehmen zu lassen, einen bläulich-grauen Farbenton an, wie in Zersetzung begriffenes Agnitrat; dies spricht für eine ungewöhliche, spontane Zersetzlichkeit des Paraglobulin, und ich gebe daher nur meine mit ganz frischen Emulsionen ausgeführten Versuche in Folgendem wieder.

I. Katze = 3,2 Kgr. — 0,22 Paraglobulin pro Kilo in 3,7% Emulsion.

Sofort Krämpfe, Tod. Section bei zuckendem Herzen: Rechtes Herz, Lungenarterien und Hohlvenen vollständig ausgefüllt von einem in toto geronnenen, schwärzlich-rothen Blutklumpen; das ausgepresste Serum war von gelöstem Hämoglobin violettroth. Im linken Ventrikel einige kleinere Gerinnsel von hellerer Färbung, und ein paar subendocardiale Ecchymosen; Nieren hyperämisch. Arterien leer, — kein Blut zu erhalten.

II. Katze = 2,84 Kgr. — 0,14 Paraglobulin: Kilo in 3,7 % Emulsion.

Schon während der Injection ist die Respiration hochgradig beschleunigt; nach dem Losbinden: Gähnen, Röcheln, Taumeln, Unruhe; das Maul ist weit aufgesperrt; das Thier sieht wie flehend nach oben und macht den Eindruck namenlosen Gequältseins. Tod nach 1¼ Stunde. Sectionsbefund = wie beim vorigen Thier, nur nicht so prägnant; das Herz und die Venen waren nicht so stark durch die geronnene Blutmasse ausgefüllt, die auch weniger compact war. Serum roth. Ich erhielt etwas Arterienblut, dessen Gerinnung sich über 2 Tage hinzog und sehr wenig Fibrin lieferte.

III. Katze = 2,62 Kgr. -- 0,21 Paraglobulin pro Kilo in 3,9 % Emulsion in 3' injicirt.

Sofort nach Schluss der Injection — Tod. Section bei noch schwach zuckendem Herzen: Trabeceln im rechten Ventrikel mit dunklen Gerinnseln verfilzt, die fast kein Lumen in der Kammer freilassen. Lungenarterien und Hohlvenen von einem zusammenhängenden Thrombus ausgefüllt; das ausgepresste Serum ist roth-violett. Bauchorgane — hochgradig hyperämisch, Milz von kleinen Hämorrhagien durchsetzt; Milzvene thrombosirt. Linker Ventrikel frei von Krankheitserscheinungen, wie die Arterien leer. Kein Blut zu erhalten.

IV. Katze = 2,1 Kgr. — 0,15 Paraglobulin pro Kilo in 1' injicirt. Emulsion 2,6 %-ig.

Sofort Respirationsstillstand; das Herz arbeitet noch ein paar Minuten fort. Section: Rechtes Herz prall

gefüllt von einem soliden Gerinnsel, das sich continuirlich in die Lungenarterien und die Hohlvenen fortsetzt und dieselben gleichfalls ganz ausfüllt. Serum Hb-haltig. Arterien leer; linker Ventricel: subendocardiale Ecchymosen und Sugillationen. Lunge roth-weiss marmorirt; Milz gleichfalls von rothen Infarcten durchsetzt; Duodenalschleimbaut roth gestreift. Nierengefässe ad maximum dilatirt; die Glomeruli treten ungemein deutlich als rothe Punkte hervor; die Pyramidenschicht erscheint fast blendend weiss. Kein Blut zu erhalten.

V. Katze 3,02—0,16 Paragl. pro Kilo in 3,2%iger Emulsion, Injectionsdauer = $1\frac{3}{4}$ '. Nach der Injection — Herzaction = 80 pro Minute; Resp. = 70 —, unregelmässig. Losgebunden, liegt sie regungslos da; die Pfoten werden kalt; Cheyne-Stokesches Athmen. Tod — nach $\frac{1}{2}$ Stunde. Section: Blut in den Venen und dem rechten Herzen gestaut; abgelassen, erneuert es sich ein paar Mal. Farbe bläulich-violett; spectroscopisch nur O-Hb, kein reducirtes Hb nachzuweisen. 40' nach der Entnahme aus dem Körper werden die ersten Spuren von Gerinnung sichtbar, die sich über mehr als 2½ Stunden hinzieht. Arterien leer; linker Ventricel: zerstreute subendocardiale Ecchymosen; rechter Ventricel — frei davon; nirgends Gerinnsel zu finden. Die Lunge schwarz-blau-roth marmorirt, zeigt beginnendes Oedem; beide Unterlappen — schwer, collabiren kaum; die weisse Färbung ist durch buckelige Emphysemhervortreibungen bedingt. Durchweg Randemphysen. Trachea hyperämisch, bis zum Larynx mit blutigem Schleim erfüllt. Pancreas blass, blutarm; Nieren hyperämisch; Mesenterialgefässe

injcirt; Magen ad maximum contrahirt, Schleimhaut —
blass. Gleich unterhalb des Pylorus beginnt, scharf ab-
geschnitten, allgemeine Röthung der Duodenalschleimhaut,
die sich streifenförmig zum übrigen Dünndarm hin verliert.

VI. Katze = 2,8 Kgr. — 0,18 Paraglobulin pro
Kilo, in 2,4%iger Emulsion, der 0,04 Na-carbonat hin-
zugefügt war, weil die Emulsionirung nicht gut vor sich
ging. Offenbar war dadurch das Paraglobulin, wenigstens
zum Theil verändert worden.

Die Katze zeigte nach der Injection keine hervortre-
tenden Krankheitserscheinungen; ihr Futter verschmähte
sie. T° vor der Injection = 38,7°, nachher, am Abend
= 37,2. II. Tag Vormittags T° = 37,8°, Abends = 37,0°;
Apathie, Somnolenz, Diarrhoe, Nahrungsaufnahme ver-
weigert. Respiration = 120 pro Minute, ruhig, stenosen-
artig klingend. Nach 40 Stunden ist sie todt; bei der
Section undulirte das Herz noch. Linker Ventricel —
viel subendocardiale Sugillationen, kein Blut, rechter
Ventricel: gemischte Thromben, ein paar Ecchymosen.
Das Blut gerinnt an der Luft rasch und ausgiebig. Lunge
— roth gefleckt, — Emphysempartieen, — zahlreiche
subpleurale Ecchymosen und Extravasate. Darmschleim-
haut — streifenförmige Röthung; Bauchorgane hyperä-
misch. Milz: subperitoneale, in's Parenchym reichende
Suffusion. Leber: Läppchenzeichnung auffallend deutlich.

VII. Katze = 2,25 Kgr. — 0,5 Paraglobulin pro
Kilo, in 3,8% Emulsion im Laufe von 4 1/2' injicirt.

Tod — 3' nach Schluss der Injection. Section:
Nirgends Thromben, nur im linken Endocard Spuren von

Ecchymosierung — sonst in den Bauch- und Brustorganen nur Hyperämie, keine Extravasate. Hochgradiges Lungenödem; aus jedem Bronchus, wie auch von der Schnittfläche quillt farbloser Schaum. Aus dem rechten Herzen gewann ich durch das aus der Venen nachströmende Blut 40 Cbcm. Ich wollte das Plasma, das völlig farblos war, dialysiren, aber die Gerinnung begann sofort, so dass ich mich täuschen liess und davon abstand. Die Gerinnung war aber eine so hochgradig verschleppte, — sie erreichte ihr Ende erst am IV. Tage, — dass ich in dem vom gebildeten Fibrin befreiten Plasma recht gut einen eventuellen Erfolg der Dialyse hätte constatiren können. Da die Katze aber überhaupt ein zur Hervorbringung von Gerinnungsunfähigkeit des Blutes wenig dankbares Object bietet, wandte ich mich dem Hunde zu, und will über einen gelungenen Versuch berichten.

Hund = 9,2 Kgr. — erhält 60 Cbcm. 4,5% Paraglobulin-Emulsion in 3' in die Jugularis externa injicirt. (Die ursprünglich 9%-ige Emulsion war von Kleister-Consistenz, musste daher verdünnt werden) = 0,293 pro Kilo.

Nach der Injection wurde die Respiration seufzend, stockend, — die Brust wurde herausgestreckt, die Herzaction war kaum fühlbar. Indessen erhielt ich im Zeitraum von 3—14' nach Schluss der Injection 240 Cbcm. Blut, worauf der Tod erfolgte: Sectionsbefund — negativ. Das Blut wurde centrifugirt; das abgehobene Plasma gerann, in den Dialysator gebracht, in 1½—2 Stunden so vollständig, dass das ausgepresste Serum keine Nachgerinnung mehr zeigte. Sich selbst überlassen zeigte das Plasma am folgenden Tage die ersten Spuren einer Gerinnung, die sich über volle 5 Tage hinzog, also

erst 6 Tage, nachdem das Blut dem Organismus entzogen war, ihren Abschluss fand. Durch gerinnungsbefördernde Zusätze (auf die ich im nächsten Capitel eingehen werde) konnte die Gerinnungszeit allerdings bedeutend abgekürzt werden; namentlich wirkten einfache Verdünnung mit H_2O , — 0,2% Cl_2Ca -Lösung und durchgeleitete CO_2 günstig. Wichtiger, als dies Resultat war mir, dass die Dialyse im selben Sinne gewirkt hatte, wie Kröger und Alex. Schmidt es bei nach Zellinjection behinderter Gerinnung fanden, denn es beweist, dass auch hier ein die Gerinnung hemmender Factor durch die Injection im Blute erzeugt war, der durch Dialyse entfernt werden konnte.

Hatten die Resultate der Cytoglobulinjectionen schon die Annahme nahe gelegt, dass eine plötzliche Häufung von Paraglobulin im Blute den Organismus gefährde (ich erinnere an Versuch XII, der jetzt in anderem Lichte erscheint), und war diese Annahme auch schon von vornherein dadurch gegeben, dass das Paraglobulin nach Alex. Schmidt als ein Product des Abbaues der Zellen aufzufassen ist, so muss doch eine so deletäre Wirkung desselben, wie meine Versuche es zeigen, auf's Höchste überraschen. Sind auch die Acten über den Paraglobulingehalt des Blutes noch nicht geschlossen, so wird dieser doch von allen Forschern als ein so beträchtlicher angegeben, dass sich einem die Frage aufdrängt, ob wirklich die gar nicht sehr bedeutende Erhöhung des Paraglobulingehaltes im Blute so gewirkt habe, und ob nicht am Ende die von mir befolgte Darstellung das

Paraglobulin verändert habe. Ich kann diese Möglichkeit nicht zurückweisen, möchte aber hervorheben dass die Methode, die ich anwandte, doch eine chemisch recht indifferente ist, und dass das so gewonnene Paraglobulin, indem es einer gerinnenden Flüssigkeit zugesetzt, die Faserstoffziffer derselben erhöht, sich ganz so verhält, wie das im Serum vorkommende, von keinen chemischen Agentien berührte Paraglobulin. Um dem Vorwurfe zu begegnen, dass vielleicht das Paraglobulin verschiedener Thiere Verschiedenheiten zeigen könne, so dass das Paraglobulin des Rinderserum im Organismus der Katze und des Hundes als Fremdkörper aufzufassen sei, stellte ich es mir ein Mal aus Hundeserum dar, musste es aber allerdings einer Katze injiciren, da mir im Moment kein Hund zur Disposition stand. Doch glaube ich, dass bei der nahen Verwandtschaft dieser beiden Carnivoren, der Versuch als beweisend dafür gelten kann, dass Verschiedenheiten im Artencharakter des Paraglobulin hier nicht in Frage kommen. Die Katze starb nach Injection von 0,18 Hundeparaglobulin pro Kilo sofort an Thrombose. Die dem Paraglobulin noch anhaftenden Spuren von zymoplastischen Substanzen kommen auch nicht in Betracht, da ja, wie die Versuche, die sofortigen Tod an Thrombose nach sich zogen, lehrten, dass Paraglobulin durch Auflösung der rothen Blutkörperchen im Stande ist, die am allerenergischsten zymoplastisch wirkenden Stromata genannter Zellen im Blut selbst in Action treten zu lassen. Wo das Serum Hb-haltig war, erfolgte die Injection auch stets rascher (Versuch III bildet eine Ausnahme; in Versuch I und II, wo die genauere Angabe mir fehlt, betrug die Injections-

dauer weniger als 1'). Wurde, wie in den letzten Versuchen, eine grössere Dosis langsam injicirt, so kam es nicht zu einem so hohen Concentrationsgrade des injicirten Paraglobulin im Blute des zunächst betroffenen Gefässabschnittes. (Rechtes Herz und Lungenart.) und die rothen Blutkörperchen wurden nicht aufgelöst. Trotzdem mag eine Alteration derselben stattgefunden haben, bei der sie zymoplastische Substanzen ihres Stroma dem Blute abgaben, wie Al. Schmidt dies als Cytoglobulinwirkung hinstellt. Es stellt sich dann eine fortlaufende Reihe her, zwischen den Fällen mit sofortigem Tod an Thrombose und völliger Auflösung der rothen Blutkörperchen, und den beiden zuletzt wiedergegebenen Versuchen mit Hb-freiem aber sehr verschleppt gerinnendem Plasma, — eine Reihe, deren Verschiedenheiten (in Betreff der Gerinnung) nur durch die mehr oder weniger plötzliche und abundante Fermentabspaltung bedingt sind.

