MISCELLANEA DELLA R. BIBLIOTECA MEDICA 109

Ueber eine neue Eigenschaft

der Producte der regressiven Metamorphose

der Eiweisskörper.

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Grades eines

Doctors der Medicin

verfasst und mit Bewilligung

Einer Hochverordneten Medicinischen Facultät der Kaiserl Universität zu Dorpat

zur öffentlichen Vertheidigung bestimmt

von

August Nauck.

BIBLIOTECA MEDICA

Ordentliche Opponenten:

Doc. Dr. K. Dehio. — Prof. Dr. F. A. Hoffmann. — Prof. Dr. A. Schmidt.

Dorpat.

Druck von H. Laakmann's Buch- und Steindruckerei.

1886.

Gedruckt mit Genehmigung der medicinischen Facultät.
Referent: Professor A. Schmidt.
Dorpat, den 8. Februar 1886.
Nr. 44
Decan: Raehlmann.

Meinen Eltern

IN LIEBE UND DANKBARKEIT

gewidmet.

Indem ich vorliegende Arbeit der Oeffentlichkeit übergebe, fage ich allen meinen Lehrern an hiefiger Hochfchule für die wiffenfchaftliche Ausbildung, welche fie mir während meiner Studienzeit geboten, den aufrichtigften Dank.

Herrn Prof. Dr. Alexander Schmidt, deffen Affiftent zu fein ich die Ehre habe und der mich bei meinen Unterfuchungen in liebenswürdigfter Weife unterftützt hat, bitte ich meinen herzlichen und warmempfundenen Dank entgegennehmen zu wollen.

I.

J. v. Samſon-Himmelſtjerna [1]) gelangte bei ſeinen Unterſuchungen betreffend den Einfluſs der Producte der regreſſiven Metamorphoſe der Eiweiſskörper auf die Gerinnung zu folgenden Reſultaten: Die Verſuche mit filtrirtem Plasma waren zunächst wenig ermunternd; das eine Mal fand allerdings eine Beſchleunigung der Gerinnung durch dieſe Stoffe ſtatt, das andere Mal verhielten ſich dieſelben dagegen, trotz ſonſt ganz gleicher Bedingungen, indifferent oder wirkten gar hemmend; auch die ſich hieran knüpfenden Fermentbeſtimmungen ergaben wenig Poſitives. Schon beſſere Reſultate erzielte v. Samſon, indem er ſtatt des filtrirten Plasma ſog. Plasminlöſungen benutzte; aber auch hier erhielt er, wenngleich ſeltener, negative Reſultate. Noch günſtiger fielen die Reſultate aus, als v. Samſon mit 1 % filtrirten, an ſich entweder garnicht oder nur ſehr langſam gerinnenden, Gallenſalzplasmalöſungen arbeitete; hier war ſtets eine Hervorrufung reſp. Beſchleunigung der Gerinnung durch die Producte der regreſſiven Metamorphoſe der Eiweiſskörper, die ich in Folgendem der Kürze halber als Extractivſtoffe bezeichnen werde, zu conſtatiren, und auch die Ferment-

1) J. v. Samson-Himmelstjerna. Ueber leukämisches Blut nebst Beobachtungen betreffend die Entstehung des Fibrinfermentes. Inaug. Diss. Dorpat 1885. pag. 33 ff.

beſtimmung ergab ſtets eine Vermehrung deſſelben in Folge des Zuſatzes dieſer Stoffe.

Die Zuſätze, welche übrigens meiſt nicht gewogen ſondern nach Augenmaaſs beſtimmt wurden, waren in Relation zu den Plasmaproben (à 3 Ccm.) ſehr klein und bewegten ſich in den Grenzen der Milligramme.

Der Harnſtoff nahm bei allen Verſuchen eine Sonderſtellung ein inſofern, als er ſich ſtets vollkommen indifferent verhielt.

Das Verhalten der ſtickſtoffhaltigen Extractivſtoffe zur Gerinnung genauer zu prüfen und womöglich zu ermitteln, ob jene Stoffe ſelbſt wahre, unmittelbare Mutterſtoffe des Fibrinfermentes darſtellen, war der nächſte Zweck der von mir angeſtellten Verſuche.

Da v. Samſon bereits gefunden, daſs die Extractivſtoffe auf das Gallenſalzplasma am ſicherſten einwirken, ſo ſtellte ich meine Verſuche von vornherein mit dieſen Löſungen an.

Was zunächſt die Wirkung der Gallenſalze auf Plasma betrifft, ſo kann ich die von v. Samſon gemachten Erfahrungen im Weſentlichen beſtätigen. Glycocholſaures ſowohl als taurocholſaures Natron hemmen die Gerinnung des Plasma meiſt vollſtändig, wenn man aus dem unfiltrirten Plasma 2 %ige, aus dem filtrirten, leukocytenfreien, 1 %ige Gallenſalzplasmalöſungen herſtellt. Die unfiltrirten Gallenſalzplasmalöſungen klären ſich nach kurzer Zeit durch Auflöſen der Leukocyten auf; es tritt in ihnen jedoch, ſelbſt wenn ſie in Eiswaſſer aufbewahrt werden, bereits nach ca. 24 Stunden eine anfangs feinflockige Trübung auf, die ſich ſpäter zu etwas gröſseren, ſchleimigen Klumpen zuſammenballt, ohne daſs jedoch ein zuſammenhängendes Gerinnſel gebildet wird. Bei ſehr groſser Tendenz des Blutplasma

zu gerinnen ſind gröſsere Zuſätze von Gallenſalz, als ſoeben angegeben worden, erforderlich, um daſſelbe permanent flüſſig zu erhalten.

Das glycocholsaure Salz wirkt nur etwas intenſiver als das taurocholſaure, ſonſt jedoch vollkommen identiſch. Da im hieſigen Inſtitute eine gröſsere Menge taurocholſauren Natrons vorräthig war, ſo habe ich alle meine ſpäteren Verſuche mit dieſem Salz angeſtellt.

Das Gallenſalz verzögert zunächſt die Entſtehung des Fibrinfermentes; ſo beſtimmte ich den Fermentgehalt einer 1%igen, filtrirten, permanent flüſſigen Gallenſalzplasmalöſung, welche ich, um ihr Zeit zur Fermententwicklung zu geben, erſt 24 Stunden nach der Herſtellung des Präparates unter Alcohol gebracht hatte, und erhielt 0,1 Fermenteinheiten[1]); eine von derſelben Löſung nach 2 Mal 24 Stunden unter Alcohol gebrachte Probe ergab nur 0,3 Fermenteinheiten. Dieſe faſt gänzliche Unterdrückung der Fermententwicklung im Plasma durch das Gallenſalz habe ich mehrfach ſowohl am filtrirten als am unfiltrirten Plasma conſtatirt.

Immerhin fand aber doch eine, wenn auch höchſt geringe, Fermententwicklung trotz der Gegenwart des Gallenſalzes ſtatt, und man könnte es deshalb auffallend finden, daſs das letztere die Gerinnung des Plasma geradezu ganz aufzuheben vermag. Dieſes erklärt ſich aus dem Umſtande, daſs das Gallenſalz eben nicht blos die Fermententwicklung, ſondern, wie der ſogleich zu erwähnende Verſuch zeigen wird, auch die Wirkung des freien Fermentes, die Fermentation, hemmend beeinflufst, wenn auch in geringerem Grade als den Vorgang der Fermententwicklung ſelbſt.

---

1) Die Fermentbestimmungen habe ich nach der bekannten Methode mit dem Schmidt'schen Salzplasma gemacht.

Zur Begründung dieſer Angabe führe ich den folgenden Verſuch an. 100 Ccm. gekühltes Plasma wurden mit 1500 Ccm. eiskaltem Waſſer verdünnt und Kohlenſäure zur Fällung des globulinartigen Gerinnungsſubſtrates durchgeleitet. Nachdem der Niederſchlag ſich gebildet, wurde er durch mehrfaches Decantiren mit groſsen Mengen eiskaltem Waſſer gereinigt und ſchlieſslich in 100 Ccm. Waſſer unter tropfenweiſem Zuſatz von höchſt verdünnter Natronlauge und unter häufigem Schütteln bis zur Entſtehung einer durchſichtigen, opalifirenden Flüſſigkeit gelöſt. Die völlige Klärung der Flüſſigkeit herbeizuführen iſt nicht rathſam, weil hierzu gröſsere, in Bezug auf den Gerinnungsvorgang überſchüſſige Natronmengen erforderlich ſind, welche ihrerſeits entweder alle Stadien der Gerinnung hemmend beeinfluſſen, ſo daſs ihnen nur durch ſehr groſse Fermentzuſätze entgegengewirkt werden kann, oder ſogar, da unter ſolchen Umſtänden alle Proceſſe ſehr langſam verlaufen, die Zeit gewinnen können, um das Gerinnungsſubſtrat in Alkalialbuminat umzuwandeln, womit der Verſuch vollſtändig verdorben iſt. — Eine ſolche aus dem Blutplasma gewonnene Globulinlöſung gerinnt ſich ſelbſt überlaſſen nicht, weil ihr mit der Entfernung des Plasma die Unmöglichkeit genommen iſt Ferment abzuſpalten. Bei Zuſatz von Fibrinferment findet zwar die fermentative Umwandlung ſtatt, aber das Fermentationsproduct ſcheidet ſich, wie bekannt, wegen faſt gänzlicher Beſeitigung der Plasmaſalze durch die vorangegangene Behandlung entweder garnicht oder erſt nach Verbrauch ſehr langer Zeiträume aus; die Löſung bleibt alſo trotz des Zuſatzes von Ferment flüſſig, aber man erkennt an einer Probe derſelben den Zeitpunkt der beendeten Fermentation daran, daſs die Faſerſtoffausſcheidung bei Zuſatz von einem Tropfen Kochſalzlöſung ſofort eintritt.

Es galt nun zu beſtimmen, ob und in welchem Maaſse der Fermentationsvorgang, welcher die Gegenwart von freiem Ferment vorausſetzt, vom Gallenſalz beeinflufst wird. Zu dem Zwecke ſetzte ich zu 50 Ccm. jener Löſung des Gerinnungsſubſtrates 25 Ccm. einer dünnen Fermentlöſung, vertheilte die Flüſſigkeit ſodann auf 5 Reagensgläſer à 15 Ccm. und fügte ſofort entſprechende Quantitäten von taurocholſaurem Natron hinzu, ſo daſs ich eine ½ % ige, 1 % ige, 1½ % ige und 2 % ige Löſung erhielt; die letzte Probe blieb zur Controlle unverſetzt. Von dieſen Löſungen nahm ich von Zeit zu Zeit Proben zu je 1 Ccm. ab und verſetzte dieſelben mit 1—2 Tropfen einer 10 % Kochſalzlöſung; war die Fermentation bereits vor ſich gegangen, ſo trat bei Salzzuſatz momentan die Faſerſtoffausſcheidung ein. Ich fand nun, daſs in dem Controllepräparate und in der ½ % igen Löſung die Fermentation faſt gleiche Zeiten in Anſpruch genommen hatte, d. h. ca. 30 Minuten; in der 1 % igen Löſung dauerte der Vorgang ca. 6 Stunden, in der 1½ % igen Löſung ca. 14 Stunden und in der 2 % igen Löſung war die Fermentation innerhalb 24 Stunden noch nicht vor ſich gegangen.

Man ſieht hieraus, daſs die Fermentation durch Gallenſalzmengen, welche das normale Blutplasma permanent flüſſig erhalten, zwar bedeutend verzögert, aber durchaus nicht ganz aufgehoben wird; ein Zuſatz von ½ % Gallenſalz erwies ſich hier ſogar als ganz unwirkſam. Wenn aber im permanent flüſſigen Gallenſalzplasma die Fermentation, ob langſamer oder raſcher, vor ſich ginge, ſo würde ſich ihr, wegen des natürlichen Salzgehaltes des Plasma, auch die Faſerſtoffausſcheidung anſchlieſsen [1]) und von einem permanenten Flüſſigbleiben könnte

1) Weil wie wir soeben gesehen haben, die coagulirende Wirkung der Salze auf das Fermentationsprodukt durch das Gallensalz nicht aufgehoben wird.

keine Rede sein. Das Wesentliche der Wirkung des Gallensalzes auf das Blutplasma beruht also nicht sowohl in einer Hemmung der Fermentation, als vielmehr darin, dass dieselbe garnicht zu Stande kommt, indem das Gallensalz die Spaltungsprocesse, welchen das Fibrinferment seine Entstehung verdankt, fast ganz unterdrückt.

