



Ein Beitrag

zur

Physiologie des Blutes.

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

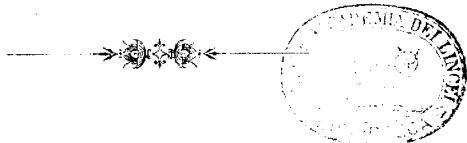
von

Sigismund Kröger.



Ordentliche Opponenten:

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



Dorpat.

Druck von C. Mattiesen.

1892.

Gedruckt mit Genehmigung der medicinischen Facultät.

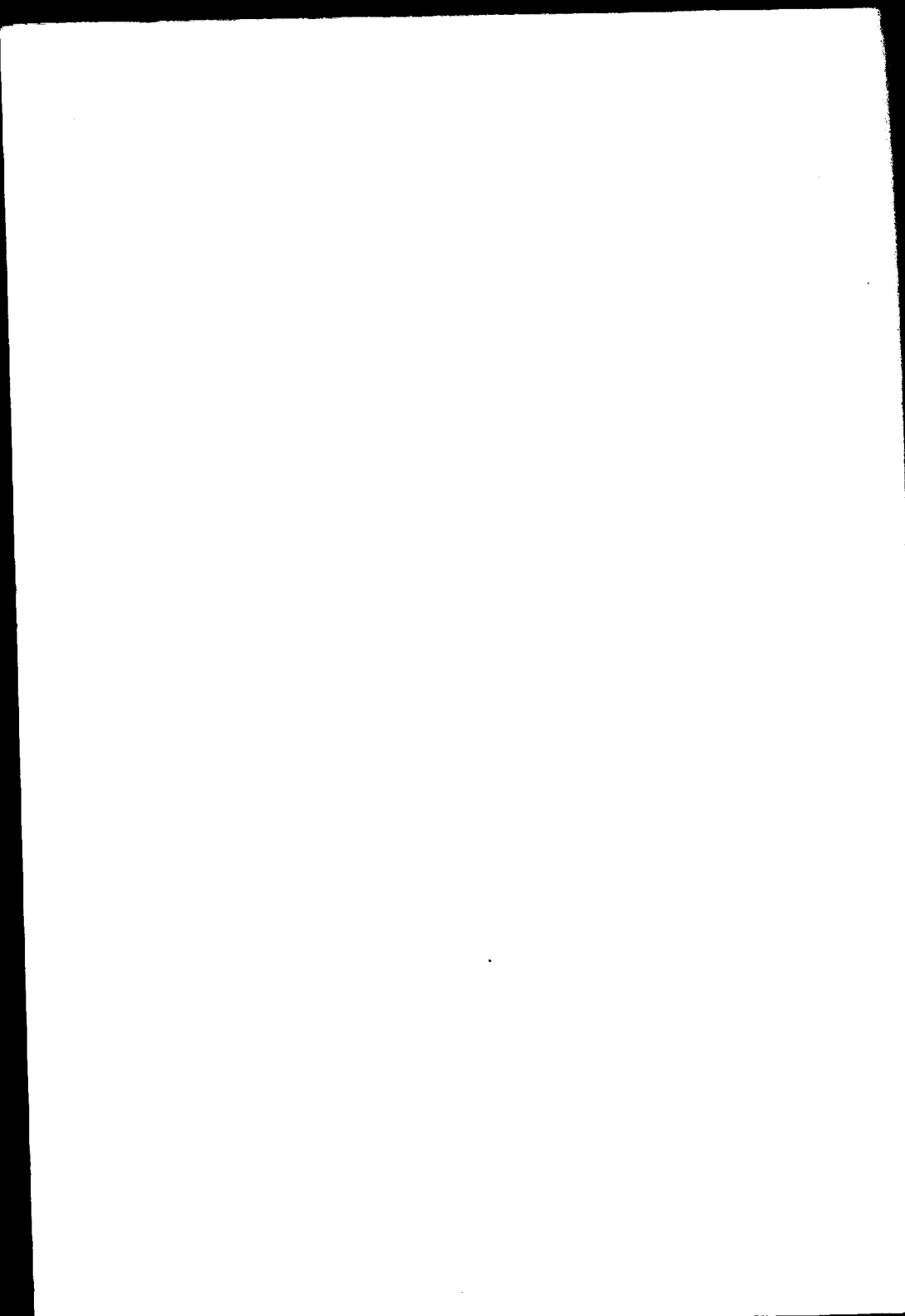
Referent: Professor Dr. A. Schmidt.

Dorpat, den 19. Mai 1892.

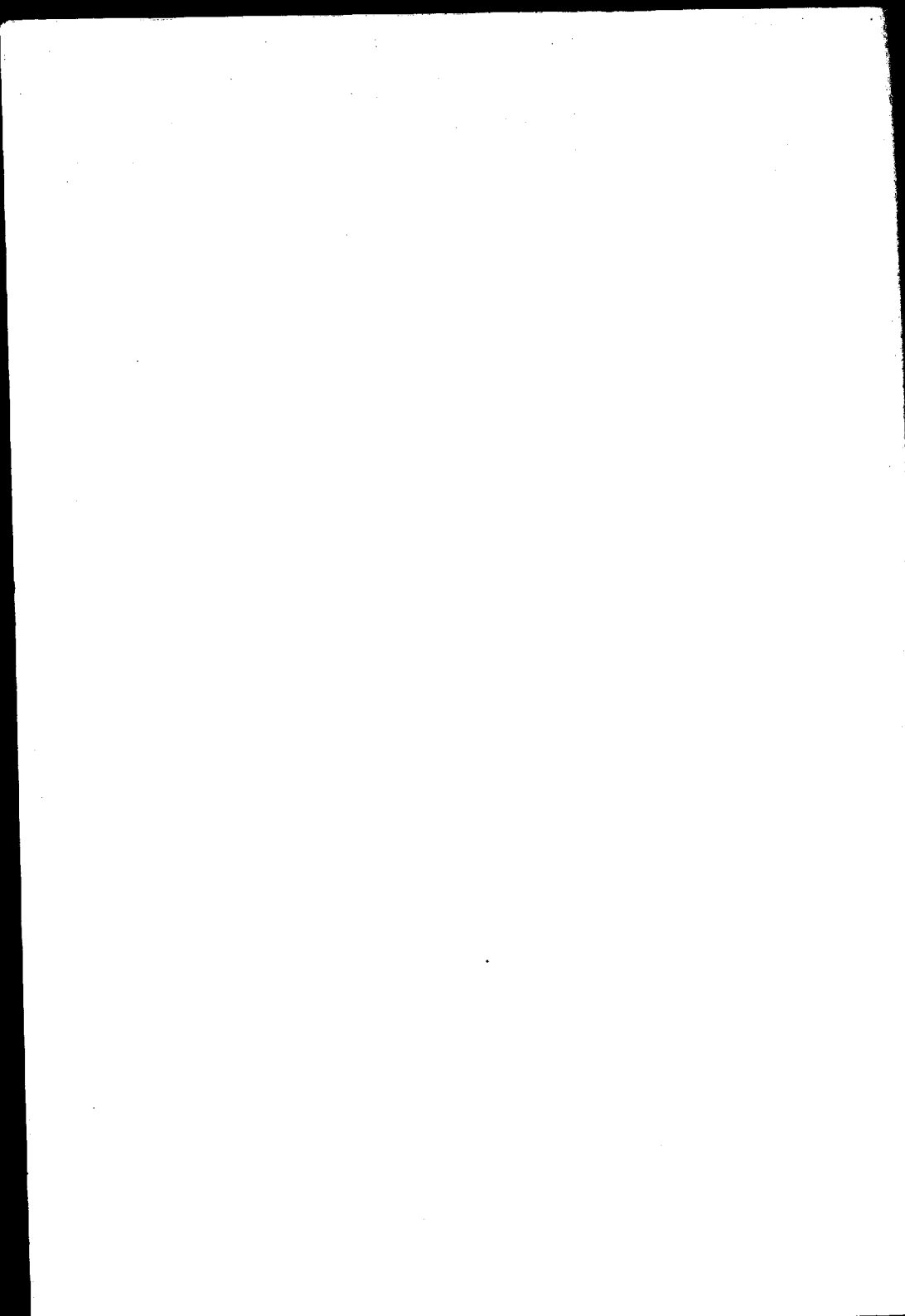
Nr. 368.

Decan: Dragendorff.

Meinem Vater.



Herrn Prof. Dr. Alexander Schmidt, unter dessen Leitung vorliegende Arbeit entstand, sage ich für die vielfache, liebenswürdige Unterstützung und das warme Interesse, das er meiner Arbeit zuwandte, meinen tiefempfundenen Dank.



Ueber die in Folge intravenöser Injectionen von Paraglobulin und fibrinogener Substanz eintretenden Blutveränderungen.

