XXX.

Versuche zur Wiederbelebung von Tieren mittels arterieller Durchströmung des Herzens und der nervösen Zentralorgane.

Von

Prof. Dr. O. Zeller in Berlin.

Die Erfolge Kuliabkos mit der Wiederbelebung auch menschlicher Herzen brachten mich auf den Gedanken, die von ihm und schon früher von Langendorff (1895) und anderen angewandte direkte Speisung der Kranzarterien mit sauerstoffhaltiger Flüssigkeit zur Wiederbelebung des Herzens in situ und so zur Wiederbelebung des getöteten Tieres zu verwerten. Ich betone ausdrücklich, daß ich dem Sprachgebrauch gemäß ein Tier als tot bezeichne, dessen Reflexe erloschen sind, und dessen Atmung und Herzschlag vollkommen zum Stillstand gebracht ist, obwohl ja zweifellos — darauf fußen ja gerade meine Versuche — das Sterben, der Tod nicht, wie es den Anschein hat, das Ereignis eines Augenblicks, sondern ein allmählicher Vorgang ist, der in den verschiedenen Organen und Geweben schneller oder langsamer sein Ende erreicht.

Kuliabko¹⁾ war es gelungen, nicht nur Herzen von Kaninchen und Meerschweinchen, sondern auch menschliche Herzen wieder zum Schlagen zu bringen. Bei den ausgeschnittenen Herzen normaler Tiere, aber auch solcher von Tieren, die nach längerer Krankheit und unter den Zeichen schwerer Agonie verendet waren, konnte er durch den Strom der isotonischen mit Sauerstoff gesättigten Locke-Abderhaldenschen Flüssigkeit Reihen von Kontraktionen des gesamten Herzens hervorrufen und zwar bis zu einer Wiederbelebungs-grenze von 5 Tagen hinaus. Selbst das Vorhandensein von Gerinnseln in den Coronargefäßen und Herzkammern vereitelte den Versuch meist

1) Kuliabko, Weitere Studien über die Wiederbelebung des Herzens. Pflügers Arch., Bd. 27, S. 539.

nicht, während schon eingetretene Muskelstarre von ungünstigem Einfluß war.

Auch an menschlichen Herzen konnte K. in 7 unter 10 Fällen, in denen die Sektion der an verschiedenen Infektionskrankheiten gestorbenen Kinder 8—30 Stunden nach dem Tode das Objekt geliefert hatte, unter gleichen Versuchsbedingungen die Rückkehr normaler Kontraktionen einzelner Abteilungen des Herzens, in einem Falle, bei dem Herzen eines 4 Monate alten, an Pneumonie und Darmkatarrh gestorbenen Knaben, 20 Minuten nach dem Tode vollständige Wiederherstellung der Funktion beobachten.

Im Jahre 1905 hat Deneke¹⁾ in Hamburg das Herz einer Entaupteten 23 Minuten nach dem Tode wieder zum Schlagen gebracht. Und zwar konnte er mittels Durchströmung mit Lockescher Flüssigkeit sowohl, wie mit dem defibrinierten Blute der Hingerichteten, das mit dem gleichen Volumen Ringerscher Lösung verdünnt war, wolkoordinierte Kontraktionen des ganzen Herzens für fast 3 Stunden unterhalten.

Um die Kranzarterien zu speisen, hatte Langendorff durch eine herzwärts in die Aorta eingebundene Kanüle unter einem dem normalen Aortendrucke entsprechenden Druck Blut oder Nährlösung eingespült, die die Semilunarklappen geschlossen hält, durch das Coronargefäßsystem des Herzens strömt und durch den geöffneten rechten Vorhof wieder abfließt.

A. Siewert²⁾ hatte versucht, die Flüssigkeit von den Hohlräumen herzuleiten, jedoch in einer für meine Zwecke unbrauchbaren Weise. Zwar dachte auch ich daran, durch einen Trokar die betr. Flüssigkeit in die linke Herzkammer zu drücken, um bei vorübergehender Kompression der Aorta eine Durchströmung der Kranzarterien zu erzielen. Die Schwierigkeit, den rhythmischen Wechsel genügend wirksamer Druckimpulse und Ruhepausen oder sogar Pausen negativen Drucks, die allein einen ausreichenden Druck im Bulbus aortae mit Schluß der Semilunarklappen und Freiwerden der Ostia der Coronararterien gewährleisten, herzustellen, sowie die Größe des Eingriffs, den Freilegung des Herzens und der Aorta erforderte, ließ mich davon abgehen. Ich suchte also das Langendorffsche Verfahren in situ dadurch nachzuahmen, daß ich eine von der Carot. commun. bis in den Bulbus aortae

1) Deneke, Die Wiederbelebung des Herzens einer Hingerichteten. Deutsche med. Wochenschr., Jahrg. 31, S. 1011.

2) Pflügers Arch. 1904, S. 364 ff.

reichende Kanüle nach Art der Tamponkanüle für die Lufröhre konstruierte. Mittels der von einer Carotis her eingeführten Kanüle wollte ich die Flüssigkeit unmittelbar in den Bulbus aortae bringen, durch Aufblähung des Gummisacks ringsum die Kanüle die Aorta abschließen. Dann mußten unter dem erreichten Druck die Semilunarklappen sich schließen und die Kranzarterien schnell durchströmt werden. Kam die Herztätigkeit in Gang, so konnte ich durch Entleerung des Gummisacks dem Blutstrom nach der Aorta zu freie Bahn schaffen. Von der technischen Ausführbarkeit dieser Idee haben mich meine Versuche überzeugt. Es haftete ihr aber das Bedenken an, daß die Einführung des Fremdkörpers in die Blutbahn und die kaum vermeidbare Schädigung der Gefäßintima zu Gerinnungen und schweren Störungen führen würde. Ich ging daher nach einigen Versuchen über zu der sehr viel einfacheren zentripetalen arteriellen Infusion von einer zentralwärts in die Carotis oder Axillaris eingebundenen Kanüle aus. Neben der Einfachheit hat dieses Verfahren den großen Vorteil, mit der Speisung des Herzens die für eine Wiederbelebung ebenso notwendige Durchströmung des Gehirns und Halsmarks zu vereinigen. Viel schneller als andere Organe verfällt ja das Zentralnervensystem unter dem Sauerstoffmangel und der Vergiftung durch Kohlensäure dem definitiven Tode. Dennoch war auch für dieses ein allmähliches Absterben anzunehmen, wenn die Berichte über Wiederbelebung durch Chloroformsynkope „getöteter“ Patienten nach 20 Minuten und mehr auf einwandfreier Beobachtung beruhten. Ich möchte sogleich bemerken, daß ich das bezweifle: nach meinen Versuchen ist die Wiederbelebung nach gänzlichem Aufhören des Herzschlags und der Atmung möglich, aber nur innerhalb einer kurzen Zeitgrenze. Wenn also $\frac{1}{2}$ Stunde nach einem sogenannten „Herztod“ durch Chloroform die Wiederbelebung gelungen ist, so war höchstwahrscheinlich der Herzschlag nicht völlig erloschen. Die feine Kontrolle durch einen mit einer großen Körperarterie verbundenen Pulsschreiber läßt oft noch kleine Pulswellen erkennen, wenn mit anderen Untersuchungsmethoden von Herzschlag nichts zu bemerken ist. Um das Durchströmungsgebiet auf die lebenswichtigsten Gebiete zu beschränken und an Durchströmungsflüssigkeit zu sparen, gedachte ich, beide obere Extremitäten abzuschnüren und die Aorta im Bauche zu komprimieren. Das wäre gewiß empfehlenswert, wenn ich auch schließlich bei meinen Versuchen schon wegen der Blutdruckaufzeichnung von der Femoralis her mit der ganz einfachen zentripetalen arteriellen Durchströmung ausgekommen bin.