Hat demnach vor Zusatz des Gallensalzes die Fermententwicklung und die mit ihr Hand in Hand gehende Fermentation im filtrirten oder unfiltrirten Plasma bereits begonnen, was bekanntlich beim gekühlten Plasma allmälig vor sich geht, so wirkt das Gallensalz um so schwächer je später dasselbe zum Plasma hinzugefügt worden, d. h. zur absoluten Gerinnungshemmung sind entsprechend grösere Zusätze an Gallensalz erforderlich.

Hat dagegen der fermentative Umwandlungsprocess sich bereits vollständig ausgebildet, so dass die Flüssigkeit unmittelbar vor dem Moment der Faserstoffausscheidung steht, so ist ein Zusatz von Gallensalz auf die Gerinnung von gar keinem Einfluss; v. Samson hat dieses bereits nachgewiesen und die Methode der Untersuchung genau beschrieben [1]).

Durch Wasser, Kohlensäure und Zellenzusatz zum Gallensalzplasma kann man die Wirkung des Gallensalzes sehr stark abschwächen resp. vollständig aufheben. Um die Wirkung von Wasserzusatz zu demonstriren, führe ich folgendes Beispiel aus meinen Versuchsprotokollen an: 6 Ccm. 1 % filtrirtes Gallensalzplasma wurden in 6 Reagensgläser à 1 Ccm. vertheilt; die erste Probe blieb ohne Wasserzusatz, zu den andern fügte ich 1, 2, 3, 4 und 5 Tropfen Wasser hinzu. Während nun die unverdünnte Probe nach ca. 48

1) l. c. pag. 41 und 42.

Stunden gerann, trat in den übrigen die Gerinnung nach ca. 24, 12, 8, $3^1/_2$ und $2^1/_2$ Stunden ein. Das reine filtrirte Plasma von dieſer Blutprobe gerann in $2^1/_2$ Stunden [1]), wie das mit 5 Tropfen Waſſer erſetzte Gallenſalzplasma. Demnach war durch den Zuſatz von 5 Tropfen Waſſer zu 1 Ccm. 1 % filtrirtes Plasma die Wirkung des Gallenſalzes vollkommen aufgehoben, was übrigens eben nur für dieſes Plasma gilt. Es beſaſs eben das Plasma in dieſem Falle eine ſehr bedeutende Gerinnungsenergie, wie auch ſchon daraus erſichtlich, das die unverdünnte gallenſalzhaltige Probe ſchon in ca. 48 Stunden gerann, während 1 % filtrirtes Gallenſalzplasma, wenn es keinen Waſſerzuſatz erhalten, faſt immer permanent flüſſig bleibt. Ich will bei dieſer Gelegenheit nur conſtatiren, daſs man durch entſprechenden Waſſerzuſatz den Einfluſs des Gallenſalzes ſtets vollſtändig paralyſiren kann.

In Betreff der Kohlenſäure muſs ich hervorheben, daſs ein Zuviel derſelben ſchädlich, d. h. nicht ſowohl gerinnungsbefördernd als vielmehr gerinnungshemmend auf das Gallenſalzplasma wirkte, und zwar muſste die Menge der Kohlenſäure in umgekehrtem Verhältniſſe zur Gerinnungstendenz der Flüſſigkeit ſtehen.

Auch der Zuſatz von Lymphdrüſenzellen paralyſirte die Wirkung des Gallenſalzes, woraus es ſich leicht erklärt, warum beim unfiltrirten Plasma 2 % Gallenſalz erforderlich ſind zur abſoluten Gerinnungshemmung, während beim filtrirten Plasma bereits 1 % ausreicht.

Ich gehe nun über zu der Beſchreibung meiner Verſuche mit den Producten der regreſſiven Metamorphoſe der Eiweiſskörper. Von den letzteren habe ich geprüft: Glycin,

1) Anm. Ich will gleich hier bemerken, dass ich stets den Moment der vollkommen beendeten Gerinnung notirte, d. h. wenn sich die Flüssigkeit in ein dem Glase anhaftendes Coagulum verwandelt hatte.

Taurin, Leucin, Tyrofin, Kreatin, Guanin, Xanthin, Hypoxanthin, Sarkin, Lecithin [1]), Harnfäure und Harnftoff. Sämmtliche Präparate waren von Dr. Grübler in Leipzig bezogen worden.

Vorausfchicken will ich gleich hier, dafs fich fämmtliche Stoffe bis auf den Harnftoff in ihrer qualitativen Wirkung vollkommen gleich verhielten; nur der letztere bildete, wie auch fchon v. Samfon fand, eine Ausnahme und wird daher bei der Befchreibung fpäter befonders berückfichtigt werden.

Zunächft prüfte ich die Wirkung der Extractivftoffe auf unfiltrirtes Plasma mit 1½ und 2 % Gallenfalz. v. Samfon hatte diefes aus Mangel an Zeit unterlaffen. Ich habe mit den unfiltrirten Gallenfalzplasmalöfungen relativ wenige Verfuche angeftellt und meift mit nicht gewogenen, fondern nach Augenmaafs beftimmten Zufätzen. Die unverdünnten 1½ und 2 %-igen Gallenfalzplasmalöfungen gerannen nun meift weder fpontan, noch nach Zufatz der Extractivftoffe. Die anfangs klare Flüffigkeit wurde trübe, es bildeten fich in ca. 24 Stunden die oben befchriebenen Flocken, vielleicht in gröfseren Mengen in den mit den Zufätzen verfehenen Präparaten; es kam jedoch zu keiner ausgefprochenen Faferftoffausfcheidung, wenigftens nicht in den von mir angewandten Beobachtungszeiten. Dagegen fand ich, dafs bei einer Verdünnung des Gallenfalzplasma mit gleichen Theilen Waffer, wodurch ihre Gerinnungstendenz wieder wachgerufen wird, die Extractivftoffe ftets ftark befchleunigend auf die Gerinnung wirkten; bei einer Verdünnung mit 2 Theilen Waffer aber, wodurch die Wirkung des Gallenfalzes mehr

---

1) Dasselbe wurde vor dem Versuch durch Verreiben mit verdünnter Natronlauge neutralisirt.

oder weniger vollſtändig paralyſirt wird, trat ein Umſchlag in der Wirkung der Extractivſtoffe ein, d. h. dieſelben Mengen dieſer Stoffe wirkten jetzt nicht mehr beſchleunigend, ſondern hemmend ein, und um eine Beſchleunigung herbeizuführen, mufsten ſie in viel kleineren Mengen angewendet werden. Ein Ueberſchufs dieſer Stoffe wirkte alſo wieder gerinnungshemmend, und das Optimum des Zufatzes war um ſo kleiner, je ſtärker mit Waſſer das Gallenſalzplasma verdünnt worden war. Bis zu der durch dieſes Optimum bezeichneten Grenze aber, mochte ſie höher oder tiefer liegen, wuchs die Beſchleunigung der Gerinnung in geradem Verhältniſſe mit der Gröfse des Zufatzes.

Gleich bei den erſten Verſuchen bemerkte ich, dafs die fragliche Wirkung der ſtickſtoffhaltigen Extractivſtoffe nicht blofs von ihrer Quantität abhängt, ſondern in höchſtem Grade auch von der Gerinnungstendenz meiner Plasmapräparate, ſo zwar, dafs um ſo kleinere Mengen der erſteren bereits als überſchüſſige (alſo gerinnungshemmend) wirkten, je bedeutender die Gerinnungstendenz war.

Man kann ſich auch folgendermaafsen ausdrücken: iſt die Gerinnungstendenz des Plasma ganz unterdrückt, d. h. iſt ſie = O, ſo ſind die Extractivſtoffe ganz ohne Wirkung, reſp. das Optimum derſelben liegt unendlich hoch. Von der Grenze O an aber, mit wachſender Gerinnungstendenz des Plasma, ſinkt das Optimum der Extractivſtoffe bis daſſelbe bei gewiſſermaafsen unendlich grofser Gerinnungstendenz O wird, ſo dafs nun jede, auch die kleinſtdenkbare Quantität dieſer Extractivſtoffe als überſchüſſige wirken würde.

Die Gerinnungstendenz iſt aber ihrerſeits abhängig zunächſt von der Natur des zum Verſuch benutzten Plasma; ſie wird hemmend beeinflufst durch das hinzugeſetzte Gallenſalz, fördernd durch darauffolgenden Waſſerzufatz. Je nach

der Combination dieſer 3 Bedingungen wechſelt der Werth des Optimum bei einem und demſelben Extractivſtoffe.

Von dieſen 3 Bedingungen können die beiden letzteren (Gallenſalzzuſatz und Wäſſerung) willkürlich normirt werden, die erſtere aber iſt gegeben und zugleich ſehr variabel. Man könnte nun daran denken, dieſelbe zu meſſen, indem man vor Zuſatz des Gallenſalzes an einer Plasmaprobe die Gerinnungszeit beſtimmt; je nach dem Ausfall der Meſſung lieſse ſich dann der Gallenſalzzuſatz ſo variiren, daſs eine paſſende Gröſse der Gerinnungstendenz, und zwar immer ein und dieſelbe Gröſse, reſultiren würde, ſo daſs der ſpätere Waſſerzuſatz als überflüſſig wegfiele; würde man nun unter ſolchen Umſtänden mit gewogenen Quantitäten der Extractivſtoffe arbeiten, ſo würde man vergleichbare Optima für dieſelben erhalten und eine Skala ihrer Wirkſamkeit aufſtellen können. Aber die Beſtimmung der Gerinnungszeit [1]) koſtet eben, namentlich beim filtrirten Plasma, viel Zeit; unterdeſs unterliegt der übrige zum Verſuch ſelbſt beſtimmte Theil der Flüſsigkeit, trotz der Aufbewahrung in der Kälte, gewiſſen für den Verſuch nachtheiligen, fortſchreitenden Veränderungen, ſo daſs derjenige Gallenſalzzuſatz, welcher ſich aus dem Vorverſuch ableiten läſst, für den Reſt der Flüſſigkeit nun nicht mehr paſst, und man ſchlieſslich doch willkürlich verfahren muſs.

Ich habe deshalb immer nur die gleichen Zuſätze von Gallenſalz gemacht, welche ein für alle Mal erfahrungsgemäſs ſo groſs gewählt worden waren, daſs ſie die Gerinnbarkeit des Blutplasma, je nach der Natur deſſelben, ganz oder faſt ganz unterdrückten, und dieſelbe dann gleichfalls

1) Welche übrigens, wie sich sogleich zeigen wird, keinen sicheren Maasstab abgiebt.

mit gewiſſen feſtſtehenden Waſſermengen wieder wachgerufen. Die Gerinnbarkeit nach dem Waſſerzuſatz fiel deshalb je nach der Beſchaffenheit des zum Verſuch benutzten Aderlaſsblutes ſehr verſchieden aus, war aber immer viel geringer als die des natürlichen Plasma. Ohne Rückſicht auf dieſe Differenzen habe ich ferner immer mit den gleichen Gewichtsmengen der einzelnen Extractivſtoffe, d. h. jeden für ſich betrachtet, gearbeitet, weshalb ich dieſelben auch nicht nach ihrer Wirkſamkeit zu einer Reihe anordnen kann. Aber ſoviel lieſs ſich in jedem einzelnen Verſuch feſtſtellen, daſs es ſtets ein Optimum des Zuſatzes gab bis zu welchem dieſe Stoffe beſchleunigend und über welches hinaus ſie hemmend auf die Gerinnung wirkten.

In Betreff des Gallenſalzes und des Waſſers kann man ſagen, daſs ein Plus derſelben das Optimum des Zuſatzes der Extractivſtoffe in jedem gegebenen Falle mit Sicherheit ſteigert reſp. herabſetzt; dagegen giebt die vor dem Gallenſalzzuſatz beſtimmte Gerinnungszeit des Plasma keinen abſolut ſicheren Maaſsſtab für das Optimum ab, da es nicht ſelten vorkommt, daſs in einem gegebenen Falle von kürzerer Gerinnungszeit das Optimum doch höher liegt, als in einem anderen von längerer Gerinnungszeit. Hier müſſen alſo noch andere, unbekannte, mit der Beſchaffenheit des Plasma zuſammenhängende Bedingungen mitſpielen.