Nach Alexander Schmidt ¹⁾ sind die Fibrinogenatoren das Spaltungsprodukt eines sämmtlichen Körperzellen innewohnenden und aus ihnen darstellbaren Stoffes, des Cytoglobin. Dieser Stoff, über dessen Darstellung und chemische Eigenschaften sich in den Arbeiten von Demme ²⁾ und Knüpfner ³⁾ Näheres findet, liefert unter der spaltenden Einwirkung des Blutplasma, das Paraglobulin. Mittelst Essigsäure wird vom Cytoglobin ein Eiweisskörper abgespalten, welcher im Ueberschuss der Säure unlöslich, in Alkalien und neutralen Alkalisalzen aber leicht löslich ist, das Präglobulin. Nach v. Rennenkampff ⁴⁾ und Kollmann ⁵⁾, von welchen

1) In der folgenden Auseinandersetzung berufe ich mich theils auf die im Centralblatt für Physiologie Bd. IV Nr. 9 v. 9./VIII. 91 erschienene „vorläufige Mittheilung“, theils auf Mittheilungen, die mir von Herrn Prof. Al. Schmidt privatim zugegangen sind. Diese betreffen die Ergebnisse seiner letzten Forschungen und werden demnächst von ihm veröffentlicht werden.

2) W. Demme, Ueber einen neuen Eiweiss liefernden Bestandtheil des Protoplasma. Inaug.-Diss. Dorpat, 1890.

3) A. Knüpfner, Ueber den unlöslichen Graudstoff der Lymphdrüsen- und Leberzellen. Inaug.-Diss. Dorpat, 1891.

4) E. v. Rennenkampff, Ueber die in Folge intravasculärer Injection von Cytoglobulin eintretenden Blutveränderungen. Inaug.-Diss. Dorpat, 1891.

5) P. Kollmann, Ueber den Ursprung der faserstoffgebenden Substanzen des Blutes. Inaug.-Diss. Dorpat, 1891.

der erstere das Cytoglobin, der zweite das Präglobulin Versuchsthieren intravenös applicirte, entsteht aus beiden Stoffen im Kreislauf Paraglobulin, aus dem Präglobulin aber leichter und schneller, als aus dem Cytoglobin. Dieser Uebergang geschieht durch im Blute nachweisbare Zwischenstufen, welche unter Beibehaltung ihrer Löslichkeit in Alkalien und Neutralsalzen, anfangs in Essigsäure schwer löslich sind, dann aber immer leichter löslich werden, bis sie auch in Hinsicht auf diese Reaction ganz mit dem Paraglobulin übereinstimmen.

Das auf diese Weise dargestellte Paraglobulin theilt nicht bloß sämtliche chemische, sondern auch die physiologischen Eigenschaften mit dem aus dem Blute gewonnenen.

Die zur Faserstoffbildung unbedingt erforderliche, fibrinogene Substanz geht nach Alexander Schmidt wiederum aus dem Paraglobulin hervor, so dass hiernach Körperzellenbestandtheile das Material zur Bildung des Faserstoffes hergeben.

Von Rennenkampff fand, dass 0,05 gm. Cytoglobin pro Kilo des Versuchsthieres in der Gefäßbahn desselben innerhalb etwa $\frac{3}{4}$ Stunde zu Paraglobulin umgesetzt werden. Dies constatirte er sowohl durch den Nachweis des von Blutprobe zu Blutprobe in Essigsäure immer leichter löslich werdenden Uebergangskörpers im Serum, als auch durch die Beobachtung einer bald darauf folgenden Erhöhung der Fibrinziffer über die Norm.

Zu denselben Resultaten kam Kollmann nach Injection von Präglobulin; die Umsetzung zu Paraglobulin ging hier nur viel schneller vor sich.

Nun war es a priori anzunehmen, dass auch die späteren Umsetzungsprodukte des Cytoglobin: das Paraglobulin und die fibrinogene Substanz, als directe Faserstoffbildner intravenös injicirt auch zur Vermehrung des Faserstoffes beitragen würden.

Meine dessbezüglich angestellten Versuche lehren aber, dass dem nicht so ist.

Der nun folgende Abschnitt ist dieser Frage gewidmet.

Das Paraglobulin, dessen ich zu meinen Injectionen bedurfte, stellte ich mir nach der von Alex. Schmidt¹⁾ angegebenen Methode dar. Von frischem Rinderblute, welches 2 Tage lang im kühlen Zimmer gestanden hatte, wurden mehrere Hundert Cem. Serum abgehoben, mit Essigsäure neutralisirt und dann mit dem 15-fachen Wasser versetzt. Das Paraglobulin fiel als flockiger Niederschlag zu Boden. Am nächsten Tage wurde vorsichtig decantirt, der Niederschlag mit $\frac{1}{10}$ Normal-NaOH gelöst, wieder mit 15 Theilen Wasser verdünnt, dann mit Normalessigsäure neutralisirt, worauf dem ausgeschiedenen Paraglobulin Zeit gelassen wurde sich als Niederschlag zu senken.

Da es mir darauf ankam möglichst reines Paraglobulin darzustellen, so wiederholte ich diese Procedur 3—4 Tage hinter einander. Nach dem letzten Decantiren brachte ich den im Gefässe zurückbleibenden Niederschlag auf ein Filtrum, wo er behufs vollständigen Abtropfens der Flüssigkeit fast einen Tag verblieb.

So erhielt ich einen dicken, grauweissen Brei, dessen Gehalt an trockenem Paraglobulin ich nach Eindampfen einer Probe auf dem Dampfbade und mehrstündigem Trocknen bei 110° im Thermostaten durch Wägung des Trockenrückstandes bestimmte.

Die zu injicirende fibrinogene Substanz gewann ich aus den Höhenflüssigkeiten alter Pferde, die zur Zeit des Herbstmarktes in Dorpat behufs Ledergewinnung ge-

1) Die Lehre von den fermentativen Gerinnungserscheinungen etc. p. 13.

schlachtet wurden. Die Darstellung ist der des Paraglobulin völlig analog.

Ein zu injicirendes Gemenge von Paraglobulin und fibrinogener Substanz gewann ich aus bis auf 0° abgekühltem und bei derselben Temperatur filtrirtem Pferdeblutplasma. Letzteres wurde neutralisirt und mit der 15-fachen Menge Wasser verdünnt, worauf das dadurch niedergeschlagene Substanzgemenge in ganz derselben Weise behandelt wurde, wie oben bei der Darstellung des Paraglobulin beschrieben.

Zu den Injectionsversuchen benutzte ich fast ausnahmslos die Katze, nur ein Mal den Hund.

Die Injectionen geschahen sämmtliche in die Vena jugularis externa.

Die für die Untersuchung bestimmten Blutproben wurden der Arteria carotis externa entnommen.

Abweichend von meinen Vorgängen band ich die zur Blutabnahme nöthige Canüle nicht fest, sondern fixirte sie nur mit Hülfe eines Klemmers, um sie nach stattgehabter Blutabnahme durch eine neue ersetzen zu können. — Veranlasst wurde ich zu dieser Aenderung dadurch, dass bei der früheren Methode die sich in der Canüle und sogar noch im oberhalb derselben gelegenen Abschnitte der Arterie bildenden Thromben, welche nach mehreren Blutabnahmen auch durch sorgfältiges Reinigen nicht ganz zu beseitigen sind, eine weitere Blutabnahme oft ganz unmöglich machen. Ich bin daher oft die Carotis der anderen Seite zu benutzen gezwungen gewesen. Nach dieser kleinen technischen Verbesserung habe ich jedoch noch nach vielen Stunden ohne die geringste Störung Blut abnehmen können.

Bestimmungen von Fibringehalt, Leucocythenzahl etc. wurden von mir nach den in der Arbeit von v. R e n n e n k a m p f f näher besprochenen Methoden ausgeführt.

Ich begann meine Versuche damit, dass ich dem gefesselten Versuchsthier vor der Injection eine Blut-

probe behufs Ermittlung von Fibrinziffer und Gerinnungszeit des normalen Blutes entnahm.

Die Menge des zur Injection verwandten Paraglobulins ist bei den dessbezüglichen Tabellen jedes Mal verzeichnet.

Um die von Kollmann nachgewiesenen, specifischen Wasserwirkungen, auf die ich im nächsten Abschnitte meiner Abhandlung noch zurückkommen werde, möglichst zu beschränken, gebrauchte ich meist den unverdünnten Brei — nur wo letzterer zu dickflüssig war, verdünnte ich ihn mit Wasser, doch nur so, dass die ganze Injectionsmasse höchstens 10 Ccm. betrug,

Im Beginn meiner Versuchsreihe wurde letztere, um die das Injiciren erschwerende, häufige Klumpenbildung zu vermeiden, mit einigen Tropfen stark verdünnter NaOH versetzt, späterhin, um auch eine durch die Injection bedingte Hämoglobinaemie in Wegfall zu bringen, mit 0,03 grm. pro Ccm. einer gesättigten ClNa-lösung — der Gehalt der Injectionsmasse an ClNa betrug dann 0,78 %.

Beide Zusätze und nachfolgendes, kräftiges Schütteln verwandelten den Brei in eine opalescirende, leicht zu injicirende Flüssigkeit.

