



Ueber  
**Gelöstes Haemoglobin**  
im circulirenden Blute.

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

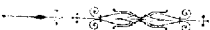
von

**Johannes Sachssendahl.**



Ordentliche Opponenten:

Prof. Dr. B. Koerber. — Prof. Dr. E. v. Wahl. — Prof. Dr. A. Schmidt.



Dorpat.

Druck von Schnakenburg's litho- und typographischer Anstalt.

1880.

Gedruckt mit Genehmigung der medicinischen Facultät.  
Dorpat, d. 26. Mai 1880.

Decan Boehm.

Nr. 179.

(L. S.)

Zur feierlichen  
**DOCTOR - PROMOTION**

des Herrn

**Johannes Sachssendahl,**

welche

Sonnabend, den 31. Mai 1880, Mittags um 12 Uhr,  
im grossen Hörsale der Kaiserlichen Universität

stattfinden wird,

laden ergebenst ein

Dorpat,  
im Mai 1880.

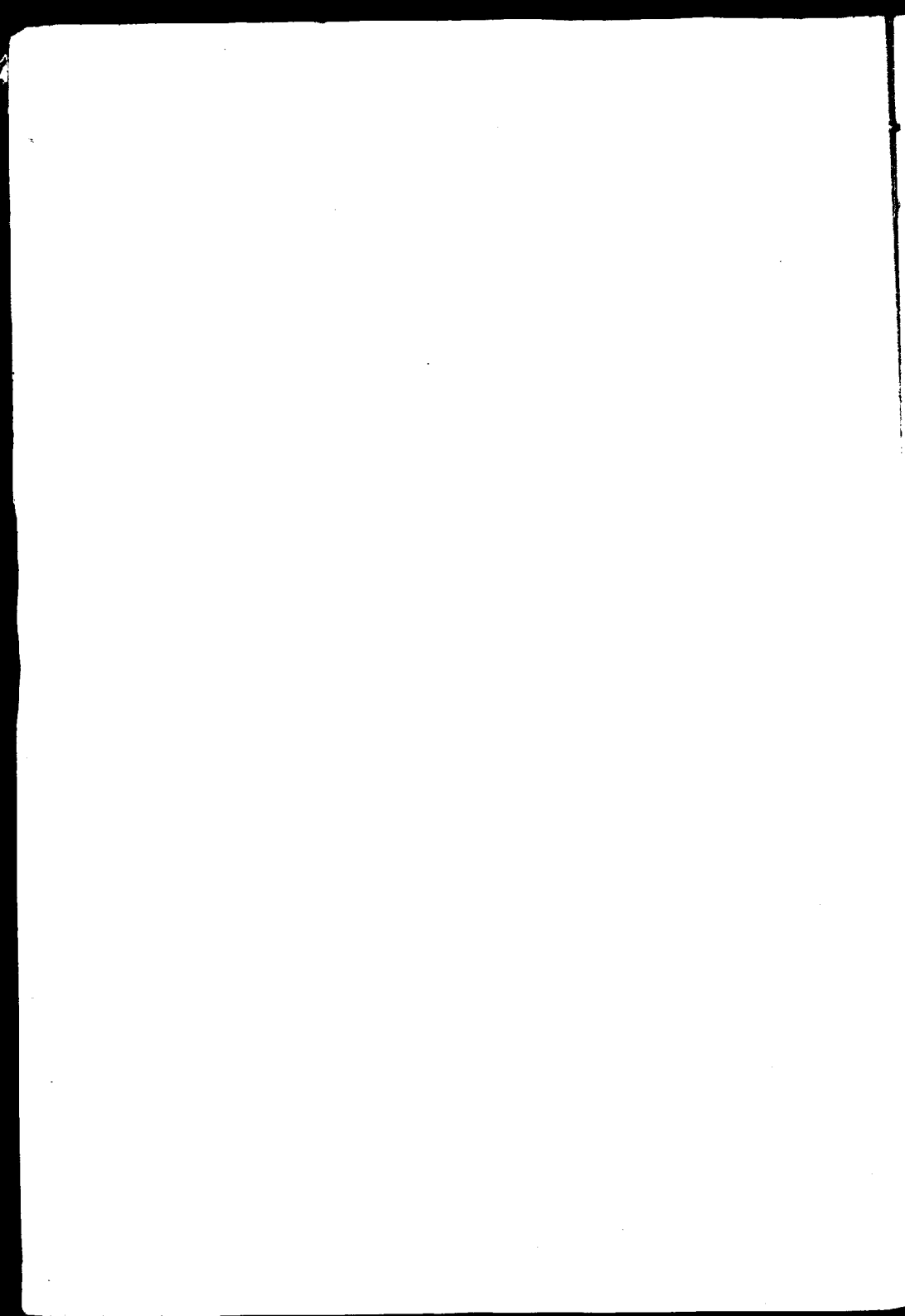
**Decan u. Mitglieder**  
der medicinischen Facultät.

Meinem hochverehrten Lehrer

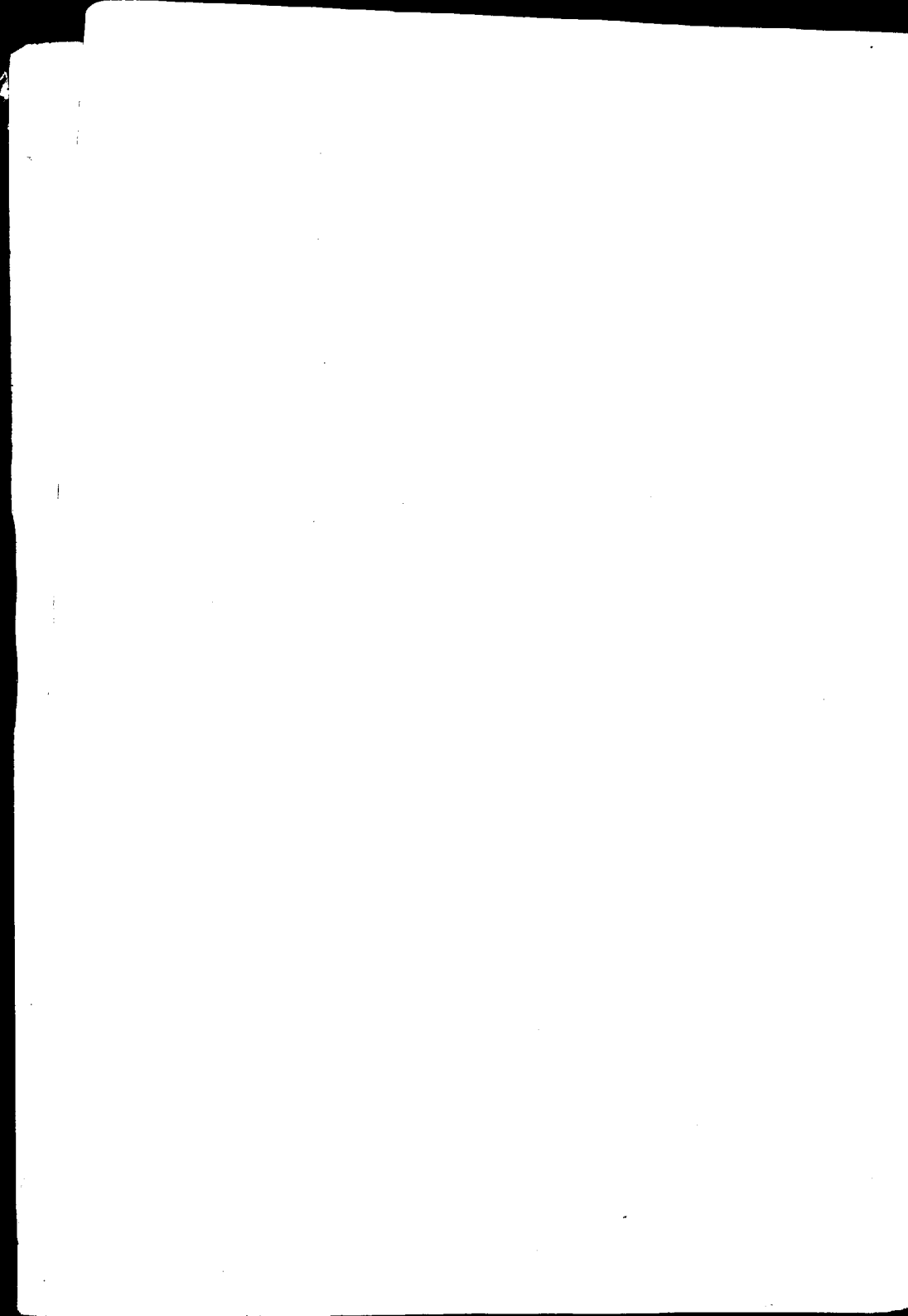
Herrn Professor Dr. A. Schmidt

hochachtungsvoll

gewidmet.



Meinem hochgeehrten Lehrer, Herrn Professor Dr. A. Schmidt, der mir bei meinen Arbeiten im hiesigen Physiologischen Laboratorium mit seinen reichen Erfahrungen auf diesem speciellen Gebiete der Physiologie zur Seite stand, danke ich für die Anregung und Unterstützung bei meiner Arbeit.



## I.

Die hohe Bedeutung, welche das Fibrinferment durch eine Reihe neuerer Arbeiten für Physiologie und Pathologie zu gewinnen scheint, veranlasste mich Prof. Alexander Schmidt um ein einschlägiges Thema für die von mir abzufassende Inauguralabhandlung zu bitten. Derselbe schlug mir vor in Anknüpfung an die bekannten Versuche von Naunyn und Francken die Wirkungen gelösten Haemoglobins im circulirenden Blute zum Gegenstande meiner Untersuchungen zu machen. Eine nochmalige Revision der in dieser Hinsicht beobachteten Thatsachen schien jetzt um so nothwendiger, als von mancher Seite eben der Umstand, dass gelöstes Haemoglobin im kreisenden Blute mächtige Thrombosen bewirkt, als Einwand gegen die specifische Bedeutung des Fibrinfermentes für die Faserstoffgerinnung erhoben worden ist, weil nach A. Schmidt's eigenen Beobachtungen die rothen Blutkörperchen kein Fibrinferment enthalten. —

Am Schlusse seiner ersten Abhandlung über das Fibrinferment wirft A. Schmidt bereits die Frage nach den Wirkungen auf, welche dasselbe allein oder in Verbindung mit Blutkörperchen oder Blutfarbstoff bei Injectionen in das Blut des lebenden Organismus ausüben würde, indem er zugleich auf die Beziehungen hinweist, in welche diese Frage abgesehen von ihrem wissenschaftlichen Interesse zur practischen Medicin tritt 1). — Die ersten Versuche mit Transfusionen von reinen Fibrinfermentlösungen wurden darauf im hiesigen physiologischen Institut von Jacowicki ausgeführt, der ausserdem noch die Unterschiede in der Wirkung injicirten fremdartigen und eigenartigen, sowie defibrinirten und ungeronnenen Blutes studirte. Seine Injectionen von Fibrinfermentlösungen hatten indess nicht den erwarteten Erfolg. Dafür aber constatirte er die wichtige That-

1) Pflüger's Archiv Bd. VI. 1872, pag. 538

sache, dass im lebenden Blute die Wirkungen des injicirten Fermentes paralytisch werden, und dass dasselbe allmählig ganz aus dem Blute verschwindet; ausserdem machte er zuerst die bestimmte Angabe, dass auch im lebenden Blute Spuren von Fibrinferment stets vorhanden sind. Die erste dieser beiden Beobachtungen Jacowicki's war insofern von Wichtigkeit, als sie die Erfolglosigkeit seiner Fermentinjectionen erklärte und zugleich einen Fingerzeig gab in Betreff einer wirksamen Anordnung seiner Versuche. Es kam jetzt offenbar nur darauf an, so mächtig wirkende, concentrirte Fermentlösungen darzustellen und zu benutzen, dass die Widerstände, über welche der Organismus gebietet, ihnen gegenüber ohnmächtig sich erweisen. —

In Hinsicht auf das Vorkommen von Fibrinferment im lebenden Blute äussert sich bald darauf A. Schmidt in einer Discussion mit Naunyn und zwar bei Gelegenheit seiner Arbeit über die Beziehung der Faserstoffgerinnung zu den körperlichen Elementen des Blutes folgendermassen: „Bei dem Umstande, dass im lebenden Organismus beträchtliche Widerstände gegen die Wirkungen des Fibrinfermentes gegeben sind, kann ich auch nichts gegen die Annahme von Naunyn einwenden, dass vielleicht auch während des Lebens kleine Mengen desselben stetig im Blute erzeugt und wieder zerstört werden, Quantitäten, welche sehr wohl bei der von mir angewendeten Darstellungsmethode durch die hierbei eintretenden Verluste auf ein unmerkliches Minimum reducirt werden können. Die Annahme eines geringen Gehaltes des kreisenden Blutes an Fibrinferment widerspricht keineswegs der Auffassung desselben als Ursache der Faserstoffgerinnung. Das Blut gerinnt, weil ausserhalb des Körpers eine plötzliche Vermehrung des Fibrinfermentes stattfindet bei Wegfall aller die Wirkung desselben hemmenden Vorrichtungen, es bleibt innerhalb des Körpers flüssig wegen relativen Mangels an Fibrinferment. Dass die Fermententwicklung im lebenden Körper, wenn sie stattfindet, innerhalb der ihr gestellten physiologischen Grenzen Schwankungen unterliegt, dass sie aber auch diese Grenzen überschreiten und pathologisch werden

kann, lässt sich wohl kaum bestreiten.“ Man sieht, A. Schmidt hielt damals die Jacowicki'sche Angabe noch nicht für bewiesen, aber keineswegs für unmöglich, und für ebenso möglich hielt er demgemäss, dass auch das Paraglobulin das andere Zerfallproduct der weissen Blutkörperchen in geringerer Menge bereits im circulirenden Blute präexistirt<sup>1)</sup>).

Der erste, welcher den Beweis lieferte, dass das Fibrin-ferment Thrombenbildungen im Gefässsystem veranlasst, war Armin Köhler in seiner bekannten, im hiesigen physiologischen Institut begonnenen, aber selbstständig fortgeführten Untersuchung. Freilich operirte er nicht mit reinen Fermentlösungen, sondern mit entfaserstofftem Blute („Fermentblut“); aber durch eine Reihe umsichtiger Controllversuche zeigte er, dass eben nur das Ferment das Wirksame in dem transfundirten Blute sein konnte. Er zeigte zugleich, dass der Erfolg nur bei hohem Fermentgehalt des letzteren eintritt, und henutzte deshalb fast nur ganz frisches noch körperwarmes Blut. Aber eben weil er seine reine Fermentlösung nicht wirksam genug herzustellen verstand, lieferten ihm diese keine, oder doch nur unbedeutende Resultate.

Armin Köhler war auch der erste, welcher der Idee Ausdruck gab, dass das Fibrinferment in einer Beziehung zu den Temperaturverhältnissen des Körpers resp. zum Fieber stehen könnte, und welcher bei seinen Untersuchungen mit reinen Fermentlösungen hierauf sein Augenmerk richtete. Er sagt in dieser Hinsicht auf S. 2 seiner Arbeit: „Abgesehen von Thrombosen in grossen Gefässen, die ich zu erzielen hoffte, glaubte ich vornehmlich auf etwa in capillären Gefässen stattfindende Thromben meine Aufmerksamkeit richten zu müssen; ausserdem aber auch auf alles das am Thiere, was in irgend-einer Weise eine Wirkung dieser in seiner Wirkungsweise ja noch ganz unbekanntes Stoffes anzeigen konnte; so auf die Temperaturverhältnisse nach der Injection. Es ist bekannt, dass recht häufig nach Transfusionen defibrinirten Blutes Schüttel-

1) l. c. p. 549 u. 550.

fröste, Kreuzschmerzen, Respirationsstörungen und Temperatursteigerungen beobachtet worden, Erscheinungen, die an fieberhafte Affectionen erinnern. Es scheint nicht unmöglich, dass das Ferment hieran Schuld sein kann; das Ferment ist ja unzweifelhaft Zerfallsproduct, es könnte ja als solches eine pyrogene Noxe darstellen.“ Aber so wenig A. Köhler's Fermentlösungen Thromben erzeugten, so wenig erzielte er mit ihnen ihrer schwachen Wirksamkeit wegen Temperatursteigerungen, und er kommt deshalb zum Schlusse, dass das Fibrinferment kein fiebererregender Stoff sei <sup>1)</sup>.

Später sprach v. Wahl die Ansicht aus, dass das aseptische Fieber Volkmanns durch Resorption des Fibrinfermentes aus dem in die Operationswunde ergossenen Blute bedingt sein könne und stützt diese Annahme durch den Hinweis auf die Coincidenz der Temperatursteigerung mit der Anwesenheit von theils geronnenem, theils flüssigem Blute in der Wunde. — Weiterhin gelang es Angerer in Würzburg experimentell nachzuweisen, dass die Resorption grösserer Mengen extravasirten Blutes febrile Temperaturen und eine Reihe von Störungen zur Folge hat, wie sie bisher nach Transfusionen von „Fermentblut“ zur Beobachtung gekommen sind, und endlich vermochte stud. Max Edelberg in einer bei A. Schmidt ausgeführten Untersuchung den Fibrinfermentlösungen eine so hohe Wirksamkeit zu verleihen, dass auch durch ihre Transfusion ausgedehnte Thrombosen in den Gefässen mit tödtlichem Erfolge und bei geringerem Grade der Wirksamkeit eine sehr charakteristische febrile Temperatursteigerung mit Erbrechen, blutigen Stühlen und dgl. herbeigeführt wurde. — An die Edelberg'sche Arbeit schliesst sich unmittelbar die von L. Birk an, über welche ich, da sie soeben erschienen ist, nicht zu referiren brauche. Ich bemerke hier nur noch, dass meine vorliegende Arbeit, obgleich sie nicht das Fibrinferment, sondern das Haemoglobin zu ihrem unmittelbaren Gegenstande hat, sich doch eng an die von Birk anschliesst. —

1) l. c. pag. 7.

## II.

Naunyn und Francken bezogen den tödtlichen Erfolg ihrer Versuche auf das Haemoglobin; da sie aber das defibrinirte Blut mit dem Serum zu ihren Versuchen benutzten, so erschien es zunächst auch möglich, dass das letztere Schuld an dem Erfolge sei, indem der Fermentgehalt desselben durch die Procedur des Gefrierens und Wiederaufthauens einen beträchtlichen Zuwachs erfährt, oder indem die Wirksamkeit desselben dadurch gesteigert wird.

Ich stellte mir nun auf die gewöhnliche Weise eine Lösung von Fibrinferment her, theilte sie in zwei Theile, liess den einen Theil zu wiederholten Malen gefrieren und wieder aufthauen und verglich alsdann die Wirksamkeit beider mit einander, indem ich sie mit verdünntem Salzplasma resp. mit einer proplastischen Flüssigkeit (filtrirter liquor pleurae vom Pferde) mischte. Statt der Fermentlösung benutzte ich ein anderes Mal auch spontan ausgepresstes Rinderserum. Aber weder die Fermentlösung noch das Blutserum hatten durch das Frieren und Wiederaufthauen irgend an Wirksamkeit zugenommen.

