

4652 ESTICA

A-9089

pd

Seinem verehrten Lehren

Prof. Dr. E. v. Wahl

hochachtungsvoll
d. Verf.

Dr. ED. v. WAHL

PROF. DER CHIRURGIE

Dorpat.

**Chirurgische Klinik
Dorpat.**

SEPARATABDRUCK

AUS DER

ZEITSCHRIFT FÜR BIOLOGIE.

Chirurgische Klinik
Dorpat.

BIBLIOTHEKA
E. DE WAHL
DORPATI LIVON.

XVII 23.

№

465a

Chirurgische Klinik



Zur Frage über die Faserstoffgerinnung im Allgemeinen 7555 und die intravasculäre Gerinnung im Speciellen.

Dorpat, Physiologisches Institut, den 10./22. Juni 1887.

Von

Dr. med. Friedrich Krüger,

Assistent am physiologischen Institut der Universität zu Dorpat.

Im vorigen Jahre hat Wooldridge unter dem Titel „Ueber intravasculäre Gerinnung“ ¹⁾ eine vorläufige Mittheilung veröffentlicht, in der er eine kurze Beschreibung eines Stoffes gibt, der „ein Gemisch oder vielleicht eine Verbindung von Eiweiss und Lecithin“ sein und die Eigenschaft, das Blut momentan zur Gerinnung zu bringen, besitzen soll.

Einem Thiere in die Ven. jugularis eingespritzt, soll er sofortigen Tod desselben durch Thrombosirung des ganzen Gefässsystems bewirken, wofern eine genügende Menge in Anwendung gebracht worden war. Im entgegengesetzten Falle ist die Thrombosirung eine nur theilweise und das übrige Blut hat seine Fähigkeit spontan zu gerinnen, verloren.

In der nunmehr vorliegenden Arbeit Wooldridge's, „Uebersicht einer Theorie der Blutgerinnung“ ²⁾, sind die Mittheilungen über diesen Stoff des Weiteren ausgeführt worden und spricht Wooldridge den Formbestandtheilen des Bluts die Betheiligung bei der Faserstoffgerinnung vollständig ab, indem er als Gerinnungsfactoren ausschliesslich zwei Körper, die er als A- und B-Fibrinogen“ bezeichnet, aufstellt, welche ein Gemisch oder eine Verbindung von Eiweiss und Lecithin darstellend, in gelöstem Zustande im Plasma vorhanden sein sollen.

1) Du Bois-Reymond's Arch. 1886 S. 397.

2) Beiträge zur Physiologie. Festschr. für Carl Ludwig 1887 S. 221.

Diese Stoffe stellt er aus dem Peptonplasma durch Einwirkung von Kälte, durch Zusatz von schwefelsaurer Magnesia, Kochsalz u. s. w. dar.

Ausser aus dem Plasma des Bluts lässt sich, nach Wooldridge, ein ähnlicher Stoff auch aus den Lymphdrüsen, der Thymusdrüse junger Thiere, den Stromata der rothen Blutkörperchen etc. darstellen, der ganz ebenso, wie das A- und B-Fibrinogen, wirkt und auch ein Gemisch oder eine Verbindung von Eiweiss und Lecithin sein soll.

Fasst man nun Wooldridge's Gerinnungstheorie in Kürze zusammen, so würde dieselbe lauten:

„Nicht die Formbestandtheile des Bluts, speciell die Leucocyten, sondern zwei im Plasma gelöste Körper sind die Gerinnungsfactoren.“ Dabei soll eine gelöst praeexistirende Verbindung von Lecithin mit einem Eiweisskörper die Hauptrolle spielen, und zwar, wie es scheint, speciell das Lecithin diejenige des Fibrinferments, dessen Bedeutung für die Gerinnung des normalen Plasma Wooldridge vollständig negirt.

Neben diese ‚neue‘ Gerinnungstheorie will ich auch mit wenigen Worten die von Al. Schmidt aufgestellte setzen, welche folgendermaassen lauten würde:

„Die Hauptfactoren bei der Faserstoffgerinnung bilden das Blutplasma und die weissen Blutkörperchen, indem durch das Zusammenwirken beider das Fibrinferment freigemacht wird d. h. durch die spaltende Kraft des Plasma wird das Fibrinferment von den weissen Blutkörperchen resp. von gewissen Bestandtheilen derselben abgespalten und durch dasselbe unter Mitwirkung der Blutsalze das Fibrin aus dem Para- und Metaglobulin gebildet.“

Wie die weissen Blutkörperchen verhalten sich auch die anderen Leucocytenformen, überhaupt jedes Protoplasma, thierisches und pflanzliches, ebenso auch, aus den Erfahrungen mit Muskelsaft zu schliessen ¹⁾, jedes modificirte Protoplasma.

1) E. Grubert, Ein Beitrag zur Physiologie des Muskels. Inaug.-Dissert. Dorpat 1833.

Es ist nun klar, dass die Theorie von Wooldridge der von Al. Schmidt diametral entgegengesetzt ist, da Wooldridge sowohl die Betheiligung der Leucocyten, als auch die des Fibrin-ferments leugnet und als einzige Factoren bei der Gerinnung die im Plasma gelösten, von ihm als A- und B-Fibrinogen benannten Körper, die er jedenfalls nicht für Derivate der Leucocyten hält, ansieht.

Wooldridge erhält, wie gesagt, einen Eiweisskörper mit Lecithin durch Einwirkung von Kälte auf Peptonplasma als Niederschlag; beim Abkühlen des normalen Pferdeblutplasma entsteht nun auch ein Bodensatz, der zumeist aus gesenkten farblosen Blutkörperchen besteht, neben diesen tritt aber auch eine Menge von Körnern im Bodensatz auf, die Al. Schmidt für Trümmer zerfallener weisser Blutkörperchen ansieht. Wooldridge hingegen hält diese Körnerhaufen ohne weiteres für identisch mit dem Niederschlage, der im Peptonplasma durch Kälte erzeugt werden soll und macht Al. Schmidt den Vorwurf, dass er für seine Annahme keine besonderen Beweise erbracht habe — ich will das zugeben, aber gleichzeitig die Frage anknüpfen, wo und wie beweist Wooldridge das Gegentheil?!

Angenommen Wooldridge hätte Recht, das Blut geränne durch sein im Plasma gelöstes A- und B-Fibrinogen, so ist mir doch nicht klar geworden, wie diese beiden Körper sich zu einander verhalten sollen und welchem Umstande, welchem ursächlichen Moment sie es verdanken, dass sie, plötzlich zusammentretend, sich in Fibrin verwandeln. Auch die Rolle, die das Lecithin dabei nach Wooldridge's Theorie spielt, ist mir nicht verständlich.

Gewiss hat Wooldridge nicht fehlgegriffen, wenn er eine Einwirkung des Lecithin auf die Gerinnung statuirt, denn es ist eine Thatsache, die schon von J. v. Samson-Himmelstjerna¹⁾ und A. Nauck²⁾ festgestellt worden ist, dass nicht nur das Lecithin, sondern eine ganze Reihe von Producten der regressiven Metamor-

1) J. v. Samson-Himmelstjerna, Ueber leukäm. Blut nebst Beobachtungen, betr. die Entstehung d. Fibrin-ferments. Inaug.-Diss. Dorpat 1885.

2) A. Nauck, Ueber eine neue Eigenschaft der Producte der regressiven Metamorphose d. Eiweisskörper. Inaug.-Diss. Dorpat 1886.

phose der Eiweisskörper vielleicht alle, eine Beziehung zur Fibringerinnung zeigen, aber eben nur als Fermentquellen, d. h. als Substanzen, von welchen sich das Fibrinferment unter geeigneten Umständen leicht abspaltet, worüber das Genauere in den citirten beiden Arbeiten nachzusehen ist.

Diese beiden Arbeiten berücksichtigt Wooldridge consequent gar nicht.

Dass sich nun im Blute, speciell im Plasma, die verschiedensten Umsetzungs- resp. Zerfallsproducte des Protoplasma, und unter ihnen natürlich auch das Lecithin, finden, ist wohl nicht nur eine Annahme, sondern ein Factum, ebenso auch, dass ihnen eine gewisse Rolle bei den Gerinnungsvorgängen zugeschrieben werden muss — ebensowenig wird es sich leugnen lassen, dass sie, wenigstens zum Theil, sich auch in gelöstem Zustande im Plasma finden werden — dieses Alles hat ja auch Al. Schmidt niemals bestritten, sondern schon lange vor Wooldridge, selbst behauptet und dieser Ueberzeugung wohl zur Genüge Ausdruck verliehen dadurch, dass er selbst nach den Stoffen fahndete, die im filtrirten, zellenfreien Plasma das langsame Auftreten von Fibrinferment und damit auch die langsame Gerinnung bewirken; dieser seiner Ueberzeugung verdanken ja auch die Arbeiten von J. v. Samson und A. Nauck ihren Ursprung.

Dieses Alles aber widerspricht durchaus nicht der Al. Schmidt'schen Annahme, dass die Leucocyten das ursächliche Moment für den Gerinnungsvorgang sind, sondern ist im Gegentheil als Stütze und Erweiterung seiner Theorie aufzufassen, welche des weiteren besagt, dass diese Zerfallsproducte im Plasma das Resultat einer im kreisenden Blute beständig stattfindenden Umsetzung weisser Blutkörperchen sind.

Wooldridge war auch vor noch gar nicht langer Zeit der Ansicht, dass der Zellenzerfall die Grundursache der Gerinnung sei — sagt er doch ganz kategorisch „denn ohne Zellenzerfall keine Gerinnung“¹⁾. In seiner vorliegenden Arbeit finde ich keine Gründe, welche mir seinen Abfall von dieser Wahrheit erklärlich machen.

1) Du Bois-Reymonds Arch. 1883. S. 393.

Wooldridge gibt an:

1. dass er durch Abkühlung, durch Zusatz von schwefelsaurer Magnesia etc. einen Niederschlag in Peptonplasma erzeugt, dessen Lösung gerinnungsfähig ist und gerinnungsbegünstigend wirkt. Den im normalen, gekühlten Pferdeblutplasma durch Senkung entstehenden Boden hält er abgesehen von den Leucocyten ohne weiteres für diesem identisch;

2. dass er die Erfahrung gemacht habe, dass die Injection von Lymphzellenbrei ins Blut ohne Wirkung auf den thierischen Organismus sei, höchstens eine Verzögerung der Gerinnung des nach der Injection entnommenen Blutes herbeiführen könne.

Den ersten Punkt will ich in dieser Arbeit unberührt lassen, da mir genügende eigene Erfahrungen über das Peptonplasma fehlen. Gegen die Richtigkeit des zweiten aufzutreten ist aber die Aufgabe, die ich mir für dieses Mal gestellt habe.