Ich muſs noch bemerken, daſs die Curven, welche die Wirkung des Gallenſalzes, des Waſſers und der Extractivſtoffe ausdrücken, ſehr ſteil abfallen reſp. anſteigen. In Bezug auf die mehr oder weniger vollſtändige Unterdrückung der Gerinnbarkeit macht z. B. 0,1 % Gallenſalz einen ſehr bedeutenden Unterſchied; ebenſo bedingt, bezogen auf 1 Ccm. Gallenſalzplasma, ein Tropfen Waſſer mehr oder weniger eine auſserordentlich beträchtliche Differenz in Betreff des

Grades der wiederhervorgerufenen Gerinnbarkeit. Diese Verhältnisse habe ich aber immer nur empirisch regulirt, und auch deshalb konnte es vorkommen, dafs ein und dieselbe Quantität eines Extractivstoffes das eine Mal fördernd und das andere Mal hemmend auf die Gerinnung des Gallensalzplasma einwirkte.

Ganz ohne Wasserzusatz habe ich übrigens garnicht gearbeitet, weil ich die zuzusetzenden Extractivstoffe stets mit 2 Tropfen Wasser (auf 1 Ccm. Gallensalzplasma bezogen) auflöste resp. anfeuchtete.

Die bei Weitem gröfste Mehrzahl meiner Versuche habe ich seiner leichten Löslichkeit wegen mit dem Glycin angestellt, welches sich in den von mir dem Gallensalzplasma zugesetzten Wassermengen stets vollkommen auflöste. Von den in Wasser unlöslichen Extractivstoffen habe ich mehrere sehr wirksam gefunden; ein Bruchtheil derselben mufs sich also im Plasma resp. Gallensalzplasma aufgelöst haben, da Controllversuche mit Asbest und mit pulverförmigen, unlöslichen Körpern zeigten, dafs von einer mechanischen Wirkung hierbei nicht die Rede sein konnte. Wie grofs aber der in Lösung übergegangene Bruchtheil dieser Stoffe war, liefs sich bei der Kleinheit der Massen, welche ich in Anwendung brachte, nicht annähernd bestimmen. [1])

Ich führe nun aus meinen, das unfiltrirte Plasma betreffenden Protokollen ein Beispiel an, an welchem sich die Wirkung dieser Stoffe ganz gut erläutern läfst. Die Zahlen im ersten horizontalen Tabellenstab bedeuten Gramme; die in Minuten ausgedrückten Gerinnungszeiten im zweiten und dritten horizontalen Stabe beziehen sich auf Gallensalz-

1) Die Wirkung der in Wasser unlöslichen Extractivstoffe, welche sich schnell zu Boden senken, wird durch zeitweiliges Vertheilen in der Flüssigkeit in hohem Grade befördert.

plasma von zwei Aderläffen an zwei verfchiedenen Pferden. Die Rubrik 0,0 bedeutet das Controllepräparat, welches keinen Zufatz an Glycin, felbftverftändlich aber den betreffenden Wafferzufatz erhalten hatte.

		aa mit Wasser				1 : 2 Wasser			
Zusatz an Glycin auf 1 Ccm.		0,0	0,004	0,010	0,050	0,0	0,004	0,010	0,050
Gerinnungszeit	1½% Gallensalzplasma.	57′	42′	48′	63′	35′	36′	43′	53′
	2 % Gallensalzplasma.	46′	41′	39′	37′	29′	28′	32′	35′

Vergleicht man nun diefe beiden Reihen, fo fieht man zunächft, dafs bei der Verdünnung mit gleichen Theilen Waffer faft durchweg eine Befchleunigung der Gerinnung zu verzeichnen ift; nur der Zufatz 0,050 hat hemmend eingewirkt. In der erften Reihe (bei Verdünnung mit gleichen Theilen Waffer) mag das Optimum des Zufatzes noch unter 0,004, in der zweiten über 0,050 liegen. Bei der Verdünnung mit 2 Theilen Waffer ift die Verlangfamung der Gerinnung durch die Zufätze deutlich; nur der kleinfte Zufatz (0,004) hat bei der 2 %igen Löfung um ein ganz Geringes befchleunigend gewirkt. Es ift auch erfichtlich, dafs das Optimum des Zufatzes bei der 2 %igen Löfung viel höher liegt als bei der 1½ %igen.

Es ift jetzt verftändlich, warum v. Samfon beim reinen filtrirten Plasma fo widerfprechende Refultate fand. Die Gerinnungstendenz des reinen filtrirten Plasma ift eben an fich eine fehr grofse, und wirkten daher die nach Augenmaafs zugefetzten Extractivftoffe in feinen Verfuchen ftörend auf die Gerinnung. Diefelben Verhältniffe finden wir ja auch fonft bei der Gerinnung; fo wirkt z. B. ein zu grofser Zufatz von Lymphdrüfenzellen zum kranken Plasma mit herabge-

fetzter Gerinnungstendenz hemmend, während eine geringe Quantität ftarkbefchleunigend wirkt.

Da das unfiltrirte Plasma felbft mit 2 % Gallenfalz bereits nach 24 Stunden flockige Trübungen zeigte, die Flüffigkeit keine homogene mehr war und in verfchiedenen Schichten verfchiedene Gerinnbarkeit befafs, fich alfo nicht mehr gut zu meinen Verfuchen gebrauchen liefs, fo ging ich zu filtrirtem Plasma über.

Es ift von Wichtigkeit, dafs das Blutabnehmen, das Abkühlen und das Filtriren des Blutes möglichft rafch vor fich gehen, da ja bekanntlich auch beim gekühlten Plasma die Fermententwicklung vor fich geht, das Gallenfalz dann aber nicht mehr fo gut wirkt. Andrerfeits ift aber auch das Gefrieren des Plasma forgfältig zu vermeiden, da hierbei eine grofse Anzahl von Leukocyten zerftört wird, deren Zerfallsproducte alsdann nach dem Aufthauen die Gerinnung in ungeheuerem Maafse fördern. Was das Filtriren des Plasma betrifft, fo genügte ein dreifaches Filtrum guten Filtrirpapieres vollkommen, d. h. ich erhielt ein ganz zellenfreies Plasma. Indem ich bei Weitem gröfsere Quantitäten Plasma, als ich zu filtriren beabfichtigte, auf das Filtrum brachte, kürzte ich vermöge des hohen Filtrationsdruckes den Filtrationsprocefs nicht unwefentlich ab. Das Filtriren gefchah natürlich auf einem Doppeltrichter, zwifchen deffen Wänden fich Eiswaffer befand. Eine ftarke Kältemifchung ift nicht rathfam, da das Plasma fehr leicht im Filtrum friert und das letztere dann gewechfelt werden mufs; das ift natürlich mit Subftanz- und Zeitverluft verbunden; es genügt bei rafchem Filtriren vollftändig den äufseren Trichter mit Eiswaffer zu füllen.

Auch bei meinen Verfuchen mit filtrirtem Gallenfalzplasma, welches in allen meinen Verfuchen 1 % Gallenfalz

enthielt, habe ich ſchwache und ſtarke Verdünnung angewendet, indem ich in einer Reihe nur 2 Tropfen zu 1 Ccm. Plasma hinzufetzte, in einer andern Reihe ¼ Ccm. Waſſer. Unverdünntes Gallenfalzplasma habe ich auch hier nicht verwendet; das Waſſer benutzte ich zugleich um die Extractivſtoffe darin aufzulöfen, reſp. die unlöslichen anzufeuchten.

Die bei dem unfiltrirten Gallenfalzplasma gemachten Erfahrungen beſtätigten ſich hier vollkommen. In der Verdünnung mit 2 Tropfen Waſſer riefen die Zufätze ſtets eine bedeutende Beſchleunigung der Gerinnung hervor gegenüber dem Controllepräparat, welches natürlich auch mit 2 Tropfen Waſſer verſetzt war; bei den mit ½ Ccm. Waſſer verdünnten Präparaten trat dagegen häufig ein Umſchlag in der Wirkung der Extractivſtoffe in das Gegentheil ein. Zum Beweiſe führe ich einige Verſuche mit Glycin und Leucin aus meinen Protokollen an. Wiederum beziehen ſich die Präparate I, II und III in der erſten Tabelle auf drei verſchiedene Aderläſse. Die abſolute Größe der Zufätze an Glycin und Leucin war willkürlich normirt worden.

		mit 2 Tropfen Waſſer			mit ½ Ccm. Waſſer				
Zuſatz an Glycin		0,0	0,003	0,210	0,0	0,004	0,020	0,050	0,150
Gerinnungszeit	I	105′	95′	59′	34′	35′	36′	41′	45′
	II	157′	105′	85′	58′	50′	59′	70′	98′
	III	264′	197′	125′	78′	62′	80′	95′	130′

	mit 2 Tropfen Waſſer				mit ½ Ccm. Waſſer			
Zuſatz an Leucin	0,0	0,002	0,005	0,007	0,010	0,0	0,005	0,017
Gerinnungszeit	124′	112′	110′	106′	104′	65′	71′	85′

Bei genauer Durchmuſterung dieſer Beiſpiele finden wir, daſs ſie mit den oben angeführten vollſtändig übereinſtimmen. Bei der Verdünnung mit 2 Tropfen Waſſer iſt durchweg eine mit der Größe des Zufatzes an dem betreffenden Extractivſtoffe wachſende Beſchleunigung zu verzeichnen.

Bei der Verdünnung mit ½ Ccm. Waſſer dagegen faſt durchweg eine wachſende Verlangſamung zu bemerken; eine Ausnahme bilden nur die mit ½ Ccm. Waſſer verdünnten Präparate sub II und III der erſten Tabelle mit dem geringſten Zuſatz von Glycin; bei II und III iſt ja aber auch die Gerinnungstendenz des Plasma eine geringere, als in I, wie aus der Gerinnungszeit der in der Rubrik 0,0 enthaltenen Controllepräparate hervorgeht. Ganz das Gleiche lehrt der Verſuch mit Leucin. —

Die nachfolgende Tabelle enthält eine Zuſammenſtellung der Ergebniſſe meiner übrigen mit den Extractivſtoffen und filtrirtem Gallenſalzplasma angeſtellten Verſuche. Der Zuſatz an taurocholſaurem Natron betrug durchweg 1 %, der Waſſerzuſatz durchweg 2 Tropfen. Das Gallenſalzplasma an ſich (ohne den Zuſatz von 2 Tropfen Waſſer pro Ccm.) blieb in allen dieſen Verſuchen permanent flüſſig. Die Quantitäten der Zuſätze ſind wiederum theils willkürlich, theils nach gewiſſen Anhaltspunkten gewählt worden, welche einige in die Tabelle nicht weiter aufgenommene Vorverſuche mir an die Hand gaben.

Aus den Zahlen im Tabellenſtab 0,0 (Controlle) erſieht man, wie verſchieden die Gerinnungszeit in den von verſchiedenen Aderläſſen ſtammenden Präparaten bei im Uebrigen gleicher Verſuchsanordnung ausfällt. Dieſe Differenzen können eben nur durch die Natur des jedesmaligen Blutplasma bedingt ſein. Zugleich erſieht man beim Vergleich verſchiedener Präparate unter einander, daſs die Gerinnungszeit der Controllepräparate (wie bereits früher erwähnt worden) durchaus keinen ſicheren Maaſsſtab abgiebt für die Gröſse des Optimum, denn wir ſehen nicht ſelten, daſs dasſelbe bei längerer Gerinnungszeit des Controllepräparates doch kleiner ausfällt, als in einem anderen Verſuch mit dem-

ſelben Extractivſtoffe, trotz kürzerer Gerinnungszeit des betreffenden Controllepräparates.

Hierbei muſs ich aber nochmals betonen, was ſich in der Tabelle nicht ausdrücken läſst, daſs in einem gegebenen Blutplasma mit einem gegebenen Extractivſtoffe das Optimum ſtetig wächſt je mehr man die Gerinnungstendenz deſſelben durch Gallenſalzzuſatz herabdrückt und daſs es ſtetig ſinkt je mehr man die Gerinnungstendenz durch Waſſerzuſatz wieder hervorruft.