Das Paraglobulin stellt sich also, seiner Wirkung auf das Blut nach, den bisher bekannten, thrombosirenden Substanzen völlig an die Seite.

Bevor ich zur Wiedergabe meiner Versuche mit Zell-injectionen schreite, will ich noch das Wesentlichste aus den Resultaten der Arbeiten von Groth¹²⁾ und Krüger¹⁴⁾ kurz anführen: Nach rasch ausgeführter Injection grösserer Zellmengen erfolgte bei Katzen leicht, bei Hunden schwerer Tod an Thrombose; wurde dieser vermieden, worauf es Groth ankam, so trat consecutiv ein Zustand von mehr oder weniger ausgesprochener Ungerinnbarkeit des Aderlassblutes ein, der in extremen Fällen über eine Stunde anhalten konnte. Dabei war das Blut, wie auch bei Ungerinnbarkeit nach Injection von zymoplastischen Substanzen, Stromata der rothen Blutkörperchen und starken Fibrin fermentlösungen, dunkel, theerartig.

Die Zahl der injicirten Leucocyten überstieg weit die im circulirenden Blut des Versuchsthieres annähernd berechnete Menge; bald nach der Injection fand Groth an Leucocyten im Aderlassblut nur noch einen Bruchtheil der letzteren Grösse, es waren also ausser den injicirten, auch die eigenen Leucocyten des Versuchsthieres in grösserer Menge zu Grunde gegangen. Zugleich stieg der vitale Fermentgehalt rasch, um aber ebenso rasch zu sinken, — in extremen Graden der Ungerinnbarkeit bis 0, doch ragte die Phase des erhöhten Fermentgehalts meist noch in

die Periode der Ungerinnbarkeit herein. Wie rasch die Reaction des Blutes gegen die Zelleninjection erfolgen kann, zeigt Groth's Versuch X; eine während der Injection entnommene Blutprobe zeigte Momentangerinnung; 40 Secunden später wurde wieder eine Blutprobe der Ader entnommen; sie war völlig ungerinnbar.

Ich habe, ausser durch Dialyse, auch durch gerinnungsbefördernde Zusätze, die Gerinnung in dem nach Injection von Zellen sowohl, als auch von Paraglobulin, Pepton, Pancreatin und Papain schwer oder gar nicht gerinnbarem Blute wieder hervorzurufen oder zu beschleunigen versucht. Zur Anwendung gelangten 1) Verdünnung mit dem gleichen Volum H_2O , — 0,6% NaCl-Lösung, — und 0,2% Cl_2Ca -Lösung; 2) Zusatz des gleichen Volums Fibrinfermentlösung (Wasserextract aus dem Alcoholcoagulum von Rinderserum); 3) Salzplasma (kalt filtrirtes Pferdeblutplasma + $\frac{1}{3}$ Volum concentrirter Mg-Sulphat-Lösung im Vacuum über H_2SO_4 getrocknet; von diesem Pulver wird 1 Theil in 7 Theile H_2O gelöst, und von dieser Lösung wird 1 Theil 7 Theilen der zu untersuchenden Flüssigkeit hinzugefügt.) Bei dem von mir angewandten Verdünnungsgrade betrug der Gehalt an Mg-Sulphat etwa 0,7%; hierbei wird in einer wässrigen Lösung des Salzplasma die spontane Fermentabspaltung noch unterdrückt, auf Zusatz von freiem Ferment erfolgt aber Gerinnung; da die zymoplastischen Substanzen aber gleichfalls die hemmende Wirkung des Mg-Sulphats überwinden können, und durch Spaltung des im Salzplasma enthaltenen Prothrombin Gerinnung hervorrufen, ist Salzplasma nur auf solche Flüssigkeiten ein Reagens auf freies Ferment, die keine nennenswerthen Mengen fer-

mentabspaltender Substanzen enthalten, wie z. B. die Wassereextracte alcoholischer Coagula.

In meinen Gerinnungsmischungen enthielt das Plasma stets zymoplastische Substanzen; trat also in diesem Plasma erst nach Zusatz von Salzplasma Gerinnung ein, so war noch nicht die Anwesenheit von freiem Ferment im ungerinnbaren Plasma bewiesen. Näher liegt der Schluss, dass dann die Globuline des kranken Blutes verändert seien, und nur die dem Salzplasma angehörige Fibrinquote ausgeschieden worden sei, die Verhältnisse liegen aber so complicirt, dass vielleicht auch dieser Schluss kein zwingender ist; Bestandtheile des Salzplasma mögen verändernd eingreifen.

4. Zusatz von zymoplastischen Substanzen. Ich gewann sie aus Lymphdrüsen der Rinder. Der auf dem Wasserbade eingedampfte Rückstand wurde in etwas H_2O emulsionirt, mit hochgradig verdünnter Natronlauge neutralisirt, und im Verhältniss von 1—2 Tropfen zu einem Cbcm. dem Blut, hinzugefügt; der Rückstand dieser Emulsionen war dabei natürlich nur annähernd der gleiche.

5. Da die Alcalescenz gleichfalls ein prothrombinspaltender Factor ist, resp. die Wirkung der zymoplastischen Substanzen potenzirt, so fügte ich meinen Plasmaproben auch Normalnatronlauge, — unverdünnt, zweifach, oder vierfach verdünnt, hinzu; meist war es 0,1 N.NaOH zu 2 Cbcm. Plasma, mit nach $\frac{1}{2}$ Stunde folgender Neutralisation. Diese Zeitdauer der Einwirkung und diesen Gehalt an NaOH hatte ich vorher in eigens dazu an Hundeserum angestellten Reihenversuchen als das Optimum der Prothrombinspaltung festgestellt. Im

dialysirten Serum musste der NaOH-Zusatz etwas kleiner genommen werden.

Ich habe Reihenversuche mit den genannten Zusätzen in verschiedener Concentration, an den Versuchsthiere, nach Injection von Zellen, Paraglobulin, Pepton, Pancreatin und Papain, entnommenem Blute angestellt, habe aber eine so geringe Uebereinstimmung in der Wirkung derselben Zusätze finden können, sowohl beim Blute verschiedener Thiere nach Injection derselben Substanz, als auch beim selben Thiere bei zu verschiedenen Zeiten demselben entnommenen Blutproben, und konnte auch in diesem verschiedenen Verhalten früherer und späterer Blutproben den Zusätzen gegenüber keine durchgreifende Gesetzmässigkeit entdecken, so dass ich annehmen muss, dass die sehr zahlreichen Fehlerquellen, wenn man noch die Kleinheit der Proben, die mir zu Gebote standen, mit berücksichtigt (für jeden einzelnen Zusatz 0,5—1,0 — höchstens 2,0 Cbcm. Plasma), zu grosse waren, um eine Gesetzmässigkeit in der specifischen Wirkung der betreffenden Zusätze klar zum Ausdruck zu bringen. Ich gebe daher auch nicht alle diese Versuchsreihen wieder, möchte aber als durchschnittliches Resultat, das ich an mehreren Hunderten von Einzelproben gewonnen habe, anführen: Die Zusätze beschleunigten die Gerinnung um so mehr, je später nach der Injection das Blut dem Thier entnommen war; nach der Dialyse trat ihre gerinnungsbeschleunigende Wirkung deutlicher hervor. Nur Salzplasma wirkte, namentlich im nicht dialysirten Blute oft gerinnungshemmend. Was die Wirkungsweise der einzelnen Zusätze im Vergleich zu einander betrifft, so wirkte im Allgemeinen Verdün-

nung mit 0,6 % NaCl wenig fördernd; 0,2 % Cl_2Ca und H_2O bewirkten oft rasche Gerinnung, aber die gebildete Fibrinmenge war dem Augenschein nach fast stets eine sehr unbedeutende. Fermentzusatz wurde oft in seiner Wirkung von den anderen Substanzen übertroffen, namentlich von NaOH und den zymoplastischen Substanzen, was bei der geringen Concentration der Fermentlösung verständlich ist. Salzplasma verlangsamte meist die Gerinnung, unterdrückte dieselbe sogar ein paar Mal, wogegen andere Male nur die Proben mit Salzplasma Gerinnung zeigten. Hier sollte man an eine Veränderung der Globuline im kranken Blut denken. Zymoplastische Substanzen versagten oft vor der Dialyse, nach derselben wirkten sie im Ganzen recht günstig; NaOH zeigte sich am kräftigsten in der Ueberwindung der Widerstände, griff aber dabei vielleicht auch die Globuline an; denn bei stärkerer Concentration (0,1 N. NaOH zu 2,0 Cbcm. Plasma) bildete sich das Fibrin rasch, aber nur in geringer Menge; im Vollblut wurden die rothen Blutkörperchen des Hundes leicht zersetzt, und verdeckte das Na-Hämoglobin das etwa ausgeschiedene Fibrin, indem ersteres bei der Neutralisation ausfiel, und die ganze Probe in eine gallertige Masse verwandelte. Der Zweck der Gerinnungsbefördernden Zusätze war einerseits der, den Grad der erlangten Gerinnungshemmung in den verschiedenen Versuchen, durch Vergleichung des erzielten Effectes annähernd bestimmen zu können, noch mehr aber wollte ich ermitteln, ob in derselben Probe Dialyse günstigere Bedingungen für die Wirkung der Zusätze schaffte. Da ich hierbei gleiche Quantitäten der Zusätze in Anwendung bringen musste, konnte ich die, be-

kanntlich in geringer Concentration gerinnungsbefördernd wirkende CO_2 für meine Zwecke nicht brauchen; wo ich sie durch eine schwer gerinnbare Blutprobe durchleitete erzielte ich Gerinnungsbeschleunigung. Zur Illustration der Versuchsanordnung verweise ich auf die dem Hunderversuch VI beigefügte Tabelle, die meinen grössten und zugleich gelungensten Reihenversuch wiedergibt; ich hatte die zuerst begangenen Fehler zu vermeiden gelernt — nicht Vollblut sondern reines Plasma verwandt, und die Dialyse nicht zu lange ausgedehnt.

III. Versuchsreihe.

Injectionen von Lymphdrüsenzellen.

Die Zellen wurden auf dieselbe Weise erhalten, wie ich es bei der Beschreibung der Cytoglobinbereitung angab, und stets in frischem Zustande injicirt. Meine Versuchsthiere waren Hunde.

I. Hund = 3,8 Kgr. Körpergewicht, erhält 16 Cbcm. Zellbrei = etwas über 4 Cbcm. pro Kilo in die Jugularis injicirt. Eine vorher abgenommene Blutprobe gerann in 6^l.

In der Zeit von 3^{1/2}'—9^{1/2}' nach der Injection werden der Carotis 4 Blutproben à je 20 Cbcm. entnommen, die sich als vollkommen ungerinnbar erweisen. Zusätze von H_2O —0,6 % NaCl -Lösung—0,2 % Cl_2Ca -Lösung— NaOH , zymopl. Subst.—Ferment und Salzplasma fruchteten nichts; Der unverbrauchte Rest der 4 Blutproben wurde getrennt 17 Stunden lang dialysirt (bei das erste Mal ^{1/2}-stündlichem,

später stündlichem Wasserwechsel). Darauf, nach Ersatz der hinwegdialysirten Blutsalze durch Hinzufügung concentrirter NaCl-Lösung bis zum Gehalt von 0,6 ‰, wie vorhin in kleinen Einzelproben mit denselben Zusätzen versehen. Es trat jetzt in der Probe mit Salzplasmazusatz ein kleines Gerinnsel nach jedenfalls mehr als 10 Stunden auf; die anderen Proben blieben flüssig. Daraufhin wurde ein anderer Theil des dialysirten Blutes in 5 Proben à 1,0 Cbcm. vertheilt und mit 0,1—0,2—0,3—0,4—0,5 Cbcm. $\frac{1}{10}$ Normal-NaOH versetzt; nach einer halben Stunde erfolgte die Neutralisation durch ebenso verdünnte Essigsäure; darauf wurde die hierbei entstandene Differenz in der Flüssigkeitsmenge durch Wasserzusatz ausgeglichen und $\frac{1}{7}$ Volum gelösten Salzplasma hinzugefügt. Jetzt erfolgte die Gerinnung in der Probe, die den stärksten NaOH-Zusatz (0,5 Cbcm.) erhalten hatte, nach 18' in den anderen Proben gradatim später, in der letzten Probe (0,1 Cbcm. $\frac{1}{10}$ Normal-NaOH) nach etwas mehr als 4 Stunden. Die Dialyse hatte also erst eine Fermentabspaltung ermöglicht. Dass nur die Blutproben mit Salzplasmazusatz Gerinnung zeigten, weist von vornherein auf eine Veränderung der Globuline im kranken Blute hin, die sie zur Gerinnung untauglich machte. Ich habe aber bei meinen Peptonversuchen ein paar Mal die Erfahrung gemacht, dass, wo das an sich ungerinnbare Plasma im Dialysator schnell gerann, im Vollblut derselben Probe die Gerinnung überhaupt ausblieb, auch nach späterem Ersatz der verlorenen Salze, und Zusatz von gerinnungsbefördernden Substanzen. Da nach Verlust der Blutsalze das Hämoglobin der rothen Blutkörperchen zum Theil vom Plasma gelöst wird, liegt der

Verdacht nahe, dass das Hämoglobin einen störenden Einfluss auf die Gerinnung ausübe. Nach Al. Schmidt zerstört gelöstes Hämoglobin das Fibrinferment in kurzer Zeit; zymoplastische Substanzen werden gleichfalls in ihrer Wirkung nach einiger Zeit geschwächt. Sollten nicht auch die Globuline durch gelöstes O-Hb leiden? Wenn es gestattet ist die Erfahrungen am Peptonblut auf diesen Fall zu übertragen, so kann die Thatsache, dass nur Salzplasma im dialysirten Blut Gerinnung hervorrief, nicht als Beweis dafür gelten, dass die Globuline des Hundebutes durch die Zellinjection zur Gerinnung untauglich geworden seien, denn auch hier war nach 17-stündiger Dialyse ein Theil des Hb in das Plasma übergetreten.

