mischen Stadium eine sehr starke Vermehrung des Indicans im Blut voranzugehen pflegt, wogegen sich der Harnstoffspiegel erst mit dem Auftreten der urämischen Symptome von der Norm entfernte. Die Tatsache, daß bei echten Nierenerkrankungen in der Schwangerschaft kein Parallelismus zwischen Harnstoff- und Indicanspiegel besteht, scheint uns zu beweisen, daß die Bestimmung des Indicangehaltes im Blut in viel feinerer Weise Nierenschädigungen anzeigen kann als der nur durch grobe Schädigungen beeinflussbare Harnstoffspiegel, ganz zu schweigen von dem Eiweißgehalt im Urin, von mikroskopischen Urinuntersuchungen, Blutdruckbestimmung, Flüssigkeitsbilanzen, die zwar im Einzelfall sehr interessant sind, die uns aber klinisch noch nicht weit geführt haben. Denn die Zahl der Fehldiagnosen, sowohl nach der Seite der Schwangerschaftsnierenerkrankung wie nach der Seite der chronischen Nierenerkrankung, ist nicht klein. Und jeder von uns hat Fälle beobachtet, in denen bei der Autopsie erst überraschende Klarheit über das vorliegende Leiden gegeben wurde. Auch der spätere Verlauf klärt nicht in allen Fällen das Bild auf.

Aus den bisher beobachteten Fällen haben wir den Eindruck gewonnen, daß ein kontinuierliches Ansteigen des Indicanspiegels bei schwerer Nephritis in der Schwangerschaft und drohender Urämie in prognostischer Hinsicht ungünstig zu deuten ist und zugunsten der Schwangerschaftsunterbrechung zu sprechen hat. Die Frage der Differentialdiagnose der verschiedenen Formen der Nierenerkrankungen in der Schwangerschaft dürfte auch durch unsere Untersuchungen wesentliche Förderung erfahren haben, wie ja schon aus den Beziehungen der Nephritiskurve zur Eklampsiekurve ersichtlich ist.

110. Herr Salomon-Gießen: **Der Einfluß der Proteinkörper auf die Blutgerinnung¹⁾.**

Injiziert man einer Frau während der Menstruation einen hochmolekularen Eiweißkörper, so wird gewöhnlich die *Blutungsstärke verringert, die Dauer abgekürzt*. Appliziert man einem Weibe Methylblausilber, so ist dieses einige Tage lang durch den Farbumschlag makroskopisch im Urin nachweisbar. Spritzte man gleichzeitig einen Proteinkörper ein, so verschwand die Blaufärbung in einer Reihe von Fällen *früher* im Harn.

Diese beiden Erscheinungen gaben zu denken und regten uns erneut dazu an, dem noch ungeklärten *Wesen* der Eiweißkörperwirkung nachzugehen. Man konnte damit der Frage näher kommen, ob die Funktion der Eiweißkörper auf einer allgemeinen Leistungssteigerung (Proto-

¹⁾ Vortrag wegen Mangel an Zeit nicht gehalten.

plasmaaktivierung) beruhe (*Weichardt, v. Jaschke u. a.*), oder aber auf einer Änderung in der Zellfunktion *lokal* innerhalb der Blutgefäße, oder ob schließlich der Effekt von dem Einfluß auf das parasymphathische System herrühre (*Freund, Rosenthal u. a.*).

