DEUTSCHE MEDICINISCHE WOCHENSCHRIFT.

Mit Berücksichtigung des deutschen Medicinalwesens nach amtlichen Mittheilungen, der öffentlichen Gesundheitspflege und der Interessen des ärztlichen Standes.

Begründet von Dr. Paul Börner.

Achtzehnter Jahrgang.

Redacteur Geh. Sanitäts-Rath Dr. S. Guttman in Berlin W.

Verlag von Georg Thieme, Leipzig-Berlin.

I. Ueber die Gerinnung des Blutes.¹⁾

Von C. A. Pekelharing.

Es ist eine merkwürdige Thatsache, dass, wenn nicht alle, doch die meisten weichen Theile des Thierkörpers kürzere oder längere Zeit nach dem Tode an Festigkeit gewinnen. Am augenfälligsten ist das wohl bei den Muskeln, welche beim Festwerden das bekannte Symptom der Leichenstarre hervorrufen. Dass aber diese Erstarrung auch in anderen, weniger leicht zugänglichen Organen — Hirn, Leber, Nieren — deutlich beobachtet werden kann, ist für den modernen Chirurgen ebenso sehr Erfahrungsthatfache als für den Physiologen, der in den sogenannten Folterkammern der Wissenschaft die Wahrheit zu suchen verpflichtet ist.

An keinem Orte aber ist die Erscheinung des Erstarrens so auffallend wie an den im Körper kreisenden Flüssigkeiten, dem Blute und der Lymphe. So hat denn auch eben die Gerinnung des Blutes von jeher die Aufmerksamkeit gefesselt und zahlreiche Untersuchungen veranlasst, welche eine Erklärung dieses Vorganges zum Zweck hatten. Immer mehr hat es sich dabei herausgestellt, dass die Gerinnung auf einer Wechselwirkung beruht zwischen den Zellen des Blutes und dem Blutplasma. Wenn einmal diese Wechselwirkung genauer in ihren Details erforscht sein wird, dann wird wahrscheinlich damit der Weg gezeigt sein, welcher eingeschlagen werden muss, um in die bis jetzt noch nahezu ganz dunkle Frage von der Gerinnung der Organe eine tiefere Einsicht zu gewinnen.

Es sei mir gestattet, hier in kurzen Zügen Einiges über die Resultate der neueren Untersuchungen über die Ursache der Gerinnung des Blutes mitzutheilen.

Noch in der Zeit Boerhaave's wurde, nachdem man das Blut als eine Flüssigkeit kennen gelernt hatte, welche ihre rothe Farbe zahllosen darin schwebenden Körperchen verdankt, ziemlich allgemein angenommen, dass die Gerinnung nur von dem Zusammenkleben dieser Körperchen verursacht werde. Der Blutkuchen, welcher sich aus dem ruhig stehenden Blute ausscheidet, wäre, so glaubte man, nichts anderes als ein Bodensatz zusammengeklebter Körperchen.

Schon am Ende des vorigen Jahrhunderts aber wurde von Hewson nachgewiesen, dass unter gewissen Verhältnissen die Blutkörperchen aus dem soeben aus den Gefässen gelassenen Blute, noch bevor die Gerinnung eingetreten ist, ausgeschieden werden können, und dass dann Gerinnung der farblosen Blutflüssigkeit, des Plasma, beobachtet werden kann. So bildete sich die Auffassung, dass die sich bei der Gerinnung aus dem Blutplasma ausscheidende Substanz, welcher der Name Faserstoff, Fibrin, gegeben wurde, im kreisenden Blute in gelöstem Zustande vorhanden wäre, und dass also die Frage nach der Ursache der Gerinnung beantwortet sein würde, sobald man gefunden hätte, warum dieser gelöste Faserstoff aus dem Blute gefällt werde.

Denis zeigte aber 1859, dass die Auffassung, nach welcher der Faserstoff schon als solcher im Blutplasma vorhanden sein soll, unrichtig war. Indem er von Körperchen befreites Blutplasma mit Kochsalz sättigte, erhielt er eine Fällung, welche, vom Plasma getrennt, in Wasser leicht löslich war. Diese Fällung enthielt also sicher nahezu kein Fibrin, da der typische Faserstoff in Wasser und in verdünnten Salzlösungen nicht oder kaum löslich ist. Wurde nun die Lösung einige Zeit sich selbst überlassen, so gerann sie

und lieferte Fibrin, ganz in derselben Weise wie das am Blutplasma beobachtet wird. Das Plasma enthält also nicht den Faserstoff, sondern eine Muttersubstanz desselben, welche durch Sättigung der Lösung mit Kochsalz gefällt werden kann.