Das Ergebniss meiner Injectionsversuche war folgendes:

- I. Die Gerinnung ist nach Injectionen von Paraglobulin, wie nach denen von Cytoglobin und Präglobulin, beschleunigt.
- II. Die Leucocythenzahl ist vermindert, doch nicht so hochgradig, wie nach Einwirkung jener.
- III. Die Fibrinziffer sinkt unmittelbar nach der Injection stark unter die Norm, um bald wieder anzusteigen. Hierbei wird die Norm jedoch nie überschritten. In der bei weitem grössten Mehrzahl der Fälle wird sie nicht einmal erreicht — höchstens nur dann, wenn man die durch die Injection gesetzte Blutverdünnung mit berücksichtigt.

Ich lasse zur Bestätigung des Gesagten die dessbezüglichen Tabellen ¹⁾ folgen :

Versuch I.

Kater von 2580 Grm. Injection von 0,1 Grm. pro Kilo Paraglobulin.

Zeit der Blutabnahme.	Nr. der Probe.	Gerinnungszeit.	Fibrinziffer.
12 h 29'	I	2'	0,298%
	Injection 12 h 39'.		
12 h 40'	II	0,5'	0,154%
12 h 59'	III	0,5'	0,260%
1 h 12'	IV	momentan	0,256%

Versuch II.

Kater von 2930 Grm. Injection von 0,06 Grm. pro Kilo Paraglobulin.

Zeit der Blutabnahme.	Nr. der Probe.	Gerinnungszeit.	Fibrinziffer.
12 h 28'	I	2,5'	0,137%
	Injection 12 h 40'.		
12 h 41'	II	1'	0,080%
12 h 55'	III	0,75'	0,103%
1 h 10'	IV	1,5'	0,123%

Versuch III.

Kater von 2330 Grm. Injection von 0,05 Grm. pro Kilo Paraglobulin.

Zeit der Blutabnahme.	Nr. der Probe.	Gerinnungszeit.	Fibrinziffer.
4 h 35'	I	3,5'	0,236%
	Injection 4 h 46'.		
4 h 49'	II	1'	0,177%
5 h —	III	1'	0,201%
5 h 47'	IV	3'	0,225%

1) Ausser den folgenden Tabellen stehen mir noch acht andere zur Verfügung, auf deren Veröffentlichung ich aber verzichte, da sie mit jenen principiell völlig übereinstimmen.

Versuch IV.

Hund von 10000 Grm. Injection von 0,05 Grm. pro Kilo Paraglobulin.

Zeit der Blut-abnahme.	Nr. der Probe.	Gerinnungszeit.	Fibrinziffer.
11 h 30'	I	2'	0,175%
Injection 11 h 35'.			
11 h 37'	II	3'	0,071%
12 h —	III	3'	0,119%
12 h 35'	IV	0,5'	0,146%
1 h 10'	V	0,5'	0,133%

Versuch V.

Kater von 3330 Grm. Injection von 0,05 Grm. pro Kilo Paraglobulin.

Zeit der Blut-abnahme.	Nr. der Probe.	Gerinnungszeit.	Fibrinziffer.	Leucocythen-zahl.
12 h 40'	I	2'	0,171%	15810
Injection 1 h.				
1 h 20'	II	momentan	0,165%	9590
2 h 10'	III	0,5'	0,164%	5616

Versuch VI.

Kater von 3000 Grm. Injection von 0,05 Grm. pro Kilo Paraglobulin.

Zeit der Blut-abnahme.	Nr. der Probe.	Gerinnungszeit.	Fibrinziffer.	Leucocythen-zahl.
11 h 50'	I	1'	0,173%	24100
Injection 12 h 5'.				
12 h 15'	II	momentan	0,127%	—
12 h 35'	III	—	0,171%	8985



Versuch VII.

Katze von 3000 Grm. Injection von 0,03 Grm. pro Kilo Paraglobulin.

Zeit der Blut-abnahme.	Nr. der Probe.	Gerinnungszeit.	Fibringriffe.	Leucoeythen-zahl.
12 h —	I	1,5'	0,195%	21168
		Injection 12 h 15'.		
12 h 16'	II	0,5'	0,127%	12096
12 h 45'	III	0,5'	0,163%	
1 h —	IV	0,5'	0,175%	
1 h 20'	V	1'	0,163%	

Versuch VIII*).

Katze von 3000 Grm. Injection von 0,05 Grm. pro Kilo Paraglobulin.

Zeit der Blut-abnahme.	Nr. der Probe.	Gerinnungszeit.	Fibrinziffer.
12 h 40'	I	2,5'	0,181%
		Injection 12 h 50'.	
12 h 53'	II	0,5'	0,121%
1 h 20'	III	0,5'	0,158%
1 h 40'	IV	0,5'	0,174%
2 h 15'	V	1,5'	0,157%

Versuch IX.

Kater von 3500 Grm. Injection von 0,02 Grm. pro Kilo Paraglobulin.

Zeit der Blut-abnahme.	Nr. der Probe.	Gerinnungszeit.	Fibrinziffer.
12 h 55'	I	2,75'	0,191%
		Injection 1 h 5'.	
1 h 15'	II	3'	0,175%
1 h 50'	III	2'	0,170%
2 h 15'	IV	1,5'	0,184%
2 h 40'	V	1,25'	0,172%

*) Bei Versuch VIII und IX verdünnte ich die Injectionsmasse mit 20 Cbem. Kochsalzlösung.

Dasselbe Resultat ergaben Injectionen der fibrinogenen Substanz, sowie des aus Pferdeplutplasma gewonnenen Globulingemenges.

Versuch X.

Kater von 2350 Grm. Injection von 0,05 Grm. pro Kilo fibrinogener Substanz.

Zeit der Blutabnahme.	Nr. der Probe.	Gerinnungszeit.	Fibrinziffer.
1 h ---'	I	3'	0,265%
	Injection 1 h 7'.		
1 h 8'	II	momentan	0,149%
1 h 37'	III	1'	0,203%
2 h 37'	IV	2'	0,245%
3 h 10'	V	0,5'	0,213%

Versuch XI.

Kater von 3370 Grm. Injection von 0,03 Grm. pro Kilo fibrinogener Substanz.

Zeit der Blutabnahme.	Nr. der Probe.	Gerinnungszeit.	Fibrinziffer.	Leucoeythenzahl.
12 h 40'	I	1,5'	0,164%	9200
	Injection 12 h 52'.			
1 h 12'	II	0,25'	0,134%	4665
1 h 27'	III	momentan	0,155%	
2 h 7'	IV	1'	0,161%	
2 h 30'	V	2'	0,152%	

Versuch XII.

Kater von 3300 Grm. Injection von 0,06 Grm. Paraglobulin + fibrinogener Substanz.

Zeit der Blutabnahme.	Nr. der Probe.	Gerinnungszeit.	Fibrinziffer.
12 h 25'	I	2'	0,163%
	Injection 12 h 37'.		
12 h 38'	II	0,5'	0,154%
1 h 20'	III	2,5'	0,144%
1 h 40'	IV	0,5'	0,162%
2 h 10'	V	2,5'	0,168%

Ad I. Die in diesen Versuchen nach der Injection auftretende Beschleunigung der Gerinnung zeigt eine vollkommene Uebereinstimmung mit den von v. R e n n e n k a m p f f und K o l l m a n n an Cytoglobin resp. Präglobulin gemachten Beobachtungen. Nun fragt es sich aber: Beruht die gesteigerte Gerinnungstendenz auf einer spec. Wirkung der injicirten Stoffe oder spielen dabei vielleicht andere Factoren eine Rolle? Es ist nämlich zu berücksichtigen, dass genannte Autoren bei ihren Versuchen die zu injicirenden Substanzen ausnahmslos mit einer nicht unbedeutlichen Menge Wassers (20 Ccm.) verdünnten. Nun hat aber K o l l m a n n festgestellt, dass schon nach alleinigen Injectionen der gleichen Menge Wassers das Blut dieselbe Beschleunigung der Gerinnung erfährt, woraus hervorgeht, dass in obigen Versuchen die Wirkung der injicirten Stoffe neben der des mit injicirten Wassers nicht erkennbar ist.

Wenn ich jetzt meinerseits hinzufüge, dass ich bei meinen noch später zu besprechenden Aderlassversuchen selbst nach unbedeutenden Blutverlusten die Gerinnung späterer Proben regelmässig beschleunigt gefunden habe, so dürfte der Verdacht nicht von der Hand zu weisen sein, dass nicht nur nach Injectionen obiger Stoffe, als auch nach denen von Wasser die nachfolgende Beschleunigung der Gerinnung nur durch den vorausgegangenen, unvermeidlichen Blutverlust bedingt worden ist. Wenn gleich zugegeben werden muss, dass es sich bei jenen Versuchen sehr wohl um eine combinirte Wirkung aller drei Factoren handeln könnte, so dürfte dennoch wegen Unmöglichkeit des Nachweises einer solchen Summationswirkung die Steigerung der Gerinnungstendenz nach Injectionen von Cytoglobin etc., sowie auch von Wasser, zu Gunsten der nach Blutverlusten an physiologischem Interesse einbüßen.