Injectionen von Leucocyten direct ins Blut, die Ven. jugular. als Eingangspforte benutzend, hat O. Groth¹⁾ ausgeführt und kam zu dem Resultat, dass jegliche Art von Leucocyten, in genügender Menge ins Blut injicirt, Tod des Versuchstieres durch Thrombenbildung i. e. durch intravasculäre Gerinnung bewirkt. Da es aber nicht in Groth's Absicht lag, diesen Effect jedesmal hervorzurufen, sondern von ihm gerade auch die Veränderungen, die die Leucocyten, die injicirten sowohl als die gemeinen im circulirenden Blute erleiden, einem Studium unterworfen werden sollten, so ist es natürlich, dass er die Injection in der Mehrzahl der Fälle derart einrichtete, dass das Versuchsthier nicht gleich oder auch gar nicht getödtet wurde, sondern eben nur erkrankte. Er sagt ja ausdrücklich: „die Gefahr der Thrombenbildung besteht offenbar nur ganz zu Anfange“. Wozu denn auch jedesmal die Thiere durch intravasculäre Gerinnungen tödten; ein Paar derartige Fälle genügen doch, um die thrombosirende Wirkung der Leucocyten zu constatiren.

1) O. Groth, Ueber d. Schicksale der farblosen Elemente im kreisenden Blute. Inaug.-Diss. Dorpat 1884.

In Anwendung kamen bei Groth ausgepresster Lymphdrüsen-saft, Leucocyten aus den Höhlenflüssigkeiten des Pferdes, (durch Centrifugiren abgetrennt) und Eiterzellen.

Die Lymphdrüsenzellen kamen derart zur Anwendung; dass ein Theil des ausgepressten Zellenbreies mit einem gleichen Theile einer $\frac{1}{2}$ proc. Kochsalzlösung gemischt wurde — es gelangten somit zur Injection nicht etwa die Zellen allein, sondern auch die Zwischenflüssigkeit des Lymphdrüsenbreies.

Wooldridge nun, seinen Eiweisskörper plus Lecithin beschreibend und über die Verbreitung desselben redend, sagt unter anderem: „Im Saft der Lymphdrüsen ist er (der Eiweisskörper + Lecithin) fertig vorhanden. Wenn man dieselben zerkleinert, mit 0,6% Kochsalz auspresst und dann centrifugirt, so fallen die Leucocyten zu Boden; die überstehende, völlig zellenfreie Flüssigkeit bewirkt bei Einspritzung ausgedehnte intravasculäre Gerinnung, und mittels Essigsäure kann man den oben beschriebenen Stoff ausfällen. Die Einspritzung der gewaschenen Leucocyten ist erfolglos, eine Beobachtung, die ich schon früher gemacht und jetzt in Anbetracht der Angaben von Groth wiederholt habe ¹⁾).

Aus diesem Satz ist nur der eine Schluss möglich: nicht die Lymphdrüsenzellen, sondern die zwischen denselben befindliche Flüssigkeit enthält das bei der Gerinnung wirksame Agens.

Hätte Wooldridge Groth's Arbeit mit einiger Aufmerksamkeit gelesen, so hätte er gefunden, dass Groth nicht nur mit ausgepresstem Lymphdrüsen-saft experimentirt hat, sondern dass von ihm auch Versuche mit den aus den Höhlenflüssigkeiten eines Pferdes mittels der Centrifuge abgetrennten Leucocyten vorgenommen worden sind und dass gerade diese die eminenteste thrombosirende Wirkung entfalteten — diese Versuche führen schlagende Beweise und widerlegen entschieden die Annahme Wooldridge's, „nicht die Zellen, sondern die Zwischenflüssigkeit sei der wirksame Factor“, denn die über den abcentrifugirten Zellen stehende Flüssigkeit erwies sich als durchaus harmlos, trotzdem sie in viel grösseren Quantitäten angewandt wurde, als der tödtlich wirkende Zellenniederschlag.

1) Du Bois-Reymond's Archiv 1886 S. 398.

Dass Wooldridge keine Thrombenbildung durch Injection ausgewaschener Leucocyten hervorgerufen hat, kann verschiedene Ursachen gehabt haben.

1. Kann die injicirte Menge eine zu geringe gewesen sein, worüber sich aus seinen Angaben freilich nichts erschliessen lässt, denn dieselben zeichnen sich durch möglichste Ungenauigkeit aus. So gibt er z. B. an: „Obwohl dem Thiere (Hund), welches kein Pepton erhalten, 25 ccm und den beiden anderen je 30 ccm steifen Zellenbreies von der Halsvene aus ins Herz geschoben worden war, so zeigte doch keines in der Zeit des Lebens nach der Zelleneinspritzung eine irgend merkliche Störung seines Wohlbefindens, und als sie durch Eröffnung einer Art. carotis getödtet wurden, war das Blut vollkommen flüssig“¹⁾. 25—30 ccm des Zellenbreies können nun sehr viel und sehr wenig gewesen sein, je nach der Grösse des Hundes, aber diese Grösse wird nicht angegeben.

Derartiger ungenauer Angaben lassen sich leider sehr viele finden, so dass der Leser nicht im Stande ist, sich ein klares Bild über den Sachverhalt zu machen und die Controle sehr erschwert wird.

2. Können durch das Auswaschen, sei es mit 0,6% Kochsalzlösung, sei es mit destillirtem Wasser, die wirksamen Bestandtheile aus den Zellen mehr oder weniger vollständig extrahirt worden sein. Diese Annahme stützt sich auf die Erfahrungen Rauschenbach's²⁾ welcher fand, dass durch destillirtes Wasser sowohl, als durch eine halbprocentige Kochsalzlösung aus dem Lymphdrüsensaft eine eiweissartige Substanz extrahirt wird, welche durch Neutralisation gefällt, in Kochsalz löslich, aber im Ueberschuss der Säure unlöslich ist. Von dieser Substanz wurde durch filtrirtes Blutplasma das Fibrinferment genau ebenso abgespalten, wie von den Zellen selbst. Es würde demnach theoretisch durchaus nicht wunderbar erscheinen, wenn die Lymphdrüsenzellen nach der Extraction mit Wasser oder Kochsalzlösung wegen der erlittenen Verluste sich bei der Injection ins Gefässsystem als relativ

1) Du Bois-Reymond's Archiv 1881 S. 409.

2) Fr. Rauschenbach, Ueber die Wechselwirkungen zwischen Protoplasma und Blutplasma. Dorpat 1883.

unschädlich erweisen, resp. wenn der Organismus ihre Wirkungen leichter überwindet als die der nicht ausgewaschenen Zellen.

Bevor ich nun zur Beschreibung meiner Versuche übergehe, will ich voranschicken, dass ich in Bezug auf die gestellte Frage nicht über Erfahrungen hinsichtlich des Peptonbluts gebiete, solche zu sammeln auch gar nicht die Absicht hatte, denn es ist mir wohl nicht zu verübeln, wenn ich auf einem Standpunkte stehe, der es mir nicht gestattet, das Peptonblut als ein normales Blut anzusehen.

Ferner ist nicht zu vergessen, dass wir bis jetzt noch kein reines Pepton haben erlangen können, es daher sehr schwer zu entscheiden ist, was und wieviel auf die Wirkung des Peptons und wieviel auf die neben demselben im Präparat vorkommenden Stoffe zu beziehen ist. Das Peptonblut ist eben an sich ein zu räthselhaft verändertes Blut, als dass es passend erschiene mit seiner Hilfe die Räthsel, die das normale Blut an sich stellt, zu lösen.

Ein ganz anderes Ziel verfolgend hatte ich im Laufe des vorigen Jahres einige Versuche mit Pepton angestellt, gab aber diese Versuche sehr bald auf, da ich einsehen musste, dass mein Zweck nicht zu erreichen war. Nichtsdestoweniger will ich jetzt die Gelegenheit nicht unbenützt vorübergehen lassen und kurz über die Resultate, die ich nebenbei durch meine Versuche mit Pepton gewonnen, referiren.

In Anwendung hatte ich einmal ein von Prof. Podwyssozky hergestelltes Präparat (dasselbe ist aus dem Witte'schen Pepton dargestellt; das Darstellungsverfahren ist von E. v. Samson¹⁾ des Genaueren angegeben worden), ein anderes Mal das Witte'sche Pepton genommen.

Mich streng an die Erfahrungen Fano's²⁾ am Hundeblood haltend, wiederholte ich seine Versuche an Katzen, die hier bedeutend leichter in grösserer Anzahl zu beschaffen sind, als Hunde. Eine Wiederholung der Fano'schen Versuche war mir durch die Thatsache geboten, die er am Kaninchen gefunden, nämlich dass das Pepton auf das Blut dieser Thiere keinen Einfluss ausübt. Ich

1) E. v. Samson-Himmelstjerna, Experiment. Studien über das Blut in pathol. u. physiol. Beziehung. Inaug.-Diss. Dorpat 1882.

2) Du Bois-Reymond's Archiv 1881 S. 277.

kann hier meinen übrigen Beobachtungen vorgreifen und betonen, dass sich die Katzen in dieser Beziehung ebenso verhalten.

Ich glaubte, dass diese Thiere vielleicht einer grösseren Menge Pepton bedürften, damit das Blut seine spontane Gerinnungsfähigkeit verliert. Gab ich aber grössere Dosen, so trat regelmässig unter schweren Erscheinungen der Tod ein, ohne dass das Blut seine Beschaffenheit in Bezug auf die Gerinnung geändert hätte.

Ich lasse nun die diesbezüglichen Versuchsprotokolle folgen. Die Peptonlösung war in allen Versuchen eine 10%.

Versuch I.

Katze, 3000 g. Das Normalblut, der Carotis entnommen, gerinnt in ca. 1½ Min.

In die Ven. jugular. ext. werden 0,9 g Pepton injicirt. Keine wesentliche Veränderung am Versuchsthier bemerkbar. In verschiedenen Zeitabschnitten abgenommene Blutproben, natürlich wieder aus der Carotis, gerinnen im Verlauf von 1—2 Min.

Versuch II.

Kater, 3000 g. Das Normalblut gerinnt in 1½—2 Min.

Injection von 0,9 g Pepton. Gleich nach der Injection ist die Athmung sehr beschleunigt, doch erholt sich das Thier bald. Das entnommene Blut gerinnt in 1—2 Min.

Versuch III.

Katze, 2500 g. Das Normalblut gerinnt in 2—3 Min.

Injection von 1,5 g. Pepton. Gleich nach der Injection hochgradige Dyspnoë, Krämpfe, Tod. Das abgenommene Blut gerinnt in wenigen Minuten.

Section. Herz fast blutleer; im Gefässsystem dunkelgefärbtes, flüssiges Blut, das nach dem Verlassen der Gefässe in wenigen Minuten gerinnt. Die Organe der Bauchhöhle anämisch.

Versuch IV.

Kater, 2200 g. Das Normalblut gerinnt in ca. 1 Min.

10 h 30 m Injection von 1,4 g. Pepton. Sofort Dyspnoë und Krämpfe. Das abgenommene Blut gerinnt in ca. 2 Min.