Es ist demnach nicht möglich, den tödtlichen Erfolg der Injection von Blut mit aufgelösten rothen Blutkörperchen auf das beigemengte fermenthaltige Serum zu beziehen, um so weniger, als Naunyn und Francken gezeigt haben, dass 1—2 Ccm. solchen Blutes hinreichen, um Kaninchen momentan zu tödten, während es doch bekannt ist, dass die Injection sehr grosser Mengen von Serum ohne Schaden vertragen wird. — Aber bei dieser Gelegenheit habe ich eine andere Beobachtung gemacht, welche mir der Mittheilung werth erscheint. Während nämlich der Vorgang des Gefrierens und Wiederaufthauens absolut keinen Einfluss hat auf die Wirksamkeit des freien Fibrinfermentes, wie es ihm Blutserum und in den künstlich nach der Methode von A. Schmidt dargestellten Lösungen dieses Stoffes enthalten ist, befördert eben dieser Vorgang den

Gerinnungsprocess selbst im eminentesten Masse, d. h. das Fibrin-ferment wirkt, nachdem man dasselbe hat gefrieren und wieder aufthauen lassen nicht stärker und nicht schwächer; lässt man aber eine Flüssigkeit, welche neben dem Fibrin-ferment das Gerinnungs-substrat enthält, welche also im Gerinnen begriffen ist, gefrieren und wieder aufthauen, so wird dadurch der Gerinnungsprocess, besonders bei Wiederholung der Manipulation, in hohem Grade befördert. Aber nicht bloss das. Die Untersuchungen von A. Schmidt haben gezeigt, dass die Mittel, welche den Fermentationsvorgang selbst in den die Fibrin-fermenten und das Ferment bereits enthaltenden Flüssigkeiten beschleunigen oder hemmen, wie die Wärme einer- die Kälte, schwefelsaure Magnesia andererseits, in ganz gleicher Weise auch den Zerfall der weissen Blutkörperchen und die damit zusammenhängende Erzeugung von Fibrin-ferment beeinflussen. Das gilt auch von der Procedur des Gefrierens und Wiederaufthauens. In fibrinogenen Flüssigkeiten, in welchen das Fibrin-ferment nicht präexistirt, wohl aber das Material, aus welchem dasselbe nebst dem Paraglobulin entsteht, d. h. die weissen Blutkörperchen, wie im Blutplasma,<sup>1)</sup> wird demnach durch Gefrieren- und Wiederaufthauen-lassen die Gerinnung colossal befördert und zwar aus einem doppelten Grunde, ein Mal wegen hierdurch bewirkter gewaltsamer Zerspaltung der weissen Blutkörperchen, und dann wegen der eben dadurch gesetzten Beschleunigung des Gerinnungsvorganges selbst.

Es ist leicht, sich von der Richtigkeit des Gesagten zu überzeugen. Man hebe von gekühltem Pferdeblutplasma, nachdem die rothen Blutkörperchen sich gesenkt, das von weissen Blutkörperchen getrübt Plasma ab und lasse dasselbe rasch gefrieren und wieder aufthauen, ohne jedoch die Temperatur weit über 0° ansteigen zu lassen, und wiederhole dann die Manipulation noch ein Mal. Schon beim erstmaligen Aufthauen sieht man häufig, dass die von dem Eisklumpen peripherisch abschmelzende Flüssigkeit viel klarer als früher erscheint und zugleich trotz der niederen Temperatur Faser-

1) Solche Flüssigkeiten bezeichnet A. Schmidt als proplastische.

stofflocken enthält; beim zweiten Auftauen gerinnt die Flüssigkeit während sie in ihrem Centrum noch den Eisblock enthält. Die abschmelzende und gerinnende Flüssigkeit ist ganz klar, der Eisklumpen schliesst die noch erhaltenen Leucocythen ein. Befühlt man diesen Klumpen von Zeit zu Zeit mit einem Glasstabe, so bemerkt man plötzlich, dass der Eisklumpen sich in einen Fibrin-klumpen verwandelt hat, scheinbar ohne vorangegangene Schmelzung. Die vom Eise eingeschlossenen farblosen Blutkörperchen zerfallen und bilden Fasserstoff im Momente der Schmelzung, also bei 0°. Unter dem Mikroskop, erscheint die Masse als aus zusammengeschweissten Zellendetritus und noch erhaltenen weissen Blutkörperchen bestehend. Nicht immer beobachtet man eine so exquisite Wirkung des Gefrierens und Wiederauftauens. Es kommt auch vor, dass das so behandelte Plasma erst nach vollkommener Schmelzung des Eises gerinnt, aber die Gerinnung erfolgt dann immer bei einer weit niederen Temperatur, als in dem dem Gefrieren und Wiederauftauen nicht unterworfenen Plasma.

Ich filtrirte das auf 0° gekühlte Pferdeblutplasma nach den Angaben von A. Schmidt durch ein mehrfaches Filtrum von gutem Papier und erhielt ein vollkommen klares, vollständig körperchenfreies Filtrat. Da der Zerfall der weissen Blutkörperchen durch Abkühlen nicht vollkommen gehindert werden kann, so enthält ein solches Filtrat stets neben der fibrinogenen Substanz auch bereits Spuren von Fibrinferment nebst mehr oder weniger Paraglobulin. Hier konnte von einer vermehrten Fermentbildung durch beschleunigten Zerfall von farblosen Blutzellen nicht die Rede sein, sondern nur von einer Potenzirung der Wirkung des bereits gebildeten Fermentes, und in der That trat auch hier die Gerinnung während des Auftauens, also bei sehr niedriger Temperatur, ein, obgleich viel schwächer und unergiebig als bei Gegenwart der weissen Blutkörperchen. Es hat mir bis jetzt leider an der Zeit gefehlt, um die Wirkung des Gefrierens und Wiederauftauens auch an künstlich hergestellten, körperchenfreien, Gerinnungsmischungen zu studiren; ich zweifle jedoch nicht an dem Erfolge. Aber ich fand

auch, wie A. Schmidt, dass das filtrirte Plasma viel weniger Fibrin lieferte, als das natürliche, zellenhaltige. Dieser Defect konnte aber durch Auflösung von Paraglobulin im filtrirten Plasma compensirt und sogar übercompensirt werden, zum Beweise, dass er nicht durch einen relativen Mangel an fibrinogener Substanz, sondern vielmehr an Paraglobulin bedingt war. Der Fibrindefect betrug über 30%.

A. Schmidt warnt bereits in seiner 1875 erschienenen Arbeit über die Beziehung der Faserstoffgerinnung zu den körperlichen Elementen des Blutes (Pfl. Arch. Band XI p. 531) vor einem allzu-energischem Vorgehen beim Abkühlen des Blutes, weil nur zu leicht die äusseren Blutschichten gefrieren, während die Temperatur der inneren noch über 0° steht und weil die Folge davon Auflösung der rothen Blutkörperchen ist und „unaufhaltsame Gerinnung beim Wiederaufthauen, letzteres vielleicht mitbedingt durch eine durch das Gefrieren und Wiederaufthauen bewirkte Sprengung der weissen Blutkörperchen“.

Den gleichen Erfolg wie durch das Gefrieren- und Aufthauenlassen erzielte ich durch das Schütteln sowohl des natürlichen, als des filtrirten Plasma mit kleinen Mengen Aether, wobei ich zugleich daran erinnere, dass A. Schmidt bereits in seiner ersten Arbeit über die Faserstoffgerinnung angiebt, dass in seinen künstlichen Gerinnungsmischungen durch Zusatz von geringen Mengen Aether der Process beschleunigt wird. Also die Aetherwirkung bezieht sich sowohl auf die farblosen Blutkörperchen, als auch auf den Vorgang der Fermentation selbst. Durch einen Zufall erhielt ich eine sehr voluminöse, an farblosen Elementen ausserordentlich reiche Pleuraflüssigkeit von einem Pferde, über welches ich nur in Erfahrung gebracht, dass es an einem Lungenleiden gelitten hatte. Diese Flüssigkeit begann erst nach achttägigem Stehen unbedeutende Mengen von Faserstoff auszuschcheiden. Sie gerann aber schnell und schon bei niederer Temperatur, nachdem ich sie zwei Mal nach einander hatte gefrieren und wiederaufthauen lassen, ebenso beim Schütteln mit etwas Aether. Das Filtriren dieser Flüssigkeit

ging schon bei circa 5—6° C. vortreflich von Statten, aber auf das Filtrat übte weder Gefrieren und Aufthauen eine deutliche Wirkung aus noch Zusatz von Aether, offenbar weil wegen völligen Mangels an Fibrinferment auch überhaupt keine Fermentation eintreten konnte. Fünf Tage später trat der Einfluss des Gefrierens und Aufthauens resp. des Aethers bei der nicht filtrirten Flüssigkeit nicht mehr so deutlich hervor, wie ganz zu Anfange, dagegen aber trat er jetzt bei der filtrirten Flüssigkeit zu Tage. Es war also in der Zwischenzeit bereits ein Theil der farblosen Elemente zerfallen, und dadurch Fibrinferment und Paraglobulin in die Flüssigkeit übergegangen.

Worauf beruht es, dass dieser Zerfall der farblosen Elemente, der im Blutplasma so schnell und in einer kaum aufzuhaltenden Weise geschieht, in denen der Transsudate eine tage- und selbst wochenlange Dauer beansprucht? — Ist es nicht deutlich, dass die in beiden Flüssigkeiten vorkommenden Körperchen entweder in gewisser Hinsicht verschiedene Dinge sind, oder dass sie sich unter verschiedenen äusseren Bedingungen befinden, mag es sich nun um Einflüsse handeln, welche in den Traussudaten den Zerfall der farblosen Elemente hinhalten, oder um solche, welche ihn im Blute beschleunigen.

Von der Ueberzeugung ausgehend, dass die wenigen farblosen Elemente, welche wir nach beendeter Gerinnung noch im Blute vorfinden, uns keinen Massstab abgeben können für ihre Menge im circulirenden Blute, suchte ich mir eine Vorstellung über diese Menge zu verschaffen durch Bestimmung des Gesamtrückstandes vom natürlichen und vom kalt filtrirten Pferdeblutplasma. Ich erhielt für ersteres 8,486 und für letzteres 8,123 Gewichtsprocent. Die Differenz beträgt demnach 0,363%. Diese Zahl ist aber offenbar noch ein zu kleiner Ausdruck für den Rückstand der farblosen Körperchen, weil der Mangel derselben in einem gegebenen Gewicht filtrirten Plasma's natürlich durch ein Plus an den übrigen gelösten Serumbestandtheilen mehr oder weniger wieder verdeckt wird. Nehmen wir aber die Zahl 0,363 als genauen Ausdruck für

den Rückstand der farblosen Elemente dieses Blutes an, so beträgt dieser Rückstand nicht den dreihundertsten, sondern ungefähr den dreissigsten Theil des Rückstandes der rothen Blutkörperchen (den letzteren wie gewöhnlich zu c. 12<sup>o</sup>/<sub>100</sub> des Blutes gerechnet): Und nun bedenke man, dass das specifische Gewicht dieser Körperchen viel geringer ist, als das der rothen, nur um weniges grösser als das der Blutflüssigkeit, wie man an ihrer langsamen Senkung in der letzteren bemerken kann.

Die Menge der farblosen Blutkörperchen im Pferdeblutplasma ist so gross, dass sie sogar das specifische Gewicht desselben in merkbarer Weise beeinflusst. Ich bestimmte dasselbe zu 1027,8 im natürlichen und zu 1027,6 im filtrirten Plasma. Ein anderes Mal benutzte ich zu einer solchen Bestimmung Plasma, welches durch Auffangen von 3 Theilen Blut in 1 Theil gesättigter schwefelsaurer Magnesialösung erhalten war; solches Plasma filtrirt auch bei gewöhnlicher Temperatur ganz klar; das specifische Gewicht des salzhaltigen nicht filtrirten Plasma betrug 1072,35 und das des filtrirten 1072,23.

Ich stellte ferner auch zwei Rückstandsbestimmungen mit der so eben erwähnten Pleuraflüssigkeit an, welche, wie ich ausdrücklich hervorhebe, neben dicht gedrängten farblosen Elementen auch sehr vereinzelt rothe enthielt. Die Resultate beider Bestimmungen stelle ich nachstehend zusammen. Die Zahlen bedeuten Gewichtsprocente.

Rückstand der nicht filtrirten Flüssigkeit	Rückstand der filtrirten Flüssigkeit	Differenz.
I. 6,674	6,101	0,573
II. 6,690	6,097	0,593
Mittel 6,682	6,099	0,583

Die Bestimmungen des specifischen Gewichtes unterliess ich damals leider.

Es ist klar, dass der Erfolg der Versuche von Naunyn und Francken nicht darauf bezogen werden kann, dass die Manipula-

tion des Gefrierens und Wiederaufthauens auf das ihren Injectionsflüssigkeiten beigemengte Blutserum resp. das in demselben enthaltene Ferment irgend einen verändernden, potenzirenden Einfluss ausübt, denn sie liessen das Blut gefrieren, nachdem sie es auf die gewöhnliche Weise schon defibrinirt hatten; und freies Fibrinferment an und für sich wird durch jene Manipulation gar nicht beeinflusst. Dass durch Zerstörung der im defibrinirten Blute noch befindlichen Elemente der Fermentgehalt des Serums vermehrt werden kann, lässt sich theoretisch wohl annehmen, aber dieser Zuwachs kommt bei der geringen Anzahl dieser Elemente wohl kaum in Betracht;<sup>1)</sup> besonders wenn man bedenkt wie klein die Blutquantitäten waren, welche in jenen Versuchen momentan tödtlich wirkten und wie grosse Volumina äusserst concentrirter Fermentlösungen andererseits Edelberg und Birk anwenden mussten, um den gleichen Erfolg, ja um auch nur eine ausgeprägte Temperatursteigerung herbeizuführen. Es bleibt demnach nur übrig die tödtliche Wirkung jener Transfusionen auf das Haemoglobin zu beziehen, wie auch Naunyn und Francken es gethan haben.

Bei Gelegenheit der eben angeführten Versuche habe ich noch einige weitere Resultate ermittelt, die ich hier, da ich später auf sie zurückkommen werde, zusammenstellen will.

1. Durch die Gerinnung selbst wird die Wirksamkeit des Fibrinfermentes in hohem Grade abgeschwächt, resp. ein grosser Theil desselben unterliegt einer Zerstörung. Stellt man sich z. B. eine Gerinnungsmischung her, indem man eine künstliche Fermentlösung, oder Blutserum zu gleichen Theilen mit einer gerinnbaren Flüssigkeit mischt, wartet die Gerinnung ab, entfernt den Faserstoff und vergleicht die Wirksamkeit der zurückbleibenden Flüssigkeit mit der des Serums oder der Fermentlösung, nachdem man dieselbe natürlich mit dem gleichen Volumen Wasser verdünnt hat,

---

1) Rinderserum, welches durch rothe und die gewöhnliche Menge von farblosen Elementen trüb erschien, klärte sich nach wiederholtem Gefrieren- und Aufthauenlassen zwar um etwas auf, wirkte aber auf gerinnbare Flüssigkeiten nicht bemerkbar stärker als früher.

so findet man eine sehr auffallende Differenz zu Gunsten der letzteren, so zwar, dass dieselbe in meinen Versuchen nicht selten 2—5 Mal schneller wirkten als die erstere. Denselben Unterschied beobachtet man, wenn man jenes Serum zweiter Ordnung und ebenso das ursprüngliche Serum mit Alcohol fällt, und dann wie gewöhnlich sich aus dem Coagulum die bezüglichen Fermentlösungen herstellt, und deren Wirksamkeit prüft. Hieraus geht hervor, dass schon bei der spontanen Blutgerinnung ein grosser Theil des Fibrinfermentes, das aus den farblosen Elementen während der Gerinnung entsteht, verbraucht oder unwirksam gemacht wird.

2. Alles was den Gerinnungsvorgang beschleunigt, was demnach also auch den Zerfall der farblosen Elemente befördert, steigert auch jenen Verbrauch und vermehrt die relative Unwirksamkeit der zurückbleibenden Flüssigkeit. Dieses zeigt sich, wie A. Schmidt schon lange gefunden, an dem durch Schlagen und Peitschen defibrinirten Blute im Unterschiede vom ausgepressten; ebenso macht es nach der Angabe desselben Forschers für die Wirksamkeit des Blutserums einen Unterschied aus, ob die spontane Gerinnung bei Zimmertemperatur stattfand, oder ob sie durch Anwendung einer Wärme von 35° beschleunigt wurde, ein Unterschied, der sehr deutlich am Pferdeblutplasma zu beobachten ist. Nichts beschleunigt aber die Gerinnung in so hohem Masse, als der Uebergang aus dem gefrorenen in den tropfbar flüssigen Zustand, und eben deshalb fand ich hier nach beendeter Gerinnung das Serum stets fast unwirksam, sofern dieselbe wirklich vollkommen beendet war; es ist in dieser Beziehung zu bemerken, dass häufig Nachschübe von Faserstoff vorkommen, die man abwarten muss, was zuweilen einige Stunden erfordert. — Was das Haemoglobin anbetrifft, welches bekanntlich in so hohem Grade die Faserstoffgerinnung beschleunigt, so komme ich auf dasselbe zurück. —

Ich wende mich nun wiederum zu den Versuchen von Naunyn und Francken. In denselben konnte demnach nur das Haemoglobin das tödtlich Wirkende sein und nicht das beigemengte Serum

durch seinen Fermentgehalt. Andererseits beruhte aber eben diese tödtliche Wirkung auf der Herbeiführung grossartiger Gerinnungen im Gefässsystem, was wiederum die Anwesenheit von Fibrinferment voraussetzt, und zunächst sehr grosser Mengen, da der Organismus geringere Quantitäten leicht bewältigt, Zur Erklärung scheinen sich mir nur folgende drei Möglichkeiten darzubieten:

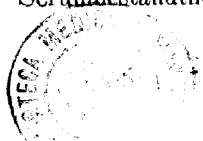
1. Entweder das aufgelöste Haemoglobin bewirkt im Körper einen Massenzerfall der farblosen Elemente und damit eine Massenerzeugung des Fermentes.

2. Oder das Haemoglobin potenzirt die Wirksamkeit der zufolge Jakowicki und Birk im circulirenden Blute stets vorkommenden geringen Fermentmengen in solchem Masse, dass Thrombenbildung die Folge ist.

3. Oder endlich es geschieht beides zugleich. — Bevor ich es versuchte diese Möglichkeiten experimentell zu prüfen, hielt ich es für nöthig noch einige das Haemoglobin betreffende Vorfragen zu entscheiden.

Bekanntlich giebt A. Schmidt von dem Blutfarbstoff an, dass sich dasselbe an sich vollkommen indifferent gegen das Gerinnungssubstrat verhält, dass es aber, sobald zu dem letzteren das Fibrinferment hinzukommt, die nun eintretende Fermentation durch Contact in hohem Grade beschleunigt. Diese Eigenschaft soll das Hämoglobin bei längerem Stehen an der Luft besonders in verdünnten Lösungen und bei ausgedehnter Berührung mit der Luft allmählig verlieren, ebenso dadurch, dass dasselbe krystallinisch gemacht wird. Dass in dieser Hinsicht unwirksam gewordene Haemoglobin zersetzt das Wasserstoff-superoxyd kaum noch, wird aber durch dasselbe bis zur Entfärbung oxydirt, während das ursprüngliche Haemoglobin das Wasserstoff-superoxyd mächtig katalysirt ohne von ihm im mindesten angegriffen zu werden. Aus leicht begreiflichen Gründen muss die Wasserstoff-superoxydlösung bei diesen Versuchen durchaus neutral reagiren.