Die Farbe der 4 dem Hunde entnommenen Blutproben war dunkel, schwärzlich-roth. Das Verhalten des Hundes, der gleich nach der Injection recht kraftlos war, konnte ich nicht beobachten. Er starb in der folgenden Nacht. Bei der Section zeigten sich beide Ventrikel und Vorhöfe mit derben, rothen Gerinnseln erfüllt, die grösseren Arterien und Venen enthielten *solide, rothe Fibrincylinder*; alle Gerinnsel leicht entfernbar. Bis auf einen kleinen, rothen Infarct des Unterlappens der rechten Lunge und einige, kleine, subendocardiale Ecchymosen im linken Ventrikel, an den Brust- und Bauchorganen nichts Auffälliges bemerkbar.

II. Hund = 8,1 Kgr. Eine der Carotis entnommene Blutprobe gerann in $1\frac{1}{2}'$; Injection von 23 Cbcm. dicken Zellbreis in die Vena jugularis externa, im Laufe einer Minute = fast 3 Cbcm. pro Kilo.

Gleich nach Schluss der Injection wurde der Carotis eine Blutprobe entnommen, die bei raschem Beginn, den Abschluss der Gerinnung nach 2 Stunden zeigte. Nachdem etwa 7 Cbcm. aus der Arterie geflossen waren, trat plötzlich der Tod des Thieres ein. 4' nach Schluss der Injection wurden aus dem inzwischen frei präparirten Herzen 45 Cbcm. Blut gewonnen. Dabei zeigte der linke Ventrikel subendocardiale Ecchymosen. Eine weitere Section unterblieb. Das Blut war, wie stets nach der Injection von Zellen, dunkel-schwarz-roth und schwerflüssig. Spontan bildeten sich nur Spuren von Fibrinflocken im Laufe der ersten Stunde, oder vielleicht früher; sie waren leicht zu übersehen. Bei diesen Fibrinspuren blieb es auch. Zusatz von einem Tropfen einer Emulsion von zymoplastischen Substanzen zu einem Cbcm. Blut änderte daran nichts, Salzplasma ebenso wenig, wie auch Verdünnung mit dem gleichen, doppelten, und dreifachen Volum 0,6% NaCl und H₂O. Auffallenderweise bewirkte dieselbe Fermentlösung das eine Mal, ohne Salzzusatz, im Laufe von 10'—15' eine ganz unbedeutende Fibrinvermehrung, während das andere Mal, wo sie einen NaCl-Gehalt von 0,6% erhalten hatte, ausgiebige Gerinnung in 3'—4' eintrat. Letztere Probe zeigte dass 1) die Globuline nicht zur Gerinnung untauglich geworden waren, und 2) die Hemmungen nur so grosse waren, dass die Fermentabspaltung unterdrückt wurde; gegen die Wirkung freien Ferments erwiesen sie sich ohnmächtig; unter diesen Umständen hätten Spuren von Ferment eine fortschreitende Gerinnung im Blute, ohne Zusätze oder Verdünnung, hervorrufen müssen; ebenso wäre zugefügtes Salzplasma coagulirt worden. Da alles

dies nicht geschah, war das Blut vollkommen fermentfrei, hatte also offenbar bei der Bildung der erwähnten, spontan eintretenden minimalen Fibrinspuren seinen Vorrath an freiem Ferment erschöpft. Zusatz von Normal-NaOH (0,05 — 0,1 — 0,2 und 0,3 Cbcm. zu 2,0 Cbcm. Blut) zerstörte das Hämoglobin, das bei der Neutralisation (nach $\frac{1}{2}$ Stunde) gallertig ausfiel. Einige dieser Proben wurden filtrirt; das Filtrat brachte Salzplasma im Laufe mehrerer Stunden zur Gerinnung; es war also Ferment abgespalten worden.

Ein anderer Theil des ungerinnbaren Blutes wurde 40 Stunden lang dialysirt (Wasserwechsel, wie überhaupt stets in meinen Versuchen, erst ein Mal $\frac{1}{2}$ -stündlich, dann stündlich, und vom II. Tage an 2-stündlich).

Wie mein folgender Zellversuch mich lehrte, sind 40 Stunden energischer Dialyse eine zu lange Zeit: die Globuline fallen, wenn die Salze verschwunden sind, aus, und werden dann mit der Zeit derart verändert, dass sie zur Gerinnung nicht mehr fähig sind; in extremen Graden verlieren sie sogar, wie ich dies ein paar Mal beobachtet habe, ihre Wieder-Löslichkeit bei NaCl-Zusatz. Im vorliegenden Falle kam es nicht so weit; nach Ergänzung der Blutsalze durch NaCl bis zum Betrage von 0,6%, löste sich der gebildete Globulinniederschlag bis zur Klärung, aber Gerinnung trat weder spontan, noch nach denselben Zusätzen ein, die dem undialysirten Blute hinzugefügt worden waren; jetzt versagte sogar Fermentzusatz, es war also unzweifelhaft in diesem Falle durch zu lange Dialyse geschadet worden, insbesondere, da ich auch diesmal Vollblut, und nicht Plasma zur Dialyse verwandt hatte. Hatte sich bei der Dialyse freies Fer-

ment gebildet, so war es jedenfalls wieder zerfallen, da Salzplasma ohne weiteres zugesetzt, keine Gerinnung hervorrief. Das Prothrombin war aber erhalten, da Alkalizusatz (Neutralisation, wie immer, nach $\frac{1}{2}$ St.) die Gerinnung des nachher hinzugefügten Salzplasma zu Wege brachte; NaOH hatte also das Ferment frei gemacht. Das nicht dialysirte Blut blieb auch bei der am 5-ten Tage eintretenden Fäulniss flüssig.

III. Hund = 11,65 Kgr.; Eine Blutprobe vor der Injection, der Carotis entnommen, gerinnt in 4'; in Summa wurden 46 Cbcm., leider trotz längeren Centrifugirens recht dünn gerathenen Zellbrei = etwa 4 Cbcm. pro Kilo in die Jugularis externa injicirt. Wegen eintretender bedenklicher Symptome, liess ich während der Injection 3 Mal eine Pause eintreten, in der je eine grössere Blutprobe der Carotis entnommen wurde. Nach Schluss der Injection erfolgte die 4-te Blutabnahme. Ich will diese 4 Proben als A — B — C — D bezeichnen.

I. Injection 5^h 28'—29', etwa 13 Cbcm. Zellbrei.
5^h 29 $\frac{1}{4}$ ' eine kleine Blutprobe + zymopl. Subst. gerinnt nach 4 $\frac{1}{2}$ '.

5^h 33' — 50 Cbcm. Blut = A.

II. Injection 5^h 34'—37', etwa 10 Cbcm. Zellbrei.
5^h 38' — 60 Cbcm. Blut = B.

III. Injection 5^h 43'—44', etwa 12 Cbcm. Zellbrei.
5^h 45' — 70 Cbcm. Blut = C.

IV. Injection 5^h 53', etwa 11 Cbcm. Zellbrei.
5^h 56'—6 2' — 200 Cbcm. Blut = D.

Der Blutdruck sinkt, Dyspnoe — Tödtung durch Luft-eintreibung in die Carotis; Sectionsbefund negativ; insbesondere nirgends Gerinnsel, oder Ecchymosen und Extravasate zu finden. Rechtes Herz und grosse Venenstämme enthalten etwas dunkelschwärzlich-rothes Blut, welche Färbung auch die früheren Blutproben zeigten. Von den 3 ersten, grossen Blutproben (A, B, C) wurde ein Theil gleich zu Versuchen verwandt, der grössere Rest des Vollbluts wurde dialysirt, und zwar 48 Stunden lang, da ich am 2. Tage keine Spur von Gerinnseln entdecken konnte, und daraus fälschlich schloss, die gerinnungshemmende Substanz sei noch nicht in genügender Menge entfernt. Die 4. Portion gelangte zunächst nicht zur Verwendung. Die Versuchsreihen waren alle gleich angeordnet, nach folgendem Schema:

- 1) Controllportion; ohne Zusatz.
 - 2) 1,0 + 2 Tropfen einer Emulsion zymopl. Subst.
 - 3) 1,0 + 1,0 Cbcm. Fermentlösung mit 0,6% NaCl.
 - 4) 2,0 + 0,1 » $\frac{1}{4}$ Normal-NaOH
 - 5) 2,0 + 0,1 » $\frac{1}{2}$ Normal-NaOH
 - 6) 2,0 + 0,1 » Normal-NaOH
 - 7) 1,0 + 0,12 Cbcm. Salzplasmalösung.
 - 8) 2,0 + 0,1 » $\frac{1}{4}$ Normal-NaOH
 - 9) 2,0 + 0,1 » $\frac{1}{2}$ Normal-NaOH
 - 10) 2,0 + 0,1 » Normal-NaOH
- Chem. Blut
 Neutralisation
 durch Essigsäure
 nach $\frac{1}{2}$ Stunde.
 Neutralisation
 nach $\frac{1}{2}$ Stunde, dann
 + 0,25 Salzplasma.

Von den Blutportionen A, B und C, die sofort, undialysirt mit den bezeichneten Zusätzen versehen wurden, gerannen alle 3 Proben + Ferment in 9'—11', also waren die Globuline gerinnungsfähig, und nur die Fermentab-

spaltung gehemmt; die zymoplastischen Substanzen konnten diese Hemmung nicht überwinden, erzeugten daher keine Gerinnung; NaOH erwies sich darin wirksamer, nur war wieder Alkalialbuminat aus dem Hämoglobin und wohl auch aus den Globulinen gebildet worden, das beim Neutralisieren durch gallertige Ausfällung etwa gebildetes Fibrin verdeckte; bei Verdünnung der Proben mit H₂O und Durchschütteln konnte ich aber umherflottierende Fibrinfäden erkennen, deren Menge, wie zu erwarten, im umgekehrten Verhältniss zum gebildeten Alkalialbuminat stand, d. h., der schwächste Alkalizusatz hatte die grösste Fibrinmenge zur Folge. Bei den späteren Versuchen konnte ich, beim Vergleich der Gerinnungsgeschwindigkeiten der Proben mit Alkalizusatz, erkennen, dass der grösste Alkalizusatz neben seiner zerstörenden Wirkung auch am meisten freies Ferment geliefert hatte.

Den Rest des undialysierten Blutes bewahrte ich bis zum 3-ten Tage auf, wo er, gleichzeitig mit dem dialysierten, mit den gleichen Zusätzen versehen wurde. Spontan trat keine Gerinnung ein (in Portion C. bildeten sich nach 5 Tagen Fibrinspuren, bei A. und B. nicht einmal dies), aber das Blut hatte sich doch soweit erholt, dass jetzt nach Zusatz von zymoplastischen Substanzen in 20'—35' Gerinnung eintrat. In den Parallelreihen mit dem 48 Stunden dialysierten Blut blieb die Gerinnung völlig aus; die Dialyse hatte die Globuline, vielleicht durch die Einwirkung des gelösten Hb, vielleicht durch das längere Ausgefälltsein an sich verändert; sie lösten sich aber nach NaCl-Zusatz (0,6 %) völlig klar; alle Proben, die einen Salzplasmazusatz erhielten, gerannen mehr oder weniger schnell, die mit dem grössten vor-

hergehenden NaOH-Zusatz am schnellsten (Beginn der Gerinnung nach ein paar Minuten), aber auch Salzplasma allein wurde vom dialysirten Blute in einigen Stunden coagulirt. Es ist wohl keine andere Deutung möglich, als dass nur die im Salzplasma hereingebrachten Globuline zur Gerinnung verbraucht worden waren. Zur Controle wiederholte ich die Versuchsreihen mit dem noch weitere 24 Stunden dialysirten Portionen A, B und C. Das Resultat war das nämliche. Als wichtigstes Resultat der Dialyse ergab sich beim Vergleich der durch Alkali- und, der Neutralisation, folgendem Salzplasmazusatz erzielten Gerinnungsgeschwindigkeiten, dass die dialysirten Proben ihr Salzplasma in 2 Stunden völlig zur Gerinnung brachten, während die undialysirten Proben dies in mehr als 20 Stunden erst erreichten. daraus ergibt sich, dass die Fermentabspaltung im kranken Blut erschwert war und die Dialyse dieses Hinderniss beseitigt hatte. Diese Versuche hatten mir auch gelehrt, dass die Dialyse nicht zu lange ausgedehnt werden dürfe und dass nur Plasma geeignet sei, den günstigen Effect derselben zu demonstrieren. In der letzten Blutportion (D = 200 Cbcm.) hatten sich bis zum 3-ten Tage die rothen Blutkörperchen reichlich zu Boden gesenkt; in der sehr unbedeutenden Leucocytenschicht hatte sich, etwas in die darüber stehende Plasmaschicht hinübergreifend, ein kleines zartes Gerinnsel gebildet; das abgehobene Plasma war aber völlig frei von Fibrin. Ein Theil davon wurde 10 Stunden dialysirt, dann herausgenommen, und mit concentrirter NaCl-Lösung bis zum Gehalt von 0,6%o versetzt. Binnen einer Stunde war das vollkommen flüssig dem Dialysator entnommene

