



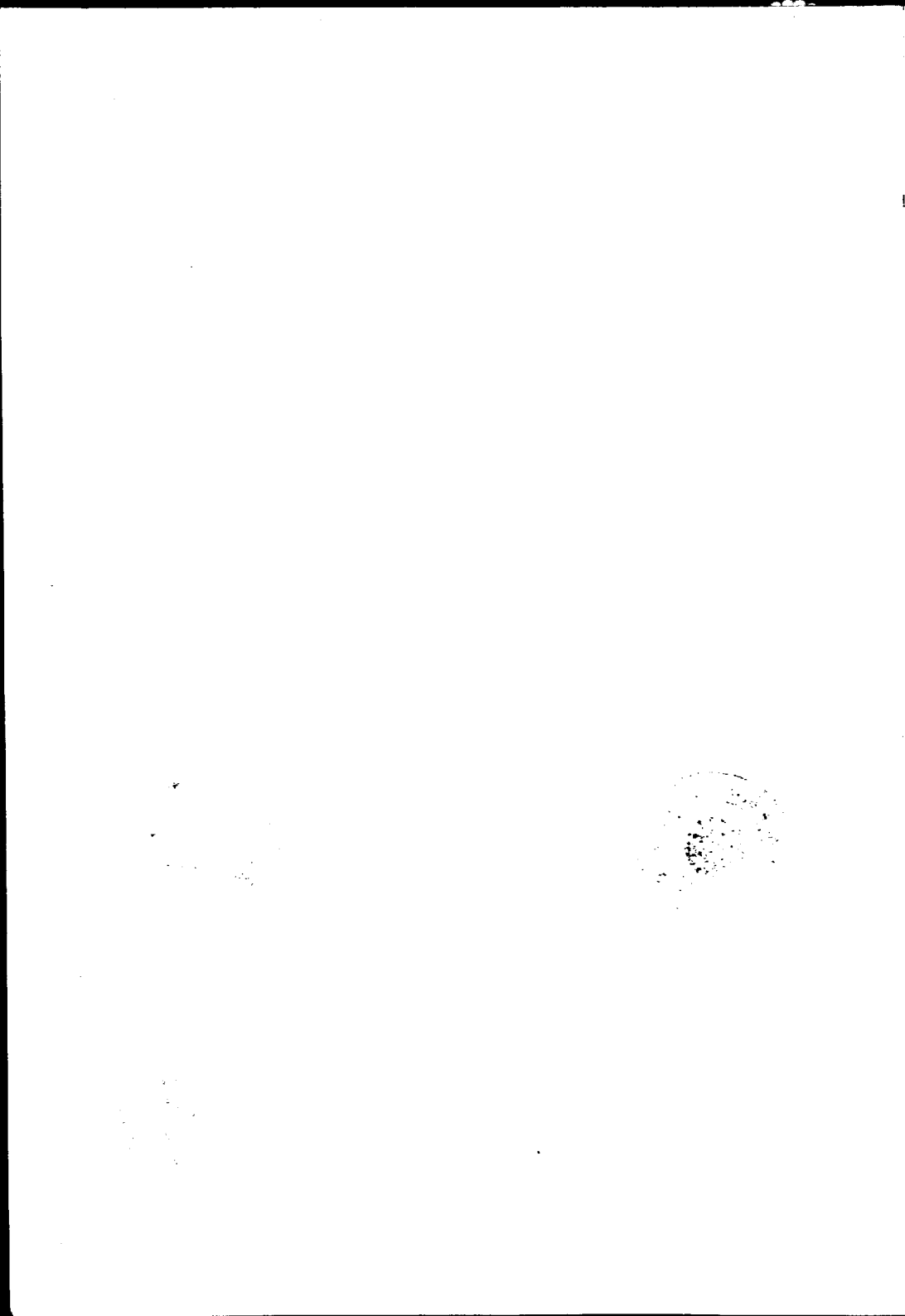
VERSUCHE
ÜBER
INTRAVENÖSE TRANSFUSION VON
HÄMOGLOBINLÖSUNGEN.

INAUGURAL-DISSERTATION
ZUR
ERLANGUNG DER DOCTORWÜRDE
EINER HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
ZU HEIDELBERG

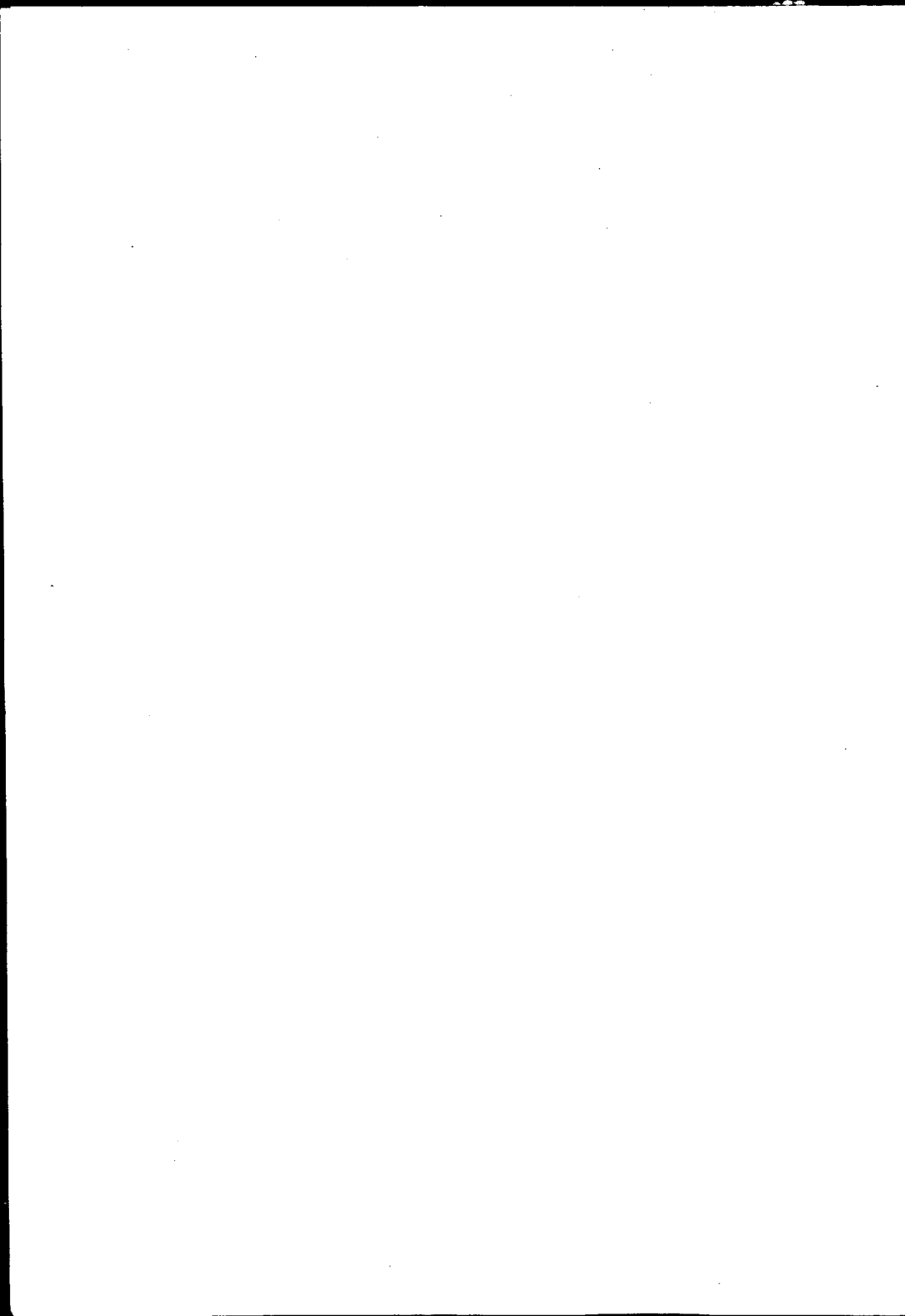
VORGELEGT VON
A. REICHMANN
APPROB. ARZT
AUS LANDEMERT.



Dekan: Referent:
Prof. Dr. KRAEPELIN. Geh. Rath Prof. Dr. CZERNY.



DRUCK VON AUG. SPIESS, MALSTATT-BURBACH.



DEM ANDENKEN SEINER ELTERN

GEWIDMET

VOM

VERFASSER.





Die Frage der Transfusion gehört zu den meist umstrittensten der gesammten medizinischen Litteratur. Während irgend eine Transfusionsmethode von dem Einen aufs wärmste empfohlen, ihr günstiger Einfluss in das glänzendste Licht gestellt wird, leugnet der Andere jeden therapeutischen Effect bei genau gleichem Verfahren. Zahllose Experimente, wie klinische Untersuchungen und Beobachtungen, deren wichtigste in der Arbeit von Heineke, Deutsche Chirurgie Bd. 18, bis zum Jahre 1886 zusammengestellt sind, waren der Natur der Sache gemäss nicht imstande, Indication und Wert irgend einer Art der Transfusion in brauchbarer Form zu präcisieren. Das klinische Material kann wenig beweisen; selten lässt sich die Grösse des Blutverlustes und ihr Verhältnis zur normalen Blutmenge auch nur annähernd bestimmen, und Alter und Ernährungszustand, Zustand des Circulationsapparates und eventuelle narcotische Einflüsse bleiben dunkle Factoren, die in nicht abzusehender Weise das Resultat beeinflussen. Patienten mit riesigen Blutverlusten erholen sich sichtlich, während vielleicht schon zur Transfusion gerichtet wird, andere mit mässigen Blutungen gehen zu Grunde, und die Section lässt nur die Annahme einer Anämie als Todesursache übrig. Das Tierexperiment hat einen Vorzug; hier lässt sich wenigstens die absolute und relative Grösse der Blut-

entziehung annähernd bestimmen, aber die übrigen unsicheren Factoren bleiben, und damit bleibt auch der Einwurf, den z. B. Leichtenstern in seiner Arbeit „Über intravenöse Kochsalzinfusion bei Verblutungen,“ Volkmann'sche Sammlung No. 25, bei der Beurteilung der Tabellen von Maydl und Schramm macht: „Aber selbst angenommen, es wären in der zweiten Versuchsreihe ebenso viele Hunde mit, als ohne Kochsalzinfusion gestorben, so könnte doch aus diesem Ergebnis noch nicht der Schluss abgeleitet werden, dass die Kochsalzinfusion in keinem Fall lebenserhaltend gewirkt habe. Wer leistet dafür Gewähr, dass in der Serie der nicht infundierten Hunde nicht der eine oder andere, der einging, am Leben geblieben wäre, wenn ihm Kochsalzlösung infundiert worden wäre? Wer bürgt dafür, dass unter den infundierten Hunden nicht der eine oder andere, der am Leben blieb, ohne die Infusion gestorben wäre? —“