10 h 45 m Athmung regelmässiger geworden, aber immerhin stark beschleunigt. Das abgenommene Blut gerinnt in 2 bis 3 Min.

11 h Das Thier liegt vollkommen reactionslos da; die Pupillen reagiren nicht; auf äussere Insulte gar keine Reaction.

11 h 45 m Dyspnoë, Krämpfe, Tod.

Die Section gibt dasselbe Bild wie oben.

Ein mit den Witte'schen Pepton angestellter Versuch fiel ebenso aus.

Da das Pepton ein Zersetzungsproduct ist und neben diesen vielfach die sog. Ptomaine vorkommen, so konnte mir natürlich der Gedanke an die Mitwirkung eines solchen Stoffes nicht sehr fern liegen und in der That gelang es mir durch Ausschütteln einer Peptonlösung mit Essigäther einen Körper darzustellen, den ich als Ptomain anspreche. Ich erhielt leider eine zu geringe Menge, um auf eine nähere Untersuchung dieses Körpers eingehen zu können, will aber das Wenige, das ich über ihn in Erfahrung gebracht, hier anführen.

Aus dem angeführten, von Pod wysso tsky dargestellten Pepton erhielt ich durch Ausschütteln mit Essigäther und Abdampfen desselben unter der Luftpumpe über Schwefelsäure eine gelbliche, amorphe, klebrige Masse, welche schwer löslich war in destillirtem Wasser, dagegen leicht löslich in Alkohol und alkoholhaltigem Wasser, von bitterlichem Geschmack.

Dieser Körper gab folgende Reactionen:

1. mit Gerbsäure — einen weisslich-grauen Niederschlag,
2. mit Platinchlorid — einen langsam sich bildenden Niederschlag von bräunlicher Farbe.
3. mit Goldchlorid — einen fleischfarbenen Niederschlag.
4. mit Jod — einen braunen Niederschlag.
5. mit Quecksilbernitrat — einen weissen, beim Kochen gelblichen Niederschlag.
6. mit Ferricyankalium und Eisenchlorid — Blaufärbung.

Mit Quecksilberkaliumjodid konnte ich keinen Niederschlag erzielen.

Da ich nur noch einen kleinen Rest dieses Ptomains übrig hatte, musste ich mich auf Versuche an Fröschen beschränken, denen ich kleine Quantitäten, in einem Tröpfchen Alkohol gelöst und dann mit Wasser verdünnt, unter die Rückenhaut in den Lymphsack injicirte. Genaue Angaben über die injicirte Menge kann ich nicht machen, doch war sie jedenfalls eine geringe und überschritt wohl kaum wenige Milligramm. Die Lösung war bei allen Versuchen dieselbe.

Versuche an Fröschen.

- I. 10 h 35 m wird dem Frosch 1 ccm der Lösung des genannten Körpers unter die Rückenhaut injicirt.
10 h 37 m der Frosch wird ungeschickt, fällt auf den Rücken und bleibt so liegen.
10 h 39 m Lähmung der Extremitäten; auf äussere Reize keine Reaction; elektrische Erregbarkeit der Nerven herabgesetzt.
4 h der N. ischiad. wird freigelegt, elektrisch gereizt — keine Reaction. Erregbarkeit der Muskeln intact.
- II. 10 h 33 m einem Frosch wird 1 ccm der Lösung injicirt.
10 h 37 m der Frosch liegt stumpf da, reagirt nicht.
10 h 43 m Lähmung der Extremitäten; elektrische Erregbarkeit der Nerven herabgesetzt.
4 h keine Reaction auf elektrische Reize von Seiten der Nerven und des Rückenmarks; Erregbarkeit der Muskel intact.
- III. 3 h 35 m Injection von 1,5 ccm der Lösung.
3 h 45 m der Frosch liegt stumpf und reactionslos da.
4 h 30 m elektrische Erregbarkeit der Nerven und des Rückenmarks stark herabgesetzt.
4 h 50 m von Seiten des Rückenmarks und der Nerven keine Reaction auf elektrische Reize. Erregbarkeit der Muskeln intact.

Einen Körper mit denselben Eigenschaften habe ich auch aus dem Pepton siccum von Witte darstellen können.

Aus den angeführten Versuchen ersieht man, dass dieser Stoff ähnlich dem Curare wirkt, eine Eigenschaft, die man vielen Ptomainen zuschreibt.

Aus diesem Grunde und die Reactionen dieses Körpers in Betracht ziehend, glaube ich berechtigt zu sein, denselben als ein Ptomain anzusehen.

Nachdem ich diese Erfahrungen gemacht habe, wird es mir wohl Niemand verargen können, wenn ich das peptonisirte Blut für ein krankes oder wenigstens für kein normales erachte und daher für meine jetzigen Zwecke vollkommen von Untersuchungen an einem derartigen Blute Abstand nahm. Aber auch abgesehen von diesen meinen Erfahrungen hätte ich mich nicht an das Peptonblut gehalten, weil wir es hier hauptsächlich mit einer Besonderheit des Hundebblutes zu thun zu haben scheinen, denn der Hund ist, meines Wissens, wenigstens bisher, das einzige Thier gewesen, bei dem man durch Peptoninjectionen derartige Wirkungen erzielte. Dass übrigens das peptonisirte Blut des Hundes nicht als normales zu bezeichnen ist, geht auch schon aus den Zählungsversuchen E. v. Samsons¹⁾ hervor. Die Folge der Peptoninjection war nach diesen Versuchen stets ein schneller Zerfall der weissen Blutkörperchen innerhalb des Gefässsystems.

Eine Dunkelheit des Peptonblutes liegt auch in dem Umstande, dass nach den bisherigen Angaben das Pepton die Gerinnungsfähigkeit des Blutes nur dann aufheben soll, wenn es in das Gefässsystem eines lebenden Hundes injicirt worden, nicht aber wenn es ausserhalb des Körpers mit dem Blute zusammengebracht wird; die durchaus unverständliche Wirkung des Peptons auf das Blut combinirt sich also hier mit der nicht weniger unverständlichen Wirkung des Organismus auf das durch die Peptoneinfuhr veränderte Blut.

Die Versuche, die ich nun folgen lassen will, führte ich also nur an ganz normalen Thieren aus. Als Versuchsobjecte dienten mir Kaninchen, Katzen und Hunde.

Das Ziel meiner Versuche ist: Beseitigung des von Woolldridge erhobenen Widerspruchs gegen die thrombo-

1) a. a. O. S. 104 ff.

sirende Wirkung der injicirten Leucocyten und Prüfung seiner Behauptung, dass diese Wirkung nur einem ausserhalb der Zellen in Lösung präexistirenden Körper zukomme.

I. Versuche mit Lymphdrüsen.

Die von mir in Gebrauch gezogenen Lymphdrüsen stammten von Rindern. Sie wurden in der Regel ganz frisch, gleich nachdem sie aus dem Schlachthause gebracht worden, verarbeitet; zuweilen jedoch erst am anderen Morgen, d. h. nach 12—15 Stunden. Ein merklicher Unterschied resultirte daraus nicht.

Die Lymphdrüsen wurden vom Fett und Bindegewebe möglichst befreit, in ganz kleine Stücke geschnitten und dann mittels einer kleinen Muskelpresse durch grobe Leinwand gepresst. Der ausgepresste Saft wurde dann auf eine kleine Centrifuge, die ca. 500 Umdrehungen in der Minute machte und mit Leichtigkeit von einem Knaben getrieben werden konnte, gebracht.

Nach 2—3stündigem Centrifugiren hatten sich die Zellen zum grössten Theil gesenkt und über diesem Bodensatz stand eine braungraue Flüssigkeitsschicht. Eine vollständige Senkung der Zellen durch Centrifugiren zu erzielen, erwies sich als unmöglich.

Ich versuchte nun die überstehende Zwischenzellflüssigkeit durch ein doppeltes und dreifaches Filtrum von dickem Filtrirpapier zu filtriren; das Filtrat war auch bedeutend klarer geworden, zeigte aber bei mikroskopischer Untersuchung immerhin noch eine grosse Anzahl sowohl ganzer Zellen, als auch Zellentrümmer, die sich im ausgepressten Lymphdrüsenbrei stets in beträchtlicher Menge finden.

Da ich den ausgepressten Lymphdrüsen saft nicht ganz von den Zellen befreien konnte, war ich eben gezwungen, mich mit dem zu begnügen, was ich erreicht hatte.

Ich war also jetzt im Besitze zweier Injectionsflüssigkeiten, einer zellenreichen und an Zwischenzellenflüssigkeit ärmeren und einer an Zwischenzellenflüssigkeit reichen und bedeutend zellenärmeren. Das genügte ja zur Entscheidung der Frage, ob die intravasculäre Gerinnung hervorgerufen würde durch einen gelösten Bestandtheil

der Zwischenzellenflüssigkeit oder durch einen solchen der Zellen selbst. Im ersteren Falle musste bei der Injection die obere zellenarme Flüssigkeitsschicht sich als die viel wirksamere resp. vielleicht sogar als die allein wirksame erweisen, im letzteren Fall musste dies von der unteren zellenreichen Schicht gelten.

Bevor ich auf diese Versuche übergehe, will ich bemerken, dass ich in einer Reihe von fünf Versuchen in derselben Weise wie Groth verfuhr, d. h. ich injicirte den Thieren (Kaninchen und Katzen) den ganzen ausgepressten Lymphdrüsensaft, also Zellen + Zwischenzellenflüssigkeit. Das Resultat war stets ein fast momentaner Tod in Folge von Thrombose des Herzens und der grossen Gefässe.

Da Groth die durch Zerschneiden erhaltenen Lymphdrüsenstücke zwischen den Löffeln einer starken Zange, ich aber in einer Muskelpresse durch grobe Leinwand auspresste, erhielt er einen viel zäheren, dickflüssigeren Brei, als ich, und war deshalb gezwungen, denselben behufs der Injection mit $\frac{1}{2}$ proc. Kochsalzlösung zu verdünnen. Die Verdünnung fiel bei mir weg. Aber offenbar war bei mir die eigentliche, aus den Hohlräumen der Lymphdrüsen stammende Zwischenzellenflüssigkeit durch die mitausgespreste Gewebsflüssigkeit der Drüsen selbst verdünnt.

Eine noch stärkere Verdünnung fand offenbar in Wooldridges Versuchen statt, weil er, wie er sagt, die Drüsen mit einer 0,6 proc. Kochsalzlösung auspresste.

Ich gehe jetzt zu denjenigen Versuchen über, in welchen ich meinen Versuchsthieren die mittels der Centrifuge möglichst von einander gesonderten beiden Hauptbestandtheile des Lymphdrüsensaftes, Zellen und Zwischenzellenflüssigkeit beibrachte. Da die letztere, wie wir sehen werden, eine sehr concentrirte Flüssigkeit darstellt, so gelang es mir nicht, die Zellen auf der Centrifuge zu einer steifen Masse zusammenzuballen. Die untere Schicht war zwar, verglichen mit der oberen, ungeheuer zellenreich, stellte aber immer noch eine bewegliche Masse dar, die als solche, ohne weitere Verdünnung, injicirt werden konnte.