Es kam mir bei Wiederholung dieser Versuche natürlich vor Allem darauf an eine möglichst reine von Serumbestandtheilen,



namentlich von beigemengtem Fibrinferment befreite Blutfarbstofflösung zu erhalten. Wegen der enormen Senkungsfähigkeit seiner Blutkörperchen erreicht man dieses Ziel am besten beim Pferdeblut. Ich verfuhr stets folgendermassen:

Das Pferdeblut wurde am Morgen in einem von Eiswasser umgebenen Gefässe aufgefangen, nach einigen Stunden das Plasma möglichst vollständig abgehoben, das Gefäss mit den Blutkörperchen herausgehoben, zur Herbeiführung einer vollständig ablaufenden Gerinnung bis zum Abend der Zimmertemperatur ausgesetzt und zur Nacht an einen kühlen Ort gestellt. Am folgenden Morgen wurde der rothe Kuchen in Leinwand ausgepresst und das Durchgetretene 2–3 Stunden lang centrifugirt. Hierbei fand jedes Mal noch eine weitere Sonderung von Blutkörperchen und Serum statt, welches letztere vorsichtig entfernt wurde. Die zum Versuch nothwendige Quantität Blutkörperchen hob ich dann durch eine Pipette heraus, mit welcher ich bei verschlossenem oberen Ende bis auf den Boden des Gefässes tauchte. Die Masse war hier so schwerflüssig, dass ich nur mit einer gewissen Kraftanstrengung die Pipette füllen konnte.

Es ist nun leicht sich von der gerinnungsbeschleunigenden Wirksamkeit der Blutkörperchen zu überzeugen, und ebenso von ihrer Unwirksamkeit bei Mangel des Fibrinfermentes. Die Beschleunigung sieht man, wenn man in ein Gemisch von etwa 2 Ccm. Pferde- oder Rinderserum mit 2 Ccm. einer fibrinogenen Flüssigkeit einige Tropfen jener Masse bringt, durch Schütteln darin vertheilt und nun die Gerinnungszeit mit derjenigen einer ganz gleich zusammengesetzten aber nicht mit einem Zusatz von Blutkörperchen versehenen Mischung vergleicht. Zusatz von Blutkörperchen allein zur fibrinogenen Flüssigkeit bleibt ganz ohne Erfolg. — Da diese Versuche mit eiweissreichen Flüssigkeiten,<sup>1)</sup> in welchen die Blutkörperchen sich nicht auflösten, gemacht wurden, so folgt, dass schon das in den Blutkörperchen eingeschlossene Haemoglobin

2) Zu den im Texte angeführten Versuchen benutzte ich die oben erwähnte sehr eiweissreiche Pleuraflüssigkeit vom Pferde.

gerinnungsbeschleunigend wirkt. Ich verdünnte nun ein kleines Quantum der centrifugirten Masse mit dem gleichen Volumen Wasser, wodurch der grösste Theil der Blutkörperchen aufgelöst wurde, und brachte hiervon 1 Ccm. zu 4 Ccm. des obigen Gerinnungsgemisches. Zum Vergleich brachte ich zu anderen 4 Ccm. dieses Gemisches zuerst  $\frac{1}{2}$  Ccm. Wasser und dann erst  $\frac{1}{2}$  Ccm. Blutkörperchen; der Unterschied bestand darin, dass dieselbe in dieser Mischung nicht aufgelöst wurden. Ich fand, dass die Mischung mit aufgelösten Blutkörperchen beträchtlich schneller gerann, als die mit erhaltenen. Aufgelöstes Haemoglobin wirkt also energischer gerinnungsbeschleunigend, als das in den Blutkörperchen eingeschlossene.

Ferner fand ich, dass ausgepresste und centrifugirte Rinderblutkörperchen wiederum viel stärker wirkten, als die ebenso behandelten Pferdeblutkörperchen. Demnach habe ich mich nur an die Pferdeblutkörperchen gehalten, weil dieselben ihres hohen specifischen Gewichtes wegen viel leichter rein darzustellen sind, als die Rinderblutkörperchen. Das ausgepresste Rinderblut musste sehr lange centrifugirt werden, um auch nur annähernd eine so vollkommene Trennung von Blutkörperchen und Serum zu bewirken, wie ich sie beim Pferdeblut erzielte. Dadurch wären aber meine Versuche, da die Centrifuge im hiesigen physiologischen Institut durch Menschenkraft getrieben wird, zu kostspielig geworden. Es kam mir ja auch zunächst nicht auf die Quantität, sondern auf die Qualität der Haemoglobinwirkung an.

In Ermangelung einer natürlichen fibrinogenen Flüssigkeit benutzte ich die Schmid'sche Reactionsflüssigkeit, gewonnen durch Auffangen von 3 Theilen Pferdeblut in einem Theil gesättigter Lösung von  $\text{MgSO}_4$ , Abheben des Plasma, Trocknen im Vacuum über Schwefelsäure und Auflösen einer gewogenen Menge des gepulverten Rückstandes in 7 Theilen Wasser. Eine solche Lösung mit 8 Theilen Wasser verdünnt bleibt durchaus flüssig; eine Fermentlösung aber macht sie gerinnen und je nachdem man mehr oder weniger von dem zuzusetzenden Wasser durch

die Fermentlösung ersetzt und je nach der Wirksamkeit der letzteren lässt sich die Wirkung beliebig abstufen. Im Allgemeinen gerinnt eine solche Flüssigkeit bedeutend leichter, als die Transsudate, deren Gerinnbarkeit man übrigens durch Abstumpfung ihrer oft sehr beträchtlichen Alcalescenz bedeutend erhöhen kann. Auch an solchen Flüssigkeiten lässt sich die beschleunigende Wirksamkeit des Haemoglobins demonstrieren; es ist aber rathsam, wie auch A. Schmidt mehrfach hervorhebt, hier nur kleine Fermentmengen anzuwenden, weil sonst die Gerinnung an sich zu rasch abläuft, als dass die Beschleunigung durch das Haemoglobin deutlich wahrnehmbar werden könnte. Bei diesen Versuchen zeigte sich dann auch, dass, wie nicht anders zu erwarten war, auch die centrifugirten Pferdeblutkörperchen Spuren von Serum, also auch von Fibrinferment anhafteten, aber eben nur Spuren. Zu diesen mit dem Salzplasma angestellten Versuchen verdünnte ich die centrifugirten Blutkörperchen mit 2 Volumen Wasser, wobei sie sich vollkommen auflösten. Eine schwachwirkende Fermentlösung gewann ich durch Extrahiren von Fermentpulver (aus Rinderblutserum gewonnen) mit 8 Theilen Wasser und Verdünnen des Filtrates mit wiederum 75 Theilen Wasser. Man kann sich nun natürlich sehr verschieden zusammengesetzte Gerinnungsmischungen herstellen; ich erwählte die in dem nachfolgenden, beispielsweise angeführten Versuch, angegebenen Verhältnisse. — Probe I, 4 Ccm. der obigen verdünnten Fermentlösung und 4 Ccm. Wasser. Probe II, 4 Ccm. Fermentlösung und 4 Ccm. Haemoglobinlösung. Probe III, 4 Ccm. Haemoglobinlösung und 4 Ccm. Wasser. Jede Probe hatte demnach ein Volumen von 8 Ccm. und zu jeder wurde 1 Ccm. Salzplasma gesetzt. Die Gerinnung erfolgte im Probe I in 120, im Probe II in 40 Minuten. In Probe III war nach achtstündiger Beobachtung nichts zu bemerken, erst am folgenden Morgen war die Gerinnung und zwar in unvollkommener Weise eingetreten.

Man sieht auch hier die beschleunigende Wirkung des Haemoglobins und zugleich seine Unwirksamkeit an sich. Die schwache fermentative Wirkung, die in Probe III noch hervortrat, ist offenbar

nur auf das den Blutkörperchen noch anhaftende Serum zu beziehen. Dieses minimale Plus an Ferment zu der in Probe I enthaltenen Fermentmenge hinzuaddirt, könnte unmöglich die in Probe II hervortretende Beschleunigung der Gerinnung um das dreifache bewirken, d. h. die Gerinnungszeit von 120 auf 40 Minuten abkürzen.

Im Laboratorium befand sich noch ein Vorrath von getrocknetem Alcoholrückstande aus Rinderserum, welches von Edelberg zu seinen Versuchen benutzt worden war. Es hatte sich dabei, um eine tödtlichwirkende Fermentlösung zu erhalten, als nothwendig herausgestellt den pulverisirten Rückstand höchstens mit 8 Theilen Wasser zu extrahiren, und auch dann konnte man wegen der verschiedenen Prädispositionen der Thiere nicht mit Sicherheit auf eine solche Wirkung rechnen. Ich extrahirte nun ein gewogenes Quantum dieses Rückstandes mit 8 Theilen Wasser, brachte vom Filtrat nun 1 Ccm. zu 7 Ccm. Wasser und fügte 1 Ccm. Salzplasma hinzu. Die Gerinnung erfolgte nach einer halben Minute. Vergleicht man nun diesen Erfolg mit dem in Probe III, bedenkt man ferner, dass dort die Haemoglobinlösung mit nur dem gleichen, hier aber die reine Fermentlösung mit dem siebenfachen Volumen Wasser verdünnt worden, so findet sich, dass der Fermentgehalt jener Haemoglobinlösung, nach der Gerinnungsgeschwindigkeit bestimmt (die Gerinnungszeit in Probe III zu 8 Stunden, also jedenfalls zu kurz angenommen) etwa 3360 Mal kleiner ist als der des tödtlich wirkenden Wasserextraktes aus dem Fermentpulver. Dass von einer Wirkung solcher Spuren im Organismus überhaupt nicht die Rede sein kann, ist gegenüber den positiven Erfolgen von Edelberg und Birk ebenso gegenüber den negativen von Jacowicki und Köhler, die doch auch immerhin recht kräftig wirkende Fermentlösungen verwendeten, und endlich gegenüber der Thatsache, dass auch im functionirenden Blute das Fibrin-ferment vorkommt, selbstverständlich. Zudem erwäge man, dass die Gerinnung in Probe III für den Fermentgehalt der Haemoglobinlösung einen viel zu hohen Massstab abgibt, weil ja eben durch das Haemoglobin selbst der Gerinnungsprocess noch beschleunigt werden musste. —

Weiter verglich ich die potenzirende Wirkung einer centrifugirten und mit 2 Theilen Wasser verdünnten Haemoglobinlösung (Probe I) mit einer solchen, in welcher ich die Auflösung der Blutkörperchen vor dem Wasserzusatz durch viermaliges rasches Gefrieren- und Wiederaufthauenlassen (Probe II) resp. durch Schütteln mit kleinen Mengen Aether bewirkt hatte (Probe III). Alle drei Gerinnungsmischungen waren wie Probe II auf p. 16 zusammengesetzt.

Gerinnungszeiten: Probe I in 40 Minuten, Probe II in 25 Minuten, Probe III in 15 Minuten. Ich führe hier natürlich nur einen aus vielen Versuchen an, die stets dasselbe Resultat ergaben, wenn auch die absoluten Unterschiede der Gerinnungszeiten sehr verschieden ausfielen, je nach den Mischungsverhältnissen und je nach der in dieser Hinsicht durchaus nicht immer gleichen Beschaffenheit des Haemoglobins. —

In Wasser gelöstes Haemoglobin wirkt also viel stärker als das in den Blutkörperchen eingeschlossene, und durch wiederholtes Gefrieren- und Wiederaufthauenlassen resp. durch Aether gelöstes und dann mit Wasser verdünntes, stärker als einfach in Wasser gelöstes.

Den Aether habe ich fernerhin ganz fallen lassen, weil er das gereinigte Haemoglobin leicht zersetzt, ausserdem von demselben fest zurückgehalten wird und die Injectionsversuche complicirt. Ich erinnere nur daran, dass Naunyn durch Injection von Aether ins Blut Thrombenbildung erzielte <sup>1)</sup>.

Je eine Probe der obigen einfach mit Wasser verdünnten sowohl, als auch der Procedur des Gefrierens und Wiederaufthauens unterworfenen Haemoglobinlösung, welche beide in so deutlicher Weise die Wirkung des Fibrinfermentes unterstützt hatten, wurden 8 Tage lang bei einer Temperatur von 8—10° aufbewahrt und dann wieder zum Versuch benutzt. Jetzt war jedoch gar kein Einfluss auf den Gerinnungsvorgang bemerkbar. Ich bemerke, dass Fäulnisgeruch nicht vorhanden war.

1) Archiv für experimentelle Path. u. Pharmak. Bd. I. Pag. 14.

Das Haemoglobin verliert also die in Rede stehende Eigenschaft bei längerem Stehen.

— Sehen wir nun, dass das Haemoglobin in so exquisiter Weise die Fähigkeit besitzt die Wirkungen des Fibrinfermentes zu potenziren, so lässt sich aus der Analogie wohl schliessen, dass ihm auch die andere Fähigkeit zukommen wird, nämlich die weissen Blutkörperchen zum Zerfall zu bringen, oder doch denselben zu befördern. Beweisende Versuche für diese Annahme kann ich indess nicht beibringen, sofern es sich nämlich um einen Zerfall ausserhalb des Körpers handelt. Die Beweise sind nicht so leicht zu beschaffen. Allerdings beschleunigte ich durch Zusatz einer concentrirten Haemoglobinlösung die Gerinnung in frisch abgehobenem gekühlten Pferdeblutplasma sehr deutlich, aber die farblosen Blutkörperchen zerfallen hier auch ohne das Haemoglobin und man könnte daher den Effect des Haemoglobin-zusatzes auf die blosser Steigerung der Wirksamkeit des durch den spontanen Zerfall erzeugten Fermentes beziehen. Versuche mit Eiter, sehr zellenreichen Transsudaten würden hier vielleicht zur Entscheidung führen. Ich will hier nur anführen, dass der Gesamteffect des Haemoglobins relativ deutlicher hervortrat, wenn die Gerinnungsmischung statt einer Fermentlösung Rinderblutserum enthielt, weil wie mir glaublich erscheint, das letztere farblose Blut-elemente, wenn auch wenige enthielt. Wenn sich aber zeigen sollte, dass das Haemoglobin eine solche Wirkung auf die farblosen Körperchen ausübt und zwar nicht bloss in Lösung, sondern auch, wenn gleich vielleicht in geringerem Grade, als Bestandtheil der rothen Blutkörperchen, wenn sich ferner ergäbe, dass diese seine zerstörende Kraft parallel ginge der gerinnungsbeschleunigenden (Pferd u. Rind), dann fehlt uns jeder Massstab, um die Menge der farblosen Körperchen im circulirenden Blute zu beurtheilen, weil das Plasma, das wir daraufhin betrachten wollen, ja immer schon der, ausserhalb des Körpers wohl ganz ungehemmten, Einwirkung der rothen Blutkörperchen ausgesetzt gewesen ist; wir verstehen dann, warum das Pferdeblutplasma so langsam gerinnt und so ausserordentlich reich

an Leucocythen erscheint, und wir können endlich Vermuthungen anstellen über eine bestimmte Function der rothen Blutkörperchen im Organismus angesichts der jetzt erwiesenen Thatsache, dass auch im circulirenden Blute das Fibrinferment enthalten ist, d. h. farblose Blutkörperchen umgesetzt werden.

Das Haemoglobin besitzt aber noch eine weitere wichtige Beziehung zum Fibrinferment, welche ich erst beim Abschluss meiner Arbeiten wahrgenommen habe und daher hier nur in Kürze erwähnen will. Wie die Wärme beschleunigt es den Fermentationsvorgang und wie die Wärme zerstört es das Ferment, wenn es auf dieses allein einwirkt. Beides hängt vielleicht mit einander zusammen. Mischte ich zu einer verdünnten Fermentlösung etwa  $\frac{1}{10}$  centrifugirter Pferdeblutkörperchen, welche sich dabei natürlich auflösten, so fand ich bald schon nach einigen Stunden, bald nach Ablauf eines Tages, dass die rothe Lösung nicht bloß nicht stärker, sondern viel schwächer wirkte als die reine Fermentlösung und noch etwas später ganz unwirksam geworden war. Auch durch die ganzen Blutkörperchen, die ich in Rinderserum brachte und von Zeit zu Zeit durch Schütteln darin vertheilte, schwächte ich im Laufe von zwei Tagen die Wirksamkeit desselben beträchtlich ab. Ob das Haemoglobin mit der Zeit diese fermentzerstörenden Eigenschaften verliert, habe ich nicht ermitteln können.

Auch fragt sich, ob wir nicht in dieser Eigenschaft des Haemoglobins eine Andeutung erhalten haben über das Mittel, durch welches der Organismus das Fibrinferment vernichtet resp. bei der Umsetzung der weissen Blutkörperchen nicht aufkommen lässt.

Es ist denkbar, dass vielleicht einzelne der bis jetzt erwähnten Eigenschaften dem im circulirenden Blute befindlichen Haemoglobin in höherem Masse zukommen als meinen Präparaten; wir haben bereits gesehen und werden noch sehen, dass sie manche derselben mit der Zeit verlieren. Nun waren aber eben diese Präparate schon über 24 Stunden alt, bevor ich Versuche mit ihnen anstellen konnte; bis dahin konnten aber offenbar auch schon Verluste eingetreten sein.

Endlich stellte ich mir aus centrifugirtem serumarmen Pferdeblut, nach der von A. Schmidt angewendeten Methode,<sup>1)</sup> Haemoglobinkrystalle dar.

Eine gesättigte alkalische Lösung derselben verhielt sich gegen das Wasserstoffsperoxyd noch ganz wie das native Haemoglobin, d. h. es zersetzte dasselbe momentan ohne selbst dabei angegriffen zu werden; es wirkte ferner gerinnungsbeschleunigend. Nach einmaligem Umkrystallisiren zeigte sich, dass das Haemoglobin zwar noch immer recht intensiv das Wasserstoffsperoxyd katalysirte, aber es unterlag dabei zugleich selbst einer langsamen mit völliger Entfärbung endenden Zersetzung. Nach im Ganzen zweimaliger Krystallisation hatte ich dieses Haemoglobin also nicht völlig zu einem solchen Verhalten gegen das Wasserstoffsperoxyd gebracht, wie es A. Schmidt beschreibt, der ja auch ein häufigeres Umkrystallisiren verlangt. Demgemäss wirkte auch eine Lösung dieses 2 Mal umkrystallisirten Haemoglobins gerinnungsbeschleunigend. Trotzdem erhielt ich schon mit dieser Krystallmasse Transfusionsresultate, welche mich von einem nochmaligen Umkrystallisiren absehen liessen. Ich bemerke, dass ich mir die zu diesen Versuchen erforderliche sehr concentrirte, neutrale Wasserstoffsperoxydlösung nach der Methode von A. Schmidt aus Baryunsuperoxyd und Weinsäure bereitet hatte<sup>2)</sup>.

Zum Schlusse dieses Abschnittes will ich das bisher Gewonnene folgendermassen zusammenfassen:

1) Der Uebergang aus dem gefrorenen in den tropfbar flüssigen Zustand steigert den Zerfall der weissen Blutkörperchen und damit die Entwicklung des Fibrinfermentes,

2) er beschleunigt den Fermentationsvorgang an sich.

3) Auf das freie Fibrinferment übt dieser Uebergang gar keinen Einfluss aus.

1) Pf. Arch. Bd. VI, pag. 520 u. 521.

2) Pf. Arch. VI p. 511.

4) Durch den Gerinnungsvorgang selbst wird ein grosser Theil des dabei wirksamen Fibrinfermentes zerstört oder unwirksam gemacht.

5) Indem der Uebergang aus dem gefrorenen in den tropfbar flüssigen Zustand den Gerinnungsprocess steigert, erhöht er zugleich die relative Unwirksamkeit des dabei entstehenden Serum's (wie die Wärme, Schlagen des Blutes; A. Schmidt).