Von den Transfusionsmethoden sind bis heute die Ueberführung defibrinierten, homologen Blutes, oder die einer physiologischen Kochsalzlösung am meisten gebräuchlich und berechtigt. Bei sehr starken Blutverlusten ist einerseits die Menge der Flüssigkeit in den Gefäßen so sehr herabgesetzt, der Tonus und der Widerstand in denselben damit so vermindert, dass eine erfolgreiche Herzarbeit kaum möglich ist, — anderseits ist die absolute Zahl der roten Blutkörperchen so vermindert, dass ihre Gesamtcapacität für Sauerstoff nicht mehr hinreicht, den lebenswichtigsten Centren das nötige Erregungsmaterial zuzuführen. Leichtenstern bezeichnet diesen Zustand als „functionellen Verblutungstod.“ In diesen Fällen kann nur die Zufuhr homologen und, um die Fermentwirkung möglichst auszuschliessen, defibrinierten Blutes lebensrettend wirken. Durch die Untersuchungen von Panum, Ponfick, Landois u. A. ist sicher nachgewiesen, dass in dieser Weise übergeführte rote Blutzellen lange functionsfähig sind, lange genug, dass der Organismus Zeit hat, mit frischem Material das

Verlorene zu ersetzen. Defibriertes Blut würde, abgesehen von der Schwierigkeit, in dringenden Fällen den geeigneten Spender zu erhalten, allen Anforderungen, die man an eine Transfusionsflüssigkeit stellen kann, entsprechen, wenn diese Methode nicht einige Nachteile hätte, die auch bei vollendetster Technik und grösster Vorsicht so schwerwiegend sind, dass v. Bergmann die Bluttransfusion wegen der zu erwartenden Fermentintoxication und Hämoglobinvergiftung als mehr schädlich, als nützlich, verwirft. — Sicher ist, dass die intravenöse Bluttransfusion aus diesen Gründen gefährlich werden kann, und oft gefährlich geworden ist, was um so schlimmer ist, als nicht einmal der günstige Erfolg mit Sicherheit der Transfusion zuzuschreiben ist, und bei dem Exitus letalis immer noch die Frage offen bleibt, ob derselbe nicht auf die Rechnung der Operation zu setzen ist. — Zunächst nach den Studien von Goltz durch die Überlegung geleitet, dass bei manchen Blutverlusten der reine Mangel an Flüssigkeit, mit anderen Worten, dass das mechanische Missverhältnis zwischen vorhandener Blutmenge und Volumscapacität des Circulationsapparates eine wirkungsvolle Herzarbeit verhindern könne, und der Tod in diesem Fall nicht durch den Mangel an roten Blutkörperchen, sondern durch deren mangelhafte Circulation bedingt sei, — griff man zur Transfusion der für das Blut indifferentesten Flüssigkeit, der physiologischen Kochsalzlösung. Trotzdem ihr selbst von bedeutenden Forschern (Landois) jeder direct lebensrettende Einfluss abgesprochen, ein augenscheinlicher Erfolg nur der excitierenden Wirkung der Kochsalzlösung auf das Herz zugeschrieben wurde, sind denn doch einerseits die experimentellen und therapeutischen Resultate oft zu auffällig, anderseits die Möglichkeit dieses sogenannten mechanischen Verblutungstodes (Leichtenstern) zu einleuchtend, um dieser Behauptung ganz zustimmen zu können. Landerer weist diesbezüglich auf seine experimentellen Beobachtungen am Froschmes-

enterium hin, die klarlegen, dass es sich nach manchen schweren Blutverlusten weniger um einen absoluten Blutmangel, als vielmehr um eine höchst ungünstige Verteilung des Blutes handelt. Dem curarisierten Frosch werden nach vorhergehender Beobachtung des normalen Circulations-Verhältnisses in Mesenterium beide Beine zur Erzeugung eines plötzlichen grösseren Blutverlustes amputiert. In den auf $\frac{1}{4}$ ihres früheren Volumens verengten Arterien werden die vorhandenen Blutkörperchen nur noch in eine oscillirende Bewegung mit minimaler Fortbewegung versetzt, so dass ein Blutkörperchen erst nach 20—30 Systolen das Gesichtsfeld passiert. Anders in den Venen. Hier findet nur eine geringe Volumsveränderung statt. Aber das Lumen ist vollgepfropft mit Blutkörperchen, die sich kaum bewegen. Nur langsam rücken, wahrscheinlich vom Centrum, einige Blutkörperchen nach, die das Gefäss noch mehr verstopfen. Anders in den Extremitäten. Hier sind Arterien und Venen gleich leer, es ist kaum möglich, selbst aus grossen Gefässen nur einen Tropfen Blut zu bekommen. Es ist einleuchtend, dass das in den Venen der Abdominalorgane angestaute Blut erst dann wieder für den Organismus functionsfähig und nützlich wird, wenn durch reichliche Kochsalzzufuhr Flüssigkeitsmenge und Blutdruck hinlänglich gesteigert sind, um eine wirkungsvolle Herzthätigkeit zu gestatten. Für diese wohl nicht ganz seltenen Fälle ist und bleibt die Transfusion von Kochsalzlösung lebensrettend, die ausserdem den Vorteil hat, dass sie absolut unschädlich ist, — ein Misserfolg also nicht dem therapeutischen Eingriff zugeschrieben werden kann —, und dass die Operation gegenüber der Bluttransfusion unverhältnismässig einfach und sicher auszuführen ist. — Die Frage der Transfusion fände eine befriedigende Lösung, wenn es gelänge, der Kochsalzlösung Substanzen zuzusetzen, die, gleich unschädlich, auch bei functionellem Verblutungstod befriedigende Resultate gäben, sei es, indem sie selbst die Function des verlorenen Blutes über-

nähmen, sei es, indem sie die Wirksamkeit der noch vorhandenen Blutkörperchen steigerten resp. einen schnelleren Ersatz durch den Organismus selbst ermöglichten.

Eine Mischung von Kochsalzlösung und defibriniertem Blut vermindert in Folge der Verdünnung und allmählicheren Überführung die Gefahren und Nachteile der reinen Bluttransfusion, und vermag unter diesen Bedingungen vielleicht günstig zu wirken, wo die Transfusion reinen Blutes nachteilig sein würde. — Versuche mit Nährflüssigkeiten, wie Milch, Eiweiss- und Peptonlösungen haben sich nicht bewährt. Befriedigender waren die von Landerer empfohlenen Zucker-Kochsalzlösungen. Seine günstigen Erfolge führt derselbe darauf zurück, dass durch den Zuckerzusatz die wirklichen Ausgleichungsvorgänge des Organismus — Übertritt von Gewebsflüssigkeit in das Gefässsystem — unterstützt und beschleunigt werden, dass zweitens dem Organismus ein leicht und schnell verwertbares Material geboten wird, und dass endlich die Dichtigkeit der Zuckerlösung der des Blutes näher steht, als die der einfachen Kochsalzlösung. Selbst in Fällen von Vergiftung mit Nitrobenzol und Chloralhydrat soll die Zufuhr von Zuckerlösung die fremder roter Blutscheiben entbehrlich machen. Sehr einleuchtend sind die ersten beiden Erklärungsversuche nicht. Es wäre denn doch denkbar, dass durch massenhafte und plötzliche Entziehung von Gewebssäften die Parenchymne Störungen erlitten, die immerhin zu einem ungünstigen Ausgang beitragen könnten, so lange nicht nur die für die Fortsetzung des Lebens weniger wichtigen Organe, wie die wasserreichen Muskeln in Anspruch genommen würden. Möglich wäre, dass die mehr homologen Gewebssäfte einstweilen gegen die minderwertige Kochsalzlösung zu Gunsten des Blutes ausgetauscht würden. Auch scheint die Wirkung der Zuckerlösung als Nährmaterial etwas hochgeschätzt, da doch diese Wirkung des Zuckerzusatzes nach dessen baldiger

Verbrennung fortfällt. Die wichtigsten Momente bleiben wohl die, dass sich das Blut in der Zuckerlösung besser hält, und dass die Dichtigkeit derselben der des normalen Blutes mehr entspricht, als bei einer Salzwasserlösung. Landerers Resultate z. B. in Versuch 7 (Virchows Arch. B. 105 p. 362) sind auffallend günstig. Ob aber dieses Verfahren imstande ist, auch bei einem functionellen Verblutungstod das entfliehende Leben bis zur physiologischen Regeneration des Blutkörperchen- und Hämoglobingehaltes aufzuhalten, bleibt mindestens zweifelhaft, und erst die Zukunft wird entscheiden können, ob die Transfusionsfrage durch den Zusatz einer 3% Zuckerlösung einen wesentlichen Fortschritt erfahren hat.