Daſs die Gerinnungszeiten der Controllepräparate in der jetzt folgenden Tabelle viel gröſser ausgefallen ſind, als in den oben angeführten, erklärt ſich zunächſt aus dem Umſtande, daſs ich auf Grund der bisher gemachten Erfahrungen für günſtigere Bedingungen bei Herſtellung des Gallenſalzplasma, wie namentlich für raſchere Abkühlung des Blutes, höheren Filtrationsdruck, Aufbewahrung des Plasma nach Gallenſalzzuſatz in der Kälte ſorgte. Beſonders kam mir bei dieſen Verſuchen, welche im Winter ſtattfanden, die niedrige Aufsentemperatur zu Statten, welche mir die raſche Abkühlung des Blutes erleichterte und es mir zugleich möglich machte das Plasma während des Filtrirens, ohne daſs es gefror, conſtant auf 0° zu erhalten.

Die Zahlen in den mit den gleichen römiſchen Ziffern verſehenen horizontalen Tabellenſtäben beziehen ſich jedes Mal auf eine einzige Verſuchsreihe, in welcher ich die ſechs in der Tabelle angeführten Extractivſtoffe durchprüfte. Die letzteren wurden, wie man aus der Tabelle erſieht, in ſteigenden Mengen angewendet, welche für einen und denſelben Extractivſtoff ſich gleich blieben, für verſchiedene aber verſchieden ausfielen. Das zu dieſen fünf Verſuchsreihen benutzte Gallenſalzplasma entſtammte jedes Mal einem beſonderen Aderlaſs und zwar von fünf verſchiedenen Pferden.

In der Tabelle ſind dieſe Verſuche nach den zugeſetzten Extractivſtoffen, der beſſeren Ueberſicht wegen, geordnet. Aus dieſer Anordnung erklärt ſich die Wiederholung der auf die Controllepräparate ſich beziehenden Zahlen in den verſchiedenen Abſchnitten des mit der Ueberſchrift 0,0 verſehenen verticalen Tabellenſtabes. — In der erſten Verſuchsreihe wurden das Glycin und Leucin nicht mitgeprüft, in der zweiten fehlt nur das Leucin, in der fünften die Harnſäure.

Sieht man ſich die nebenanſtehende Tabelle genauer an, ſo findet man, daſs die Harnſäure im Ganzen am ſtärkſten beſchleunigend gewirkt hat, das Kreatin und Hypoxanthin am ſchwächſten. Das **Optimum** iſt ziemlich ſchwankend, fällt jedoch ſehr häufig mit dem Maximum des Zuſatzes zuſammen, liegt mithin in dieſen Fällen vielleicht noch höher als dieſes.

Die Reſultate der Verſuche mit Lecithin und den anderen von mir zu Anfang dieſer Arbeit genannten Extractivſtoffen ſtimmten mit dem bisher Geſagten durchaus überein. Ich habe ſie nicht in die Tabelle aufgenommen, weil ich in dieſen Verſuchen nicht mit gewogenen, ſondern nur mit nach Augenmaaſs beſtimmten Quantitäten arbeitete.

Was nun den Harnſtoff anbetrifft, ſo habe ich ſchon oben angedeutet, daſs er gegenüber den übrigen Extractivſtoffen eine Sonderſtellung einnimmt. Es gelang durch den Harnſtoff nie, weder in den unfiltrirten noch in den filtrirten Gallenfalzplasmalöſungen, eine Beſchleunigung der Gerinnung hervorzurufen. Die kleinſtmöglichen Harnſtoffmengen, welche ich verwendete, verhielten ſich ganz indifferent. Von der Grenze 0,001 Grm. auf 1 Ccm. Gallenfalzplasma verlangſamte er die Gerinnung mehr und mehr, wobei, wiederum von einer gewiſſen Grenze an, ein leimgallertiges Gerinnſel entſtand, welches abſolut kein Contractionsvermögen beſaſs und unter dem Druck der Finger in Stückchen zerging, ohne

Zusatz an Glycin	0,0	0,004	0,010	0,030	0,050
II.	ca 40^h	3^{h}45′	**3^{h}35′**	6^{h}25′	ca 10^h
III.	ca 72^h	ca 20^h	8^h	5^{h}35′	**4^{h}50′**
IV.	5^{h}20′	4^h	3^{h}40′	3^{h}10′	**2^{h}30′**
V.	ca 14^h	4^{h}40′	**3^h**	3^{h}30′	5^h
Zusatz an Taurin	0,0	0,001	0,008	0,014	0,034
I.	ca 58^h	ca 48^h	**9^{h}35′**	10^{h}40′	11^h
II.	ca 40^h	ca 35^h	3^{h}55′	**3^{h}40′**	8^{h}10′
III.	ca 72^h	ca 48^h	ca 36^h	6^{h}25′	**5^{h}45′**
IV.	5^{h}20′	3^{h}55′	3^{h}55′	3^{h}50′	**3^{h}45′**
V.	ca 14^h	4^{h}55′	**3^h 5′**	3^{h}30′	4^{h}40′
An Hypoxanthin	0,0	0,001	0,003	0,008	0,010
I.	ca 58^h	ca 58^h	ca 51^h	ca **48^h**	ca 53^h
II.	ca 40^h	12^h	**8^{h}40′**	11^h	ca 14^h
III.	ca 72^h	ca 35^h	ca 30^h	**7^h**	ca 20^h
IV.	5^{h}20′	4^{h}20′	4^{h}20′	3^{h}40′	**3^h 15′**
V.	ca 14^h	8^{h}30′	8^h	7^{h}10′	**6^h 15′**
An Kreatin	0,0	0,003	0,008	0,012	0,023
I.	ca 58^h	ca 58^h	ca 54^h	ca 50^h	**12^h**
II.	ca 40^h	ca 40^h	ca 40^h	**5^{h}10′**	9^{h}30′
III.	ca 72^h	ca 72^h	ca 72^h	**10^h**	ca 48^h
IV.	5^{h}20′	5^{h}15′	5^{h}10′	5^h	**4^{h}55′**
V.	ca 14^h	12^h	11^h	10^h	**5^{h}20′**
An Harnsäure	0,0	0,001	0,003	0,006	0,012
I.	ca 58^h	10^h	3^{h}40′	3^{h}10′	**2^{h}20′**
II.	ca 40^h	**2^{h}25′**	3^{h}45′	5^{h}15′	5^{h}25′
III.	ca 72^h	7^{h}40′	5^{h}25′	5^{h}15′	**4^{h}50′**
IV.	5^{h}20′	3^{h}35′	3^h 5′	2^{h}55′	**2^h 10′**
An Leucin	0,0	0,002	0,005	0,009	0,020
III.	ca 72^h	ca 48^h	ca 24^h	**6^{h}25′**	ca 20^h
IV.	5^{h}20′	5^h	3^{h}35′	2^{h}55′	**2^{h}50′**
V.	ca 14^h	10^h	**5^h 5′**	6^{h}30′	6^{h}40′

dafs es möglich gewefen wäre auch nur ein Tröpfchen Flüffigkeit dabei auszupreffen. Quantitäten von mehr als 0,01 Gramm Harnftoff wirkten abfolut gerinnungshemmend auf das Gallenfalzplasma. Zur Erzielung gleicher Effecte beim reinen Plasma find nur gröfsere Quantitäten Harnftoff erforderlich. Kurz der Harnftoff wirkte ganz wie die Neutralfalze auf die Gerinnung, d. h. je nach der Menge entweder garnicht oder nur hemmend. Auch von den Neutralfalzen ift es ja bekannt und von A. Schmidt mehrfach betont worden, dafs fie in gewiffen mittleren Mengen, indem fie den Gerinnungsprocefs verlängern, die Entftehung eines leimgallertartigen Faferftoffes bedingen.

Auch ich bin geneigt mich der Vermuthung von v. Samfon anzufchliefsen, dafs diefes Verhalten des Harnftoffes im Gegenfatz zu den übrigen Producten der regreffiven Metamorphofe der Eiweifskörper, nämlich die Unmöglichkeit durch denfelben die Gerinnung des Gallenfalzplasma zu befchleunigen, dem Umftande zuzufchreiben ift, dafs demfelben als Endprodukt der regreffiven Metamorphofe keine wirkfamen Beftandtheile, eventuell kein Fibrinferment, mehr abgefpalten werden können. Es erfcheint mir aber andrerfeits auch gerade diefer Umftand eine nicht unwefentliche Stütze für die Annahme zu fein, dafs es fich bei der Wirkung der übrigen Extractivftoffe auf die Gerinnung um folche Spaltungsvorgänge handelt.

Nachdem ich nun die Bedingungen feftgeftellt, unter welchen diefe Extractivftoffe auf die Gerinnung des Plasma einwirken, fuchte ich zu ermitteln, ob die durch diefelben bewirkte Gerinnungsbefchleunigung auf einer wirklichen von ihrer Gegenwart abhängigen Mehrerzeugung von Fibrinferment und nicht vielmehr auf einer Befeitigung gewiffer natürlicher relativer Gerinnungshinderniffe beruht.

Der einfachſte und ſchlagendſte Beweis wäre natürlich gegeben, wenn durch die Extractivſtoffe in vollkommen fermentfreien, das Subſtrat der Faſerſtoffgerinnung enthaltenden Flüſſigkeiten eine Gerinnung hervorgerufen würde. Die Verſuche, die ich zu dem Zwecke mit dem Schmidt'ſchen Salzplasma anſtellte, gaben aber durchaus negative Reſultate. Es war dies andrerſeits aber auch zu erwarten, da die ſchwefelſaure Magneſia, wie bekannt, ja eben die Spaltungsproceſſe, aus welchen das Fibrinferment hervorgeht, unterdrückt, worauf ja gerade die Gerinnungsunfähigkeit des mit dieſem Salze vermiſchten Blutplasma reſp. die Darſtellung des Schmidt'ſchen Salzplasma als Reactionsflüſſigkeit gegen freies Fibrinferment beruht.

Rauſchenbach[1]) hat gezeigt, daſs in mit deſtillirtem Waſſer verrührtem Lymphdrüſenzellenbrei eine allmälige, wenn auch ſehr unbedeutende Fermentabſpaltung ſtattfindet, ein Vorgang der im Plasma in viel eminenterem Maaſse vor ſich geht. Gelänge ein ſolcher Verſuch auch mit den Extractivſtoffen, ſo wäre die Bedeutung derſelben als unmittelbare Fermentquellen erwieſen; es war aber andrerſeits auch hier kaum zu erwarten, daſs in einer wäſſerigen Löſung dieſer chemiſch reinen Subſtanzen, wie z. B. des Glycin, ſolche Proceſſe Platz greifen würden, und der Erfolg entſprach dieſer Erwartung, d. h. die betreffenden Verſuche blieben reſultatlos.

Ich ging nun an die Beſtimmung des Fermentgehaltes des Serum von 1 % filtrirtem Gallenſalzplasma ohne und mit Zuſatz von Extractivſtoffen.

Zu den Fermentbeſtimmungen habe ich nur das Gly-

1) Rauschenbach. Ueber die Wechselwirkung von Protoplasma und Blutplasma. Inaug. Diss. Dorpat 1882. pag. 26 ff.

cin und die Harnfäure verwendet und zwar lediglich aus dem Grunde, weil mir von diefen Subftanzen die relativ gröfsten Mengen zu Gebote ftanden. Es wurden in mehreren Verfuchen 2 Proben von je 10 Ccm. filtrirtes Gallenfalzlasma mit je 1 Ccm. Waffer verfetzt und zu der einen Probe 0,2 Gramm Glycin refp. 0,05 Gramm Harnfäure hinzugefügt. Nach vollkommen beendeter Gerinnung in beiden Präparaten (meift nach 2 Mal 24 Stunden) und nach Entfernung des Faferftoffes brachte ich die Sera unter das 15-fache Vol. 96° Alcohol. Nach ca. 14 Tagen wurde das Coagulum abfiltrirt, mit abfolutem Alcohol und Aether ein Paar Mal ausgewafchen und zwifchen Filtrirpapier gründlich ausgepreft. Nachdem es 2 Tage an der Luft getrocknet, wurde es pulverifirt, gewogen und mit dem 15 fachen Gewicht Waffer eine Stunde extrahirt und dann filtrirt. Das Filtrat wurde zu 10 Theilen mit einem Theil Salzplasma gemifcht, und die Gerinnungszeit notirt. Die Fermentbeftimmung ergab nun in allen den Fällen, wo durch das Glycin refp. die Harnfäure eine Befchleunigung der Gerinnung hervorgerufen worden, auch eine Vermehrung des Fermentgehaltes der Sera. Die Refultate laffe ich gleich folgen. Der Fermentgehalt ift in Fermenteinheiten ausgedrückt, wobei als Fermenteinheit diejenige Fermentmenge gilt, welche nach 100 Minuten die Gerinnung des Salzplasma hervorruft.