6) Auch das Haemoglobin potenzirt in hohem Grade die Wirksamkeit des Fibrinfermentes, während des Fermentationsvorganges; wahrscheinlich befördert es auch den Zerfall der farblosen Blutkörperchen. •

7) Das gelöste Haemoglobin wirkt in dieser Hinsicht intensiver, als das in den intacten Blutkörperchen eingeschlossene, und das durch Gefrieren und Aufthauen oder durch Aether gelöste intensiver, als das einfach in Wasser gelöste.

8) Das Haemoglobin verliert die in Rede stehenden Eigenschaften beim Stehen an der Luft allmählig.

9) Das Fibrinferment in Berührung mit dem Haemoglobin wird allmählig zerstört oder unwirksam gemacht.

In Bezug auf pct. 9 bemerke ich, dass ich keine Versuche darüber angestellt habe, ob die Vernichtung der Wirksamkeit des Fibrinfermentes von dem Sauerstoffgehalt des Haemoglobin's abhängt oder nicht.

---

### III.

Ich begann nun zunächst mit einer Wiederholung der Versuche von Naunyn und Francken, indem ich zugleich die nöthigen Variationen vornehmen wollte, um zu erkennen, ob die thrombosirende Wirkung des Haemoglobin's irgend einen Parallelismus mit den bisher besprochenen Eigenschaften desselben aufweist.

Ich bemerke ferner, dass ich nur mit Katzen gearbeitet habe, weil ich bei ihnen nach den bisherigen Erfahrungen des tödtlichen Erfolges, wo es mir darauf ankam, am sichersten war. Ferner habe ich nur Pferdebluthaemoglobin benutzt, weil es am reinsten darzustellen ist. Da ich aber den Verdacht hegte, dass dasselbe auch in Hinsicht auf seine thrombosirende Wirkung, wie in vielen anderen Hinsichten weniger energisch wirkt, als der Blutfarbstoff anderer Thiere mit schnell gerinnendem Blute, so injicirte ich mit Ausnahme eines einzigen Falles, in welchem 12 Ccm. zur Anwendung kamen, stets 20 Ccm. einmal sogar 26 Ccm. der Haemoglobinlösung, also bedeutend mehr als Naunyn und Francken in der Mehrzahl ihrer Versuche. Auf den Unterschied zwischen fremdartigem und eigenartigem Blute habe ich mich garnicht eingelassen, weil es mir stets nur auf den identischen Effect, auf Thrombosirung des Herzens und der grossen Gefässe ankam, und dieser gleiche Effect auch eine identische Ursache voraussetzt, die es zu ermitteln galt. Dass zudem gleichartiges Blut mit gelösten Blutkörperchen, ja sogar das eigene Blut des Thieres in dieser Hinsicht durchaus nicht anders wirkt als fremdartiges, hatten ja bereits die Versuche von Naunyn und Francken schon bewiesen. Blieben die Thiere am Leben, so habe ich die nachfolgenden Krankheitssyptome, welche man bis jetzt der Fremdartigkeit des Blutes zugeschrieben hat und welche von Köhler und Angerer genauer studirt worden sind, nur oberflächlich berücksichtigt. Nach den Resultaten dieser Forscher ist

es möglich, dass auch in solchen Fällen Thrombenbildungen stattgefunden hatten, nur in geringerer Ausdehnung, sodass sie dem Thiere nicht unmittelbar tödtlich wurden. Mir kam es zunächst nur darauf an, festzustellen, unter welchen Umständen das Haemoglobin eben unmittelbar tödtlich wirkt und unter welchen nicht und nur an Fälle der ersteren Art wollte ich meine Untersuchungen über die durch das injicirte Haemoglobin eingeleiteten Vorgänge im Blute anknüpfen. Ferner führe ich an, dass ich das centrifugirte Pferdehaemoglobin wegen seiner Dickflüssigkeit stets in Verdünnung mit 2 Volumen Wasser verwendete. Diese Lösungen hinterliessen beim Trocknen einen Rückstand von 10—12%.

Wo es zur Section kam, wurde das Herz überall noch zuckend eröffnet. Die Injection fand durch die Jugularis externa statt.

Die Versuche, die mit dem durch einen und denselben Aderlass erhaltenen Haemoglobin angestellt worden sind, werde ich auch unter einer und derselben Nummer zusammenfassen und sie von einander durch Buchstabenbezeichnungen trennen.

### Versuch I.

A. — Katze von 1135 gr. Die Blutkörperchen durch viermaliges Gefrieren und Wiederaufthauen vollständig gelöst und dann erst das Wasser zugesetzt. Injection von 12 Ccm. Augenblicklicher suffocatorischer Tod. Das ganze rechte Herz und die Pulmonalarterie von einem zusammenhängenden Gerinnsel erfüllt. Das linke Herz leer. Das ausgeschöpfte Blut gerinnt sehr langsam und schlecht. Diesem Versuche folgte unmittelbar der nachstehende.

B. — Katze von 2460 gr. Dasselbe Blut wie bei A. nur einfach mit Wasser verdünnt; also nicht gefroren. Injection von 20 Ccm. Tod sofort. Im rechten Herzen Gerinnsel aber an Masse bei Weitem weniger als unter A. Linkes Herz leer.

C. — Katze von 2740 gr. Injection von 20 Ccm. des unter A. benutzten Präparates, nachdem dasselbe drei Tage in einem offenen Gefäss bei Zimmertemperatur gestanden, ohne indess Fäulnissgeruch angenommen zu haben. Die Injection geschah in zwei

rasch aufeinander folgenden Absätzen zu je 10 Ccm. Keine Erscheinungen. Nach einer Stunde wird das Thier strangulirt. Nirgends Gerinnsel. Das herausgeschöpfte Blut gerinnt mit normaler Geschwindigkeit.

D. — Katze von 3250 gr. Das centrifugirte Blut war 11 Tage lang bei einer Temperatur von wenig über 0° aufbewahrt worden (Nachts sank wohl auch die Temperatur unter 0°, ohne dass die Masse gefror). Jetzt wurden die Blutkörperchen durch viermaliges Gefrieren und Wiederaufthauen gelöst, zwei Theile Wasser hinzugefügt und hiervon 26 Ccm. injicirt. Während und gleich nach der Injection keine Erscheinungen; eine Stunde später Erbrechen und Durchfälle. Am folgenden Tage keine Symptome. Die Katze wird nach siebentägiger Beobachtung als gesund entlassen.

Die benutzte Blutkörperchenlösung zeigte keinen Fäulnissgeruch.

### Versuch II.

A. — Katze von 2700 gr. Viermaliges Gefrieren und Wiederaufthauen. Injection von 20 Ccm. Tod nach einer Minute. Sectionsresultat wie bei Versuch I A.

B. — Katze von 2800 gr. Injection von 20 Ccm. derselben Haemoglobinlösung wie unter Versuch II A, nachdem dieselbe 35 Stunden im Zimmer gestanden. Erst eine halbe Stunde nach der Injection tritt ein geringerer Grad von Dyspnoe und erhöhte Darmperistaltik ein. Das Thier, welches unmittelbar nach der Injection herumgeht, legt sich hin. Nach drei Stunden bessert sich der Zustand, die Dyspnoe hat aufgehört, die Katze erhebt sich, geht. In der Nacht war das Thier gestorben, circa nach 12 Stunden.

Auffallend und nur durch eine besondere Prädisposition erklärlich, erscheint der folgende, mit demselben Präparate 3 Tage später angestellte Versuch.

C. — Katze von 3100 gr. Injection von 20 Ccm. Tod nach drei Minuten. Rechtes Herz, Pulmonalarterie, Vena Cava ascendens und descendens mit Gerinnseln erfüllt.

**Versuch III.**

— Katze von 2600 gr. Einfache Verdünnung mit Wasser. Injection von 10 Ccm. Es vergehen ein paar Minuten ohne Symptome; darauf tritt eine rasch vorübergehende Dyspnoe ein; nochmalige Injection von 10 Ccm. heftige Dyspnoe, sehr verstärkte Herzaction und schneller Tod. Rechtes Herz und grosse Gefässe zwar prall mit Blut gefüllt, aber nur in den Trabekeln kleine linsengrosse Gerinnsel wahrnehmbar. Linkes Herz leer.

**Versuch IV.**

— Katze von 2800 gr. Einfache Verdünnung mit Wasser. Injection von 20 Ccm., Dyspnoe, die vorübergeht. Die Katze liegt auf dem Boden. Erbrechen und Durchfälle. Am nächsten Tage hat das Thier sich anscheinend erholt, stirbt aber am vierten Tage.

**Versuch V.**

-- Katze von 2750 gr. Die centrifugirten Blutkörperchen statt in Wasser gelöst, in 2 Theilen Pferdeblutserum suspendirt. Injection von 20 Ccm. Das Thier sofort losgebunden. Abwechselnd heftige Inspirationen und Athmungsstillstand von einigen Secunden. Nach einigen Minuten Dyspnoe, 400 Athemzüge in der Minute, welche nach 10 Minuten vorübergeht. Das anfangs bewegungslos auf dem Boden liegende Thier schreit jetzt, deponirt faeces, während die Respirationsfrequenz im Laufe von wiederum 25 Minuten auf 120 in der Minute sinkt. Bald darauf setzt sich die Katze auf, beginnt im Zimmer sich frei zu bewegen und macht durchaus nicht den Eindruck, als ob sie krank sei. Das Thier schien sich noch fernerhin wohl zu befinden, frass, starb jedoch am 13. Tage im Beobachtungskasten an einer nicht nachzuweisenden Ursache.

**Versuch VI.**

— Katze von 2770 gr. Wiederholung des Versuches V. Keine Erscheinungen. Das Thier geht am Abend auf den Mäusefang. Es bleibt am Leben ohne etwas bemerkenswerthes darzubieten<sup>1)</sup>.

1) Ich bemerke hierzu, dass das Serum im Versuch V von mehrfach gefrorenem und wiederaufgetautem Pferdeblutplasma herrührte, während das im Versuch VI aus einem bei gewöhnlicher Temperatur geronnenen Plasma herstannte.

### Versuch VII.

— Katze von 2100 gr. Durch Vermittelung von ein Paar Tropfen sehr verdünnter Natronlauge hergestellte, gesättigte und filtrite Lösung des früher erwähnten, ein Mal umkrystallirten Haemoglobins. Enthält 11% fester Substanz. Injection von 20 Ccm. Gar keine Erscheinungen. Das Thier ist vollständig gesund und bleibt so; nach 10 Tagen wird die Beobachtung aufgegeben.

### Versuch VIII.

— Katze von 2600 gr. Wiederholung des Versuches VII mit derselben Blutkrystalllösung. Erfolg ganz wie unter Versuch VII.

Ich glaube die Ergebnisse dieser Versuchsreihe folgendermassen zusammenstellen zu dürfen.

1. Auch das einfach in Wasser gelöste Haemoglobin wirkt thrombosirend, jedoch nicht in so hohem Grade wie das durch wiederholtes Gefrieren und Aufthauen gelöste.

2. Ausserhalb des Organismus geht diese Eigenschaft der Haemoglobinlösung allmählig verloren, resp. sie nimmt ab.

3. Dieser Verlust betrifft auch das in den intacten Blutkörperchen eingeschlossene Haemoglobin, so dass dasselbe selbst nach Auflösung der Körperchen durch Gefrieren und Wiederaufthauen unwirksam ist.

4. Der thrombosirende Effekt frischer intacter Pferdeblutkörperchen ist, wenn überhaupt vorhanden, jedenfalls sehr gering. (Da es nach allen bisher von Köhler und Anderen gemachten Erfahrungen unmöglich erscheint die Erscheinungen in Versuch V, falls sie auf einer beschränkten Thrombosirung beruhen sollten, auf die Injection von 13 bis 14 Ccm. des an sich sehr fermentarmen und durch die vorangegangene Manipulation, ausserdem in dieser Hinsicht geschwächten Pferdeblutserums zu beziehen, so glaube ich die Möglichkeit ins Auge fassen zu müssen, dass eben auch die intacten Pferdeblutkörperchen in gewissem Grade im Gefässsystem der Katze thrombosirend wirken).

5. Ein Mal umktyrallisirtes Pferdehaemoglobin ist durchaus unwirksam.

Der Parallelismus zwischen diesen Sätzen und den am Schlusse des vorigen Abschnittes befindlichen, die gerinnungsbeschleunigende (und leucocythenzerstörende?) Kraft des Haemoglobins betreffenden ist jedenfalls deutlich.

Der letzte der obigen fünf Sätze tritt in Widerspruch mit den Angaben von Naunyn, welcher in drei Versuchen an Katzen die tödtliche Wirkung einer, aus ein Mal umkrystallisirten Hundeblood dargestellten Haemoglobinlösung beobachtete.<sup>1)</sup> Einer Sonderung des Serums von den Blutkörperchen wird hiebei zwar nicht Erwähnung gethan, aber es erscheint mir durchaus unmöglich, diesen Erfolg von dem den Krystallen noch anhaftenden Fibrinferment abzuleiten. Dagegen halte ich es für denkbar, dass das Haemoglobin des Hundes eben noch schwerer, als das des Pferdes durch das Krystallisiren seine thrombosirenden Eigenschaften verlustig geht und dass zur Erreichung dieses Zieles ein häufiges Umkrystallisiren erforderlich ist. Sah ich doch auch am Pferdehaemoglobin, dass das veränderte Verhalten gegen Wasserstoffsuperoxyd erst nach der zweiten Krystallisation hervortrat. Leider dachte ich damals noch nicht daran, auch schon nach dem erstmaligen Krystallisiren einen Injectionsversuch anzustellen; leicht möglich, dass der Tod die Folge gewesen wäre.

---

1) l. c. p. 5.

#### IV.

Bei den nun folgenden Versuchen, welche eine Aufklärung der Wirkung des injicirten Haemoglobins bezweckten, verfuhr ich nach den Methoden, welche schon von Jacowicki und Birk angewendet worden waren, d. h. ich bestimmte den Fermentgehalt im functionirenden Blute der Versuchsthiere vor und nach der Injection. Wirkte das Haemoglobin thrombosirend durch eine plötzliche gesteigerte Umsetzung der farblosen Blutelemente, und eine dadurch bewirkte ebenso plötzliche Fermentvermehrung im Blute, so musste sich diese Vermehrung, und zwar wahrscheinlich eine sehr hochgradige im Blute auch nachweisen lassen. Handelte es sich aber bloss um eine Potenzirung der Wirksamkeit, der geringen im Blut normal vorkommenden Fermentmengen, so war zu erwarten, dass trotz der massenhaften, zum Tode führenden Gerinnselbildungen kein Unterschied im Fermentgehalt des Blutes vor und nach der Injection nachweisbar war, wenigstens kein grösserer als den von Birk beobachteten normalen Schwankungen dieses Gehaltes entspricht. Mit Bezugnahme auf die erstere dieser beiden Möglichkeiten ist zwar zu berücksichtigen, dass Birk gezeigt hat, dass unter Umständen trotz nachweisbarer gesteigerter Umsetzung der farblosen Blutkörperchen der Fermentgehalt des Blutes doch nicht zuimmt, weil der Organismus durch seine erhöhte Gegenarbeit einer solchen Zunahme vorbeugt, aber in solchen Fällen kann es eben denn auch nicht zur Faserstoffbildung im Blute kommen, mit welcher wir es nach Injectionen tödtlicher Mengen von Haemoglobin stets zu thun haben.

Wäre eine erhöhte Fermentbildung im Blute Ursache der Thrombose, so müsste den Birk'schen Beobachtungen entsprechend, wegen des dadurch bedingten Verbrauches farbloser Blutkörperchen innerhalb des Gefässsystems das aus den Adern genommene Blut

des Versuchstieres nach der Injection von Haemoglobin bei der spontanen Gerinnung weniger Ferment entwickeln, resp. schlechter gerinnen, als vor der Injection. Auch dieses war nicht zu erwarten, sobald es sich nur um eine potenzirende Wirkung des Haemoglobins handelte.

A. Schmidt hat ferner gezeigt, dass die Menge des im Aderlassblute sich ausscheidenden Faserstoffes in geradem Sinne abhängig ist von dem Gehalte des Blutes an fibrinoplastischer Substanz resp. an farblosen Blutkörperchen. Beruht nun die Gerinnungsbildung nach Haemoglobinjectionen auf vermehrter Umsetzung, so war damit auch ein Verbrauch an dieser Substanz gesetzt, der ein Minus an Faserstoff im Aderlassblute zur Folge haben müsste. — Im zweiten von uns gesetzten Falle, einer bloß potenzirenden Wirkung des Haemoglobins, wäre auch dieser Defect nicht zu erwarten. — Solche Fibrinbestimmungen habe ich indess nur wenige aufzuweisen, weil ich erst in der letzten Zeit meiner Beschäftigung im physiologischen Institut dieselben vorgenommen habe. Da ich im Nachfolgenden meine Versuche nicht nach ihrer zeitlichen Aufeinanderfolge, sondern nach ihrer sachlichen Zusammengehörigkeit ordnen werde, so finden sich die Fibrinbestimmungen zerstreut unter denselben vor.

Es ist aber ferner klar, dass wenn es gelang nach der Injection das Blut in demjenigen Momente abzupfen, in welchem zwar vielleicht schon der Zerfall der farblosen Elemente aber noch keine Gerinnung eingetreten war, dass dann keine verminderte Faserstoffbildung im Aderlassblute zur Beobachtung kommen konnte. — Mein Verfahren bei diesen Untersuchungen bestand in Folgendem:

Vor der Injection wurden dem aufgebundenen Thiere durch eine in das periphere Ende der Jugularis eingebundene gebogene Glasröhre zwei resp. drei Portionen Blut abgenommen, von welchen die eine direct in 15 Volumtheilen Alcohol aufgefangen, die zweite der spontanen Gerinnung überlassen, dann ausgepresst und gleichfalls unter 15 Volumtheile Alcohol gebracht, die dritte, in einm kleinen, tarirten Becherglase aufgefangen, ausgeschlagen und dann mit dem

vom Glasstabe abgestreiften Faserstoff gewogen wurde. Letzterer wurde alsdann sogleich behufs der Gewichtsbestimmung in Arbeit genommen. Ich bemerke hierzu, dass ich es unmöglich fand, ausgepressten Faserstoff vom eingeschlossenen Haemoglobin zu befreien, während der ausgeschlagene sehr leicht bis zur fast vollkommenen Weisse ausgewaschen werden konnte. Ganz ebenso verfuhr ich mit den nach der Injection abgenommenen Blutproben. Die unter Alcohol gesetzten Präparate wurden nach achttägigem Stehen filtrirt, der Rückstand mit etwas absolutem Alcohol übergossen, vom Filtrum genommen, zwischen grobem Fliesspapier ausgepresst, mit den Fingern zerkleinert, wieder auf ein Filtrum gebracht, nochmals mit etwas absolutem Alcohol dann mit Aether übergossen, vom Filtrum abgenommen, zerkleinert und in einer flachen Schale ausgebreitet stehen gelassen. Nach einigen Stunden ist er vollkommen trocken und pulverisirbar. Diese Methode ist zwar theurer, führt aber viel leichter und schneller zum Ziele als das Trocknen in der Luftpumpe, das bei einer grossen Anzahl von Präparaten, die alle gleichzeitig zum Versuche hergerichtet werden sollen, kaum durchführbar erscheint.