Inzwischen hatte Buchanan gefunden, dass bei der Ausscheidung des Fibrins ein Factor mitwirkt, welchen er in gleiche Linie stellte mit dem Labferment, jener Substanz, welche von der Magenschleimhaut ausgeschieden wird und Milch gerinnen zu machen imstande ist. Setzte er zu Hydroceleflüssigkeit, welche, sich selbst überlassen, nicht gerinnt, einige Fasern eines mit Wasser ausgewaschenen Blutkuchens hinzu, so wurde dadurch Gerinnung der ganzen Flüssigkeit veranlasst.

Diese so merkwürdige Entdeckung Buchanan's wurde aber wenig beachtet und selbst nahezu vergessen. Erst etwa 25 Jahre später lehrten die Untersuchungen Alexander Schmidt's auf's neue, dass die Fibrinbildung thatsächlich auf der Wirkung einer Substanz beruht, welche nicht nur aus dem Blutkuchen, sondern auch aus dem Blutserum erhalten werden kann, welche in geringer Menge die Ausscheidung grösserer Fibrinmengen zu veranlassen imstande ist. Am kräftigsten wirkt dieselbe bei Körpertemperatur, und verliert durch Erhitzung bis auf etwa 70° C ihre Wirksamkeit ganz, kurz, sie stimmt in allen ihren Eigenschaften mit verschiedenen unter dem Namen von Enzymen oder Fermenten bekannten Stoffen nahe überein und wurde darum von Schmidt Fibrinferment genannt.

Schmidt fasste den Gerinnungsvorgang im wesentlichen so auf, dass zweierlei Eiweissstoffe, die Muttersubstanz des Fibrins, das Fibrinogen und eine Substanz, welche von einigen Forschern Paraglobulin, von Schmidt fibrinoplastische Substanz genannt wurde, beide in Blutplasma gelöst, sich unter dem Einflusse des Fibrinferments zu einer unlöslichen Eiweisssubstanz, dem Fibrin, verbinden. Die von ihm selbst und seinen Schülern fortgesetzte Forschung führte ihn weiter zu dem Schlusse, dass das Fibrinferment im normalen kreisenden Blut nicht oder nur in äusserst geringer Menge vorhanden ist, sich aber aus den im Blute vorhandenen Zellen, insbesondere den weissen Blutkörperchen entwickelt, sobald diese Zellen zugrunde gehen. So war es zu gleicher Zeit begreiflich geworden, dass das normale, kreisende Blut flüssig bleibt, aber gerinnt, wenn es nicht mehr mit der lebenden Gefässwand in Berührung ist, mit anderen Worten, wenn die Zellen des Blutes in so ungünstige Verhältnisse gerathen, dass sie nicht mehr in normaler Weise fortleben können.

Hald aber wurde Schmidt's Meinung, das Fibrin gehe aus der Vereinigung zweier Eiweissstoffe, der fibrinogenen und fibrinoplastischen Substanz hervor, angefochten. Besonders von Heynsius wurde die von Schmidt dem Paraglobulin zugeschriebene active, fibrinoplastische Wirkung bestritten. Darauf wurde von Hammarsten durch ausführliche, äusserst sorgfältige Untersuchungen überzeugend nachgewiesen, dass zur Fibrinbildung nur Fibrinogen und Fibrinferment nöthig sind, und dass dabei das von Schmidt fibrinoplastische Substanz genannte Paraglobulin gänzlich fehlen kann.

So war ein grosser Fortschritt gemacht. Allem Anscheine nach durfte man jetzt annehmen, dass im normalen Blutplasma eine Eiweisssubstanz, das Fibrinogen gelöst sei. Die Eigenschaften und seine elementare Zusammensetzung waren durch Hammarsten's Untersuchungen genau bekannt geworden und ferner, dass aus demselben Fibrin entstehe, sobald sich aus den absterbenden weissen Blutkörperchen Fibrinferment entwickelt. Man war also instand ge-

¹⁾ Vortrag, gehalten in der 43. Allgemeinen Sitzung der Nederlandsche Maatschappij tot bevordering der geneeskunst.

setzt, neue Fragen zu stellen, von welchen die weiteren Forschungen ausgehen konnten, und zwar nach der Natur des Fibrinfermentes, zweitens nach den Veränderungen, welche das Fibrinogen erleiden muss, um das Fibrin liefern zu können.