Ich nahm vorläufig mit Wooldridge an, die Zellen seien durchaus unwirksam. Dann aber enthielt eine Volumeneinheit der oberen Schicht mehr von der wirksamen Substanz als die gleiche

Menge der unteren, zellenhaltigen Schicht. Um diese Differenz einigermaßen auszugleichen, mischte ich zwei Volum der ersteren mit einem Volum destillirtem Wasser. Ich ging dabei von der Annahme aus, dass die untere Schicht nur zu $\frac{1}{3}$ aus Zellen und zu $\frac{2}{3}$ Zwischenflüssigkeit bestehe; sicherlich enthält sie aber viel weniger Zwischenflüssigkeit, wenigstens scheint sie bei mikroskopischer Betrachtung fast nur aus Zellen zu bestehen.

Als Eingangspforte für die Injection benutzte ich das centrale Ende der Ven. jugular. ext. Die Injection fand stets in einem Zuge statt und die Section wurde regelmässig sogleich nach eingetretenem Tode ausgeführt. Die Quantität der zu injicirenden Zwischenflüssigkeit steigerte ich von Versuch zu Versuch.

Die Resultate dieser Versuchsreihe ersieht man aus der nachfolgenden Zusammenstellung.

Injection von

| Lymphdrüsenzellen | Zwischenzellenflüssigkeit |
|---|--|
| <p>1. Kaninchen, 1800 g, erhält 5 ccm vom Zellenbrei (2,8 ccm pro Kilo). Während der Injection stellt sich Athemnoth ein, der Herzstoss ist verstärkt, es treten Krämpfe auf.</p> <p>Tod in 4 Minuten.</p> <p>Section. Beide Herzen, Aorta, Art. pulmon., die zum Herzen gehenden Venen prall gefüllt mit derben Gerinnseln. Auch die Hauptgefässe vielfach thrombosirt.</p> <p>2. Katze, 2200 g, erhält 10 ccm vom Zellenbrei (4,5 ccm pro Kilo).</p> <p>Der Tod erfolgt unter den eben beschriebenen Erscheinungen nach 30 Minuten.</p> | <p>1. Kaninchen, 2200 g, erhält 7 ccm von der Zwischenzellenflüssigkeit (3,2 ccm pro Kilo).</p> <p>Während und nach der Injection zeigen sich nicht die geringsten abnormen Erscheinungen. Das Thier ist ganz munter, frisst und bleibt am Leben.</p> <p>2. Katze, 1300 g, erhält 7,5 ccm von der Zwischenzellenflüssigkeit. (5,8 ccm pro Kilo).</p> <p>Das Thier bleibt am Leben, frisst und ist ganz munter.</p> |

Section. Im Herzen einige wenige, mässig derbe Gerinnsel; einige Hautgefäße thrombosirt; sonst das Blut flüssig, dunkel, theerartig.

3. Kaninchen, 1800 g, erhält 7,5 ccm vom Zellenbrei (4,2 ccm pro Kilo).

Tod unter den oben angegebenen Erscheinungen in 2 Min.

Section. Derbe Gerinnsel im Herzen und in den Lungengefäßen.

4. Katze, 2400 g, erhält vom Zellenbrei 7,5 ccm (3,1 ccm pro Kilo).

Der Tod tritt sofort unter den angegebenen Erscheinungen ein.

Section. Im Herzen und fast im ganzen Gefäßsystem derbe Gerinnsel.

3. Katze, 3200 g, erhält 25 ccm von der Zwischenzellenflüssigkeit (7,8 ccm pro Kilo).

Die Injection erscheint ganz ohne Einfluss. Das Thier bleibt am Leben.

4. Katze, 3300 g, erhält 22 ccm von der Zwischenzellenflüssigkeit (6,7 ccm pro Kilo).

Es tritt Dyspnoë, Verstärkung des Herzstosses ein.

Das Thier erholt sich jedoch sehr bald und bleibt am Leben.

Anmerkung. Auf weitere Veränderungen, die durch die Injection im thierischen Organismus bedingt wurden, richtete ich bei der Section meine Aufmerksamkeit nicht, will jedoch nicht unterlassen, eine Mittheilung, die mir Herr Prof. R. Kobert, der die von mir getödteten Thiere noch weiter benutzte, freundlichst machte, anzuführen, nämlich dass sich am Darne meiner durch Leucocyteninjection getödteten Thiere stets ausgeprägte Erscheinungen der Fermentintoxication zeigten.

Aus diesen Versuchen geht als Resultat hervor, dass zunächst und vor allem die Leucocyten im ausgepressten

Lymphdrüsensaft die intravasculäre Gerinnung bewirken, während der flüssige Theil dieses Saftes sich als in dieser Hinsicht unwirksam erwiesen hat. Nur im Versuch 4 zeigt er eine schwache Wirkung, wobei aber nicht zu vergessen ist, dass es mir keineswegs gelang, ihn ganz von Zellen und suspendirten Körnermassen zu befreien.

Sollte nun auch ausser diesen Zellen und Körnermassen in der oberen Schicht des ausgepressten und centrifugirten Lymphdrüsensaftes ein den Leucocyten analog wirkender Stoff in gelöster Gestalt vorkommen, so kann es sich, wenigstens in den obigen Versuchen, nur um sehr kleine Quantitäten desselben gehandelt haben, die keine wahrnehmbare Wirkung hervorzubringen vermochten. Der nächste Schluss wird dann aber doch wohl sein, dass dieser fragliche Bestandtheil der Zwischenzellenflüssigkeit aus den so ausserordentlich wirksamen Zellen stammt, mag er durch Zerstörung, Auflösung der Zellen oder durch Extraction seitens der Zwischenzellenflüssigkeit in die letztere gelangt sein.

A priori bin ich der Annahme, dass ein den Zellen analog wirkender Stoff auch in der Zwischenzellenflüssigkeit gelöst vorkommt, nicht bloss nicht entgegen, sondern ich halte mich sogar davon überzeugt, und zwar aus folgenden Gründen:

1. Es können Zellen unter der Presse zerquetscht worden und dabei Bestandtheile derselben in die Zwischenflüssigkeit übergegangen sein — im den ausgepressten Lymphdrüsensaft waren neben den Zellen stets grosse Mengen von Körnern enthalten; in einem Falle habe ich sogar in dem ausgepressten Lymphdrüsensaft, mit Ausnahme vereinzelter Leucocyten, nur Körnermassen vorgefunden.

2. Rauschenbach verdünnte seinen sehr dickflüssigen Zellenbrei mit destillirtem Wasser resp. mit einer 0,5 proc. Kochsalzlösung und filtrirte nach einiger Zeit. In dem Filtrat fand er den bereits erwähnten, durch Neutralisiren fällbaren, in Kochsalz löslichen, im Ueberschuss der Säure aber unlöslichen Körper; dieser Körper, in filtrirtes Blutplasma gebracht, entwickelte Fibrinferment.

Es ist denkbar, dass auch der flüssige Theil des Lymphdrüsensaftes in dieser Weise einen Theil der wirksamen Stoffe aus den

Zellen extrahirt. Warum ich hier nur von einem extrahirten Theil rede, wird später klar werden.

3. Das in der Kälte filtrirte, völlig zellenfreie Pferdeblutplasma gerinnt nicht nur immer, wenn auch sehr langsam, sondern es findet in ihm auch stets, wie J. v. Samson-Himmelstjerna gezeigt hat, eine geringe Fermententwicklung nach dem Filtriren statt. Demnach kommen auch in der Flüssigkeit des normalen Blutes gelöste fermentliefernde Stoffe in geringen Mengen vor.

Da nach den Untersuchungen des Genannten, sowie A. Nauck's die Producte der regressiven Metamorphose der Eiweisskörper solche Fermentquellen darstellen, so wäre der obige Befund v. Samson's erklärlich.

Zugleich liegt auf der Hand, dass auch diese, gelöst praexistirenden Stoffe zu den Leucocyten des Bluts in Beziehung stehen dürften, welche ja so ausserordentlich viel ergiebigere Fermentquellen darstellen.

Aus diesen Gründen halte ich es für durchaus wahrscheinlich, dass auch der flüssige Theil des ausgepressten Lymphdrüsensaftes fermentlieferndes Material in gelöster Gestalt enthält, aber ich bin zugleich der Ueberzeugung, dass der Versuch, durch Injection dieser Flüssigkeit, tödtliche intravasculäre Gerinnungen herbeizuführen, in den meisten Fällen misslingen wird, sofern man nicht sehr grosse Quantitäten desselben verwendet. Ich setze dabei natürlich voraus, dass eine möglichst vollkommene Befreiung der Flüssigkeit von den in ihr suspendirten Leucocyten stattgefunden hat, was nicht so leicht zu sein scheint.

Wooldridge presste die Lymphdrüsen mit einer 0,6 proc. Kochsalzlösung aus. Mir erschien es möglich, dass er auf diese Weise den Zellen gewisse Stoffe entzogen hatte. Indess wollte ich diese Annahme experimentell prüfen.

Zu diesem Behufe presste ich mehrere ganz frische Lymphdrüsen, wie oben angegeben, aus, wobei ich 120 ccm Drüsensaft erhielt. Nach dem Centrifugiren wurden von oben etwa 5 ccm der Flüssigkeit abgenommen, gewogen und der Gesamttrückstand auf gewöhnliche Weise bestimmt; er betrug 7,63%.

Jetzt wurde der flüssige Theil weggegossen und von dem Bodensatz, dessen Volum 23,5 ccm betrug, 7,5 ccm einer Katze von 2300 g (3,3 ccm pro Kilo) injicirt. In drei Minuten trat der Tod unter den gewöhnlichen Erscheinungen ein. Die Section präsentirte dasselbe Bild, wie in den früheren Versuchen.

Die intensive Wirksamkeit der Zellen stand also auch in diesem Falle ausser Zweifel.

Der Rest des Zellenbreies (16 ccm) wurde in zwei gleiche Theile getheilt, zu dem einen 22 ccm 0,6 % Kochsalzlösung, zu dem anderen 22 ccm desstillirtem Wasser gefügt, in zwei Cylinder der Centrifuge übergeführt, gut durchgeschüttelt, 12 Stunden stehen gelassen und dann centrifugirt. In ihrer jetzigen, stark verdünnten Zwischenflüssigkeit senkten sich die Zellen viel vollkommener zu Boden, als in der ursprünglichen.

Nach beendetem Centrifugiren wurde aus jedem der beiden Cylinder von oben etwas Flüssigkeit abgehoben, filtrirt und zur Rückstandbestimmung benützt. Ich fand in dem mit desstillirtem Wasser hergestellten Waschwasser einen Rückstand von 2,57%, in dem kochsalzhaltigen, nach Abzug des Salzes einen solchen von 2,13%.