Das Rätsel läßt sich verhältnismäßig einfach lösen. Ist eine Änderung im *Blute* selbst in physikalischer oder chemischer Hinsicht nachweisbar, so kann diese nicht allein durch das parasymphathische System bedingt sein, sondern durch *lokale Reaktionen*. Nachdem wir schon früher zeigen konnten, daß durch die Einverleibung von Eiweißkörpern Serumänderungen des Blutes eintreten [Antigenbestimmung durch die modifizierte *Wassermannsche Reaktion*¹⁾] und daß dabei Zusammenhänge mit der klinischen Heilung bestehen²⁾, galt es uns dieses Mal festzustellen, ob die Eiweißkörper einen *Einfluß auf das hämostatische System* ausüben vermögen, und ob wir darin vielleicht einen wichtigen Faktor ihres Wesens vor uns haben. Gemeinsam mit *E. Vey*³⁾ und *W. Oppenheimer*⁴⁾ prüfte ich daher den Einfluß des *Gerinnungsvermögens* des Blutes nach Einverleibung von Proteinsubstanzen. An diese Versuche konnten wir um so leichter herangehen, weil uns ein Gerinnungsapparat zur Verfügung stand (nach *Bürker*), mit dem es möglich war, genaueste Vergleichsuntersuchungen anzustellen unter gleichartigen Bedingungen, sobald einmal die Technik beherrscht wurde. Der Weg, den wir beschritten, gestaltete sich so, daß wir zunächst die hauptsächlichsten Eiweißkörperrepräsentanten Caseosan und Aolan in vitro prüften und später am Menschen. Da *Weichardt, Starkenstein, Klingmüller* mit eiweißfreien Chemikalien ähnliche Grundwirkungen erzielen konnten, so wurden gleichzeitig einige andere Präparate mit in unseren Untersuchungskreis einbezogen: Yatren, Placentaopton, Pituglandol.

Wir führten über 1000 Blutgerinnungsversuche durch und stellten zunächst bei den Patientinnen die *normale* Blutgerinnungszeit fest, d. h. die Zeit, die vergeht von dem Austritt des Blutes aus den Gefäßen bis zum Auftreten des ersten Fadens. Dann bestimmten wir die darauf sich einstellende Klumpenbildung und Totalgerinnung, welche nicht mehr so objektiv beurteilt werden kann, die zu Kontrollzwecken gute Dienste leistete. *Die normale Gerinnungszeit ist eine konstante und beträgt etwa 5 Minuten.*

Was zunächst die Glasversuche anlangt, so wurde auf einen Tropfen des Reagens (z. B. Aolan) in *unverdünnten* und in verschiedenen *Verdünnungszuständen* ein Tropfen Blut einwirken gelassen. Als *Ergebnis* dieser Experimente fiel vor allem auf, daß die *Eiweißkörper einen Einfluß*

¹⁾ *R. Salomon*, Münch. med. Wochenschr. 1919, Nr. 52.

²⁾ *R. Salomon* und *Voehl*, Zeitschr. f. Gynäkol. 1920, Nr. 16.

³⁾ Ausführliches siehe *Salomon* und *Vey*, Arch. f. Gynäkol. u. Geburtsh. 1922.

⁴⁾ *R. Salomon* und *W. Oppenheimer*, Monatsschrift f. Geburtsh. u. Gyn. 1922.

auf das hämostatische System ausüben und daß der Konzentration des Präparates eine hohe Bedeutung beizumessen ist. Während unverdünntes Caseosan und Aolan in vitro die Gerinnung hemmt, tritt mit steigender Konzentration ein Umschlag nach der entgegengesetzten Seite ein, so daß bei Einzehntelverdünnung bereits eine Beschleunigung festzustellen ist¹⁾.

Diese Feststellungen sind bedeutungsvoll, denn sie dürften uns Hinweise für die Wichtigkeit einer richtigen Dosierung der Proteinkörper und, wie wir noch sehen werden, auch der übrigen Chemikalien geben.

Daß das Yatren, das in chirurgischen Kreisen in neuerer Zeit viel verwendet wird, in seiner Wirkung von der richtigen Dosierung abhängig ist, zeigen ebenfalls unsere Untersuchungsergebnisse, denn das unverdünnte Präparat bewirkte eine vollkommene Hemmung der Blutgerinnung in vitro; das Blut blieb dünnflüssig, es kam auch nicht einmal zur Klumpenbildung. Bei zur Hälfte verdünntem Yatren war zwar noch eine Verzögerung festzustellen, aber jetzt wenigstens in meßbaren Grenzen. Bei Abnahme der Konzentration nahm die Gerinnungsfähigkeit erheblich ab.

Auch bei *Placentaopton* und *Pituglandol* erkennen wir in Glasversuchen wieder das Parallelgehen der steigenden Verdünnung des Präparates mit der Beschleunigung des Blutgerinnungsvermögens.