Inzwischen wurden in den letzten Jahren neue Beobachtungen veröffentlicht, welche in das Problem der Gerinnungsursachen ganz neue Verwickelungen zu bringen schienen.

Wooldridge, ein leider zu früh gestorbener Forscher von grosser Originalität und ausserordentlicher Arbeitskraft, glaubte auf Grund zahlreicher Experimente im normalen Blut das Vorhandensein des von Hammarsten näher untersuchten Fibrinogens überhaupt anzweifeln zu müssen. Ferner bestritt er, dass die Blutkörperchen beim Gerinnungsprocess irgend eine Rolle spielen, indem er das Fibrinferment als ein Gerinnungsproduct, keineswegs aber als eine Gerinnungsursache betrachtete. Er hielt dafür, dass in der Blutflüssigkeit und in den Säften, nicht in den Zellen verschiedener Gewebe Stoffe vorhanden sind, aus welchen Fibrin entstehen könne, welche er mit den Namen A-Fibrinogen, B-Fibrinogen, Serumfibrinogen, Lymphfibrinogen, Gewebefibrinogen bezeichnete, Stoffe, welche zwar dem Namen, keineswegs aber den Eigenschaften nach, mit Hammarsten's Fibrinogen übereinstimmen.

Ich werde Ihre Aufmerksamkeit nicht ermüden durch eine genauere Besprechung der Wooldridge'schen Untersuchungen. Ich würde dafür zuviel von Ihrer Zeit in Anspruch nehmen müssen, und es scheint mir um so weniger nöthig, da ich glaube, dass der scheinbare Widerspruch zwischen den Beobachtungen Wooldridge's und denen anderer Forscher jetzt, was die Hauptsachen anbetrifft, gelöst ist, seit man nähere Kenntniss von den Veränderungen des Hammarsten'schen Fibrinogens bei der Gerinnung, von der Natur des Fibrinferments hat.

Vor zwei Jahren wurde von Arthus und Pagès nachgewiesen, dass für die Fibrinbildung aus dem Blut das Vorhandensein von Kalksalzen eine nothwendige Bedingung ist. Wenn Blut, sobald es die Gefässe des lebenden Thieres verlässt, mit einem Alkalioxalat vermischt wird, wobei aller im Blut vorhandene Kalk als Calciumoxalat gefällt wird, so hat dieses Blut das Vermögen zu gerinnen, verloren, es erhält aber dieses Vermögen durch das Hinzusetzen eines löslichen Kalksalzes, Chlorcalcium oder Gips, sogleich wieder.

Von dieser wichtigen Entdeckung ausgehend, ist es mir gelungen nachzuweisen, dass das Fibrinferment eine Kalkverbindung ist, welche imstande ist, dem Hammarsten'schen Fibrinogen Kalk zu übertragen, so dass aus dem löslichen Fibrinogen eine unlösliche, kalkhaltige Eiweissverbindung, Fibrin, entsteht.

Weiter stellte es sich heraus, dass die Substanz, welche, mit Kalk verbunden, Fibrinferment darstellt, in eine Gruppe von Stoffen gehört, welchen Hammarsten den Namen „Nucleoalbumine“ gegeben hat.¹⁾

Bekanntlich finden sich in den Zellkernen phosphorhaltige Stoffe vor, welche mit dem Namen „Nucleine“ belegt worden sind, Stoffe von hoher Complicirtheit, welche als Eiweissverbindungen oder wenigstens als mit Eiweiss aufs engste verwandt zu betrachten sind. In dem Protoplasma der Zellen werden Stoffe vorgefunden, welche sich durch Behandlung mit Magensaft in Nuclein und Eiweisssubstanz spalten lassen, Stoffe, welche also höchst complicirt gebaut sind, und welche in einem Molecül verschiedene Eiweissmolecüle zusammenfassen.

Solches Nucleoalbumin nun kommt, wie ich aus meinen Untersuchungen ableiten zu dürfen glaube, auch in den Blutkörperchen vor. Im lebenden Blut wird dieses Nucleoalbumin von den Körperchen festgehalten, sobald aber das Blut ausserhalb der Berührung mit der lebenden Gefässwand gekommen ist, und die Zellen abzusterben anfangen, lassen dieselben Nucleoalbumin frei werden, welches jetzt im Plasma Kalksalze findet. So bildet sich Fibrinferment, welches den Kalk wieder an das Fibrinogen abgibt, infolge dessen sich jetzt Fibrin ausscheiden kann.