Einstweilen dürfte wohl immer noch ein Versuch gerechtfertigt erscheinen, ob es nicht möglich ist, durch Zusatz des wichtigsten Blutbestandtheiles, des Hämoglobins, zu der Transfusionsflüssigkeit einerseits vielleicht den Gehalt der noch vorhandenen roten Blutkörperchen und somit ihre Functionsfähigkeit zu steigern, anderseits vielleicht den neugebildeten Blutzellen die Aneignung des lebenswichtigen Hämoglobins zu erleichtern. Die Resultate einiger neueren Arbeiten von Benczur und Kuntzen in München, auf die ich später zurückkommen werde, ermunterten sehr zu einem solchen Versuche, indem ersterer nachwies, dass durch Überführung von Hämoglobin in den Organismus der Hämoglobingehalt des Blutes wohl gesteigert werden kann, letzterer mittelst Versuche an Schweinen zeigte, dass das von ihm verwandte Präparat, selbst in grösseren Mengen in die Blutbahn gebracht, keine grösseren Störungen bei den Versuchstieren hervorrief. Dass selbst bei noch genügender Anzahl von roten Blutkörperchen der reine Mangel an Hämoglobin zu dem ungünstigen Ausgang beitragen kann, ist nach den bisherigen Forschungsergebnissen immerhin möglich, nur waren die bisherigen Versuchsergebnisse bei der künstlichen Überführung von Hämoglobin wenig einladend zu einer therapeutischen Correction dieses Mangels. —

Was zunächst die Abnahme des Hämoglobingehaltes bei Blutverlusten betrifft, so veröffentlichten Bizzozero und Salvioli 1881 in Moleschot's Archiv eine Arbeit „Über die Aenderungen, welche der Hämoglobingehalt des Blutes in Folge von Blutentziehungen erfährt,“ deren wesentliche Resultate, im Gegensatz zu den Untersuchungsergebnissen Lessers, nach dem die Hämoglobinabnahme mehr dem des Blutdrucks parallel geht, folgende sind: Der Hämoglobingehalt sinkt nach jedem, auch kleineren Aderlassen, und zwar wird das Minimum in 6 Stunden — 2 Tagen erreicht. Die Abnahme des Hämoglobingehaltes des Blutes nach einem Aderlasse ist annähernd der entzogenen Blutmenge proportional. Auf jede, 1% des Körpergewichtes betragende Portion der entzogenen Blutmenge nimmt der Hämoglobingehalt um 11,14% seines ursprünglichen Wertes ab. — Dies Verhältnis ändert sich auch nach mehreren Aderlassen nicht.

Etwas anders sind die Veränderungen des Blutes nach Aderlassen von Otto „Untersuchungen über die Blutkörperchenzahl und den Hämoglobingehalt des Blutes“ (Pfügers Archiv B. XXXVI 1885) angegeben. Zunächst konnte er die eigenthümliche, aber konstante Erscheinung bestätigen, dass der Hämoglobingehalt nach Aderlassen stets in etwas stärkerem Verhältnis, als die Blutkörperchenzahl abnimmt. Ferner ergab sich, dass die Regeneration der Zahl der Blutkörperchen der des Hämoglobingehaltes stets um Tage vorseilt. In der Tabelle I von Otto hatte bei einer Abnahme der Blutkörperchenzahl um 8,74% der Hämoglobingehalt schon um 9,97% abgenommen; in demselben Fall (Mensch) war die Zahl der Blutkörperchen schon am 4., der Hämoglobingehalt erst am 7. regeneriert. In der Tabelle IV waren bei Hund 2 der Blutkörperchengehalt schon am 5., der Hämoglobingehalt erst am 8. Tage wiederhergestellt; bei Hund 8 wurden die ursprünglichen Verhältnisse erst am 9. bzw. 19. Tage erreicht. Aus alledem geht hervor, dass sowohl gleich nach einer

Blutung, als auch während der ganzen Regenerationsperiode stets im Verhältnis zur Zahl der Blutkörperchen ein Deficit des Hämoglobingehaltes vorhanden ist, der bei künstlicher Überführung von Hämoglobin zunächst vielleicht gedeckt werden könnte.

Die experimentellen Arbeiten über die Wirkungsweise von Hämoglobinlösungen, die in das Gefäßsystem eines Individuums übergeführt werden, beginnen mit einer Arbeit Naunyn's vom Jahre 1868: „Beiträge zur Lehre vom Icterus —“, Archiv von Reichert und Du Bois-Reymond 1868. Derselbe stellte sich einmal aus Pferde-, dann aus Hundeblut Hämoglobinlösungen dar, indem er die gesenkten, roten Blutkörperchen mit gallensauren Salzen auflöste, die Lösung mit Essigsäure vorsichtig neutralisierte, den Niederschlag mit Alkohol löste, und bei 0° auskrystallisieren liess. Durch wiederholtes Umkrystallisieren suchte er das Hämoglobin möglichst rein zu erhalten, und spritzte nun 40 ccm einer bei 30° gesättigten Lösung dieser Krystalle 2 Hunden unter die Haut. Er erhielt in beiden Fällen Albuminurie und Hämoglobinurie bis zum 3. Tage.

Dann machte Francken in seiner Arbeit: „Ein Beitrag zur Lehre von der Blutgerinnung im lebenden Organismus und ihre Folgen“, Dorpat 1870, Versuche mit Hämoglobinlösungen, die er sich nach der Vorschrift Kühne's, in dessen Lehrbuch der physiol. Chemie p. 167 dargestellt hatte. Derselbe injicierte 3 Katzen 12—20 ccm seiner Lösung in die Ven. jug. Die Tiere starben spätestens 2 Minuten nach dem Versuche. Im rechten Herzen und den Lungengefäßen fanden sich continuierlich fortgesetzt mächtige dunkle Thromben. In 2 anderen Versuchen wurden 16 resp. 3 ccm im einen Fall in die Cruralis, im anderen in die Carotis injiciert. Das erste Tier starb nach 24, das zweite nach 48 Stunden. Franckens diesbezügliche Ergebnisse sind folgende:

- 1) Injection mit durch Auflösen der Blutkörperchen

- lackfarben gemachtem Blute erzeugen in lebenden Gefässen Gerinnungen;
- 2) die Gerinnungen treten sowohl in Venen, als in den Arterien und in den Capillaren auf;
 - 3) desgleichen wirken Injectionen reinen Hämoglobins in lebenden Gefässen Gerinnung erzeugend.

Sachssendahl controllierte in seiner Arbeit: „Über gelöstes Hämoglobin im circulierenden Blute“, Dorpat 1880, die Versuche von Naunyn und Francken und suchte zu Resultaten über die Art der Wirkung des Hämoglobins zu kommen. Er gelangte zu dem Schlusse, dass das Hämoglobin in hohem Grade die Wirksamkeit des auch normaliter in geringen Mengen im Blute vorhandenen Fibrinfermentes potenziert. Wahrscheinlich befördert es den Zerfall farbloser Blutkörperchen. Das gelöste Hämoglobin wirkte in dieser Beziehung intensiver, als das in den intacten Blutkörperchen eingeschlossene, und das durch Gefrieren und Wiederauftauen oder durch Äther gelöste intensiver, als das einfach in Wasser gelöste. Das Hämoglobin verlor seine Eigenschaften beim Stehen an der Luft allmählich. — Nach einer Hämoglobininjection, die ihrer Quantität und Qualität wegen nicht augenblicklichen Tod durch Thrombose bewirkte, erfolgte stets, wie nach Einführung concentrirter Fermentlösung eine vorübergehende, oft sehr ausgeprägte Temperatursteigerung, die ungefähr so lange währte, als gelöster Blutfarbstoff sich in der Blutflüssigkeit befand.

Bojanus führte im IV. Teil seiner Dissertationschrift: „Experimentelle Beiträge zur Physiologie und Pathologie des Blutes der Säugetiere“ die Sachssendahlschen Versuche weiter. Er stellte seine Hämoglobininlösung aus stark gekühltem Pferdeblut dar, indem er nach eingetretener Senkung Serum und Plasma entfernte, den roten Kuchen zerkleinerte, durch Leinwand presste, und das gewonnene, defibrinierte Blut in einen hohen Cylinder brachte, abkühlte und sich senken liess. Nach Entfernung des klaren Serums wurde von dem Reste das



gewünschte Quantum Blutkörperchen hervorgeholt, durch mehrmaliges Gefrieren und Wiederauftauen gelöst, mit Wasser verdünnt, über feine Leinwand coliert und zur Injection benutzt. Das genuine, (also noch nicht umkrystallisierte Hämoglobin) hatte bei ihm schon in kleinen Quantitäten dieselbe furchtbare Wirkung wie bei Naunyn und Francken, doch konnte auch er constatieren, dass das Hämoglobin seine thrombosierende Wirkung nach mehrmaligem Umkrystallisieren verliert. Er glaubte bei seinen Versuchen die Wirkung der Blutfarbstofflösung nicht etwa auf Rechnung ev. mit eingespritzten Fibrinfermentes setzen zu müssen, welches in seiner Lösung nur in kleineren Quantitäten, als selbst im normalen Blut vorhanden war, sondern er ist mit Sachssendahl der Ansicht, dass der Effect durch eine Steigerung des vitalen Fermentgehaltes infolge der Hämoglobinzufuhr hervorgerufen sei.

Spätere Arbeiten von Samson-Himmelstjerna u. a. modificierten diese Resultate des physiologischen Experimentes wenig.

Teilweise schon vorher war nach anderer Richtung hin die Wirkung des in die Venen gebrachten Blutfarbstoffes untersucht worden. Tarchanoff, Vossius und Stadelmann, stellten an Gallenfisteltieren Beobachtungen an, ob sich bei denselben nach Hämoglobininjectionen die gelben Farbstoffe vermehrten. Tarchanoff und Stadelmann erhielten positive Resultate, ausserdem Hämoglobinurie und Hämaturie.

Dr. Dionys Benczúr machte in v. Ziemssen's Klinik „Studien über den Hämoglobingehalt des menschlichen Blutes bei Chlorose und Anämie unter Hämoglobin- und Blutzufuhr“. Zunächst verwandte er die von Dr. Pfeuffer hergestellten Hämoglobinpastillen, und erzielte bei chronischen Anämien Resultate, die denen nach Eisenanwendung mindestens gleichstehen.

Im II. Teil seiner Arbeit sucht Benczúr zunächst die Frage zu lösen, wie viel bleibt von dem subcutan

eingespritzten Hämoglobin im Organismus und wie viel wird durch die Nieren ausgeschieden. Er construirte sich zur Bestimmung des ausgeschiedenen Hämoglobins eine eigene Methode, indem er sämtliche im Harn enthaltene Farbstoffe in Hämatin überführte und aus der Menge des sauren Hämatins das ausgeschiedene Hämoglobin spectroscopisch bestimmte.

