



Controleversuche

ZUR

Blutgerinnungstheorie von Dr. E. Freund.

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Grades

eines

Doctors der Medicin

verfasst und mit Bewilligung

Einer Hochverordneten Medicinischen Facultät der Kaiserlichen Universität
zu Dorpat

zur öffentlichen Vertheidigung bestimmt

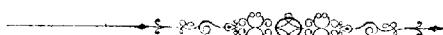
von

Philippe Strauch.



Ordentliche Opponenten:

Priv.-Doc. Dr. F. Krüger. — Prof. Dr. K. Dehio. — Prof. Dr. A. Schmidt.



Dorpat.

Schnakenburg's Buchdruckerei.

1889.



Gedruckt mit Genehmigung der medicinischen Facultät.

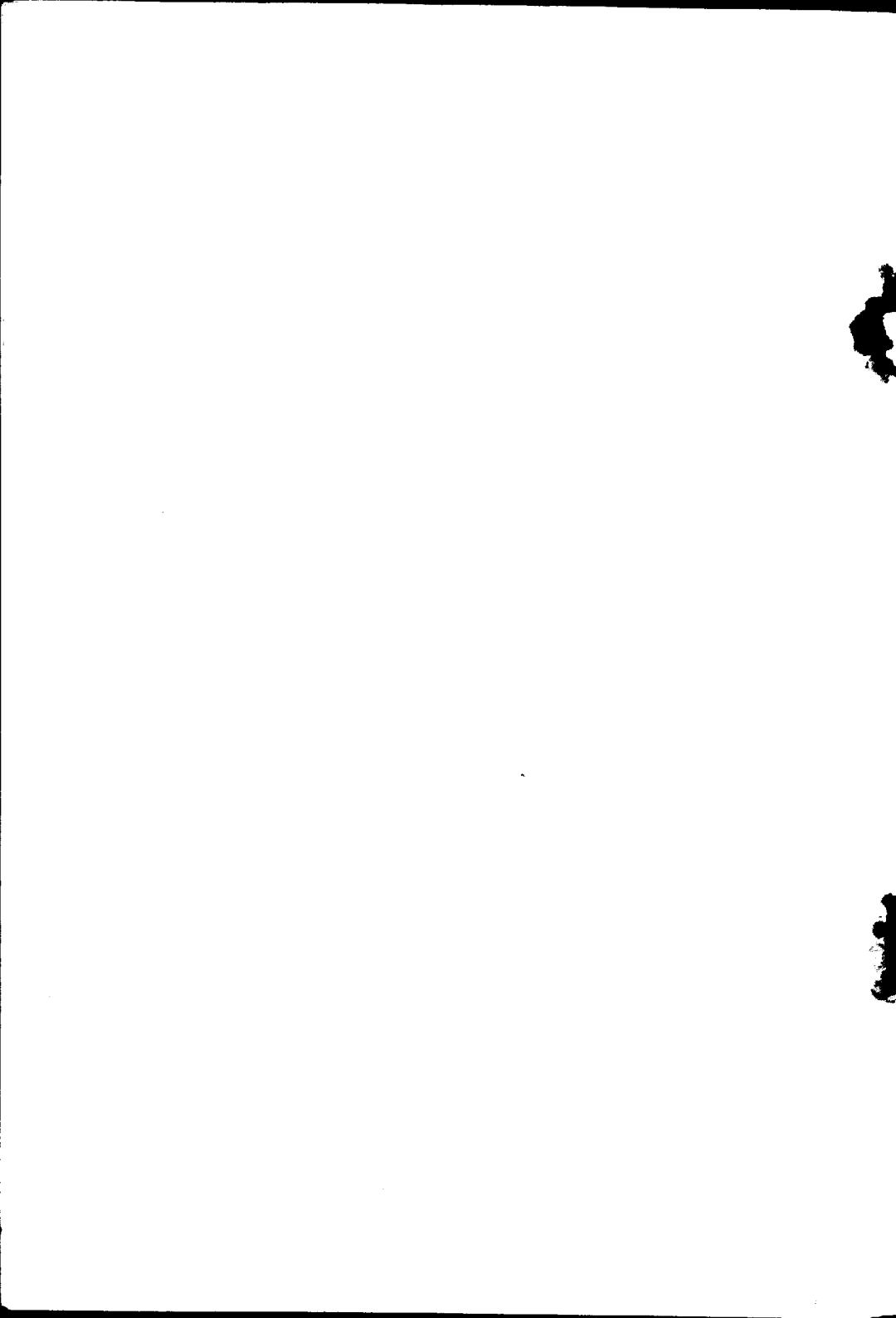
Referent: Professor Dr. A. Schmidt.

Dorpat, den 27. November 1889.

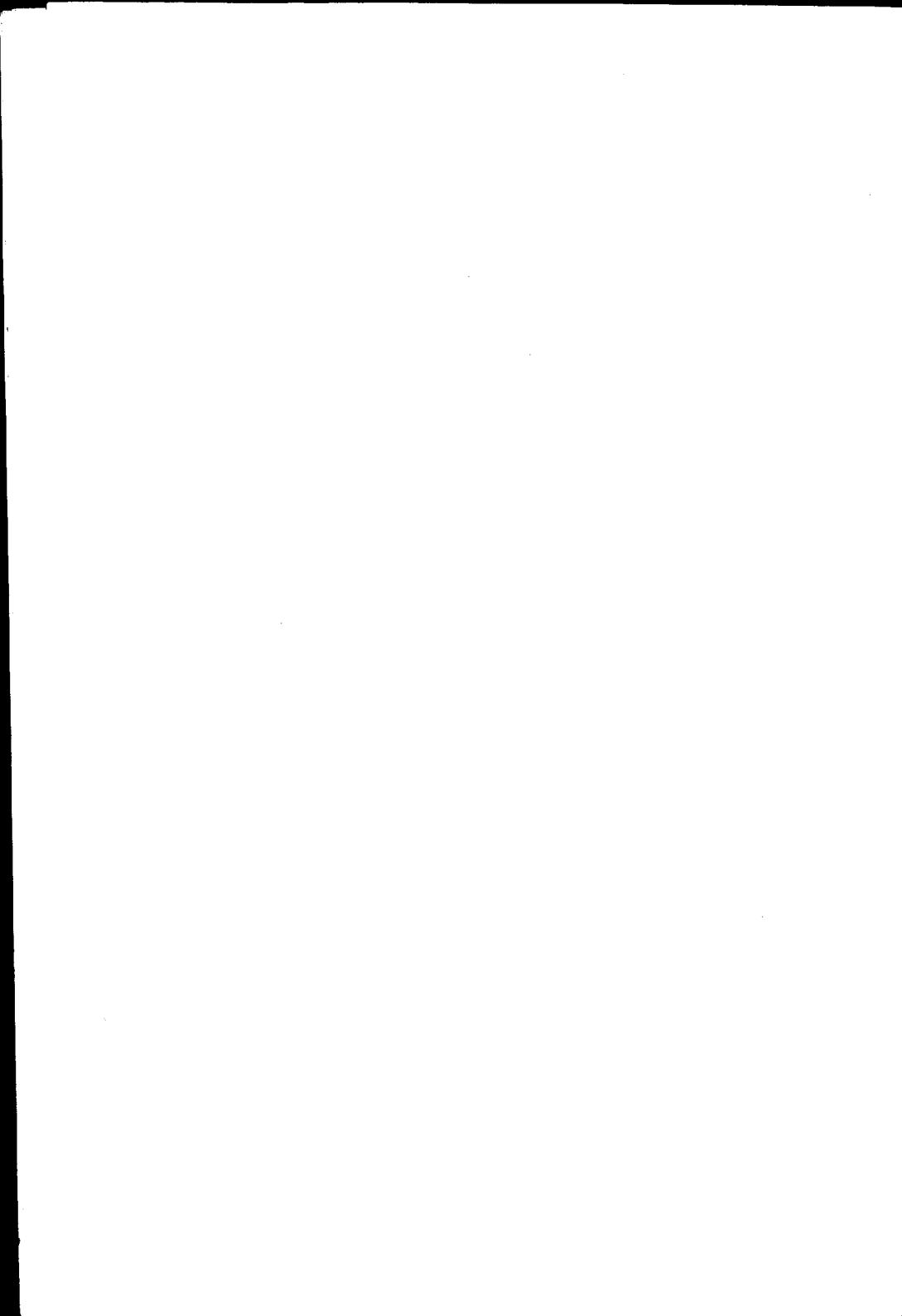
No. 517.

Decan: **Dragendorff.**

M E I N E M V A T E R.



Es ist mir eine angenehme Pflicht, meinem
verehrten Lehrer, Prof. Dr. Alex. Schmidt,
auf dessen Anregung diese Arbeit entstanden ist,
und der mir bei Ausführung derselben mit Rath
und That beigestanden ist, an dieser Stelle meinen
tiefempfundenen Dank auszusprechen.



In den Medicinischen Jahrbüchern d. K. K. Gesellschaft der Aerzte zu Wien vom Jahre 1888, Heft VI, ist ein Aufsatz von Dr. Freund über die Ursache der Blutgerinnung erschienen, dessen wesentlichen Inhalt ich in folgende 2 Sätze zusammenfasse:

1. Die alleinige Ursache der Gerinnung, des Blutes sowol als der serösen Flüssigkeiten, ist das Unlöslichwerden von phosphorsaurem Kalk in den betreffenden Flüssigkeiten.
2. Wird Blut mittelst einer mit Vaseline eingefetteten Canüle in ebenso eingefetteten Gefässen unter Oel aufgefangen, so bleibt es beliebig lange flüssig, gerinnt aber sofort, sobald es aus den eingefetteten Gefässen entfernt wird. Die mangelnde Adhäsion soll es bedingen, dass die löslichen Phosphate, sowol in den Blutgefässen, als in eingefetteten Gläsern, in den Blutkörperchen zurückgehalten werden, resp. die Adhäsion des Blutes an die Wandungen **nicht** eingefetteter Gläser soll es bewirken, dass die löslichen Phosphate aus den Blut-

körperchen in das kalkhaltige Plasma übertraten und so dessen Gerinnung bewirken.

Von Prof. Alex. Schmidt hierzu aufgefordert unternahm ich es diese Angaben einer experimentellen Prüfung zu unterzichen, resp. die Experimente Dr. Freunds zu controliren.

Bevor ich diesen beiden Sätzen 2 andere gegenüberstelle, will ich zum zweiten der obigen beiden Punkte bemerken, dass, selbst wenn es mit der Angabe vom Flüssigbleiben des Blutes in eingefetteten Gefässen seine Richtigkeit hätte, dieser Umstand nicht im mindesten als beweisend gelten könnte für die Behauptung, dass die Adhäsion des Blutes an den Wandungen nicht eingefetteter Gefässen einen Austritt von Phosphaten aus den Blutkörperchen in das Blutplasma bewirke. Diese Behauptung stützt sich einzig und allein auf Dr. Freund's Experimente mit gewissen Körperröhrenflüssigkeiten, welche angeblich beweisen sollten, dass die letzteren gerinnen nur in Folge einer in ihnen stattfindenden oder künstlich bewirkten Bildung von phosphorsaurem Kalk. Deshalb werde ich mich mit diesen letzteren Versuchen Dr. Freund's zuerst beschäftigen.