Ebenso wie nun die Bildung des Fermentes unmöglich gemacht werden kann, indem die Kalksalze mittels Alkalioxalat dem Plasma, noch bevor die Nucleoalbumin-Kalkverbindung sich gebildet hat, entzogen werden, ebenso kann die Entstehung des Fermentes verhindert werden durch Vermischung des Blutes mit Stoffen, welche dem Freiwerden von Nucleoalbumin aus den Blutkörperchen entgegenwirken. Eine solche Substanz findet sich in dem von den Pharynxdrüsen des Blutegels gebildeten Secret.

Von jeher ist es bekannt, wie viel Schwierigkeit es öfters macht, die Blutung aus von Blutegeln gebissenen Wunden zu stillen. Zur Erklärung hat man sich früher mit der Annahme beholfen, die

eigenthümliche dreieckige Form des Bisses sei der Blutstillung hinderlich. Dass diese Annahme dem Zwecke nicht entsprechend erachtet werden darf, ist aber leicht einzusehen. Wenn, wie es hier der Fall ist, Capillaren oder höchstens kleine Venen- oder Arterienästchen geöffnet werden, so setzen sich an den Wundrändern der Blutgefässe bald jene kleinen, von Bizzozero zuerst näher beschriebenen Körperchen, die Blutplättchen, ab. Diese Blutplättchen haften an der Gefässwand und unter sich, und bilden bald ein Pfröpfchen, welches das Ausfliessen des Blutes hemmt und schliesslich ganz sistirt. Dabei schliesst sich dann ein Fibrincoagulum an, wodurch das Blutgefäss fest geschlossen wird. Es giebt keinen einzigen Grund für die Annahme, dass die von Blutegeln gemachten Wunden der Form der Verwundung wegen sich schwieriger schliessen, wie andere kleine Wunden.

Die wahre Ursache der Erscheinung ist vor einigen Jahren von Haycraft ans Licht gebracht.

Beim Blutegel finden sich in der Pharynxwand eine Menge von Drüsen, deren Ausführungsgänge in die Pharynxhöhle ausmünden; ein Theil dieser Ausführungsgänge perforirt die Zähne, mit welchen die drei Kiefer bewaffnet sind, so dass bei dem Biss das Secret unmittelbar aus den Zähnen hervorspritzt. Das Secret dieser Drüsen besitzt das Vermögen, sowohl das Zusammenkleben der Blutplättchen, als die Gerinnung des Blutes zu verhindern. Wenn also der Blutegel die Kiefer ausstülpt und mit den Zähnen die Epidermis und die Blutgefässwandungen durchbohrt, so wird die Wunde sogleich mit dem Drüsensecret getränkt, indem nach dem Zurückziehen der Kiefer, beim Saugen das Blut in dem Pharynx innig mit dem Secret gemengt wird. So wird nicht nur der Gerinnung des einmal aufgesogenen Blutes vorgebeugt, sondern auch die Schwierigkeit eliminirt, welche sich dem Blutegel entgegenstellen würde, falls die kleinen Oeffnungen in den Blutgefässen von Blutplättchen und Fibrinpfröpfchen verstopft werden.

Das Ausscheidungsproduct der Drüsen verträgt ohne Schaden die Berührung mit Alkohol. Darauf beruht eine Methode, mittels welcher man sich die, in Wasser lösliche, wirksame Substanz in genügender Menge bereiten kann. Die Blutegel werden durch Einwerfen in Alkohol getödtet; dann werden die Köpfe der Thiere abgeschnitten, einige Zeit, in der Absicht die Eiweissstoffe der Gewebe möglichst unlöslich zu machen, unter starkem Alkohol aufbewahrt, dann über Schwefelsäure getrocknet, und schliesslich mit einer physiologischen Kochsalzlösung extrahirt. Diese Kochsalzlösung enthält nun die wirksame Substanz. Wird dieselbe in genügender Menge mit Blut gemischt, entweder durch Einspritzung der Flüssigkeit in eine Vene beim lebenden Thier oder durch Auffangen des Blutes in Blutegelextract ausserhalb des Körpers, so verliert das Blut die Fähigkeit zur Gerinnung. Diese Fähigkeit kann dem Blute nicht, wie nach Vermischung mit Alkalioxalat durch Zusatz von Kalksalzen zurückgegeben werden, wohl aber durch Zusatz von aus Blutkörperchen bereitetem Nucleoalbumin. Hier ist die Bildung des Fibrinferments nicht hintangehalten durch den Mangel an Kalk, sondern durch den Mangel an Nucleoalbumin.