	Mit Zusatz von Glycin	ohne denselben
I	0,416	0,333
II	0,862	0,806
III	1,111	1,053

Bei der Harnfäure, die ja, wie bereits früher gefagt, fich bedeutend wirkfamer erwies, als das Glycin, gab die Fermentbeftimmung auch einen bedeutend gröfseren Zuwachs an Ferment.

	Mit Harnsäure	ohne dieselbe
I	2,707	0,526
II	3,846	0,689

In einem Falle, wo durch den Zufatz von Glycin keine Abkürzung der Gerinnungszeit eingetreten war, fondern eine Verlängerung, der Zufatz mithin als überfchüffiger gewirkt hatte, ergab die Fermentbeftimmung:

Mit Glycin	ohne dasselbe
0,575	1,042

Diefer Verfuch ergiebt alfo das intereffante Refultat, dafs ein Ueberfchufs diefer Subftanzen die bezüglichen Spaltungen geradezu hemmt. —

Schliefslich habe ich noch den Einflufs der Extractivftoffe auf die fogenannten proplaftifchen d. h. gerinnbaren, aber fpontan nicht gerinnenden (weil kein Fibrinferment enthaltenden, noch in fich entwickelnden) Körperflüffigkeiten unterfucht. Als folche dienten mir Hydroceleflüffigkeit vom Menfchen[1]), ferner Pericardial-, Pleura- und Peritonealflüffigkeit von mehreren hier gefchlachteten Pferden. Die meiften diefer Flüffigkeiten waren von vorn herein völlig leukocytenfrei oder fie erfchienen doch nur ganz fchwach von ihnen getrübt; wo letzteres der Fall war, wurden fie durch Filtriren in der Kälte leicht völlig geklärt.

Diefe Flüffigkeiten befitzen bekanntlich, felbft wenn fie Leukocyten enthalten, gar keine Neigung zu gerinnen; das dem Blutplasma eigene Vermögen das Fibrinferment aus feinen Mutterftoffen abzufpalten geht ihnen eben ab, weshalb ja auch Raufchenbach fand, dafs frifch ausgepreffte Lymphdrüfenzellen gar keine Wirkung auf fie aus-

1) Ich erhielt aus der chirurgischen Klinik etwa 100 Ccm. einer vollkommen klaren, frisch punktirten Hydroceleflüssigkeit.

übten. Demnach ist nicht zu verwundern, dafs auch die Extractivstoffe, von welchen ich hier übrigens nur das Glycin und die Harnsäure prüfte, sich durchaus indifferent gegen sie verhielten. Ich variirte die Quantitäten meiner Zusätze in mannigfachster Art, der Erfolg war aber constant negativ. Die Flüssigkeiten, verhielten sich in dieser Hinsicht wie Plasma, dessen Gerinnungstendenz durch das zugesetzte Gallensalz absolut unterdrückt worden. Ein Zusatz des letzteren hatte aber in diesen Flüssigkeiten a priori keinen Sinn und erwies sich auch durch den Versuch als irrelevant; kurz die Resultate waren durchaus negative.

Ganz anders gestalten sich die Verhältnisse, sobald man in diesen Flüssigkeiten durch Zusatz von Blutserum den Gerinnungsprocefs hervorruft. Sobald dieses der Fall war, wirkten das Glycin und die Harnsäure in hohem Grade beschleunigend auf die Gerinnung, so dafs man annehmen mufs, dafs dieser durch das freie Ferment hervorgerufene Procefs selbst die Neuerzeugung von Fibrinferment bedingt, also auch die betreffenden Spaltungen einleitet. Statt des Blutserum kann man in diesen Versuchen auch mit Erfolg eine Fibrinfermentlösung anwenden, sobald sich durch einen Vorversuch ergiebt, dafs dasselbe genügt, um in der betreffenden proplastischen Köperflüssigkeit den Eintritt der Gerinnung zu bewirken, d. h. sobald dieselbe genügend paraglobulinhaltig ist.

Die Versuche mit diesen Flüssigkeiten sind natürlich viel einfacher und bequemer als mit dem Blutplasma, da man hier nicht, wie beim letzteren, einen bereits bestehenden resp. beginnenden Gerinnungschemismus vorläufig zu unterdrücken, sondern einen noch garnicht vorhandenen willkürlich hervorzurufen hat ohne die nothwendige, beschwerliche, zeitraubende und daher doch mit Fehlerquellen behaftete Voroperation des Filtrirens in der Kälte und des Gallen-

falzzufatzes. Wegen der dem Plasma innewohnenden fpontanen Gerinnungsenergie unterliegt daffelbe trotz des Gallenfalzzufatzes und trotz der Aufbewahrung in der Kälte gewiffen langfam fortfchreitenden Veränderungen, fo dafs fchon im Laufe von 24 Stunden die Refultate der Verfuche mit den Extractivftoffen in quantitativer Hinficht andere find als fie am Tage vorher waren. Die proplaftifchen Flüffigkeiten aber find baar jeder Gerinnungsenergie; diefelbe wird erft im Momente des Verfuches felbft durch Zumifchung von Blutferum oder von Fibrinferment erzeugt.

Des Gallenfalzes bedarf man auch hier nicht, da man diefen Mifchungen jede beliebige Gerinnungstendenz geben kann, indem man den Serum- oder Fermentzufatz nach Bedürfnifs regulirt. Die Wirkung der Extractivftoffe wird aber natürlich um fo deutlicher wahrnehmbar, je langfamer die Gerinnung der Mifchung an und für fich verläuft. Ich habe gewöhnlich 1 Vol. meiner proplaftifchen Flüffigkeiten mit $^1/_3$ oder $^1/_2$ Vol. Serum oder einer fchwachen Fermentlöfung verfetzt. Wegen der alkalifchen Reaction der Mifchungen verlief unter folchen Umftänden die Gerinnung (bis zur vollkommenen Fibrinausfcheidung) meift in 1—2 Stunden, eine Zeit die durch gröfsere Zufätze von Extractivftoffen nicht felten fogar auf einige Minuten zufammenfchrumpfte.

In foweit verhielten fich diefe künftlichen Gerinnungsmifchungen qualitativ ganz wie das Blutplasma; in einer Beziehung jedoch markirte fich ein deutlicher Unterfchied. Es gelang mir nämlich hier nicht die hemmende Wirkung der Extractivftoffe durch überfchüffigen Zufatz derfelben zu Stande zu bringen. Die Befchleunigung wuchs mit dem Zufatz bis zu einer gewiffen Gröfse deffelben, über welche hinaus fie conftant blieb; aber eine hemmende Wirkung des Ueberfchuffes war nicht wahrnehmbar. Indem ich durch

vorausgehendes Abſtumpfen der Alkalescenz mit verdünnter Salzſäure für neutrale Reaction meiner Gerinnungsmiſchungen ſorgte und ihnen zugleich einen gröſseren Gehalt an Serum reſp. Fermentlöſung gab (im Verhältniſs von 1 : 1), erhöhte ich ihre Gerinnungstendenz derart, daſs der Proceſs in ein Paar Minuten beendet war. In ſolchen Fällen wirkten die Extractivſtoffe, ſelbſt wenn ſie in Quantitäten zugeſetzt wurden, welche ſich für das Gallenſalzplasma als viel zu groſs erwieſen hatten, entweder nur noch etwas beſchleunigend oder ſie hatten gar keine Wirkung; aber eine Hemmung der Gerinnung habe ich nie beobachtet. Hier alſo ſtellt ſich eine Differenz zwiſchen den proplaſtiſchen Flüſſigkeiten und dem Blutplasma heraus, welche ich, für jetzt wenigſtens, unerklärt laſſen muſs.

Auch die Leukocyten verhielten ſich gegen dieſe proplaſtiſchen Flüſſigkeiten in der gröſseren Zahl der angeſtellten Verſuche durchaus wie die Extractivſtoffe, d. h. ſie übten an und für ſich, wie ſchon von Raſchenbach angegeben wird, gar keine Wirkung auf dieſelben aus. Wenn aber durch Blutſerum oder Fibrinfermentlöſung die Gerinnung hervorgerufen wurde, ſo wurde dieſelbe durch Zuſatz von Leukocyten (aus Lymphdrüſen und proplaſtiſchen Flüſſigkeiten) nach Maaſsgabe der Gröſse dieſes Zuſatzes beſchleunigt, ohne daſs es jedoch je möglich geweſen wäre dieſe Wirkung bis zur Gerinnungshemmung zu ſteigern. Freilich kamen, wenngleich in der Minderzahl, Fälle vor, wo die Leukocyten ſich abſolut indifferent verhielten; dieſe Wirkungsloſigkeit muſs auf beſonderen Zuſtänden der Zellen ſelbſt beruhen.

In Bezug auf dieſe die Leukocyten betreffenden Angaben trete ich mit Raſchenbach in Widerſpruch, welcher angiebt, daſs nicht blos die proplaſtiſchen Flüſſig-

keiten ſelbſt, ſondern auch die aus ihnen hergeſtellten künſtlichen Gerinnungsmiſchungen ſich ganz indifferent gegen Leukocyten verhielten, eine Angabe, welche in mehrere andere aus dem hieſigen phyſiologiſchen Inſtitute hervorgegangene Arbeiten übergegangen iſt. Es iſt nun nicht unwahrſcheinlich, daſs Raufchenbach es zufälligerer Weiſe gerade mit unwirkſamen Leukocyten zu thun gehabt hat, wie bei mir ja auch ſolche Fälle vorgekommen ſind.

Zum Schluſs will ich noch erwähnen, daſs ich verſuchte, mir aus dem Gallenſalzplasma ein Dauerpräparat herzuſtellen durch Eindampfen im Vacuum über Schwefelſäure. Die Verſuche mit 1 ½ und 2 %-igem unfiltrirtem Gallenſalzplasma gaben negative Reſultate: einerſeits ließ ſich der Trockenrückſtand in der entſprechenden Quantität Waſſer nicht mehr vollſtändig auflöſen (am Boden blieb ein ſchleimiger Klumpen liegen), andrerſeits hatte das Plasma aber auch vollkommen die Fähigkeit zu gerinnen verloren; wenigſtens gerann es weder bei erhöhtem Waſſerzuſatz, noch übten die Extractivſtoffe irgend einen Einfluſs auf daſſelbe aus. Dagegen gelang es mir aus dem filtrirten Plasma nach Zuſatz von 1 % Gallenſalz mit Hülfe der Luftpumpe Dauerpräparate herzuſtellen, welche ſich leicht und vollſtändig in dem entſprechenden Waſſerquantum auflöſten und ſich in dieſer Löſung ganz wie friſch dargeſtelltes, filtrirtes Gallenſalzplasma verhielten. Hieraus läſst ſich ſchließen, daſs es die Leukocyten in den unfiltrirten Plasmapräparaten ſind, welche während des Actes der Eindickung im luftleeren Raum Veränderungen in der betreffenden Flüſſigkeit herbeiführen, welche die Unbrauchbarkeit der Trockenrückſtände zu den von mir bezweckten Verſuchen bedingen. Ich halte es aber für möglich, daſs es bei Zuſatz größerer Mengen Gallenſalz gelingen würde auch aus dem unfiltrirten Gallen-

falzplasma brauchbare Dauerpräparate herzuſtellen. Nicht unerwähnt will ich laſſen, daſs das Gallenfalzplasma ſehr ſorgfältig getrocknet und in trockenen, wohlverſchloſſenen Gefäſsen aufbewahrt werden muſs, da durch Feuchtigkeit nachträglich noch Zerſetzungen eintreten, welche das Präparat unbrauchbar machen. — Je nachdem man nun die gepulverten Trockenrückſtände in mehr oder weniger Waſſer wieder auflöſt, erhält man Flüſſigkeiten von gröſserer oder geringerer Gerinnungstendenz; man kann ſich demnach mit Hülfe einiger vorläufiger Probeverſuche diejenige Concentration ausſuchen, welche zu den beabſichtigten Verſuchen geeignet erſcheint. Bei Auflöſung des Trockenrückſtandes in 12,5 Gewichtstheilen Waſſer erhält man eine Löſung, deren Concentration annähernd genau derjenigen des urſprünglichen Gallenfalzplasma entſpricht.