In seinem ersten Versuche erhielt ein $5\frac{1}{2}$ Kgr. schwerer Hund 6,53 gr. reines Hämoglobin subcutan eingespritzt. Ausgeschieden wurden durch den Harn zusammen 1,6255 gr.; in einem 2. Versuche ging das Tier nach Einspritzung von 4,78 gr. am 4. Tage nach 2tägiger Anurie zu Grunde. Einem 3. Hunde wurden 4,678 gr. Hämoglobin unter die Haut gebracht; derselbe entleerte mit dem Harn wieder 0,607 gr.

Aus seinen Studien zieht Benczúr folgendes Résumé:

- I. Das unter die Haut gespritzte, krystallisierte und dann gelöste Hämoglobin wird leicht in den Blutkreislauf aufgenommen und ein Bruchteil des eingespritzten Hämoglobins durch die Nieren wieder ausgeschieden;
- II. die so entstandene Hämoglobinurie ist keine reine Hämoglobinurie, sondern es sind Blutkörperchen und Cylinder massenhaft im Harn vorhanden;
- III. während der Hämoglobinausscheidung tritt Fieber und Albuminurie auf. Die Albuminurie dauert länger als die Hämoglobinurie;
- IV. krystallisiertes und dann gelöstes Hämoglobin unter die Haut des Menschen gebracht, verursacht Schmerz und Entzündung etc. etc.

Durch letztere Erscheinung veranlasst, machte Benczúr seine weiteren therapeutischen Versuche am Menschen mit subcutanen Einverleibungen defibrinierten Blutes, wodurch er eine wesentliche Steigerung des Hämoglobingehaltes erhielt, die nach öfterer Anwendung

dieser Methode auch dauernd anhielt. Heineke erklärt auch hierbei den Effect hauptsächlich durch Aufnahme gelösten Hämoglobins aus dem Zellgewebe, was auch dadurch wahrscheinlich wird, dass die Hämoglobinzunahme ungleich grösser ist, als die Zunahme der Blutkörperchenzahl, wenngleich anderseits durch Bareggi nachgewiesen ist, dass immerhin Blutkörperchen durch die Lymphbahnen in den duc. thorac. und somit in's Blut gelangen können.

Recht verheissungsvoll gestalteten sich die Ergebnisse einer Versuchsreihe, die Dr. Kuntzen in München in der Münchener Med. Wochenschrift 1888 No. X veröffentlichte. Kuntzen ist von vornherein der Ansicht, dass es sich bei den bisherigen Versuchen mit Hämoglobin-injectionen wohl kaum um reine Präparate gehandelt haben dürfte, und dass die Abstufung des verderblichen Effectes bei den Versuchen von Sachssendahl, Bojanus usw. nach mehrmaligem Umkrystallisieren ihres Blutfarbstoffes wohl bloß auf dessen grössere Reinheit zu beziehen sei. Für die weniger günstigen Erfolge Benzúr's den- seinigen gegenüber lässt er die Möglichkeit einer Verunreinigung der Lösung oder eines Mangels in der Versuchsanordnung offen.

Kuntzen verwendete den von Dr. Pfeuffer in München hergestellten Hämoglobinextractsyrup, dessen Löslichkeit und Reinheit ihm vollkommen befriedigte, nimmt für denselben einen Mittelgehalt von 33 % Hämoglobin an und stellte sich Lösungen verschiedener Concentration her. Als Versuchstiere benutzte er meist Schweine und controlierte teilweise seine Versuche bei der Schlachtung. — Es sei mir gestattet, seine Versuche möglichst kurz anzuführen:

1. Versuch: 15,3 Klgr. schweres Schwein: 50 ccm Lösung mit 0,9 gr. Hämoglobin unter die Bauchhaut injiziert, gaben leichte Rötung der Injectionsstelle; sonst keine Reaction.

2. Versuch: a) einem Meerschweinchen werden

20 cbcm Lösung mit 0,6 Hämoglobin subcutan eingespritzt. Keine Reaction, Obduction negativ. b) einem ähnlichen Tiere wird die gleiche Lösungsmenge in die Bauchhöhle gebracht. Die nach 24 Stunden vorgenommene Tötung und Obduction ergibt leichte Injection der Peritonealgefäße, und 1—2 cbcm rote Flüssigkeit frei in der Bauchhöhle.

3. Versuch: a) ein Meerschweinchen erhält 25 cbcm mit 2,3 Hämoglobin subcutan. Nach 24 Stunden hochgradige Allgemeinaffection und Dyspnoe. Tötung und Section ohne besonderes Resultat; b) die gleiche Lösung intraperitoneal injiziert, verursachte gleich nach der Injection klonische Krämpfe für 1 Minute, die Section nach 24 Stunden ergab hochgradige allgemeine Peritonitis und Enteritis. (K. will diesen Misserfolg nicht der Lösung, sondern einem vielleicht mituntergelaufenen Operationsfehler zuschreiben.)

5. Versuch: Einem Schwein werden nach reichlichem Aderlass 6×25 cbcm mit 6,4 Hämoglobin subcutan injiziert. An einer Einstichstelle vorübergehende Infiltration, höchste Temperatur 40,4. Sonst keine Reaction.

6. Versuch: 50 cbcm Lösung mit 2,6 Hämoglobin, einem etwas anämisierten Schwein in der Vena cruralis eingespritzt, verursachen leichte Trübung des Harns beim Kochen, etwas dunkle Verfärbung desselben, keinen Blutfarbstoff, keinen Zucker und Cylinder in demselben. Keine Allgemeinreaction.

7. Versuch: Einem gesunden Schwein mit 39,4 Temperatur werden ohne Anämisierung 75 cbcm. Lösung mit 5,7 gr. reinem Hämoglobin centralwärts in die jugularis injiziert. Nach der Operation etwas raschere Atmung, höchste Temperatur 40,2. Im Harn Eiweis und Zucker, sonst nichts. Obduction negativ.

8. Versuch: Einem anämisierten Schwein werden 75 cbcm. mit 12 gr. Hämoglobin in die jugularis gebracht. Tod während der Operation. Section: Still-

stand des Herzens in Diastole, die grossen Lungengefässe sind mit Blut gefüllt.

9. Versuch: 100 gr. Lösung mit circa 12 gr. Hämoglobin werden einem 10 Kgr. schweren Schweine an verschiedenen Stellen subcutan injiciert. Höchste Temperatur 40,4°, allgemeiner Zustand unverändert, nichts Abnormes im Harn. Bei der späteren Obduction fand sich an einer Einstichstelle eine derbe Infiltration.

Dann machte Kuntzen noch 2 Versuche an sich selbst. Das eine Mal wurden 3 ccm. einer 10% Syruplösung unter die Oberschenkel gebracht. Es entstand eine handgrosse Rötung an der Einstichstelle, die bis zum 4. Tage verschwand. Die Injection war kaum schmerzhaft. Das andere Mal wurden 20 ccm. mit 1,5 gr. Hämoglobin schmerzlos injiciert. Es folgte lokale, schmerzhaft Reaction, die unter Eisbehandlung zurückging. Höchste Temperatur 38,4°.

Aus diesen Versuchen zieht Kuntzen nun folgende Schlüsse:

- I. das verwendete Präparat bewirkt keine Gerinnung;
- II. keine Hämoglobinurie, auch dann nicht, wenn $\frac{1}{60}$ des gesamten Körperhämoglobins (Grenze nach Ponfick) überschritten wird;
- III. es veranlasst bei streng antiseptischem Arbeiten und guter Massage lokal keine grösseren Nachteile.
- IV. es bewirkt immer Temperaturerhöhung.

Stellen wir mit Rücksicht auf die Fragestellung für meine vorliegenden Versuche kurz noch einmal die wesentlichsten Ergebnisse aus dem Angeführten zusammen:

1) Nach jedem Blutverlust tritt sowohl ein absoluter, wie relativer Hämoglobinmangel ein, — unter relativem

Hämoglobinmangel die im Verhältnis zur Abnahme der Blutkörperchen grössere Hämoglobinabnahme verstanden — welch' letztere auch während der Regenerationsperiode noch fort dauert (Bizzozero-Salvioli, Otto).

2) Durch künstliches Ueberführen von Hämoglobin lässt sich der Hämoglobingehalt des Blutes steigern (Benczúr, Reineke).

3) In geeigneter Weise vorbereitete Hämoglobinpräparate rufen, in die Gefässe der Versuchstiere gebracht, keine gefährlichen Gerinnungen hervor, ohne dass durch die Vorbereitung (Umkristallisieren, längeres Stehenlassen etc.) nachweisbare physikalische oder spectroscopische Veränderungen des Hämoglobins eintreten (Sachssendahl, Bojanus, Benczúr, Kuntzen): selbst Hämoglobinurie scheint auch dann, wenn die von Ponfick angegebene Grenze ($\frac{1}{60}$ des Gesamt-Hämoglobingehaltes) überschritten wird, nicht einzutreten (cf. Versuch 6 und 7 von Kuntzen).

4) Der von Dr. Pfeuffer in München hergestellte Hämoglobineextract-Syrup scheint nach den Angaben über denselben, die Kuntzen vollauf bestätigt, zu therapeutischen Versuchen geeignet zu sein.

Ich suchte nun in meinen Versuchen zunächst die Frage zu lösen: Ist es möglich, einigermaßen erhebliche Mengen des Pfeuffer'schen Hämoglobin-Präparates, die eventuell bei acuten Anämien einen therapeutischen Effect haben könnten, in das Gefässsystem von Versuchstieren zu bringen, ohne dass erhebliche Störungen im Organismus desselben auftreten?

Das verwendete Präparat stellt eine sehr dicke, braunschwarze, zähe, glänzende Masse dar, soll 33% Hämoglobin enthalten, und soll, wie auch Kuntzen ausdrücklich bestätigt, in Wasser absolut klar löslich sein. Leider konnte ich die letzte Angabe nicht bestätigen. Selbst bei Anwendung grosser Wassermengen bleibt immer noch ein Quantum morphologischer Bestandteile ungelöst, die beim Schütteln der Flüssigkeit auf

Luftblasen oder an der Gefäßwand deutlich sichtbar sind. Lässt man die Lösung durch ein Wattefilter fließen, so bleibt eine Schichte brauner, krümliger Masse zurück, die sich unter dem Mikroskop als brauner, formloser Detritus herausstellt, offenbar Reste und Zerfallsproducte des verwendeten Blutes. Wäscht man diesen Filtersatz gründlich aus, bis das Wasser klar abfließt, so hat die durchgeflossene Wassermenge hellrote Farbe, giebt Hämoglobinreaction, ohne dass eine erhebliche Verminderung des Rückstandes stattfindet. Lässt man die ganze Hämoglobininlösung hintereinander durch mehrere Filter fließen, so wäscht sich schon das 2. vollkommen klar aus. Von Rückständen ist hier nichts zu merken. Auch die mikroskopische Untersuchung mehrerer Flüssigkeitsproben ergiebt keine festen Bestandteile.