In beiden Fällen, sowohl nach der Vermischung mit Oxalaten, als nach der Vermischung mit Blutegelextract, enthält das Blutplasma Hammarsten's Fibrinogen; dieser Stoff kann mit all seinen typischen Eigenschaften daraus bereitet werden. Was der Gerinnung vorbeugt, ist der Mangel an Fibrinferment. Man kann dasselbe durch Zusatz von Kalk zum Oxalatplasma, von Nucleoalbumin zum Blutegelplasma bilden. Man kann das aus Blutserum oder in anderer Weise bereitete Fibrinferment als Ganzes mit dem Plasma vermischen. In beiden Fällen gerinnt das Plasma vollständig.

Das Nucleoalbumin, welches aus den Blutkörperchen erhalten werden kann, ist nicht die einzige derartige Substanz, welche mit Kalk Fibrinferment bilden kann. Casein aus Milch — ebenso, wie Hammarsten nachwies, ein Nucleoalbumin — hat dieselbe Fähigkeit. In noch stärkerem Maasse zeigt Nucleoalbumin, welches aus gewissen Organen, Thymus, Hoden, erhalten werden kann, die nämliche Eigenschaft. Dieser Stoff ist es, welchem von Wooldridge der Name Gewebefibrinogen gegeben ist. Derselbe wurde, wie ich glaube unrichtiger Weise, von Wooldridge als eine Muttersubstanz des Fibrins betrachtet; er ist eine Muttersubstanz des Fibrinferments. Wird dieses Nucleoalbumin mit Kalkwasser oder Chlorcalcium behandelt, so liefert es einen Stoff, welcher in seiner Wirkung auf reines, nach der Hammarsten'schen Methode bereitetes Fibrinogen, vollkommen mit aus Blutserum oder aus Blutkuchen bereitetem Fibrinferment übereinstimmt.

Dass das Nucleoalbumin, welches aus Thymus oder Hoden erhalten werden kann, von den Zellen dieser Organe und nicht, wie Wooldridge glaubte, von dem Gewebssaft her stammt, scheint mir kaum zu bezweifeln zu sein.

Es wäre aber unbescheiden, wenn ich Sie aufforderte, mir in dieser Sitzung einer Besprechung der zahlreichen, wichtigen

¹⁾ Die Begründung meiner Auffassung habe ich zu geben versucht in zwei Arbeiten: 1) Ueber die Bedeutung der Kalksalze für die Gerinnung des Blutes, Internat. Beitr. zur wissensch. Med., Festschr. R. Virchow gew. I, p. 433, 1891. 2) Untersuchungen über das Fibrinferment, Verhandl. der Koninkl. Akad. van Wetensch. te Amsterdam, 2. Serie, Dl. I, No. 3, Amsterdam, J. Müller, 1892.

Fragen zu folgen, welche sich uns bei der Behandlung dieses Themas fast bei jedem Schritt aufdrängen.

Nur sei es mir gestattet, noch auf einen Punkt Ihre Aufmerksamkeit zu richten.

Im normalen, kreisenden Blute fehlt, nach den Untersuchungen Schmidt's und seiner Schüler, das Fibrinferment völlig oder nahezu völlig. Die hier vertheidigte Auffassung, nach welcher das Fibrinferment erst durch das Zugrundegehen der Blutkörperchen entsteht, und nach welcher das Blut Fibrinogen in Lösung enthält und deshalb gerinnen muss, sobald sich im Plasma die Verbindung von Nucleoalbumin mit Kalk bilden kann, ist hiermit in vollkommener Uebereinstimmung. Auf der anderen Seite muss aus dieser Auffassung abgeleitet werden, dass auch im lebenden Körper, im kreisenden Blut, Fibrinausscheidung zu erwarten ist, falls neben dem Fibrinogen Fibrinferment im Plasma vorkommt. Thatsächlich genügt die Erfahrung dieser Forderung vollkommen, mit dem Vorbehalt, dass die Gerinnung des Blutes in den lebenden Gefässen nur dann beobachtet wird, wenn die Menge des Fibrinferments nicht allzu gering ist. Im lebenden Körper kann das Fibrinferment bei der einen Thierart in höherem, bei der anderen in geringerem Maasse innerhalb gewisser Grenzen seiner Wirksamkeit beraubt werden.