Zunächst aber schicke ich meine beiden Sätze voraus. Sie lauten:

1. Die Faserstoffgerinnung beruhte einzig und allein auf der Wirkung des Fibrinfermentes. Wirklich fermentfreie Körperflüssigkeiten zeigen nach Zusatz von Kalksalzen und Phosphaten nie eine Spur von Gerinnung, gerinnnen aber auf das Allerbeste nach Zusatz von Blut, Serum oder Fibrinferment-

lösung. Wenn Dr. Freund in Folge seiner Zusätze Gerinnung hat eintreten sehen, so hat er eben mit fermenthaltigen Körperflüssigkeiten gearbeitet, d. h. er hat durch seine Zusätze einen Process nur **beschleunigt**, welcher auch ohne dieselben zum Abschluss gelangt wäre. Diese Beschleunigung ist jedoch nicht speifisch für die von ihm benutzten Salze; er hätte denselben Effekt, wie dieses schon längst von Alex. Schmidt bewiesen worden ist, durch eine ganze Reihe anderer Salze herbeiführen können.

2. Das mittelst eingefetteter Canülen in eingefetteten Gläsern aufgefangene Blut gerinnt vollständig. Die Gerinnung erscheint nur mehr oder weniger, oft nur um ein Geringes, verlangsamt. Diese Verlangsamung ist theilweise eine wirkliche, d. h. sie bezieht sich auf den Gerinnungsprocess selbst und ist chemisch bedingt; theilweise ist sie eine scheinbare, mechanisch bedingte. Die chemisch bedingte Verlangsamung hat nichts mit der mangelnden Adhäsion zu thun, sondern ist die Folge der Luftabsperrung; sie macht unter geeigneten Umständen sich ebenso beim Auffangen von Blut in **nicht** eingefetteten Glasröhren geltend; die scheinbare Verzögerung, d. h. derjenige Zustand, in welchem im Blut die Faserstoffausscheidung schon eingetreten ist, während dasselbe noch flüssig

erscheint, ist allerdings durch die mangelnde Adhäsion bedingt, hat aber ihrem Wesen nach wiederum nichts mit der Freund'schen Gerinnungstheorie zu thun.

Die Arbeit Dr. Freund's hat schon von Prof. Latschenberger eine sehr begründete Zurückweisung erfahren¹⁾. Ich halte es jedoch nicht für überflüssig auch meine Untersuchungen zu veröffentlichen, da sie die Argumente Latschenbergers vervollständigen dürften.

I. Ueber Dr. Freund's Versuche an Trans- und Exsudaten.

Bald nachdem Alex. Schmidt die Beobachtung gemacht hatte, dass die sogenannten serösen Transsudate, von welchen man annahm, dass sie in der Regel gerinnungsunfähig seien, nach Zusatz von defibrinirtem Blut oder von Serum sofort gerannen, fand er auch, dass jene frühere Annahme keineswegs richtig war; in den bei weitem meisten Fällen gerannen sie doch, und zwar spontan, d. h. ohne jeden Zusatz, wenn auch in langen Zeiträumen; man hatte sie früher eben nicht lange genug beobachtet. Sie haben also in dieser Hinsicht die Eigenschaft des Blutplasma, aus dem sie stammen, nicht ganz verloren. Sie besitzen auch, zwar gleichfalls in sehr vermindertem Grade, die von Rauschenbach beim Blutplasma entdeckte Fähigkeit, von dem in ihnen enthaltenen, oder in sie gebrachten Protoplasma (Zellen verschiedenster Art) einen wirk-

1) Latschenberger: Ueber Dr. Freund's Theorie der Blutgerinnung. Wien. med. Jahrbücher, Jahrgang 1888, pag. 479 ff. Latschenberger: Noch einmal über Dr. E. Freund's Theorie der Blutgerinnung. Wien. klin. Wochenschrift 1889, Nr. 40 und 41.

samen Stoff abzuspalten, welcher ihre baldige Gerinnung nach sich zieht. Diesen Stoff, den Alex. Schmidt als Fibrinferment bezeichnet hat, gewinnt man nach den bekannten Methoden nicht blos aus Blut oder Serum, sondern auch aus solchen langsam gerinnenden Transsudaten. Man gewinnt ihn in beträchtlich grösserer Menge (nach der Wirksamkeit zu urtheilen) wenn man vorher ihre Gerinnung durch Zusatz von ausgewaschenen weissen Blutkörperchen, Eiterzellen, Lymphdrüsenzellen etc. beschleunigt hat. Diese Zellen aber enthalten selbst gar nichts von diesem Stoffe, so wenig wie das ungeronnene Blut; er entwickelt sich erst durch ihre Berührung mit diesen Flüssigkeiten, bei weitem am energischsten im Blutplasma. Innerhalb des Organismus aber ist dieser Vorgang auf ein äusserstes Minimum reducirt. Deshalb erhält man aus dem ungeronnenen Blut auch nur kaum nachweisbare Spuren von diesem Körper, dessen unwirksame Muttersubstanz nach Alex. Schmidt's und seiner Schüler Annahme einen Bestandtheil der betreffenden Zellen darstellt.

An solchen in langsamer Gerinnung begriffenen Transsudaten beobachtete Alex. Schmidt es auch zuerst, dass auch die geringe Alkalescenz der Körperflüssigkeiten ein natürliches Gerinnungshinderniss, allerdings nur ein relatives, darstellt. Bei der mächtigen Gerinnungstendenz des Blutes kommt dieses Moment wenig in Betracht, wol aber gegenüber den vergleichsweise äusserst schwachen coagulirenden Kräften in den Transsudaten. Durch Neutralisation der letzteren wird man daher ihren Gerinnungsprocess stets in hohem Grade beschleunigen.

Alex. Schmidt hat aber auch zugleich mitgetheilt, dass diesen soeben charakterisirten Transsudaten andere, allerdings viel seltener vorkommende, gegenüberstehen, welche zwar das Gerinnungssubstrat enthalten, zugleich aber die Fähigkeit ihrer Mutterflüssigkeit, des Blutplasma, spontan, d. h. ohne äussere Einwirkung, zu gerinnen, absolut verloren haben, ebenso die der spontanen Gerinnbarkeit zu Grunde liegende Fähigkeit das Fibrinferment aus seiner Muttersubstanz abzuspalten.

Als solche Transsudate empfiehlt Alex. Schmidt die Hydrocelenflüssigkeit (sofern bei der Operation Blutzutritt ganz vermieden worden). Ferner die Flüssigkeiten aus den serösen Höhlen des Pferdes, dessen Blutplasma selbst ja schon an sich eine vergleichsweise geringe Gerinnungstendenz zeigt. Sie sind eben, wie Alex. Schmidt nachgewiesen hat, absolut fermentfrei, weshalb man sie wochenlang, bis zum Eintritt der Fäulniss, aufbewahren kann, ohne die geringsten Anzeichen einer Gerinnung an ihnen zu bemerken. Meist sind sie von Zellen mehr oder weniger getrübt, welche sich aber durchaus indifferent in ihnen verhalten, ebenso wie etwa in sie hineingebrachte farblose Blut- oder Eiterkörperchen u. s. w. An diesem Verhalten der Flüssigkeiten wird durch Neutralisation nichts geändert. Durch Coagulirung mit Alkohol und Extraktion des getrockneten und gepulverten Coagulum mit Wasser erhält man ein Extrakt, welches sich bei der Prüfung mit Salzplasma als absolut unwirksam erweist, eine Angabe, die ich noch auf Grund besonderer Versuche bestätigen kann.

Ob die genannten Flüssigkeiten sich in jedem Falle, wie beschrieben, verhalten, weiss ich nicht; in der grössten Mehrzahl der Fälle aber gewiss.

Mit Hydrocelenflüssigkeit zu arbeiten habe ich keine Gelegenheit gehabt, wol aber standen mir grosse Mengen der genannten Transsudate vom Pferde zu Gbote. Während ich nämlich die vorliegende Arbeit ausführte, fanden in Dorpat 2 Pferdemärkte statt, auf welchen von Aufkäufern alte, unbrauchbar gewordene Pferde in grosser Anzahl gekauft und behufs industriel-ler Verwerthung geschlachtet werden. Hierbei war es mir nun möglich von einer Anzahl von Pferden die ge-nannten serösen Transsudate getrennt zu erhalten. Ich erhielt beide Male aus dem Perikardium ca. $1\frac{1}{2}$, aus der Pleura $\frac{1}{2}$ und aus dem Peritoneum 2 Liter Flüs-sigkeit. Diese Transsudate entsprachen in allen Stücken den oben referirten Angaben. Sie waren durch sus-pendire Zellen mässig getrübt, ein Umstand, welcher ihnen nicht die geringste Neigung zum Gerinnen ver-lieh; ich bemerke jedoch ausdrücklich, dass sie sich leicht von diesen Zellen klar abfiltriren liessen. In der 2. Serie bestimmte ich die Trockenrückstände und fand 4,1% (liquor pleurae), 2,7% (liquor pericardii), 1,9% (liquor peritonei).

Wenn nun Dr. Freund den experimentellen Be-weis liefern wollte, dass das Unlöslichwerden von phos-phorsaurem Kalk die „alleinige“ Ursache der Gerin-nung ist, so ist es klar, dass er diesen Beweis vor Allem an solchen Flüssigkeiten zu liefern hatte, welche an und für sich gar nicht gerinnen, und wenn die eige-nen Erfahrungen ihm solche Flüssigkeiten nicht zuge-führt hatten, so lagen ihm doch die Angaben Alex. Schmidts vor. Es ist nun aber auffallend, dass Dr. Freund in seiner Arbeit zwar beiläufig die Hydrocelen-flüssigkeit erwähnt, ohne indess anzugeben, ob sie wirk-

lich blutfrei gewesen ist, während er von den Transsudaten des Pferdes überhaupt nicht redet. Er spricht überhaupt nur von serösen Trans- und Exsudaten ohne nähere Angabe der Thierspecies. Von allen uns erreichbaren Thieren liefert aber eben nur das Pferd Transsudate, welche der spontanen Gerinnung absolut unfähig sind. Aus seiner Polemik mit Latschenberger ersieht man, dass er vornehmlich menschliche Transsudate benutzt hat; diese sind erfahrungsgemäss erst recht unbrauchbar, weil sie fast immer die Neigung spontan zu gerinnen schon in sich tragen. In Leichen findet man sie häufig schon geronnen oder theilweise geronnen, d. h. mit Fibrinflocken oder Klümpchen durchsetzt, vor, in welchem Falle sie ihre Gerinnung ausserhalb des Körpers fortsetzen. Was gar die Exsudate, namentlich die entzündlichen, anbetrifft, so hat Alex. Schmidt schon in seiner ersten Arbeit ihre verhältnissmässig energische Gerinnungstendenz hervorgehoben.

Welcher Art die von Dr. Freund benutzten serösen Flüssigkeiten waren, geht aus folgender Angabe in seiner Arbeit hervor (pag. 266):

„Die serösen Flüssigkeiten wurden zunächst der freiwilligen Gerinnung überlassen, was oft 24—48 Stunden in Anspruch nahm. Während dieser Zeit befanden sich die Flüssigkeiten zur Winterszeit an kühlen Orten, im Sommer in fliessendem Wasser, wodurch sie vor Fäulniss vollkommen bewahrt wurden.“

Also trotz der Abkühlung gerannen seine Flüssigkeiten schon nach 24—48 Stunden von selbst. Und mit solchen Flüssigkeiten arbeitet Dr. Freund um die „alleinige“ Ursache der Faserstoffgerinnung zu entdecken, und zwar ganz ohne Rücksicht auf die An-

gabe Alex. Schmidt's zu nehmen, welcher zufolge kleine Mengen gewisser Salze einen vorhandenen Gerinnungsprocess ausserordentlich zu begünstigen vermögen, ohne im mindesten ihrerseits ihn hervorrufen zu können. Dabei arbeitet er fort und fort ausschliesslich nur mit Phosphaten und Chlorealcium, ohne dass er sich durch die Angaben Alex. Schmidt's veranlasst gesehen hätte auch nur ein Mal zu versuchen, ob er in seinen Transsudaten nicht denselben Effekt mit anderen Salzen der Alkalien und alkalischen Erden erzielen könne.