Auch dass die Lösung bei längerem Stehen sich nicht besonders verändert, speciell dass sie kein günstiger Nährboden für niedere Organismen sei, wie Kuntzen glaubt, dürfte nicht stimmen. Um mich einigermaßen über die Haltbarkeit des gelösten Präparates zu informieren, sterilisierte ich einen Kolben und alle übrigen verwendeten Utensilien bei 160° im Trockenofen, brachte dann den mit destilliertem Wasser gefüllten Kolben $\frac{1}{2}$ Stunde ins kochende Wasserbad und setzte nach dem Abkühlen Syrup im Verhältnis von 1:10 Wasser zu. Der Kolben wurde mit steriler Watte leicht verschlossen, und im diffusen Tageslichte stehen gelassen. — Vom 2. bis 3. Tage an bekam die anfangs glänzend schwarze Flüssigkeit einen mehr schmutzigen Farbenton, die anfangs nur als sehr feine Körnchen an der Gefäßwand bemerklichen, ungelösten Massen nahmen stark zu, am Boden und den Wänden des Gefäßes setzte sich bis zum 10. Tage ein schmutzig-graues Sediment ab, bestehend aus Detritus, krystallinischen Massen und zahllosen Mikroorganismen. —

Die verwendete Lösung muss also immer möglichst frisch sein!

Ich stellte mir für meine Versuche zunächst immer 10% Syruplösungen, also eine Lösung mit durchschnittlich 3,3% Hämoglobin und einem spec. Gewicht von 1020 folgendermassen dar: Sämtliche verwendeten Utensilien wurden vorher im Trockenofen, der Infusionsapparat im Dampftopf nach Möglichkeit sterilisiert, das zur Verdünnung benutzte destillierte Wasser wurde im Wasserbad vorher $\frac{1}{2}$ bis $\frac{3}{4}$ Stunde gekocht, dann abgekühlt, und der Syrup, der vorher in dem gleichen Wasserquantum gelöst war, zugesetzt. Nach sorgfältigem Verschluss wurde dann die Lösung unter mehrmaligem Umschütteln einige Stunden stehen gelassen, um alles Hämoglobin zu lösen, und erst kurz vor dem Gebrauche wurde die Flüssigkeit mittelst eines sterilisierten Wattefilters in die Infusionsflasche überfiltriert. Letztere war nach dem in der Arbeit von Sahli (Vollkmann'sche Sammlung No. XI 1890) angegebenen Apparat konstruiert, nur musste ich, da mir ein graduierter Erlenmeyer'scher Kolben nicht zu Gebote stand, eine von 10:10 cem. graduierte gewöhnliche Messflasche anwenden; auch liess ich, um das starke Schäumen der Flüssigkeit zu vermeiden, die Luft zuführende Röhre nicht bis auf den Boden des Gefässes herabreichen, sondern zog sie bis über das Flüssigkeitsniveau zurück. — Während des Gebrauches wurde der Apparat in einem Wasserbade auf eine Temperatur von ca. 38° C. gehalten.

Die Versuchstiere kamen vor und nach dem Versuch in einen Käfig mit etwas concavem Boden, durch dessen centrale Öffnung der entleerte Harn in ein unterstehendes Gefäss abfloss.

1. Versuch: Um zunächst die lokale Wirkung der Hämoglobininlösung zu prüfen, spritzte ich einem jungen, männlichen Hunde mit einer sterilen Strohschein'schen Spritze 25 gr. der erwähnten Lösung an 2 Stellen unter die Bauchhaut. Ca. 5 gr. blieben wegen anfangs zu flacher Spritzenführung intracutan und bildeten eine

derbe, nussgrosse Infiltration. Der Rest verteilte sich ohne Massage unter den Bauchdecken. — Am folgenden Tage fühlten sich die Bauchdecken etwas warm an, besonders an der erwähnten Verhärtung. Leichte, nicht derbe Infiltration des periurethralen Gewebes. Nach Ablauf von 3 Tagen war jede Folge der Operation verschwunden. Temperatur vor dem Versuch 38,9°, Maxim. nach demselben 39,4°.

2. Versuch: Junger Hund, ohne nachweisbare Anomalien, speciell des Harnes; Gewicht 5000 gr. — Nach Injection von 0,02 gr. Morph. unter die Haut werden demselben 50 ccm. Hämoglobinlösung mit ca. 1.6 gr. reinem Hämoglobin in die Vena cruralis gebracht. Nach Ablauf der Morphinwirkung keine nachweisbare Reaction, im Harn kein Hämoglobin, kein Eiweiss, keine Gallenbestandteile. —

3. Versuch: Junger, gesunder Hund, 5000 gr. schwer. Anzunehmende Blutmenge ($= \frac{1}{13}$ des Körpergewichtes) ca. 385 gr., mit einem entsprechenden Hämoglobingehalt (denselben zu 9,7% der Blutmenge angenommen) von 37,345 gr. — Blutkörperchenzahl 6 500 000, Hämoglobingehalt (mittels des Fleischl'schen Hänometers bestimmt) 95%. Temperatur vor dem Versuch 38,7.

Nach Injection von 0,02 gr. Morphin werden demselben aus der Cruralis allmählich 300 ccm. Blut entzogen und gleichzeitig 310 gr. Hämoglobinlösung durch die Vena cruralis zugeführt; das Flüssigkeitsniveau stand ca. $\frac{1}{2}$ m über der Ausflussöffnung, so dass die Infusion etwas länger dauerte, wie die Blutentziehung. Während der Operation stieg die Pulszahl enorm, bis 160 pr. Min. Die Respirationsfrequenz wurde geringer, die Atemzüge tief mit langen Intervallen, die Reflex-erregbarkeit bleibt erhalten, keine Krämpfe. — Leider kühlte sich die Transfusionsflüssigkeit während des Versuches bis auf 32° ab, auch gelangten, da der Gummischlauch um die Kanüle nicht eng schloss, einige

kleine Luftblasen in das überleitende Glasrohr, die aber, soweit sich beobachten liess, nicht in das Gefässsystem hineingelangten. — Nach Beendigung der Infusion werden die verletzten Gefässe doppelt ligiert, die Wunde vernäht. — Temperatur unmittelbar nach der Operation 35,7°. Die Atmung wurde allmählich flacher, noch seltener, der bis dahin ziemlich regelmässige, aber kleine Puls wurde intermittierend, an den peripheren Arterien nicht mehr fühlbar, und ca. $\frac{5}{4}$ Stunden nach der Operation ging das Tier nach leichten, klonischen Streckkrämpfen zu Grunde. — Bei der am folgenden Tage vorgenommenen Section entleerte sich aus der Nase etwas hämorrhagischer Schleim, an der rechten Lunge fand sich nichts Abnormes, die linke zeigte etwas grösseres Volumen, war derber, dunkler gefärbt und saftreicher. Im rechten Herzen und den Enden der Vena Cava fanden sich einige dunkle Blutgerinsel mit wenig blauschwarzer Flüssigkeit, im Aortenbogen ein frisches, speckiges Gerinsel, in der Cava infer. nur dunkle Flüssigkeit, in der Aorta descendens seltene kleine, wandständige Tromben. — Auf der Dickdarmschleimhaut wenig hämorrhagischer Schleim. Sonst, besonders an den Nieren und serösen Häuten nichts Auffälliges. Der in der Harnblase vorhandene Urin zeigt keinen Eiweissniederschlag, keine Hämoglobinreaction. — Eine aus der Nähe des Herzens entnommene Blutprobe enthielt noch auffallend viele Blutzellen.

Bei dem vorliegenden Versuche wurden dem Versuchstiere 6% des Körpergewichtes = 77,9% des Gesamtblutes entzogen. Der Verlust an Hämoglobin betrug nach dem von Bizzozero und Salvioli angegebenen Verhältnis ca. 66,84% des Anfangsgehaltes, Zahlen, die nach Otto bedeutend zu niedrig sind. Der Hund verlor also mindestens 24,96 gr. Hämoglobin, wofür ihm ca. 10 gr. mit der Infusionsflüssigkeit wieder zugeführt wurden.

4. Versuch: Weiblicher Hund, 8000 gr. schwer,

machte vor einiger Zeit eine experimentelle Peritonitis durch, infolge deren er abortierte. Jetzt nichts Abnormes nachweisbar. Temperatur 37,8°.

Nach subcutaner Application von 0,02 gr. Morphinum werden demselben aus einem Seitenaste der Cruralis 150 cbcm. Blut entzogen, dann in die Vena cruralis 200 gr. Hämoglobinlösung mit ca. 6,5 bis 7 gr. Hämoglobin infundiert. Während der Operation steigt der Puls bis ca. 140 pr. Min., die Atmung wird langsamer und tiefer. Dauer der Infusion ca. 12 Minuten, Temperatur nach derselben 36,7. Der Hund erholt sich ziemlich bald, reagiert auf Anrufen, bleibt aber matt und niedergeschlagen. Allgemeinbefinden am nächsten Tage gut, der Hund frisst, säuft, schläft viel; keine Urinentleerung. Der am 2. Tage entleerte Harn ist dunkelschwarz, reagiert schwach alkalisch, enthält ca. $\frac{1}{3}$ Volumen Albumen und giebt starke Hämoglobinreaction. In dem reichlichen Sediment befinden sich enorm viele, in ihrer Form meist gut erhaltene, ihres Farbstoffes beraubte, rote Blutkörperchen, einige Blut- und Hämoglobincylinder. Keine Gallenfarbstoffreaction des Harnes. Temperatur 38,4°.