Ad II. Dass die an sich nicht ganz unbedeutende nach Paraglobulinjectionen nachweisbare Verminderung

der Leucocythen hinter der in Folge von Cytoglobin und Präglobulin eintretenden zurückbleibt, bietet nichts Auffallendes, wenn man bedenkt, dass ersteres ja an und für sich einen physiologischen Bestandtheil des Blutes bildet, was man von den beiden anderen nicht wohl sagen kann, da sie sich in diesem als solche nicht nachweisen lassen. Ausserdem sind jene, was ihre die Leucocythen vernichtenden Eigenschaften betrifft, dem Paraglobulin dadurch voraus, dass ihre mehr oder weniger allmähliche Umsetzung im Blute ihnen Zeit gewährt, noch ehe sie zu Paraglobulin geworden, ihre schädigenden Wirkungen zu entfalten.

Die fibrinogene Substanz wirkt, soweit sich aus der einen Zählung schliessen lässt, mit der gleichen Intensität, wie das Paraglobulin und wohl auch aus denselben Ursachen.

Ad III. Dass das Paraglobulin, welches extra corpus dem Blute zugesetzt die Fibrinziffer deutlich erhöht, im circulirenden Blute diese Eigenschaft verliert und sich dadurch in einen Gegensatz zu Cytoglobin und Präglobulin stellt, ist eine von mir ausnahmslos beobachtete, ebenso befremdende, wie interessante Thatsache.

Mir stehen 17 Versuche zur Seite, die ich, um mich von der Unmöglichkeit zu überzeugen ein positives Resultat erzielen zu können, in den verschiedensten Modificationen anstellte (cfr. Tabellen), aber stets mit demselben negativen Erfolge.

Ebenso ging es mir mit den Injectionen von fibrinogener Substanz, welche ja doch extra corpus ein ihrer Gewichtsmenge stets gleiches Quantum Fibrin liefert, was Paraglobulin in relativ grossen Dosen nicht thut, da sich von demselben nach beendeter Gerinnung stets ein Rest im Serum vorfindet.

Zur Erklärung dieser auffallenden Erscheinungen möchte ich zunächst andere, das Verständniss für die sich dabei abspielenden Prozesse erleichternde, Beobach-

tungen meiner Vorgänger heranziehen. Ich meine Sachsen-dahl¹⁾, Bojanus²⁾, Hoffmann³⁾, v. Samson⁴⁾, v. Götschel⁵⁾, Groth⁶⁾, v. Ren-nenkampff und Kollmann, die nach Injectionen von Hämoglobinlösungen, resp. solchen von Jauche, Fibrinferment, Lymphdrüsenzellen und Extractivstoffen rapides Sinken der Fibrinziffer verbunden mit langdauerndem Verbleiben derselben unter der Norm constatirten.

Alle diese Substanzen haben nach den genannten Autoren die Fähigkeit und Tendenz durch Entwicklung enormer Fermentmassen intravasculäre Gerinnungen zu erzeugen. Diese Gefahr ist während und unmittelbar nach der Injection am grössten — das Versuchsthier fällt ihr oft zum Opfer, wobei die Section Thromben in Herz und Gefässen aufweist. Ist diese erste Gerinnungsgefahr aber überstanden, so kommt sie später nicht mehr in Betracht, da sowohl der Fermentgehalt des Blutes rapid gesunken, als auch die Gerinnungsfähigkeit des letzteren (selbst nach künstlicher Fermentzufuhr extra corpus) entweder gänzlich aufgehoben oder der Gefahr entsprechend reducirt ist.

Man ist geneigt a priori hieraus zu schliessen, dass das Plasma entweder die Fähigkeit hat bei drohender Gerinnungsgefahr die Gerinnungs-substrate chemisch zu verändern, so dass sie ganz oder theilweise der Fibrinbildung entzogen werden, oder falls dies nicht der Fall

1) J. Sachsen-dahl. Ueber gelöstes Hämoglobin im circulirenden Blute. Inaug.-Diss. Dorpat. 1880.

2) N. Bojanus. Experimentelle Beiträge zur Physiologie und Pathologie des Blutes der Säugethiere. Inaug.-Diss. Dorpat. 1881.

3) F. Hoffmann. Ein Beitrag zur Physiologie und Pathologie der farblosen Blutkörperchen. Inaug.-Diss. Dorpat. 1881.

4) E. v. Samson. Experimentelle Studien über das Blut in physiologischer und pathologischer Beziehung. Inaug.-Diss. Dorpat. 1882.

5) E. v. Götschel. Vergleichende Analyse des Blutes gesunder und septischer inficirter Schafe etc. Inaug.-Diss. Dorpat. 1883.

6) O. Groth. Ueber die Schicksale der farblosen Elemente im kreisenden Blute. Eine Untersuchung aus dem physiol. Institut. zu Dorpat. 1884.

sein sollte, dass es selbst die Fähigkeit verloren hat die bezüglichlichen Substrate zu Fibrin zu verarbeiten.

Für letzteres spricht die von v. Götschel und Groth festgestellte Thatsache, dass gerinnungsunfähiges Blut nach Zusatz von filtrirtem Pferdeblutplasma eine Faserstoffmenge liefert, die (nach Abzug der dem zugesetzten Plasma selbst angehörigen Quote) die der Normalprobe um das dreifache übersteigen kann (Groth Versuch XIV).

Darnach wären die Fibringeneratoren im kranken Blute chemisch unverändert geblieben, und nur die Leistungsunfähigkeit des betreffenden Plasma am Ausbleiben der Blutgerinnung, die ja nach Zusatz von gesundem Plasma prompt vor sich ging, schuld gewesen.

Gegen diese Annahme spricht aber wieder der von v. Samson gelieferte Nachweis, dass in obigem Sinne deutlich alterirtes, nicht aber gerade gerinnungsunfähiges Blut nach Paraglobulinzusatz eine Fibrinvermehrung zeigt. Hingegen, kann man schliessen, die Herabsetzung des Faserstoffprocentes im erkrankten Blute von einer Schwächung der coagulativen Energie des Plasma ab, so bliebe seine mit dem Momente des Paraglobulinzusatzes wieder auftretende Leistungsfähigkeit unerklärlich. Oder wie könnte man sich denken, dass es das hinzugefügte Paraglobulin umzusetzen im Stande wäre, falls ihm dem eignen gegenüber die Kraft dazu fehlte?

Wir werden somit zu einer dritten Erklärung, dass es sich hierbei nämlich um das Auftreten eines Stoffes in Blute handle, der in positiver Weise, ohne Plasma und Fibringeneratoren chemisch zu verändern, Hemmungswirkungen entfaltet, gedrängt. Diese Annahme ist schon von v. Samson (pag. 66) als denkbar berührt, von ihm selbst aber wieder verworfen worden.

Diese Erklärung nun hat die grösste Wahrscheinlichkeit für sich, sei es per exclusionem, sei es weil sie die obigen, einander widerstreitenden Ergebnisse der For-

schung unter gemeinsame Gesichtspunkte bringt. Dies nachzuweisen will ich in Folgendem versuchen.

Ich nehme a priori an, dass besagter Stoff im Blute nicht praeeexistirt, sondern nach dem Auftreten eines die abnorme vitale Fermententwicklung auslösender Agens dort erst entsteht, und zwar an Quantität entsprechend der dem Organismus drohenden Gefahr, d. h. der durch jenes Agens gesetzten Fermententwicklung. Zur Annahme einer auch quantitativen Abhängigkeit glaube ich mich berechtigt gestützt auf die längst feststehende Thatsache, dass nach differenten Eingriffen in das Blutleben die Fibrinziffer der Zunahme des vitalen Fermentgehaltes stets entsprechend sinkt. Da aber die Intensität solchen Sinkens, wenn ich an einen dies bewirkenden Stoff glaube, auch dessen Menge proportional sein muss, so darf ich behaupten, dass letztere von der des vitalen Fermentzuwachses abhängt, der hemmende Stoff selbst vielleicht sogar genetische Beziehungen zu letzterem unterhält.

Je nach Grösse der dem Organismus drohenden Gerinnungsgefahr, würde dann der hemmende Stoff die Fibrin-generatoren bald in toto bald nur theilweise lahm legen.

Ist die Gerinnungsgefahr eine sehr hochgradige, so bleibt das Blut nachdem es sie überstanden, eben gerinnungsunfähig. Ist selbige weniger intensiv, so wird nur ein Theil der Gerinnungssubstrate unschädlich gemacht, der andere bleibt unbehelligt; in solchem Falle kann dann auch durch Zusatz von Paraglobulin eine Fibrinvermehrung herbeigeführt werden.

Ich möchte an dieser Stelle hervorheben, dass Auftreten und Wirken eines derartigen hemmenden Principes keineswegs nur an Fälle von thatsächlicher Gerinnungsgefahr in unserem Sinne gebunden zu sein brauchte, sondern dass besagter Stoff immer und überall da entstehen und seine Wirkung enthalten könnte, wo der vitale Fermentgehalt des Blutes erhöht wurde. Es wäre dann die Reaction des Organismus gewissermassen als

ein „Muss“ aufzufassen. Und in der That sehen wir auch nach Eingriffen, die nie und nimmer jene Gefahr heraufzubeschwören im Stande sind, ja selbst nach Aderlassen ¹⁾ die Fibrinziffer deutlich sinken.