Dr. Freund referirt über die ersten Versuche Alex. Schmidt's, betreffend die Mitwirkung der Salze bei der Fibringerinnung, folgendermaassen (p. 274).

„Entfernte er (A. Schmidt) aus zwei Flüssigkeiten, die zusammen Faserstoff geben¹⁾ durch rasche Dialyse die Salze, löste dann die durch die Dialyse ausgeschiedenen Eiweissstoffe²⁾ durch vorsichtigen Zusatz verdünnter Natronlauge wieder auf und mischte nun beide Flüssigkeiten zusammen, so erfolgte keine Gerinnung, ausser wenn er diesem Gemisch, das auf ein kleines Volum eingeengte Diffusat aus einem seiner beiden Bestandtheile zugesetzt hatte.“

Dr. Freund fährt nun fort: „Die Gerinnung unterblieb also, wenn die Salze entzogen waren.“ Das ist richtig. „Dass aber das Unterbleiben der Gerinnung ganz allein,“ setzt Dr. Freund fort, „auf der Entziehung der Constituentien des phosphorsauren Kalks beruht, ergab ein Versuch, bei dem ich in der eben beschrie-

1) d. h. Blutserum u. Transsudat.

2) d. h. die Globuline.

benen Weise dialysirte, dann aber zu den aufgelösten Eiweisskörpern noch Chlorecalcium und phosphorsaures Natron in der den Verhältnissen der Blutasche entsprechenden Concentration hinzufügte; es trat dann Gerinnung ebenso rasch ein, als wenn das auf ein kleines Volumen eingengte Diffusat zugesetzt worden wäre.“ Dieses „ganz allein“ ist falsch. Dr. Freund übergeht mit Stillschweigen, dass Alex. Schmidt an der betreffenden Stelle seiner Arbeit fortfährt: „Ganz denselben Effekt, wie durch das Diffusat erzielt man durch Kochsalz, wenn man soviel davon der Flüssigkeit zusetzt, dass es etwa 0,8—1 % derselben beträgt“).

Im XII. Bande von Pflüger's Archiv ist der Wirkung der Salze ein ganzer Artikel Alex. Schmidt's gewidmet, betitelt: „Ueber die Beziehung des Kochsalzes zu einigen thierischen Fermentationsprozessen“, in welchem unter anderem auch darauf hingewiesen wird, dass es auch andere Fermente giebt, deren Wirkung durch die Gegenwart von Salzen in ähnlicher Weise beeinflusst wird, wie die des Fibrinfermentes, so das Pankreatin, Ptyalin, Diastase und invertirendes Ferment. Das Kochsalz ist in diesen Versuchen nur als typisch für eine ganze Gruppe von Salzen benutzt worden. Einige Jahre später hat Wold. Kieseritzky

1) Dr. Freund citirt den betreffenden Versuch Alex. Schmidt's einfach mit „Pflügers Archiv XI“. Nun enthält dieser Band aber 8 grosse Arbeiten von Alex. Schmidt und nicht jeder Leser möchte sich zu einer umständlichen Nachschlagerei entschliessen. Die Stelle findet sich pag. 295. Auch noch an anderen Stellen beseitigt Dr. Freund nach dieser einfachen Methode die positiven, die Mitwirkung der Salze bei der Faserstoffgerinnung betreffenden, Versuchsergebnisse A. Schmidt's, z. B. pag. 296 (unten).

in seiner unter Alex. Schmidt's Leitung verfassten Dissertation, betitelt: „Die Gerinnung des Faserstoffs, Alkalialbuminates und Acidalbumins verglichen mit der Gerinnung der Kieselsäure“, die Frage von der Mitwirkung der Salze bei der Fibringerinnung einer weiteren Klärung zugeführt. Es scheint, dass Dr. Freund von dem Allem keine Kenntniss genommen hat.

Was nun meine mit den erwähnten serösen Transsudaten im Sinne Dr. Freund's ausgeführten Versuche betrifft, so war ihr Erfolg ohne eine einzige Ausnahme Null.

Ich habe mit Chlorealcium, Tri-, Di- und Mononatriumphosphat gearbeitet, habe sie einzeln und in Combination verwendet, habe in der absoluten und der verhältnissmässigen Grösse der Zusätze von den kleinsten bis zu den grössten variirt und habe dazu meine Beobachtung, welche gewiss Hunderte von Präparaten betraf, mindestens 14 Tage, bis zum Eintritt der Fäulniss, fortgesetzt; der Erfolg war und blieb Null. Dasselbe gilt natürlich auch von anderen Salzzusätzen. Nach Zusatz von ein Paar Volumprocents frischen Rinderserum oder Fermentlösung aber gerannen meine Transsudate in $\frac{1}{2}$ —1 Stunde zu einer den Wänden anhaftenden Gallerte, die sich später zusammenzog, nach grösseren Zusätzen natürlich noch viel schneller, z. B. bei einem Zusatz von 10 % einer Fermentlösung in 7 Minuten. Es wäre trotz der Ungenauigkeit der Angaben Dr. Freund's doch wunderbar, wenn ich nicht ein einziges Mal die richtige Dosis getroffen hätte, obgleich ich sie in anderen später zu erwähnenden Fällen mit grosser Leichtigkeit auffand. Mir bleibt nur übrig Dr. Freund zu empfehlen auch einmal mit den von mir verwandten

Transsudaten, die ihm ja nicht schwer erreichbar sein werden, seine Versuche zu wiederholen.

Ich erkläre somit sowol die These Dr. Freund's, dass überall, wo Zusatz von Blut, Serum oder Fibrin-fermentlösung die Gerinnung hervorruft, auch seine Zusätze dieses bewirken, als auch die Antithese, dass überall, wo die letzteren nicht wirken, auch die ersten unwirksam bleiben für grundfalsch.

Dr. Freund hat eine alte Hypothese Brücke's aufgenommen, sie mit allen erdenklichen Argumenten und falsch angebrachten, ad hoc ausgewählten Thatsachen umkleidet, und will nun eine lebenskräftige Theorie der Gerinnung geschaffen haben. Es würde meine Arbeit unverhältnissmässig anschwellen machen, wollte ich Dr. Freund in allen Punkten folgen und ihn widerlegen; ich will mich auf einzelne wesentliche beschränken, um gewissen leicht vorauszusehenden Einwänden zuvorzukommen.

Zunächst soll die in den Transsudaten häufig in grosser Menge vorkommende CO_2 phosphorsauren Kalk auflösen und so sowol die Gerinnung derselben als auch die coagulirende Wirkung der Phosphate (welche ja die allein wirksamen Bestandtheile im Blut, Serum und Fibrin-fermentlösung darstellen sollen) hindern. Nun reagiren aber die Transsudate trotz ihres Gehaltes an CO_2 normaler Weise alkalisch. Die CO_2 kann also nur dazu dienen ihre Alkaliescenz abzustumpfen und damit die Gerinnung zu begünstigen. Doch gleichviel, ich habe einen Theil meiner Transsudate in Vacuum entgast und dann die Zusätze von Blut, Serum oder Fibrin-ferment einerseits und von Chlorcalcium und Phosphaten anderseits hineingebracht, mit demselben positiven resp. negativen Resultate, wie in den nicht entgasten Transsudaten.

Um diesen Unterschied noch schärfer auszudrücken formulire ich ihn folgendermaassen: Blut, Serum und Fibrinferment bewirken die Gerinnung trotz des Reichthums der Transsudate an CO_2 und die Freund'schen Zusätze blieben ohne Wirkung trotz CO_2 armuth derselben.

Auch die bekannte Thatsache, dass concentrirte Alkalosalze in grösseren Mengen die Gerinnung des Blutes aufheben, benutzt Dr. Freund zur Stütze seiner Theorie, denn diese Salze lösen phosphorsauren Kalk auf. Als solche Salze nennt er Na_2SO_4 , KNO_3 , NaNO_3 , ClNa , ClK . Aber des am energischesten wirkenden Salzes, welches allein Blut permanent flüssig erhält und deshalb auch zur Darstellung des Salzplasma dient, der MgSO_4 , thut er keine Erwähnung. Sollte auch dieses Salz phosphorsauren Kalk lösen?

Das Blut soll flüssig bleiben, weil die Phosphate und Kalksalze physikalisch der Hauptsache nach getrennt, d. h. in den Blutkörperchen resp. dem Plasma lokalisiert sind. Die Adhäsion soll einen Austausch zwischen beiden und damit die Entstehung von phosphorsaurem Kalk bewirken. Dr. Freund giebt zu, dass das Plasma neben Kalksalzen Phosphate enthalten könnte, beruft sich hier aber darauf, dass die verschiedenen lösenden Agentien des Blutes den phosphorsauren Kalk in Lösung erhalten. Als solche lösende Agentien bezeichnet er vor Allem die Eiweisskörper, dann CO_2 und endlich die Alkalosalze des Blutes (trotz ihrer geringen Quantität).

In den Transsudaten soll in einem Theil zwar reichlich sowol Kalk als Phosphorsäure enthalten sein, aber wieder sind es dieselben lösenden Agentien, welche die Entstehung von $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ und damit den Eintritt der spontanen Gerinnung hindern. Ein anderer Theil

der Transsudate soll „hauptsächlich“ nur einen Componeten des $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ nämlich den Kalk enthalten (pag. 300 u. 301). An einer anderen Stelle (pag. 297) bezeichnet er diese Transsudate als solche, die „keine oder kaum merkliche Spuren von Phosphaten zeigen.“ Sollen beide Arten Transsudate gerinnen, so muss durch eine Vermehrung der Phosphate oder Kalksalze der Widerstand der lösenden Agentien überwunden werden. Dieses sollen Dr. Freund's Zusätze bewirken, welche ich vollkommen wirkungslos fand. Nur durch ihren reichlichen Phosphatgehalt sollen das Blutserum und die Fermentlösung Gerinnung in den Transsudaten hervorrufen.

Ich weiss nicht, ob Dr. Freund seine Angaben über die verschiedene Vertheilung von Phosphaten und Kalksalzen auf jene beiden Gruppen von Transsudaten auf faktische Analysen stützt, oder auf Schlüsse, die er aus seinen Gerinnungsversuchen gezogen. Jedenfalls veranlassten sie mich eines meiner fermentfreien Transsudate (liquor peritonei) von diesem Gesichtspunkte aus zu analysiren. Ich erhielt von 130 Gramm Flüssigkeit:

Gesammtrockenrückstand	1,90 %.
Davon unlösliche Salze (Erdphosphate) .	0,025 %.
Lösliche Salze der H_3PO_4 aus pyrophosphorsaurer Magnesia auf phosphorsaures Natron berechnet	0,015 %.

Die übrigen löslichen Salze wurden nicht berücksichtigt. Dieses Transsudat wird nun wol zu denjenigen gehören, in welchen sowol Kalk als Phosphate in „reicher“ Menge vorhanden sind, aber wegen jener Lösungsmittel nicht zur Wirkung kommen. Die Flüssigkeit gerann aber nach Zusatz einiger Cem. frischen Rinderserum auf 100 Cem. Wie viel Kalksalze und

Phosphate können hierbei hinzugekommen sein, dass die Kraft der Lösungsmittel nun plötzlich versagte? Und warum sollte überhaupt ein solches Versagen eintreten, da das zugesetzte Serum für seinen Gehalt an Kalk und Phosphaten die genügenden Lösungsmittel mit sich brachte? Noch deutlicher spricht das Resultat einer an einer Fibrinfermentlösung ausgeführten Analyse. Diese Lösung wurde durch $\frac{1}{2}$ stündige Extraktion und nachfolgende Filtration von 1,5 Grm. eines getrockneten und gepulverten Coagulum von Rinderblutserum mit 150,0 Wasser gewonnen. Das Coagulum hatte 5 Monate unter Alkohol gelegen. 130 Cem. wurden analysirt. Die Analyse ergab:

Gesammttrockenrückstand	0,141 %.
Davon unlösliche Erdphosphate . . .	0,0041 %.
In der früheren Weise ermitteltes phosphorsaures Natron	0,0030 %.