Diese Erscheinungen halten im Lauf der nächsten Tage an, werden aber allmählich geringer. Am 9. Tage fällt die Hämoglobinreaction negativ aus, trotzdem sich noch einige Blutzellen im Sediment finden. Das Albumen verschwindet am 12. bis 13. Tage nach der Operation. Temperatur nicht über 38,5°.

Bei diesem 8000 gr. schweren Versuchstiere betrug der anzunehmende Blutgehalt 615 gr. mit einem ungefähren Hämoglobingehalt von 50,385 gr. Der Blutverlust betrug 1,9% des Körpergewichtes = 24% des Gesamtblutes; der Hämoglobinverlust beträgt ca. 12,16 gr., wogegen sich in der übergeführten Flüssigkeit ca. 6,5 bis 7 gr. befanden. — Die Blutentziehung liegt also innerhalb der Grenzen, die für gewöhnlich von den Versuchstieren sehr gut ertragen werden, das zugeführte

Hämoglobinquantum steht weit hinter dem entzogenen zurück, so dass wir an eine Entfernung überschüssigen Materials aus dem Körper gar nicht denken können. Die eingetretenen Folgen sind also als ein reiner Effect des Eingriffes anzusehen: Nephritis mit ziemlich starker Albuminurie, Hämoglobinurie und Hämaturie; ausserdem mässige Temperatursteigerungen. Dass die Hämoglobinurie vor der Albuminurie aufhörte, stimmt mit den diesbezüglichen Erfahrungen Benczúr's überein.

5. Versuch: Sehr kräftiger, gut genährter Hund von 9150 gr. Gewicht. Blutkörperchenzahl 7250000. Hämoglobingehalt (nach Fleischl bestimmt) 110%. Temperatur 38,9, Respiration 32, Puls 40. (Nach der Morphiuminjection!)

Demselben werden nach subcutaner Injection von 0,025 Morphium in 3 Etappen je 125, 115 und 70 cbcm., also im Ganzen 310 cbcm. Blut entzogen. Nach der Blutentziehung Atmung 11, Puls 86 pr. Min. — Nach ca. 1½ Stunden hatte sich der Hund von der Wirkung des Morphiums und der Blutentziehung recht gut erholt, war ganz munter, Temperatur 37,7, Atmung 14, Puls 120 pr. Min. — Jetzt wurden in die Vena cruralis langsam 170 cbcm. einer 24 Stunden alten Hämoglobinslösung infundiert. Das Tier zeigte momentan keine auffälligen Symptome, bekam keine Krämpfe. Die Atmung wurde etwas beschleunigter und flacher, der Puls nahm an Spannung zu. — Temperatur nach der Infusion 36,6°, Atmung 24, Puls 58 pr. Min. Das Tier wurde nun in den Käfig gebracht, warm zugedeckt, und es schien, als ob es sich von dem Eingriff gut erholen würde. Über Nacht war jedoch der Tod eingetreten.

Die am folgenden Tage vorgenommene Section ergab Folgendes: Aus der Nase entleert sich viel ziemlich dünnflüssiger, roter Schleim; die ganzen serösen Häute sind stark, etwas dunkelrot injiciert. In den grösseren Bronchien befindet sich etwas hämorrhagischer Schleim, in den Lungengefässen dunkles, nicht geronnenes Blut.

Im ganzen Gefässsystem auffallend wenig Gerinsel; aus den Venae cavae treten bei der Herausnahme des Herzens einige Bläschen. Der R. Vorhof ist prall gefüllt mit einer dunkelen, fast schwarzen, nicht geronnenen Flüssigkeit; im rechten Herzen keine Gerinsel, nur etwas dunkles Blut; das Endocard derselben ist dunkelrot gefärbt die Segelklappen ganz schwarz. Das Endocard des linken Ventrikels zeigt weniger Farbenveränderungen. Aus dem unteren Teil der Hohlvene entleert sich Blut, das ebenfalls Blasen enthält. — An den Nieren nichts Auffälliges, der in der Blase vorhandene Harn war eiweiss- und hämoglobinfrei. Sonst fand sich nichts auffällig Abnormes. — Sonderbar war der mikroskopische Befund einer untersuchten Blutprobe. In buntem Durcheinander zeigten sich mehr oder wenig normal aussehende nicht verklebte Blutkörperchen, dazwischen grössere und kleinere, braungefärbte Schlackenmassen, und ziemlich viel kleine, runde und grosse, stäbchenförmige Gebilde (Mikroorganismen). —

Dem 9150 gr. schweren Hunde mit einem ungefähren Blutgehalt von 704 gr. wurden 310 ccm. Blut, also ca. 3,38% des Körpergewichtes = 44% des Gesamtblutgehaltes entzogen, eine Menge, die meistens nicht tödlich zu sein pflegt. Auch war die Erholung nach der Blutentziehung zu auffällig, als dass man dieser die wesentliche Veranlassung zu dem Exitus zuschreiben könnte. Auch der eingeführten Menge der Infusionsflüssigkeit kann, mit den übrigen Versuchsergebnissen verglichen, keine tödliche Wirkung zugeschrieben werden. Dass bei dem Versuche Luft mit in das Gefässsystem gelangt sein könnte, ist nach der ganzen Versuchsanordnung mit Sicherheit auszuschliessen. Die einzige Möglichkeit ist die, dass sich in der 24 Stunden alten Lösung schon Fäulniskeime entwickelt hatten, die, in das Gefässsystem des Hundes übergeführt, den Tod herbeiführten.

6. Versuch: Junger, 4800 gr. schwerer, sehr

magerer Hund, anzunehmende Blutmenge 369 gr., mit einem ungefähren Hämoglobingehalt von 29,151 gr. Blutkörperchenzahl 5 820 000, Färbekraft (nach Fleischl bestimmt) 95 %.

Subcutane Morphiuminjection von 0,02 gr. Temperatur kurz vor dem Versuche, nachdem das Tier schon einige Zeit aufgespannt war, 37,5. Nach Entziehung von 145 gr. Blut aus der Art. cruralis werden 210 cbem. Lösung mit einem ungefähren Hämoglobingehalt von 7 gr. in die Vena cruralis langsam infundiert. Die Atmung wird während des Versuches etwas langsamer und tiefer, der Puls selten intermittierend. Temperatur nach dem Versuche 36,5. Der Hund erholt sich ziemlich bald, bleibt aber ruhig und sehr matt, so dass er auf den Hinterbeinen nicht stehen kann.

Entzogen wurden also 145 gr. Blut = 3,02 % des Körpergewichtes = 39,3 % des Gesamtblutgehaltes mit einem Hämoglobinverlust von mindestens 9,815 gr. Zugeführt wurden dafür 210 cbem. Lösung mit ca 7 gr. Hämoglobin.

Das Versuchstier ist vom folgenden Tage ab immer munter, zeigt nichts Auffälliges. Der Harn am nächsten Tage reagiert schwach alkalisch, ist dunkelbraun, nicht so intensiv schwarz, wie in Versuch 4, enthält ca. $\frac{1}{3}$ Volumen Albumen, giebt sehr deutliche Hämoglobin-, keine Gallenfarbstoffreaction; mikroskopisch zeigen sich Tripelphosphate, viele Blutkörperchenschatten, wenig Cylinder. — Die Hämoglobininurie sistiert am 4., die Albuminurie am 6. Tage. Temperatur am 2. Tage 39,6, am 3. 38,7. Die weiteren Temperaturergebnisse sind kaum zu verwerten, da der Hund sich die fortlaufende Catgutnaht an der Operationsstelle aufbiss, die Wunde infolgedessen platzte.

7. Versuch: Hund von 6500 gr. Gewicht mit einem Blutgehalt von ungefähr 500 gr. und einer entsprechenden Hämoglobinmenge von 48,5 gr. Zahl der Blutkörperchen pro cbem. 5 100 000, Hämoglobingehalt, mittelst des Fleischl'schen Hämometers bestimmt, 90 %.

$\frac{3}{4}$ Stunde nach einer Injection von 0,025 gr. Morphinum Puls 90, Respiration 36, Temperatur 37,8°.

Mittelst einer in die Art. cruralis eingeführten Kanüle werden langsam 190 ccm. Blut entzogen und gleichzeitig 200 gr. Lösung infundiert. Während der 15 Min. dauernden Infusion keine allarmierenden Symptome. Puls und Respiration verändern sich nicht so ausgiebig, wie bei den früheren Versuchen; die Pulsfrequenz steigt bis 115 pr. Min., Intermissionen selten, die Respiration bleibt mässig, tief und ruhig. Temperatur nach der Infusion 35,8°.

Der Blutverlust betrug also 190 ccm. = 2,9% des Körpergewichtes = 38% des Gesamtblutgehaltes. der Hämoglobinverlust über 15,66 gr.: infundiert wurden 200 ccm. Lösung mit ca. 7 gr. Hämoglobin.

Der Verlauf war ähnlich wie in dem vorigen Fall: Albuminurie bis zum 5. und 6., Hämoglobinurie bis zum 4. Tage. Im Harnsediment waren mässig viele Blutkörperchen, einige Blut- und Hämoglobineylinder. Temperaturen zwischen 38,4 und 39,1.

8. Versuch: Bei dem Hunde von Versuch 5 wurde festzustellen gesucht, ob und wie lange eine in das Gefäßsystem übergeführte Hämoglobininlösung, nach möglichst vollständiger Entzichung des Blutes, das Leben zu erhalten instande sei.