Für die Frage nach den Nährlösungen, welche die Tätigkeit des Herzens zu erhalten vermögen, haben zahlreiche Untersuchungen folgende interessante Tatsachen ergeben (Luciani, Physiologie):

1. Das Herz vermag seine Tätigkeit ohne Zufuhr organischen Nährmaterials längere Zeit hindurch in normaler Weise fortzusetzen.

2. Unentbehrlich ist ein gewisser Sauerstoffgehalt der Lösung.

3. Isotonie ist eine notwendige, aber keine hinreichende Bedingung für die Erhaltung der Herzfunktion. Die Einspülung einer mit dem Blute isotonischen Kochsalzlösung bringt das schlagende Herz binnen kurzem zum Stillstand. Zur Erhaltung der Herz-tätigkeit ist es vielmehr erforderlich, daß die Salze der Lösung mit denen des Blutserums quantitativ und qualitativ annähernd übereinstimmen. Von diesem Gesichtspunkte aus hat Ringer Lösungen zusammengestellt, welche außer dem NaCl noch CaCl_2 , KCl und NaHCO_3 enthalten. Locke hat diese Ringersche Lösung genau nach den (von Abderhalden ausgeführten) Analysen des Kaninchen-serums zusammengesetzt: NaCl 0,9–1 Proz., CaCl_2 0,024 Proz., KCl 0,042 Proz., NaHCO_3 0,01–0,03 Proz. Diese Lösung hat sich in vielen Versuchen beim Säugetier- und Menschenherzen bewährt.

Nach den Untersuchungen von Albanese¹⁾ scheint die Ernährungsflüssigkeit, um vollkommen physiologisch, d. h. für die lebenden Gewebe indifferent und unschädlich zu sein, außer der Isotonie auch die gleiche Viskosität (bedingt durch die innere Reibung ihrer Moleküle) aufweisen zu müssen, wie das Blutplasma. Zusatz von 2–2,5 Proz. Gummi zu der Flüssigkeit macht die vom durchströmten Muskel geleistete Arbeit beträchtlicher und ausdauernder. Locke und Göthlin hingegen sehen die Wirkung des Gummizusatzes in anderen Faktoren, nämlich in dem Gehalt an Calcium-Ionen.

Die Notwendigkeit derselben für die Unterhaltung des Herzschlags und ihre Bedeutung für die Kontraktionsstärke des Herzmuskels geht aus Versuchen Langendorffs²⁾ und Huecks hervor. Zusatz von CaCl_2 zu einer aus defibriniertem Blut und 0,8 Proz. Kochsalzlösung zu gleichen Teilen bestehenden Spülflüssigkeit verstärkt erheblich die Energie der Herzschläge, bei größerer Kalkmenge bis zu kardiotonischen Zuständen, während das mit Ringer-

1) Albanese. Über den Einfluß der Zusammensetzung der Ernährungsflüssigkeit auf die Tätigkeit des isolierten Froschherzens 1893.

2) G. Langendorff, Neuere Untersuchungen über die Ursache des Herzschlages. Ergebnisse der Physiologie 1905.

scher Lösung, aber ohne Kalk, gespeiste Froschherz nach kurzer Zeit stillsteht.

Die Locke-Abderhaldensche Flüssigkeit, mit Sauerstoff gesättigt, habe auch ich in verschiedenen Versuchen angewandt, welche die Wiederbelebung durch Chloroform getöteter Tiere zum Ziele hatten. Ich versprach mir von vornherein natürlich Erfolg nur bei Tod durch gewisse Vergiftungen, wie z. B. durch Chloroform oder Kohlenoxydgas, weil es bei diesen, namentlich dem ersteren, nur darauf ankam, besonders die Herztätigkeit und die Atmung künstlich wieder herzustellen und zu unterhalten für die kurze Zeit, bis der Organismus die giftigen Substanzen ausgeschieden oder die schlimmste Schädigung überwunden hat. Von besonderer Bedeutung erschien mir das Verfahren für die gefürchtetste Komplikation der Chloroformnarkose, die plötzliche Herzlähmung, die bis jetzt unseren therapeutischen Bemühungen nur sehr unvollkommene und unsichere Handhaben bietet.

Eine gewisse wiederbelebende Wirkung der sauerstoffhaltigen Lockeschen Flüssigkeit auf Herzschlag und Atmung war unverkennbar, aber der volle Erfolg blieb aus. Aus diesem Grunde und in der Erwägung, daß bei genügend langer Durchströmung das Gefäßsystem entweder überfüllt werden würde oder bei entsprechend reichlichem Aderlaß zu viel Blut verlieren würde, beschloß ich, auf die Durchströmung mit Blut zurückzugreifen.

Seit der Theologe Potter 1638 die Anregung gegeben hatte, das Blut eines Tieres durch das eines anderen zu ersetzen, und Daniel und Thomas Coxe, Wilkins, Hook, der Physiker Robert Boyle, der Astronom Christopher Wren in Oxford, sowie der prakt. Arzt Timothy Clark die Frage der Transfusion und der Infusion durch Versuche der Ausführbarkeit näher gebracht hatten, haben viele der besten und strebsamsten Forscher der meisten Völker, wie Landois sagt, mehr ahnend, als sicher schließend, von dem frisch sprudelnden Blutquell Verjüngung des alternden Leibes und Wiederbelebung erwartet.

Der Rausch verflog. Doch nach 2 Jahrhunderten wurde die Tierbluttransfusion aus ihrer Ruhe erweckt und überschwenglich als Heilmittel gegen die schwersten Erkrankungen angepriesen, um gegen Ende des vorigen Jahrhunderts wieder ebenso übereifrig verworfen zu werden. Mit ihr verwarf man die Transfusion gleichartigen Bluts, obwohl deren wohltätige Wirkung durch sorgfältige Versuche sicher festgestellt war, ohne daß es freilich gelungen wäre, üble und gefährliche Nachwirkungen der Operation zu beseitigen.

Seit dann Cohnheim gewichtige Bedenken gegen Transfusion von Blut, in dem Koagulation stattgefunden hat, ausgesprochen hatte, seit von Bergmann die Transfusion als einen phantastisch der wissenschaftlichen Erforschung der Blutphysiologie vorausgeeilten Versuch verworfen hatte, ist sie wohl von allen Chirurgen verlassen. Nur die Vorlesungen über Physiologie übermitteln dem jungen Mediziner die Kenntnis von einem so großartig erdachten und ausgebildeten Verfahren.