Nun, diese Fermentlösung ist arm genug an Phosphaten, welche ja ihre fermentative Wirkung verschulden sollen, 5 Mal ärmer als das analysirte Transsudat¹⁾. Nachdem ich zu 100 Cem. des analysirten Transsudates 2 Cem. dieser Fermentlösung hinzugefügt hatte, gerann es nach Verlauf von 32 Minuten zu einer der Wandung anhaftenden Gallerte. Rechnen wir nach, so finden wir, dass nachdem das Eiweiss, die CO₂ und die Alkalosalze des Transsudats, die in ihm enthaltenen Phosphate bis zum letzten Augenblick bewältigt haben sollen, das Hinzukommen von $\frac{1}{250}$ der vorhandenen Phosphate sie in 32 Minuten matt setzte. Erscheint dieses glaublich?

1) Nach Dr. Freund sollen gerade die Transsudate phosphatarme und Blutserum resp. Fibrinfermentlösung relativ phosphatreiche Flüssigkeiten darstellen.

Ich muss bei dieser Gelegenheit einen Irrthum Dr. Freund's berichtigen. Er hat bei seinen Versuchen die gewiss richtige Beobachtung gemacht, dass ein Zuviel seiner Zusätze der Gerinnung hinderlich war. Alex. Schmidt und Kieseritzky haben ermittelt, dass kleine Mengen von Salzen die fermentative Umwandlung des Gerinnungssubstrates in das, später durch ebendieselben Salze in unlöslicher Gestalt, als Faserstoff, ausgeschiedene Zwischenprodukt der Gerinnung nicht hindern, wol aber grosse Mengen. Im Blute hemmen grosse Mengen von Salzen auch den Process der Abspaltung des Fibrinfermentes, weshalb ja auch das Magnesiasalzplasma das beste Reagens auf freies Ferment ist.

Es ist nun aber durchaus ein Irrthum von Dr. Freund, wenn er, um seine Analogien aufrecht zu erhalten, behauptet bei Anwendung von Fermentlösungen habe man sich gleichfalls vor einem Zuviel zu hüten und sich dabei auf Alex. Schmidt beruft. Dieser hat derartiges nie gesagt; er hat nur von der schädlichen Wirkung eines zu grossen Zusatzes von Paraglobulin gesprochen, was seinem Wesen nach etwas ganz Anderes ist, als die hemmende Wirkung der Salze. Ich habe dieselbe dünnflüssige Peritonealflüssigkeit mit dem 10fachen Volum der obigen Fermentlösung versetzt, also mit einer Quantität, die 500 mal grösser war, als im oben angeführten Versuch und in einigen Minuten schied sich das Fibrin in Form eines den Wänden des Glases anhaftenden Säckchens aus. Bei noch stärkerer Verdünnung gelangt man schliesslich natürlich an die Grenze des Sichtbaren. Die durch die starke Verdünnung bewirkte relative Herabsetzung des Salzgehaltes des Transsudates kam bei diesem Versuch

weniger in Betracht, da die Fermentlösung selbst einen geringen Salzgehalt besass. Bei stärkeren Verdünnungsgraden aber machte sich dieser Umstand wol geltend, indem der Salzgehalt nicht mehr hinreichte um die rasche Ausscheidung des fermentativen Umwandlungsprodukts als Faserstoff zu bewirken. Jetzt half ein Tropfen Kochsalzlösung, welches doch nach Dr. Freund ein lösendes also gerinnungshemmendes Agens sein soll.

Wie soll es von Dr. Freund's Standpunkte erklärt werden, dass eine Fermentlösung durch Kochen ihre Wirksamkeit um so vollständiger verliert, je andauernder die Siedehitze eingewirkt hatte? Dr. Freund übergeht diesen Punkt mit Stillschweigen.

Wie soll man es ferner erklären, dass aus dem noch ungeronnenen Blute nach der bekannten Methode nur Spuren von Fibrinferment gewonnen werden können, nach beendet Gerinnung aber Mengen, welche nach ihrer Wirkung beurtheilt unzählige Mal grösser sind als jene? Dabei giebt die Gerinnungsgeschwindigkeit noch einen viel zu kleinen Maassstab ab, da nach Beobachtungen von Alex. Schmidt und Bojanus¹⁾ die Gerinnungsgeschwindigkeit nicht proportional, sondern im abnehmenden Verhältniss mit der Fermentmenge wächst. Auch diese Frage lässt Dr. Freund unberücksichtigt.

Wenn Dr. Freund angiebt, Alex. Schmidt selbst habe hervorgehoben, dass zum prompten Gelingen des Versuchs die Anwesenheit einer grossen Menge von neutralen Alkalosalzen nothwendig sei, so ist dieses, wie aus bisherigem hervorgeht, wiederum ein Irrthum.

1) Nic. Bojanus, Experimentelle Beiträge zur Physiologie und Pathologie des Blutes. Dissert. Dorpat 1881 p. 44.

Grade das Gegentheil ist richtig, von kleinen, nicht von grossen Mengen von Salzen ist die Rede gewesen.

Bruecke zeigte, dass das Gesammtgewicht der Eiweisskörper im Pferdeblutplasma genau so viel beträgt, wie die Summe der Gewichte des aus demselben Plasma getrennt erhaltenen Faserstoffes und Serumweißes. Er hielt daher die fibrinliefernde Substanz für einen Bruechtheil des im Plasma enthaltenen Albumins. Dr. Freund bezieht sich auf diesen Versuch (p. 280); derselbe hat aber alle Beweiskraft für die Bruecke'sche Annahme verloren, seit wir wissen, dass das Bruecke damals unbekannte Gerinnungssubstrat, die Globuline, aus ihren Lösungen bei Gegenwart von Salzen durch Siedehitze ebenso vollständig coagulirt werden, wie das Albumin. Auf diese Eigenschaft der Globuline hat Alex. Schmidt 1862¹⁾ und Bruecke in einer späteren Arbeit aufmerksam gemacht²⁾.

Die Behauptung Dr. Freund's, dass das Fibrinferment aus vollkommen gefaulten Eiweisssubstanzen darstellbar sei, wodurch wol wiederum darauf hingewiesen werden soll, dass man es bei demselben nur mit Phosphaten zu thun habe, ist gleichfalls falsch. Im faulen Serum finden sich zwar noch Reste des Fermentes, aber aus faulen Eiern wird es Niemandem gelingen, Fibrinferment darzustellen. Eine wässrige Fermentlösung zersetzt sich beim Stehen in Zimmertemperatur sehr schnell unter Trübwerden und Verlust ihrer Wirksamkeit.

1) Alex. Schmidt: Weiteres über den Faserstoff und seine Gerinnung. Reichert's und du Bois-Reymond's Archiv 1862 p. 438.

2) E. Bruecke: Ueber das Verhalten einiger Eiweisskörper in Borsäurelösung. Wiener akad. Sitzungsber. Math.-Naturwissensch. Alth. Bd. LV. 1867, p. 883—884.

Es bleibt mir nur noch übrig die Ergebnisse der Versuche Dr. Freund's, deren thatsächliche Richtigkeit ich keineswegs bezweifeln will, in anderer Weise zu erklären. Ich beziehe mich hierbei zunächst auf die bereits erwähnten Untersuchungen Kieseritzky's; da er die Faserstoffgerinnung mit der Gerinnung der Kieselsäure vergleicht, so will ich zuvor seine diese Substanz betreffenden Versuche referiren:

Bekannt ist, dass man lösliche Kieselsäure erhält, indem man eine Lösung von kieselsaurem Natron mit einem grossen Ueberschuss verdünnter Salzsäure zerstetzt und das Gemisch auf den Dialysator bringt. Fehlt der Säureüberschuss, so gerinnt die Kieselsäure augenblicklich, das gebildete Chlornatrium führt also diese Gerinnung herbei und die Säure hemmt sie. Von dieser entgegengesetzten Wirkung des Salzes und der Säure kann man sich an jeder gereinigten Kieselsäurelösung überzeugen.

Die Reinigung der Kieselsäure findet auf dem Dialysator statt, die Säure und das Salz diffundiren in das umgebende Wasser und die Kieselsäure bleibt als colloidaler Körper zurück.

Je länger und ausgiebiger man dialysirt hat, desto länger erhält sich die Kieselsäure flüssig; aber man mag auch noch so energisch dialysirt haben, die Dauer des Flüssigbleibens der Kieselsäure ist doch eine begrenzte; schliesslich, wenn auch erst nach Wochen oder Monaten tritt die spontane Coagulation der Kieselsäure doch ein. Durch Salzzusatz kann man diese Zeit, je nach der Grösse des Zusatzes, beliebig abkürzen.

Kieseritzky macht nun darauf aufmerksam, dass diese Methode der Herstellung der Kieselsäure es ganz

unmöglich macht, die Wirkung der Salze auf dieselbe ganz zu eliminiren. Schon auf dem Dialysator ändert sich, da die Säure rascher diffundirt als das Salz, das relative Verhältniss zwischen beiden. Noch mehr kommt aber in Betracht, dass es ganz unmöglich ist durch die Dialyse die Salze ganz fortzuschaffen; sobald die osmotische Kraft soweit abgenommen hat, dass sie gleich ist dem Widerstande der Membran, so hört jede weitere Dialyse auf. Es handelt sich hierbei, wie Kieseritzky gezeigt hat, zwar nur um Spuren von Salzen, aber eine bis zu dieser Grenze gereinigte Kieselsäure bleibt auch sehr lange flüssig. Da sie nun aber schliesslich doch gerinnt und da wir die Zeit ihres Flüssigbleibens durch Salze beliebig abkürzen, ja bis auf wenige Augenblicke zusammenschrumpfen lassen können, so schliesst Kieseritzky, dass die Kieselsäure an sich gar keine Neigung zur spontanen Gerinnung besitzt, sondern unter allen Umständen nur durch das ihr beigemengte Salz in die coagulirbare Modification übergeführt wird. Man mag diese Annahme K.'s in Betreff der ursprünglichen Natur der Kieselsäure als hypothetisch ansehen, so ist doch soviel sicher, dass jeder Salzzusatz die Gerinnung der Kieselsäure nach Maassgabe seiner Grösse beschleunigt. Ferner zeigte Kieseritzky, dass diese Wirkung der Salze auf einer mit der Zeit wachsenden Eigenschaft der Kieselsäure beruht. Ich führe hier seinen mit einer sehr reinen Kieselsäurelösung von 1,014 % ausgeführten Versuch an. Da er wusste, dass die freiwillige Gerinnung dieser Flüssigkeit erst nach Wochen eintreten werde, so setzte er ihr, um die Beobachtungszeit abzukürzen, 0,056 % ClNa hinzu. Es mag hinzugefügt werden, dass nach diesem Zusatz die Gerinnung schon

nach 3 Tagen eintrat. Unmittelbar nach diesem Zusatz nahm Kieseritzky eine Probe heraus und fügte ihr $\frac{1}{4}$ Volum Kochsalzlösung von 0,28% hinzu. Die Gerinnung erfolgte nach mehreren Stunden (in der Nacht). 24 Stunden später wiederholte er diesen Versuch und die Gerinnung trat schon nach 50 Minuten ein, am 3. Tage bei nochmaliger Wiederholung schon nach $7\frac{1}{2}$ Minuten. Je mehr also die Kieselsäure sich dem Coagulationspunkte genähert hatte, desto energischer wirkte das Salz. Es liegt nahe anzunehmen, dass diese mit der Zeit wachsende Coagulirbarkeit der Kieselsäure eben eine Wirkung des in ihr von vornehmesten enthaltenen Salzes ist, und dass eine plötzliche Vermehrung desselben um so energischer wirkt, je coagulirbarer die Kieselsäure bereits geworden.