Das Tier wog damals 8000 gr., war augenblicklich gut genährt und hatte sich von dem damaligen Versuch recht gut erholt. Die anzunehmende Blutmenge (= $\frac{1}{13}$ des Körpergewichtes) betrug 615 ccm. Temperatur vor dem Versuch 37,5, Puls 76 pr. Min., Atmung 18. Der Versuch begann um 6⁰⁵ Uhr und dauerte bis 6⁵⁵ Uhr. In die Vena cruralis wurden während dieser Zeit 725 ccm. Hämoglobininlösung von 38 bis 39° aus einer Höhe von $\frac{1}{2}$ m. überführt. Gleichzeitig wurden aus der Art. cruralis 682 ccm. Flüssigkeit, also 67 cm. mehr als die anzunehmende Blutmenge betrug, entzogen. Unter dem Mikroskop wurden von Zeit zu Zeit Proben

des abfliessenden Blutes untersucht, um einigermaßen einen Anhaltspunkt für die Abnahme der roten Blutkörperchen zu haben. Die ersten Proben verhielten sich ganz normal, allmählich wurden die roten Blutkörperchen seltener, die Geldrollenbildung hörte auf; in der letzten Probe waren, um wenigstens einen ungefähren Vergleich zu geben, etwa die Hälfte bis $\frac{2}{3}$ der Blutkörperchenanzahl zu sehen, die man bei der Blutkörperchenzählung in der Zeizz'schen Zählkammer bei 200facher Verdünnung zu sehen pflegt, also jedenfalls nur noch ein sehr geringes Quantum. Das Tier verendete um 8 Uhr 15 Min., also 2 Stunden und 10 Min. nach Beginn und 1 Stunde 20 Min. nach Schluss der Operation. — Vor der letzteren waren 0,02 gr. Morphinum, nach derselben 0,01 gr. Kampferlösung subcutan appliciert. — Atmung und Puls waren während des ganzen Versuches bis 15 Min. vor dem Exitus ziemlich regelmässig, der Puls in den peripheren Arterien deutlich zu fühlen. Erst in der letzten Viertelstunde wurde die Atmung schnappend, der Puls intermittierend. Ausser einigen kurzen Zuckungen während der Operation traten keine Krämpfe oder sonstige auffallende Erscheinungen auf. — Die Temperatur sank constant bis 34,4. — Ueber Temperatur, Puls und Atmung wurden folgende Aufzeichnungen gemacht:

Uhr.	Puls.	Atmung.	Temperatur.
6 ⁰⁵	76	18	37,5
6 ¹⁵	112	16	—
6 ²⁵	62	16	—
6 ³⁰	104	17	—
6 ⁴⁰	140	—	—
6 ⁵⁵	140	12	34,8
7 ⁰⁵	152	11	—
7 ¹⁰	160	—	—
7 ³⁵	156	14	34,4
8 ⁰⁰	98 (interm.)	12	—
8 ¹⁵	Exitus.		

Bei der am nächsten Tage vorgenommenen Section zeigten sich keine sehr in die Augen springende Veränderungen. Die Muskulatur hatte ungefähr normalen Farbenton, die rechte Lunge war stark collabiert und sehr blass, die linke hatte etwas vermehrtes Volumen, war sehr saftreich und rotbraun pigmentiert. Das Herz war nicht contrahiert, sondern vollkommen schlaff; in seinen Höhlen keine Spur von Gerinseln, sondern nur eine rote bis rotbraune Flüssigkeit, die, unter dem Mikroskop untersucht, noch auffallend viele, nicht verklebte, in ihrer Gestalt meist gut erhaltene, rote Blutzellen enthielt. Die Zahl derselben betrug schätzungsweise wohl das 3fache der letzten, intra vitam entnommenen Probe. — Auch in den Gefäßen fanden sich nirgends Gerinsel. —

Die in diesem Versuche übergeführte Menge der Hämoglobinlösung betrug 725 gr., der anzunehmende Blutgehalt 615 chem., die entzogene Flüssigkeitsmenge 682 chem., so dass man annehmen kann, dass ca. 67 chem. der Infusionsflüssigkeit wieder mit abgeflossen sind, also ungefähr 650 chem. in dem Gefäßsystem des Versuchstieres zurückblieben. Diesem Quantum würde ein annähernder Hämoglobingehalt von 21,45 gr. zukommen. — Der Hund war selbstverständlich nach dem Versuche ausserordentlich collabiert, die Cornealreflexe waren aber erhalten, und das Tier schien bis kurz vor dem Tode ziemlich bei Besinnung zu sein, fixierte wenigstens auf Anrufen. — Ich glaube nicht, dass der minimale Rest der noch vorhandenen roten Blutkörperchen, auch bei Zufuhr eines entsprechenden Quantums indifferenten Kochsalzlösung, imstande gewesen wäre, das Leben selbst auf diese kurze Zeit zu erhalten, und möchte in diesem Fall der zugeführten Hämoglobinlösung einen positiven Effect nicht unbedingt absprechen.

9. Versuch: Um die Erscheinungen, die bei der Infusion einer Hämoglobinlösung auftraten, mit dem Effect einer Kochsalzinfusion vergleichen zu können,

entzog ich einem gesunden, 8150 gr. schweren Hunde 155 gr. Blut und infundierte dafür 200 cbcm. einer 0,6% Chlornatriumlösung. Bei dem Versuchstier traten keine auffälligen Symptome auf, speciell keine besonderen Temperaturerhöhungen und keine Anomalien des Harnes.

Zum Schlusse suchte ich noch die Frage zu erledigen, ob nicht während der Regenerationsperiode nach einer Blutentziehung sich eine wesentliche Differenz herausstellte, je nachdem Kochsalz- oder Hämoglobininlösung infundiert wurde. Leider war es mir nicht möglich, mir Versuchstiere zu verschaffen; bei denen Gewicht und Ernährungszustand, Blutkörperchen- und Hämoglobingehalt einigermaßen gleich gewesen wären, so dass die Ergebnisse der Versuche von vorne herein nicht unbedingt beweisend sein können. — Die Blutproben entnahm ich kleinen subcutanen Venen der Bauchgegend und der Schenkelbeuge.

10. Versuch: Junger, 3000 gr. schwerer Hund; anzunehmende Blutmenge 231 gr. mit einem entsprechenden Hämoglobingehalt von 22,407 gr.; letzterer mittelst des Fleischl'schen Hämometers bestimmt, betrug 87%. Blutkörperchenzahl 5 847 000. Diesem Versuchstier wurden 80 gr. = 2,6% des Körpergewichtes Blut entzogen; der Verlust an Hämoglobin betrug demnach, nach Bizzozero und Salvioli berechnet, ca. 6,50 gr. Zugeführt wurden 125 gr. einer concentrirteren Hämoglobininlösung mit ca. 6 gr. Hämoglobin. — Es trat Hämoglobinurie bis zum 3. Tage auf; im Harn war bis zum 5./6. Tage Albumen, relativ wenig rote Blutkörperchen, ziemlich viel Cylinder. Auch die Zuckerprobe war am 2. Tage positiv. Betreffs der Regeneration cf. untenstehende Tabelle.

11. Versuch: Einem 6500 gr. schweren Hunde wurden 140 gr. = 2,15% seines Körpergewichtes Blut entzogen und 200 gr. einer 0,6% Chlornatriumlösung infundiert. Hämoglobingehalt vor dem Versuche 70%, Blutkörperchenzahl 7 490 000. Im Harn zeigten

sich keine Veränderungen. — Die Regeneration in beiden vorliegenden Versuchen zeigt folgende Tabelle:

10. Versuch (Hämoglobininfusion).			11. Versuch (NaCl-infusion).		
Tag	Blutkpczhahl.	Hämoglobgeh.	Tag	Blutkpczhahl.	Hämoglobgeh.
1	5 837 000	87 %	1	7 490 000	70 %
2	4 800 000	70 %	2	5 120 000	56 %
3	5 690 000	67 %	4	5 680 000	59 %
5	5 900 000	72 %	6	5 262 000	48 %
6	6 130 000	87 %	8	6 970 000	61 %
7	5 972 000	90 %	10	7 500 000	65 %
			11	7 450 000	70 %

In Versuch 10 sank also der Hämoglobingehalt nicht so plötzlich, wie in 11; die Blutkörperchenzahl war am 5., der Hämoglobingehalt am 6. Tage regeneriert, letzterer war am nächsten Tage sogar über normal. In Versuch 11 wurden die Anfangszahlen erst am 10. resp. 11. Tage erreicht.

12. Versuch: Einem 6000 gr. schweren Hunde wurden 115 cbcm. = 1,9 % des Körpergewichtes Blut entzogen und 200 cbcm. Kochsalzlösung infundiert. Das Tier blieb wohl, die eintretenden Temperatursteigerungen rührten wohl von der Eiterung der Operationswunde her. Keine Veränderungen des Harns. Hämoglobingehalt 80 %, Blutkörperchenzahl 9 120 000.

13. Versuch: Einem 8000 gr. schweren, gesunden Hunde mit einer anzunehmenden Blutmenge von 615 gr., einem entsprechenden Hämoglobingehalt von 59,65 gr. (107 % nach Fleischl) werden 100 gr. Blut = 1,25 % des Körpergewichtes entzogen, und 125 gr. Hämoglobininlösung mit 6 gr. reinen Hämoglobins zugeführt. Normaler Blutkörperchengehalt 9 560 000 pr. cbmm. Im Harn traten Eiweiss, Hämoglobin und Blutkörperchen auf.

12. Versuch (NaCl-infusion).			13. Versuch (Hämoglobininfusion).		
Tag	Blutkpczhahl.	Hämoglobgeh.	Tag	Blutkpczhahl.	Hämoglobgeh.
1	9 120 000	80 %	1	9 560 000	107 %
2	7 620 000	62 %	2	7 530 000	95 %
4	9 025 000	76 %	3	8 240 000	92 %
5	9 720 000	79 %	4	9 124 000	104 %
6	9 540 000	83 %	5	9 500 000	110 %

Bei dem letzten Versuch mit Hämoglobinfusion wurden die Anfangszahlen am 5. resp. 4. bis 5. Tage erreicht, bei der entsprechenden Kochsalzinfusion am 4. bis 5. resp. 6. Tage.

Wenn es gestattet ist, aus vorstehenden Tabellen (Versuch 10 bis 13) einen Schluss zu ziehen, so scheint es, als ob bei der Zufuhr von Hämoglobinelösungen der Hämoglobingehalt nicht so plötzlich und nicht so stark sinkt, wie bei der Infusion einer physiologischen Kochsalzlösung; auch scheint die vollständige Regeneration sowohl im Verhältnis zur Zahl der Blutkörperchen desselben Objectes, als zur Hämoglobinregeneration des mit Kochsalz behandelten Tieres, um ein geringes beschleunigt.