Und doch kann man beim Studium der Transfusionsliteratur, namentlich der Arbeiten von Landois¹⁾ und Maydl²⁾ den Gedanken nicht los werden, daß die Idee der Transfusion im Grunde gut sei, daß nur die Gefahren ausgeschaltet werden müssen, die die Ausführung mit sich bringen kann.

Ähnliche Erwägungen hatten schon Bier im Jahre 1893 veranlaßt, die auf Transfusion kleiner Mengen artfremden Bluts folgende kräftige Reaktion zu Heilungszwecken bei Kachektischen zu verwerten.

Neuerdings hat P. Morawitz³⁾ durch Transfusion defibrinierten Menschenbluts (200 ccm) bei chronischen Anämien starke Anregung der Blutregeneration erzielt. Beide Forscher erstrebten somit eine kräftige Reaktion des Organismus auf die Transfusion.

Zum Zwecke des Blutersatzes und der Wiederbelebung mit größeren Blutmengen hingegen ist es notwendig, das Blut möglichst ohne Reaktion in das Gefäßsystem des getöteten Tieres zu transplantieren; da selbst geringe neue Schädlichkeiten den durch Herz- und Atemstillstand gekennzeichneten „Tod“ zu einem definitiven Absterben der Zentralorgane und des gesamten Organismus fortführen können.

Als Blutersatz kommt, wie außer anderen Landois in sorgfältiger Weise experimentell festgestellt hat, wie es durch die neuere Kenntnis der Hämolyse theoretisch begründet ist, nur gleichartiges oder nahe verwandtes Blut in Frage.

Das zum Blutersatz für den Menschen bestgeeignete Blut ist Menschenblut. Aber nach Friedenthals Untersuchungen weist das Blut auch innerhalb derselben Familie keinen merkbaren Unterschied auf: das Blut der hochstehenden Menschenaffen kann als mit dem menschlichen identisch angesehen werden. Sie würden also als

1) Landois, Die Transfusion des Blutes. Leipzig 1885.

2) Maydl, Kochsalzinfusion und Bluttransfusion. Mediz. Jahrb. 1884.

3) P. Morawitz, Münchner med. Wochenschr. 1907, Nr. 16.

Blutspender in Frage kommen, wenn es eben möglich wäre, gesunde Exemplare für diesen Zweck in Bereitschaft zu halten, was für unsere Verhältnisse ausgeschlossen erscheint.

Wir sind also darauf angewiesen, für den Menschen das Opfer anderer hilfsbereiter Menschen in Anspruch zu nehmen, die einen entbehrlichen Teil ihres Bluts in Gestalt eines Aderlasses abgeben.

Die wesentlichste Eigenschaft der zur Wiederbelebung zu benutzenden Flüssigkeit, der bedeutende Gehalt an Sauerstoff, ist auch dem venösen Aderlaßblut leicht zuzuführen, indem man einen Strom reinen Sauerstoffs hindurchleitet.

Aber die Schwierigkeit beginnt mit der Notwendigkeit, das Blut ohne jede Gerinnungsbildung, die die Transfusion unmöglich oder durch Embolien in hohem Maße gefährlich machen würde, in die Adern des Empfängers zu bringen.

Direkte Transfusion von Arterie zu Vene oder gar von Arterie zu Arterie, wie sie früher durch Einschaltung einer nicht benetzbaren, paraffinierten Kanüle, neuerdings durch Gefäßnaht versucht ist, kann für den Menschen nicht in Frage kommen.

Wie also kann Aderlaßblut bis zur Einverleibung in das Gefäßsystem, also bis es, wieder unter physiologische Lebensbedingungen gesetzt, den flüssigen Zustand bewahrt, vor Gerinnung geschützt werden, ohne daß die geformten Elemente geschädigt und das Plasma seiner chemischen Beschaffenheit und seiner physiologischen Wirkung nach wesentlich verändert wird?

Um der Lösung dieser Frage näher zu kommen, ist unumgänglich, die Ergebnisse der modernen Forschungen auf dem Gebiete der Blutphysiologie und der Chemie der Blutgerinnung¹⁾ im Zusammenhang etwas eingehender zu betrachten, damit Wiederholungen von Einzelheiten vermieden werden können.

Der erste Entdecker einiger wesentlicher Tatsachen, auf denen sich die moderne Gerinnungslehre aufbaut, war Buchanan (1844 bis 1848). Er experimentierte mit Hydrocelenflüssigkeit, die an sich völlig flüssig blieb und erst gerann, wenn etwas Serum oder ein Blutgerinnsel hineingebracht wurde.

Nach Buchanan sind also zur Gerinnung zwei Substanzen

1) Bei der folgenden Darstellung der Chemie der Blutgerinnung lehne ich mich eng an die sorgfältige, auf kritische Betrachtung der gesamten Literatur und eigene Untersuchungen gegründete Arbeit von P. Morawitz in den Ergebnissen der Physiologie 1905, sowie an Al. Schmidts Zur Blutlehre, Leipzig 1892 und Weitere Beitr. zur Blutlehre, Wiesbaden 1895, endlich Lucianis Physiologie an.

nötig: erstens das an sich unveränderliche, flüssige Fibrin und zweitens eine Substanz, die imstande ist, auf das Fibrin einzuwirken und es in den unlöslichen Zustand überzuführen.

Er fand diesen Körper im Blutserum, auch wenn er alle Blutkörperchen möglichst entfernt hatte, wurde aber durch mehrfache Versuche belehrt, „daß dieser koagulierende Körper nicht im Serum entsteht, sondern den geformten Elementen entstammt. Buchanan konnte bereits mit Wahrscheinlichkeit die weißen Blutkörperchen als die Quelle der wirksamen Substanz bezeichnen: denn er wies nach, daß im sedimentierten und geronnenen Blut gerade der Teil des Gerinnsels, der die weißen Blutkörperchen enthielt, eine besonders starke koagulierende Kraft besaß. Eine ähnliche Wirkung hatten auch Eiterkörperchen und eine Reihe anderer Gewebe.“

Selbständig und unabhängig von Buchanan ist Alex. Schmidt-Dorpat zu ähnlichen Anschauungen gelangt, und ihm gebührt außerdem das Verdienst, diese in weitem Kreise bekannt gemacht und zur Geltung gebracht zu haben. Er bezeichnete die beiden hypothetischen Substanzen, deren Zusammentreffen zur Gerinnung notwendig ist, als Fibringeneratoren und nannte den in den flüssigen Transsudaten enthaltenen Eiweißkörper im Anschluß an Virchow, der denselben bereits hypothetisch postuliert hatte, fibrinogene Substanz und den im Serum vorhandenen fibrinoplastische Substanz. Es gelang ihm, die letztere aus stark verdünntem Blutserum durch Füllen mit CO_2 als Eiweiß-Niederschlag zu erhalten, während das übrigbleibende Filtrat des Serums fibrinoplastisch vollkommen unwirksam war. Ebenso kann aus den fibrinogenen oder „proplastischen“ (d. h. spontan nicht gerinnenden) Körperhöhlenflüssigkeiten durch Verdünnen mit Wasser und nachfolgendes Ansäuern, oder durch Dialyse und auch durch Füllen mit Kochsalz ein Eiweißkörper isoliert werden, der mit der fibrinoplastischen Substanz des Serums Fibrin liefert.