Die pulverisirten Rückstände wurden nun gewogen, mit dem 15fachen Gewicht Wasser verrieben und nach Verlauf einer Stunde durch ausgekochtes Filtrirpapier filtrirt und die Filtrate in Betreff ihres Fermentgehaltes mit Salzplasma geprüft. Als Massstab für ihren Fermentgehalt galt die Gerinnungszeit, resp. die Gerinnungsgeschwindigkeit.

Die Gerinnungsmischungen bestanden immer aus 8 Theilen des Wasserextraktes und 1 Theil Salzplasma. Die aus dem circulirenden Blute gewonnenen Wasserextrakte kamen unverdünnt zur Anwendung, dagegen wurden mit den aus dem Aderlassblute nach beendeter Gerinnung hergestellten je nach der Thierart verschieden verfahren. Die aus dem geronnenen Rinderblut stammenden wirkten so schnell, dass die Wahrnehmung der Unterschiede dadurch beeinträchtigt wurde, dieselben wurden deshalb stets auf das 20fache mit Wasser verdünnt und alsdann zu 8 Theilen mit 1 Th. Salzplasma vermischt. Die Extrakte aus dem geronnenen Hunde- und

Katzenblut dagegen zeigten einen sehr wechselnden Fermentgehalt, der jedoch stets tief unter dem des Rinderblutes stand. Hier fand ich es deshalb für nöthig mehrere Reihen von Gerinnungsmischungen herzustellen. Zu der ersten Reihe wurden die unverdünnten Extrakte benutzt, in der zweiten waren dieselben mit dem gleichen in der dritten mit dem vierfachen Volumen Wasser verdünnt. Diejenige Reihe, an welcher die Beobachtung am besten, d. h. in weder zu kurzer und deshalb unsicherer noch in zu langer und zeitraubender Weise, gelang, wurde in die Notizen aufgenommen, indem natürlich die gefundenen Zeiten durch die Verdünnungszahl dividirt wurden.

Als Einheit des Fermentgehaltes wurde diejenige Fermentmenge angenommen, welche den Eintritt der Gerinnung in 100 Minuten bewirkt. Dieses gilt für alle meine Versuche. Bezeichnet man mit  $G$  die in Minuten ausgedrückte Gerinnungszeit in den Präparaten, welche mit den Extrakten aus dem circulirenden Blute, mit  $G'$  die Gerinnungszeit in den Präparaten, welche mit den Extrakten aus dem defibrinirten Blute hergestellt wurden, so sind demnach  $\frac{100}{G}$  und  $\frac{100}{G'}$  die Ausdrücke für die Gerinnungsgeschwindigkeit resp. den Fermentgehalt  $F$  u.  $F'$  der bezüglichen Wassereextrakte.

Ich habe mit dem Blute von Hunden, Katzen und Kälbern gearbeitet. In den nachstehenden Tabellen stelle ich die für das Blut der gesunden Thiere gefundenen Werthe von  $G$  u.  $G'$  und von  $\frac{100}{G}$  und  $\frac{100}{G'} = F$  u.  $F'$  zusammen. Jede dieser Zahlen gehört zur ersten Blutabnahme einer der später zu erwähnenen Versuchsreihen und kehrt daher dort unter der Nummer I der bezüglichen Tabellen wieder. Wo eine Verdünnung stattfand giebt  $G'$  die durch Division mit der Verdünnungszahl gefundenen Gerinnungszeit an. Die Gerinnungsmischungen wurden stets um 12 Uhr Mittags fertig gestellt und die Beobachtung bis zum späten Abend fortgesetzt. In den Fällen, in welchen die ersten Zeichen der Gerinnung erst in der Nacht eingetreten waren, was nur bei dem aus dem circulirenden Blute stammenden Präparaten vorkam, habe ich die Gerinnungszeit d. h. den Fermentgehalt gleich 0 gesetzt. In solchen Fällen bleibt es auch immer bei den ersten Zeichen der Gerinnung.

Tabelle I. **Hunde.**

Nr. des Thieres.	<i>G.</i>	<i>G</i> <sup>1</sup> .	<i>F.</i>	<i>F</i> <sup>1</sup> .
I	140	52	0,714	1,923
II	375	25	0,267	4,000
III	360	60	0,278	1,667
IV	285	3,25	0,351	30,766
V	∞	3	0	33,333
VI	180	9,5	0,555	10,526
VII	50	3	2,000	33,333
VIII	220	8	0,455	12,500
IX	220	8	0,455	12,500
X	75	95	1,333	1,053

Tabelle II. **Katzen.**

Nr. des Thieres.	<i>G.</i>	<i>G</i> <sup>1</sup> .	<i>F.</i>	<i>F</i> <sup>1</sup> .
I	180	4,25	0,555	23,529
II	420	24	0,238	4,167
III	45	39	2,222	2,564
IV	180	7	0,555	14,285
V	20	∞	5,000	0,000

Tabelle III. **Kälber.**

Nr. des Thieres.	<i>G.</i>	<i>G</i> <sup>1</sup> .	<i>F.</i>	<i>F</i> <sup>1</sup> .
I	∞	0,65	0	153,846
II	∞	1,05	0	95,238
III	720	1,40	0	71,429
IV	140	0,40	0,714	150,000

Diese Tabellen bestätigen zunächst die Beobachtungen von Birk, dass das Blut von Thieren, welches innerhalb des Organismus nur sehr wenig Fibrinferment enthält bei der Gerinnung ausserhalb

desselben um so mehr davon erzeugt und umgekehrt (Kälber einerseits und Hunde und Katzen andererseits). Sie zeigen ferner beim Vergleich dieser Thiere, dass die absoluten Unterschiede der Werthe von  $F'$  viel grösser sind, als die entgegengesetzt gerichteten Unterschiede der Werthe von  $F$ . Auch beim Vergleich verschiedener Individuen derselben Art erkennt man im Allgemeinen dieses Gesetz wieder. Doch kommen auch Ausnahmen vor, durch grossen Vorrath an farblosen Blutkörperchen bedingt. So zeigt der Hund Nr. VII unter allen den grössten Fermentgehalt im circulirenden, ebenso aber auch im abgestorbenen Blute. Man kann sich hierbei vorstellen, entweder, dass das Thier im Augenblicke ein so grosses Capital an farblosen Blutkörperchen besass, dass trotz der stärkeren Umsetzung doch noch der zurückbleibende und im Aderlassblute zerfallende Vorrath grösser war, als bei den anderen Thieren derselben Art oder dass der Organismus desselben, ohne dass jene Umsetzung grösser gewesen wäre, in seiner Gegenarbeit vorübergehend nachgelassen, gewissermassen eine Aufhäufung des Fibrinfermentes gestattet hat, wobei natürlich jener Vorrath keine dem Zuwachs des Fibrinfermentes im functionirenden Blute entsprechende Abnahme im abgezapften zeigen kann.

Auffallend und interessant sind die Erscheinungen bei der Katze Nr. V; aus dem Aderlassblute, welches gerann, ohne dass dabei etwas Abnormes bemerkt wurde, konnte gar kein Ferment gewonnen werden; wir bemerken aber auch zugleich, dass der Fermentgehalt im functionirenden Blute ein sehr hoher, der höchste bei diesen Thieren überhaupt beobachtete ist. Nehmen wir nun an, es hat bei dem Thiere Nr. V nicht ein Nachlass in der Gegenarbeit in dem Organismus, sondern factisch eine stark vermehrte Umsetzug der farblosen Blutkörperchen stattgefunden und berücksichtigen wir ferner, dass der Fermentgehalt des Organismus, weil es sich hier um ein intermediäres Product handelt, nur im verkleinerten Massstabe diese Umsetzung ausdrückt, so ist klar, dass die letztere eine solche Höhe erreicht haben kann, dass für das abgezapfte Blut eben ungefähr so viel Material nachbleibt, um die

zu dessen Gerinnung erforderliche aber auch durch dieselbe verbrauchte Fermentmenge zu bilden. Dasselbe Quantum, welches bei seiner Zerstörung im lebenden Organismus 5 Fermenteinheiten erzeugte, hätte, wenn es ausserhalb des Organismus zum Zerfall gekommen wäre, unvergleichlich viel grössere Quantitäten dem Gerinnungssubstrat zur Disposition gestellt.

Die Kälber waren, da ich tiefer in den Sommer hinein arbeitete, alle älter, als die von Birk benutzten; ob es Milchkälber waren, habe ich nicht in Erfahrung gebracht, nur das Kalb IV entspricht der Angabe Birk's über die Milchkälber, aber auch nur in Bezug auf den verhältnissmässig hohen Fermentgehalt des functionirenden Blutes; der des abgestorbenen ist nicht niedriger, als bei den anderen Kälbern, sondern im Gegentheile sogar bedeutend höher.

Bevor ich nun das Blut in Hinblick auf seinen Fermentgehalt nach Haemoglobininjectionen untersuchte, wünschte ich Erfahrungen darüber zu sammeln, innerhalb welcher Grenzen dieser Gehalt unter gewöhnlichen Umständen schwankt. Birk hat gezeigt, dass das blosse Aufgebundensein der Thiere eine Erhöhung desselben im functionirenden Blute bewirkt. Ich vermied diese Fehlerquelle, indem ich, nachdem die Glasröhre in die Jugularis ext. eingebunden worden, das Thier frei liess und nun erst, und zwar nachdem wenigstens eine Stunde verflossen war, mit der Blutabnahme begann. Bei zweien von diesen Thieren wurden je drei Blutproben abgenommen, und die dritte zur Fibrinbestimmung benutzt. Das übrige sagen die Tabellen.

**Versuch I.**

Hund, 21300 grm. schwer.

Nummer der Blut-abnahme.	Zeit der Blut-abnahme.	Körper-Tempera-tur.	<i>G.</i>	<i>G</i> <sup>1</sup> .	<i>F.</i>	<i>F</i> <sup>1</sup> .	Fibrin %
I	1 h. 15'	39,7	220	8	0,455	12,500	0,43
II	3 h. 20'	39,0	220	8	0,455	12,500	0,43
III	5 h. 30'	39,7	180	8	0,555	12,500	0,43
IV	7 h. 30'	40,0	220	6	0,455	16,667	0,38
V	10 h. 30'	39,6	220	8	0,455	12,500	—

**Versuch II.**

Hund, 8200 grm. schwer.

Nummer der Blut-abnahme.	Zeit der Abnahme.	Körper-Tempera-tur.	<i>G.</i>	<i>G</i> <sup>1</sup> .	<i>F.</i>	<i>F</i> <sup>1</sup> .	Fibrin %
I	9 h. 30'	39,4	220	8	0,455	12,500	
II	11 h. 40'	38,8	180	8	0,555	12,500	
III	3 h. 30'	39,0	180	8	0,555	12,500	
IV	5 h. 45'	39,3	160	8	0,625	12,500	
V	8 h.	39,1	180	14	0,555	7,143	

**Versuch III.**

Hund, 16000 grm. schwer.


Nummer der Blut-abnahme.	Zeit der Abnahme.	Körper-Tempera-tur.	<i>G.</i>	<i>G</i> <sup>1</sup> .	<i>F.</i>	<i>F</i> <sup>1</sup> .	Fibrin %
I	10 h. 30'	39,3	75	95	1,333	1,053	0,25
II	1 h. 15'	39,3	—	80	—	1,250	0,25
III	3 h. 40'	38,8	150	80	0,665	1,250	0,29
IV	6 h. 30'	39,3	150	12	0,665	8,333	0,27
V	10 h. Mg.	38,8	70	40	1,429	2,500	—

Man sieht, wenn man die für uns wichtigsten, mit  $F$  und  $F'$  überschriebenen Tabellenstäbe betrachtet, dass der Fermentgehalt des circulirenden Blutes allerdings Schwankungen aufweist, allein dieselben sind mit absolutem Massstabe gemessen wie die Zahlen selbst, klein besonders in Versuch I u. II. Entsprechende unbedeutende Schwankungen zeigt der Fermentgehalt in den Proben des Aderlassblutes ( $F'$ ). Dass diesem Wechsel keine sehr bedeutende Unterschiede in der Grösse und Ausdehnung der im Blute ablaufenden bezüglichen Umsetzungsprocesse zu Grunde liegen, sondern dass sie wohl eher durch ein wechselndes Verhalten des Organismus gegen diese Umsetzungen bedingt sind, lässt sich in Berücksichtigung später zu erwähnender Erscheinungen aus dem sich wenig ändernden Fibrinprocent erschliessen. Versuch III unterscheidet sich einigermaßen von den beiden anderen. Hier zeigen die Zahlen im Stabe  $F$  die grössten Schwankungen und sind zugleich mit absolutem Massstabe gemessen die grössten. Dafür sind aber auch die Zahlen unter  $F'$  die kleinsten, nur die vierte unter ihnen erhebt sich annähernd zu der Höhe der in demselben Stabe der beiden anderen Tabellen befindlichen Zahlen. In No. I des Versuchs III ist sogar  $F'$  kleiner als  $F$ ; offenbar eben in Folge der spontanen Gerinnung selbst.

Ich will an das Vorstehende einige Worte über eine Fehlerquelle meiner Methode der Fermentbestimmung schliessen. Sie beruht darauf, dass das Blut eines und desselben Thieres nicht immer gleich vollkommen durch den Alkohol coagulirt wird. Nach Birk's Beobachtungen wird das fermentreichere stärker coagulirt, als das fermentärmere<sup>1)</sup>. Dieser Umstand bedingt aber einen Unterschied beim Extrahiren mit Wasser, und zwar wird dadurch das fermentreichere Blut weniger vollkommen in Bezug auf das Fibrin ferment extrahirt, als das fermentärmere. Dieser relative Verlust mag klein sein und bei dem Aderlassblute, das im Allgemeinen viel grössere Zahlen aufweist, nicht in Betracht kommen; aber für die kleinen Zahlen des circulirenden Blutes muss er berücksichtigt

1) l. c. p. 63.

werden; hier können vorhandene Unterschiede durch diesen Umstand mehr oder weniger verwischt werden. Hier hat man sein Augenmerk demnach auch vorzugsweise auf grosse Differenzen, wie wir sie später kennenlernen werden, zu richten. Irgend ein regelmässiges Verhältniss zwischen den Körpertemperaturen und den Werthen  $F$  u.  $F'$  lässt sich in den obigen drei Versuchen nicht feststellen.



## V.

Die nun folgenden Versuche betreffen den eigentlichen Gegenstand meiner Arbeit, die Ermittlung der durch die Haemoglobin-injection bewirkten Vorgänge im Blute. — Das Haemoglobin kam stets einen Tag nach dem Aderlass zur Anwendung, nachdem dass serumarme Pferdeblut unmittelbar vor der Injection zwei Stunden centrifugirt, drei bis vier Mal der Procedur des Gefrierens und Wiederaufthauens ausgesetzt, mit zwei Theilen Wasser verdünnt und durch ein Leinwandläppchen filtrirt worden war. Ich arbeitete zuerst mit Katzen, welchen ich unmittelbar vor der Injection eine Doppelprobe Blutes, aus dem peripheren Ende der Jugularis externa entnahm, dann ebenso nach eingetretenem suffocatorischen Tode, aus dem geöffneten noch schlagenden Herzen und den grossen benachbarten Venen. Das linke Herz war stets leer. Das rechte und die grossen Venen mehr oder weniger mit Gerinnseln erfüllt. Das herausgeschöpfte Blut gerann in allen Versuchen sehr schlecht.

### Versuch I.

— Katze, 3200 grm. schwer. Injection von 25 Ccm. Augenblicklicher Tod. — Der Stern vor oder hinter einer römischen Zahl bedeutet in allen Tabellen, dass die Injection eben unmittelbar vor oder nach der betreffenden, durch die römische Zahl bezeichneten Blutabnahme stattfand.

Nummer der Blutabnahme.	G.	G <sup>1</sup> .	F.	F <sup>1</sup> .
I	180	4,25	0,555	23,529
II	25	39,00	4,000	2,564

### Versuch II.

— Katze, 1800 grm. schwer. Injection von 20 Ccm. nicht gefrorenem, einfach mit Wasser verdünntem Haemoglobin. Der Tod erfolgte etwas langsamer als im Versuch I.

Nummer der Blutabnahme.	G.	G <sup>1</sup> .	F.	F <sup>1</sup> .
I	420	24	0,236	4,167
*II	80	45	1,250	2,222

Diese Versuche ergeben nun zwar in Folge der Injection ein Steigen des Fermentgehaltes im circulirenden Blute von 0,555 auf 4,0 und von 0,236 auf 1,250, ebenso zeigen sie ein starkes Sinken dieses Gehaltes im abgestorbenen, aus dem Herzen genommenen Blute. Es hat also offenbar eine mächtige Zerstörung des fermentbildenden Materiales stattgefunden, und wenn keine Thrombose eingetreten wäre, so wäre dieser Befund nach Birk's und meinen Resultaten verständlich gewesen, aber die absoluten Fermentmengen im circulirenden Blute nach der Injection sind zu kleine, als dass sie die Entstehung so mächtiger und mit solcher Plötzlichkeit ablaufender Gerinnungen im Organismus erklären könnten. Unsere Tabelle II im Abschnitt III zeigt, dass sogar ein höherer Gehalt bei Katzen normal vorkommen kann, als hier in Folge der Injection aufgetreten war.

Man könnte nun zur Erklärung die potenzirende Wirkung des injicirten Haemoglobins hinzunehmen. Allein diese Möglichkeit zunächst bei Seite gelassen, hielt ich es für denkbar, dass doch eine mächtige, den kolossalen Gerinnungen entsprechende Fermenterzeugung im Gefässsystem dieser Thiere stattgefunden, dass aber das aufgetauchte Ferment im Gefässsystem selbst durch die eingetretene Gerinnung, vielleicht auch durch die fortwirkende Lebensthätigkeit des absterbenden Organismus einer raschen Vernichtung unterlegen war. Nachdem ich mich nun durch die früher angegebenen Versuche darüber unterrichtet hatte, wie sehr der Gerinnungsvorgang selbst am Fermente zehrt, wollte ich im nächsten Versuche zunächst Zeit gewinnen und die Wirkung kleinerer, nicht sofort den Tod herbeiführender Haemoglobinmengen ermitteln; indem ich so die Gerinnungen möglichst vermied, oder doch verzögerte und innerhalb dieser Zeit ein oder ein Paar Blutproben abnahm,

hoffte ich den Moment annähernd zu treffen, in welchem die fragliche Fermenterzeugung ihr Maximum erreicht hatte, resp. die Gerinnung schon eingeleitet aber noch nicht beendet war.

### Versuch III.

— Katze, 2900 grm. schwer. Injection von 13 Ccm. einer Haemoglobinlösung, von deren verhältnissmässig schwächer Wirksamkeit ich mich bei einem anderen Versuche überzeugt hatte. Die Injection fand 5 Minuten nach der ersten Blutabnahme statt, und die zweite Blutabnahme 10 Minuten nach der Injection und zwar aus der dazu fertig gestellten Jugularis externa der anderen Seite. Vierzig Minuten später die dritte Blutabnahme eben von hier und darauf das Thier getödtet.

Dyspnoe war eingetreten, aber in schwächerem Grade; im Herzen und den grossen Gefässen kein Gerinnsel.