Kieseritzky macht ferner darauf aufmerksam, dass die Kieselsäurelösungen zwar schon von Anfang an opalisirten, dass aber ihre Opalescenz in steter Zunahme begriffen war, bis zu dem Zeitpunkt, wo der Uebergang in den festen Aggregatzustand erfolgte.

Demnach glaube ich mich so ausdrücken zu dürfen: Die Kieselsäure unterliegt (unter Einwirkung der Salze) einem stetig fortschreitenden Verdichtungsprocess, welcher mit dem plötzlichen Uebergang in den festen Aggregatzustand abschliesst, wie das Wasser unter Einwirkung der Wärme sich stetig ausdehnt, bis plötzlich, ohne dass etwas anderes als die Wärme eingewirkt hätte, der Uebergang in den gasförmigen Zustand erfolgt. Diesen Uebergang beschleunigt man durch eine plötzliche Wärmezunahme und er erfolgt um so rascher je näher das Wasser dem Siedepunkte bereits gekommen war.

Dieser Verdichtungsprocess der Kieselsäure wird verlangsamt durch Verdünnung mit Wasser, was nur durch eine Erhöhung des Salzgehaltes ausgeglichen werden kann, er wird beschleunigt durch Wärme.

Kieseritzky unterwirft nun die schon früher von Alex. Schmidt mitgetheilten Beobachtungen über die Wirkung von Salzen auf gerinnende Körperflüssigkeiten an der Hand seiner Beobachtungen über die Kieselsäure einer Analyse, unter Benutzung von gerinnbaren Flüssigkeiten, die er nach später anzugebenden Methoden ihrer Salze möglichst beraubt hatte. Er findet einen durchgehenden Parallelismus zwischen Kiesel-säure- und Fibringerinnung; auch bei der letzteren handelt es sich um einen Vorgang, welcher durch Salze beschleunigt wird, um so mehr je näher die Lösung dem Coagulationspunkte gekommen ist. Die Gerinnung erfolgt zwar auch ohne Zusatz von Salzen, aber viel später; auch hier macht sich der Umstand geltend, dass es nicht möglich ist den durch Salze coagulirbaren Körper vollkommen von allen Salzbeimengungen zu befreien; die reinen Lösungen des Gerinnungssubstrates opalisiren gleichfalls von vornherein und ihre Opalescenz nimmt zu bis zum Moment der Coagulation. Verdünnen der betreffenden Substanz mit Wasser setzt ihre Coagulirbarkeit herab und kann deshalb auch nur durch Erhöhung des Salzgehaltes ausgeglichen werden, Wärme steigert sie.

Nur in einer Beziehung zeigt sich ein wesentlicher Unterschied. Die Kieselsäure besitzt die Eigenschaft der Coagulirbarkeit durch Salze von vornherein, die Eiweissstoffe, aus denen der Faserstoff entsteht, die Globuline, aber nicht; sie muss ihnen erst ertheilt

werden, d. h. sie müssen wesentlich verändert werden. Diese Aufgabe löst das Fibrinferment; seine Thätigkeit besteht also darin, dass es das Gerinnungssubstrat in einen durch Salze coagulirbaren Körper umwandelt¹⁾. Dass die in den gerinnbaren Flüssigkeiten vorkommenden kleinen Salzmengen solche coagulirende Wirkungen ausüben, wird Niemand wundern, der bedenkt, welche Wirkungen noch viel kleinere Salzmengen in einer Kieselsäurelösung hervorbringen.

Der genannte Unterschied zieht nun aber noch andere nach sich, welche man kennen muss, wenn man beim Experimentiren sich nicht der Gefahr des Misslingens aussetzen will.

Vor Allem darf die Einwirkung des Ferments nicht gestört werden; störend wirkt aber vor allen Dingen ein zu grosser Salzgehalt der Flüssigkeit, während kleine Salzmengen den fermentativen Umwandlungsprocess nicht hemmen, ja sogar zu begünstigen scheinen. Man kann sich wenn man gleichzeitig mit dem Ferment concentrirte Salzlösungen hinzufügt, leicht davon überzeugen, dass das Gerinnungssubstrat unter diesen Umständen seine globulinartige Natur beibehält, man braucht dasselbe nur zu beliebiger Zeit durch starke Verdünnung mit Wasser zu fällen und den Niederschlag zu untersuchen. Die Grenze des Salz-

1) Von den bekannten Eiweissstoffen besitzen nach Kieseritzky nur das Alkalialbuminat und das Acidalbumin die Fähigkeit durch Salze ohne weiteres coagulirt zu werden, aber unter gewissen durch den Wassergehalt einerseits und durch den Alkali- resp. Säuregehalt andererseits bedingten beschränkenden Bedingungen, welche bei Anstellung des Versuchs im Auge behalten werden müssen. Diese Eiweisskörper kommen aber im Körper nicht vor. Albumin erhält diese Eigenschaft nach Alex. Schmidt durch Einwirkung der Siedehitze resp. des Alkohols.

gehalts, bei welcher seine hemmende Wirkung beginnt, scheint mit der Natur der Salze zu variiren. Jedenfalls ist sie bei einem gegebenen Salz abhängig von dem relativen Gehalt an Gerinnungssubstrat und von der Quantität des Fermentes.

Ist die Umwandlung in einen der Kieselsäure ähnlichen Körper beendet, so beginnt der Verdichtungsprocess, welcher mit dem Uebergang in den festen Aggregatzustand abschliesst; jetzt beschleunigt ein jeder Salzzusatz, auch ein grosser, den Eintritt des Schlussaktes, was besonders günstig am zuerst abgekühlten, allmählig erwärmenden Pferdeblutplasma beobachtet werden kann. Beide aufeinander folgende Phasen, der Umwandlungs- und der Verdichtungsprocess, können sehr rasch ablaufen, unter Umständen aber, insbesondere bei geringem Fermentgehalt, bei relativ starker Alkalescenz und bei einem, nicht absolut, sondern relativ hemmenden Salzgehalt sich über Tage, ja über Wochen ausdehnen.

Der durch die Thätigkeit des Ferments erzeugte Körper, nach Alex. Schmidt das lösliche Zwischenprodukt der Faserstoffgerinnung, unterscheidet sich sehr deutlich von den ursprünglichen Globulinen. Er ist beträchtlich schwerer löslich in verdünnten Alkalien und verdünnter Essigsäure als diese, bleibt aber in den natürlichen Körperflüssigkeiten, bis zum Moment der Coagulirung durch die Salze, in Lösung, weil dieselben wie Alex. Schmidt gezeigt hat viel mehr an Lösungsmitteln enthalten, als zur Lösung der Globuline nöthig ist. Durch Neutralisation mit CO_2 oder Essigsäure wird er einfach gefällt, nicht coagulirt, nicht als Faserstoff, sondern als ein, verglichen mit den Globulinen

allerdings in Alkalien schwer löslicher, aber immerhin darin löslicher Körper, welcher sich aus einer alkalischen Lösung bei Salzzusatz als unlöslicher Faserstoff ausscheidet. Es ist verständlich, dass dieser Körper aus künstlichen Gerinnungsmischungen, wenn nur bei der Auflösung der Globuline ein Ueberschuss von NaOH vermieden worden ist, sich, nachdem das Ferment eine Zeitlang eingewirkt hat, zum Theil von selbst ausscheidet, aber wiederum nicht als Faserstoff, sondern in stofflich unveränderter Gestalt, als ein Körper, aus welchem bei Wiederauflösung in verdünnten Alkalien und Salzzusatz erst Faserstoff wird. In neutralen Alkalosalzen ist dieser Körper, sofern bei seiner Fällung der Punkt der beendeten Umwandlung und beginnenden Verdichtung getroffen wurde, unlöslich.

So lange dieser Körper noch in der Umwandlung begriffen ist, wirken Salze in verschiedener Weise auf ihn ein. Ganz zu Anfang hemmen sie noch das Fortschreiten des Processes, weiterhin aber fällen sie den Körper, jedoch nach Alex. Schmidt's Ausdruck „als halbfertigen Faserstoff, der keineswegs den Grad der Schwerlöslichkeit in Alkalien besitzt, wie der echte Faserstoff, sich demselben aber um so mehr nähert, je später die Coagulirung durch die Salze stattfand“.

Man sieht, wie verschieden der Erfolg eines Salzzusatzes bei schleppenden Gerinnungsprocessen sein kann, resp. wie schwierig es ist die Grösse eines Salzzusatzes dem augenblicklichen Stadium des Processes anzupassen.

Was das Blut anbetrifft, so haben wir es hier nicht blos mit dem Vorgange der fermentativen Umwandlung, sondern ausserdem noch mit dem Process

der Fermentabspaltung zu thun, worauf ja eben die Bedeutung des Magnesiasalzplasma als Reagens auf freies Ferment beruht.

Bekanntlich hindern ja auch die Alkalien und zwar schon in geringer Menge die umwandelnde Wirkung des Fibrinfermentes, so dass schon die natürliche Alkaloesenz der Körperflüssigkeiten, da sie immer überschüssig ist, ein relatives Gerinnungshinderniss bildet. Sie hindern aber, wenn sie in genügender Menge vorhanden sind, auch den Verdichtungsvorgang resp. den Akt der Coagulirung, wovon man sich leicht an Flüssigkeiten deren Coagulirung (durch Salzzusatz nachweislich) unmittelbar bevorsteht, überzeugen kann.

Durch Neutralisation der Körperflüssigkeiten (wo bei ja Globuline nicht gefällt werden) wird man daher deren Gerinnung immer beschleunigen. Wenn aber im Momente der Neutralisirung selbst schon der Faserstoff sich ausscheidet, dann hat man es mit der coagulirenden Wirkung der Salze (wozu noch ein durch das Neutralisiren entstandener Bruchtheil kommt) zu thun, d. h. dann war die Flüssigkeit fermenthaltig und der Umwandlungsprocess war beendet; die Coagulirung des Umwandlungsproduktes aber wurde durch die Alkaloesenz behindert, die hier um so mehr überschüssig ist, als man diese Beobachtung fast nur an Flüssigkeiten macht, welche sehr arm an Gerinnungssubstrat sind. In den von mir benutzten Transsudaten, welche absolut fermentfrei waren und deshalb auch nach dem Neutralisiren permanent flüssig blieben, fand, wenn ich nach dem Neutralisiren Fermentlösung hinzufügte, nie eine sofortige Gerinnung statt, obgleich die Salze vorhanden waren.

Grössere Zusätze von NaOH machen die Gerinnung dadurch für alle Zeiten unmöglich, dass sie das so ausserordentlich leicht veränderliche Gerinnungssubstrat in Alkalialbuminat überführen. Beim Erwärmen bewirken dieses schon sehr kleine Ueberschüsse, namentlich in künstlichen Gerinnungsmischungen, welche nur das Gerinnungssubstrat und das Ferment enthalten, weshalb der Versuch ihre Gerinnung durch Wärme zu beschleunigen nur mit grosser Vorsicht ausgeführt werden darf.

Ich bemerke, dass ich mich bei diesen Ausführungen, wenn auch vorzugswise, so doch nicht blos auf die Arbeit Kieseritzky's, sondern auch auf die früheren und späteren Angaben Alex. Schmidt's und seiner Schüler, sowie auf eigene Erfahrungen bezogen habe.