Schmidt faßte also damals (1861–62) die Gerinnung als einen Zusammentritt, als die Bildung einer chemischen Verbindung der fibrinogenen und der fibrinoplastischen Substanz auf.

Gegen die Identifizierung des durch CO_2 fällbaren Eiweißes, des „Paraglobulins“ oder später sogenannten „Serumglobulins“ mit der fibrinoplastischen Substanz erhob Brücke das gewichtige Bedenken, daß der fibrinoplastisch wirksame Körper vielleicht nur dem Paraglobulin anhaften könne, da der Niederschlag des Paraglobulins keineswegs eine erheblich stärkere koagulierende Wirkung hat als das Serum, in dem dieser Eiweißkörper doch nur in starker

Verdünnung vorliegt. Wirklich reines Paraglobulin werde möglicherweise fibrinoplastisch ganz unwirksam sein. Es läge nahe, an die Beimengung eines Ferments, des eigentlich wirksamen Körpers, zu denken.

Al. Schmidt ließ diesen Einwänden gegenüber seine erste Gerinnungstheorie teilweise fallen, als er das Fibrinferment entdeckte, einen Körper, der zur Gerinnung notwendig ist, obgleich er nicht Bestandteil des Faserstoffes ist und bei der Gerinnung nicht verbraucht wird. Er bereitete das Ferment durch Koagulation des Blutserums mit der mehrfachen Menge Alkohol, durch dessen Einwirkung die Eiweißkörper fast vollständig unlöslich werden, während die Löslichkeit des Ferments nicht in demselben Maße geschädigt wird. Durch Extraktion des getrockneten Koagulum mit Wasser werden sehr eiweißarme, gut wirksame Fermentlösungen erhalten. Für die Fermentnatur des Körpers sprechen namentlich folgende Gründe: 1. Beliebig kleine Mengen desselben können eine erschöpfende Fibrinausscheidung erzeugen. 2. Das künstliche Serum enthält nach der Gerinnung noch unverbrauchtes Ferment, mit dem man noch mehrere Male Gerinnung hervorrufen kann. 3. Durch Erhitzen auf 100° wird der Körper unwirksam, die höchste Wirkung liegt bei 37° ; durch Kälte wird die Wirkung des Körpers gehemmt. 4. Alkalien und Säuren hemmen, Neutralsalze in geringeren Konzentrationen begünstigen die Wirkung.

1876 definierte Schmidt die Faserstoffgerinnung als einen Umsetzungsprozeß, bei welchem unter Einwirkung eines spezifischen Ferments, des Fibrinferments, und bei Gegenwart gewisser Mengen von neutralen Alkalisalzen aus zwei ursprünglich löslichen Eiweißkörpern ein unlösliches Produkt, das Fibrin, entsteht.

Im Einklang mit Schmidt anerkannte Hammarsten die fermentative Natur des Gerinnungsvorgangs, im Gegensatze zu ihm wies er nach, daß das Paraglobulin an der Bildung des Gerinnsels keinen Anteil nimmt, daß die Gerinnung vielmehr durch die fermentative Umwandlung nur eines Eiweißkörpers, des Fibrinogens, zustande kommt. Der Beweis wird dadurch erbracht, daß eine aus Salzplasma gewonnene Lösung reinen Fibrinogens bei Zusatz einer paraglobulinfreien Fermentlösung in typischer Weise gerinnt.

Nach Hammarsten wirkt das Paraglobulin nur insofern gerinnungsfördernd, als es gerinnungshemmende Faktoren aufhebt, vielleicht fibrinlösende Salze bindet. Ähnliche Wirkungen, wie das Paraglobulin haben auch andere Eiweißkörper z. B. unreines Casëin. — Wo eine sichere fibrinoplastische Wirkung des Paraglobulin-

niederschlags beobachtet wird, handelt es sich stets um Verunreinigung mit Fibrinferment. Denn die Wirkung verschwindet, sobald man das Paraglobulin einige Zeit einer Temperatur von 56° — 59° aussetzt, wodurch das Ferment unwirksam gemacht, das Paraglobulin aber noch nicht koaguliert wird. Ebenso gelingt es durch mehrfache Umfällung des Paraglobulins, dasselbe frei von fibrinoplastischen Eigenschaften, d. h. von Fibrinferment zu erhalten.

Mit dem ferner durch Hammarsten geführten Nachweis von Paraglobulin in den Transsudaten, die nach Schmidt mit Fibrinferment nicht gerinnen, fällt auch der letzte Grund, in dem Paraglobulin eine notwendige Bedingung der Fibringewinnung zu sehen.

Ebenso wie Schmidt nimmt Hammarsten die Bildung einer Zwischenstufe, eines „löslichen Fibrins“ bei der fermentativen Umwandlung des Fibrinogens in Faserstoff an. Es ist sehr wahrscheinlich, daß mancherlei Einflüsse, z. B. die Wirkung von Alkalien oder Salzen, die zweite Phase des Gerinnungsvorgangs, die Ausscheidung des Fibrins, in verschiedenem Grade verhindern, und daß das Paraglobulin diesen Einflüssen entgegenwirkt. Denn die Menge des ausgeschiedenen Fibrins ist immer, häufig sogar sehr erheblich geringer, als die des vorhandenen Fibrinogens. Es bleibt bei der Fibringerinnung ein Körper in Lösung, das Fibrinoglobulin, das bei 64° koaguliert. Hammarsten hält es nicht für wahrscheinlich, daß dieser Körper schon vorher in der Fibrinogenlösung vorhanden war, sondern neigt der Ansicht zu, daß er bei der Gerinnung aus dem Fibrinogen hervorgeht. Das Fibrinogen scheint sich in zwei neue Globuline zu spalten, das Thrombosin, welches zu dem unlöslichen Fibrin wird, und das Fibrinoglobulin, welches im Plasma gelöst zurückbleibt.

Damit das lösliche Thrombosin sich in Fibrin umwandle, scheint die Gegenwart einer bestimmten Menge löslicher Kalksalze im Plasma nötig zu sein. Danach könnte (ursprüngliche Auffassung Hammarstens) das Fibrin eine Calciumverbindung des Thrombosins sein, und als solche vergleichbar mit dem unlöslichen Käse, der eine Calciumverbindung des Paracaseins darstellt (Arthus und Pagès). Wie das Casein der Milch unter der Einwirkung des Labferments sich in Paracasein und eine besondere Albumose spaltet, so würde sich während der Blutgerinnung das Fibrinogen zersetzen derart, daß ca. $\frac{2}{3}$ desselben das Thrombosin, $\frac{1}{3}$ das Fibrinoglobulin bildeten. Wie das Paracasein durch seine Verbindung mit dem Calcium Käse bildet, so bildet das Thrombosin mit der gleichen Substanz das Fibrin. Pekelharing verlegt demgegenüber die

wesentlichste Bedeutung der Kalksalze in die 1. Phase der Gerinnung, in die Entstehung des wirksamen Fibrinferments aus seiner unwirksamen Vorstufe, seinem Zymogen. Er betrachtet das Fibrinferment als eine Kalkverbindung dieses Zymogens. Doch macht er der Auffassung von Arthus die Konzession, daß in der zweiten Phase der Gerinnung die Tätigkeit des Fibrinferments in Überführung von Kalk aus dem Plasma auf das Fibrinogen bestehe.