Auch hier habe ich 2 Fermentbeſtimmungen gemacht. Die Probe mit Glycin ergab 0,416 Fermenteinheiten gegen 0,263 im Controllepräparat. Das mit Harnſäure verſetzte Präparat, ſowie die dazu gehörige Controlle brachte ich bereits 24 Stunden nach der Herſtellung derſelben unter Alcohol; erſteres war in einigen Stunden vollkommen geronnen, letztere dagegen war bis zuletzt durchaus flüſſig geblieben, und eine Probe derſelben veränderte ſich während einer achttägigen Beobachtung auch nicht. Die Fermentbeſtimmung ergab hier einen beträchtlichen Zuwachs an Ferment, nämlich 1,538 gegen 0,139. —

Faſſe ich nun kurz die Reſultate meiner Unterſuchungen zuſammen, ſo ergiebt ſich Folgendes:

Die Subſtanzen der regreſſiven Metamorphoſe der Eiweiſskörper, den Harnſtoff ausgenommen, üben eine beſchleunigende Wirkung auf den Proceſs der Faſerſtoffgerinnung aus; im Ueberſchuſs aber wirken ſie hemmend. Das

Optimum des Zuſatzes dieſer Stoffe iſt um ſo kleiner, je gröſser die Gerinnungstendenz des Plasma iſt und umgekehrt. Andrerſeits aber iſt eine gewiſſe Neigung der betreffenden Flüſſigkeiten zu gerinnen die Vorausſetzung der Wirkung dieſer Subſtanzen; wo ſie fehlt, wie in proplaſtiſchen Flüſſigkeiten oder im Blutplasma nach Zuſatz gröſserer Mengen von Gallenſalz, da verhalten dieſelben ſich gänzlich indifferent.

Auf künſtliche Gerinnungsmiſchungen wirken die Extractivſtoffe nur beſchleunigend, niemals hemmend.

Die Beſchleunigung der Gerinnung beruht auf einer erhöhten, die Hemmung auf einer verminderten Fermententwicklung.

Die Gallenſalze wirken hemmend ſowohl auf den Vorgang der Fermententwicklung als auch, wenngleich weniger intenſiv, auf den der Fermentation. Dagegen hindern ſie nicht den Vorgang der Ausſcheidung des fermentativen Umwandlungsproduktes durch die Salzbeſtandtheile der betreffenden Flüſſigkeiten.

Auf den erwähnten Wirkungen der Gallenſalze beruht die Anwendung, die ich von ihnen in meinen Verſuchen gemacht habe.

Der Ausdruck Gerinnung bezeichnet, wie ich ihn gebraucht habe, beim Blut und den verwandten Körperflüſſigkeiten nicht bloſs, wie beiſpielsweiſe bei einer Kieſelſäurelöſung, den Act der Ausſcheidung einer in Löſung präexiſtirenden, coagulablen Subſtanz in unlöslicher Form, ſondern er umfaſst zugleich eine Reihe von vorbereitenden Acten, durch welche dieſe lösliche aber coagulable (und zwar durch die Salze coagulable) Subſtanz als nächſtes, unmittelbares Subſtrat der Faſerſtoffgerinnung erſt gebildet wird. Wenn ich alſo im Vorhergehenden von „Gerinnungszeit, Gerin-

nungsverlauf" u. ſ. w. geſprochen habe, ſo ſind dieſe vorbereitenden Acte ſelbſtverſtändlich hierbei mitgemeint; ſie beſtehen weſentlich in der Abſpaltung des Fibrinfermentes von ſeinen Mutterſtoffen und in der ſich daran ſchlieſsenden Fermentation. Mit dem Freiwerden des Fermentes beginnt alſo der Faſerſtoffgerinnungsproceſs, ſofern man den Ausdruck Gerinnung in dem obigen weiteren Sinne faſst. Die Extractivſtoffe aber wirken um ſo energiſcher je langſamer das Ferment ſich entwickelt, reſp. je weniger freies Ferment die betreffende Flüſſigkeit enthält, d. h. je geringer die Gerinnungstendenz derſelben iſt. Stellen dieſe Stoffe nun unmittelbare Fermentquellen dar, ſo würde folgen, daſs Flüſſigkeiten von geringer Gerinnungstendenz reſp. von geringem Gehalt an freiem Ferment, am geeignetſten dazu ſind, daſſelbe von dieſen ſeinen Mutterſtoffen abzuſpalten.

Nun enthält das circulirende Blut, wie bekannt, ſtets geringe Mengen an freiem Ferment, wodurch bewieſen wird, was A. Schmidt und ſeine Schüler ſtets betont und auch mit anderen Gründen geſtützt haben, daſs wenigſtens der erſte vorbereitende Act der Gerinnung, die Fermentabſpaltung auch im circulirenden Blut ſtattfindet. Ueber die Intenſität dieſes Proceſſes läſst ſich nichts ausſagen, weil der lebende Organismus, wie gleichfalls bekannt, durch raſche Eliminirung des Fibrinfermentes ſeine Aufſpeicherung nicht zu Stande kommen läſst, wir alſo auch nicht wiſſen können, wie viel Fibrinferment ſich in der Zeiteinheit im circulirenden Blute bildet. Jedenfalls aber findet hier eine ſtetige Fermentabſpaltung ſtatt, und das circulirende Blut enthält demnach ebenſo ſtetig geringe Mengen von Fibrinferment, d. h. es ſtellt eine Flüſſigkeit dar, welche ununterbrochen zu gerinnen beginnt, anders ausgedrückt, das Plasma des circulirenden Blutes iſt eine Flüſſigkeit von

geringer Gerinnungstendenz, vergleichbar dem Gallenfalzplasma reſp. den künſtlichen Gerinnungsmiſchungen in meinen Verſuchen.

Sofern nun nach meinen Verſuchen die Extractivſtoffe wahre, unmittelbare Fermentquellen darſtellen, halte ich es unter ſolchen Umſtänden nicht für zu kühn anzunehmen, daſs ſie im circulirenden Blute denſelben, mit Freiwerden von Fibrinferment einhergehenden, Spaltungen unterliegen, wie im Gallenfalzplasma und in den künſtlichen Gerinnungsmiſchungen. Die Faſerſtoffgerinnung und ſpeciell das Fibrinferment würde dadurch in nahe Beziehung treten zu den phyſiologiſchen Umſetzungen der weiteren Derivate der Eiweiſskörper. Aber die Producte der regreſſiven Metamorphoſe der Eiweiſskörper treten nun auch in eine nahe Beziehung zu den farbloſen Blutkörperchen, denn auch dieſe ſind, wie ſchon früher conſtatirt worden iſt, wahre Quellen des Fibrinfermentes. Daſs ſie Lecithin enthalten, iſt bekannt; Reinke hat im Pflanzenprotoplasma von Aethalium septicum, auſserdem Xanthin, Sarkin, Guanin gefunden. Der Gedanke, daſs alle dieſe Stoffe in Beziehung zu den Leukocyten ſtehen, d. h. von ihnen gebildet werden, liegt um ſo näher, als, ſo viel wir wiſſen, alle Fermente Producte des Zellenlebens ſind. Daſs auſser den eben genannten auch die übrigen Produkte der regreſſiven Metamorphoſe der Eiweiſskörper im Protoplasma, ſpeciell im thieriſchen, noch nicht nachgewieſen worden ſind, iſt bei der Schwierigkeit der Unterſuchung kein Grund gegen die Annahme, daſs ſie darin enthalten ſind. Ihr gleichzeitiges Vorkommen frei in der Blutflüſſigkeit aber dient zur weiteren Stütze der auf ganz andersartigen Verſuchen baſirenden Annahmen Rauſchenbach's und beſonders Groth's[1]), daſs im circuli-

1) Otto Groth. Ueber die Schicksale der farblosen Elemente im kreisenden Blute. Inaug. Diss. Dorpat 1884.

renden Blute beſtändig farbloſe Blutkörperchen verbraucht werden.

Ich habe bei allen meinen bisherigen wie auch den nachfolgenden Verſuchen nur die Frage nach der Herkunft des Fibrinfermentes im Auge gehabt. Die weitere Frage, inwiefern die Globuline des Blutes, ſpeciell das Paraglobulin, wie von A. Schmidt angenommen wird, in Beziehung zu den farbloſen Blutkörperchen ſteht, habe ich garnicht berühren wollen.

II.

Als A. Schmidt die Methode der Herſtellung künſtlicher Gerinnungsmiſchungen aus proplaſtiſchen Flüſſigkeiten und Blutſerum (ſpäter Fibrinfermentlöſungen) gefunden hatte, fand er auch ſogleich, daſs die Gerinnung dieſer Miſchungen durch Zuſatz rother Blutkörperchen auſserordentlich befördert wurde. Ich habe unzählige Male Gelegenheit gehabt die Richtigkeit dieſer Beobachtung zu conſtatiren; ſie iſt ebenſo gültig für das Blutplasma wie für die künſtlichen Gerinnungsmiſchungen. Ferner kann ich beſtätigen, daſs die Blutkörperchen des Rindes viel ſtärker wirken als die des Pferdes, und endlich, daſs die Beſchleunigung durch die Blutkörperchen um ſo deutlicher hervortritt je langſamer die betreffende Flüſſigkeit an ſich gerinnt.

Beiſpielsweiſe theile ich hier die Reſultate dreier Verſuche mit, von welchen die beiden erſten mit zwei verſchiedenen Pericardialflüſſigkeiten vom Pferde, der dritte mit gekühltem Pferdeblutplasma angeſtellt wurden. Das Serum zu dieſen Verſuchen gewann ich durch ſpontane Abſcheidung aus Rinderblut.

Erſter Verſuch. 10 Ccm. Pericardialflüſſigkeit werden mit 2 Ccm. Rinderſerum gemiſcht. Die Faſerſtoffausſcheidung tritt nach 37 Minuten ein.

10 Ccm. derſelben Pericardialflüſſigkeit werden mit 2

Ccm. Rinderblut (aus dem zum Serum gehörigen Blutkuchen gepreſst) gemiſcht. Die Faſerſtoffausſcheidung erfolgt nach $3^1/_2$ Minuten.

Der Unterſchied der Gerinnungszeit in dieſen beiden Verſuchen kann doch nur auf Rechnung der rothen Blutkörperchen geſetzt werden.

Zweiter Verſuch. 10 Ccm. Pericardialflüſſigkeit mit 10 Ccm. Serum gemiſcht. Faſerſtoffausſcheidung nach 49 Minuten.

10 Ccm. Pericardialflüſſigkeit mit 8 Ccm. Serum und 2 Ccm. aus dem Kuchen gepreſsten Rinderblutes. Faſerſtoffausſcheidung nach 1 Minute.

10 Ccm. Pericardialflüſſigkeit mit 8 Ccm. Serum und 2 Ccm. ausgepreſsten Pferdeblutes. Faſerſtoffausſcheidung nach 14 Minuten.

Die Probe mit Serum allein im zweiten Verſuche gerinnt, trotz des beträchtlich gröſseren Serumzuſatzes langſamer als die entſprechende Probe im erſten Verſuche. Ob dies auf einer für Gerinnungsverſuche ungünſtigeren Zuſammenſetzung der betreffenden Pericardialflüſſigkeit (Armuth an Fibringeneratoren oder relativ ſtarke alkaliſche Reaction) oder auf geringerem Fermentgehalt des zum zweiten Verſuch benutzten Rinderſerum beruht, habe ich nicht weiter unterſucht.

Dritter Verſuch mit auf 0° abgekühltem Pferdeblutplasma (nicht filtrirt). Hier bedurfte es natürlich keines Serumzuſatzes. Die Gerinnungsproben wurden unmittelbar nach ihrer Herſtellung der Zimmertemperatur ausgeſetzt.

Pferdeblutplasma ohne Zuſatz. Gerinnungszeit 185 Minuten.

Desgleichen mit $^1/_4$ Vol. ausgepreſster Pferdeblutkörperchen gemiſcht. Gerinnungszeit 70 Minuten.

Desgleichen mit $^1/_4$ Vol. ausgepreſster Rinderblutkörperchen gemiſcht. Gerinnungszeit 13 Minuten.

Desgleichen mit 1/10 Vol. ausgepreſster Rinderblutkörperchen gemiſcht. Gerinnungszeit 27 Minuten.