Ich beabsichtigte nun die von Dr. Freund benutzten Salze mit den von Alex. Schmidt früher verwandten, in ihrer Beziehung zur Faserstoffgerinnung, zu vergleichen. Zu diesem Behuf stellte ich mir eine salzarme Lösung des Gerinnungssubstrates nach der dritten von Kieseritzky angegebenen Methode¹⁾ dar d. h. ich verdünnte 35 Cem. gekühlten Pferdeblutplasmas mit 500 Cem. vorher mit CO₂ imprägnirten Wassers, leitete dann noch kurze Zeit CO₂ durch und überliess die Flüssigkeit sich selbst. Am folgenden Tage wurde der flüssige Theil vom Bodensatz möglichst vollständig abgegossen, der letztere abermals in 500 Cem. verheilt und 24 Stunden stehen gelassen. Zu dem jetzt entstandenen Bodensatz wurde, nach Abgiessen des darüber

1) l. c. pag. 42.

stehenden Wassers, soviel Wasser hinzugefügt, dass das Volum wieder 35 Cem. betrug. Der Niederschlag wurde durch starkes Schütteln möglichst fein vertheilt und durch tropfenweisen Zusatz von verdünnter NaOH gelöst, bis eine opalisirende Flüssigkeit entstand. Durch weiteres Waschen hätte ich, wie Kieseritzky, natürlich eine noch viel vollkommenere Reinigung von Salzen erzielen können, doch hielt ich es in Beziehung auf meine Zwecke nicht für nöthig, worin ich mich, wie der Erfolg zeigte, nicht täuschte.

Die von mir benutzte Fermentlösung wurde aus dem bereits erwähnten Material durch Extraktion mit dem 100fachen Gewicht Wasser gewonnen. Von ihr wurde ein Viertheil Volum zur Lösung der Fibrin-generatoren hinzugefügt. Unmittelbar nach dem Fermentzusatz entnahm ich der Flüssigkeit eine Probe von 2 Cem. und liess zu dieser mittelst einer 1 Cem. fassenden 100 theiligen Pipette 0,1 ClNa, 10% Lösung, hinzutropfen (also auf 100 Cem. 0,5 trockenes ClNa). Die übrige Flüssigkeit überliess ich der Einwirkung des Fermentes.

Vier Stunden später fand ich die Probe im Zustand beginnender Gerinnung. Ich war jetzt sicher, dass die fermentative Umwandlung auch in der übrigen Flüssigkeit weit vorgeschritten war. Demnach vertheilte ich nun in 7 Reagensgläser Proben von je 2 Cem. und fügte zu denselben mittelst der 100 theiligen Pipette gemessene Mengen von den nachfolgenden Salzlösungen hinzu: NaCl 10%, Cl₂Ca 7%, KNO₃ 2,6%, MgSO₄ 2,8%, Na₂HPO₄ 0,38%, Na₂SO₄ und Cl₂Ba von unbekannter Concentration. Die Zusätze wurden so abgemessen dass in jedem Präparat etwa 0,5 trockenes

Salz hinzugefügt wurde. Von den Lösungen unbekannter Concentration (Na_2SO_4 und Cl_2Ba) wurde 0,1 Cem., vom Dinatriumphosphat 3 Gtt. hinzugefügt. Die Gerinnung erfolgte: mit NaCl nach 1 Minute

- „ Cl_2Ca momentan
- „ KNO_3 nach 1 Minute
- „ Na_2SO_4 nach 3 Minuten
- „ MgSO_4 momentan
- „ Cl_2Ba momentan
- „ Na_2HPO_4 nach 3 Minuten.

Der Rest der Flüssigkeit blieb bis zum Abend flüssig, am andern Morgen fand ich ihn geronnen.

Auf die kleinen Unterschiede in den Gerinnungszeiten meiner Proben ist garnichts zu geben, da hierbei die Natur der Salze maassgebend ist; hätte ich, auf trockenes Salz bezogen, mehr oder weniger als 0,5% zugesetzt, so wären die Unterschiede wol anders aus gefallen. Die Hauptsache ist, dass alle diese Salze energisch coagulirend wirkten und dass in dieser Beziehung gar kein Unterschied, zwischen Kalksalzen und Phosphaten einerseits und den von Alex. Schmidt früher verwandten Salzen andererseits, besteht. Somit hätten alle diese Salze Anspruch darauf, als „alleinige“ Ursache der Gerinnung zu gelten, wenn die Flüssigkeit nur nicht auch ohne Salzzusatz geronnen wäre und wenn der Fermentzusatz nicht dem Salzzusatz voraus gegangen wäre. Man sieht aber auch, dass die An nahme einer specifischen, wenn auch anders als von Dr. Freund gedeuteten, Beziehung des Cl_2Ca zur Faser stoffgerinnung auf einem Irrthum beruht. Was dieses leistete, leisteten auch die anderen Erdsalze, und wenn die Alkalosalze etwas hinter ihnen zurückblieben, so

lag dieses offenbar daran, dass ein Zusatz von 0,5% ihrem Optimum weniger entsprach, als dem der Erdsalze. Einige Zeit später wirkten auf dieselbe Flüssigkeit auch ClNa und NH_4Cl momentan coagulirend.

Nach Dr. Freund aber hätten NaCl und KNO_3 als „Lösungsmittel“ des tertiären Kalkphosphats nicht Coagulation herbeiführen, sondern sie hindern müssen. Er schreibt ja den kleinen Mengen löslicher Salze, welche sich in den Körperflüssigkeiten finden eine solche gerinnungshemmende Kraft zu.

Ich habe mich ferner davon überzeugt, dass es gleichgültig ist, ob man die Salze der Erdalkalien und die Phosphate getrennt für sich oder zusammen einwirken lässt. Im letzteren Falle wirkt jedes Salz für sich und das Resultat ist die Summe der Wirkung beider.

Ich habe mir nun auch aus meiner Perikardialflüssigkeit vom Pferde eine langsam gerinnende Flüssigkeit herzustellen gesucht, indem ich zu 25 Cem. derselben 1,5 Cem. Rinderblutserum setzte und nach ein Paar Stunden die Gerinnung durch Salze herbeizuführen suchte. Der Versuch stiess aber auf Schwierigkeiten, indess gelang es mir das eine Mal vollkommen mit Cl_2Ca , das andere Mal mit Cl_2Ca und Na_3PO_4 , ein drittes Mal mit NaCl die Gerinnung zu beschleunigen. Bei einem genaueren Studium der in diesen Flüssigkeiten herrschenden Verhältnisse wird man auch bei ihnen mit Sicherheit zum Ziel gelangen. Eine Schwierigkeit besteht wol darin, dass diese Flüssigkeiten, bei viel geringerem Gehalt an Eiweisskörpern, ebensoviel Salze enthalten, wie das Blut, so dass die letzteren vielleicht schon das Maximum des Optimums darstellen. Diese Vermuthung wird durch den folgenden Versuch bekräftigt.

Ich löste die aus einer Quantität peritonealer Flüssigkeit mit CO_2 gefällte fibrinogene Substanz durch verdünnte NaOH (bei geringem Ueberschuss derselben) auf, fügte etwas Paraglobulin in Substanz, das sich leicht darin auflöste, sowie etwas Fibrinfermentlösung hinzu und theilte die Flüssigkeit in 2 Theile. Zu dem einen Theil fügte ich nach Verlauf von ca. $\frac{3}{4}$ Stunden ein Paar Tropfen starker Kochsalzlösung hinzu. Die Gerinnung erfolgte sofort, in der anderen Hälfte aber ganz allmälig und erst nach längerer Zeit.

Zum Schluss muss auch ich, wie Latschenberger, es seltsam finden, wie Dr. Freund den Nachweis der Abwesenheit von Fibrinferment führt. Von einem Transsudat, das er von Latschenberger erhalten und in welchem dieser schon Fibrinausscheidung beobachtet hatte, setzt er tropfen- und cubikecentimeterweise zu einem Transsudate, welches spontan nicht geronnen war, und glaubt nun müsse das letztere gerinnen, falls das erste fermenthaltig war. Da dies nicht eintrat so soll das Transsudat fermentfrei gewesen sein, d. h. er bürdet dem Ferment, welches ohnedies, die ihm obliegende Arbeit kaum zu leisten vermag, neue Arbeit auf und erwartet als Folge davon eine Abkürzung der Arbeitszeit. Und dies soll, wie er hinzufügt, die Methode sein, die allgemein in den Lehrbüchern für den Nachweis von Fibrinferment angegeben ist.

II. Ueber Dr. Freund's Versuche am Blut.

Ich habe diese Versuche genau nach Dr. Freund's Angaben wiederholt und meine Meinung über dieselben schon im Anfang in Kürze ausgesprochen. Es bleibt

mir nun noch übrig meine Meinung eingehender zu begründen. Verwendet wurden zu diesen Versuchen Katzen, Hunde und Schafe. Die Glascanüle sowol, als die zum Blutauffangen bestimmten Gefässer (Probirröhren von ca. 50 Cem. Inhalt und 2—3 Cm. Durchmesser) wurden mit weisser Vaseline von Hellfrisch, welche neutral reagirte, ausgegossen. Zur Luftabsperrung diente gutes Oleum provinciale. Die eingefetteten Gefässer wurden nahe bis zum Rand mit Oel gefüllt, dann die Canüle in die Art. carotis eingebunden. Zuerst wurde stets die Controle im uneingefetteten Glase von gleicher Grösse, wie die andern aufgefangen, um etwaige Oelbeimischung zu vermeiden. Sodann wurde das freie Ende der gebogenen Canüle unter Oel getaucht und hier, ebenso wie in der Controle, ca. 10—15 Cem. Blut in dem mit Vaseline ausgegossenen Gefäss aufgefangen. Den Blutzfluss regulirte ein Assistent mittelst einer an der Arterie angebrachten Klemme. Meist wurden mehrere Proben unter Oel aufgefangen. Da mir die Gläser handlich zur Seite standen, dauerte die Blutabnahme in maximo eine Minute.

Wenn diese Operation beendet war, begann die Beobachtung des Blutes, wobei ich mich zunächst an die Controleprobe hielt. Sobald hier die Gerinnung so weit gediehen war, dass der Blutkuchen der Wand des Gefässes adhärirte, wandte ich mich dem unter Oel befindlichen Blute zu. Dasselbe erschien in diesem Momente ausnahmslos noch flüssig. Man erkennt dieses leicht, sobald man die bis an den Rand mit Oel gefüllten Gefässer mit der Handfläche fest verschliesst, so dass keine Luftblase zurückbleibt und sie dann nahezu bis zur Horizontalen neigt, indem man zugleich rollende

Bewegungen um die Längsaxe des Gefässes ausführt. Die hierbei stattfindenden Bewegungen des Blutes sind deutlich fliessende. Die zwischen Blut und Oel bestehende Oberflächenspannung aber bedingt es zugleich, dass das Blut stets als eine compacte, in sich zusammengehaltene Masse erscheint, welche die Wand nicht benetzt. Einige Zeit später aber kann man bei den gleichen Manipulationen nicht mehr zweifeln, dass man es mit einer wirklichen Placenta zu thun hat, freilich mit einer sehr weichen, ihre Form nach der Schwere ändernden, daher halbflüssig erscheinenden, aber immerhin mit einer Placenta. Es gehört sich etwas Uebung dazu dieses Stadium der Gerinnung zu erkennen, besonders da das Blut durch die Vaselineschicht nur durchschimmert. Man thut daher gut die Beobachtung noch fortzusetzen; die Placenta gewinnt immer mehr inneren Halt, behält ihre cylindrische Gestalt immer entschiedener bei und schwimmt schliesslich als eine cylindrische Masse, beim Neigen immer den tiefsten Punkt einnehmend, an der Wand des Gefässes hin und her. Stürzt man nun, nachdem man den grössten Theil des Oels durch Abgiessen entfernt hat, das Blut mit dem Oelrest auf eine flache Porzellanschale, so fällt ein Fibrinklumpen heraus und es wird Niemand so leicht auf den Gedanken kommen, dass dieser Klumpen erst im Moment der Berührungen mit dem Porzellan entstanden sei. Man thut jedoch besser das Blut in seinem Fettlager 24 Stunden zu belassen, denn es beginnt nun unter dem Oel die Scheidung von Blutkuchen und Serum, die sich bei meinen Versuchen am schönsten beim Schaf- und Katzenblut vollzog. Man unterscheidet nun als untrügliches Zeichen einer stattgehabten Ge-

rinnung 3 Schichten, die obere Oelschicht, die untere weissgraue bis gelbröthliche Serumschicht und die von der letzteren umhüllte Placenta. Ist das Serum sehr trübe, so sieht man den rothen Kuchen am besten, wenn man den Boden des Glases, dem er als der schwerste Theil aufliegt, von unten betrachtet.