Ganz anders die Anschauung Lilienfelds. Dieser leugnet zwar nicht, wie vor ihm Freund, die Existenz, wohl aber die Bedeutung des Fibrinferments für den Gerinnungsvorgang und sucht darzutun, daß die Gerinnung von den in den Kernen der Leukocyten und den Blutplättchen enthaltenen Nukloproteiden abhängt. Es gelang ihm nämlich durch Wasserextraktion zelliger Gebilde (namentlich Thymus) und Fällung der wässerigen Extrakte mit Essigsäure einen Körper, das Nukleohiston, zu isolieren, das in inniger Beziehung zur Blutgerinnung stehen soll. Dieses Nukleohiston zerfällt nämlich bei Behandlung mit Mineralsäuren in das aus Nukleinsäure und Eiweiß bestehende Leukonuklein und das phosphorfreie Histon, das schon früher von Kossel in den roten Blutkörperchen des Vogelblutes aufgefunden wurde.

Fügte Lilienfeld zu Hammarstenscher reiner Fibrinogenlösung eine globulinfreie Nukleohistonlösung hinzu, so trat keine Gerinnung ein. Wenn aber zu der Mischung Calciumchlorid oder Calciumsulfat zugesetzt wurde, so zeigte sich binnen kurzem Gerinnung. Die Kalksalze verleihen also dem Nukleohiston Gerinnung hervorrufende Eigenschaften. Die Kalksalze zerlegen das Nukleohiston in seine beiden Komponenten, das Nuklein und das Histon, deren chemische Trennung aus Nukleohistonlösung durch Kalkwasser zu machen ist, das einen Niederschlag von Histon macht, während das Nuklein in das Filtrat übergeht. Lilienfeld folgert daraus: in den Leukocyten befinden sich zwei Substanzen in Verbindung miteinander, von denen die eine, das saure Leukonuklein, die Gerinnung hervorruft, während die andere, das basische Histon, in ausgesprochenem Grade gerinnungshemmende Eigenschaften besitzt und zwar sowohl bei Injektion in die Gefäße, als auch extravaskulär. Solange das Nukleohiston unversehrt ist, kann keine Gerinnung eintreten. Spaltet sich das Nukleohiston, so tritt Gerinnung ein. Versetzen wir das Blut mit großen Mengen von Histon, so kann natürlich die Spaltung nicht eintreten: denn das Nuklein, welches, wie Lilienfeld fand, zum Histon große Affinität besitzt, findet sogleich neue Histonmengen, mit denen es in Verbindung treten kann. Möglicherweise bindet auch das

Histon die Kalksalze des Blutes an sich und schafft auf diese Weise die spaltenden Agenzien aus dem Wege.

Danach wäre der flüssige Zustand des Blutes eine Funktion der Leukocyten und im besonderen einer von denselben produzierten Substanz, des Histons. Andererseits ist die Gerinnung ebenfalls eine Funktion der Leukocyten und eines in denselben enthaltenen Körpers, des Nukleins. Dementsprechend erzeugt intravaskuläre Injektion von Nukleohiston bald intravaskuläre Gerinnungen, bald wieder einen ungerinnbaren Zustand des Blutes oder die beiden Erscheinungen gleichzeitig, indem sich einige Thromben finden, das übrige Blut aber ungerinnbar ist.

Wie sich noch zeigen wird, lassen sich die von Lilienfeld mit dem Leukonuklein erhaltenen Ergebnisse sehr wohl mit der Lehre vom Fibrinferment vereinigen. Seine Lehre von der Kalkwirkung ist bald widerlegt worden.

Schmidt glaubte kalkfreie Fibrinogenlösung durch kalkfreies Fibrinferment zum Gerinnen zu bringen. Auch konnte er Fibrinogen durch 0,3—0,5 Proz. Kaliumcitrat, das keinen Kalk fällt, flüssig erhalten. Er ging daher so weit, die Kalksalze für jede Phase der Gerinnung überhaupt als entbehrlich zu bezeichnen.

Hammarsten hat das Verdienst, diese unvereinbaren Widersprüche aufgeklärt und die wirkliche Rolle der Kalksalze bei der Gerinnung erkannt zu haben.

Das Fibrin kann keine Kalkverbindung des Fibrinogens sein, weil sonst die Fibrinbildung im Plasma aufhören müßte, sobald keine Kalksalze mehr vorhanden sind, was nicht der Fall ist. Ferner braucht, wie Hammarsten zeigte, der Kalkgehalt des Fibrins keineswegs höher zu sein, als der des durch Hitzeoagulation erhaltenen Fibrinogens.

Hingegen irrt Schmidt, wenn er die Kalksalze bei der Gerinnung überhaupt als entbehrlich bezeichnet. Es gelingt nämlich nicht, wie Schmidt angibt, Oxalatplasma durch Dialyse gegen kalkfreie Kochsalzlösung zum Gerinnen zu bringen. Sorgfältig hergestelltes Oxalatplasma enthält kein Fibrinferment, sondern einen Körper, der erst mit Kalksalzen zusammen wirksames Fibrinferment liefert, also wahrscheinlich ein Prothrombin, das durch Kalksalze in irgendeiner Weise aktiviert wird. Die Kalksalze sind also zur Gerinnung notwendig, aber nur für die erste Phase der Gerinnung, während die zweite Phase, die Wirkung des fertigen Fibrinferments, durch die Gegenwart von Kalksalzen, wohl begünstigt wird, ihrer aber durchaus nicht bedarf. —

Im 1. Kapitel seines Buches „Zur Blutlehre“ hebt Schmidt hervor, daß die Gerinnung im Grunde ein zellulärer Vorgang ist: denn nicht allein das Fibrinferment, sondern auch das Substrat der Gerinnung, das Fibrinogen, auf dessen Ursprung wir noch weiter unten eingehen werden, sind in letzter Linie Derivate des Zellprotoplasmas. In der Tat weisen alle Beobachtungen bei der intravaskulären wie der extravaskulären Gerinnung auf die Beteiligung der körperlichen Elemente hin.

Mantegazza hat 1876 dargelegt, daß, wo immer man eine Gerinnung im Innern der Gefäße oder des Herzens erzeugt, das Fibringerinnsel mit mehr oder weniger geschädigten Leukocyten durchsetzt ist. Wenn man einen Seidenfaden in das Innere einer großen Vene einführt und ihn nach einiger Zeit vorsichtig herauszieht, so sieht man bei mikroskopischer Untersuchung, daß sich rings um den Faden ein feines Gerinnsel gebildet hat, welches an den Stellen dichter ist, wo die zwischen den Seidenfasern eingeschlossenen Leukocyten zahlreicher sind. Im sedimentierten Pferdeplasma bildet sich das erste Gerinnsel in und oberhalb der Schicht der geformten Elemente, in der die Leukocyten die obersten sind. Wenn man die Gerinnung an einem kleinen Blutstropfen unter dem Mikroskop untersucht, so beobachtet man häufig, daß die sich bildenden Fibrinfasern wie Strahlen von einem Zentrum ausgehen, das von einem Leukocyten oder einem Häufchen zerfallener Blutplättchen gebildet wird (Ranvier, Hayem, Bizzozero).