Plasma durch und durch so fest geronnen, dass das Glas umgekehrt werden konnte, ohne dass ein Tropfen herausfloss. Das undialysirte Plasma derselben Portion gerann allerdings auf Zusatz von zymoplastische Substanzen und Ferment noch schneller; aber sich selbst überlassen erst in 24 Stunden. Hier war also durch Dialyse die Gerinnungsfähigkeit voll und ganz wiederhergestellt, doch war der Erfolg nicht so eclatant wie in den Versuchen von Alex. Schmidt und Kröger, wo die Gerinnung im Dialysator erfolgte, also zu einer Zeit wo noch nicht alle Blutsalze hindurch dialysirt waren, was ja bei meinem Versuch das Hinderniss der spontanen Gerinnung darstellte. Alex. Schmidt bezeichnet die beiden erwähnten Fälle als solche von nicht sehr ausgesprochener Gerinnungsbehinderung, während in meiner Portion D immerhin erst am 5. Tage die spontane Gerinnung beendet war, also doch eine schwerere Störung vorlag. Beim Vergleich der 4 Blutportionen in Bezug darauf, wie gross der Rest der spontanen Gerinnungsfähigkeit in ihnen war, zeigte sich, dass A und B dauernd flüssig blieben, C zeigte am 6. Tage die ersten Spuren von Gerinnung, D war am 5. Tage geronnen. Trotzdem immer mehr Zellen injicirt wurden, stieg die Gerinnungsfähigkeit wieder. Zum Theil ist diese Erscheinung wohl auf Ersatz der ersten Aderlässe durch noch wenig oder gar nicht alterirte Gewebssäfte zurückzuführen, A. Schmidt theilte mir aber mit, dass es sich im Allgemeinen als Gesetz herausgestellt habe, dass eine 2-te Zelinjection relativ oder ganz wirkungslos bleibe. Hier ist also eine Analogie mit der von Fano¹⁾ gefundenen Thatsache ge-

1) Das Verhalten des Peptons und Tryptons gegen Blut und Lymphe. Du Bois Archiv für etc. 1891, S. 277—296.

geben, dass ein Hund auf eine der ersten rasch folgende 2-te Peptoninjection nicht mehr mit Ungerinnbarkeit des Blutes reagirt.

IV. Hund — 5,8 Kgr. Vor der Injection gerinnt das Blut in 7'. Injection von 23 Cbcm. Zellbrei = 4 Cbcm. pro Kilo, im Laufe von 1 $\frac{1}{2}$ '.

In dem Zeitraum von 4 $\frac{1}{2}$ '—33 $\frac{1}{2}$ ' nach Schluss der Injection werden aus der Carotis etwa 230 Cbcm. Blut in 4 Centrifugenbechern aufgefangen, was bei sehr schlechtem Blutdruck sehr langsam von Statten geht. Während der Blutabnahme stirbt der Hund. Section: Der rechte Ventrikel enthält einige kleine Thromben zwischen den Trabeceln. Linker Ventrikel: subendocardiale Ecchymosen, besonders der Trabecularmuskeln. Lunge mit kleinen Infarcten durchsetzt, dadurch rothweiss marmorirt. Rechtes Herz und Venen mit Blut überfüllt, Arterien leer. Leber, Niere, Milz und Pancreas gleichfalls marmorirt. Bei Injection dieser Organe, wie auch der Lunge, durch ihre Arterien, mit 1 %iger wässriger Methylviolettlösung, nehmen die hyperämischen Partien die Färbung nicht an. Die Milz zeigt ferner eine grössere subperitoneale Hämorrhagie. Das Blut ist dunkel. Nach 3 $\frac{1}{2}$ -stündigem Centrifugiren hob ich das Plasma ab und brachte es in 2 Dialysatoren; das Plasma vom ersten und zweiten Centrifugenbecher war vereinigt, das vom dritten und vierten gleichfalls. Leider wurden sie mir durch ein Versehen zusammengeworfen, was nicht irrelevant war, da die beiden letzten Blutproben schon eine merkbare Gerinnungstendenz erlangt hatten. Des Vergleiches wegen goss ich den grössten Theil der

Plasmareste im selben Verhältniss gleichfalls zusammen. Nach 10 stündiger Dialyse wurde ein Parallelversuch mit dem undialysirten Plasma angestellt. Schon im Dialysator hatten sich eine grössere Fibrinflocke und eine Unmenge kleiner Flöckchen gebildet, während das nicht dialysirte Plasma noch ganz flüssig war, den Zusätzen gegenüber aber war der Vorsprung des dialysirten Plasma, dem nicht dialysirten gegenüber, nicht sehr deutlich erkennbar. Wichtiger ist aber, dass die spontane Gerinnung durch die 10-stündige Dialyse gefördert wurde; sie war hier am 3-ten Tage beendet; im undialysirten Plasma erst am 5-ten Tage.

V. Hund = 10,6 Kgr. Gerinnungszeit des gesunden Blutes = 11'. Injection von 40 Cbcm. Zellbrei = fast 4,0 pro Kilo, in 5'.

In der Zeit von 3'—20' nach der Injection werden 4 Centrifugenbecher à 60 Cbcm. Inhalt aus der Carotis abgelassen; nach weiteren 8'—200 Cbcm. und 105' nach der Injection noch 70 Cbcm., die bald gerannen; die anderen Blutproben zeigten eine gradatim zunehmende Gerinnungstendenz. Nach 3-stündigem Centrifugiren wurde ein Theil des abgehobenen Plasma dialysirt; im anderen Theil brachten Zusätze von Ferment, zymoplastische Substanzen und Alkali Gerinnung in 10'—20' hervor. Die spontane Gerinnung zog sich in den ersten Proben bis zum 4-ten Tage hin: im Dialysator gerann dasselbe Plasma im Laufe von 10 Stunden; die Gerinnung war aber dann noch nicht ganz beendet, da nach NaCl-Zusatz etwas Nachgerinnung erfolgte, die nach einer Stunde ab-

gelaufen war. Der Erfolg der Dialyse war also ein recht beträchtlicher.

Der Hund starb während der letzten Blutabnahme; eine Section unterblieb.

VI. Hund. = 4,05; eine Blutprobe gerinnt in 8'. Injection von 45 Cbcm. recht dicken Zellbreis, in 2' in die Jugularis externa = 11 Cbcm. pro Kilo. Tod — 2' nach Schluss der Injection. Section: Rechtes Herz und Venae cavae prall mit Blut gefüllt; 4'—5' nach Schluss der Injection erhielt ich aus dem rechten Herzen 60 Cbcm. Blut; nach weiteren 5' noch ein Mal 60 Cbcm. und 20' nach der Injection noch 30 Cbcm. Die Venen der Bauchorgane gleichfalls prall gefüllt, Bauchorgane hyperämisch; im linken Ventrikel eine unbedeutende sub-endocardiale Ecchymose; im Peritonealüberzug der Leber ein grösseres, frisches Extravasat. Nirgends Gerinnsel.

Die 3 Blutproben wurden getrennt centrifugirt. Das Plasma der ersten Portion war getrübt; es hatte wohl nicht alle Zellen auflösen können; in der 2-ten Portion war die Trübung geringer, das Plasma der 3-ten war klar. Alle 3 Portionen wurden filtrirt, und je ein Theil, getrennt 20 Stunden lang dialysirt, dann herausgenommen, mit 0,6% NaCl versetzt und wie das undialysirte Plasma zu einem Reihenversuch mit Zusätzen verwandt, den ich in beifolgender Tabelle wiedergebe.

Erste Blutportion.

- 1) 0,5 Cbcm. Plasma
- 2) 0,5 Plasma + 1,0 H₂O
- 3) 0,5 Plasma + 0,5 Cl₂Ca — 0,2 %
- 4) 0,5 Pl. + 0,5 NaCl — 0,75 %
- 5) 0,5 Pl. + 0,5 Fermentlösung
- 6) 0,5 Pl. + 1 Tropfen zymopl. Subst.
- 7) 1,0 Pl. + 1 Tropfen zymopl. Subst.
- 8) 1,0 Pl. + 0,12 Salzplasma
- 9) 2,0 Pl. + 0,07 Normal-NaOH
- 10) 2,0 Pl. + 1,0 Normal-NaOH

I. nicht dialysirtes Plasma

bleibt flüssig
Beginn der Ger. nach 36 St.; festger. nach 48 St.
geronnen nach 40 St.
geronnen nach 72 St.
Beginn der Ger. nach 3 St. — über Nacht festger.
bleibt flüssig
Beginn der Ger. nach 40 St.; nach 72 St. festg.
nach 72 St. geronnen
Beginn der Gerinnung nach 20–36 St. nach 72 St.
beide Proben = festgeronnen.

II. dialysirtes Plasma

nach 72 St. eine Spur von Fibrin
Beginn der Ger. nach 24 St. nach 40 St. festger.
nach 3 St. geronnen
geronnen nach 72 St.
geronnen nach 37'
bleibt flüssig
Beginn der Gerinnung nach 40 St. — nach 72 St.
= festgeronnen
nach 72 Stunden geronnen
sehr bald Flockenbildung
kein rechter Fortschritt.

Zweite Blutportion.

- 1) 0,5 Cbcm. Plasma
- 2) 0,5 Plasma + 1,0 H₂O
- 3) 0,5 Plasma + 0,5 Cl₂Ca — 0,2 %
- 4) 0,5 Pl. + 0,5 NaCl — 0,75 %
- 5) 0,5 Pl. + 0,5 Fermentlösung
- 6) 0,5 Pl. + 1 Tropfen zymopl. Subst.
- 7) 1,0 Pl. + 1 Tropfen zymopl. Subst.
- 8) 1,0 Pl. + 0,12 Salzplasma
- 9) 2,0 Pl. + 0,07 Normal-NaOH
- 10) 2,0 Pl. + 1,0 Normal-NaOH

I. nicht dialysirtes Plasma

nach 3 Tagen geronnen
nach 3 St. ger.
nach 2¹/₂ St. ger.
nach 2–2¹/₂ St. ger.
nach 17 St. ger.
nach 36 St. ger. — Beginn nach 15 St.
nach 24 St. — Beginn der Ger. — nach 3 Tagen
= festgeronnen
bleibt flüssig
i. Beginn bald; über Nacht festger.
nach 48 St. festger.

II. dialysirtes Plasma

über Nacht geronnen
nach 2¹/₂ St ger.
nach 2 St. ger.
nach 48 St. festger. — Beginn d. Ger. nach 24 St.
noch weniger als 10' ger.
+ 2 Tropfen zymopl. Subst. — gerinnt in 3 Tagen
nach 48 St. ger. — Beginn der Ger. nach 24 St.
bleibt flüssig
nach etwa 30' = Gerinnung abgeschlossen
Beginn der Ger. bald — festgeronnen nach 24 St.

Dritte Blutportion.

- 1) 0,5 Cbcm. Plasma
- 2) 0,5 Plasma + 1,0 H₂O
- 3) 0,5 Plasma + 0,5 Cl₂Ca — 0,2 %
- 4) 0,5 Pl. + 0,5 NaCl — 0,75 %
- 5) 0,5 Pl. + 0,5 Fermentlösung
- 6) 0,5 Pl. + 1 Tropfen zymopl. Subst.
- 7) 1,0 Pl. + 1 Tropfen zymopl. Subst.
- 8) 1,0 Pl. + 0,12 Salzplasma
- 9) 2,0 Pl. + 0,07 Normal-NaOH
- 10) 2,0 Pl. + 1,0 Normal-NaOH

I. nicht dialysirtes Plasma

nach 48 St. ger.
nach 80' ger.
nach 35' ger.
nach 50' ger.
noch weniger als 10' ger.
nach 40 St. ger.
nach 40 St. ger.
bleibt flüssig
nach 23–35' festgeronnen
Beginn der Ger. rasch; festger. nach 3 St.

II. dialysirtes Plasma

ger. nach 2¹/₂ St.
ger. nach 1 St.
ger. nach 17'
ger. nach 1'
ger. nach weniger als 10'
ger. über Nacht.
—
—
—
—

Bei Betrachtung dieser Tabelle ergibt sich vor allem eine grosse Differenz in der Gerinnungsfähigkeit der 3 Blutportionen. Bei der ersten mag man annehmen, dass sie theilweise noch injicirte Zellen enthielt, die den Kreislauf nicht passirt hatten, die beiden anderen, repräsentirten das allmählig nachfliessende Körperblut, waren also im Contact mit überlebenden Organzellen offenbar regenerirt worden.