Dass filtrirtes Pferdeblutplasma bei gerinnungsunfähigem Blute die Gerinnungssubstrate desselben wieder in Freiheit setzt und dadurch eine prompte Gerinnung herbeiführt, kann so erklärt werden, dass es dem Plasma des kranken Blutes gewissermassen in der Ueberwindung resp. Beseitigung der hemmenden Stoffe zu Hülfe kommt. Innerhalb des Körpers werden die im erkrankten Blute auftretenden Hemmungsstoffe allmählig wieder beseitigt, ausserhalb desselben aber bleiben sie bestehen.

Dass bei der Gerinnungshemmung thatsächlich ein activ wirkendes, körperliches Moment in Frage kommt, habe ich bei Gelegenheit einer Reihe von dessbezüglichen Versuchen, denen ich einen besonderen Abschnitt in dieser Arbeit gewidmet habe, dadurch nachweisen können, dass ich an von gerinnungsunfähigem Blute stammendem Serum, welches die dem normalen eigenen, eine Gerinnung zu Wege bringenden, Kräfte nicht aufwies, letztere durch Dialysiren wieder habe manifest machen können. Da nun durch einen Vorgang, wie die Dialyse, nur vorhandene störende Momente beseitigt, nie aber verloren gegangene Kräfte neu ersetzt werden können, so glaube ich mich zur obigen Annahme berechtigt, nämlich, dass die Gerinnungshemmung auf Wirkung einer körperlich-vorhandenen Ursache resp. hemmender Stoffe beruht. — Ich kehre nun zu meinen Injectionsversuchen zurück.

Dass bei einem und demselben Organismus die Fibrinziffer normaler Weise eine annähernde Constanz bewahrt, während wir doch durch die Untersuchungen von Alexander Schmidt und neuerdings von Kollmann ²⁾ wissen, dass die Fibringeneratoren von den

1) Vergl. darüber das nächste Capitel.

2) l. c.

Gewebe her einen ununterbrochenen Zuwachs erfahren, ist nur durch die Annahme einer fortwährenden, weiteren Umsetzung dieser Stoffe verständlich, einer Umsetzung, die nach Massgabe dieses Zuwachses quantitativ steigt oder sinkt.

Wird nun dem circulirenden Blute faserstoffbildendes Material in Form von Cytoglobin oder Präglobulin einverleibt, so sinkt die Fibrinziffer in Folge der Hemmungsrichtungen unter die Norm; die weitere Umsetzung der präformierten Globuline braucht aber keineswegs gesteigert zu sein, da ja durch diesen Eingriff die Constanz ihrer Menge zunächst nicht gefährdet wird. Denn, wie schon erwähnt, bedürfen Cytoglobin, wie Präglobulin, einer nicht unbedeutenden Zeit, um durch das circulirende Blut zu Globulinen verarbeitet zu werden.

Erst, wann dieses geschehen, beginnt die weitere Umsetzung. Da aber unterdess die Hemmungen geschwunden und die neu entstandenen Globuline, an welche sich zu gewöhnen der Organismus Zeit gehabt, keine neuen zu Wege bringen, so steigt die Fibrinziffer über die Norm, um nach völliger Umsetzung des Uberschusses an Globulinen wieder zu ihr zurückzukehren.

Injiciren wir aber Paraglobulin oder fibrinogene Substanz, so erwachen die Hemmungen und das Blut, dessen Vorrath an Globulinen durch diese Injectionen ja unmittelbar gesteigert worden, benutzt die Zeit um dieses Plus sofort weiter zu verwandeln, wir finden daher nach Schwund der Gerinnungshemmungen keine Vermehrung des Fibrin, da der eventuelle Zuwachs durch stattgehabte Umsetzung ja verloren gegangen.

Von diesem Gesichtspuncte aus findet das den Versuchsergebnissen meiner beiden letzten Vorgänger scheinbar widersprechende Verhalten der Fibringeneratoren, die auch meine anfänglichen Voraussetzungen so unerwartet getäuscht hatten, seine Erklärung.

Ueber einige nach Aderlässen und Wasserinjectionen beobachtete Blutveränderungen.

Kollmann¹⁾ fand, wenn er Versuchsthieren ein Quantum Blut entnommen, und den Verlust durch die gleiche Menge Aqua destillat. oder physiologische Kochsalzlösung wieder ersetzt hatte, laut Untersuchung der der Injection folgenden Blutproben, dass die Fibrinziffer anfangs der Norm gegenüber eine Verminderung aufwies, durch allmähliges Anwachsen aber nach etwa 1¼ Stunden die Norm überstieg, zu der sie nach einiger Zeit wieder zurückkehrte.

Ausgehend von der von Alex. Schmidt festgestellten Thatsache, dass die Gerinnungssubstrate das Spaltungsprodukt einer allen Körperzellen innewohnenden Muttersubstanz sind, und gestützt auf seine eignen mit Cytoglobin und Präglobulin angestellten, dies bestätigenden Injectionsversuche, erklärte er sich diese nach Injectionen von Wasser auftretende, und den Injectionen von Cytoglobin und Präglobulin analoge Fibrinvermehrung durch die stattgehabte Blutverdünnung, welcher zur Folge der dem Blute nur langsam zufließende Strom von globulingebenden Substanzen verstärkt würde. Der dadurch bedingte Zuwachs an Fibringeneratoren äussere sich extra corpus in der abnormen Höhe der Faserstoffziffer, die späterhin in Folge weiterer Umsetzung jener zur Norm zurückkehre.

Veranlasst wurde Kollmann zu obigen Versuchen durch das Bestreben die Wirkung des bei den früheren Injectionen von Cytoglobin und Präglobulin stets mitinjicirten Wassers an sich kennen zu lernen.

Nachdem er nun constatirt, dass Wasserinjectionen ein jenen Stoffen durchaus gleiches, nur zeitlich differenti-

1) l. c.

rendes Resultat ergeben¹⁾, lag mir daran zu erfahren, ob auch der durch die jedesmalige Blutabnahme gesetzte Blutverlust für die Faserstoffziffern von Bedeutung sei oder nicht.

Wol war mir aus den Arbeiten von Bojanus²⁾, Hoffmann³⁾ und von Samson⁴⁾ bekannt, dass Blutverluste bedeutende Fibrinvermehrung im Gefolge haben; doch geschieht dies, wie aus jenen Arbeiten ersichtlich, meist an den nächstfolgenden Tagen, oder doch erst viele Stunden nach dem ersten Aderlass.

Kollmann führt diese, in Folge von Blutverlusten so spät eintretende, Steigerung des Fibrinprocents darauf zurück, dass hier das zu einer genügenden Verdünnung des Blutes nöthige Wasser aus den Geweben erst aufgenommen werden müsse, was nach Wasserinjectionen natürlich nicht in Frage komme.

Mir schien es dennoch wahrscheinlich, dass Blutverluste die Erhöhung der Fibrinziffer betreffend auch zeitlich den Wasserinjectionen ähnlich wirken müssten, und zwar aus folgenden Gründen:

1. tritt nach Wasserinjectionen, nachdem die ihnen bald folgende Phase der Erhöhung der Fibrinziffer rasch vorübergegangen, die bedeutendste Vermehrung des Faserstoffs auch erst am nächsten Tage und noch später auf (Hoffmann pag. 92 und 97).

2. findet man zu den Zeiten, in welchen jene Autoren die dem ersten Aderlasse nächstfolgenden Proben entnahmen, nach Wasserinjectionen auch keine erhöhte Fibrinziffer mehr; denn die Zeit der ersten Erhöhung ist bereits vorübergegangen und die zweite tritt erst am folgenden Tage ein.

1) Nach Kollmann tritt die Erhöhung der Fibrinziffer in Folge von Wasserinjectionen immer um ein Geringes später ein, als nach Injectionen von Cytoglobin und Präglobulin.

2) l. c.

3) l. c.

4) l. c.

3. schien mir die nach Aderlüssen durch Wasserzufluss aus den Geweben erzeugte Blutverdünnung überhaupt für die Vermehrung der Globuline im Blute weniger in Betracht zu kommen, als gerade die in das Blut getretene Gewebsflüssigkeit selbst, die ja nicht unbedeutende Quantitäten globulinbildenden Materials zu lösen und ins Blut zu bringen im Stande ist.

Daher schien es mir möglich, dass schon ein im Blute kaum nachweisbarer Wasserzuwachs eine deutliche Vermehrung der Fibrinziffer hervorbringen könne.

In Anbetracht nun des Umstandes, dass meine Vorgänger die dem ersten Aderlasse nächstfolgenden Proben zu einer Zeit entnahm, die für eine eventuelle Erhöhung der Fibrinziffer als zu spät nicht mehr in Betracht kommen konnte, fühlte ich mich veranlasst einige ähnliche Versuche anzustellen, um mich darüber zu orientiren, ob nicht vielleicht zu einer von jenen verpassten Zeit ein Zuwachs an Fibrin nachweisbar sei.