Schmidt sprach bereits den Satz aus, daß das Fibrinferment, bzw. seine Vorstufen aus den Leukocyten stammen und durch den extravaskulären Zerfall derselben frei werden. Dieser Satz ist angegriffen worden, da bei der Blutgerinnung nach Dastre, Arthus, Büchel, Spitta und Bayon kein Zerfall der Leukocyten stattfinden soll. Indessen hat die Frage von einem grob anatomischen Zerfall derselben gar keine prinzipielle Bedeutung: die erwähnten Beobachtungen zeigen deutlich, daß von den Leukocyten die Gerinnung ausgeht und sich weiter verbreitet. Alles zwingt zu der Annahme, daß sie durch verschiedenartige physikalische Einflüsse geschädigt werden können, selbst wenn sie nicht grob anatomisch zerfallen. Besonders die Berührung mit Fremdkörpern, an denen sie zu haften vermögen, genügt, um sie zur Abscheidung der die Gerinnung auslösenden Substanzen zu veranlassen.

Seit der Entdeckung der Blutplättchen, die noch labiler sind, als die Leukocyten und nahezu unzweifelhaft bei der Gerinnung zugrunde gehen, muß man auch diese als Fermenterzeuger be-

trachten, nicht aber als die alleinigen. Denn das Gansplasma, in dem bisher keine Plättchen gefunden werden konnten, gerinnt häufig auch ohne Zusatz von Gewebssaft spontan, und zwar beginnend in der Leukocyten-schicht. Noch beweisender ist die Gerinnung der Lymphe, in der Löwit, Mosen und andere keine Blutplättchen nachweisen konnten.

Immerhin scheinen nach Bizzozero die letzteren eine große Bedeutung zu haben. Und Bürker zeigte das in einem hübschen Versuch. Er fing einen Blutstropfen in einem Paraffinblock auf. Gerinnung findet dann nicht statt. Dagegen tritt allmählich Sedi-mentierung ein, die spezifisch leichteren Blutplättchen sammeln sich im oberen Teile des Tropfens an. Berührt man jetzt dessen Kuppe mit einem Deckgläschen, so hat man, wie die mikroskopische Unter-suchung zeigt, fast nur Blutplättchen als geformte Elemente im Plasma. Die Gerinnung tritt nach der Benetzung sehr schnell ein. — Ähnlich wie bei wirbellosen Tieren kommt es auch im Wirbel-tierblut kurz vor der Gerinnung zur Bildung sagoähnlicher dem Gefäße anhaftender Körnchen, die aus agglutinierten Blutplättchen und Leukocyten bestehen.

Doch ist damit die erste Phase der Gerinnung, die Entstehung des Fibrinferments, nicht erschöpfend erklärt. Die meisten Blut-körperchen und wohl auch die Blutplättchen enthalten überhaupt kein fertiges Fibrinferment: denn sie sind unwirksam in typischen proplastischen Flüssigkeiten, z. B. in gewissen Transsudaten aus den Körperhöhlen der Pferde und in den meisten Hydrocelenflüssigkeiten. Wohl aber können die Leukocyten eine unwirksame Vorstufe des Ferments enthalten, wie Rauschenbach annahm, die durch Einwirkung von Blutplasma in das fertige Fibrinferment über-geführt wird. Nach R. findet sich dieser Körper, für den er den Namen „Protozym“ vorschlägt, in allen Geweben, besonders aber in nukleinreichen Zellen, z. B. Leukocyten und Spermatozoen. — Im Gegensatz zu Rauschenbach verlegt Schmidt die unwirksame Vorstufe des Fibrinferments, des „Prothrombin“, in das Plasma, und die Stoffe, welche die Aktivierung desselben veranlassen, in die Zellen des Blutes, bzw. in das Protoplasma überhaupt. Die wirk-samen Substanzen der Zellen, welche nicht „die Gebärer, sondern die Erzeuger“ des Thrombins sind, indem sie, in das Plasma über-tretend, das Prothrombin in die aktive Form überführen, werden „zymoplastische Substanzen“ genannt. Man kann sie aus den Zellen durch Extraktion mit Alkohol gewinnen. Sie sind hitzebeständig, also etwas anderes als das Fibrinferment. In proplastischen Flüssig-

keiten sind sie unwirksam, während sie in Salz- oder Kälteplasma die Gerinnung in hohem Grade beschleunigen oder auslösen. Die stark gerinnungsbeschleunigende Wirkung der Zellen, wie sie in den Versuchen von Rauschenbach und Groth zum Ausdruck kam, ist auf diese alkohollöslichen Substanzen zu beziehen. —

Das fertige Thrombin kann man aus dem defibrinierten Blute, wie aus dem Blutserum durch absoluten Alkohol extrahieren, welches die Eiweißsubstanzen mitsamt dem Ferment ausfällt. Der wässrige, thrombinhaltige Auszug des getrockneten und pulverisierten Niederschlags erzeugt rasche fibrinöse Gerinnung, sowohl von Lösungen reinen Fibrinogens, welche etwas Kalksalze gelöst enthalten, wie von flüssigem Exsudat der Hydrocele. Daß sich im zirkulierenden Blute kein Thrombin als solches in nennenswerter Menge findet, sondern nur Prothrombin, wird dadurch bewiesen, daß der wässrige Auszug keinerlei Gerinnung verursacht, wenn er nicht (auf die oben angegebene Weise) aus dem defibrinierten Blute oder Serum, sondern aus dem frischen direkt aus der Ader in absolutem Alkohol (Jakowicki) aufgefangenen Blute gewonnen wird. Mithin bildet sich das vollständige Ferment oder Thrombin bloß, wenn die Blutkörperchen und Blutplättchen geschädigt werden oder zerfallen. —

Starke Lösungen des fertigen Ferments, nach der Methode von Schmidt bereitet, in genügender Menge auf einmal in das Gefäßsystem eines Tieres injiziert, können den sofortigen Tod durch diffuse Thrombose, welche den Blutkreislauf hemmt, hervorrufen (Edelberg).