Machen wir nun auch hier die durchaus unwahrscheinliche Annahme, dass der Bodensatz in den Cylindern nach dem ersten Centrifugiren zu $\frac{2}{3}$ aus Zwischenflüssigkeit bestand, so enthielten 8 ccm des Breies 5,33 ccm der letzteren, und da diese 7,63% an fester Substanz besass, so konnte der Rückstand nach Zusatz von 22 ccm Wasser resp. verdünnter Kochsalzlösung bei maximalster Berechnung nur 1,55% betragen, wenn nämlich gar keine Stoffe aus den Zellen extrahirt worden wären. Statt dessen fanden wir 2,57 resp. 2,13%.

Ein Uebergang von Zellenbestandtheilen in die wässerige Suspensionsflüssigkeit hatte also in beiden Fällen stattgefunden. Dass unter diesen Bestandtheilen die fermentliefernden auch enthalten gewesen sind, lässt sich aus den bereits angeführten Versuchen Rauschenbach's mit dem filtrirten Wasserextract der Zellen entnehmen, aber ihre Menge muss jedenfalls sehr gering gewesen sein. Dies entnehme ich aus dem Umstande, dass die Injection dieser

beiden Flüssigkeiten ohne die geringste Wirkung blieb, obgleich ich den Thieren (Katzen) das reine Waschwasser der Zellen zu 9,5 ccm pro Kilo und das Kochsalzhaltige zu 15 ccm pro Kilo beibrachte.

Da mir im Augenblicke nur noch eine Katze zu Gebote stand, so mischte ich die in den beiden Centrifugengläser zurückgebliebenen Bodensätze und injicirte dem Thiere 4,2 ccm pro Kilo von dieser Masse. Tod in zwei Minuten unter den gewöhnlichen Erscheinungen. Herz und grosse Gefässe mit Gerinnseln gefüllt.

In diesem Versuche waren nun die Leucocyten nicht bloss durch das Centrifugiren von der Flüssigkeit einfach getrennt, sondern ausserdem noch gewaschen worden und doch erwiesen sie sich noch immer als so enorm wirksam bei der Injection.

Zugleich sieht man aus diesen Versuchen, dass die Extraction der wirksamen Bestandtheile der Zellen durch die Waschflüssigkeiten eine sehr unbedeutende gewesen war. Man versteht also, warum ich oben nur von einer theilweisen Extraction der wirksamen Bestandtheile sprach.

Ich will nicht unerwähnt lassen, dass die Injection des flüssigen Theiles des centrifugirten Lymphdrüsensaftes bei einem meiner Versuchsthiere den Tod durch intravasculäre Gerinnung herbeiführte (Katze 10 ccm pro Kilo), aber dieses Resultat berechtigt zu keinen Schlüssen, weil die Befreiung der Flüssigkeit von den Leucocyten durch Centrifugiren eben nur mangelhaft gelungen war. Mehr oder weniger gilt dieses von allen meinen Versuchen, und trotzdem erwies sich die Zwischenflüssigkeit in allen übrigen Fällen als unwirksam. Wie unschuldig muss hiernach die ganz zellenfreie Flüssigkeit sein!

Wooldridge stützt seine Behauptung, dass die Lymphdrüsenzellen bei der Gerinnung nicht mitwirken, auf ein Paar Versuche mit Hunden, welche nach Injection des betreffenden ausgewaschenen Zellenbreies lebend geblieben waren. In dem Hunde hat aber Wooldridge sich ein Versuchsthier gewählt, welches, wie aus den Erfahrungen der Schüler Al. Schmidt's hervorgeht, den Wirkungen des Fibrinferments innerhalb des Gefässsystems den allergrössten Widerstand entgegengesetzt. Ich behaupte aber trotzdem, dass es jedesmal gelingen wird, auch den Hund durch Lymphdrüsenzellen,

ungewaschenen oder gewaschenen, zu tödten, sofern man dieselben nur in genügender Menge anwendet. Folgende zwei Versuche mögen diese Behauptung erhärten.

1. Zwei Monate altes Hündchen, 800 g, erhält 7,5 ccm Zellenbrei (9,3 ccm pro Kilo). Tod während der Injection unter den gewöhnlichen Erscheinungen. Im rechten sowohl als im linken Herzen derbe Gerinnsel, die sich ins arterielle und venöse Gebiet verfolgen lassen.

2. Erwachsener Hund, 4100 g, erhält 33 ccm Zellenbrei (8,1 ccm pro Kilo). Tod während der Injection unter den gewöhnlichen Erscheinungen. Sectionsbild ganz wie oben.

Alle meine bisher erwähnten Versuchsergebnisse widersprechen den Angaben von Wooldridge über die Erfolglosigkeit der Injection von Leucocyten. Ein positives Ergebniss ist hier aber entscheidender als zehn negative. Wenn Jemand constatirterweise an einer sehr kleinen Dosis einer Substanz gestorben ist, so wird man diese Substanz als Gift bezeichnen und dabei bleiben, auch wenn in ein Paar anderen Fällen dieselbe Dosis der Substanz nicht tödtlich gewirkt hat — und Wooldridge sagt uns gar nicht, welche Dosis er bei seinen Versuchen in Anwendung gebracht hat.

Rauschenbach mischte filtrirtes Blutplasma d. h. unveränderte Flüssigkeit des circulirenden Blutes mit leucocytenhaltigen Flüssigkeiten ausserhalb des Organismus; Groth bewirkte dieselbe Mischung innerhalb desselben — beide mit dem erwarteten Erfolg. Nach den früheren Beobachtungen und Versuchen Al. Schmidt's davon überzeugt, dass die Leucocyten (Protoplasma) das specifisch wirksame Princip darstellten, hielt keiner von beiden die mechanische Trennung derselben von ihrer betreffenden Zwischenflüssigkeit für durchaus erforderlich. Groth hat es aber doch ein paar Mal gethan und zwar dienten ihm dazu die oft sehr zellenreichen fibrinogenen Flüssigkeiten aus den sog. serösen Höhlen des Pferdes. Gerade in diesen, von Wooldridge nicht erwähnten Versuchen Groth's zeigten die Zellen die intensivste Wirksamkeit, während ihre Suspensionsflüssigkeit sich als durchaus harmlos erwies.

Groth hat aber andererseits auch niemals behauptet, dass die Leucocyten in jedem einzelnen Falle tödtliche intravasculäre Gerin-

nungen bewirken müssten, weil er sehr gut wusste und auch betonte, dass es hierbei, abgesehen von der Quantität, auf die Beschaffenheit der Leucocyten und ihre sehr verschiedene Wirksamkeit, ferner aber auch auf die sehr verschiedene Widerstandskraft der Thiere ankommt.

Die Lehre, dass die farblosen Blutkörperchen bei der Blutgerinnung als Fermentquellen eine wesentliche Rolle spielen, stützte Al. Schmidt unter anderem bekanntlich auf die Erfahrung, dass das durch Filtriren von Leucocyten befreite Pferdeblutplasma eine so ausserordentlich reducirte Gerinnbarkeit zeigt.

Indem er sich auf seine Beobachtungen am Peptonblut beruft, behauptet nun Wooldridge, dies erkläre sich dadurch, dass der angeblich in der Blutflüssigkeit, ebenso wie in der Lymphdrüsenflüssigkeit gelöst enthaltene, die Gerinnung bewirkende Stoff durch die Kälte ausgeschieden werde und mit den an sich unschuldigen farblosen Blutkörperchen auf dem Filtrum zurückbleibe. Ich werde auf diese Behauptung noch zurückkommen, will aber für jetzt nur fragen: wie erklären sich alsdann der tödtliche Erfolg derjenigen Injectionsversuche von Groth und von mir, bei welchen nicht das Filtriren in der Kälte, sondern die Centrifuge als Mittel zur Trennung der Leucocyten von der Zwischenflüssigkeit benutzt wurde? Wooldridge's in Lösung praeexistirende, wirksame Substanz könnte doch unmöglich durch die Centrifuge präcipitirt worden sein?

II. Versuche mit Leucocyten aus dem Pferdeblutplasma.

Das Pferdeblutplasma erhielt ich in bekannter Weise durch Auffangen des der Ven. jug. ext. entströmenden Bluts in stark gekühlten Vorlagen und Absinkenlassen der rothen Blutkörperchen. Nach 20 Minuten bis höchstens einer halben Stunde konnte das über denselben stehende, sehr leucocytenreiche Plasma abgehoben werden.

Da die Trennung der Zellen und der Flüssigkeit von einander hier nicht durch Centrifugiren bewirkt werden kann, weil die Gerinnung unfehlbar dabei eintritt, so musste ich beide Bestandtheile des Plasma nach verschiedenen Methoden mir verschaffen.

Die zellenfreie Flüssigkeit gewann ich nach der gewöhnlichen Methode durch Filtriren des Plasma in der Kälte.

Mit dieser Flüssigkeit stellte ich fünf Injectionsversuche an Katzen an und zwar brachte ich den Thieren pro Kilo resp. 4,4—5,6 ~~7,1~~—~~7,4~~—10 ccm bei, wobei ich bemerke, dass das Plasma zu allen diesen Versuchen von verschiedenen Pferden stammte. Der Erfolg war übereinstimmend gleich Null, sämtliche Thiere blieben am Leben, ohne während oder nach der Injection die geringsten Krankheitserscheinungen gezeigt zu haben.

Dieses Resultat war vorauszusehen, denn wenn das filtrirte Plasma auch das Substrat der Fermententwicklung in gelöster Gestalt enthält, so handelt es sich doch immer nur um höchst geringe Quantitäten desselben, eben nur um so viel, als, den physiologischen Umsetzungsvorgängen entsprechend, im Blute stets enthalten ist und hierdurch die regulatorischen Einrichtungen des Organismus gewissermaassen in Schach gehalten wird. Durch diese Injections hatte ich also eigentlich weiter nichts bewirkt, als eine Volumzunahme der Blutflüssigkeit meiner Versuchsthiere, während es, wie aus Rauschenbach's und Groth's Arbeiten hervorgeht, bei der Erzeugung von intravasculären Gerinnungen darauf ankommt, die Zusammensetzung der Blutflüssigkeit zu ändern, indem man den Gehalt derselben an fermentlieferndem Material (Protoplasma) soweit erhöht, dass jene normalen, mit Fermententwicklung verbundenen Umsetzungsvorgänge im Blut die physiologischen Grenzen überschreiten. Dieses bewirkt man durch Injection von Leucocyten.

Die Leucocyten des Pferdeblutes isolirte ich nach dem Vorgange von Al. Schmidt und J. v. Samson-Himmelstjerna durch Verdünnen des betreffenden Plasma mit eiskaltem Wasser und Dekantiren. Der Eintritt der Gerinnung wird sowohl durch die starke Verdünnung als durch die Kälte vollkommen behindert, weshalb das verdünnte Plasma bei 0° erhalten bleiben muss bis die farblosen Blutkörperchen sich vollkommen gesenkt haben. Ich nahm mir hierzu stets etwa 24 Stunden Zeit. Die Zellen bildeten alsdann eine weisse Schicht am Boden. Der grösste Theil der Flüssigkeit wurde nun abgesehen und der Rest mit den Zellen auf die Centrifuge gebracht. Hier entstand ein so fest zusammengepresster Niederschlag, dass die Flüssigkeit ohne Verlust abgesehen werden konnte, wobei die Masse kaum durch ihre Schwere bewegt wurde.