Es ist nicht nöthig, um beim lebenden Thier intravasculäre Gerinnung hervorzurufen, das Fibrinferment als solches in die Blutbahn einzubringen. Die Einspritzung einer Nucleoalbuminlösung ist dazu genügend. Dieser Stoff findet Kalksalze zur Bildung des Ferments im Blutplasma vor. Wird einem Kaninchen Nucleoalbumin, aus Gewebe oder aus Blutkörperchen bereitet und in physiologischer Kochsalzlösung mit ein wenig Natriumcarbonat gelöst, in die Vena jugularis eingespritzt, so stirbt das Thier, wenn der Gehalt der Lösung an Nucleoalbumin nicht zu gering ist, innerhalb sehr kurzer Zeit unter Erstickungskrämpfen. Wenn dann sogleich Brust- und Bauchhöhle geöffnet werden, so findet man das Herz — jedenfalls die rechte Herzhälfte — und die grossen Venen mit geronnenem Blut gefüllt. Ist dagegen die verwendete Nucleoalbuminlösung nur wenig concentrirt, so wird nicht nur keine Gerinnung innerhalb der Gefässe beobachtet, sondern es tritt die merkwürdige Erscheinung hervor, dass das kurz nach der Einspritzung aus der Carotis des Thieres gelassene Blut, ausserhalb des Körpers viel langsamer gerinnt, als man das beim Blut normaler Kaninchen zu beobachten gewohnt ist. Viel deutlicher tritt diese Erscheinung hervor, wenn das Nucleoalbumin beim Hunde in eine Vene eingespritzt wird. Selbst nach der Einspritzung einer grossen Menge einer kräftig wirkenden Nucleoalbuminlösung in die Vena jugularis beim Hunde wird oft nur in der Vena portae intravasculäre Gerinnung gefunden, während im allgemeinen das Blut die Fähigkeit zu gerinnen ganz verloren hat. Wright, der diese von Wooldridge entdeckte Thatsache näher untersucht hat, fand, dass der Kohlensäuregehalt des Blutes hierbei eine wichtige Rolle spielt. Ueberall wo das Blut sehr reich ist an Kohlensäure, gerinnt es in den Gefässen nach der Einspritzung von Nucleoalbumin; so kommt es, dass nach dieser Einspritzung die Gerinnung in der Vena portae unter gewöhnlichen Verhältnissen nie ausbleibt. Es ist aber möglich, mittels kräftiger künstlicher Athmung das Blut so arm an Kohlensäure zu machen, dass selbst in der Vena portae keine Gerinnung beobachtet wird. Immer aber hat die Nucleoalbumin-Einspritzung zur Folge, dass das Blut, wenn es nicht im lebenden Körper geronnen ist, jetzt auch ausserhalb des Körpers vollkommen flüssig bleibt.

Die Erklärung dieser so merkwürdigen Erscheinung, von Wooldridge die positive und die negative Phase des Gerinnungsprocesses genannt, giebt zur gleichen Zeit die Beantwortung der Frage, wie es kommt, dass Fibrinferment oder Nucleoalbumin in geringer Menge in die Blutbahn gebracht werden kann, ohne dass Thrombose die Folge ist.

Das Nucleoalbumin ist nicht nur eine sehr complicirte, sondern auch eine sehr labile Verbindung. Es kann (vom Fibrinferment — der Nucleoalbumin-Kalkverbindung — gilt dasselbe) im feuchten Zustande oder in Lösung nicht aufbewahrt werden, ohne verändert zu werden. Das meist auffallende Zeichen jener Veränderung ist der Verlust der fibrinoplastischen Wirksamkeit. Zumal in alkalischer Lösung wird das Nucleoalbumin schon bei einer Temperatur von 60° C bald ganz zerstört; es wird gespalten, das frei gewordene Nuclein wird weiter zersetzt, und in der Lösung findet sich als Eiweisssubstanz Albumose vor. Eine derartige Spaltung findet nun statt, wenn das Nucleoalbumin in das kreisende Blut gebracht wird; im Blutplasma kommt dann Albumose in Lösung.

Verschiedene, aus Ludwig's Laboratorium in Leipzig hervorgegangene Untersuchungen haben bekanntlich nachgewiesen, dass die Gerinnung des Blutes ausserhalb des Körpers ausbleibt, wenn das Blut von Hunden herkommt, bei welchen kurze Zeit zuvor Pepton

in die Blutbahn eingespritzt ist. Was nun gewöhnlich mit dem Namen Pepton bezeichnet wird, ist ein Gemenge von Stoffen, wovon Albumose den Hauptbestandtheil bildet, und eine genaue Untersuchung Pollitzer's hat gelehrt, dass die bei Hunden nach der Peptoneinspritzung auftretenden Vergiftungssymptome der Albumose und nicht den anderen Bestandtheilen des Peptons zuzuschreiben sind.