Meine diesbezüglichen Versuche lehren, dass es einen solchen Zeitpunkt wohl giebt, dass er aber individuellen Schwankungen unterworfen ist. Ich habe nämlich in Versuch I ¹⁾ die Erhöhung der Fibrinziffer nach 80 Min., in Versuch II nach 20 Min., in Versuch III am selben Tage überhaupt nicht eintreten gesehen. Ziehe ich noch den Versuch III der von *Samson*'schen ²⁾ Arbeit hinzu, in welcher die Erhöhung 105 Min. nach dem ersten Aderlasse beobachtet wurde, so sehe ich mich wohl berechtigt den Aderlüssen im Gegensatz zu den Wasserinjectionen eine Gesetzmässigkeit in Bezug auf die Zeit des Eintritts der Fibrinvermehrung abzusprechen, was ja auch durch die individuellen Schwankungen im Flüssigkeitsgehalte der Gewebe seine Erklärung finden könnte.

1) Sämmtliche in dieses Capitel gehörige Tabellen befinden sich am Schlusse desselben.

2) l. c. p. 25.

Ferner habe ich bei meinen Versuchen eine regelmässig eintretende Beschleunigung der Gerinnung constatirt, ebenso ein im Beginne sich abspielendes Sinken der Faserstoff-Curve.

Aus einigen Versuchen Birk's ¹⁾ ist ersichtlich, dass selbst nach geringen Blutverlusten regelmässig eine Erhöhung des vitalen Fermentgehaltes eintritt, und da ich annehmen darf, das solches auch hier stattgefunden, glaube ich mich berechtigt, indem ich andererseits an meiner (pag. 20) ausgesprochenen Ansicht über die Abhängigkeit der Fibrinziffer vom vitalen Fermentgehalte festhalte, mir sowohl das Sinken jener, als auch die erhöhte Gerinnungstendenz des Blutes aus der stattgehabten Fermenterhöhung zu erklären.

Nachdem mein erster Aderlassversuch ein positives Resultat ergeben hatte, wollte ich mich überzeugen, ob eine die Erhöhung der Fibrinziffer erklärende Flüssigkeitsaufnahme ins Blut nach so kurzer Zeit schon nachweisbar sei.

Zu dem Zwecke machte ich Trockenrückstandsbestimmungen für die einzelnen Blutproben. Ein Deficit am procentischen Rückstande der späteren Proben gegenüber der ersten musste mir das Plus an deren Wassergehalt verrathen.

Der II. Versuch, mit dem ich eine Rückstandsbestimmung verbunden hatte, ergab schon nach 20 Minuten neben deutlicher Erhöhung der Fibrinziffer eine Zunahme des Wassergehaltes des Blutes um 0,5%, was für die Verdünnungstheorie nicht viel sagen will, meine oben ausgesprochene Annahme aber wohl zu stützen im Stande ist.

Ich hatte nun die Absicht die Schnelligkeit der Wasserresorption zu verfolgen, kam aber dadurch, dass

1) L. Birk. Das Fibrinferment im lebenden Organismus. Inaug.-Diss. Dorpat. 1880. p. 19—22.

ich die Wassergehaltsbestimmungen nicht nur auf das Gesamtblut, sondern auch auf das Serum erstreckte und die Ergebnisse beider Bestimmungsreihen mit einander vergleichen konnte, zu so unerwarteten Gesichtspuncten, dass ich meinem ursprünglichen Plane eine doch mehr oder weniger dadurch modificirte Richtung gab.

Beim Vergleichen des dem Serum nach Blutverlust zugegangenen, procentischen Wasserzuwachses mit dem des Gesamtblutes, fand ich nämlich, dass jener letzterem nicht annähernd entsprach, sondern stets ein bedeutend geringerer war. Dies erscheint um so befremdender, als man a priori geneigt ist, die stattgehabte Blutverdünnung auf die diesbezügliche Alteration des Plasma zu beziehen und somit zu erwarten, dass dann selbiges als nur ein Bestandtheil des Gesamtblutes auch einen höheren relativen Wassergehalt aufweisen würde, als das Gesamtblut. Das gegentheilige Verhalten weist daher strikt darauf hin, dass der grösste Theil des dem Blute zugegangenen Wassers durch denjenigen Factor, der den Unterschied zwischen Gesamtblut und Serum wesentlich bedingt, in Beschlag genommen worden — und dies sind die Blutkörperchen.

Um mir diese Thatsache noch deutlicher zu veranschaulichen, injicirte ich in einem späteren Versuche ein dem abgenommenen Blute entsprechendes Quantum Aqu. destillat. intravenös, bei einem zweiten zum selben Zwecke physiologische Kochsalzlösung.

Die eigenthümliche Vertheilung des Wassers auf Blutkörperchen und Plasma wurde hier noch deutlicher; während das Gesamtblut gleich nach der Injection einen Zuwachs von 2,104 % Wasser aufwies, enthielt das Serum ein Plus von nur 0,263 % (Versuch V).

Da ich es unterlassen habe gleichzeitig genaue Blut-

analysen vorzunehmen, deren Ergebnisse ja allein nur zu weiteren Schlüssen berechtigen könnten, so begnüge ich mich mit der Mittheilung der von mir beobachteten letzten Thatsache.

T a b e l l e n.

Versuch I.

Katze von 2350 Grm. Blutverlust; im Ganzen 60,0 Cbcm.

Zeit der Blut- abnahme.	Nr. der Probe.	Gerinnungszeit.	Fibrinziffer.
4 h 20'	I	2,5'	0,177 %
4 h 40'	II	1'	0,161 %
5 h 10'	III	0,75'	0,173 %
5 h 40'	IV	0,5'	0,187 %
6 h 40'	V	0,5'	0,168 %

Versuch II.

Kater von 3750 Grm. Blutverlust durch den ersten
Aderlass: 45,0 Cbcm.

Zeit der Blut- abnahme.	Nr. der Probe.	Gerinnungszeit.	Fibrinziffer.	Wassergehalt des Gesamt- blutes.
12 h 7'	I	2,5'	0,145 %	79,59 %
12 h 27'	II	0,5'	0,163 %	80,07 %
1 h 10'	III	1'	0,133 %	80,775 %
2 h 5'	IV	1'	0,115 %	
3 h 5'	V	1'	0,125 %	

Versuch III.

Kater von 3700 Grm. Blutverlust durch den ersten
Aderlass: 45,0 Cbcm.

Zeit der Blut- abnahme.	Nr. der Probe.	Wassergehalt des Gesamtblutes.	Wassergehalt des Serum.
12 h 20'	I	81,46 %	91,47 %
12 h 55'	II	82,18 %	91,906 %
3 h 30'	III	82,30 %	91,884 %

Versuch IV.

Hund von 15200 Grm. Blutverlust durch den ersten Aderlass: 234,0 Cbcm.

Zeit der Blutabnahme.	Nr. der Probe.	Gerinnungszeit.	Fibrinziffer.	Wassergehalt des Gesamtblutes.	Wassergehalt des Serum.
3/XII 2 h 45'	I	1,5'	0,192 %	79,619 %	92,987 %
3 h 20'	II	momentan	0,175 %	80,714 %	92,964 %
7 h 30'	III	0,5'	0,183 %	83,573 %	93,620 %
4/XII 4 h —	IV	2'	0,295 %	82,297 %	93,167 %
5/XII 5 h —	V	2'	0,390 %	82,809 %	93,201 %

Versuch V.

Katze von 2780 Grm. Injektion von 35,0 Cbcm. Aq. destill.

Zeit der Blutabnahme.	Nr. der Probe.	Wassergehalt des Gesamtblutes.	Wassergehalt des Serum.
12 h 35'	I	80,214 %	91,624 %
		Injektion 12 h 37'.	
12 h 40'	II	82,318 %	91,887 %
1 h —	III	82,93 %	92,570 %
1 h 25'	IV	83,40 %	92,725 %

Versuch VI.

Katze von 3620 Grm. Injektion von 45,0 Cbcm. ClNa-Lösung (0,8%).

Zeit der Blutabnahme.	Nr. der Probe.	Wassergehalt des Gesamtblutes.	Wassergehalt des Serum.
12 h 15'	I	80,95 %	90,203 %
		Injektion 12 h 25'.	
12 h 40'	II	84,214 %	91,658 %
1 h 25'	III	84,617 %	91,985 %
2 h 30'	IV	84,417 %	91,89 %

Ueber die der Blutgerinnung entgegenwirkenden Hemmungsvorrichtungen.

Nach Alex. Schmidt¹⁾ sind die zu einer Entwicklung von Fibrinarterment erforderlichen und sie im Organismus auch thatsächlich hervorbringenden Momente:

- 1) die Anwesenheit der Muttersubstanz des Fibrinferments;
- 2) die letzteres aus jener abspaltenden Extractivstoffe²⁾;
- 3) die alkalisch reagirenden Bestandtheile der die beiden genannten Factoren enthaltenden Flüssigkeit, die die Wirksamkeit der Extractivstoffe wesentlich begünstigen.

An der Hand einer Reihe von Experimenten constatirte genannter Forscher nun, dass fermenthaltiges Pferdeblutserum, welches eine hinzugesetzte Menge von Salzplasma in nicht allzu langer Zeit zum Gerinnen brachte, dieser Fähigkeit so gut, wie verlustig ging, so bald es einer zweitägigen Dialyse unterworfen war. Gab man jedoch dem so veränderten Serum durch Zusatz einer stark verdünnten Na OH die verlorene Alkalescenz wieder, und setzte nun die nöthige Menge Salzplasma hinzu, so erfolgte die Gerinnung in wenigen Minuten, bei einigen Versuchen sogar in einer Zeit, die ihrer Kürze nach nur wenigen Secunden entsprach.