Der Erfolg der Dialyse offenbart sich durchweg, am deutlichsten aber in den Controllproben (1), wo durch die Dialyse in der 3-ten Portion die Gerinnung von 48 auf $2\frac{1}{2}$ Stunden abgekürzt wurde und in der ersten Portion, die an sich ganz gerinnungsunfähig war, und wo doch wenigstens in 3 Tagen eine Spur von Gerinnung auftrat. Ich will hier noch bemerken, dass die angegebenen Gerinnungszeiten vom Moment der Aufstellung der Proben datirt sind, die etwa 24 Stunden nach der Injection erfolgte, und ferner, dass der angegebene Status noch am 7-ten Tage unverändert fortbestand, also nach mehr als 72 Stunden kein Fortschritt mehr erfolgte. Hervorheben will ich noch, dass die zymoplastischen Substanzen im Allgemeinen wenig günstig gewirkt hatten, Zusatz von freiem Ferment am besten. In den mit NaOH versetzten Proben (Neutralisation nach $\frac{1}{2}$ Stunde) waren die Gerinnungszeiten nicht sicher zu bestimmen, da die Gerinnung in ihnen, abweichend von den übrigen Proben, von rasch gebildeten, langsam wachsenden, suspendirten, feinsten Partikelchen ausging. Im Uebrigen zeigt die Tabelle denselben Mangel einer durchgreifenden Gleichartigkeit in der Wirkung der Zusätze, den ich ein-

gangs schon erwähnte. Die Proben Nr. 2 erhielten, in Folge eines Versehens, statt des gleichen das doppelte Volum H_2O zugesetzt.

Resumé der Ergebnisse meiner Zelinjectionen.

Zunächst möchte ich auf die Schwierigkeiten hinweisen, die der Erreichung einer grösstmöglichen Gerinnungsunfähigkeit des Blutes im Wege stehen. Abgesehen davon, dass ich nicht einmal stets eine genügende Menge Zellbrei erhalten konnte, — und nur in frischem Zustande sind sie für meine Zwecke brauchbar, — spielte die Geschwindigkeit, mit der die Injection ausgeführt wird, eine sehr wesentliche Rolle; schießt man aber über das Ziel hinaus, so erfolgt Tod an Thrombose. Berücksichtigt man noch die individuellen Verschiedenheiten, so erscheint es als Zufall, wenn man den höchsten, erreichbaren Grad der Gerinnungsunfähigkeit mit seiner Injection erzielt, und dann auch mit der Blutabnahme den richtigen Zeitpunkt trifft. Thatsächlich ist auch nur mein erster Versuch so weit gelungen, dass nicht einmal Fermentzusatz Gerinnung hervorrief. Im 2., 3. und 6. Versuch war die spontane Gerinnung zwar vollkommen unterdrückt, Zusätze riefen sie aber wieder hervor. Beschränke ich mich auf die Frage, ob der Organismus bei drohender Gerinnungsgefahr einen Körper erzeugt, der dieser Gefahr vorbeugt, ohne darauf einzugehen, ob die vorhergehende Steigerung des vitalen Fermentgehaltes den Bestand der Globuline verändert haben könnte, so ist es nicht so

sehr von Belang, ob es sich um ein Mehr oder Weniger von Gerinnungsbehinderung handelt, und kann ich alle meine Versuche in dem Sinne verwerthen. Hatte ich nun auch in meinen beiden ersten Versuchen, und theilweise auch im 3. keine Gerinnung erzeugen können, so zeigte sich doch ein Erfolg der Dialyse darin, dass hinzugefügtes Salzplasma rascher, oder überhaupt erst jetzt gerann, mithin ein die Fermentabspaltung hemmendes Agens durch die Dialyse beseitigt worden war. Noch reiner trat dieses Resultat in den 3 letzten Versuchen hervor, wo die Gerinnung im kranken Plasma selbst durch die Dialyse hervorgerufen, resp. hochgradig beschleunigt wurde, am eclatantesten zeigte sich dies bei der zuletzt abgenommenen Blutprobe in meinem 3. Versuche. Im selben Sinne wie Dialyse wirkten die Zusätze. Da die zymoplastischen Substanzen diejenigen sind, die bei der Gerinnung des normalen Blutes, trotz der vorhandenen Hemmung das Prothrombin spalten, war auch bei Steigerung dieser Hemmung im kranken Blut ein erhöhter Gehalt an zymoplastischen Substanzen notwendig, um die Gerinnung einzuleiten. Ich habe also das Resultat der bisherigen 2 Versuche von Al. Schmidt und Kröger bestätigen können und wende mich jetzt der durch Peptoninjection erzeugten Ungerinnbarkeit zu, die darin wesentlich von der eben besprochenen abweicht, dass ihr, wie E. v. Samson¹⁰⁾ nachwies, keine Steigerung des vitalen Fermentgehaltes vorausgeht.

IV. Versuchsreihe.

Peptoninjectionen.

Seitdem A. Schmidt-Mühlheim¹⁾ die Eigenschaft des Peptons entdeckt hat, den Hunden intravenös injicirt, Ungerinnbarkeit des Aderlassblutes hervorzurufen, sind derartige Versuche mehrfach wiederholt worden. Politzer²⁾ stellte sie mit den reinen, isolirten Peptonisationsproducten an, und fand, dass nur die Albumosen, mit Ausnahme der Protalbumose, diese Wirkung hätten, Amphopepton in geringem Grade, Antipepton garnicht. Dabei bewirkten alle diese Substanzen Narcose und Sinken des Blutdruckes, von 120 mm. Hg bis auf 20 mm. und darunter. Da das Witte'sche Pepton, das ich benutzte, hauptsächlich ein Albumosengemenge ist, bewirkt es Ungerinnbarkeit, und zugleich, wie schon Schmidt-Mühlheim fand, Narcose und Sinken des Blutdruckes.

E. v. Samson¹⁰⁾ sah nach Injection von 0,3 pro Kilo (Pepton Witte) schwere Erscheinungen. — Sinken des Blutdrucks, Erbrechen, Würgen, Speichelfluss, Diarrhoe, blutige Auslehrungen, grosse Kraftlosigkeit, 2 Mal Tod in der folgenden Nacht. F. Krüger¹⁸⁾ injicirte Katzen 0,4—0,6 Pepton Witte pro Kilo, es erfolgten meist Dyspnoe, Krämpfe, Tod. Aus dem Pepton konnte Krüger durch Ausschütteln mit Essigäther einen Stoff darstellen, der, Fröschen subcutan injicirt, curareartig wirkte. Die

1) Beitrag zur Kenntniss des Peptons und seiner physiolog. Bedeutung. Du Bois' Archiv 1880.

2) Verhandlung des naturhistor. med. Vereins zu Heidelberg N. F. III, citirt nach Dr. med. v. Gerlach. Die Peptone etc. — Hamburg und Leipzig L. Voss 1891.

Katzen reagierten auf die Peptoninjection nicht mit Ungerinnbarkeit des Blutes. Kaninchen verhalten sich nach den Untersuchungen von Fano¹⁾ darin ebenso, so dass der Hund bisher das einzige Thier ist, dem man nach Peptoninjection die Gerinnbarkeit des Blutes nehmen kann; kehrt aber nach ein paar Stunden die Gerinnungsfähigkeit wieder, so bewirkt nach Fano und Schmidt-Mühlheim, eine folgende Peptoninjection nicht wieder Ungerinnbarkeit. Grössere Dosen — 0,5—1,0 Gramm pro Kilo führen dabei nach Schmidt-Mühlheim und R. Neumeister²⁾, namentlich bei jungen Hunden den Tod herbei. Für Kaninchen fand Neumeister das Gleiche; die Section ergab Anämie des Gehirns, und Hyperämien nebst Blutungen der übrigen Organe. Den bisherigen Angaben über die giftige Wirkung der Peptoninjectionen gegenüber möchte ich anführen, dass Plocz und Gyergyai³⁾ Hunden und Katzen 10—20 Gramm Pepton intravenös injicirten, ohne dass sichtbare Störungen auftraten; allerdings wurden dabei in der Minute nur 2—3 Cbcm. injicirt. Letztere Forscher konnten bei einem Hunde, dem sie mehr als 4 Gramm pro Kilo injicirten, nach 3 Stunden noch im Blute Pepton nachweisen, nach 4 Stunden aber nicht mehr. Fano und Schmidt-Mühlheim fanden bei intravenöser Injection von 0,3 bis 0,6 Pepton pro Kilo schon nach 1'—2', keine Biuret-Reaction mehr im Blut. Neumeister³⁾ beobachte

1) Das Verhalten des Peptons und Tryptons gegen Blut und Lymphe. — Du Bois, Archiv 1881.

2) Ueber die Einführung der Albumosen und Peptone in den Organismus. — Zeitschrift für Biologie Bd. XXIV.

3) Zur Physiologie der Eiweissresorption etc. Zeitschr. für Biologie, Bd. XXVII.

rasche Ausscheidung des injicirten Peptons durch die Niere, bei Hunden und Kaninchen. Hofmeister¹⁾ fand bis zu 72% des injicirten Peptons im Harne wieder. Weiter auf die diesbezüglichen Forschungen, die namentlich aus der Schule Kühne's, Ludwig's und Kronecker's hervorgegangen sind, einzugehen, verbietet mir der Raum, zumal noch manche Fragen streitig sind, erwähnen möchte ich nur noch, dass Schmidt-Mühlheim bei Zusatz von Peptonlösung zum Aderlassblut nur geringe Gerinnungsverlangsamung fand, und, dass Fano in gesundem Aderlassblut durch Zusatz von Peptonblut die Gerinnung aufheben konnte.

1) Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. V.

Eigene Versuche.

I. Hündin = 5,5 Kgr. — 0,72 Pepton Witte pro Kilo in 7,4%iger Lösung, injicirt im Laufe von 10', da Respirationsstockung ein rascheres Vorgehen bedenklich erscheinen liessen.

1' nach Schluss der Injection wurde der Carotis eine Blutprobe entnommen und ein Theil davon mit NH_3 -Sulphat im Ueberschuss gekocht. Das Filtrat gab keine Biuretreaction. Der andere Theil zeigte sich selbst überlassen, am 3-ten Tage Gerinnung der Leucocyten-schicht, mit 0,6% NaCl-Lösung aa vermischt trat in 36 Stunden völlige Gerinnung ein.

7' nach Schluss der Injection blieb eine Blutprobe, auch nach Zusätzen von Ferment, NaCl-Lösung, zymoplastischen Substanzen und Salzplasma, selbst bei Eintritt der Fäulniss am 5-ten Tage flüssig.

22' nach der Injection — 3-te Blutprobe, gerann in 5 Tagen, Zusätze beschleunigten die Gerinnung wenig; Verdünnung mit dem doppelten Volum H_2O und 0,6% NaCl-Lösung schon mehr, aber es bildete sich nur ein kleines Fibrinflöckchen.

25' nach Schluss der Injection wurde eine grössere Blutprobe — (100 Cbcm.) der Carotis entnommen und centrifugirt.

Eine 18' später abgenommene Blutprobe gerann in 24 Stunden. Die Hündin hatte 25—30% ihrer präsumptiven Blutmenge (à $\frac{1}{13}$ des Körpergewichtes) verloren; $\frac{3}{4}$ Stunde nach der Injection zählte ich 92 Pulsschläge in der Minute; Respiration = 13 pro Minute, tief, gleichmässig; losgebunden, läuft sie munter umher, und zeigt weder jetzt, noch später irgend welche Krankheitserscheinungen. Sie bleibt am Leben. Das durch Centrifugiren gewonnene Plasma der grossen Probe, wurde am selben Abend in den Dialysator gebracht. Als ich am nächsten Morgen nachsah, war es total geronnen.

Eine Controllportion zeigte am 4 ten Tage beginnende Gerinnung, die von den zu Boden gesunkenen Leucocyten ausging, am 5-ten Tage war sie ganz geronnen. Ein vor dem Centrifugiren abgenommener Theil dieser grossen Blutprobe, der durch Ferment in 20' zur Gerinnung gebracht wurde, durch andere Zusätze viel langsamer und unvollständiger, verlor durch 15-stündige Dialyse seine Gerinnbarkeit vollständig, also wirkte letztere nur bei Plasma, nicht bei Vollblut gerinnungsauslösend.

II. Dieselbe Hündin erhielt 7 Tage später 0,53 Pepton pro Kilo, in 7,3% iger Lösung, der ich, wie auch bei meinen anderen Versuchen, einen Gehalt von 0,6—0,8% NaCl ertheilt hatte, injicirt. Vorher gerann das Blut in 10'. Die Injection wurde im Laufe von 3' in 2 Zeiten ausgeführt; dazwischen fiel eine Blutabnahme, 1' nach der Injection folgte eine 2-te; 6' später eine 3-te. Diese 3 Proben wurden mit NH_3 -Sulphat gekocht, das Filtrat stark mit concentr. Natronlauge und dann mit ein bis ein paar Tropfen einer Cu-Sulphat-Lösung versetzt, die im Rea-

genzglase eben noch einen bläulichen Farbenton erkennen liess. Die Biuret-Reaction fiel in der ersten Probe positiv aus, fehlte in der 3-ten, und war in der 2-ten fraglich.