Da der Bodensatz in dieser Gestalt zur Injection nicht benutzt werden konnte, so verdünnte ich ihn vorher mit etwa dem gleichen Volum Wasser.

Dieser Bodensatz besteht aber nicht bloss aus farblosen Blutkörperchen, sondern zu einem beträchtlichen Theile auch aus Paraglobulin. Es ist bekannt, dass ein klares, körperchenfreies Serum sich bei starker Verdünnung mit Wasser, besonders bei längerem Stehen, trübt und einen Bodensatz von Paraglobulin bildet, je mehr Kohlensäure das Serum enthielt, desto mehr Paraglobulin scheidet sich auf diese Weise aus. Ganz dasselbe beobachtet man bei Wässerung von filtrirten körperchenfreiem Plasma, nur dass hier angenommen werden muss, dass der Niederschlag beide Globulinmodifikationen enthält.

Viel stärker sind diese Ausscheidungen, wenn die Verdünnung mit eiskaltem Wasser geschieht, so dass die Kälte offenbar die Wirkungen der natürlichen Lösungsmittel der Globuline im Blute herabsetzt. Diese Ausscheidungen sind ferner im kalten, verdünnten Plasma und Serum des Pferdebluts ganz besonders bedeutend. Dies hängt vielleicht damit zusammen, dass das Globulin aus dem Pferdeblut ein verhältnissmässig schwer lösliches ist (wenigstens verglichen mit dem aus dem Rinderblutserum gewonnenen), wobei ich es dahingestellt sein lasse, ob es sich hierbei um eine Eigenthümlichkeit der Substanz des Eiweisskörpers selbst handelt oder um gewisse die Löslichkeit des Globulins beeinflussende Beimengungen.

Für den Fall nun, dass durch Injection des auf diese Weise aus normalen nicht filtrirten Plasma erhaltenen zellenreichen Bodensatzes intravasculäre Gerinnungen bewirkt wurden, musste ausserdem noch festgestellt werden, welcher Bestandtheil desselben, die farblosen Blutkörperchen oder das Globulingemenge, hierbei das Wirksame gewesen ist. Zu diesem Zwecke beschloss ich die Ausführung einer besonderen Versuchsreihe mit dem nur aus den Globulinen bestehenden Niederschlage von filtrirtem Plasma. Erwies derselbe sich als unwirksam, so stellten in dem Niederschlag des verdünnten, nicht filtrirten Plasma offenbar nur die Leucocyten das coagulirende Agens dar.

A. Versuche mit dem Niederschlag aus **filtrirtem** Pferdeblutplasma.

Es werden 65 ccm filtrirtes Plasma mit dem 20 fachen Volum eiskalten Wassers verdünnt, am folgenden Tage decantirt, der Rest centrifugirt, die Flüssigkeit abgegossen und der Niederschlag mit Wasser auf 13 ccm verdünnt. Die ganze Portion wird einer Katze von 2800 g injicirt (4,6 ccm pro Kilo), ohne auch nur die geringste Spur einer Krankheitserscheinung hervorzurufen.

2. Es werden 200 ccm filtrirtes Plasma wie oben behandelt, der Niederschlag im Centrifugenglase wird durch Wasserzusatz auf 40 ccm gebracht, so dass ein Cubikcentimeter des verdünnten Breies 5 ccm Plasma entspricht. Mit diesen 40 ccm werden zwei Versuche angestellt.

- a) Eine Katze von 2700 g erhält 15 ccm (entspricht 75 ccm Plasma) oder 5,6 ccm pro Kilo. Nach der Injection gar keine Erscheinungen; das Thier bleibt am Leben.
- b) Eine Katze von 3700 g erhält 25 ccm (entspricht 125 ccm Plasma) oder 6,8 ccm pro Kilo. Gleich nach der Injection einige Minuten dauernde Dyspnoë und Krämpfe; losgebunden erholt sich das Thier sehr bald.

Nur im letzten Versuch zeigt sich eine geringe Wirkung der Injection. Es ist aber hierbei zu berücksichtigen, dass es mehrere Stunden dauert, ehe man 200 ccm filtrirtes Plasma erhält, und dass hierbei offenbar Protoplasmabestandtheile trotz der Kälte in die Blutflüssigkeit übergehen. Dies ersieht man daraus, dass langsam filtrirtes Plasma eine bedeutendere Gerinnungstendenz zeigt und auch mehr Fibrinferment entwickelt, als rasch filtrirtes. Die Annahme liegt nun wohl nahe, dass etwas von diesem aus den Leucocyten stammenden Stoffe im letzten Versuch von den Globulinen mit niedergerissen worden ist.

B. Versuche mit dem Niederschlag aus **nicht filtrirtem** Pferdeblutplasma.

I. Es werden 300 ccm Plasma mit dem 20 fachen Volum eiskalten Wassers vermischt und weiter wie oben behandelt. Der Niederschlag im Cylinderglase der Centrifuge wird mit Wasser auf

40 ccm gebracht. 1 ccm dieses Breies enthält demnach die Leucocyten von 7,5 ccm Plasma. Mit diesen 40 ccm werden drei Versuche angestellt.

1. Ein Kaninchen von 1570 g erhält 5 ccm (entspricht 37,5 ccm Plasma) oder 3,1 ccm pro Kilo. Der Tod tritt während der Injection ein.

Section. Beide Herzen mit derben Gerinnseln prall gefüllt, die sich weit in die grossen Gefässe verfolgen lassen.

2. Eine Katze von 2700 g erhält 15 ccm (entspricht 112,5 ccm Plasma) oder 5,6 ccm pro Kilo. Tod unter Dyspnoë und Krämpfen nach 5 Minuten.

Section. Einige schwache Gerinnsel im Herzen und in den Lungengefässen.

3. Eine Katze von 2800 g erhält 15 ccm (entspricht 112,5 ccm Plasma) oder 5,4 ccm pro Kilo. Tod nach 4 Minuten unter Dyspnoë und Krämpfen.

Section. Im Herzen und in den grossen Gefässen derbe Gerinnsel; auch einige Hautgefässe thrombosirt.

II. 175 ccm Plasma werden mit dem 15 fachen Volum eiskalten Wassers gemischt und im Uebrigen wie gewöhnlich behandelt. Der Niederschlag im Cylinderglase der Centrifuge wird mit Wasser auf 35 ccm gebracht, so dass 1 ccm dieses Breies die Leucocyten von 5 ccm Plasma enthält. Hiermit zwei Versuche:

1. Eine Katze von 3350 g erhält 15 ccm (entspricht 75 ccm Plasma) oder 4,5 ccm pro Kilo. Tod unter den gewöhnlichen Erscheinungen nach 2—3 Minuten.

Section. Im Herzen und Gefässsysteme vielfache derbe Gerinnsel.

2. Eine Katze von 4300 g erhält 15 ccm (entspricht 75 ccm Plasma) oder 3,5 ccm pro Kilo. Tod nach 2—3 Min. unter den bekannten Erscheinungen.

Section. Herz und Lungengefässe mit Gerinnseln gefüllt.

III. 150 ccm Plasma werden mit dem 15 fachen Volum eiskalten Wassers verdünnt und weiter wie oben behandelt. Der Niederschlag wird mit Wasser auf 40 ccm gebracht, so dass ein Cubikcentimeter

des verdünnten Breies den Leucocyten von nur 3,75 ccm Plasma entsprach. Davon erhielt:

eine Katze von 2700 g 15 ccm (entspricht 56,3 ccm Plasma) oder 5,6 ccm pro Kilo. Tod in 2—3 Minuten unter den gewöhnlichen Erscheinungen.

Section. Ueberall derbe Gerinnsel.

Ich glaube, dass diese Versuche deutlich genug die Frage beantworten, ob die Zellen oder die Zwischenzellenflüssigkeit den die Gerinnung ausser- und innerhalb des Körpers verursachenden Stoff resp. die betreffenden Stoffe beherbergen.

Ich schliesse an das Bisherige die Mittheilung noch einiger Injectionsversuche mit farblosen Blutkörperchen an, in welchen ich das Auswaschen mit viel grösseren Mengen Wasser bewirkte. Es kam mir darauf an, einerseits zu constatiren, dass die Zellen dabei in Bezug auf ihre die Faserstoffgerinnung bewirkenden Bestandtheile zwar Verluste erleiden, andererseits aber auch, dass eine vollkommene Erschöpfung in dieser Hinsicht kaum werde erreicht werden können.

Letzteres erschloss ich aus einem Versuche J. v. Samson-Himmelstjerna's¹⁾, in welchem er das Plasma viermal nach einander mit dem 80fachen Volum eiskalten destillirten Wasser decantirte, so dass die Waschflüssigkeit mehr als das 40 Millionenfache des ursprünglichen Plasmavolums betrug. Den auf der Centrifuge gesammelten Zellenbrei brachte er in filtrirtes Blutplasma, dessen Gerinnung sie trotz alledem immer noch sehr deutlich beschleunigten, wenn auch viel weniger, als die farblosen Blutkörperchen dies unter gewöhnlichen Umständen thun.

Auch bei meinen nun folgenden Versuchen decantirte ich das nicht filtrirte Plasma mit gemessenen Quantitäten eiskalten destillirten Wassers und sammelte die so ausgewaschenen Zellen mittels der Centrifuge.

I. Mit dem 30 tausendfachen Volum Wasser gewaschen. Der auf der Centrifuge gesammelte Zellenbrei etwas verdünnt und hiervon 15 ccm einer Katze von 2530 g injicirt (5,9 ccm pro Kilo.) Sofort nach der Injection Dyspnoë, Tod in 10 Minuten.

1) a. a. O. S. 15 ff.

Section. Herz prall mit Gerinnseln gefüllt. Das Blut überall sonst flüssig, gerinnt nach mehreren Stunden.

II. Das Auswaschen geschieht mit dem 40 tausendfachen Volum Wasser. Nur 2 ccm vom Zellenbrei einem Kaninchen von 1100 g beigebracht (1,8 ccm pro Kilo). Tod nach ca. 12 Stunden.

Section höchstens 1 Stunde nach dem Tode ausgeführt. Herz leer, Blut überall flüssig, gerinnt nach mehreren Stunden.

III. Das Auswaschen geschah mit dem 63 tausendfachen Volum Wasser. Vom Zellenbrei werden wiederum nur 2 ccm einem Kaninchen von 900 g injicirt (2,2 ccm pro Kilo). Tod nach 16 bis 18 Stunden.

Section unterblieb.