Da nun nachgewiesener Massen freies Ferment, wie es das Serum ja ursprünglich enthielt, in Betreff seiner eine Gerinnung zu Wege bringenden Eigenschaften an keine alkalische Reaction gebunden ist, bezüglich seiner Genese aber wohl, so schloss Al. Schmidt aus jenen überraschenden Resultaten:

1) Ich stütze mich bei folgendem Referat auf mir von Herrn Prof. Alex. Schmidt persönlich gemachte Mittheilungen, die zu verwerthen er mir freundlich gestattet hat.

2) So nennt schon v. Reutenkampff die durch Alkohol auszieh-
baren Zellenbestandtheile. cf. „Vorläufige Mittheilung“ von Al. Schmidt l. c.

- 1) Dass das durch die Dialyse neutralisirte Serum kein freies Ferment mehr oder nur Spuren davon enthielt, daher auf Salzplasma nicht wirken konnte.
- 2) Dass die nach Zusatz von NaOH eintretende enorm erhöhte fermentative Wirksamkeit des Blutserum auf einer künstlich bedingten Wiederholung des sich im circulirenden Blute vollziehenden Entstehungsprocesses des Fibrinfermentes beruhe.
- 3) Dass es ihm auf dem Wege der Dialyse gelungen sei die Existenz der an sich unwirksamen Muttersubstanz des Fibrinferments im Serum nachzuweisen.

Herr Prof. Alex. Schmidt machte mir nun den Vorschlag, einige ihn besonders interessirende, die Beziehung des Zymogen zum lebenden Organismus betreffende Fragen an der Hand von Thierexperimenten lösen zu helfen.

Die mir vorgelegten Fragen waren folgende :

- I. Lässt sich im Blute der von mir zu prüfenden Versuchsthiere die Vorstufe des Fibrinferments ebenso nachweisen, wie im Pferdeblut ?
- II. Ist das circulirende Blut im Stande von der ihm intravenös injicirten Muttersubstanz das Fibrinferment abzuspalten ?
- III. Beruht die von Groth und anderen Autoren ¹⁾ beschriebene, in Folge von Injectionen, welche eine abnorme Fermententwicklung hervorrufen, auftretende Gerinnungsunfähigkeit des Blutes auf stattgehabter Zerstörung der Muttersubstanz, oder handelt es sich hierbei nur um Hemmungsvorgänge ?

Ehe ich mich zu den Ergebnissen meiner diesbezüglichen Versuche wende, möchte ich vorerst die bei denselben in Frage kommenden, neuen, mir von Herrn Prof. Alex. Schmidt angegebenen Methoden einer kurzen Besprechung unterziehen.

1) cfr. p. 18 meiner Arbeit.

Die Prüfung der einzelnen Blutproben auf ihren Gehalt an der fraglichen Muttersubstanz wurde ausnahmslos am Serum derselben vorgenommen. Letzteres wurde, nachdem sich die übrigen Bestandtheile des Blutes, sei es spontan, sei es nach Centrifugiren, gesenkt hatten, von diesem vermittelt einer Pipette abgehoben. Eine Portion davon wurde unverändert benutzt: theils zur Bestimmung seines Gehaltes an freiem Ferment, theils zur Prüfung auf die Möglichkeit eines auch hier deutlichen Nachweises des Zymogen; letzteres geschah in derselben Weise, wie es sogleich für das dialysierte Serum angegeben werden wird.

Eine andere Portion wurde dagegen 1—2 Tage dialysirt, wobei das äussere Wasser häufig gewechselt wurde.

Das dialysirte Serum wurde vor der Benutzung filtrirt, um es vom durch die Dialyse ausgeschiedenen Paraglobulin zu befreien; sodann ein Theil mit $\frac{1}{5}$ seiner Menge zehnfach verdünnter Normal-NaOH versetzt, nach einer halben Stunde jedoch wieder mit dem gleichen Quantum von $\frac{1}{10}$ Normal-Essigsäure neutralisirt. Dies geschah deshalb, weil die Alkalien, wie wir jetzt wissen, zwar die Abspaltung des Fibrinferments von seiner unwirksamen Vorstufe begünstigen, der Wirkung desselben aber d. h. der Gerinnung, wie schon lange bekannt ist, je nach ihrer Menge hindernd in den Weg treten resp. sie ganz unterdrücken.

Der andere Theil des dialysirten Serum wurde ohne Zusatz von NaOH nur als Vergleichspräparat mit in die Beobachtung gezogen.

Zur Prüfung der Intensität der Fermententwicklung bediente ich mich stets einer von Professor Al. Schmidt nach der von ihm angegebenen Methode hergerichteten, und mir freundlichst zur Verfügung gestellten Lösung von Salzplasma, welches zu dem mit einem gleichen Vo-

lum Wassers verdünnten Serum im Verhältniss von 1 : 8 hinzugefügt wurde.

Die Prüfung des nicht dialysirten Serum geschah meist schon an demselben Tage, auf welchen der betreffende Thierversuch fiel.

Ich begann meine Versuche damit, dass ich das Serum verschiedener Blutarten auf seinen eventuellen Gehalt am Zymogen des Fibrinferments untersuchte. Dabei kam ich zu Ergebnissen, die mit den von Alex. Schmidt am Pferdeblutserum gewonnenen eine völlige Uebereinstimmung zeigen. Dies ist aus der folgenden Tabelle ¹⁾ ersichtlich (cfr. Einleitung).

Versuch I.

Blutart.	Vor der Dialyse		Nach der Dialyse	
	ohne Zusatz von Na OH.	nach Zusatz von Na OH.	ohne Zusatz von Na OH.	nach Zusatz von Na OH.
Katzenblut	240'	90'	24 h	2'
Rinderblut	100'	10'	250'	3'
Hundeblut	210'	45'	—	5'

Aus der Tabelle ist also ersichtlich, dass die von mir untersuchten Blutarten die Muttersubstanz des Fibrinferments im Serum erkennen lassen.

Bei genauer Betrachtung ergeben sich aus ihr noch andere interessante Gesichtspunkte.

Vergleichen wir nämlich die im dritten und fünften verticalen Tabellenstabe angegebenen Gerinnungszeiten je zweier demselben Versuchsthiere angehöriger Proben, so ersehen wir sofort, dass der Zusatz von Na OH an sich ein zwar die Gerinnung begünstigendes Moment involvirt, dass dies aber nur sehr deutlich zu Tage tritt, wenn vorher eine Dialyse stattgefunden.

¹⁾ bei dieser, sowie bei den späteren Tabellen geben die unter den einzelnen Rubriken befindlichen Zahlen die Zeit in Minuten resp. Stunden an, in welcher nach Zusatz von Salzplasma die Gerinnung eintrat.

Der Umstand aber, dass das Serum nach der Dialyse Eigenschaften deutlich zur Schau trägt, die es vorher nur in sehr reducirtem Maasse erkennen lässt, beweist, dass die Dialyse im Stande gewesen, Störungen zu beseitigen, die diese Eigenschaften früher zum Theil verdeckten. Es sind somit durch die Dialyse Hemmungen aus dem Serum fortgeschafft worden, welche die Abspaltung des Fibrinfermentes von seiner Vorstufe, selbst bei erhöhter Alkalescenz, wesentlich beschränkten.

Völlig hiermit übereinstimmende Differenzen zwischen dialysirtem und nicht dialysirtem Serum konnte ich constatiren, nachdem ich das Blut einiger Versuchsthiere durch Injection sowohl von Lymphdrüsenzellen ¹⁾, als auch von dialysirtem Pferdeblutserum alterirt hatte.

Durch letztere Injection gelang es mir freilich nicht das Blut ganz gerinnungsunfähig zu machen, doch liess die nach der Injection stets zu beobachtende, wenn auch nicht immer bedeutende, Gerinnungsverlangsamung des den Versuchsthiere entnommenen Blutes darauf schliessen, dass mit diesem eine Veränderung im selben Sinne vorgegangen sei.

Hieraus, wie aus dem Umstande, dass ich durch eine solche Injection ein Mal plötzlichen Tod durch intravasculäre Gerinnungen hervorrief, ist ersichtlich, dass das circulirende Blut auch von dem injicirten Zymogen das Ferment abzuspalten vermag.

Somit wäre auch die II. der mir vorgelegten Fragen bejahend beantwortet.

Nach Injectionen von Lympfdrüsenzellen gelang es mir nur ein Mal völlig gerinnungsunfähiges Blut zu gewinnen — zwei meiner diesbezüglichen Versuche verlor ich durch sofortigen Tod der Versuchsthiere, bei einem anderen ²⁾ war die Gerinnung nicht völlig aufgehoben,

1) Einen zu injicirenden Brei von Lymphdrüsenzellen gewann ich nach der von E. v. S a m s o n l. c. angegebenen Methode.