Eine 3' nach Schluss der Injection abgenommene Probe war am 3-ten Tage noch ganz flüssig; sie kam mir abhanden. 17' nach der Injection entnahm ich der Carotis eine grössere Blutmenge, die nach Verdünnung mit dem doppelten Volum H_2O und 0,2 % Cl_2Ca in 40' gerann, bei gleichem Zusatz von 0,6 % -iger $NaCl$ -Lösung in 2 Tagen nur Spuren von Fibrin zeigte, nach Zusatz von Fermentlösung und zymoplastischen Substanzen über Nacht gerann, spontan erst am 5-ten Tage Gerinnung der Leukocytschicht und am 6-ten Tage vollständige Gerinnung zeigte. An diesen Aderlass schloss sich noch ein weiterer an, der den Tod des Thieres herbeiführte. Ergebniss der Section = negativ, bis auf allgemeine Anämie. Blutverlust = nahe an 300 Cbcm. Das Blut erwies sich als so verdünnt, dass die rothen Blutkörperchen sich spontan bis zu etwa $\frac{1}{4}$ bis $\frac{1}{5}$ des ganzen Volums senkten. Ein Theil des Plasma wurde dialysirt und zeigte nach 2 Stunden schon reichliche Flockenbildung. Am nächsten Tage erwies sich die Gerinnung beendet, bis auf einen im Plasma der ersten dieser Proben nach $NaCl$ -Zusatz erfolgenden geringen Fibrinzuschuss. Im nicht dialysirten Plasma war, wie schon erwähnt, die spontane Gerinnung erst am 6-ten Tage abgeschlossen. Der Erfolg der Dialyse war also ein eclatanter. Da dieser Punkt für mich im Vordergrund des Interesses steht, will ich bei der Wiedergabe der folgenden Versuche von den gerinnungsbefördernden

Zusätzen absehen, die stets die Gerinnungszeit bedeutend abkürzten, noch mehr, wie nach den Zellinjectionen. Die Angaben über das rasche Verschwinden des Peptons im Blute konnte ich gleichfalls stets bestätigen.

III. Hund = 13,54 Kgr. erhält 0,38 Pepton pro Kilo in 8,35 % -iger Lösung in die Jugularis externa injicirt. Injectionsdauer = 8'. In der Zeit von 7'—10' nach Schluss der Injection entnahm ich der Carotis etwa 240 Cbcm. Blut in 4 Gläsern, die gleich der Centrifuge übergehen wurden. Die beiden ersten Gläser füllten sich rasch, die letzten, bei sinkendem Blutdruck, viel langsamer. Obgleich die zeitliche Differenz zwischen Beginn und Schluss der Blutabnahme nur 3' betrug, war die Gerinnungstendenz der beiden letzten Blutproben doch eine viel grössere, da ihr Plasma nach 2 Tagen fest geronnen war, das der beiden ersten Proben erst am Morgen des vierten Tages. Im Dialysator gerann das Plasma der 4 Proben in 1 1/2 bis 2 Stunden, ohne dass später Nachgerinnung eintrat. Der Process war also in dieser relativ kurzen Zeit ganz abgelaufen; die gebildete Fibrinmenge eine scheinbar durchaus normale. Da nach Alex. Schmidt das Fibrinprocent auch beim gesunden Pferdeblutplasma nach einer Dialyse stets etwas kleiner ausfällt, und Verluste schwer zu vermeiden sind, habe ich kein Mal eine Fibrinwägung ausgeführt. Der Hund hatte in Summa etwa 25 % der präsumptiven Blutmenge verloren, sein Wohlbefinden war aber, wie es schien nicht im Mindesten gestört. Zu Beginn der Injection schrie er etwas auf, nachher war er still, in geringer Narcose. Er blieb am Leben.

IV. Hund = 29,6 Kgr. — 0,815 Pepton pro Kilo in 9,6%-ger Lösung in 11' injicirt. In der Zeit von 5'—7' nach der Injection werden der Carotis 240 Cbcm. entnommen und centrifugirt. Am nächsten Tage wurde das Plasma abgehoben; in den Dialysator gebracht gerann es in 1—1½ Stunden völlig. Die Controllportion zeigte viele Stunden später die ersten Spuren von Gerinnung am Boden des Gefässes; in der folgenden Nacht gerann sie vollständig.

Der Hund hatte sich gegen die Injection zu sträuben versucht, war darauf ganz ruhig, und zeigte sich losgebunden ein wenig matt, erholte sich aber in ein paar Stunden.

V. Derselbe Hund erhält 3 Wochen später 0,33 Pepton pro Kilo intravenös in 2' injicirt, in fast 26%-iger, dickflüssiger Lösung. 2 Blutproben wurden vor der Injection in Theilen dieser Peptonlösung aufgefangen, in der einen betrug der Peptongehalt der Mischung 0,08%; sie gerann in 6' die Normalprobe in 5'; in der anderen Probe betrug der Peptongehalt über 6%. Die Gerinnung begann nach 2 Stunden und war nach 24 Stunden etwa beendet.

14'—17' nach Schluss der Injection Abnahme von 240 Cbcm. Blut. Nach weiteren 30' noch 200 Cbcm.

2 Stunden nach der Injection starb der Hund; nach dem Losbinden hatte er sich ruhig hingelegt. Tremor der Extremitäten, sonst nichts wahrnehmbar. Der Blutverlust hatte etwa 20% betragen (ich habe die kleineren Blutabnahmen, wie auch im vorigen Versuch, nicht erwähnt). Sectionsbefund: Anämie, sonst negativ.

Das Plasma der beiden grossen Blutproben zeigte sich nach $1\frac{1}{2}$ stündiger Dialyse als compacte Masse, von hyalinem Aussehen. Nach Hinzufügung von $0,6\%$ NaCl am folgenden Tage schrumpfte ein Theil, während ein anderer sich löste, um nach $15'$ gleichfalls zu erstarren. Wahrscheinlich handelte es sich hier um eine Uebergangsform zwischen dem «flüssigen Faserstoff» und der Endstufe des Fibrins, da der Lösung des fraglichen Körpers, die viel langsamer von Statten ging, als die fast momentane ausgeschiedenen Globulin's, so rasch die Ueberführung in eine unlösliche Form folgte. Die Gerinnung des nicht dialysirten Theils vom Plasma erfolgte mehr als 24 Stunden später.

Ich übergehe 2 Versuche, wo in einem Fall nach Injection von $0,24$ Pepton pro Kilo in $21,5\%$ -iger Lösung, durch mehrstündiges Centrifugiren keine Senkung der rothen Blutkörperchen zu erzielen war, das Vollblut nach 15 stündiger Dialyse dauernd flüssig blieb, ohne diese am 5. Tage geronnen war, nach Zusätzen im Laufe des ersten Tages, — und wo im 2. Falle, nach Injection von $0,32$ Pepton pro Kilo in $11,2\%$ -iger Lösung, die Gerinnung im Plasma spontan nach einer Stunde begann, aber allerdings erst am 5. Tage abgeschlossen war. Der erste dieser Hunde starb, bei einem Blutverlust von nicht ganz 20% in der folgenden Nacht, der Injection folgten einmaliges Erbrechen, Speichelfluss, deutliche Narcose und mühsame, schnarchende Respiration; nachher stärkere Mattigkeit und Apathie, der andere Hund blieb bei über 33% Blutverlust am Leben, ohne Krankheitserscheinungen, ausser geringer Mattigkeit, zu zeigen.

VI. Hund = 7,75 Kgr., 0,42 Pepton pro Kilo in 3' injicirt; Lösung 7%.

Nach 2', 7', 15' und 30' werden grössere Blut-mengen abgenommen und centrifugirt. Das abgehobene Plasma der ersten und 2-ten Probe zeigte nach 12-stündiger Dialyse nach NaCl-Zusatz die schon früher beobachtete Lösung und rasch folgende Ausfällung eines Theiles vom ausgeschiedenen Fibrin. Die Gerinnung hatte nach 1½—2 Stunden im Dialysator begonnen; bei den späteren Proben noch früher; in ihnen erfolgte am nächsten Tage keine Nachgerinnung. In den undialysirten Controllportionen war die Gerinnung erst am 3. Tage, in den ersten Proben am 5. Tage beendet. Der Hund zeigte nach der Injection keine Krankheitserscheinungen.

VII. Hund = 4,7 — 0,45 Pepton pro Kilo in 1½' injicirt — Lösung 9,25 %-ig.

18'—21' nach der Injection Blutabnahme von 240 Cbcm. in getrennten Portionen, worauf der Tod erfolgt. Sectionsergebniss negativ, nur Anämie. Das Plasma gerann im Dialysator in 1½—2½ Stunden, worauf keine Nachgerinnung mehr erfolgte. In den Controllportionen begann die Gerinnung erst nach 48 Stunden, um am 5-ten—6-ten Tage ihren Abschluss zu finden.

An Katzen habe ich 3 Peptoninjectionen ausgeführt; das erste Mal injicirte ich 0,47, das 2-te Mal 0,8 pro Kilo; eine grössere Reihe von in kurzen zeitlichen Abständen der Carotis entnommenen Blutproben zeigte, im Vergleich zum gesunden Blute, hochgradig beschleunigte

Gerinnung. Beide Katzen starben am Schluss der letzten Blutabnahme, die eine 17', die andere 1½ Stunden nach der Injection. Da diese selbst aber keine Erscheinungen hervorgerufen hatte und auch nachher nur Symptome von Anämie sich einstellten, glaube ich diese als alleinige Todesursache ansprechen zu dürfen. Ich hatte die Blutproben sehr gross genommen, um eventuell Plasma zum Dialysiren zu erhalten. Die Section ergab dementsprechend auch nur allgemeine Anämie. Die 3-te Katze erhielt etwas über 1,1 Pepton pro Kilo injicirt, ohne folgende Blutabnahme. Während der Injection nur Vertiefung der Athemzüge, was ich auch bei den Hunden nach dem ersten kurzdauernden Sträuben regelmässig beobachtete; nachher, als sie freigelassen war, nur Mattigkeit, die nach einer Stunde schon erheblich nachgelassen hatte, wo sie auch Wasser leckte. Vom nächsten Tage an machte sie einen ganz gesunden Eindruck.

Da die Katze sich Peptoninjectionen gegenüber anders verhält, wie der Hund, so ist anzunehmen, dass in ihrem Organismus die gerinnungshemmende Substanz entweder wohl entsteht, aber sofort umgewandelt wird, oder überhaupt nicht gebildet wird. Im letzteren Falle könnte das gerinnungshemmende Agens, im ungerinnbaren Peptonplasma vom Hunde der Katze beigebracht, auch in ihrem Blute von grösserer Constanz sein. Ich habe 2 derartige Versuche ausgeführt.

I. Katze 2,3 Kgr. erhält 2,2 Gramm im Vacuum getrocknetes Peptonplasma, in 23 Cbcm. H₂O gelöst; in die Jugularis injicirt. Das Peptonplasma war beim VII.

Hundeversuch gewonnen (0,45 P. pro Kilo); der Trockenrückstand 2,2 entsprach etwa 33 Cbcm. Plasma; die sonst klare Lösung musste von einem Fibrinklumpchen abfiltriert werden, zeigte also keinen hohen Grad von Gerinnungsunfähigkeit. Dem entsprechend war der Effect ein geringer.

I. Normalprobe gerann in 1'.

7^h 21'—23' Injection des gelösten Peptonplasma.

- | | | |
|---|---|--|
| II. = 7 ^h 27' | } | Beginn der Gerinnung nach 1'; dieselbe zieht sich über mehr als eine halbe Stunde hin. |
| III. = 7 ^h 32 ¹ / ₂ ' | | |
| IV. = 7 ^h 40' — verschleppte Gerinnung, ist nach 15 bis 17' beendet. | | |
| V. = 8 ^h 1' — Beginn der Gerinnung momentan, Ende nach 15'. | | |

Die Blutproben waren ziemlich gross. Die Respiration nahm nach der 3-ten Blutabnahme schon einen dyspnoetischen Charakter an, 14' nach Abnahme der letzten Blutprobe starb die Katze. Im linken Ventrikel findet sich eine subendocardiale Ecchymose. Die Lunge zeigt acutes Emphysem; sonst nur Anämie der Organe. Während, und in der ersten Zeit nach der Injection waren keine krankhaften Erscheinungen bemerkbar.

II. Katze 2,3 Kgr. — Injection von 23 Cbcm. Peptonplasma. Eine Blutprobe, vorher der Carotis entnommen, gerinnt nach 5'.

- | | | |
|---|---|--|
| I. Blutprobe 2 ¹ / ₂ ' nach der Injection | } | Es bilden sich ganz allmählig feine Fibrinnetze; 1 ¹ / ₂ Stunden nach der Injection werden sie gelöst, das Plasma wird abgehoben, zusammengegossen und in den Dialysator gebracht. |
| II. » 6 ¹ / ₂ ' » » | | |
| III. » 9' » » | | |
| IV. » 14' » » | | |
| V. » 21' » » | | |

VI.	Blutprobe	24'	nach der	Injection	geronnen	nach	15'
VII.	»	48'	»	»	»	»	10'
VIII.	»	57'	»	»	»	»	12'
IX.	»	64'	»	»	»	»	15'

Nach Abnahme der letzten Probe — Tod; Sectionsbefund — negativ. Die 3 letzten Proben zeigten eine gradatim dunklere, venöse Färbung, entsprechend der beginnenden Dyspnoe. Nach Abnahme der letzten Probe erfolgte der Tod. Section: nur allgemeine Anämie. Am nächsten Morgen war das Plasma im Dialysator völlig geronnen, die Controllportion noch nicht. Die 3-te Probe zeigte noch am spätesten, nachdem das Fibrin zum Collabiren gebracht war, Nachgerinnung. Es folgt aus den beiden Versuchen, dass die Katze nicht im Stande ist auf Peptoninjection mit der Bildung eines gerinnungshemmenden Stoffes zu reagiren; könnte sie das, so müsste dieser Stoff, da keine Gerinnungshemmung resultirt, im Moment auch weiter umgebildet werden. Dass dieses nicht der Fall ist, lehren meine letzten Versuche.

Resumé meiner Peptonversuche.