Bestimmte Angaben über die Zeit, welche zwischen der Gerinnung der Controleprobe und der Bildung eines unzweifelhaften, seine Form festhaltenden Blutkuchens unter dem Oel liegt, kann ich nicht machen; sie ist sehr variabel und hängt, wie es scheint von der mehr oder weniger ausgeprägten Gerinnungstendenz des betreffenden Blutes ab. Das Minimum war $\frac{1}{2}$ Stunde (Schaf, Controleblut gerann in 8 Minuten), das Maximum 5 Stunden (Katze, Controleprobe gerann in 1 Stunde). Von einem Flüssigbleiben des Blutes war bei diesen Versuchen also keine Rede, sondern nur von einer Verzögerung der Gerinnung, und es fragt sich worauf diese Erscheinung beruht. Die Antwort ergiebt sich aus Folgendem:

Eine in der Gerinnung begriffene Flüssigkeit opalisirt, wie man am filtrirten Pferdeblutplasma und an alkalischen, fermenthaltigen Lösungen des Gerinnungssubstrates wahrnehmen kann und die Opalescenz wird mit der Annäherung zum Coagulationspunkte immer dichter und stärker. Betrachtet man nun mit einem Nicol'schen Prisma den in einer solchen Flüssigkeit mittelst einer Sammellinse, erzeugten Lichtkegel, so zeigt sich, dass das Licht polarisirt ist, dass mithin die Opalescenz auf in der Flüssigkeit suspendirten Partikelchen beruht. Diese Partikel sammeln sich immer mehr bis sie sich zum Faserstoff zusammenschliessen,

sie haften an einander und an der Wand des Gefäßes. Einer Fettschicht können sie aber ebensowenig adhären, wie das Wasser, in dem sie suspendirt sind; dadurch verlieren sie den festen Halt um das Netz oder Gewebe zu spannen, in dessen Maschen der flüssige Theil zunächst gefangen bleibt. Unter gewöhnlichen Verhältnissen macht sich dieses Gewebe schon kenntlich, ehe noch aller Faserstoff ausgeschieden ist (was von Alex. Schmidt schon lange bewiesen worden ist). Umgeben von fetten Wandungen werden die Partikel in der Flüssigkeit noch längere Zeit flottiren und die letztere wird auch noch flüssig erscheinen, obgleich die Gerinnung schon begonnen hat. Aber die Partikel werden sich allmälig aneinander heften und so einen inneren Halt zu gewinnen suchen und auch mit der Zeit erlangen, vermöge dessen sie schliesslich doch die ganze Blutmasse zusammen halten. Ist diese innere Verklebung weit genug gediehen, so erkennt das Auge die stattgehabte Gerinnung.

Um diese Erklärung als richtig zu erweisen, war es nöthig sich die Fibrinpartikel sichtbar zu machen, dieses geschieht am Besten durch starkes Verdünnen mit Wasser, in dem bekanntlich die ganze Blutmasse sich klar auflöst. Zu diesem Zweck fing ich eine Controleprobe und mehrere Proben in eingefetteten Gefässen auf, nachdem ich zuvor 10—15 Cem. Blut in 600 Cem. Wasser aufgefangen hatte. Die wässrige Blutlösung erschien einige Minuten lang getrübt durch die Stromata der rothen Blutkörperchen; mit dem weitern Aufquellen derselben aber klärte sie sich vollkommen.

Sobald nun die Gerinnung der Controleprobe eingetreten war, stürzte ich die erste der unter Oel aufge-

fangenen Proben, nachdem ich das Oel bis auf einen geringen Rest abgegossen in 600 Cem. Wasser, dann 2 bis 10 Minuten später die zweite, weiterhin die dritte u. s. w. Die letzte unter Oel stehende Probe kam erst dann an die Reihe, als sich in ihr ein unzweifelhafter Blutkuchen gebildet hatte. Bei der Wahl der Zeitintervalle richtete ich mich nach der Geschwindigkeit der Gerinnung der Controleprobe; je grösser dieselbe war, desto früher gerannen auch die in eingefetteten Gefässen befindlichen Proben und in desto kürzeren Zeiträumen nach einander wurden sie ins Wasser geworfen.

Diese wässrigen Blutlösungen waren alle sehr deutlich aber in verschiedenem Grade getrübt, und zwar durch eine sehr feinkörnig ausgeschiedene Substanz, welche durchaus wie eine Paraglobulinausscheidung in gewässertem Blut oder Serum aussah. Diese feinen Körnchen sammelten sich zu Flöckchen, welche zu Boden sanken; der Niederschlag aber unterschied sich von einem Paraglobulinniederschlag durch seine Unlöslichkeit in verdünnter NaOH und ClNa.

Es zeigte sich zugleich, dass die Trübung in den ersten Proben eine zunehmende, dann aber in den später folgenden, in denen zugleich kleinere und grössere Fibrinklümpechen auftraten eine abnehmende war. In der letzten Probe befand sich ein einziges grosses Fibrincoagulum, während die ganze Flüssigkeit durchaus klar erschien.

Diesen Resultaten entsprach ein Versuch, den ich mit einer Kieselsäurelösung machte. Ich bestimmte zuerst, an einer Probe, welcher ClNa Zusatz erforderlich war um diese Lösung in 2 Stunden zu coaguliren. Einer anderen Quantität derselben Lösung setzte ich dieselbe

relative ClNa menge zu und goss davon die Hälfte in ein mit Vaseline ausgegossenes Gefäss. In dem Moment nun, in dem die zurückgebliebene Hälfte der Glaswand als Gerinnsel fest anhaftete, erschien der andere von Fett umgebene Theil der Kieselsäurelösung noch flüssig, verwandelte sich dann sehr allmälig in eine Gallerte, welche bei Bewegung des Glases über die fettige Oberfläche hin und her glitt und dabei noch immer halbflüssig erschien, bald darauf war das Coagulum nicht mehr zu erkennen. Goss ich im halbflüssigen Zustande etwas von der Masse in ein Reagensglas, so haftete es sofort fest der Wand an. Die Absperrung der Luft durch Bedecken mit Oel war hier, wie aus dem Nachfolgenden hervorgehen wird, unnütz.

Hiermit glaube ich den Beweis geliefert zu haben, dass die Verzögerung der Gerinnung des unter Oel in eingefetteten Gefässen befindlichen Blutes zunächst nur eine scheinbare ist, deren Ursache allerdings in der mangelnden Adhäsion liegt, nur in einem Sinne, welcher mit Dr. Freund's Theorie nichts zu thun hat. Es wird Niemand Wunder nehmen, dass ein solches ungezogene erscheinendes Blut beim Ueberführen in ein anderes Gefäss sofort den Wänden desselben adhäsirt und nun allerdings ein ganz anderes Aussehen bietet, als es noch so eben der Fall war. Man löse einen so eben entstandenen Blutkuchen mit einem Draht von der Wand ab, so wird man bemerken, dass er nach wenigen Augenblicken ihr wieder adhäsirt. Es ist auch sehr begreiflich, dass ein eingefetteter Glasstab, den man in Blut, das sich in einem Fettlager befindet, taucht und darin bewegt, dasselbe flüssig erscheinen lässt, während dasselbe Blut an einem nicht eingefetteten

Glassstäbe hängen bleibt, Fäden zieht etc.; nicht weil der Glasstab, wie Dr. Freund will, das Blut erst gerinnen macht, sondern weil dasselbe schon mehr oder weniger geronnen ist.

In einem Versuche (Hundeblut) gerann die Controle in 18 Minuten; zugleich zeigte sich, dass die durch direktes Auflangen in Wasser erhaltene Blutlösung ganz trübe war, wie es sich bei näherer Untersuchung herausstellte durch ausgeschiedenes Globulin; es war also klar, dass dieses Blut ungewöhnlich CO_2 reich war. Diesen Niederschlag und den aus derjenigen unter Oel befindlichen Probe, welche mit der Gerinnung der Controle gleichzeitig in Wasser gegossen war, wusch ich 3 Mal mit destillirtem Wasser, wobei das Waschwasser jedesmal durch Dekantiren entfernt wurde, und untersuchte beide auf ihre Löslichkeit. Als ich zu dem zweiten dieselbe Quantität verdünnter NaOH hinzufügte, die den ersten Niederschlag aufgelöst hatte (die absolute Quantität beider schien ziemlich gleich), erfolgte keine Klärung, dieselbe erfolgte, aber auch nur theilweise, auf Zusatz der fünffachen Menge, der dann noch ungelöste Rest löste sich nicht einmal in kalter, sondern erst in heißer concentrirter Natronlauge. Somit bestand dieser Niederschlag aus dem Gemenge zweier Substanzen, von welchen keine mehr das unveränderte Gerinnungssubstrat (Globulin) darstellte. Der relativ unlösliche Theil bestand aus fertigem in Partikeln oder Körnern ausgeschiedenem Faserstoff, der relativ lösliche aus dem fermentativen Umwandlungsprodukt des Gerinnungssubstrates; wegen der Verlangsamung des ganzen Gerinnungsprozesses durch die in diesem Blut abnorm aufgehäufte CO_2 , die ausserdem unter Oel nicht entweichen

konnte, hatte dieser Theil offenbar noch nicht Zeit gehabt sich in Faserstoff zu verwandeln und wurde nun beim Verdünnen mit Wasser durch eben dieselbe CO_2 gefällt.

Das Ergebniss dieses Versuches legte schon nahe, dass die durch den Luftabschluss bewirkte Retention der CO_2 im Blute die Verzögerung der Gerinnung mitsbedinge.

Dass die Gerinnung durch den CO_2 gehalt des Blutes eine relative Verzögerung erfährt, beweist schon der bekannte Versuch von Scudamore, aus welchem er schloss das Entweichen der CO_2 sei Ursache der Blutgerinnung. Alex. Schmidt wies diesen Schluss zurück, bestätigte aber durch eine Reihe anders vorgenommener Versuche die Thatsache¹⁾. Er erkannte die CO_2 als ein relatives Gerinnungshinderniss, das nur bei Flüssigkeiten mit geringer Gerinnungsgesnergie einen grösseren Effekt habe, für das Blut aber wenig bedeute; den oft beobachteten geringen Zeitunterschied, zwischen der Gerinnung arteriellen und venösen Blutes, bezog er auf den grösseren CO_2 gehalt des letzteren.