2) Versuch IV.

nur stark verlangsamt. Leider bin ich nicht in der Lage die Tabelle, welche zu dem mit ganz gerinnungsunfähigem Blute angestellten Versuche gehört, dem Leser vorzustellen. Sie ist mir durch ein Versehen abhanden gekommen. Doch wie ich sicher weiss, stimmte sie mit allen übrigen prinzipiell durchaus überein.

Während bei diesem Versuche das nicht dialysirte Serum (oder richtiger gesagt: Plasma) nach der Injection trotz vorübergehender Alkaliwirkung eine fast gänzlich aufgehobene Fermententwicklung zeigte, wies das dialysirte Serum völlig normale Eigenschaften auf. Dies beweist, dass die in Folge von Injectionen, welche eine abnorme Fermententwicklung hervorrufen, auftretende Gerinnungsunfähigkeit des Blutes nicht auf stattgehabter Zerstörung des Zymogens beruht, sondern auf Widerständen, welche im Blute erstehen und die Abspaltung des Fibrinfermentes unmöglich machen.

Als schlagender Beweis dafür, dass die Gerinnungsunfähigkeit des Blutes auf durch die Dialyse zu beseitigenden Hemmungen beruht, dient folgende bei derselben Gelegenheit gemachte Beobachtung: nachdem das vom gerinnungsunfähigen Blute stammende Plasma auf den Dialysator gebracht worden war, gerann es daselbst in kurzer Zeit vollkommen, während das nicht dialysirte dauernd flüssig blieb.

Ich lasse nun drei Versuchstabellen folgen, welche sowohl die nach Injection von dialysirtem Pferdeblutserum, als auch von Lymphdrüsenzellen auftretenden Blutveränderungen veranschaulichen. Bei allen drei Versuchen war das Serum an sich d. h. ohne Alkalizusatz nach, wie vor der Dialyse so arm an freiem Ferment, und die Gerinnung in Folge dessen hier eine so verschleppte, dass es mir unmöglich war, die Gerinnungs-

zeiten genau zu bestimmen. Ich habe diese daher in den Tabellen nicht berücksichtigen können.

Die in ihnen angegebenen Gerinnungszeiten beziehen sich demnach nur auf Serumproben, bei denen durch vorübergehende Alkaliwirkung Ferment neu erzeugt worden war.

Versuch II.

Kater von 3000 Grm. Injection von 25,0 Grm. dialysirten Pferdeblutserums.

Zeit der Blut- abnahme.	Nr. der Probe.	Gerinnungszeiten des zum Serum zugesetzten Salzplasma.	
		Vor der Dialyse.	Nach der Dialyse
5 h —	I	45'	35'
	Injection	5 h 10'.	
5 h 15'	II	90'	15'
5 h 30'	III	60'	15'

Versuch III.

Katze von 2050 Grm. Injection von 20,0 Grm. dialysirten Pferdeblutserums.

Zeit der Blut- abnahme.	Nr. der Probe.	Gerinnungszeiten des zum Serum zugesetzten Salzplasma.	
		Vor der Dialyse.	Nach der Dialyse.
4 h —'	I	25'	10'
	Injection	4 h 10'	
4 h 15'	II	40'	6'
4 h 25'	III	180'	6'

Versuch IV.

Kater von 3000 Grm. Injection von 5,0 Grm. Lymphdrüsenzellenbrei.

Zeit der Blut- abnahme.	Nr. der Probe.	Gerinnungszeiten des zum Serum zugesetzten Salzplasma.	
		Vor der Dialyse.	Nach der Dialyse.
6 h —'	I	—	6'
	Injection	6 h 8'	
6 h 11'	II	Nach mehreren	4'
6 h 28'	III	Stunden.	3'

Ueberblickt man die beiden ersten dieser Tabellen, welche sich auf die intravenöse Injection von dialysirtem Serum beziehen, so ergibt sich Folgendes:

1) Die die Gerinnungszeiten im nicht dialysirten Serum angehenden Zahlen zeigen, dass die durch den Natronzusatz vermittelte Fermententwicklung im Serum derjenigen Blutproben, welche nach der Injection den Versuchsthieren entzogen worden waren, gegenüber dem des normalen Blutes beträchtlich beschränkt ist.

Es haben also die spaltungshemmenden Stoffe im circulirenden Blute durch die Injection eine Vermehrung erfahren, trotzdem dass das Injectionsmaterial selbst sich dieser Stoffe durch die Dialyse entledigt hatte. Die Vermehrung der Hemmungen beruht offenbar auf einer Reaction des eigenen Blutes der Versuchsthier.

2) Beim dialysirten Serum zeigen die entsprechenden Zahlen ein dem nicht dialysirten gerade entgegengesetztes Verhalten.

Hier finden wir im Serum der den Versuchsthieren nach der Injection entnommenen Blutproben eine dem normalen gegenüber deutlich verstärkte Fermententwicklung. Hieraus geht hervor, dass das durch die Injection alterirte Blutserum mehr von der unwirksamen Vorstufe des Fibrinferments enthält, als das normale.

Dies hatten im nicht dialysirten Serum die Hemmungen verdeckt, die Dialyse aber durch Beseitigung derselben zu Tage gefördert.

Dieses Plus an Zymogen war dem circulirenden Blute offenbar aus dem injicirten Serum selbst zugegangen.

Die Tabelle IV stimmt mit den beiden anderen völlig überein. Hier kamen Lymphdrüsenzellen zur Injection: da diese aber nach Alex. Schmidt reichliche Mengen an Zymogen des Fibrinferments enthalten, so ist diese Uebereinstimmung verständlich.

In Folge der durch die Injection bedingten, an den Gerinnungszeiten erkennbaren, Vermehrung des Fermentgehaltes im dialysirten resp. der Verminderung desselben im nicht dialysirten Serum, wird nothwendiger Weise die Differenz zwischen diesen Gerinnungszeiten der Norm gegenüber eine grössere. In Versuch II z. B. beträgt die Differenz zwischen den Gerinnungszeiten im nicht dialysirten und dialysirten Serum normaliter 10 Minuten --- nach der Injection dagegen 75 Minuten.

In dem Versuche, wo es mir nach Injection von Lymphdrüsenzellen gelang, ganz gerinnungsunfähiges Blut zu erhalten (von welchem ich aber leider keine Tabelle beibringen kann), kam es beim nicht dialysirten Serum überhaupt zu keiner eigentlichen Gerinnung des Salzplasma trotz Zusatz von NaOH; nur winzige Flöckchen hatten sich am folgenden Tage gebildet, während das dialysirte Serum, nachdem es alkalisch gemacht worden war, schon nach wenigen Minuten ein voluminöses Coagulum aufwies.

Diese auch die Menge des ausgeschiedenen Fibrin beeinflussende Alteration des nicht dialysirten Serum habe ich bei allen schwereren durch die Injection gesetzten Eingriffen beobachtet, und zwar liess sich dies hier durch den blossen Augenschein constatiren. In leichteren, weniger deutlichen Fällen hätte ich dazu Fibrinwägungen zu Hülfe nehmen müssen, was mir, da ich mit sehr geringen Quantitäten arbeitete, nicht möglich war.

Jedenfalls genügen schon diese Beobachtungen allein, um den Schluss zu gestatten, dass die gerinnungshemmenden Agentien sowohl die Abspaltung von Fibrin-ferment aus dessen Muttersubstanz beeinträchtigen, als auch die Gerinnungssubstrate selbst ganz oder theilweise lahm legen.

Wenn wir nun zum Schlusse dieser Betrachtungen

uns die Frage vorlegen: Woher stammen aber diese hemmenden Agentien und wie sollen wir uns ihr Entstehen erklären, so können wir fussend auf die Ergebnisse aller einschlägigen Forschungen darauf folgendermassen antworten:

Die die Gerinnung hemmenden Kräfte sind auch ein Spaltungsproduct der Muttersubstanz des Fibrinferments. Dies erkennen wir nicht allein aus dem in jeder Beziehung obwaltenden Parallelismus zwischen Fermententwicklung und Hemmungerscheinungen, sondern auch aus der Analogie mit einem allgemeinen Naturgesetze, nach welchem alle fermentativen Spaltungsvorgänge je nach Massgabe ihrer Grösse auf durch sie selbst bedingte Widerstände stossen.

Thesen.

1. Die scheinbaren, sowohl Fibrinziffer wie vitalen Fermentgehalt des sonst normalen Blutes betreffenden, Tagesschwankungen sind nur Folge der bei Bestimmung jener unvermeidlichen Blutverluste.
2. Der Organismus hat das Bestreben einer Verblutung vorzubeugen, indem er die Gerinnungstendenz des Blutes erhöht.
3. Die Acne vulgaris bedarf zu ihrer Entstehung einer nervösen Basis.
4. Beim Turnunterrichte sollte die Jugend durch systematische Lungengymnastik dazu angeleitet werden, den Respirationsapparat rationell zu gebrauchen.
5. Die Hyperidrosis manuum ist unheilbar.
6. Bei geringeren Graden von Neurasthenie leistet eine täglich massvoll ausgeübte Zimmergymnastik vorzügliche Dienste.



12899