Dieſe Verſuche mögen genügen, um die Thatſache der Wirkſamkeit der rothen Blutkörperchen und zugleich den in dieſer Hinſicht herrſchenden Unterſchied zwiſchen Pferde- und Rinderblutkörperchen nochmals zu conſtatiren. Ich bemerke nur noch, daſs auch ich gefunden habe, daſs die rothen Blutkörperchen nach ihrer Auflöſung in Waſſer qualitativ ebenſo wirken wie im intacten Zuſtande[1]; ferner daſs man bei diluirten proplaſtiſchen Flüſſigkeiten, in welchen die rothen Blutkörperchen ſich raſch zu Boden ſenken, die Wirkung derſelben beträchtlich ſteigert, wenn man ſie von Zeit zu Zeit durch Umrühren oder Schütteln in der Flüſſigkeit wieder vertheilt.

Endlich führe ich noch an, daſs die rothen Blutkörperchen auch die Gerinnungszeit des Gallenſalzplasma beträchtlich abkürzen; nur ſind die abſoluten Gerinnungszeiten ſelbſtverſtändlich hier viel gröſsere als beim reinen Plasma.

Es handelt ſich nun darum, dieſe Wirkung der rothen Blutkörperchen zu erklären. Sie war A. Schmidt, als er das Fibrinferment entdeckte, bereits ſeit lange bekannt und er ſuchte deshalb auch ſogleich nach demſelben in den rothen Blutkörperchen, welche als die eigentlichen Quellen des Fibrinfermentes erſchienen. In derſelben Weiſe hatte er früher, ſolange er das Paraglobulin allein für die bei der Gerinnung wirkſame Subſtanz anſah, für die rothen Blutkörperchen einen Gehalt an Paraglobulin angenommen.

Da nun aber das Blutſerum ſtets freies Fibrinferment enthielt (in welchem es ja gerade entdeckt wurde), ſo er-

1) Sachssendahl giebt an, dass die Auflösung in Wasser die Wirkung steigere, worauf ich nicht weiter geachtet habe.

ſchien die völlige Trennung deſſelben von den rothen Blutkörperchen zum Nachweis des Fermentes in den letzteren abſolut geboten. Wegen ihrer relativen Schwerlöslichkeit in Waſſer ſchienen die Pferdeblutkörperchen das geeignetſte Material zu dieſen Verſuchen darzubieten.

A. Schmidt verſchaffte ſich dazu zunächſt möglichſt ſerumarmes Pferdeblut, indem er daſſelbe durch eine ſtarke Kältemiſchung mehrere Stunden flüſſig erhielt, das Plasma mit der oberſten Schicht der geſenkten rothen Blutkörperchen entfernte, den Reſt bei gewöhnlicher Temperatur gerinnen ließs (wobei wegen der großen Plasmaarmuth immer nur ein ſehr lockeres Coagulum entſtand) und am folgenden Tage durch Leinwand preſste. Oder er ließs das Pferdeblut ohne Weiteres gerinnen, preſste das Coagulum aus und wartete die Senkung der rothen Blutkörperchen ab (welche er ſpäter durch die Centrifuge bewirkte).

Die ſyrupdicke, rothe Maſſe, welche er auf dieſe Weiſe erhielt, ließs ſich nun mit einiger Vorſicht zu mehreren Malen mit Waſſer dekantiren, wobei ſich die rothen Blutkörperchen immer wieder zu Boden ſenkten. Der größere Theil derſelben ging bei dieſer Manipulation zwar verloren, aber der Reſt hatte, wenigſtens mit Bezug auf die Wirkung auf die Faſerſtoffgerinnung, wie ſich ſogleich ergeben wird, immer noch die Zuſammenſetzung der urſprünglichen rothen Blutkörperchen. Dieſer Reſt wurde alsdann in der erforderlichen Menge Waſſer unter Schütteln vollkommen gelöſt, durch ein mehrfaches Filtrum filtrirt und zu den Verſuchen benutzt.

Es fand ſich nun, daſs dieſes wäſſerige Blutkörperchenextrakt keine Spur von Fibrinferment enthielt; weder auf die Reactionsflüſſigkeit gegen freies Ferment, das Schmidt'ſche Salzplasma, noch auf proplaſtiſche Flüſſigkeiten übte es den

mindeften Effect aus. Auch das Waſſerextract des getrockneten Alcoholcoagulums dieſer Blutkörperchenlöſungen enthielt keine Spur von Fibrinferment. Die Entfernung der letzten Serumreſte durch das Waſchen der Blutkörperchen mit Waſſer war alſo eine denkbar vollkommene und die Blutkörperchen ſelbſt erwieſen ſich hierdurch als fermentfrei, ſofern das Waſchen mit Waſſer hier keinen Schaden angerichtet hatte.

Daſs letzteres nicht der Fall geweſen, ergab ſich ſofort daraus, daſs dieſes wäſſerige Blutkörperchenextract in künſtlichen Gerinnungsmiſchungen ſowohl als im Blutplasma, kurz in Flüſſigkeiten, in welchen der Gerinnungsproceſs bereits eingeleitet war, qualitativ ebenſo wirkte, wie die intacten Blutkörperchen ſelbſt, d. h. beſchleunigend; die wirkſame Subſtanz war alſo noch vorhanden.

Da nun damals von der Bedeutung der farbloſen Blutkörperchen als Quellen des Fibrinfermentes nichts bekannt war und mithin auch der Gedanke an die Stromata der rothen Blutkörperchen nicht nahegelegt wurde, welche letzteren ſich auſserdem im filtrirten Extract entweder garnicht oder nur in ſehr geringer Menge nachweiſen lieſsen, ſo nahm A. Schmidt eine eigenthümliche Mitwirkung des Hämoglobins bei der Fibringerinnung an, welche darin beſtände, daſs daſſelbe zwar ſelbſt keine Gerinnung einzuleiten vermöge, überhaupt keinen weſentlichen Gerinnungsfactor darſtelle, wohl aber die Intenſität eines bereits im Gange befindlichen Gerinnungsproceſſes ſteigere reſp. die Wirkung des Fibrinfermentes potenzire und zwar ohne ſelbſt dabei verbraucht zu werden, alſo durch eine Art Contact, denn das Hämoglobin zeigte nach Beendigung der Gerinnung nicht die geringſte Veränderung ſeiner Eigenſchaften.

Seit wir nun aber die Bedeutung der Leukocyten als

Behälter für die Mutterſtoffe des Fibrinfermentes kennen gelernt haben, ergiebt ſich uns die Möglichkeit einer anderen Auffaſſung der erwähnten Wirkungen der rothen Blutkörperchen von ſelbſt. Die letzteren ſind durch zweierlei characteriſirt:

1) ſie ſind fermentfrei, verhalten ſich alſo in den an ſich nicht gerinnbaren proplaſtiſchen Flüſſigkeiten durchaus indifferent;

2) im Blutplasma aber und in den aus proplaſtiſchen Flüſſigkeiten hergeſtellten künſtlichen Gerinnungsmiſchungen kürzen ſie den Gerinnungsproceſs in auſserordentlichem Grade ab, was A. Schmidt in der ſoeben angegebenen Weiſe auf das Hämoglobin bezog. Anders ausgedrückt, ſie beſchleunigen den Gerinnungsproceſs in Flüſſigkeiten, welche bereits eine gewiſſe Gerinnungstendenz haben und zwar relativ um ſo mehr, je ſchwächer ausgeprägt dieſelbe iſt.

Gerade ebenſo verhalten ſich nun bekanntlich die Leukocyten. Hier aber wiſſen wir, worum es ſich handelt, nämlich um eine Abſpaltung des Fibrinfermentes von ſeinen Mutterſtoffen in der Zelle durch das Plasma, beziehungsweiſe durch die künſtlichen Gerinnungsmiſchungen.

Man wird aber, wenn man dieſe Vorſtellung auf die rothen Blutkörperchen überträgt, nun nicht mehr an das Hämoglobin ſondern an das Stroma denken, welches offenbar in näherer Beziehung zur Subſtanz der Leukocyten ſteht als das Hämoglobin. Zudem hat Raſchenbach bereits gefunden, daſs die Stromata der gekernten Blutkörperchen der Vögel und Amphibien, welche ſich vom Hämoglobin leicht trennen laſſen, ſich in der erwähnten Beziehung ganz wie die Leukocyten verhalten.

Die Aufgabe, die ich mir ſtellte, war demnach das Hämoglobin und die Stromata nicht blos der gekernten ſon-

dern auch der kernlofen rothen Blutkörperchen möglichft vollkommen von einander zu trennen, die Stromata zu fammeln und mit ihnen fowohl als mit dem von ihnen gereinigten Hämoglobin die betreffenden Gerinnungsverfuche anzuftellen.

Behufs diefer Trennung bediente ich mich der bereits von Semmer für das Vogel- und Amphibienblut benutzten Methode. Diefelbe beruht auf der zunächft am Säugethierblut gemachten Beobachtung von Schweiger-Seidel und A. Schmidt, dafs die Stromata der rothen Blutkörperchen bei Verdünnung mit kohlenfäurehaltigem, deftillirtem Waffer nach Extraction des Hämoglobins nicht aufquellen und daher fichtbar bleiben. Semmer wendete diefes Verfahren auf Vogel- und Amphibienblut an und fand, dafs die viel maffigeren Stromata dabei unter Austritt des Hämoglobins nicht blofs vollftändig erhalten bleiben, fondern dafs fie wegen ihrer relativ bedeutenderen Schwere fich auch rafch zu Boden fenken; durch wiederholtes Dekantiren mit kohlenfäurehaltigem Waffer können fie dann vollftändig gereinigt werden.

Die Stromata des Säugethierblutes aber machen wegen ihres geringen fpec. Gewichtes bei der Trennung mehr Mühe. Hier gelangte ich jedoch mit Hülfe der Centrifuge, welche übrigens auch beim Vogelblut in Anwendung kam, zum Ziel. In dem mit kohlenfäurehaltigem Waffer verdünnten Säugethierblut entftand auf der Centrifuge ein zwar fehr lockerer, fich leicht wieder vertheilender, aber fcharf abgegrenzter Bodenfatz von farblofen Blutkörperchenreften, über welchen eine ganz zellenfreie rothe Flüffigkeit ftand, welche abgehoben und zum Ueberflufs noch durch mehrfaches Filtrirpapier filtrirt wurde. Der Bodenfatz enthielt zwar immer noch aufgelöftes Hämoglobin als Schwemmflüffigkeit, aber wenn er fich als wirkfam erwies, die abgehobene und filtrirte

Hämoglobinlöfung fich dagegen indifferent verhielt, fo konnte jene Wirkung doch eben nur auf die im Bodenfatz befindlichen Zellenreſte bezogen werden.

Vor der Verdünnung mit kohlenſäurehaltigem Waſſer machte ich das Blut möglichſt ſerumarm, und zwar das Hühner- und Rinderblut indem ich den betreffenden Blutkuchen nach beendeter Contraction und nach Entfernung des oben abgeſchiedenen Serum auspreſſte, das Pferdeblut indem ich nach dem bekannten, vorhererwähnten Verfahren von A. Schmidt zu Werke ging. Dieſe Blutart wurde natürlich vollſtändiger vom Serum befreit als das Rinder- und Hühnerblut. Die Verdünnung mit kohlenſäurehaltigem Waſſer fand ſtatt bald in dem Verhältniſs von 1 : 4, bald in dem von 1 : 10; andere Verdünnungsgrade kamen nicht zur Anwendung. In Hinſicht der Reſultate erwieſen ſich die genannten Grade der Verdünnung als qualitativ gleich günſtig. Die filtrirte Hämoglobinlöſung wurde vor Anſtellung des Verſuches zur Entfernung der als relatives Gerinnungshinderniſs wirkenden Kohlenſäure kräftig mit Luft geſchüttelt bis ſie ganz arterialiſirt erſchien.

Da doch immer noch ein Reſt von Serum und damit zugleich von freiem Ferment bei den Blutkörperchen zurückgeblieben war, ſo konnte insbeſondere mit Bezug auf das Rinder- und Hühnerblut a priori kaum erwartet werden, daſs die wäſſerigen Hämoglobinlöſungen ſich abſolut unwirkſam verhalten würden. Dieſe eventuelle, durch die Verdünnung ſehr reducirte Wirkung der Serumreſte wäre ohne Bedeutung, da es ſchlieſslich doch nur darauf ankam feſtzuſtellen, ob der die Stromata enthaltende Bodenſatz ſtärker oder ſchwächer wirkte als die über ihm ſtehende, zellenfreie Flüſſigkeit. Bodenſatz und Hämoglobinlöſung wurden ſtets in gleichen Mengen zu den Probeflüſſigkeiten hinzugefügt; da die letz-

teren durch diefe Zufätze verdünnt wurden, fo erhielten die Controlleproben ftets einen gleichen Zufatz an deftillirtem Waffer.