Vor Allem möchte ich auf den, im Vergleich zu dem nach Zellinjection schwer gerinnbaren Blute, noch viel günstigeren Effect der Dialyse hinweisen. Das Plasma gerann jedesmal schon im Dialysator und zwar meist schon nach $1\frac{1}{2}$ — $2\frac{1}{2}$ Stunden. Wo am 2-ten Tage noch auf Salzzusatz hin Nachgerinnung erfolgte, spielte wahrscheinlich nur noch der letzte Act der Gerinnung mit, die Ueberführung des flüssigen Faserstoffes in die unlösliche Form und seine Ausfällung, was durch das Hingewegdialysiren der Blutsalze nicht hatte zu Stande kommen können. Fermentabspaltende Zusätze bewirkten im Ganzen schneller Gerinnung, wie bei dem durch Zellinjection krank gemachten Blut. Ferner lässt sich das Peptonblut äusserlich nicht von gesundem unterscheiden, während Zellinjectionen dunkles Theerblut hervorrufen.

Der Angabe E. von Samson's, dass durch seine Peptoninjectionen bedeutender Leucocytenzerfall im Hundeblood hervorgerufen wurde, kann ich keine Leucocytenzählungen entgegenstellen; die Grösse der Leucocyten-schicht, die im sich selbst überlassenen Aderlassblut, am 2-ten und 3-ten Tage namentlich, deutlich zwischen Plas-mazone und rothen Blutkörperchen wahrnehmbar wurde,

spricht gegen einen nennenswerthen Zerfall der Leucocyten in meinen Versuchen. E. v. Samson injicirte rein wässrige Peptonlösungen, ich ertheilte den meinigen stets einen Gehalt von 0,6—0,8% NaCl. Schliesslich ist kein Peptonpräparat dem anderen gleich, und zwischen v. Samson's und meinen Versuchen liegen 10 Jahre. Fano (l. c.) konnte die Leucocyten als Ganzes mit einem Platindraht entfernen; unter dem Microscop zeigte sich ein wirrer Filz, der sich auf dem Wärmetisch in einzelne Leucocyten auflöste, die sich lebhaft bewegten, bei Abkühlung aber wieder unter Aussendung von Fäden zum vorigen Filz zusammentraten. Jedenfalls war dadurch der Beweis erbracht, dass ein beträchtlicher Theil der Leucocyten erhalten war, und die Lebensfähigkeit im Aderlassblut längere Zeit beibehielt, was sich mit der Annahme einer schweren Alteration des Blutes nicht verträgt. Im Einklang damit steht die geringe Störung im Allgemeinbefinden der meisten meiner Versuchshunde nach der Peptoninjection. Das eine Mal (wo ich Erbrechen etc. beobachtete) betrug die Concentration der Lösung 21,5%, das andere Mal (V) 26%. In den übrigen Versuchen trat nur der auch von anderen beobachtete schlafartige Zustand ein, er war aber nicht sehr hochgradig und hielt nicht lange an. Nach dem Losbinden drückte das Betragen der Thiere nur Freude über die wiedererlangte Freiheit aus, Anzeichen einer Erkrankung fehlten.

Hierin liegt ein Hauptunterschied zwischen der durch Pepton- und Zellinjection hervorgebrachten Ungerinnbarkeit; das eine Mal leidet der gesammte Organismus hochgradig, das Blut ist dunkel, schwerflüssig, im anderen Falle können die Allgemeinerscheinungen geringfügig sein und

schnell schwinden, und das Blut sieht normal aus. Im Plasma, das nach Zellinjectionen frei von gelöstem Hb ist, schwinden diese Unterschiede, doch bleibt dem Peptonplasma, bei gleichem Grade der Gerinnungsbehinderung, ein Vorsprung, indem Dialyse prompter die Gerinnungsfähigkeit wiederherstellt. Dieser Unterschied könnte ein gradueller sein, in Bezug auf den Gehalt an hemmender Substanz, oder er ist der Ausdruck dafür, dass bei Peptonungerinnbarkeit die Globuline qualitativ und quantitativ unverändert bleiben, während nach Zellinjectionen die anfänglich riesig gesteigerte Fermentmenge einen Theil der Blutglobuline verändert hat. Findet in der Norm eine beständige Umbildung der Globuline des Blutes statt, wobei stets das letzte Glied in der Kette derselben schwindet und durch höherstehende Formen — die directen Zellausscheidungen, ersetzt wird, so wäre es denkbar, dass bei plötzlicher Steigerung des vitalen Fermentgehaltes, die letzten Stufen der Globulinreihe derart eliminirt werden, so dass nur die dem Fibrin ferner stehenden nachblieben. Diese hätten dann, so zu sagen, einen weiteren Weg bis zum Fibrin zurückzulegen, woraus eine langsamere und unvollständigere Gerinnung nach Wegschaffung der Hindernisse durch die Dialyse, resultiren müsste.

Hierin wäre dann ein Unterschied vom Peptonplasma gegeben. Acceptiren wir vorläufig die von Alexander Schmidt und S. Kröger angenommene Vorstellung, dass ein unbekanntes Spaltungsproduct der Muttersubstanz des Fibrinferments, — des Prothrombin nach Injection von Zellen, zymoplastischen Substanzen etc. in grösserer Menge im Blute gehäuft, die weitere Spaltung des Prothrombin hindere. Das Ferment schwindet dabei

nachgewiesener Maassen schnell im Organismus — das allein nachbleibende andere Spaltungsproduct des Prothrombin bewirkt dann die Ungerinnbarkeit des Blutes und wird erst langsamer vom Organismus weiter verändert. Wenn diese Annahme richtig ist, so wäre zwischen der Ungerinnbarkeit, die durch Injection von prothrombinspaltenden Substanzen hervorgerufen wird, und der Peptongerinnbarkeit damit eine grundsätzliche Verschiedenheit gegeben, denn nach Injection von Pepton findet überhaupt keine Fermentabspaltung statt. Entweder entsteht hierbei das gerinnungshemmende Agens aus einem im Blute präexistirenden Stoff, oder es ist ein Umbildungsproduct des injicirten Pepton. Ich kann auf diese Frage hier nicht weiter eingehen, da über das Schicksal und die Wandlungen des Pepton im Organismus die Ansichten der Forscher noch zu wenig einheitliche sind, und lasse diese Frage daher vorläufig offen.

V. Versuchsreihe.

Papain- und Pancreatinversuche.

Lassen sich die nach Injection von eventuell Thrombose erzeugenden Substanzen einerseits und von Pepton andererseits bewirkten Veränderungen des Blutes als typisch verschiedene trennen, so reiht sich ihnen die durch Injection peptischer Fermente hervorgerufene Ungerinnbarkeit des Blutes als 3-te Gruppe an. Albertoni¹⁾, der diese Wirkung peptischer Fermente entdeckte, hat durch Injection von Pepsin-HCl (0,1 %) und Pancreatin Ungerinnbarkeit des Blutes bewirkt, ich hielt mich an das Pflanzenferment der Carica Papaya, das Papain oder Papaytin (Papain — Dr. Finkler — aus London bezogen) und das Pancreatin (Gehe und Co.), die beide bei alkalischer Reaction wirksam sind.

Papaininjectionen.

I. Katze 3,17 Kgr. Injection von 0,22 Papain pro Kilo in 4,5 %-iger Lösung — Injectionsdauer = 2'.

2' nach der Injection wurde eine Blutprobe der Carotis entnommen; sie zeigte nach 5 Stunden Spuren von Gerinnung; ein Theil gerann nach Zusatz von Fibrinferment in 10' vollständig; Verdünnung mit aa H₂O wirkte fast ebenso gut.

9' nach der Injection blieb eine 2. Blutprobe dauernd ungeronnen. Fibrinferment bewirkte verschleppte und unvollständige Gerinnung.

1) Medic. Centralblatt 1878 und: Maly Jahresbericht etc. 1878.

Während der Injection traten Krämpfe ein, nachher lag sie wie todt da; Respiration oberflächlich, beschleunigt, wie die Herzaction kaum wahrnehmbar; dementsprechend war der Blutstrahl, bei Abnahme der Proben aus der Carotis, ein schwacher, continuirlicher. Etwa 15' nach der Injection erfolgte der Tod. Section: Das rechte Herz und die grossen Venenstämme stark mit Blut gefüllt, wovon 32 Cbcm. aufgefangen werden konnten; das Blut zeigte, mit dem doppelten Volum einer Fibrin-fermentlösung versetzt erst 2 Tage später Spuren von Gerinnung, ohne Zusatz blieb es flüssig; die am 3. Tage eintretende Fäulniss änderte daran nichts. Im linken Ventrikel, der wie die Arterien fast gar kein Blut enthielt, zeigten sich subendocardiale Sugillationen von beträchtlicher Ausdehnung, ausserdem zerstreute Ecchymosem. Die Lunge ist von buckelig hervortretenden Emphyse-nseln durchsetzt. Leber und Milz zeigen je ein subperi-toneales Blutextravasat. Die Dünndarmschleimhaut ist von punkt- und streifenförmigen Röthungen durchsetzt, namentlich das Duodenum; Dickdarm und Magen zeigen keine Veränderungen. Blase leer, contrahirt. Ein Theil des Herzblutes wurde zuerst 10 Stunden dialysirt, worauf einzelne Proben davon mit Zusätzen versehen wurden; nach weiterer 10-stündiger Dialyse wurde der Rest ebenso behandelt; die Gerinnung blieb in allen Blutproben aus.

II. Katze 3,5 Kgr. — 0,23 Papain pro Kilo in 4,3 $\frac{0}{0}$ -iger Lösung in 2' in die Jugularis externa injicirt. Vorher wurde eine Blutprobe der Carotis entnommen, die in 7' gerann.

14' nach der Injection wurde eine Blutprobe abgenommen; nach weiteren 15' noch eine; beide gerannen weder für sich, noch nach Zusätzen von Fermentlösung, zymoplastischen Substanzen, H₂O und 0,6%-iger NaCl-Lösung.

45' nach der Injection erfolgte der Tod. Section: Blut im rechten Herzen und den Venen gestaut, überall flüssig, wie im ersten Versuch dunkel, schwärzlich-roth. Linker Ventrikel — subendocardiale Ecchymosen; die Lungen partiell durch Emphysem vorgetrieben, blass. Dünndarmschleimhaut hochroth; Blase contrahirt, leer. Die Milz zeigt eine subperitoneale Ecchymosirung — Nieren hyperämisch.

Das Herzblut bleibt flüssig; ein Theil des Plasma wurde nach Fällung der Eiweisse durch NH₃-Sulphat mit concentrirter NaOH und hochgradig verdünnter Cu-Sulphat-Lösung versetzt; keine Rothfärbung; die Flüssigkeit bleibt farblos. Das Plasma war wie auch in den anderen Papainversuchen farblos; kein Mal sah ich Hb-Austritt.

III. Katze = 3,15 Kgr. 0,38 Papain pro Kilo in 9,8%-iger Lösung werden in 4' in die Jugularis injicirt.

5' nach Schluss der Injection = erste Blutentnahme; nach 50' beginnt die Gerinnung, die sich durch Stunden hinzieht, um als Endeffect ein kleines schlaffes Gerinnsel zu bilden; auf eine eventuelle Wiederauflösung von gebildetem Fibrin achtete ich hier, wie auch sonst, konnte aber eine solche nicht mit Sicherheit constatiren, bis die stets relativ rasch (am 3-ten oder 4-ten Tage spätestens) eintretende Fäulniss das Fibrin zu lösen begann. Nach

Hildebrandt¹⁾ werden Pflanzenfermente relativ langsam vom Organismus eliminiert. Die Katze starb 7' nach der Injection. Der linke Ventrikel zeigte Sugillation fast seines ganzen Endocards, der rechte Ventrikel, war, wie fast immer, frei davon. Die Lunge tiefroth, zeigt beginnendes Oedem. Die Bauchorgane sind hochgradig hyperämisch; ihr Peritonealüberzug weist multiple Hämorrhagien auf. Das Blut ist tief dunkel, schwerflüssig und bleibt flüssig; eine kleine Menge durch Centrifugiren gewonnenes Plasma zeigte auch nach Dialyse keine Gerinnung.

IV. Katze = 2,75 Kgr. — 0,24 Papain pro Kilo in 5,3%-iger Lösung in 2' injicirt. — Krämpfe, Respiationsstillstand, Tod. Section: im linken Ventrikel subendocardiale Ecchymosen; die Milz zeigt eine subperitoneale Hämorrhagie — im Uebrigen Hyperämie der Bauchorgane. Das Leichenblut zeigt bei am 3-ten Tage beginnender Fäulniss etwas Gerinnung. Das Plasma gerann nach 10-stündiger Dialyse etwas früher und ausgiebiger.

Ich erwähne 3 weitere Versuche, wo ich Katzen 0,2, — 0,25 und 0,28 pro Kilo injicirte, nur kurz, da sie durchaus mit den ersten in den HAUPTERSCHEINUNGEN übereinstimmten: die hochgradigen toxischen Eigenschaften des Papain führten in 15'—1½ Stunden den Tod der Versuchsthiere herbei; bei der Section zeigten sich zahlreiche Ecchymosen, Sugillationen Extravasate und Hyperämieen in den meisten Organen. Die ersten Blutproben zeigten noch ein wenig Gerinnungsfähigkeit 12

1) Dr. H. Hildebrandt. Zur Kenntniss der physiologischen Wirkung der hydrolytischen Fermente. Virchow's Archiv. Bd. 121.

bis 15' nach der Injection war diese geschwunden; Dialyse auch des Plasma stellte sie ebensowenig her, wie gerinnungsbefördernde Zusätze. Die Biuretprobe fiel, nach Ausfällung der Bluteiweisse negativ aus. Ich versuchte es jetzt mit einer kleineren Dosis.