Man sieht aus diesen Versuchen, wie schwer die wirksamen Bestandtheile sich aus den Zellen extrahiren lassen. Die injicirten Quantitäten sind in den beiden letzten Versuchen, die ursprünglich mit anderen Gesichtspunkten angestellt wurden, kleiner, als ich sie gewöhnlich angewandt habe. Sie passen deshalb nicht ganz in die Reihe.

Nach dem Effect der Injection beurtheilt, gehören diese Versuche zu den von Groth beschriebenen Fällen deutlich schwächerer Wirkung der Leucocyten. In solchen Fällen beginnt die durch die Injection gesetzte Blutveränderung mit einer plötzlichen Steigerung der Gerinnungstendenz des Blutes, die aber vom Organismus mehr oder weniger rasch überwunden wird, um einem viel länger dauernden Stadium herabgesetzter Gerinnbarkeit oder selbst völliger Gerinnungsunfähigkeit des Blutes Platz zu machen. An diesen consecutiven Blutveränderungen gehen die Thiere dann sehr häufig später zu Grunde.

III. Versuche mit ausgepresstem Froschmuskelsaft.

Wooldridge findet, dass im Peptonplasma beim Abkühlen sich eine Substanz ausscheidet und niederschlägt, die er für die eigentliche Gerinnungsursache hält, weil nach Entfernung dieser Substanz durch Filtriren die Flüssigkeit ihre Gerinnungsfähigkeit einbüßen soll. Daraus folgert er, dass beim Filtriren von normalem

Plasma bei 0° jene Substanz sich gleichfalls in Gestalt von Körnchen ausscheidet.

Den Gegenbeweis am Blutplasma selbst zu führen ist aber sehr schwer, weil es kaum möglich erscheint, durch das Auge festzustellen, ob in einer an sich durch suspendirte Zellen und Körnermassen bis zur Undurchsichtigkeit getrübten Flüssigkeit beim Abkühlen noch eine weitere körnige Ausscheidung, welche der Masse nach ja sehr gering sein könnte, stattfindet oder nicht.

Da ich nun von vornherein der Ueberzeugung war, dass der wirksame Stoff durch Zellenbestandtheile dargestellt wird, so war es, um den Gegenbeweis zu führen, vor allem nöthig, sich eine möglichst concentrirte Lösung dieser Zellenbestandtheile zu verschaffen und sich von der coagulirenden Wirksamkeit desselben zu überzeugen.

Wenn Wooldridge Recht hatte, so musste eine solche Lösung ihre Wirksamkeit verlieren, nachdem man sie auf 0° gekühlt und bei dieser Temperatur durch ein mehrfaches Filtrum filtrirt hatte.

Zu einem solchen Versuch schien mir ein filtrirtes Wasserextract von Lymphdrüsenzellen aus bereits erwähnten Gründen wenig geeignet. Ausserdem lässt sich dasselbe von den trübenden Körnermassen nur sehr unvollkommen durch Filtriren und Centrifugiren befreien.

Dagegen stellt der ausgepresste Muskelsaft wahren flüssigen Zelleninhalt dar, der ausserdem leicht ganz klar zu gewinnen ist. Nach den Erfahrungen Grubert's über die Wirkung des Muskelsaftes auf die Gerinnung des filtrirten Blutplasma, zweifelte ich keinen Augenblick an der Möglichkeit, durch Injection desselben intravasculäre Gerinnungen zu erzeugen.

Der Muskelsaft gehört aber doch der Zelle an; aus welcher Quelle ausserhalb der Muskelfibrille sollte hier der eventuell die Gerinnung bewirkende Stoff herrühren?

Was die etwa beigemengte Gewebsflüssigkeit anbetrifft, so brauche ich nur auf die negativen Resultate der erwähnten Injectionsversuche Groth's mit den Höhlenflüssigkeiten des Pferdes hinzuweisen.

Ausserdem hat Al. Schmidt von diesen Flüssigkeiten schon lange bewiesen, dass sie bei der Gerinnung sich passiv verhalten, d. h. sie bedürfen der Einwirkung des Fibrinferments um coagulirt zu werden, stellen selbst keine Fermentquellen dar.

Zur Darstellung des Muskelsaftes bediente ich mich des Frosches (*rana temporaria*), welchen ich, in derselben Weise wie Grubert, so lange mit einer 0,75 proc. Kochsalzlösung durchströmen liess, bis die abfliessende Flüssigkeit keine Spur einer Färbung mehr erkennen liess. Dann wurden die Muskeln der Extremitäten abgeschnitten, zerkleinert und mittels einer kleinen Muskelpresse durch Leinwand gepresst. Der Saft wurde alsdann filtrirt und stellte so eine klare strohgelbe Flüssigkeit dar. Alle diese Manipulationen fanden bei gewöhnlicher Temperatur statt. Myosingerinnungen traten nicht ein. Zu jedem Versuche sammelte ich natürlich den Muskelsaft mehrerer Frösche.

Wegen des beträchtlichen Wassergehaltes des Muskelsaftes concentrirte ich denselben im Vacuum über Schwefelsäure auf ein Drittel seines ursprünglichen Volums, wobei eine geringe Trübung eintrat.

Ich berichte zunächst über zwei Versuche.

1. Kaninchen von 500 g erhält 20 ccm concentrirten Muskelsaftes. Tod kaum eine Minute nach beendeter Injection.

Section. Das rechte Herz mit derben Gerinnseln gefüllt, welche sich bis in die feinsten Aeste der Pulmonalarterie fortsetzten,

2. Kaninchen von 500 g. Der concentrirte Muskelsaft wird auf 0° abgekühlt, vier Stunden bei dieser Temperatur stehen gelassen, wobei keine sichtbare Zunahme der Trübung stattfand; alsdann wird er, immer bei derselben Temperatur durch mehrfache Lage guten Filtrirpapier filtrirt. Das Thier erhält hiervon 20 ccm. Unter den bekannten Erscheinungen erfolgt der Tod in 2—3 Minuten.

Section. Im rechten, wie im linken Herzen einige kleine, derbe Gerinnsel, sonst das Blut flüssig, theerartig.

Ich war leider genöthigt, diese Versuche, welche überhaupt die letzten in dieser ganzen Reihe waren, aufzugeben. Die, wie es scheint, schwächere Wirkung des in der Kälte filtrirten Muskelsaftes beruht, wo so viele Umstände concurriren und den Schlusseffect

bedingen, sicherlich auf einem anderen Grunde, als auf der Ausscheidung eines als Gerinnungsursache wirkenden Stoffes in der Kälte. Häufig genug hat man ja die Gelegenheit, zu erfahren, dass der Effect einer und derselben, in gleichen relativen Mengen, den Thieren beigebrachten Injectionsflüssigkeit sehr verschieden ausfällt.

Soll man ferner annehmen, dass dieser Stoff beim Muskel allein der Zelle angehört, überall anderswo aber der umgebenden Flüssigkeit?

Und wie wäre es zu erklären, dass die ohne Anwendung der Kälte nur durch Auswaschen auf der Centrifuge gereinigten Lymphdrüsenzellen so ausserordentlich energisch coagulirend wirken, während ihre Suspensionsflüssigkeit sich in dieser Hinsicht indifferent verhält?

In den zwei folgenden Versuchen fand das Concentriren im Vacuum nicht statt.

3. Katze von 1100 g erhält 30 ccm Muskelsaft. Krämpfe, Athemnoth. Tod zwei Minuten nach der Injection.

Section. Im rechten Herzen ein kleines Coagulum, ebenso in einem Ast der Pulmonalarterie. Sonst das Blut überall flüssig, dunkel.

4. Kaninchen von 500 g erhält 25 ccm Muskelsaft. Tod unter denselben Symptomen in 1—2 Minuten nach beendeter Injection.

Section. Ein kleines Gerinnsel im rechten Herzen, sonst überall dunkles, flüssiges Blut.

IV. Versuche mit dem Stroma der rothen Blutkörperchen.

Nachdem Al. Schmidt die Beobachtung gemacht, dass der Process der Faserstoffgerinnung durch das Hinzuthun rother Blutkörperchen ausserordentlich beschleunigt wird, zeigte Sachsensdahl¹⁾, dass sie eine entsprechende Wirkung auch bei Injection in das Gefässsystem lebender Thiere auf das circulirende Blut ausüben, aber nur sofern sie nicht mehr als intacte, sondern als „aufgelöste“ Blutkörperchen bestehen. Die Auflösung d. h. die Trennung des Hämoglobin vom Stroma bewirkte er einfach durch Wässerung des Blutes.

1) J. Sachsensdahl, Ueb. gelöstes Hämoglobin etc. Inaug.-Diss. Dorpat 1880.

Al. Schmidt und Sachsendahl bezogen die eminenten thrombosirenden Wirkungen des lackfarbenen Bluts auf das gelöste Hämoglobin. A. Nauck¹⁾ indess führte den Beweis, dass nicht der Farbstoff, sondern das Stroma den in dieser Hinsicht wirksamen Bestandtheil der rothen Blutkörperchen darstelle.

Zur Trennung des Stroma bediente er sich des kohlenensäurehaltigen Wassers und der Centrifuge. Kohlen-säures destillirtes Wasser entzieht nämlich den gekerntem sowohl, als den kernlosen Blutkörperchen sämmtliches Hämoglobin, ohne dass ihre Stromata dabei aufquellen, so dass die letzteren leicht zu Boden sinken resp. mittels der Centrifuge gesammelt und gewaschen werden können. Die betreffenden Erfahrungen sind von Semmer²⁾ an gekerntem und von Nauck an kernlosen rothen Blutkörperchen gesammelt worden.

In ganz derselben Weise verfuhr ich, um mir das erforderliche Quantum Stromasubstanz zur Erzeugung intravasculärer Gerinnungen zu verschaffen. Auch hier zweifelte ich nicht am Erfolg, da die Wirkung dieser Substanz auf filtrirtes Blutplasma durch Rauschenbach und Nauck schon festgestellt war.

Zur Gewinnung des Stroma rother Blutkörperchen liess ich ein Huhn aus der Art. carotis verbluten und das Blut gerinnen, presste alsdann den Blutkuchen durch Leinwand aus, versetzte das so gewonnene Blut mit dem 10 fachen Volum kohlen-säurehaltigem Wasser und liess es unter mehrfachem Umschütteln sechs Stunden stehen. Die Stromata hatten sich inzwischen gesenkt; die über ihnen stehende Hämoglobinlösung wurde abgegossen und die Stromata wieder mit dem 10 fachen Volum kohlen-säurehaltigem Wassers aufgerührt, drei Stunden stehen gelassen, decantirt, der Rest auf die Centrifuge gebracht und hier mehrfach mit kohlen-säurehaltigem Wasser ausgewaschen bis der Niederschlag fast weiss aussah. Mit demselben stellte ich folgende Versuche an.

1. Ein Kaninchen von 1700 g erhielt 20 ccm (11,8 ccm pro Kilo). Tod einige Minuten nach der Injection.

1) a. a. O. S. 49 ff.