Das Refultat diefer Verfuche war: der Bodenfatz wirkte überall durchaus ebenso energifch wie die intacten rothen Blutkörperchen felbft, die Hämoglobinlöfung aber blieb entweder ganz ohne Wirkung oder fie kürzte den Gerinnungsprocefs nur um fehr wenig ab. Gerade beim Rinder- und Hühnerblut fehlte aber diefe unbedeutende, auf den Fermentgehalt der Serumrefte zu beziehende Befchleunigung oft ganz, und gerade beim Pferdeblut war fie oft bedeutender, wenn fie auch niemals den Grad erreichte, welcher durch den Zufatz der Zellenrefte des Pferdeblutes erreicht wurde. Da nun aber das Pferdeblut durch die vorbereitenden Manipulationen viel ferumärmer gemacht wurde als das Rinder- und Hühnerblut, fo kann die verhältnifsmäfsig bedeutende Wirkfamkeit der aus dem erfteren gewonnenen Hämoglobinlöfung offenbar nicht auf die Serumrefte und ihren Fermentgehalt bezogen werden. Andrerfeits aber waren in der Hämoglobinlöfung vom Pferde keine Zellenrefte wahrzunehmen. Es bleibt demnach nur die Annahme übrig, dafs ein Theil der Stromata des Pferdeblutes im Unterfchiede von denjenigen des Rinder- und Hühnerblutes doch bis zur Unfichtbarkeit aufgequollen war [1]) und deshalb auch nicht durch die Centrifuge abgefchieden werden konnte, oder dafs das kohlenfäurehaltige Waffer den Pferdeblutkörperchen nicht blofs das Hämoglobin fondern auch einen Theil der Mutterftoffe des Fibrinfermentes entzogen hatte.

---

1) Diese Annahme widerspricht aber der bekannten Erfahrung, dass das Pferdeblut, um lackfarben zu werden, grösserer Wasserzusätze bedarf als das Rinderblut.

Ich habe mich mit dem Verſuche dieſe Alternation zu entſcheiden, was vielleicht nicht ſo ſchwer geweſen wäre, nicht befaſst und bemerke nur noch, daſs es ſich aus dieſen Erfahrungen erklärt, warum A. Schmidt ſeine aus Pferdeblut gewonnenen Hämoglobinlöſungen, bei deren Herſtellung die Centrifuge nicht in Anwendung kam und bei welchen auſserdem der Vergleich mit den viel ſtärker wirkenden Zellenreſten fehlte, immer noch in Gerinnungsmiſchungen wirkſam fand.

Der aus meinen Verſuchen ſich ergebende Schluſs iſt alſo: nicht das Hämoglobin ſondern das Stroma der rothen Blutkörperchen wirkt beſchleunigend auf die Gerinnung und zwar nicht weil eine Potenzirung der Wirkſamkeit des gegebenen Fermentvorrathes ſtattfindet, ſondern weil dieſer einen Zuwachs erfährt durch Spaltungsvorgänge, welche durch die betreffenden Flüſſigkeiten ebenſowohl in dem Stroma der rothen Blutkörperchen wie in der Subſtanz der farbloſen Blutkörperchen eingeleitet wird. Daſs die rothen Blutkörperchen trotz ihrer relativen Stromaarmuth ſo auſserordentlich energiſch wirken liegt an ihrer groſsen Anzahl. Bringt man entſprechende Mengen von Lymphdrüſenzellen oder mittelſt der Centrifuge geſammelter Zellen aus proplaſtiſchen Flüſſigkeiten in Blutplasma oder in künſtliche Gerinnungsmiſchungen, ſo iſt der Effect durchaus kein geringerer. Die von A. Schmidt beobachtete Unwirkſamkeit krystallisirten Hämoglobins beruht auf der Beſeitigung der Zellenreſte durch die Kryſtalliſation; ihnen ſind auch die Thromboſen zuzuſchreiben, welche Sachsſendahl und Bojanus durch Injectionen wäſſeriger Löſungen des den Verſuchsthieren ſelbſt entnommenen Blutes, ja bloſs durch gröſsere Waſſerinjectionen erzeugten, während die Injection concentrirter (10—12%) Löſungen kryſtalliniſchen Hämoglobins ohne Wirkung blieb.

Beiſpielswegen ſtelle ich in den nachfolgenden Tabellen die Reſultate von ein Paar meiner Verſuche, deren Anzahl eine viel gröſsere iſt, zuſammen. Ich habe gerade eine ſolche Verſuchsreihe ausgewählt, in welcher die aus dem Pferdeblut hergeſtellte Hämoglobinlöſung ſich noch deutlich wirkſam erwies, wiederhole aber, daſs es auch Fälle gab, in welchen dieſe Wirkung auch hier nahezu Null war nnd daſs beim Rinder- und Hühnerblut Null die Regel und ein wenig mehr als Null die Ausnahme war.

Die Zahlen in der Tabelle geben die in Minuten ausgedrückten Gerinnungszeiten an. Der Zuſatz an Zellenreſten, Hämoglobinlöſung und Waſſer (letzteres für die Controlleprobe) betrug 0,2 Ccm. pro 2 Ccm. Reactionsflüſſigkeit. Die Reactionsflüſſigkeiten beſtanden in filtrirtem Pferdeblutplasma, in 1 %-igem aus demſelben Material dargeſtellten Gallenſalzplasma und in einer aus gleichen Theilen Rinderſerum und Pericardialflüſſigkeit vom Pferde dargeſtellten künſtlichen Gerinnungsmiſchung. Jeder der drei horizontalen Tabellenſtäbe bezieht ſich auf einen beſonderen mit einer beſonderen Reactionsflüſſigkeit angeſtellten Verſuch. Die Ueberſchriften H und H_1, St und St_1 am Kopf der einzelnen verticalen Tabellenſtäbe bedeuten Hämoglobin reſp. Stroma in 10-facher und in 4-facher Verdünnung.

		aus Pferdeblut				aus Rinderblut			
Reactionsflüssigkeit	Controlle	H	H_1	St	St_1	H	H_1	St	St_1
Filtrirtes Plasma	104	67	67	37	24	104	104	19	14
Gallensalzplasma	306	278	272	157	94	302	305	76	24
Künstl Gerinnungsmischung	53	51	50	44	40	53	53	41	32

Wie man ſieht, beſtätigt ſich das über das Hämoglobin und die Zellenreſte Geſagte in dieſer Tabelle; ebenſo

ſieht man den Unterſchied zwiſchen den Hämoglobinlöſungen vom Pferde- und vom Rinderblut. In Betreff der Zellenreſte ſieht man, daſs dieſelben nach 10-facher Verdünnung durchweg weniger wirkſam ſind als nach 4-facher.

Die folgende Tabelle bezieht ſich auf Hühnerblut.

Reactionsflüssigkeit	Controlle	H	H_1	St	St_1
Künſtl. Gerinnungsmiſchung	165	165	165	18	27

In dieſem Falle hatten gerade die aus der verdünnteren Blutlöſung gewonnenen Zellenreſte ſtärker gewirkt, was aber, wie ich ausdrücklich bemerke, durchaus nicht die Regel war.

In mehreren Fällen habe ich die geſenkten Blutkörperchen gekühlten Pferdeblutes vor Eintritt der Gerinnung mit kohlenſäurehaltigem Waſſer verdünnt und dann die Stromata auf der Centrifuge geſammelt. In der verdünnten Flüſſigkeit trat nachträglich keine Gerinnung ein, auch nicht nach Entfernung der Kohlenſäure; offenbar lag dieſes daran, daſs die verdünnte Flüſſigkeit eben nur noch höchſt geringe Mengen von Plasma enthielt. Die Wirkungen der Zellenreſte aber und die der Hämoglobinlöſung waren ganz dieſelben wie in den erwähnten Verſuchen. Die Stromata der rothen Blutkörperchen enthalten alſo die Mutterſtoffe des Fibrinfermentes ebenſo wohl vor als nach Eintritt der normalen Blutgerinnung.

Beiläufig erwähne ich noch einen Verſuch, in welchem ich nach der bekannten Methode mit Salzplasma den Zuwachs an Fibrinferment ermittelte, welcher durch einen die Gerinnung beſchleunigenden Zuſatz von Rinderblutkörperchen zu nicht filtrirtem Pferdeblutplasma entſtanden war. Ich erhielt für das reine Plasma 1,4 und für das mit Zellenreſten verſehene 2,4 Fermenteinheiten. Es hat hier alſo eine thatſächliche Mehrentwicklung von Fibrinferment ſtattgefunden.

Es erhebt ſich nun die Frage: betheiligen ſich die

rothen Blutkörperchen auch an dem normalen Gerinnungsvorgange des Blutes und, wenn dies der Fall ift, geht ein Theil derfelben dabei zu Grunde oder geben fie nur gewiffe wirkfame Beftandtheile an die Blutflüffigkeit ab? Heyl hat zwar gefunden, dafs nach dem Defibriniren des Blutes mittelft Schlagen die Zahl der rothen Blutkörperchen um ein fehr Geringes abnimmt, aber hierbei könnte es fich doch nur um eine einfache mechanifche Einfchliefsung durch den Faferftoff handeln. Die Antwort auf diefe Frage mufs fpäteren Unterfuchungen überlaffen bleiben.

Noch eine weitere Frage will ich hier berühren, ohne fie ficher beantworten zu können. Aus meinen Verfuchen geht nämlich hervor, dafs die Abfpaltung des Fibrinfermentes von der Subftanz der Leukocyten, der Stromata der rothen Blutkörperchen und von den Producten der regreffiven Metamorphofe der Eiweifskörper nur bewirkt werden kann durch Flüffigkeiten, welche bereits eine gewiffe Neigung zur Faferftoffgerinnung haben, fo dafs fie auch an und für fich in kürzerer oder längerer Zeit gerinnen würden. Wo aber diefe Neigung vorhanden ift, da findet fich auch immer das freie Fibrinferment, wenn auch nur in Spuren, denn folche Spuren präexiftiren, wie wir wiffen, fchon im Organismus, und wo das Fibrinferment vorkommt, da giebt es auch, wegen des Ineinandergreifens der verfchiedenen Gerinnungsftadien, eine wenn auch noch fo langfame Fermentation. Wenn wir den Sachverhalt nun dadurch ausdrücken, dafs wir fagen, das Fibrinferment kann von feinen Mutterftoffen abgefpalten werden nur durch Flüffigkeiten, welche bereits freies Ferment enthalten, beziehungsweife in welchen die Fermentation bereits begonnen hat, fo fragt es fich: wo liegt der Anfang diefer Mitte? woher ftammt das erfte freie Fermentmolekül? Wir werden hiermit auf die Vorgänge im Or-

ganismus hingewieſen, wo es manche Einwirkungen geben mag, die aufserhalb des Körpers wegfallen. Vielleicht iſt aber auch der Fermentgehalt der mit einer gewiſſen Gerinnungstendenz verſehenen Flüſſigkeiten und die mit dieſem Gehalt zuſammenhängende Fermentation zwar eine regelmäſsige und nothwendige Folge jener Tendenz, während doch die Fähigkeit ſolcher Flüſſigkeiten das Fibrinferment von ſeinen Mutterſtoffen abzuſpalten auf anderen Eigenſchaften derſelben Flüſſigkeiten beruht, ſo daſs ihr Fermentgehalt und die durch denſelben bedingte Fermentation für dieſe Fähigkeit gleichgültig ſind. Demnach würde in den betreffenden Flüſſigkeiten ſich noch ein unbekanntes Etwas befinden, welches die Spaltungen bewirkt, alſo vor dem freien Ferment liegt, ſo daſs nur thatſächlich jede Flüſſigkeit, welche ſpaltend wirkt zugleich auch immer freies Ferment enthält.

Thesen.

1. Das Hämoglobin ift bei der Faferftoffgerinnung nicht betheiligt.
2. Die Vitalität der Zelle fchützt den Magen vor der Selbftverdauung.
3. Der Sommerbrodt'fche Sphygmograph giebt allein zuverläffige Refultate.
4. Der ftumpfe Haken mufs aus dem geburtshilflichen Befteck verbannt werden.
5. Das Gefchlecht des Fötus ift im Ovulum präformirt.
6. Der Unterfchied der Curarewirkung bei der Application per os und fubcutan beruht auf der Zurückhaltung des Giftes in der Leber.

15555