Nummer der Blutabnahme.	<i>G.</i>	<i>G</i> <sup>1</sup> .	<i>F.</i>	<i>F</i> <sup>1</sup> .
I	45	39	2,222	2,564
*II	4	54	25,000	1,852
III	55	54	1,818	1,852

Dieser Erfolg sprach deutlich zu Gunsten meiner Annahme; das Ferment hatte sich massenhaft gebildet aber offenbar war in der Zeit zwischen der zweiten und dritten Blutabnahme die Gerinnung eingetreten, und dadurch das Fibrinferment wieder zerstört worden; es war also falsch gewesen, nach eingetretener Thrombose das Blut zur Untersuchung abzunehmen. Dafür sprach auch das Resultat eines anderen Versuches, den ich hier nur beiläufig erwähne, in welchem ich eine Katze, ohne vorherige Blutabnahme, durch eine Haemoglobinjection augenblicklich tödtete; den Fermentgehalt des aus dem Herzen geschöpften Blutes aber, trotz der ausgedehntesten Gerinnungen, ausserordentlich klein fand, nämlich  $F = 0,083$  und  $F^1 = 2,857$ ; ebenso fand ich weiter bei der in Absch. IV Tab. II No. V angeführten Katze, bei welcher  $F$  vor der Injection = 5 war, und welche durch eine Haemoglobin-

injection von 25 Ccm. momentan getödtet wurde, dass  $F^1$  für das Blut des noch schlagenden mit Gerinnseln erfüllten Herzens nicht, wie ich damals erwartete, grösser geworden, sondern auf 0,333 gesunken war, während  $F^1 = 0$  blieb. Mit Bezugnahme auf die Frage, wie es möglich sei, dass ein Blut, welches von vornherein so arm ist an fermentbildendem Material, dass es beim Gerinnen ausserhalb des Körpers nur eine Fermentmenge von 2,564 (I  $F^1$ ) liefern konnte, gleich darauf innerhalb des Körpers eine Menge von 25 gebildet hat, ist darauf hinzuweisen, dass eben die Zahl 2,564 offenbar wie überhaupt alle Zahlen im Stabe  $F^1$  nicht die ganze Fermentmenge, welche bei der spontanen Gerinnung entstanden war, ausdrückt, sondern nur einen gewissermassen nachgebliebenen Rest<sup>1)</sup>.

Aber bei diesem Versuche waren eben keine Gerinnungen, wenigstens nicht im Herzen und in den grossen Gefässen eingetreten und es kam mir nun doch gerade darauf an, auch diese auf das Auftreten des Ferments im Blute zurückzuführen. Zwischen der Injection und der zweiten Blutabnahme waren immer noch 10 Minuten vergangen und zwischen der letzteren und der dritten sogar 40 Minuten. Es war demnach möglich, dass ich mit der zweiten Blutabnahme gar nicht das Maximum des Fermentgehaltes im functionirenden Blute getroffen hatte. Ich wollte daher beim nächsten Versuch wieder mächtige Gerinnselbildung erzeugen, dabei aber, um die Fermentcurve genauer zu bestimmen, mit kürzeren Unterbrechungen eine grössere Anzahl von Aderlässen beim sterbenden Thiere machen. Dazu konnte ich aber die Katze wegen ihrer Kleinheit nicht brauchen. Ich wählte zunächst das Kalb, weil es wegen seines normal geringen Fermentgehaltes im Blute möglich erschien, dass es gegen eine Vermehrung desselben weniger Widerstandskraft besitzt, als der Hund, dessen normaler

1) In den Birk'schen Versuchen mit Injectionen von Macerationswasser (l. c. p. 42—44) bemerkt man dieselben Verhältnisse wie hier zwischen den Zahlen I  $F^1$  u. II  $F^1$  der obigen Tabelle, Verhältnisse, die offenbar auch derselben Erklärung unterliegen; nur traten sie uns hier, bei dem typischen Reichthum des abgestorbenen Kalbsblutes an Fibrinferment, erst nach stattgehabter Injection und dadurch bewirkter Verarmung an demselben entgegen.

Fermentgehalt, wie schon Birk gezeigt hat, oft ein verhältnissmässig sehr hoher ist. —

#### Versuch IV.

— Kalb. 24500 grm. schwer. Ich kannte die tödtliche Dosis bei diesem Thiere nicht und versuchte es zunächst mit 60 Ccm. einer gewöhnlich bereiteten Haemoglobinlösung; die Injection fand unmittelbar nach der ersten Blutabnahme statt und unmittelbar folgte auf sie die zweite Abnahme; kaum eine Minute später machte ich die zweite Injection von 40 Ccm. Darauf nach zwei Minuten die dritte Blutabnahme, zehn Minuten später die vierte, nach weiteren fünfzehn Minuten die fünfte von dem schon sterbenden Thiere; gleich darauf Tod, Eröffnung der Brusthöhle und Herausschöpfung der sechsten Blutprobe aus dem noch zuckenden mit Gerinnseln angefüllten Herzen und den grossen Gefässen. Das Thier war unter fortwährender furchtbarer Athemnoth und auf das Höchste gesteigerten Herzaktion, wobei die Augen aus ihren Höhlen zu treten schienen und eine blutig schaumige Flüssigkeit aus Mund und Nase floss, gestorben. Das rechte Herz mit Gerinnseln gefüllt, die Lunge sehr stark hyperämisch und ödematös, auch im linken Herzen Gerinnsel, aber weniger als im rechten. Der ganze Versuch bis zum Tode des Thieres dauerte also eine halbe Stunde.

Nummer der Blutabnahme.	<i>G.</i>	<i>G</i> <sup>1</sup> .	<i>F.</i>	<i>F</i> <sup>1</sup> .
I	∞	0,65	0	153,846
*II*	155	1,03	0,645	97,087
III	∞	0,80	0	125,000
IV	4	1,05	25,000	95,238
V	125	1,13	0,800	88,496
VI	∞	8,50	0	11,765

Ich will hier nur darauf aufmerksam machen, wie die Zahlen in den Tabellenstäben *F* und *F*<sup>1</sup> anfangs in entgegengesetzter

Richtung wachsen, dann aber von dem Momente an, wo die Fermenterzeugung im circulirenden Blute plötzlich ihr Maximum erreicht hat und die Thrombosen wohl schon eingetreten waren, in beiden Stäben rasch sinken. Das unmittelbar nach der ersten Injection abgenommene Blut zeigte gegenüber dem der ersten Abnahme eine beschleunigte, die späteren dagegen eine verlangsamte, spontane Gerinnung.

### Versuch V.

— Kalb, 23,000 grm. schwer. Erste Abnahme um 1 Uhr gleich darauf Injection von 60 Ccm., unmittelbar darauf Blutabnahme II; da die durch die Injection herbeigeführte Dyspnoe nachliess, so wurde schon um 1 Uhr 7 Minuten eine zweite Injection von 60 Ccm. gemacht, um 1 Uhr 15 Minuten eine dritte von 30 Ccm. Trotzdem war die Heftigkeit der Erscheinungen bei Weitem nicht so gross, wie beim Kalbe im Versuch IV. Meinc, dem Gefrieren und Wiederaufthauen ausgesetzt gewesene, Haemoglobinlösung war damit erschöpft; ich besass aber noch den Rest der centrifugirten Blutkörperchen, verdünnte denselben rasch mit 2 Theilen Wasser, filtrirte durch Leinwand und injicirte davon um 1 Uhr. 25 Minuten weitere 30 Ccm. und endlich um 1 Uhr 50 M. noch 50 Ccm.; damit war mein Haemoglobinvorrath zu Ende, ohne dass es mir gelungen wäre, das Thier zu tödten. Die Athemnoth liess nach, das Thier wurde losgebunden, konnte sich sogar vorübergehend aufrichten, legte sich aber bald ganz hin und lag ruhig und anscheinend bewegungslos, bis der Tod um 6 Uhr 20 Minuten erfolgte. In der Zeit von 1 Uhr bis 1 Uhr 50 Minuten hatte ich also fünf Injectionen gemacht und in den Zwischenzeiten wurde dem Thiere sieben Mal Blut abgenommen; darauf nach dem Losbinden noch vier Mal und unmittelbar nach dem plötzlich eintretenden Tode noch einmal aus dem geöffneten noch schlagenden Herzen, also im Ganzen 12 Mal.

Ich fand das rechte Herz und die grossen Venen mit Blut erfüllt, aber keine Gerinnsel enthaltend, nur in den feinsten

Verzweigungen der Pulmonalarterie waren kleine Gerinnsel bemerkbar; in den unteren Lungenlappen kleine Infacte. Linkes Herz leer; in der Blase fast schwarzer blutiger Harn. Es wurden die ersten sieben Mal je drei Blutproben abgenommen, und zwar die dritte zur Fibrinbestimmung. Die Resultate des Versuches stelle ich in nachfolgender Tabelle, deren zweiter Stab zugleich die Zeiten der Blutabnahme angiebt, zusammen.

Nummer der Blutabnahme.	Zeit der Abnahme.	G.	G <sup>1</sup> .	F.	F <sup>1</sup> .	Fibrin %
I	1 h.	720	1,40	0,139	71,429	0,63
*II	1 h. 7'	600	1,10	0,167	90,909	0,81
*III*	1 h. 15'	720	2,00	0,139	50,000	0,70
IV	1 h. 25'	8	1,20	12,500	83,333	0,56
*V	1 h. 33'	62	1,90	1,613	52,637	0,51
VI	1 h. 41'	660	1,25	0,152	80,000	0,56
*VII	1 h. 50'	25	0,65	4,000	153,846	
VIII	2 h. 17'	100	0,45	1,000	222,222	
IX	2 h. 27'	70	1,00	1,429	100,000	
X	2 h. 42'	50	1,40	2,000	71,429	
XI	4 h. 50'	8	0,50	12,500	200,000	
XII	6 h. 22'	240	0,25	0,417	400,000	

Betrachtet man in dieser und der vorletzten Tabelle die Zahlen im Stabe *F*, so sieht man, dass der Fermentgehalt des circulirenden Blutes nach der Injection gewissermassen auf- und abwogt; es macht den Eindruck, als halte der Organismus die Wirkung des Haemoglobins zuerst in Schranken und als brächen sie erst nach Wiederholung der Injectionen durch:

Die geringere Wirksamkeit des in diesem Versuche angewendeten Haemoglobins zeigt sich auch an den vergleichsweise kleinen Maximis

im Stabe  $F'$  (12,5 gegen 25 im vorigen Versuche). Die Zahlen im Stabe  $F'$  fluctuiren gleichfalls und zeigen keine regelmässigen Beziehungen zu den Zahlen im Stabe  $F$ ; zu bemerken ist nur, dass in diesen Versuche, in welchem keine Gerinnung im Herzen und den grossen Gefässen stattfand, das aus denselben genommene Blut nach beendeter spontaner Gerinnung sehr grosse Fermentmengen enthielt ( $F'' = 400$ ), während sie im vorigen Versuche, in welchem das Thier durch kolossale Thrombenbildung rasch zu Grunde ging, im Gegentheil abnorm klein waren. Warum diese Mengen jetzt sogar beträchtlich grösser sind, als im normalen Blute desselben Thieres (I  $F''$ ), liesse sich fürs erste nur durch Zuhülfenahme von Hypothesen erklären, auf welche ich mich noch nicht einlassen möchte. Die Faserstoffziffer zeigt nach der ersten Injection eine Erhöhung, sinkt dann aber stetig; sehen wir fürs erste von der vorübergehenden Erhöhung ab, so deutet auch dieser Befund auf eine gesteigerte Umsetzung weisser Elemente im Blute, welche in dem Fermentgehalte des circulirenden Blutes wegen der fortwährenden Gegenarbeit des Organismus keinen parallelgehenden Ausdruck findet. — Schliesslich bemerke ich, dass ich bei diesem Thiere keine Verlangsamung der spontanen Gerinnung des Blutes nach der Injection wahrzunehmen vermochte.

Ich stellte nun noch einen dritten Versuch mit einem Kalbe in der Hoffnung an, durch eine frische, vielleicht kräftigerwirkende, Haemoglobulinlösung wiederum raschen Tod durch Thrombenbildung erzielen zu können, was mir auch gelang.

#### Versuch VI.

— Kalb. 25000 grm. schwer. Um 4 Uhr erste Blutabnahme, um 4 Uhr 8 Minuten Injection von 100 Ccm. beendet und gleich darauf, um 4 Uhr 9 Minuten, zweite Blutabnahme, darauf rasch nach einander noch eine dritte und vierte Blutabnahme, um 4 Uhr 21 Minuten Injection von 50 Ccm. Darauf noch zwei Blutabnahmen vom sterbenden Thiere, um 4 Uhr 35 Minuten Tod und achte und letzte Blutabnahme aus dem Herzen und den grossen Gefässen.

Symptome und Sectionsbefund wie im Versuch IV. Schon unmittelbar nach der ersten Injection floss das Blut, offenbar wegen eingetretener Störung im Lungenkreislauf nur schwer und langsam aus der vena jugul. Das unmittelbar nach der ersten Injection abgenommene Blut gerann mit beschleunigter, die übrigen aber mit verlangsamter Geschwindigkeit, ganz besonders Nr. III, V und VIII. — Es wurde jedesmal zur Faserstoffbestimmung eine dritte Blutprobe abgenommen, von welchen aber Nr. VII verunglückte.

Das Uebrige besagt die Tabelle, welche sich auf einen Zeitraum von im Ganzen nur 35 Minuten bezieht.

Nummer der Blutabnahme.	Zeit der Abnahme.	G.	G <sup>1</sup> .	F.	F <sup>1</sup> .	Fibrin %
I	4 h.	140	0,40	0,714	250,00	0,78
*II	4 h. 9'	2	1,00	50,000	100,00	0,50
III	4 h. 12'	195	1,40	0,512	71,429	0,48
IV	4 h. 18'	3	1,20	33,333	83,333	0,44
*V	4 h. 23'	2,5	21,00	40,000	4,762	0,44
VI	4 h. 25'	270	2,00	0,370	50,000	0,40
VII	4 h. 30'	9	35,00	11,111	2,857	—
VIII	4 h. 35'	17	21,00	5,882	4,762	0,99

Ich habe zu dieser Tabelle nichts hinzuzufügen, da sie in ausgezeichneter Weise die Resultate der früheren Versuche bestätigt. — Das Resultat, zu welchem die in diesem Abschnitt geschilderten Versuche uns führen, ist also, dass gelöste rothe Blutkörperchen im Gefässsystem die Entstehung von freiem Fibrinferment bedingen und wenn der Thatsache der Thrombenbildung nach Haemoglobin-injection die Bedeutung eines Einwandes gegen die Existenz des Schmidt'schen Fermentes gegeben worden ist, so hat sie diese Bedeutung jetzt durchaus verloren; das Fibrinferment ist doch mit dabei betheilig und ist auch hier die unmittelbare Ursache der Gerinnung. — Mit diesem Befunde würde man sich nun zunächst, soweit es

sich um eine Erklärung der thrombosirenden Wirkung des gelösten Haemoglobins handelt, zufrieden geben können und kein Bedürfniss empfinden, die potenzirende Wirkung desselben ausserdem noch zu Hülfe zu nehmen; wenn, wie im letzten Versuche der normale Fermentgehalt des Blutes durch die Injection von 0,714 plötzlich auf 50,0, also auf das 70fache hinaufgeschneit wird, so erscheint es a priori verständlich, dass das Leben mit einem solchen Ereigniss nicht verträglich ist, besonders wenn man, ganz abgesehen von der specifischen gerinnungserzeugende Wirkung dieses Fermentes, an die Zerstörung denkt, welche unter den Blutbestandtheilen Platz gegriffen haben muss, um trotz der Gegenwirkung seitens des Organismus eine solche Fermentanhäufung zu bedingen.

Und doch giebt es Thatsachen, welche uns nöthigen auch noch an die potenzirende Wirkung des Haemoglobins zu denken, weil sie beweisen, dass im Blute des Kalbes noch weit grössere Mengen des Fibrinfermentes, als wir in diesen Versuchen beobachtet haben, auftreten können, ohne dass das Thier durch Thrombosen zu Grunde geht, ja ohne dass das Thier überhaupt dem Tode verfällt, vorausgesetzt, dass eben diese Fermententwicklung im Blute nicht durch Injection von Haemoglobin herbeigeführt worden ist. Birk injicirte zwei Kälbern Jauche in das Blut, dem einen 40, dem anderen 10 Ccm.<sup>1)</sup> Er fand in beiden Versuchen zwei Stunden nach der Injection im Blute kolossale Mengen von Fibrinferment; die aus den betreffenden Proben des circulirenden Blutes hergestellten Präparate wirkten nämlich in unserer Gerinnungsmischung fast momentan, wie er angiebt in 0,1 Minute. Diese Gerinnungszeit auf unsere Einheit bezogen, entspricht einem Fermentgehalt von 1000. Zwar ging das Kalb, welches 40 Ccm. erhalten hatte, zu Grunde, aber jedenfalls nicht unter den Erscheinungen wie nach einer tödtlichen Haemoglobininjection, das andere Kalb erholte sich sogar vollkommen. Wenn nun auch dieser Unterschied im Ausgang bei gleichen Fermentmengen im Blute darauf beruhen sollte, dass der

1) „Das Fibrinferment im lebenden Organismus.“ Inaug.-Diss. Dorpat 1880. Pag. 41—44.

Moment des maximalen Fermentgehaltes von Birk bei dem einen Kalbe nicht getroffen worden ist, oder darauf, dass trotz des gleichen Fermentgehaltes der Umfang der demselben zu Grunde liegenden, durch die Injection gesetzten Zerstörungen im Blute bei diesem Thiere viel grösser war, als bei dem anderen, so hat bei beiden doch eine Fermentmenge gleich 1000 im Blute existirt, ohne einen solchen Erfolg herbeizuführen, als eine Quantität von 50, welche in meinen Versuchen nach einer Haemoglobininjection aufgetreten war. Dass ich bei meinen Blutabnahmen dem Maximum sehr weit vorbeigegriffen haben sollte, ist bei der Kürze der Intervalle wohl kaum glaublich, wohl aber halte ich es, nachdem sich gezeigt hat, dass die thrombosirende Wirksamkeit des Haemoglobins in quantitativer Hinsicht parallel geht, der ausserhalb des Körpers zu beobachtenden potenzirenden Wirkung desselben auf die Fibrin-fermentation, für möglich, dass eben auch ein tieferer Zusammenhang zwischen beiden besteht, und wenn man dieser Annahme gegenüber auf die eigenen Blutkörperchen des mit Jauche inficirten Thieres hinweist, so mag es für den Organismus und seine Widerstandskraft doch einen grossen Unterschied machen, ob das Haemoglobin als Bestandtheil der Blutkörperchen in ihm enthalten ist oder als gelöster Bestandtheil der Blutflüssigkeit. Und warum können nicht auch kleine Mengen rother Körperchen durch die Jauche aufgelöst worden sein und ihrerseits zur Zerstörung der farblosen Elemente und damit zur Fermentanhäufung beigetragen haben, ohne doch annähernd alle Widerstände des Organismus so lahm zu legen wie meine Haemoglobininjectionen? Wir wissen ja noch nicht annähernd, welche Höhe des Fermentgehaltes im Blute vom Organismus überhaupt vertragen werden kann. — Bei Gelegenheit der Birk'schen Versuche fällt noch etwas anderes auf. Betrachtet man die zu den erwähnten beiden Versuchen mit Kälbern gehörigen Tabellen, so erscheint es zunächst verständlich, dass der höchste Werth des Fermentgehaltes im functionirenden Blute zusammenfällt mit dem geringsten im abgestorbenen, aber es fällt auf, dass der letztere absolut genommen viel kleiner ist als der erstere; man sollte doch meinen, dass

wenigstens die Fermentmenge, welche sich in einem gegebenen Moment im circulirenden Blute befindet, sich auch in dem in demselben Moment abgezapften Aderlassblute vorfinden müsste, mögen auch die Quellen für die weitere Fermententwicklung im letzteren durch die Vorgänge innerhalb des Gefässsystems, verbraucht worden sein. Unter der Voraussetzung dieses Versiegens der Quellen erklärt sich aber jetzt jene Beobachtung aus dem einfachen Umstande, dass eben auch das im circulirenden Blute aufgehäuften Ferment durch die nach der Blutabnahme eintretende Gerinnung verzehrt oder unwirksam gemacht wurde. Wir haben ja gar keine Ahnung davon, wie gross die Fermentmengen sind, welche sich beim Gerinnen bilden und wie viel davon durch die Gerinnung selbst verzehrt wird, weil wir ja nur messen können wie viel übrig bleibt. —

Betrachtet man aber schliesslich die Zahlen in meinen letzten Tabellen und gesteht man ihnen einigermassen eine Bedeutung in dem von mir vertretenen Sinne zu, so kann man sich kaum des Erstaunens erwehren über den mächtigen Wechsel in den Zuständen des Blutes, der sich hier auf eine kurze Spanne Zeit zusammen-drängt. Diesen Wechsel bis ins Einzelne zu deuten würde wohl noch manche Arbeit kosten.