Ein Vergleich dieser fünf untersuchten Arzneimittel läßt also erkennen, daß sie die gemeinsame Eigenschaft haben, in unverdünntem Zustande gerinnungshemmend zu wirken, mit steigender Verdünnung auch eine Steigerung der Gerinnungsfähigkeit des Blutes auszulösen.

Zum Nachweis, ob individuelle und konstitutionelle Schwankungen bestanden, wurden die fünf Medikamente nacheinander bei denselben Individuen geprüft in unverdünnten und in verschiedenen Verdünnungszuständen. Sämtliche Präparate mußten natürlich auf das Blut derselben Frauen einwirken, was eine große Zahl von Blutentziehungen bedingte, wodurch die Beschaffung des Materials erschwert war. Wir verwandten zum größten Teil Hebammenschülerinnen. Das Ergebnis der Untersuchungen bewies, daß die verschiedenen Präparate ganz verschiedenartig bei demselben Individuum einwirken und verschiedenartig bei verschiedenen Individuen und daß der Konzentrationszustand dabei eine wichtige Rolle spielt.

Selbstverständlich lassen sich die Glasversuche nicht ohne weiteres auf den Menschen übertragen, denn sie ergeben teilweise einen entgegengesetzten Ausschlag, eine Beobachtung, die auch *Rosenberger-Adelsberger*²⁾ machen konnten. Es kam uns vor allem auf die Feststellung an, ob dem Menschen einverleibte Eiweißkörper Gerinnungsänderungen auslösten und ob Wechselbeziehungen bestünden, welche die Dosierung

¹⁾ Die genauen Untersuchungsergebnisse erscheinen im Arch. f. Geburtsh.

²⁾ *Rosenberger-Adelsberger*, Zeitschr. f. Immunitätsforsch. 54. 1922.

und Applikationsweise sowie individuelle Schwankungen veranlassen. So injizierten wir einer Reihe von Frauen mit normaler physiologischer Gerinnungszeit Caseosan und Aolan. Ersteres Präparat intravenös, und zwar mehreren Personen je 1 ccm, ferner 1,5 ccm und bei einer Reihe von Frauen dreimal je 1 ccm an drei aufeinanderfolgenden Tagen. Aolan wurde intramuskulär in Dosen von je 20 und 50 ccm verabreicht. Alsdann wurden stündliche Blutgerinnungsversuche mit dem Bürkerschen Apparat vorgenommen.

Die Ergebnisse¹⁾ der zahlreichen Blutgerinnungsversuche nach Einverleibung von Caseosan offenbarten einen Einfluß auf das Gerinnungssystem, und zwar bei kleinen Dosen in den ersten 2—3 Stunden nach der Injektion in verzögerndem Sinne, bei größeren Dosen sofort in beschleunigender Weise; nach 3—5 Stunden zeigte sich — unabhängig von der Dosis — eine Gerinnungsbeschleunigung, die mehrere Tage anhielt. Aolan in Dosen von 20 ccm injiziert, ließ keinen besonderen Einfluß auf das Blutgerinnungssystem erkennen, vielleicht eine geringgradige Verzögerung. Dagegen war eine deutliche Gerinnungsbeschleunigung zu erheben bei Erhöhung der Dosis auf 50 ccm. Bei dieser Dosierung stimmte die Wirkungsweise von Aolan und Caseosan überein.

Das Hauptergebnis unserer experimentellen Untersuchungen ist also eine neue Komponente in der Wirkungsweise der Proteinkörper auf das hämostatische System, so daß wir die eingangs erwähnte Frage dahin beantworten können, daß hochmolekulare Eiweißkörper chemisch-physikalisch direkt auf die Zellen des Blutes einwirken. Wahrscheinlich spielen dabei fermentative Eigenschaften der Thrombocyten eine Rolle, was auch durch die Untersuchungen von Starlinger gestützt wird, der nachweisen konnte, daß der Fibrinogengehalt nach Einverleibung von Eiweißkörpern erhöht wird. Ferner konnten wir einen engen Parallelismus zwischen den Untersuchungen von Löhr über die *Blutsenkungsgeschwindigkeit* nach Einverleibung von Eiweißkörpern und unseren *Blutgerinnungsversuchen* feststellen. Vielleicht ist damit umgekehrt ein Weg gezeigt für die *Bestimmung der Blutgerinnung* überhaupt, die mit dem jetzigen Apparat eine außerordentliche Übung erforderlich macht.