Wenn nun Nucleoalbumin, von Thymus oder Hoden herkommend, bei einem Hunde in eine Vene eingespritzt wird, während durch kräftige künstliche Athmung jede intravasculäre Gerinnung hintangehalten wird, so sind bei diesem Thiere alle Symptome von Peptonvergiftung zu beobachten. Anfangs wird das Thier sehr unruhig, um darauf in einen Zustand vollkommener Apathie zu gerathen; der arterielle Blutdruck sinkt sehr stark herab, und das jetzt aus den Gefässen gelassene Blut gerinnt, sich selbst überlassen, nicht. Wohl aber gerinnt es durch alle jene Mittel, welche das sogenannte Peptonblut zum Gerinnen bringen; durch Verdünnen mit Wasser, durch Zusatz von Kalksalzen, durch Zusatz von Nucleoalbumin, durch Einleiten von Kohlensäure. Auf chemischem Wege ist im Plasma dieses Blutes Albumose nachzuweisen. Zu dem Schlusse, dass Nucleoalbumin bei Hunden und in geringerem Maasse bei Kaninchen im kreisenden Blut zersetzt werden kann, und dass dabei als Spaltungsproduct Albumose frei wird, sind Wright und ich ganz unabhängig von einander gelangt, indem wir von verschiedenen Gesichtspunkten ausgegangen sind und bei der Forschung verschiedene Wege verfolgt haben. Wright konnte ausserdem in seinen Versuchen in dem Harn von Hunden, bei welchen er Nucleoalbumin eingespritzt hatte, Albumose nachweisen.

So ist es also zu begreifen, dass freies oder mit Kalk verbundenes Nucleoalbumin in geringen Mengen im Blute vorkommen kann, ohne dass intravasculäre Gerinnung davon die Folge ist. Das Ferment wird zersetzt, bevor es die Gelegenheit hatte, dem Fibrinogen Kalk zu übertragen. Findet aber die Zersetzung in einigermaassen grösserem Maasse statt, so wird genug Albumose ins Blut gebracht, dass die Gerinnung auch ausserhalb des Körpers verhindert und die sogenannte negative Phase Wooldridge's hervorgerufen wird.

Wenn im kreisenden Blute eine grössere Zahl von Blutkörperchen zu gleicher Zeit zerstört werden, so hat man, da diese Körperchen beim Zugrundegehen Nucleoalbumin abgeben, dieselben Folgen zu erwarten, wie die nach Einspritzung von Nucleoalbumin in eine Vene beobachteten. Thatsächlich wird diese Erwartung durch die Erfahrung bestätigt. Man achte nur auf die Folgen der Einspritzung von blutkörperchenschädigenden Stoffen in die Blutgefässe, sowie auf die Folgen von Hautverbrennung, wobei bekanntlich Blutkörperchen in grösserer Zahl zerstört werden. In jenen Fällen, wo man annehmen darf, dass plötzlich Nucleoalbumin in grosser Menge in das Blut aufgenommen ist, nach Einspritzung von Natrium arsenicosum z. B. oder nach ausgedehnter Hautverbrennung, wird thatsächlich Thrombose verschiedener Gefässe gefunden. Hat aber die Zerstörung der Zellen nicht in so grossem Maasse stattgefunden, so ist der Organismus imstande, das Nucleoalbumin zu zersetzen und auf diese Weise der Bildung des Fibrinferments vorzuzukommen. In diesem Falle tritt ein Symptom in den Vordergrund, das jedesmal beobachtet wird, wenn der Detritus abgetödteter Gewebelemente in den Kreislauf gelangt (man erinnere sich nur der wichtigen Bemerkungen in Bezug hierauf von unserem Herrn Präsidenten Prof. Stokvis in seiner Eröffnungsrede in unserer allgemeinen Sitzung im Jahre 1884 vorgebracht): es tritt Fieber auf. Ob diese Störung der Regulierung der Körperwärme von dem Nucleoalbumin oder dessen Spaltungsproducten, oder von anderen Stoffen abhängig sei, das wage ich nicht zu beurtheilen. Für die Meinung aber, dass auch unter diesen Verhältnissen das Nucleoalbumin im Blute zersetzt wird, ist, wie es mir scheint, ein guter Grund zu finden in dem Vorkommen von Albumose im Harn des Menschen bei allerhand mit Zerstörung von Blutkörperchen einhergehenden Krankheiten, und nicht weniger in den von Dr. Josephus Jitta in seiner Dissertation: *Over experimenteele Haemoglobinurie en Haemoglobinaemie* mitgetheilten Beobachtungen über das Vorkommen von Albumose im Harn von Thieren nach der Einspritzung von Glycerin, destillirtem Wasser und in Wasser gelöstem Blutfarbstoff in das Blut.