---

## VI.

Die Arbeiten von Edelberg und Birk haben gezeigt, dass das reine Fibrinferment ins Blut gebracht, plötzlichen Tod durch Thrombosen resp. in geringerer Menge Temperatursteigerung, Erbrechen, blutige Durchfälle, sogar eine vorübergehende Parese der hinteren Extremitäten herbeiführt, Erscheinungen, welche vorübergehen und zugleich mit einer ebenso vorübergehenden Erhöhung des Fermentgehaltes im Blute verbunden sind. Da nun auch das Haemoglobin die Entstehung von Fibrinferment im Blute veranlasst, so fragt es sich ob nicht auch hier durch Injection kleinerer Mengen dieser Substanz jener Symptomencomplex erzeugt werden kann. Bevor ich jedoch die experimentelle Beantwortung dieser Frage übernahm, wollte ich auch meinerseits erst einen Versuch mit dem Fibrinferment anstellen.

### Versuch. I.

— Hund von 7700 gm. getrocknetes und zerriebenes Alkohol-coagulum von Rinderblutserum wurde mit 6 Gewichtstheilen Wasser verrührt, eine halbe Stunde lang stehen gelassen, filtrirt und vom Filtrat 60 Ccm. injicirt. Die Spritzenanüle und die Glasröhre wurden wie in allen meinen Versuchen vorher fertig eingebunden und die Spritze gefüllt, so dass die erste Blutabnahme, Injection und die zweite Blutabnahme einander rasch folgen konnten. Der zweiten Abnahme folgte in längeren Intervallen noch eine dritte und vierte. Die Temperatur des Thieres vor Beginn des Versuches betrug 39,1, stieg aber auf 40,8. Erbrechen, Durchfaelle.

Nummer der Blut-abnahme.	Zeit der Abnahme.	Körper-Temperatur.	G.	G <sup>1</sup> .	F.	F <sup>1</sup> .
I	5 h. 5'	39,1	180	9,50	0,556	10,526
*II	5 h. 15'	39,1	60	5,00	1,667	20,000
III	6 h. 15'	39,7	110	15,00	0,909	6,667
IV	9 h.	40,8	50	4,50	2,00	22,222.

Am folgenden Morgen war die Temperatur auf 39,5° gesunken und blieb normal.

Man sieht hier eine deutliche, wenn auch fluctuirende Erhöhung des Fermentgehaltes im circulirenden Blute und ein Steigen der Körpertemperatur, welche bei der letzten Beobachtung am Abend noch im Ansteigen begriffen waren. Das Wachsthum des Fermentgehaltes ist nicht so deutlich ausgeprägt wie in den Birk'schen Versuchen, namentlich in den beiden ersten <sup>1)</sup>, wobei noch zu berücksichtigen ist, dass Birk seine Werthe auf eine noch einmal so grosse Einheit, als ich, reducirt hat. Es mag hier neben der verschiedenen individuellen Beschaffenheit und augenblicklichen Prädisposition der Versuchsthiere auch die sehr verschiedene Wirksamkeit der Fermentlösungen in Betracht kommen. Man braucht nur meine Tabelle III, Stab F<sup>1</sup>, im Abschnitte IV dieser Arbeit anzusehen, um zu erkennen, welche Unterschiede das zur Darstellung der Fermentlösung benutzte Rinderblutserum in Bezug auf seinen Fermentgehalt darbieten kann. Im dritten Versuche von Birk ist das durch die Injection bewirkte Wachsthum des Fermentes im circulirenden Blute gleichfalls ein verhältnissmässig geringes. Ferner ist zu bemerken, dass in allen drei Versuchen von Birk der Normalgehalt des Blutes an Ferment ein höherer ist, als hier, nämlich, auf meine Einheit bezogen, 4,0, 8,34, 2,86.

Unmittelbar nach der Fermentinjection steigt der Fermentgehalt nicht bloß im circulirenden Blute, sondern auch im

1) l. c. p. 15.

defibrinirten, und zwar hier sehr stark, von 10,5 auf 20. Dasselbe bemerken wir im Birk'schen zweiten Versuche, in welchem dieser Gehalt von 16,13 auf 130 hinaufgeht. Wenn das injicirte Ferment bloß durch seine Anwesenheit im Blute die Krankheitssymptome bewirkte ohne einen Einfluss auf das Fermentbildungsmaterial auszuüben, so wäre dieser Befund unverständlich. Auf das im circulirenden Blute befindliche, von aussen hineingebrachte Ferment kann dieses im defibrinirten auftretende Plus unmöglich bezogen werden, denn die gesammte Menge desselben im ersteren ist eben im Augenblicke der Blutabnahme bei Weitem nicht gross genug dazu; diese Menge (1,667) zu dem im absterbenden Blute unmittelbar vorher auftretenden hinzu addirt gedacht, würde eben den Fermentgehalt desselben nach beendeter Gerinnung in meinem Versuche von 10,526 nur auf 12,193 und nicht auf 20,0 und im erwähnten Birk'schen Versuche von 16,25 nur auf 32,79 und nicht auf 130,0 erhöhen können. Der Befund wird aber erklärlich sobald man annimmt, dass das Ferment sich im Blutkreislauf eben nicht indifferent gegen die farblosen Blutkörperchen verhält, sondern dass es ihre Neigung zur Fermentbildung resp. zum Zerfall ausserhalb des Körpers und zur Fermentbildung aus den Zerfallproducten steigert; hierauf wäre dann das obige Plus zu beziehen. Nehmen wir nun weiter an, dass das Ferment auch im Körper in solcher Weise auf die farblosen Elemente wirkt, so würde, da der Organismus durch seine Gegenarbeit der Anhäufung des Fermentes bis zu einem gewissen Grade vorbeugt, dasselbe in verhältnissmässig wenig vermehrter Menge im Blute auftreten, aber zugleich doch ein vergrösserter Umsatz und Verbrauch des Fermentbildungsmaterials, und eine verminderte Fermententwicklungsfähigkeit des Aderlassblutes die weitere Folge sein; der unmittelbar nach der Injection auftretenden Erhöhung dieser Fähigkeit würde demnach eine durch den Verbrauch im Körper bedingte Herabsetzung derselben folgen und so sehen wir es auch in unserem Versuche unter Nr. III, während Nr. IV fasst drei Stunden später wiederum eine Fluctuation beider Werthe nach oben aufweist. Noch deutlicher erkennen wir dieses Verhältniss in dem Birk'schen Versuch II, wo der plötzlichen Erhöhung auf

130 eine tiefe Abnahme folgt. In der Tabelle zum Birk'schen Versuche III ist nur diese Abnahme wahrnehmbar, wahrscheinlich, weil Birk den Moment der maximalen Erhebung verpasst hatte oder weil der Umschlag in das Gegentheil sehr rasch erfolgt war; es ist zu bemerken, dass Birk in diesem Versuch die relative grösste Fermentmenge injicirt hatte.

Aber mit der durch die Injection von Fibrinferment plötzlich gesteigerten Fermententwicklung im absterbenden Blute würde zugleich eine vermehrte Bildung von Paraglobulin, welches nach A. Schmidt's Beobachtungen als solches in den farblosen Blutkörperchen nicht präexistirt und offenbar nur einen Bruchtheil ihres gesammten festen Rückstandes ausmacht, zusammenfallen können und dieses würde sich in einer unmittelbar nach der Injection eintretenden Vergrösserung der Faserstoffziffer ausdrücken. Verlegt man auch diesen Vorgang der vermehrten Paraglobulin-erzeugung als Folge einer Injection von Fibrinferment in das circulirende Blut selbst und erwägt man, dass wohl auch das freiwerdende Paraglobulin hier einer mehr oder weniger raschen Umsetzung unterliegt, so wäre auch in Bezug auf diese Substanz ein erhöhter Verbrauch im circulirenden Blute gesetzt und die im ersten Augenblicke eintretende Vergrösserung der Faserstoffziffer müsste einer Verkleinerung Platz machen.

Ich habe nun zwar keine weiteren, mit Fasserstoffbestimmungen verbundenen Injectionen von Fibrinferment anstellen können, aber ich verweise in dieser Hinsicht auf meine bereits angeführten Haemoglobinjectionen bei Kälbern; das Haemoglobin bewirkt ja auch das Auftreten von Fibrinferment im Blute. Der zweite unter diesen Versuchen, bei welchem ich mit der ersten Blutabnahme nach der Injection besonders rasch verfuhr, zeigt unter No. II, eine Vergrösserung der Zahl  $F^1$ , welche durch die zugehörige Zahl  $F$  nicht gedeckt wird, und zugleich eine plötzliche Erhöhung der Faserstoffziffer; auf beides folgt eine Abnahme, welche zwar für die Fasserstoffziffer eine stetig fortschreitende ist, für  $F$  aber wieder in eine Zunahme übergeht. Zu diesem letzten Theil des Versuches

fehlen übrigens die Fibrinbestimmungen; beim ersten Kalbe, bei welchem ich mit der zweiten Blutabnahme weniger eilte und auch keine Fibrinbestimmungen angestellt habe und ebenso beim dritten Kalbe, bei welchem der Effekt der Injection ein gewaltiger und wohl auch augenblickliche Gerinnung im Lungenkreislauf eingetreten war, tritt uns nur die Abnahme von  $F^1$  nach der Injection entgegen. Ich lasse es übrigens dahingestellt, ob das Haemoglobin direkt oder durch Vermittelung des durch dasselbe erzeugten Fibrinfermentes einen solchen Einfluss auf die farblosen Elemente desselben ausübt. Ist letzteres der Fall, so würde man sagen können, dass das Fibrinferment im Blutkreislauf sich selbst gebärt.

Wenn wir sehen, dass bald einer erhöhten Fermentbildung im funktionirenden Blute eine verminderte im absterbenden entspricht, bald aber auch, dass beide gleichzeitig erhöht erscheinen, so mag das letztere Vorkommen wohl häufig darauf beruhen, dass der gesammte Vorrath an Material zur Fermentbildung d. h. an farblosen Blutkörperchen gewachsen war; es lässt sich aber auch denken, dass unter Umständen auch nur ihre innere Zusammensetzung sich geändert und damit ihre Neigung zur Fermentbildung ausserhalb des Organismus zugenommen hat.

Ich gehe nun zu denjenigen Versuchen über, in welchen ich die Folgen weniger umfangreicher Haemoglobininjectionen beobachten wollte. Der Harn enthielt bei allen diesen Thieren, ebenso wie das Blutserum, aufgelösten Blutfarbstoff, der aus beiden zuweilen schon am Abend des Injectionstages, immer aber am folgenden Morgen verschwunden war. Am Tage nach der Injection erschienen die Thiere durchaus wieder ganz gesund.

Köhler beobachtete nach Injection seines „Fermentblutes“, dass die Gerinnbarkeit des Blutes dadurch gemindert wird. Ebenso bemerkte Birk, dass nach seinen Fermentinjectionen die Farbe des Aderlassblutes schwarz und theerartig und die Gerinnung eine sehr langsame sei. — Dieselbe Veränderung des Blutes bewirkte ich durch meine Haemoglobininjection, und zwar war sie in einigen Fällen schon unmittelbar nach der Injection wahrnehmbar, in anderen

Fällen aber folgte sie einer vorübergehenden Erhöhung der Gerinnungsfähigkeit. Besonders deutlich ausgeprägt war diese Veränderung beim Hunde, weniger beim Kalbe. Ein paar Mal setzte ich zu einer Probe solchen schlecht gerinnenden Hundeblutes etwas Fibrin-fermentlösung hinzu und stellte dadurch die normale Gerinnungsfähigkeit wieder her. Das Faserstoffprocent aber blieb trotzdem geringer, als vor der Injection, es handelte sich also um einen Mangel an Fibrinferment und an Paraglobulin.

### Versuch II.

Hund 8000 grm. schwer. In Ermangelung von Pferdeblut benutzte ich dieses Mal, als einzige Ausnahme, frisches ausgepresstes und centrifugirtes Rinderblut; dasselbe wurde mit dem gleichen Volumen Wasser verdünnt und davon 25 Ccm. injicirt. Da ich zu kurze Zeit centrifugirt hatte und die Senkung der Blutkörperchen nur unvollkommen gelang, so ist dieser Versuch nicht rein. Unmittelbar nach der Injection starke Athemnoth, welche jedoch nach einiger Zeit vorübergeht; der Hund erscheint aber sehr krank, und zwar unter den gewöhnlichen Symptomen. Die Tabelle enthält zugleich die Angaben über die Körpertemperaturen.

Nummer der Blut-abnahme.	Zeit der Abnahme.	Körpertemperatur.	G.	G <sup>1</sup> .	F.	F <sup>1</sup> .
I	12 h. 15'	38,8	140	53	0,714	1,887
*II	12 h. 25'	39,4	90	17	1,111	5,882
III	1 h. 50'	39,6	∞	30	0,000	3,333
IV	4 h. 30'	40,2	40	20	2,500	5,000
V	8 h.	39,2	300	12	0,333	8,333

### Versuch III.

— Hund 20000 grm. schwer. Injection von 65 Ccm. Athemnoth und Herzaction zu solcher Höhe gesteigert, dass ich das Thier schon verloren glaubte; es erholte sich indess. Der Blutfarbstoff im Harn wurde schon an demselben Abend merklich weniger. Das Thier war aber sehr krank. Zwischen der IV. und V. Blutabnahme um 7 Uhr war die Körpertemperatur bis auf 40,5° C. gestiegen.

Nummer der Blut-abnahme.	Zeit der Abnahme.	Körper-temperat.	G.	G <sup>v</sup> .	F.	F <sup>v</sup> .
I	4 h. 40 <sup>i</sup>	39,2	360	60	0,278	1,667
*II	4 h. 47 <sup>i</sup>	39,9	70	100	1,429	1,000
III	5 h. 10 <sup>i</sup>	39,9	90	76	1,111	1,316
IV	6 h.	39,9	63	110	1,587	0,909
V	8 h.	39,9	300	80	0,333	1,250
VI	10 h.	39,3	315	70	0,317	1,429

#### Versuch IV.

— Hund von 13500 grm. schwer. Injection von 20 Cem  
 Geringe Dispnoe. Auch später keine bedeutenden Erscheinungen  
 Die Temperatur stieg von 38,8 vor der Injection auf 39,5 bei der  
 dritten Blutabnahme.

Nummer der Blut-abnahme.	Zeit der Abnahme.	Körper-temperat.	G.	G <sup>v</sup> .	F.	F <sup>v</sup> .
I	1 h. 20 <sup>i</sup>	38,8	285	3,25	0,351	30,077
*II	1 h. 40 <sup>i</sup>	38,8	60	4,00	1,667	25,000
III	2 h. 40 <sup>i</sup>	39,5	315	4,75	0,317	21,053
IV	6 h.	39,0	110	2,50	0,909	40,000
V	8 h.	38,8	390	6,25	0,256	16,000

#### Versuch V.

— Hund 8200 grm. schwer. In die linke Jugularis externa  
 und die rechte Carotis Glasröhren eingebunden und aus beiden  
 Gefäßen wie gewöhnlich eine Doppelprobe Blut gleichzeitig ab-  
 genommen. Darauf Injection von 30 Cem. Keine Dispnoe, es trat  
 aber ein schlafartiger Zustand ein, der nach einiger Zeit aufhörte;  
 das Thier ist bis zum Abend sehr matt, erholt sich aber am folgenden  
 Tage. Auch nach der Injection wird stets gleichzeitig aus der  
 Vene und Arterie Blut aufgefangen. Um der Tabelle keine zu

grosse Ausdehnung zu geben, bringe ich die Angaben über die Fermentmengen des venösen und arteriellen Blutes in eine besondere Tabelle.

#### A. Gerinnungszeiten.

Nummer der Blut-abnahme.	Zeit der Abnahme.	Körper-temperat.	Vene.		Arterie.	
			G.	G <sup>1</sup> .	G.	G <sup>1</sup> .
I	3 h. 5 <sup>1</sup>	39,0	35	17,50	∞	3,00
*II	3 h. 12 <sup>1</sup>	39,0	25	50,00	∞	28,00
III	3 h. 55 <sup>1</sup>	39,3	35	19,00	150	9,50
IV	6 h.	40,9	85	8,00	∞	7,00
V	8 h.	39,8	80	7,50	105	2,25

#### B. Fermentmengen.

Nummer der Blut-abnahme.	Vene.		Arterie.	
	F.	F <sup>1</sup> .	F.	F <sup>1</sup> .
I	2,857	5,714	0	33,333
*II	4,000	2,000	0	3,571
III	2,857	5,263	0,667	10,526
IV	1,177	12,500	0	14,285
V	1,250	13,333	0,952	4,444

Ich bemerke zu diesen Zahlen hier nur, dass sie Birk's Angaben bestätigen; wir finden, dass das arterielle Blut im Körper beträchtlich ärmer an Fibrinferment ist als das venöse, dafür aber ausserhalb des Körpers viel mehr Ferment als dieses bildet.

#### Versuch VI.

— Hund 11900 grm. schwer. Nachdem Birk gefunden hatte, dass durch das Aufbinden der Hunde und durch längeres Liegen im aufgebundenen Zustande der Fermentgehalt des functionirenden Blutes vermehrt wird, kam es mir in diesem Versuche unter Anderem

auch darauf an, zu ermitteln, wie weit dieser Umstand auf die Resultate meiner Versuche, in welchen die Thiere doch immer nur circa  $\frac{1}{4}$  Stunde unter solchen Verhältnissen sich befunden hatten, Einfluss gehabt haben könnte. Ich liess deshalb dieses Mal das Thier, nachdem ihm ein Glasröhrchen in das periphere Ende und die Spritzenkanüle in das centrale Ende der vena jug. ext. eingebunden worden, frei, nahm ihm dann zwei Stunden später das erste Blut ab, und zwar im freien Zustande, liess es rasch aufbinden, so dass nach Ablauf von nur 10 Minuten das zweite Mal Blut abgenommen werden konnte, machte gleich darauf eine Injection von 65 Ccm. und liess unmittelbar darauf die dritte Depletion beim aufgebundenen Thiere folgen. Jetzt wurde das Thier freigelassen und ihm in grösseren Intervallen noch vier Mal Blut abgezapft, endlich das fünfte Mal am folgenden Morgen.

Einige Mal wurden hierbei 3 Blutproben abgenommen, die dritte zur Fibrinbestimmung; am folgenden Morgen wurde noch eine Blutprobe und zwar gleichfalls zum Zwecke der Faserstoffbestimmung abgezapft.