2) G. Semmer, Ueber die Faserstoffbildung etc. Inaug.-Diss. Dorpat 1874.

Section. In der Art. pulmon. schwache Gerinnsel, sonst überall dunkles, flüssiges Blut.

2. Ein Kaninchen von 1600 g erhält 25 ccm (15,6 ccm pro Kilo). Tod sofort nach der Injection.

Section. Das rechte Herz und die Pulmonalarterien prall mit consistenten Gerinnseln gefüllt.

Diese zwei Versuche genügen, um in Uebereinstimmung mit Nauck zu beweisen, dass auch das Stroma der rothen Blutkörperchen die Eigenschaft der Leucocyten, Gerinnungen zu bewirken, theilt. Da Nauck gezeigt hat, dass das Stroma der kernlosen rothen Blutkörperchen ganz ebenso auf filtrirtes Pferdeblutplasma wirkt, wie das der gekernteten, so habe ich von weiteren Versuchen mit denselben abgesehen.

Ich will hier nicht unerwähnt lassen, dass auch Wooldridge gefunden hat, dass das Stroma der rothen Blutkörperchen intravasculäre Gerinnungen zu erzeugen im Stande ist.

Wenn auch Sachsen dahl bemerkt hat, dass die durch Wasserzusatz aufgelösten rothen Blutkörperchen stärker auf Gerinnungsmischungen (filtrirtes Plasma, Gemenge von Serum und fibrinogenen Flüssigkeiten oder Lösungsgemenge der isolirten Fibringeneratoren) wirken als intacte, so bleibt die Wirkung der letzteren auf solche Flüssigkeiten doch immer eine ganz eminente. Trotzdem erhält sich das circulirende Blut flüssig. Der Organismus muss also über grossartige regulatorische Einrichtungen gebieten. Aber dieselben bethätigen sich nur so lange die Blutkörperchen intact sind. Gewässerte Blutkörperchen (d. h. ihres Hämoglobingehaltes beraubte Stromata der rothen Blutkörperchen) erzeugen gewaltige intravasculäre Gerinnungen, auch wenn dieselben aus dem Blute des Versuchstieres selbst stammen, die Injection intacter Blutkörperchen aber bleibt ohne Wirkung; die einzige Gefahr, welche hierbei in Betracht kommt, beruht auf dem Gehalt des die Blutkörperchen begleitenden Serums an freiem Fibrinferment, der aber meist zu gering ist, um, gegenüber den Widerstandskräften des Organismus, Thrombosen zu bewirken. Mit solchen Injectionen vergrößert man einfach nur die Anzahl der rothen Blutkörperchen.

Ganz anders verhält es sich mit den Leucocyten. Man braucht sie nicht erst zu zerstören, um durch sie Thrombosen zu erzeugen, sie wirken als solche, mögen sie todt oder lebendig sein; die durch Injection gesetzte plötzliche Vergrösserung der Anzahl erweist sich also hier als lebensgefährlich.

Nachweislich gehen die injicirten Leucocyten in der Blutbahn in kürzester Zeit zu Grunde und mit ihnen ein grosser Theil der dem Blute des betreffenden Versuchstieres selbst angehörenden. Ausserdem besitzt das Blutplasma normal einen gewissen Gehalt an Fibrinferment als Spaltungsproduct gewisser Protoplasmabestandtheile. Der Quantität nach ist dieser Gehalt gering, aber da das Ferment im circulirenden Blute fortwährend zerstört und wieder ersetzt wird, so kommt hier, bei Beurtheilung der Quantität, die Zeit in Betracht. Aber nicht bloss freies Ferment findet sich normal im Plasma des circulirenden Blutes, sondern auch aufgelöstes fermentlieferndes Material d. h. aufgelöste Protoplasmabestandtheile.

Der Schluss hieraus ist, dass die farblosen Blutkörperchen einem fortlaufenden physiologischen Umsetzungs- und Auflösungsprocess innerhalb der Blutbahn unterliegen, und dass die Gefahr intravasculärer Gerinnung bei Injection von Leucocyten auf einer plötzlichen Steigerung dieses Processes beruht.

Was aber die rothen Blutkörperchen anbetrifft, so scheint aus den erwähnten Thatsachen hervorzugehen, dass sie einem solchen Umsetzungsprocess innerhalb der Blutbahn selbst nicht unterliegen. Nur die bereits zerstörten rothen Blutkörperchen resp. die künstlich von ihrem Hämoglobingehalt befreiten Stromata derselben erzeugen intravasculäre Gerinnungen. Die hämoglobinfreien Stromata, nicht die rothen Blutkörperchen verhalten sich demnach innerhalb der Blutbahn ganz wie die Leucocyten, nur dass durch Injection derselben, wegen ihrer ungeheuren Anzahl die allereminentesten Wirkungen erzielt werden.

Gegen eine Auflösung der rothen Blutkörperchen in der Blutbahn spricht ja auch der Umstand, dass normalerweise das Hämoglobin niemals ein Bestandtheil der Blutflüssigkeit ist; wo aber dies doch der Fall ist, haben wir auch ein Recht vom kranken Blute

zu reden, denn jetzt hat der Organismus die Aufgabe mit der gewissermaassen freigewordenen Stromamasse der zerstörten Blutkörperchen zurechtzukommen.

Schluss.

Nachdem Rauschenbach gezeigt hatte, dass die verschiedensten Formen von Leucocyten, ferner einzellige thierische und pflanzliche Organismen unter der Einwirkung von zellenfreiem Blutplasma Fibrinferment entwickeln, nachdem Grohmann¹⁾ dieselben Erfahrungen mit einer Menge von Bakterien und Pilzen, Slevogt²⁾ mit ausgepresstem Austernsaft und Grubert mit ausgepresstem Muskelsaft gemacht, konnte man mit Sicherheit voraussagen, dass jede Form von ursprünglichem oder modificirtem Protoplasma, sei es thierisches oder pflanzliches, Bestandtheile enthält, welche in Berührung mit Plasma unter Fermententwicklung gespalten werden und ihrerseits die Gerinnung des Plasma bewirken, welche deshalb auch, in genügender Menge in das circulirende Blut gebracht, intravasculäre Gerinnungen bewirken werden, denn es ist gar kein Grund vorhanden, a priori anzunehmen, dass das Blutplasma, welches doch, so lange es besteht, d. h. so lange die Gerinnung noch nicht eingetreten ist, den flüssigen Bestandtheil des circulirenden Blutes selbst darstellt, innerhalb des Gefässsystems nicht ebenso spaltend auf jene Protoplasmabestandtheile wirken werde, wie im Glasgefäss.

Aber daraus folgt keineswegs, dass solche Injectionen jedesmal tödtlich wirken müssen, denn es ist eine constatirte Thatsache, dass der Widerstand, welchen der Organismus den Wirkungen des Fibrinfermentes im Gefässsysteme leistet, nach dem Artencharakter sowohl, als nach der individuellen Beschaffenheit der Thiere ein sehr verschiedener ist und ebenso auch, dass die injicirten Leucocyten ihrerseits je nach ihrer Herkunft und ihrer augenblicklichen Beschaffenheit sowohl innerhalb als ausserhalb des Körpers mit sehr verschiedener Energie auf das Blutplasma wirken.

1) Grohmann, Ueber die Einwirkung des zellenfreien Blutplasma etc. Inaug.-Dissert. Dorpat 1884.

2) F. Slevogt, Ueber d. im Blut d. Säugethiere vorkommenden Körnchenbildungen. Inaug.-Dissert. Dorpat 1883.

Groth's Injectionsversuche und ihre Resultate bedeuten deshalb auch keine Entdeckung, sondern ziehen nur die Consequenz aus den Versuchsergebnissen seiner Vorgänger. Dasselbe gilt auch von meinen hier mitgetheilten Versuchen. Groth's und meine Vorgänger haben dasjenige, was sie für die Faserstoffgerinnung ausserhalb des Circulationsapparates mit Hülfe des filtrirten Blutplasma experimentell constatirt hatten, zunächst nur hypothetisch auch auf das circulirende Blut übertragen; wir beide dagegen haben ihre Annahme experimentell geprüft und dieselbe bewährt gefunden.

Ausserdem verfolgte ich den Zweck, die Behauptung Wool-dridge's, Groth beziehe die intravasculären Gerinnungen bei Injection von Lymphdrüsensaft mit Unrecht auf die Leucocyten, weil der wirksame Stoff oder die wirksamen Stoffe gelöste Bestandtheile der Zwischenflüssigkeit seien, zu entkräften. Endlich habe ich mich bemüht, einige der wesentlicheren Ergebnisse der unter der Leitung von Al. Schmidt ausgeführten Arbeiten in der meinigen zusammenzufassen.

Als Schlussresultat meiner Arbeit fühle ich mich berechtigt, Folgendes auszusagen:

1. Es ist eine nicht zu leugnende Thatsache, dass bei der Faserstoffgerinnung des Blutes, sei es ausserhalb, sei es innerhalb des Gefässsystems, die farblosen Blutkörperchen die Hauptrolle spielen.

2. Wie die farblosen Blutkörperchen wirkt jedes Protoplasma, sei es ursprüngliches oder modificirtes, sei es thierisches oder pflanzliches.

3. Die thrombosirende Wirkung des **flüssigen** Theils des ausgepressten Lymphdrüsensaftes ist entweder gleich Null oder doch nur sehr unbedeutend; aber auch diese unbedeutenden Wirkungen berechtigen mich nicht zu einer Schlussfolgerung im Sinne Wool-dridge's, weil es, wenigstens in meinen Versuchen, durchaus unmöglich war, die ausgepresste Lymphdrüsenflüssigkeit ganz von aufgeschwemmten Zellen und Zellentrümmern zu befreien.

4. Eine Extraction der Zellen seitens der natürlichen Zwischenflüssigkeit erscheint zwar möglich; da aber die letztere sehr concentrirt ist und selbst von destillirtem Wasser ungeheure Quantitäten erforderlich sind, um die Zellen in Bezug auf ihre hierher gehörigen wirksamen Stoffe in einigermaassen bemerkbarer Weise zu erschöpfen, so wird jene Extraction wohl thatsächlich gleich Null sein.

Wenn wir in der Blutflüssigkeit nun doch stets einen, verhältnissmässig zwar geringen Gehalt an jenen wirksamen Stoffen, und zwar in gelöster Gestalt finden, so erscheint es viel wahrscheinlicher, dass sie durch Zerfall und Auflösung der farblosen Blutkörperchen *intra vitam*, als dass sie durch Extraction seitens des hochconcentrirten Blutplasma dorthin gelangt sind.

Es ist mir eine angenehme Pflicht, meinem verehrten Lehrer, Herrn Prof. Dr. Al. Schmidt für die liebenswürdige Unterstützung, die er mir bei der Ausführung dieser Arbeit zu Theil werden liess, an dieser Stelle meinen wärmsten Dank auszusprechen.