Köhler injizierte Serum oder defibriniertes Blut. Falls dasselbe unmittelbar nach der Defibrinierung, also noch körperwarm, injiziert, oder mit Abpressung des Gerinnsels gewonnen wurde, konnte in vielen Versuchen der Tod des Tieres durch intravaskuläre Gerinnung herbeigeführt werden. — Köhler und Edelberg sahen in vielen Fällen nach Injektion von Fibrinferment Temperatursteigerungen auftreten. Sie schrieben dem Fibrinferment überhaupt eine wichtige Rolle bei der Entstehung des Fiebers zu — daher die Lehre von der Fermentintoxikation, die lebhaft beachtet, dann aber, namentlich z. B. von Hammerschlag, energisch bekämpft wurde. Unter dem Einflusse der Luft nimmt die Thrombinmenge des defibrinierten Blutes, noch mehr des Blutserums, sehr schnell ab, so daß letzteres fermentativ bald fast ganz unwirksam wird. „Durch Zusatz zymoplastischer Substanzen kann man jetzt die fermentative Wirkung des Serums jedoch wieder in ganz außerordentlichem Maße erhöhen, so daß das Serum wieder viel wirksamer ist, als es selbst

in ganz frischem Zustande gewesen war; seine Fähigkeit, in fibrinogenen Flüssigkeiten Gerinnung zu erzeugen, ist um das 20- bis 30 fache gesteigert. Zur Erklärung dieses Vorganges nimmt Schmidt an, daß bei der normalen Gerinnung nur ein geringer Teil des im Plasma vorhandenen Prothrombinvorrats durch die aus den Leukocyten austretenden zymoplastischen Substanzen aktiviert wird, daß dagegen ein erheblicher Teil sich auch noch im Serum in der bedeutend resistenteren Form des Prothrombins vorfindet, da die Wirkung der zymoplastischen Substanzen durch gewisse gerinnungshemmende Körper bald behindert wird. Es besteht also im Serum ein Gleichgewichtszustand zwischen gerinnungshemmenden und -beschleunigenden Faktoren. Stört man diesen Zustand durch Hinzufügung zymoplastischer Substanzen, so wird natürlich eine neue Prothrombinmenge in Thrombin übergeführt. — Eine ähnliche Wirkung wie Zusatz zymoplastischer Substanzen hat auch eine vorübergehende Vermehrung der Alkaleszenz des Serums. Auch hierbei werden sehr große, oft kolossale Fermentmengen neugebildet, und Schmidt nimmt an, daß das Alkali nicht als solches wirkt, sondern nur die Wirkung der im Serum schon vorhandenen zymoplastischen Substanzen begünstigt.“

Außer den zymoplastischen Substanzen enthalten die Zellen einen gerinnungshemmenden Körper, den Schmidt aus den Lymphknoten und anderen Geweben durch Erschöpfung der Zellen mit Alkohol und durch Wasserextraktion des Rückstands gewann, das Cytoglobin, eine eiweißähnliche, sehr phosphorreiche Substanz.

Zu 1% dem den Gefäßen entnommenen Blut zugesetzt, hebt das Cytoglobin die Gerinnung auf. Auch bei Injektionen in den Kreislauf wirkt es ausgesprochen gerinnungshemmend. Seine Wirkung richtet sich nicht so sehr gegen das fertige Fibrinferment: denn selbst sehr erhebliche Cytoglobinnmengen verhindern nicht die Gerinnung einer fibrinogenen Flüssigkeit durch Fibrinferment. Dagegen wird die Entstehung des Thrombins durch das Cytoglobin verhindert, dessen Wirksamkeit also gegen die zymoplastischen Substanzen gerichtet ist.

Auf Grund der Tatsache, daß intravenöse Einspritzung einer gewissen Menge von Albumosen (Propepton, Witte-Pepton) das Blut von hungernden Hunden ungerinnbar macht, während Peptonzusatz zu dem den Adern entnommenen Blute dessen Gerinnung nicht hindert, stellte Fano die Hypothese auf, daß das peptonisierte Blut nicht gerinne, weil es eine antikoagulierende Substanz enthalte, welche nicht von den geformten Bestandteilen des Blutes, sondern

von anderen Geweben herstamme. Diesen antikoagulierenden Körper glaubte Schmidt in dem Cytoglobin gefunden zu haben. Er meint, daß der flüssige Zustand des zirkulierenden Blutes als eine Funktion der lebenden Zellen des fixen Gewebes, mit dem das Blut in immerwährendem Stoffaustausch steht, betrachtet werden müsse. Diese empfangen vom Blute die Nährstoffe und geben kontinuierlich ins Blut die Produkte ihrer metabolischen Tätigkeit ab, unter ihnen die Globuline, die Muttersubstanzen des Fibrins, und das Cytoglobin, welches das Zusammenwirken, die Vereinigung der durch Zerfall der Leukocytenkerne immerfort ins Blut ausgeschiedenen zymoplastischen Substanzen mit dem im Blute kreisenden Prothrombin hindert.

Im den Gefäßen entnommenen Blut treten durch stärkeren Zerfall der Leukocyten plötzlich größere Mengen zymoplastischer Substanzen auf, die, da sich jetzt kein Cytoglobin mehr ins Blut ergießt, da also das Gleichgewicht gestört ist, Fibrinferment bilden und die Gerinnung hervorrufen. Indessen wird immer nur ein Teil des vorhandenen Prothrombinvorrats aktiviert.

Außerdem soll nach Schmidt das Cytoglobin die Muttersubstanz des Fibrinogens darstellen, da das Fibringewicht nach Zusatz sowohl von Cytoglobin wie von Paraglobulin stark vermehrt wird.

Für die letztere Bedeutung des Cytoglobins sprechen keine Tatsachen; sie wird stark angezweifelt. — Daß Cytoglobin gerinnungshemmend wirken kann, ist zweifellos. Doch macht schon die starke Konzentration von 1%, die zur Gerinnungshemmung erforderlich ist, es zweifelhaft, ob das Cytoglobin, anscheinend ein mehr oder weniger verunreinigtes Nukleoproteid, der reine und der wesentliche Faktor für das Flüssigbleiben des Blutes ist. Immerhin hat Schmidt auf die Notwendigkeit eines gerinnungshemmenden Körpers im strömenden Blut hingewiesen und die Existenz eines solchen wahrscheinlich gemacht.

Die Befunde Schmidts hatten in der folgenden Zeit wenig Beachtung gefunden; vielmehr offenbarten sich in den Auffassungen der verschiedenen Autoren über die gerinnungsfördernden Substanzen der Gewebssäfte weitgehende und scheinbar unvereinbare Differenzen.

Nach Pekelharing, Delezenne u. a. enthalten die Gewebe Fibrinferment oder eine seiner Vorstufen. — Nach Schmidt, Woolldridge, Lilienfeld, Arthus enthalten sie kein Fibrinferment, sondern Substanzen, die in anderer Weise gerinnungsbefördernd wirken. Über die Einzelheiten der Wirkung besteht auch hier die weitestgehende Divergenz.

Nach Pekelharing, Halliburton, Lilienfeld sind die wirk-samen Substanzen Nukleoproteide, nach Schmidt sind es alkohol-lösliche Substanzen, während Wooldridge sie als fibrinogenähnliche Körper ansieht.

Pekelharing, Delezenne, Conradi geben an, daß die wirk-samen Substanzen thermolabil seien, während Schmidt und Wool-dridge die Substanzen durch Kochen nicht zerstören konnten.

Im Gegensatz zu der Anschauung Alex. Schmidts, daß sich Prothrombin bereits im zirkulierenden Plasma findet und daß es ohne Beteiligung von Kalksalzen durch zymoplastische Substanzen aktiviert wird, die aus den Leukocyten erst extravaskular austreten, besagt die Theorie Pekelharing's und Hammarstens, daß das Plasma Kalksalze enthält, die ein Zymogen des Fibrinferments aktivieren; dieses Zymogen, ein Nukleoproteid, wird erst extra-vaskulär von den geformten Elementen in das Plasma abgegeben.