Während und unmittelbar nach der Injection treten keine Erscheinungen ein, später Erbrechen, blutiger Harn.

Nummer d. Blut- abnahm.	Zeit der Abnahme.	Körper- temperat.	<i>G.</i>	<i>G</i> <sup>1</sup> .	<i>F.</i>	<i>F</i> <sup>1</sup> .	Fibrin %
I	2 h. 10'	39,7	50	3	2,000	33,333	0,49
II	2 h. 15'	—	47	5	2,127	20,000	—
*III	2 h. 21'	39,7	9	7	11,111	14,286	0,20
IV	3 h. 45'	40,4	105	10	0,953	10,000	—
V	5 h. 40'	40,8	120	14	0,833	7,143	—
VI	6 h. 30'	40,4	52	20	1,923	5,000	0,37
VII	10 h. 20'	40,1	140	18	0,714	5,555	—
VIII	10 h. Mg.	39,3	—	—	—	—	0,41

Man sieht hier, dass durch das Aufbinden und Liegen allerdings eine Vermehrung des Fibrinfermentes im circulirenden Blute und zugleich eine Verminderung im abgestorbenen bewirkt worden ist. Aber der Zuwachs im Blute ist so klein und kommt nicht in Betracht gegenüber dem durch die Injection so plötzlich herbeigeführten, der übrigens eine Stunde später wieder geschwunden ist. Sehr deutlich sieht man die Erschöpfung des Blutes in den Zahlen des Stabes  $F'$  und an dem sinkenden und dann wieder anwachsenden Fibrinprocent.

### Versuch VII.

Kalb 28,500 grm. schwer Injection von 60 Ccm. einer zwei Tage alten Haemoglobinlösung. Sehr heftige Dyspnoe, welche eine Stunde anhält, grosser Collapsus, Durchfälle, Haemoglobin im Harn. Die spontane Gerinnung des Blutes nach der Injection verlangsamt aber bei Weitem nicht in dem Masse wie bei Hunden. Das Thier bleibt leben und befindet sich am folgenden Morgen anscheinend wohl. Höchste Temperatur um 5 Uhr, zwischen der vierten und fünften Blutabnahme, beträgt  $40,2^{\circ}$  C.

Nummer der Blutabnahme.	Zeit der Abnahme.	Körper Temperatur.	G.	G <sup>1</sup> .	F.	F <sup>1</sup> .
I	1 h. 23'	39,3	$\infty$	1,05	0	95,238
*II	1 h. 30'	39,5	$\infty$	0,60	0	166,667
III	1 h. 55'	39,8	240	0,65	0,415	153,846
IV	3 h. 45'	39,9	$\infty$	2,00	0	50,000
V	6 h.	40,0	58	2,20	1,724	45,455
VI	8 h.	39,7	300	2,75	0,333	36,364

Die Ergebnisse der vorstehenden Versuche glaube ich folgendermassen zusammenfassen zu dürfen.

1. Nach einer Haemoglobinjection in das Blut, die ihrer Quantität oder Qualität wegen nicht augenblicklichen Tod durch Thrombose bewirkt, erfolgt stets, wie nach Injection concentrirter Fermentlösungen eine vorübergehende, oft sehr ausgeprägte Temperatursteigerung, die ungefähr so lange währt, als sich gelöster Blutfarbstoff in der Blutflüssigkeit befindet.

2. Solche Injectionen bewirken ferner ein vorübergehendes mehr oder weniger starkes Ansteigen des Fermentgehaltes im circulirenden Blute und gleichzeitig ein Sinken dieses Gehaltes im defibrinirten Blute. Nur der Versuch II macht in Bezug auf das letztere Geschehniss eine Ausnahme. Beides sowohl das Ansteigen dort, als das Sinken hier ist übrigens oft ein fluctuirendes.

3. Hand in Hand mit diesen Aenderungen erscheint das Faserstoffbildungsvermögen des Blutes vermindert, wegen relativen Mangels an Fibrinferment, und wahrscheinlich wohl auch an fibrinoplastischer Substanz im abgestorbenen Blute.

4. Die Temperatursteigerung des Körpers fällt im Ganzen mit dieser in den eben genannten drei Hinsichten sich ausdrückenden Blutveränderungen zusammen, aber sie geht weder im geraden noch im umgekehrten Sinne parallel mit den Schwankungen der Fermentmenge im circulirenden Blute; in dieser Hinsicht lässt sich vielmehr gar kein regelmässiges Verhältniss aufdecken.

In Bezug auf den letzten Punkt glaube ich aber hinzufügen zu müssen, dass wir gegenwärtig auch gar keinen Grund mehr haben, ein solches gesetzmässiges Verhältniss zwischen der Fermentmenge im circulirenden Blute und der Körpertemperatur, als nothwendig voranzusetzen. Ich schliesse mich auch in dieser Hinsicht durchaus der Auffassung Birk's an. Das Fibrinferment im Blute ist ein intermediäres Product und seine jeweilige Menge im circulirenden Blute ist die Resultirende zweier in entgegengesetzter Richtung wirkenden Bedingungen: des Zerfalls oder der Umsetzung von farblosen Elementen im Blute, durch welche es entsteht und der weiteren Einwirkungen des Organismus, durch welche die Zerfallproducte, speciell das Fibrinferment gewissermassen im Entstehungsmomente, jedenfalls sehr schnell weiter umgesetzt, also vernichtet werden. Wächst aus irgend welchen äusseren oder inneren Gründen der die farblosen Blutkörperchen betreffende Zerfallprocess zu abnormer Höhe, so wird der Organismus auch in gesteigertem Masse bestrebt sein, sich der Zerfallproducte zu entledigen und findet diese Arbeit ihren Ausdruck in der Körpertemperatur, so wird deren Höhe eben

auch entsprechen der Grösse jenes Zerfallprocesses, nicht aber dem augenblicklichen Fermentgehalt des functionirenden Blutes, der davon abhängt, was der Organismus durch seine Arbeit eben gerade leistet; er kann trotz der Gegenarbeit des Organismus wachsen, und wird es um so eher, je intensivere Schädlichkeiten auf das Blut eingewirkt haben, er wird aber auch ebenso durch diese Gegenarbeit auf gleichem Niveau erhalten, oder selbst verkleinert werden können; nicht der Fermentgehalt des functionirenden, sondern der des abgestorbenen Blutes und die Faserstoffziffer geben den Massstab ab für das, was im Blute geschieht oder geschehen ist und der erstere kann sich mit der Körpertemperatur ebensowohl in gleicher wie in entgegengesetzter Richtung bewegen.

Das Fibrinferment ist aber darum doch nichts Indifferentes im Blute; wenn der Organismus dasselbe nicht vernichtete, so würde es sehr bald ihn vernichten, das lehren die Versuche, in welchen dieser Stoff in grösseren Mengen direkt in's Blut gebracht worden ist.

Geht mit dem Auftreten von Fibrinferment im Blute zugleich das Freiwerden von Paraglobulin Hand in Hand, worüber man durch eine Fortführung, der von mir begonnenen Fibrinbestimmungen wohl zur Klarheit kommen wird, so ist auch dieser Factor der Faserstoffgerinnung stets gegeben. Dieses gilt auch für den Fall der Thrombenbildung durch injicirtes Fibrinferment, denn auch dieses bewirkt die Zerstörung farbloser Blutelemente. Ausserdem enthalten die Fibrinfermentlösungen, wie von A. Schmidt schon lange gezeigt worden ist, stets beträchtliche Mengen von Paraglobulin, da die betreffenden Coagula, um tödtlich wirkende Extrakte zu liefern nur kurze Zeit unter Alkohol erhalten werden dürfen. Da nun aber das Fibrinferment zugleich einen physiologischen Bestandtheil des Blutes darstellt und wir gar keine Vorstellung haben von der Geschwindigkeit, mit welcher das etwa gleichzeitig freiwerdende Paraglobulin weiter umgesetzt wird, so ist auch gar kein Grund vorhanden zur Annahme, dass das Aderlassblut nicht schon von vornherein diesen Stoff als Bestandtheil der Blutflüssigkeit ent-

hält; dann wird auch das Filtrat des Blutplasma, wie A. Schmidt gezeigt hat, immer gerinnbar sein, wenn es auch weniger Faserstoff liefert, als das nicht filtrirte Plasma und von einer Gerinnung bei Abwesenheit von Paroglobulin kann, mit Bezugnahme auf die Körperflüssigkeiten wenigstens, keine Rede sein.

Ziehen wir zum Schluss das Fieber in unsere Betrachtung, so würden wir uns also vorstellen dürfen, dass dasselbe vorhanden sein kann, ohne dass die ihm zu Grunde liegende Blutalteration sich in einem erhöhten Fermentgehalt des functionirenden Blutes ausdrückt. Aber andererseits kann man sagen: wenn es nun aber bei einer solchen Blutalteration zugleich doch zu einer Erhöhung dieses Gehaltes kommt, so ist es denkbar, dass dadurch der ganze Krankheitsprocess einen besonderen Charakter erhält; es muss doch einen Unterschied machen, ob wir es mit einer blossen pathologischen Steigerung der bezüglichen Umsetzungsprocesse im Blute allein zu thun haben, oder ob dabei zugleich freies Ferment in grösseren Mengen im Blute auftritt, acut oder chronisch, mit den unmittelbaren Folgen, die sich an seine Gegenwart daselbst knüpfen.

Und welcher Circulus von Vorstellungen eröffnet sich uns wenn wir an das Haemoglobin denken, und an die Ereignisse, die eintreten können, wenn Blutkörperchen im Gefässsystem primär oder secundär, acut oder chronisch aufgelöst werden, wenn ein solcher Zustand sich mit unabhängig davon eintretenden Störungen im Leben der farblosen Blutelemente complicirt, oder wenn das gelöste Haemoglobin seinerseits diese Störungen verursacht. Man denke an alle die vielen Krankheitszustände, in welchen „lackfarbenes“ Blut zum Sectionsbefund gehört, an die blutigen Ausschwitzungen u. s. w. — Hier weiter fortzuschreiten ist Sache des Pathologen, nur auf ein Paar Punkte will ich zum Schluss noch hinweisen.

1. Es ist von Birk sowohl als auch von Anderen (Bergmann) beobachtet worden, dass Injection grösserer Wassermengen meist Fieber erzeugt, während kleinere Mengen gewöhnlich ohne einen derartigen Erfolg transfundirt werden können. Nun hat aber Birk die Beobachtung gemacht, dass sowohl nach Wasserinjectionen

wie nach Injectionen anderer Stoffe gelöstes Haemoglobin sich im Blute finde.<sup>1)</sup> Sollte hier nicht der Schlüssel liegen, für den Erfolg der Wasserinjectionen überhaupt, wie für die Unsicherheit desselben, denn es erscheint doch vor allen Dingen abhängig, von der gegebenen Resistenzfähigkeit der rothen Blutkörperchen und von der Quantität des injicirten Wassers. Edelberg und Birk haben ferner gezeigt, dass Eiweisslösungen, fermentfreie Blutextrakte in viel kleineren Mengen als das Wasser, fiebererregend wirken. Sollte hierbei nicht das Eiweiss der Injectionsflüssigkeiten oder die Salze derselben die Blutkörperchen angegriffen haben?

2. Bei der grossen Resistenzfähigkeit des Organismus gegen das Fibrinferment, müssen reine Lösungen desselben im höchsten Grade concentrirt sein, um bei der Injection durch Thrombenbildung tödtlich zu wirken. Edelberg, dem es gelungen ist, diesen Erfolg zu erzielen, hat als Material zur Darstellung seiner Fermentlösungen nur das frische Rinderserum oder frisches ausgepresstes Rinderblut benutzt. Man braucht nur Birk's vergleichende Uebersicht über den Fermentgehalt des abgestorbenen Blutes verschiedener Thiere zu betrachten,<sup>2)</sup> und den hier zwischen dem Rinderblut einerseits und dem Blute der anderen dort aufgeführten Thiere andererseits herrschenden Unterschied ins Auge zu fassen, und man wird zweifeln, ob es möglich sein wird, aus einer anderen als dem Rinderblute Lösungen von solcher Wirksamkeit, wie Edelberg sie hergestellt hat, zu gewinnen. Auch meine Tabellen zeigen in dieser Hinsicht einen kolossalen Unterschied zwischen Rinderblut und Hunde- oder Katzenblut. Sieht man nun aber ferner in diesen Tabellen, wie ausserordentlich verschieden der Fermentgehalt auch des Rinderblutes ist, so wird man sich nicht wundern, dass Edelberg nicht mit jeder seiner Fermentlösungen eine tödtliche Wirkung erzielen konnte. Dazu kommt, dass die Widerstandfähigkeit der Thiere gegen das Fibrinferment eine durchaus verschiedene ist. Sie ist unter den bis-

1) l. c. p. 55,

2) l. c. p. 38,

her untersuchten Thieren beim Hunde offenbar am grössten, dann bei der Katze; beim Kaninchen und beim Kalbe ist sie am kleinsten. Man wird Hund und Katze daher wohl durch Injection von Fermentlösungen, welche aus Rinderblut oder -Blutserum gewonnen worden sind, tödten können, kaum aber durch Präparate, aus ihrem eigenen Blute. Ich darf mich hierbei auf zwei im hiesigen physiologischen Laboratorium angestellte Versuche beziehen, von welchen der eine einen Hund, der andere eine Katze betraf; es gelang nämlich nicht diese Thiere durch massenhafte Injection von Fermentlösungen zu tödten, welche aus dem Blute mehrerer Individuen derselben Art gewonnen worden waren. Mit Kaninchen und Kälbern wird man in dieser Beziehung wohl günstigere Resultate erzielen. Jacowicki und Köhler konnten mit ihren reinen Fermentlösungen sogar nicht einmal Fieber erzeugen.

Mit Rücksicht auf das Wundfieber und die Beziehung desselben zu dem in die Wunde ergossenen und hier gerinnenden Blute, würde aus diesen Erfahrungen folgen, dass es einen grossen Unterschied machen dürfte, ob nur das Fibrinferment resorbirt wird oder mit ihm zugleich auch Haemoglobin. Letzteres stellt einen wahrhaft furchtbaren Stoff für den Organismus dar und an die Resorption selbst kleiner Mengen desselben dürften sich Wirkungen knüpfen, die unvergleichlich mächtiger sind als die des etwa aufgenommenen Fibrinferments an sich. Naunyn's und Frankens Erfahrungen belehrten uns, dass es hier keinen Unterschied macht, ob die tödtlich wirkende Substanz dem eigenen Körper entstammt oder einem fremden und aus meinen vorliegenden Untersuchungen würde folgen, dass das Haemoglobin um so verderblicher wirkt, je frischer dasselbe zur Resorption gelangt.

Ich schliesse mit einer die Carbonsäure und Salicylsäure betreffenden Mittheilung; Sie beruht auf einer Beobachtung, von welcher ich nicht weiss, ob sie bereits von anderen gemacht worden ist. Ich fand nämlich, dass beide Säuren das Haemoglobin unter Verfärbung die Carbonsäure zugleich unter Gerinnung vollkommen zerstören. Die Salicylsäure muss zu diesem Zwecke in

Wasser suspendirt angewendet werden und zwar scheint sie sich im Haemoglobin zu lösen. Diese Wirkung beider Säuren, beobachtete ich ebensowohl beim frischen ungeronnenen als beim defibrinirten Blute des Pferdes und Rindes, ferner ebensowohl beim Blut als bei einer Blutkörperchenlösung. Die Carbonsäure wirkte hierbei energischer auf unverdünntes als auf verdünntes Blut resp. Haemoglobin, mit der Salicylsäure verhielt es sich umgekehrt. Sollte hierauf nicht die antiseptische Wirkung beider Säuren vorzugsweise beruhen? Eine experimentelle Beantwortung dieser Frage scheint mir durchaus im Bereiche der Möglichkeit zu liegen. Dass man es hierbei nicht mit einer specifischen Wirkung, sondern mit einer einfachen Säurewirkung zu thun habe scheint mir, wenigstens mit Bezugnahme auf die Carbonsäure, unwahrscheinlich zu sein, einerseits weil dieselbe eine höchst schwache Säure darstellt, andererseits weil das Haemoglobin des Rindes und Pferdes, wie E. Körber (Ueber Differenzen des Blutfarbstoffes Inaug. Diss. Dorpat 1866) gezeigt hat, sehr schwer zersetzlich ist, und deshalb grosser Mengen 10% Essigsäure bedarf, um bei gewöhnlicher Temperatur rasch zersetzt zu werden.



## Thesen.

1. Das zuckerbildende Leberferment ist identisch mit dem Fibrinferment.
2. Alle Prozesse, die die Gerinnung beschleunigen, rauben dem Fermente die Energie.
3. Der Arzt heilt keine Krankheit.
4. Die Narcose sollte bei normalen Geburten mehr in Anwendung kommen.
5. Die Carbolsäure ist das rationellste Antisepticum!
6. Die Hypnotica sind zu verwerfen.

Es wird gebeten die nachfolgenden Verbesserungen im Texte anzubringen:

- S. 15 Z. 15. v. o. l. Dennoch statt Demnach.
  - S. 17 Z. 7 v. o. l. welcher statt welches.
  - S. 32 Z. 3 v. u. nach dem Worte Gerinnungszeit einzuschalten: =  $\infty$
  - S. 39 Tabelle I. \*II statt II.
  - S. 42 Z. 1 v. o. l. F' statt F!
  - S. 47 Tab. No. VIII, Fibrin % l. 0,10 statt 0,99.
  - S. 52 Z. 13 v. u. l. injicirten Fermentlösungen....
  - S. 54 Z. 2 v. u. l. F' statt F.
-

Wasser suspendirt angewendet werden und zwar scheint sie sich im Haemoglobin zu lösen. Diese Wirkung beider Säuren, beobachtete ich ebensowohl beim frischen ungeronnenen als beim defibrirten Blute des Pferdes und Rindes, ferner ebensowohl beim Blut als bei einer Blutkörperchenlösung. Die Carbolsäure wirkte hierbei energischer auf unverdünntes als auf verdünntes Blut resp. Haemoglobin, mit der Salicylsäure verhielt es sich umgekehrt. Sollte hierauf nicht die antiseptische Wirkung beider Säuren vorzugsweise beruhen? Eine experimentelle Beantwortung dieser Frage scheint mir durchaus im Bereiche der Möglichkeit zu liegen. Dass man es hierbei nicht mit einer specifischen Wirkung, sondern mit einer einfachen Säurewirkung zu thun habe scheint mir, wenigstens mit Bezugnahme auf die Carbolsäure, unwahrscheinlich zu sein, einerseits weil dieselbe eine höchst schwache Säure darstellt, andererseits weil das Haemoglobin des Rindes und Pferdes, wie E. Körber (Ueber Differenzen des Blutfarbstoffes Inaug. Diss. Dorpat 1866) gezeigt hat, sehr schwer zersetzlich ist, und deshalb grosser Mengen 10% Essigsäure bedarf, um bei gewöhnlicher Temperatur rasch zersetzt zu werden.

## Thesen.

---

1. Das zuckerbildende Leberferment ist identisch mit dem Fibrinferment.
  2. Alle Processe, die die Gerinnung beschleunigen, rauben dem Fermente die Energie.
  3. Der Arzt heilt keine Krankheit.
  4. Die Narcose sollte bei normalen Geburten mehr in Anwendung kommen.
  5. Die Carbonsäure ist das rationellste Antisepticum!
  6. Die Hypnotica sind zu verwerfen.
-



15169

1248