Um nun auch meinerseits die Thatsache zu constatiren, hielt ich mich an das mit relativ geringer Gerinnungstendenz verschene Hundebut²⁾. Ich fing

1) A. Schmidt: Ueber den Faserstoff und die Ursache seiner Gerinnung, Reicherts und du Bois-Reymonds Archiv 1861, pag 551 und 578 ff.

2) Ich weiss nicht, was Dr. Freund zu der Annahme veranlasst hat, dass sich das Fibrinferment aus dem Blut von Grasfressern in wesentlich geringerer Menge gewinnen lasse als aus dem Blut der Carni- und Omnivoren (pag. 297). Schon in seiner citirten ersten Arbeit (pag. 556) betont Alex. Schmidt die energetische Wirkung defibrinirten Rinderblutes auf Transsudate, später hat er stets das Rinderblutserum als besonders geeignetes Material zur Fermentdarstellung empfohlen. Bojanus (l. c., pag. 24) weist

zunächst ca. 10 Cem. Blut als Controle im offenen Glase, und dann rasch nacheinander zu je ca. 10 Cem. in drei 70 Cm. langen, mit Quecksilber gefüllten in einer Quecksilberwanne stehenden, Glasröhren auf. Die Controle war in 17 Minuten geronnen. Im selben Moment entnahm ich einer der Röhren das Blut, welches noch ganz flüssig war (es kam unter Alkohol). Die 2. Probe über Quecksilber fand ich 18 Minuten später geronnen. In der Zwischenzeit war also hier die Gerinnung eingetreten. Somit war es auch meinerseits constatirt, dass Luftabschluss eine Verlangsamung der Gerinnung bewirkt. Dass es sich hier nicht etwa um behinderten Sauerstoffzutritt, sondern um das verhinderte Entweichen der Kohlensäure handelt, ergiebt sich aus der Zusammenstellung des Versuchs von Scudamore, der das Blut im Vacuum schneller und nicht langsamer als bei freiem Luftzutritt gerinnen sah, mit dem Versuch von Alex. Schmidt, welcher Pferdeblutplasma und Chylus mit CO_2 imprägnirte und namentlich bei letzterem dadurch eine beträchtliche Verzögerung der Gerinnung bewirkte.

Aber es fragt sich, wie man sich die Wirkung der Säure erklären soll. Säure hemmt zwar die Coagulirung der Kieselsäure, aber dazu ist ein grosser Ueberschuss einer starken Säure erforderlich. Dass die CO_2 den Verdichtungsprocess des Zwischenproduktes der Faserstoffgerinnung nicht hindert, ergiebt sich aus dem Umstände, dass das Blut trotz der Kohlensäure ja doch immer noch alkalisch reagirt, die Alkalien hemmen

gradezu nach, dass das Blut von Grasfressern z. B. Rind, Schaf, viel mehr Ferment ausserhalb des Organismus bilde, als das von Hund und Katze. Das Pferd und die Ziege scheinen unter den Grasfressern eine Ausnahme zu machen.

aber diesen Process am stärksten; die Kohlensäure könnte also durch Abstumpfung der Alkalescenz den Process nur begünstigen. Dasselbe gilt von der fermentativen Umwandlung. Es bleibt nur die Annahme übrig, dass die Kohlensäure den Vorgang der Fermentabspaltung hindert, womit zugleich gesagt ist, dass ein gewisser Grad von Alkalescenz diesen Process begünstigt. War diese letzte Annahme richtig, so musste es sich aus der vergleichsweise geringeren Wirksamkeit der Fermentlösungen zeigen, welche aus den unter Oel oder über Quecksilber geronnenen Blutproben gewonnen wurden.

Um diesen Nachweis zu führen änderte ich meine frühere Versuchsordnung nur insofern, dass ich die Blutproben nicht in Wasser, sondern, nachdem ich sie mit dem Rest von Oel zuerst in kleine Porzellanschalen übergeführt und die Coagula unter wenig Alkohol mit den Fingern rasch zerkleinert hatte, mit den Fibrintrümmern in das etwa 10fache Volum 96 % Alkohols stürzte, wobei das zurückgebliebene Oel mithineingerieth. Entsprechend verfuhr ich mit den über Quecksilber aufgefangenen Proben, auf welche ich später zurückkommen werde. Die Controle kam in Alkohol in dem Moment, wo das Glas ohne Gefahr des Auslaufens umgekehrt werden konnte, unmittelbar darauf eine der unter Oel resp. über Quecksilber befindlichen Proben, welche ich, da sie so gut wie gleichzeitig unter Alkohol kamen mit Ia und Ib bezeichnen will, darauf folgten in willkürlich gewählten Intervallen die beiden übrigen mit II. III. bezeichneten Proben. Die letzte liess ich bis zum folgenden Tage stehen, um dem Ferment Zeit zu geben, sich zu entwickeln. Ib wurde nach möglichst voll-

ständigem Abgiessen des Oels direkt in Alkohol gegossen, da hier ein wirkliches zusammenhaltendes Coagulum noch nicht vorhanden war.

Nach Verlauf von 5—10 Tagen wurden sämmtliche Coagula vom Alkohol abfiltrirt, mit starkem zuletzt mit absolutem Alkohol, schliesslich mit Aether nachgewaschen, das Filtrum oben mit den Fingern verschlossen und durch leichten Druck ein grosser Theil des Aethers entfernt, dann zwischen mehreren Lagen Fliesspapier gepresst, das Coagulum vom Papier abgenommen, was sehr leicht von Statten geht, mit den Fingern zerkleinert und in flachen Schalen der Trocknung an der Luft überlassen. Nach 3 Tagen wird ein Theil der grobkörnigen Masse abgewogen, im Mörser zu einem feinen Pulver zermahlen, zuerst mit kleineren Mengen Wasser verrieben und durchfeuchtet, dann grössere Quantitäten Wasser zugesetzt bis das 40-fache Gewicht des Pulvers erreicht ist, $\frac{1}{2}$ Stunde stehen gelassen und filtrirt. Das Filtrat, welches das Ferment enthielt, wurde zu 8 Theilen mit 1 Theil Magnesiasalzplasma (aus dem getrockneten und gepulverten Präparat durch Auflösen in 7 Theilen Wasser und Filtriren gewonnen) gemischt und nun die Zeit bis zur beginnenden Gerinnung beobachtet. Das Salzplasma mit 8 Theilen Wasser verdünnt zeigte bei tagelanger Beobachtung keine Spur von Gerinnung. Ich theile hier die Ergebnisse eines solchen Versuches (Hundeblut) mit. Die Controle Ia gerann in 18 Minuten, Blutprobe II kam eine Stunde nach der Blutabnahme in Alkohol, Probe III erst nach 24 Stunden. Die Intensität der Fermententwickelung ist natürlich nach dem umgekehrten Verhältniss der in Minuten angegebenen Gerinnungszeiten zu beurtheilen.

Blutprobe	I a.	I b.	II.	III.
Gerinnungszeiten	4 M.	88 M.	16 M.	12 M.

Man sieht namentlich an Ib, wie sehr die Fermententwickelung durch CO_2 behindert wird; dennoch hatte die Gerinnung, wie eine weitere gleichzeitig mit Ib mit Wasser verdünnte Probe ergab, bereits begonnen; dazu genügen ja auch kleine Mengen Ferment. Man sieht ferner wie die Fermentmenge im Blute allmählig wächst ohne doch selbst nach 24 Stunden der in Ia gleichzukommen.

In einem zweiten Versuch mit Hundeblut erhielt ich

Blutproben	I a.	I b.	II. (5 Stund. nach der Blutabn. in Alkohol).
Gerinnungszeiten	3.	46.	13.

Ich schliesse hieran einen Versuch mit Quecksilberabsperrung. Die Controle gerann in 17 Min. während Ib noch ganz flüssig erschien. II und III gerannen nach 35 Minuten, II kam nach 1 Stunde, III nach 5 Stunden in Alkohol.

Blutproben	I a.	I b.	II.	III.
Gerinnungszeiten	7 M.	47 M.	3 M.	3 M.

Dass hier II und III fermentreicher erschienen als selbst Ia ist wol dadurch zu erklären, dass die letztere Probe zu früh unter Alkohol gebracht wurde, während die Proben II und III Zeit hatten trotz der Kohlensäure ihr Ferment zu entwickeln. Im Allgemeinen habe ich indess doch beobachtet und ist es auch aus den angeführten Beispielen ersichtlich, dass die Absperrung der Luft mit Oel die Wirksamkeit des Fermentes auf das Salzplasma mehr herabsetzt, als die durch Quecksilber. Dies beruht aber offenbar nicht darauf, dass im ersteren

Falle die Fermentabspaltung mehr behindert wird als im zweiten, sondern darauf, dass das Oel, von dem ein Theil immer mit unter Alkohol gelangt, auf unbekannte Weise, den Nachweis des Fibrinfermentes erschwert. Zum Beweise dessen führe ich folgende Thatsache an. Ich entnahm einem Hunde unmittelbar nach einander 2 Blutproben, wartete ihre vollständige Gerinnung ab und zerkleinerte beide Blutkuchen in kleinen Porzellschalen, übergoss den einen mit etwas Oel und brachte sie dann beide, behufs Prüfung ihres Fermentgehaltes unter Alkohol. Das Resultat war:

Blutprobe	I (rein).	II (mit Oel.
Gerinnungszeit	4 M.	13 M.

Man sieht das Minus an Ferment in den unter Oel aufgefangenen Blutproben kommt nicht alles auf Rechnung der zurückgehaltenen Kohlensäure; einen Theil der Schuld trägt das Oel. Hierfür spricht wohl auch der Umstand, dass sämmtliche mit Oel in Alkohol gebrachten Blutproben mir ganz farblose Fermentlösungen lieferten, während alle übrigen Fermentlösungen, durch mitaufgenommenes Haematin, schwach röthlich gefärbt erschienen. Chemische Wirkungen des Oeles beim Vorgange der Coagulirung durch Alkohol sind demnach vorhanden.

Dass aber nun umgekehrt nicht der ganze Defekt an Ferment dieser Wirkung des Oeles zuzuschreiben ist, dafür spricht das Resultat des Versuchs mit Quecksilberabsperrung.

Somit haben auch diese Versuche nur dazu gedient zu beweisen, dass die Faserstoffgerinnung in erster Instanz vom Fibrinferment abhängig ist.

Zum Schluss will ich nur noch erwähnen, dass man sich bei Anstellung dieser Versuche, wie schon aus dem Obigen folgt, die mühsame Arbeit des Einfettens der Canüle sparen kann. Die Resultate werden dadurch garnicht beeinträchtigt, wie mir ein hier nicht angeführter Versuch bewies.

Die Versuche Dr. Freund's mit gequollenen Fischblasen und Pergamentröhren zu wiederholen, habe ich für unnütz gehalten, da auch bei diesen, nach Angabe Dr. Freund's, wenn das Blut in eine Porzellanschale gegossen wurde nach kurzer Zeit Gerinnung eintrat, was wol auf dieselben Ursachen, die bei dem Blut unter Oel wirkten, zurückzuführen sein dürfte.

Dorpat, physiologisches Institut,
den 8./20. November 1889.

Thesen.

1. Bei Blutgerinnungsversuchen muss das Blut verschiedener Thierspecies verwandt werden.
 2. Die Uebersetzung der termini technici ist unstatthaft.
 3. Die Bekanntschaft des Laienpublikums mit dem Hypnotismus ist eine Gefahr.
 4. Für Phthisiker sollte, wie für Lepröse, die Forderung absoluter Isolirung gestellt werden.
 5. Diphtheritispatienten sollten obligatorisch in eigens dazu zu errichtenden Hospitälern behandelt werden.
 6. Morbiditäts- und Mortalitätsstatistiken ohne Angabe der pekuniären Verhältnisse der Patienten, haben nur beschränkten Werth.
-

10049