Gestatten Sie mir, meine Herren, schliesslich eine kurze Bemerkung über die Frage, in wie weit die Vertiefung unserer Kenntniss bezüglich der Gerinnung des Blutes Hülfe bringen kann beim Suchen nach Mitteln zur Stillung gefahrdrohender Blutungen; oder auch, wo dies gewünscht wird, zur Vorbeugung der Gerinnung des Blutes.

Wright hat angerathen, nach der von Arthus und Pagès gemachten Entdeckung in Bezug auf die Bedeutung der Kalksalze für die Fibrinbildung, Calciumcarbonat als blutstillendes Mittel zu verwenden. Dieser Rath scheint mir Beachtung zu verdienen in jenen Fällen, wo man Grund hat für die Annahme, dass die

Gerinnung des Blutes wegen Mangel an Kalksalzen gehindert wird, wie z. B. bei Anwesenheit von Albumose im Blut, demnach auch bei Anämieen verschiedener Art, wobei, infolge der Zerstörung von Blutkörperchen, immer wieder aufs neue Nucleoalbumin in das Blut gebracht wird. Wenn aber Fibrinpfropfen nicht gebildet werden infolge von Mangel an Nucleoalbumin, wie es zweifelsohne der Fall ist bei von Blutegeln gebissenen Wunden, und vielleicht auch nicht selten bei von anderen Ursachen herrührenden Blutungen, kann die Zufuhr von Kalksalzen keine Hülfe bringen, sondern soll vielmehr alles mögliche gethan werden zur Zerstörung der aus der Wunde fließenden Blutkörperchen, damit daraus Nucleoalbumin frei werde. Es scheint mir gar nicht unannehmbar, dass in diesem Sinne die Erklärung der blutstillenden Wirkung von auf ungefähr 50° C erhitztem Wasser zu suchen sei. Die Blutkörperchen werden ja sogleich durch das heisse Wasser angegriffen, während das Nucleoalbumin bei 50° die Fähigkeit, sich mit Kalk zu Fibrinferment zu verbinden, noch nicht verliert.

Wo es auf der anderen Seite das Bestreben ist, das Blut vor Gerinnung zu schützen, wie bei Transfusio sanguinis, kann der Zweck, wie Wright bemerkt hat, sicher erreicht werden durch Auffangen des zu injicirenden Blutes in einer Lösung von Natriumoxalat. Es ist aber fraglich, ob man sich dabei nicht andersartigen Gefahren aussetzt. Denn, will man Gewissheit haben, dass das zu injicirende Blut flüssig bleiben soll, so muss man einen Ueberschuss von Natriumoxalat verwenden. Und wie will man sicher gehen, dass jener Ueberschuss eines so giftigen Salzes nicht schädlich wirkt bei dem Patienten, dem das Blut zur Rettung des Lebens transfundirt wird! Ausserdem wird im mit Natriumoxalat vermischten Blut immer eine nicht unbeträchtliche Menge Nucleoalbumin freigemacht. Auch wenn diese Menge nicht hinreicht, um bei dem Kranken intravasculäre Gerinnung zu verursachen — die Gefahr dafür ist wohl sehr gering, eben weil zu gleicher Zeit der soeben genannte Ueberschuss von Natriumoxalat eingespritzt wird — so ist es dennoch unmöglich, von vornherein zu beurtheilen, in wie weit der schwache, anämische Patient dadurch geschädigt werden kann. Hierüber kann durch Versuche bei gesunden Thieren kaum Licht gebracht werden.

Viel weniger gefährlich würde es sein, wie es mir scheint, das zu injicirende Blut durch Auffangen in Blutegelextract flüssig zu erhalten. Dadurch werden ja die Blutkörperchen vorzüglich conservirt, und das Extract selbst ist, soweit bis jetzt bekannt, so wenig giftig, dass man es kaum allzu gewagt nennen dürfte, das damit vermischte Blut dem Kranken einzuspritzen.

Sollte ich vielleicht das „Ne sutor ultra crepidam“ von Ihnen hören müssen, weil ich das Grenzgebiet der Physiologie und der praktischen Medicin betrete? Ich fürchte es kaum. Denn der Zweck unserer Gesellschaft ist ja die Förderung der Heilkunst.

Dem Kliniker aber sei es überlassen, ob und in wie weit die Andeutungen des Physiologen für die praktische Verwendung zu gebrauchen sind.