Katze = 3,9 Kgr. erhält 0,12 Papain pro Kilo in 3,6 $\frac{1}{100}$ -iger Lösung intravenös injicirt; vorher gerann das Blut in 8'.

10' später gerann eine Probe in 3'.

21' später gerann eine Probe nach 23'.

29' nach der Injection gerann das Blut in 45'; nach Verdünnung mit dem gleichen Volum H₂O in 30'; + $\frac{1}{8}$ Volum Salzplasma in 2 Tagen erst.

48' nach der Injection stirbt die Katze, Sections-ergebniss negativ, bis auf geringe Ecchymosirung im linken Endocard und etwas partiellem Lungenemphysem. Das Leichenblut gerann in 2--3 Tagen, bei geringer Fibrinbildung. Hier war also der verlangsamten Gerinnung eine Beschleunigung derselben vorausgegangen.

Katze = 1,85 Kgr.; sie erhält 0,2 Papain in 5 Ccctm. 0,6 $\frac{1}{100}$ NaCl-Lösung in die Jugularis injicirt. 5 Blutproben, nach 5, 10, 16, 25 und 35 Minuten abgenommen, zeigten alle Momentangerinnung, resp. — in den beiden letzten Proben momentanen Beginn der Gerinnung. Die Katze war nachher matt, erholte sich allmählig, starb aber am 4ten Tage, wahrscheinlich jedoch an Verjauchung der Halswunde, die bei Injection der von Bakterienkeimen wimmelnden Papainlösung schwer zu vermeiden ist. Da von der oben angegebenen Menge des

trockenen Papainpulvers etwa $\frac{1}{4}$ unlöslich war (so viel Verlust hatte ich im Durchschnitt gefunden) so betrug die injicirte Dosis etwa 0,08 Papain pro Kilo. Hierbei war also nur Gerinnungsbeschleunigung der Effect.

Ich führe noch eine am Hunde ausgeführte Papain-injection an.

Hund = 5,3 Kgr. Injection von 0,22 Papain pro Kilo in die Jugularis in 2 Zügen in 5'; dazwischen fiel eine Blutabnahme; spontan erfolgte keine Gerinnung in 2 Tagen. 4' nach Schluss der Injection erfolgte eine grössere Blutabnahme, der der Tod rasch folgte. Die Section ergab vereinzelt Ecchymosen im Endocard des linken Ventrikels und der Milz, und ferner allgemeine Röthung der Dünndarmschleimhaut; der schleimige Darmnhalt war ebenfalls von röthlich er Färbung. Das Plasma der grossen Blutprobe wurde theils 17 Stunden dialysirt, theils undialysirt zu einem Parallelversuch mit Zusätzen verwandt. Es erfolgte in allen Proben eine verschleppte, wenig ausgiebige Gerinnselbildung; das dialysirte Plasma hatte dabei einen geringen Vorsprung, doch war er im Vergleich zur Wirkung der Dialyse nach Injection von Pepton und Zellen höchst unbedeutend.

Pancreatinversuche.

Die intravenösen Injectionen von Pancreatin ergaben ein in manchen Punkten abweichendes Resultat, doch verfüge ich nur über 3 Versuche; ich führte keine weiteren aus, da mein Präparat ein zu unreines war. Beim Anfeuchten verbricitete es einen etwas fauligen Ge-

ruch; das saure, klare, gelbliche Filtrat zeigte nicht diesen Geruch. Da ich nur wässrige und nicht glycerinhaltige Lösungen verwenden konnte, erhielt ich nur sehr wenig concentrirte Lösungen, die aber beim Verdauungsversuche Fibrin etwas schneller lösten, als eine Papainlösung von gleichem procentischen Trockenrückstand. Meine Versuchsthiere waren 2 Katzen und ein Hund.

I. Hund = 3,2 Kgr.; eine Blutprobe gerinnt in 10'.
 11^h 10'—13' Injection von 40 Cbcm. einer 2,8%-igen
 Lösung = fast 0,36 Pancreatin pro Kilo.

11 ^h 15 ¹ / ₂ '	—	I.	Blutprobe nach d. Inject.	} bleiben mit und ohne Zusätze flüssig.
11 ^h 20'	—	II.	» » »	
11 ^h 27'	—	III.	» » »	} in der Nacht entsteht ein kleines Fibrinflöckchen. in der Nacht entsteht ein kleines Gerinnsel.
11 ^h 35'	—	IV.	» » »	
11 ^h 46'	—	V.	» » »	gerinnt in 30'.

12^h — Tod. Section: Blut überall flüssig, gerinnt rasch an der Luft; im linken Ventrikel — geringe subendocardiale Ecchymosen; das Peritoneum ist seiner ganzen Ausdehnung nach hyperämisch und von zahlreichen, kleinen Extravasaten durchsetzt. Zwischen Niere und Milz ein Hämatom, Darmschleimhaut von Blutpunkten durchsetzt. Das Plasma der ersten und 2-ten Probe wird am nächsten Tage zusammengegossen, sowie das der 3-ten und 4-ten und werden beide Portionen getrennt 15 Stunden dialysirt. Darauf wurden sie, nach Ersatz der diffundirten Blutsalze, durch 0,6% NaCl mit den von mir auch sonst angewandten Zusätzen versehen. nur die 2-te Portion (III + IV) zeigte eine geringe Fibrinausscheidung.

II. Katze = 1,3 Kgr.; eine Blutprobe der Carotis gerinnt in 12'; eine andere in dem fast gleichen Volumen einer 1,6‰-igen Pancreatinlösung aufgefangen, bleibt dauernd flüssig.

Injection von 11 Cbcm. der 1,6‰-igen Pancreatinlösung = 0,15 pro Kilo — in 3'.

3' nach Schluss der Injection wurde eine Probe der Carotis entnommen, sie gerann in 1/2'. Nach weiteren 3' sollte wieder eine Blutprobe genommen werden; ich erhielt nur ein paar Tropfen, die fast momentan gerannen; die Katze starb gleich darauf. Section: ausser ein paar subpleuralen Ecchymosen der Lunge, nur eine auffallende Blässe aller Organe. Aus dem rechten Herzen gewonnenes Blut gerinnt sofort, liefert aber nur wenig und weiches Fibrin; das Blut war sehr hydrämisch und schied rasch eine ungewöhnlich grosse Serummengung ab.

III. Katze = 2,3 Kgr. Vor der Injection gerinnt das Blut in 7'. 4 Cbcm. werden in 2 Cbcm. einer 2,3‰-igen Pancreatinlösung aufgefangen (Pancreatingehalt = 0,77‰) — Gerinnung in 75'.

6^h 41'—44' Injection von 0,23 Pancreatin pro Kilo (28 Cbcm. der Lösung).

		Blutprobe	
6 ^h 46'	—	I.	gerinnt in 1/2'.
7 ^h 5'	—	II.	» 1 1/4'.
7 ^h 25'	—	III.	» 2 1/2'.
7 ^h 52'	—	IV.	nach ein Paar Minuten hat sich eine Spur von Fibrin gebildet; dabei bleibt es auch.
8 ^h 15'	—	V.	bleibt flüssig, auch nach Zusatz starker Fermentlösung.

- 8^h 28^{1/2}' — VI. Beginn der Gerinnung nach 2', festgeronnen nach 11'.
- 8^h 42' — VII. Beginn der Gerinnung nach 1^{1/2}', festgeronnen nach 10'.
- 8^h 55' — VIII. Beginn der Gerinnung nach 3', festgeronnen nach 5'.

Die Katze wird losgebunden und zeigt, wie es auch bis dahin der Fall war, keine hervortretenderen Krankheitserscheinungen; sie bleibt am Leben. Der Blutverlust hatte etwa 30 Cbem. betragen.

Die volle Reaction trat hier also allmähig erst ein, um auch bald normaleren Verhältnissen Platz zu machen. So weit sich aus diesem einen Fall ein Rückschluss ziehen lässt, starb die erste Pancreatinkatze in der Periode des sinkenden Fibrinprocentes, bevor sie den tiefsten Punkt erreicht hatte. Ferner scheint das Pancreatin vom Organismus leichter vernichtet zu werden als das Papain, während der Uebergang von der Norm zur Ungerinnbarkeit auch bei letztere Ferment nach Injection kleinerer Dosen bei stetig verringerter Fibrinmenge erst eine Periode beschleunigter Gerinnung durchläuft.

Was mich veranlasste die Injectionen von Papain und Pancreatin auszuführen, war die Vorstellung, dass eine theilweise Peptonisation der Bluteiweisse die Gerinnung der restirenden Globuline hindere; es wäre hernach Anschluss an die Wirkung der Peptoninjection gegeben. Der hohe Grad von Ungerinnbarkeit aber, der durch Dialyse und Fermentzusatz nicht zu beseitigen war, sowie der Umstand, dass bei der auf Peptoninjection

nicht so reagirenden Katze hier schon früh Gerinnungs-
behinderung eintrat, machen es wahrscheinlich, dass die
peptischen Fermente im Blute in kurzer Zeit Ungerinn-
barkeit durch Zerstörung der Globuline bewirken, und
somit, ihrer Wirkung auf's Blut nach, eine von den
Peptonen und den thrombosirenden Substanzen getrennte
Gruppe bilden.

Schluss.

Sehen wir vom Papain und Pancreatin ab, so handelt es sich in meinen Versuchen um die Einführung von Substanzen in's Blut, die, wenn auch vielleicht durchweg in mehr oder weniger veränderter Form im Blute vorkommend, demselben doch nicht derartig fremd sind, dass man nicht erwarten könnte, dass bei wenigstens theilweiser Assimilation dieser Substanzen, die Wirkung ihrer plötzlichen Häufung im Blut einen Rückschluss auf die normalen Verhältnisse gestattet. Im Blute gehen Leucocyten beständig zu Grunde; nach Injection von Lymphdrüsenzellen ist dieser Vorgang potenziert, — auf wenige Augenblicke zusammengedrängt. Sollte hier nicht dasjenige nur in prägnanterer Form zum Ausdruck gelangen, was sonst, still waltend, sich über einen längeren Zeitraum erstreckt? Die Frage führt einen in das Centrum des Stoffwechsels, und die Blutlehre ist noch nicht so weit gediehen, aus sich heraus darauf eine Antwort zu geben. Ich muss mich an dieser Stelle damit begnügen zu einer noch nicht definitiv entschiedenen Frage durch meine Arbeit Material herbeigeschafft zu haben. Die Frage lautet: Sind bei der, als Reaction gegen Eingriffe, die Gerinnungsgefahr mit sich bringen, auftretenden Gerinnungsunfähigkeit des Blutes die Fibringenera-

tore derart verändert, dass sie zur Gerinnung untauglich geworden sind, oder handelt es sich um die Bildung eines Stoffes, der die Fermentabspaltung und auch die Fermentwirkung hemmt? Eine dritte Möglichkeit, dass die Fermentquelle zerstört sei, ist schon als tatsächlich nicht vorhanden erwiesen, wie auch ein eventueller Verlust der Wirksamkeit der zymoplastischen Substanzen an sich, die erste Frage aber ist von Schülern Alexander Schmidt's schon in verschiedenem Sinne beantwortet worden. Zuletzt haben Alex. Schmidt und Kröger sich zu Gunsten der zweiten Alternative entschieden. Ich will auf die Frage, ob die Globuline in ihrem Bestande geschädigt sein könnten, nicht eingehen, glaube aber, dass die gerinnungserzeugende Wirkung der Dialyse, bei der nur Substanzen das gerinnungsunfähige Blut verlassen, aber keine neuen hinzukommen, die Existenz eines gerinnungshemmenden Stoffes als Ursache der Ungerinnbarkeit beweisen, und dass meine Versuche diese Erklärung, in Betreff der Wirkung von Zellinjectionen, auf eine breitere Basis gestellt haben, und dieselbe ferner auch auf die Paraglobulin- und Peptonungerinnbarkeit erweitern.

Inhalt.

Einleitung	s. 7
Intravenöse Injektionen von Cytoglobin	27
Intravenöse Injektionen von Paraglobulin	46
Intravenöse Injektionen von Lymphdrüsenzellen	61
Intravenöse Injektionen von Pepton	78
Intravenöse Injektionen von Papain und Pancreatin	95
Schluss	105

Thesen.

1. Das Serumalbumin repräsentirt die Form, in die ein Ueberschuss an Nahrungseiweiss umgebildet wird.
2. Die Wirkung des Fibrinferments im Organismus ist der der peptischen Fermente physiologisch gleichwerthig.
3. Hungernde Zellen liefern kein Cytoglobin.
4. Das Verhältniss der ausgeschiedenen Harnstoffmenge zum Eiweissumsatz ist nicht im Verhältniss des Stickstoffgehaltes dieser beiden Substanzen gegeben.
5. Durch Erhöhung der natürlichen Proplasticität des Blutes erhöht man auch die natürlichen Kräfte des Organismus im Kampfe gegen die Bacterien.
6. Das Turnen bildet weniger die Kraft der Musculatur aus, als die Herrschaft über die motorischen Centra.