Auch in praktischer Hinsicht sind unsere Befunde weitgehendst zu verwerten. Man denke z. B. nur an prophylaktische Applikation von Eiweißsubstanzen vor Operationen, um den Gesamtkörper und besonders die Blutzellen zu aktivieren, wodurch eine *Erhöhung der Gerinnungsbereitschaft des Blutes* ausgelöst werden kann. Wichtig ist dabei die richtige Dosierung, weil unsere Experimente zeigten, daß bei kleinen Gaben von gewissen Eiweißkörpern (Aolan), sonst das Gegenteil bewirkt

¹⁾ Versuchsergebnisse siehe Salomon, R. und Oppenheimer, W., Monatsschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol. 1922.

werden kann; denn dann trat eine Verringerung der Blutgerinnung ein, womit auch ein verstärkter Blutverlust zu erwarten wäre.

Ein weiteres Anwendungsgebiet ist, wie eingangs erwähnt wurde, der Einfluß der Eiweißkörper auf die Menstruation, eine Beobachtung, die auch *Esch*¹⁾ schon früher machte. Vielleicht ist eine Wirkungskomponente der Organpräparate auf eine solche Eiweißkörperreaktion zurückzuführen. Wir hoffen durch unsere Untersuchungen einen weiteren Faktor über das Wesen in der Eiweißkörpertherapie experimentell festgestellt und gleichzeitig neue Ziele und Wege auf dem Gebiete der Proteinkörperbehandlung gezeigt zu haben.

111. Herr Heynemann-Hamburg: Promontorifixur.

Auf dem Berliner Kongreß ist über unsere primären Ergebnisse mit der Promontorifixur berichtet worden. Ich habe bald darauf von ihrer weiteren Anwendung Abstand genommen und beschlossen, zunächst das Ergebnis einer späteren Nachuntersuchung abzuwarten, weil von anderer Seite über Ileus danach berichtet ist und weil einzelne der von mir operierten Frauen zeitweise über heftige Kreuz- und Leibschmerzen geklagt haben.

Jetzt liegen die Operationen 2 Jahre und mehr zurück. Die Frauen fühlen sich gesund, die erwähnten Beschwerden sind längst und ausnahmslos geschwunden.

Es kann aber keinem Zweifel unterliegen, daß die Gefahr eines Ileus nach dieser Operation recht groß ist und daß es sich auch bei den erwähnten Beschwerden um einen leichten, unvollständigen Ileus gehandelt hat.

Nicht an der Fixierungsstelle. Hier haben wir einen Ileus immer vermeiden können; durch Art der Naht, durch Lagerung des Corp. uteri ganz nach vorn, wenn die Vernähung seines Fundus mit der vorderen Bauchwand möglich war, sonst ganz nach hinten durch seine Vernähung mit dem Peritoneum. In einem kürzlich wieder operierten Fall habe ich nach *Stoeckel* das Peritoneum über den Uterus genäht.

Es bestehen aber noch weitere Möglichkeiten des Ileus. Zunächst links neben, später hinter dem Uterus müssen Lücken bleiben zum Durchtritt der Flexur und des Rectum. Fallen diese Lücken zu eng aus, oder ist ihre Begrenzung zu scharf gespannt, ist wieder die Gefahr des Ileus oder doch wenigstens ileusartiger Erscheinungen gegeben.

Sie ist links neben dem Uterus größer, wenn das Corpus uteri nach hinten und nicht nach vorn gebracht wird. Man muß in ersterem Falle den Uterus amputieren oder links den obersten Abschnitt des Lig. latum und das Lig. rotundum durchtrennen.

¹⁾ *Esch*, Zentralbl. f. Gynäkol. 1919.