Fassen wir die wichtigsten Ergebnisse der vorliegenden Versuche kurz zusammen:

Nach Überbringung einigermaßen erheblicher Mengen einer Lösung des Pfeuffer'schen Hämoglobinextractsyrups in das Gefäßsystem eines Hundes, und zwar regelmässig, wenn der Hämoglobingehalt 5 gr. übersteigt, treten, mehr oder weniger bald vorübergehend, Albuminurie, Hämaturie, Hämoglobinurie und Cylinder im Harn auf; die Temperatur ist in den nächsten Tagen nach der Operation wenig gesteigert. Diese Erscheinungen treten auch dann auf, wenn infolge Anämisierung grösserer Hämoglobinmangel im Blut vorhanden ist. — Infolge dessen ist dieses Präparat als therapeutischer Zusatz zu indifferenten Transfusionsflüssigkeiten nicht geeignet, zumal dasselbe keineswegs in Wasser vollkommen löslich ist, sondern noch eine wesentliche Menge unlöslicher, morphologischer Bestandteile, Überbleibsel des verwendeten Ochsenblutes enthält. — (Versuch 1—8).

Die unmittelbar nach jedem Versuch auftretenden

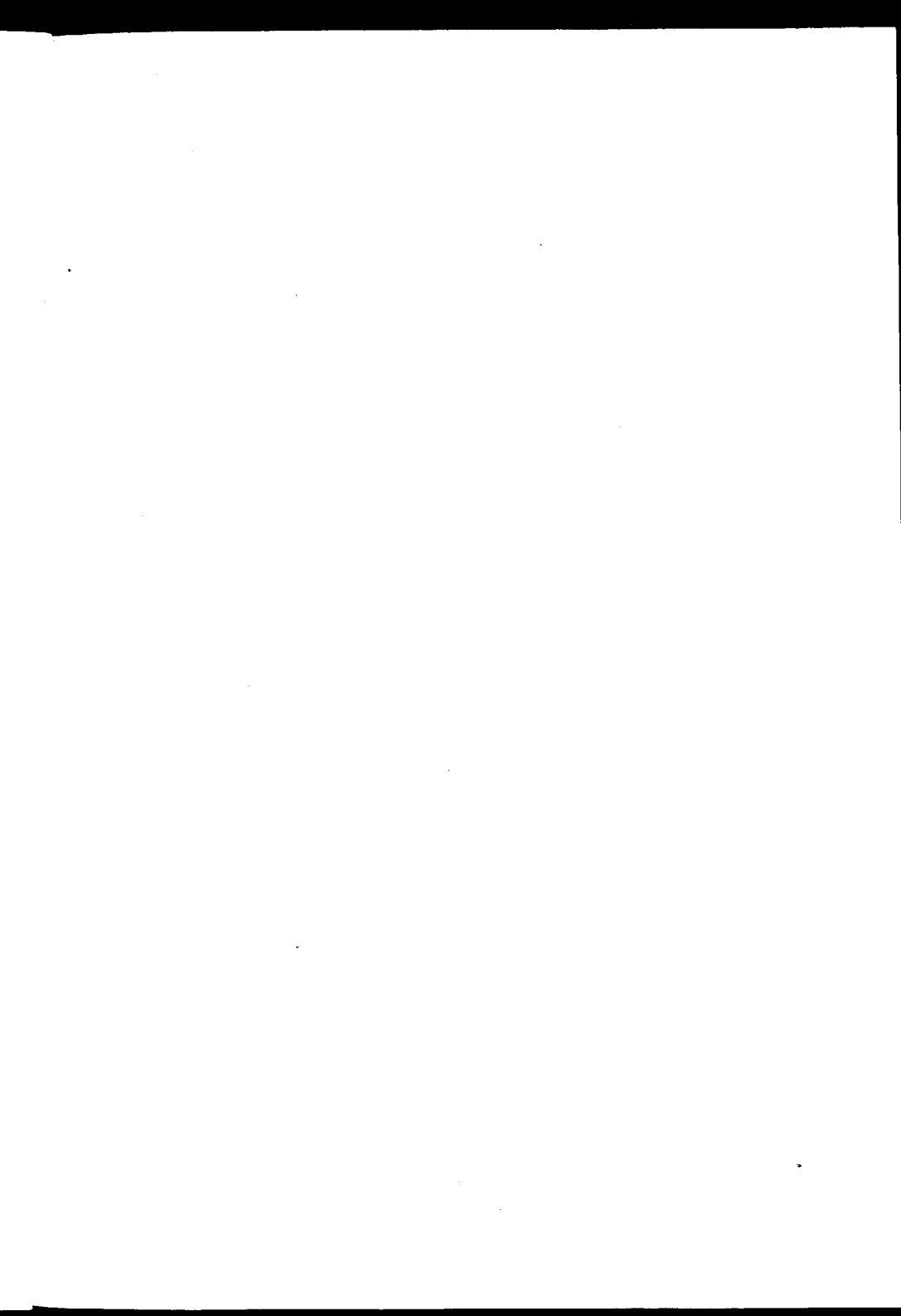
Temperaturabfälle waren wohl zum Teil durch das Operationsverfahren, Morphiumnarkose, Anämisierung und die durch die Fesselung bedingte Ruhe und grössere Verdunstungsfläche bedingt.

Dass Hämoglobin auch in Lösungen unter Umständen functionsfähig sein kann, erscheint nach dem Ergebnis des Versuches 8 nicht unwahrscheinlich; auch scheint der Hämoglobingehalt des Blutes nach einer Blutentziehung und nachfolgender Infusion einer Hämoglobinlösung einerseits nicht so rasch und tief zu sinken, anderseits sich schneller zu regenerieren, wie dies bei Kochsalzinfusionen der Fall ist. — (Versuch 10—13).

Jedenfalls hat Hämoglobin, in geeigneter Weise vorbereitet, nicht die verderbliche Wirkung, die die frisch hergestellten Präparate bei den ersten Versuchen mit Hämoglobininjectionen hervorriefen.

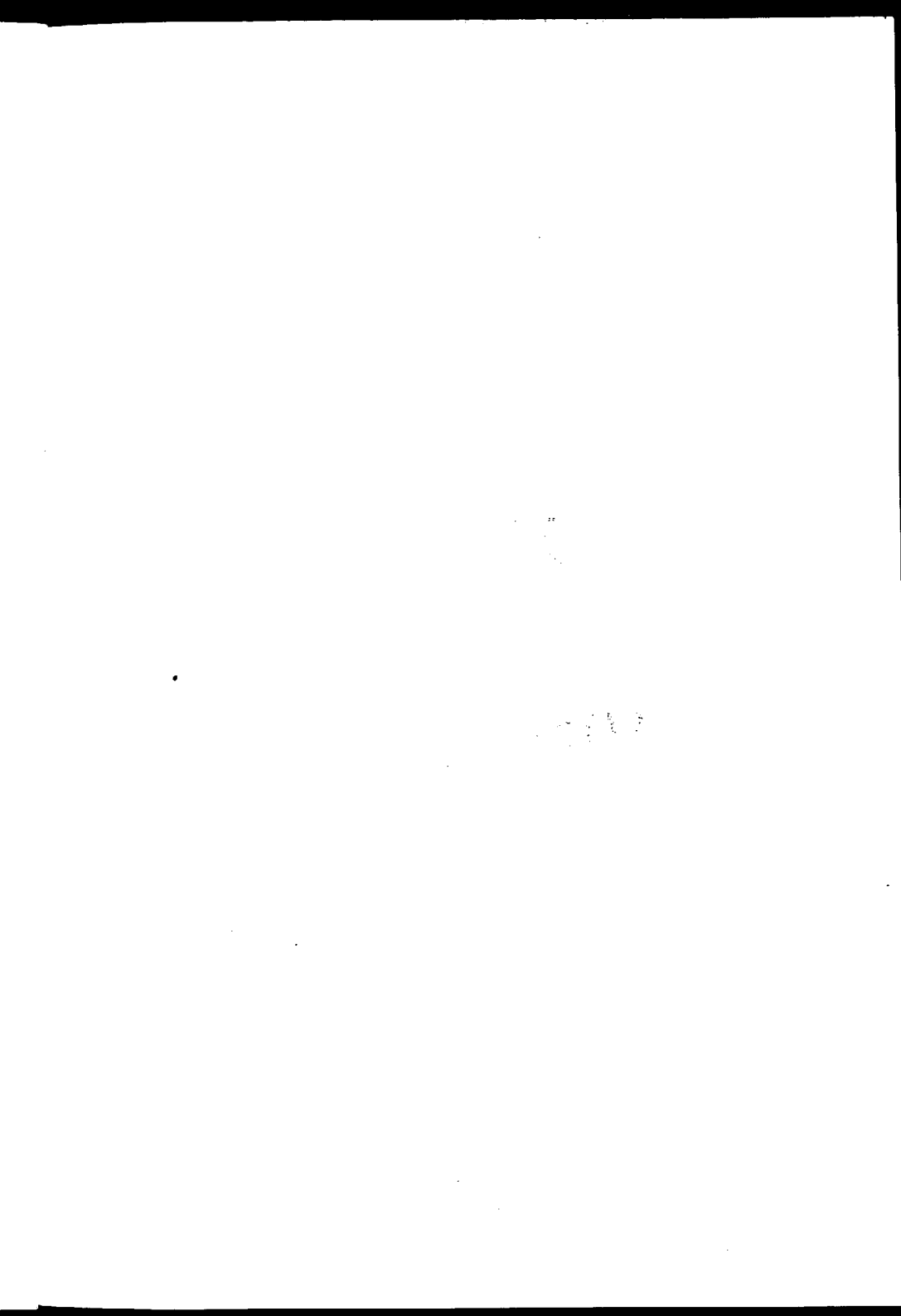
Die Ergebnisse der vorliegenden Versuche in Bezug auf die Folgeerscheinungen stehen ziemlich im Einklang mit den Resultaten, die Benczúr bei der subcutanen Anwendung des Hämoglobins hatte, widersprechen aber den Ergebnissen der Kuntzen'schen Experimente, der in seinem 6. Versuch 2,9 gr., im 7. 5,7 gr. Hämoglobin in die Vena jugularis eines Schweines brachte, und in keinem Fall Hämoglobinurie erhielt.







13370



230