Fuld, P. Morawitz und Spiro haben versucht diese Wider-sprüche nach Möglichkeit aufzuklären. „Sie kommen dabei unab-hängig voneinander zu Resultaten, die in allen wesentlichen Punkten miteinander übereinstimmen und geeignet sind, einen großen Teil der entstandenen Mißverständnisse zu beseitigen.“

Nach Morawitz würde sich auf Grund dieser Untersuchungen der Vorgang der Blutgerinnung etwa folgendermaßen gestalten: „Im Plasma des zirkulierenden Blutes finden sich Fibrinogen, Kalk-salze und wahrscheinlich auch Thrombogen. Außerhalb der Gefäße geben die geformten Elemente, besonders die Blutplättchen und die Leukocyten, durch die Berührung mit Fremdkörpern gereizt, Thrombokinese in das Plasma ab. Die Thrombokinese bildet nun mit dem Thrombogen und den Kalksalzen zusammen Thrombin. Wie man sich das Zusammenwirken dieser drei Körper vorzustellen hat, ob die Thrombokinese etwa nach Art eines Amboceptor in das Thrombinmolekül mit übergeht, und was für eine Rolle dabei die Kalksalze spielen, muß bei der Unkenntnis der chemischen Natur der Fermente dahingestellt bleiben. Jedenfalls steht so viel fest, daß Kalksalze in dem Augenblick vorhanden sein müssen, in dem die Thrombokinese mit dem Thrombogen zur Thrombinbildung zu-sammenwirkt. Sobald Thrombin entstanden ist, wird der Kalk für den Gerinnungsvorgang entbehrlich. Das Fibrinferment entsteht also durch ein Zusammenwirken von mindestens drei Substanzen.

Bei diesem Vorgang der Fermentbildung wird nun niemals der gesamte Vorrat an Thrombogen verbraucht, sondern es findet sich eine erhebliche Menge davon nach erfolgter Gerinnung noch im

Serum vor und kann durch nachträglichen Zusatz von Gewebssaft wieder aktiviert werden.

Ein erheblicher Teil des gebildeten Ferments geht sehr schnell nach der Gerinnung in die unwirksame Form des Metathrombins über und kann später noch aus dieser Form durch Alkali oder Säure wieder in Thrombin übergeführt werden.

Man kann den ganzen Vorgang der Fermententstehung nach Fuld schematisch folgendermaßen ausdrücken:

Das strömende Blut bleibt demnach flüssig, weil die in ihm nur langsam entstehende Thrombokinese durch antagonistische Substanzen unwirksam gemacht wird.

Im ganzen stimmt diese moderne Anschauung über die Entstehung des Fibrinferments mit derjenigen Al. Schmidts überein. Das Thrombogen entspricht dem Schmidtschen Prothrombin, die Thrombokinese den zymoplastischen Substanzen.

Das Proferment im Sinne Pikelharings scheint das Thrombogen und die Thrombokinese ohne Kalksalze zu umfassen. —

Unaufgeklärt ist die Wirkungsweise des Kinase, ob fermentativ oder quantitativ. — Zur Bildung des fertigen Fibrinferments genügt nicht die gleichzeitige Anwesenheit von Thrombogen, Thrombokinese und Kalksalzen im Plasma. Es gehört noch hinzu ein Viertes, nämlich die Berührung von benetzbaren Fremdkörpern, die sowohl die Abgabe der Thrombokinese aus den geformten Elementen, wie auch die Entstehung des Ferments hervorzurufen scheint. Das zeigen die Versuche von Bordet und Gengon, die von Morawitz bestätigt sind. „Fängt man Blut in paraffinierten Gefäßen auf, so kann man durch lange andauerndes Zentrifugieren ein Plasma bekommen, das vollkommen frei ist von geformten Elementen, auch von Plättchen, die dabei wohl zum Teil zerfallen. Dieses Plasma bleibt flüssig, solange es nur mit paraffinierten Gegenständen in Berührung kommt, gerinnt aber sehr schnell, wenn es in ein nicht paraffiniertes, also benetzbares Glasgefäß gebracht

wird. Es ist klar, daß die Berührung mit der Glaswand nicht etwa dadurch gewirkt hat, daß geformte Elemente zerfallen sind; denn es sind überhaupt keine mehr in diesem Plasma nachweisbar. Auch wird durch die Berührung mit der Glaswand nicht etwa die Wirkung des schon fertigen Ferments auf das Fibrinogen ausgelöst; denn das „Paraffinplasma“ enthält überhaupt kein fertiges Thrombin, wovon man sich durch vorherige Ausfällung der Kalksalze überzeugen kann. Das entkalkte Paraffinplasma gerinnt nicht mehr in Berührung mit Fremdkörpern. Aus diesen Versuchen geht also hervor, daß die Entstehung des Ferments aus den im Plasma vorhandenen Vorstufen durch Berührung mit Fremdkörpern ausgelöst oder wenigstens begünstigt wird. —

Eine ausgesprochene Spezifität des Fibrinferments scheint nur zwischen Wirbeltieren und Wirbellosen zu bestehen. Dagegen zeigt die Thrombokinase auch in der Wirbeltierreihe ziemlich ausgeprägte Spezifität.

Nach starken Blutverlusten wird die Gerinnungszeit ganz bedeutend abgekürzt, von 7 bis auf weniger als 1 Minute, eine bedeutungsvolle Tatsache, die schon Al. Schmidt bekannt war. Ich beobachtete wiederholt bei Hunden, die ich nach 3 bis 4 Tagen zum zweiten oder dritten Male zu starken Blutentziehungen benutzte, daß auch eine größere Menge von Hirudin erforderlich war, um die Gerinnung zu verhindern, als beim ersten Male. Wenn also, wie wir unten sehen werden, das Hirudin im wesentlichen als Antithrombin das gebildete Fibrinferment unwirksam macht, so muß auch eine gesteigerte Fermentbildung stattgehabt haben. Bei manchen Fällen von Hämophilie soll diese Schutzvorrichtung fehlen, obwohl die erst-entnommenen Blutproben normal schnell gerinnen: so würde sich die schwere Stillbarkeit hämophiler Blutungen erklären lassen.

Kurz hingewiesen sei auf die Gerinnung des Leichenblutes, das innerhalb der Gefäße bald ausgedehnt geronnen, bald zum größten Teile flüssig ist. Nach Schmidt sollen die Leukocyten innerhalb der toten Gefäße absterben, ohne die zymoplastischen Substanzen abzugeben. —

Mit Zunahme der Fermentmenge steigt auch die Gerinnungsgeschwindigkeit, allerdings nicht in gleichem Verhältnis. —

Die Produktion des Fibrinferments steigt kurz vor dem Auftreten der ersten Gerinnungserscheinungen sehr schnell und dauert noch kurze Zeit nach dem Auftreten der ersten Gerinnsel an. —

Die zweite Phase der Blutgerinnung besteht in der Umwandlung eines im Plasma gelösten Eiweißkörpers, des Fibrinogens, in einen

unlöslichen Eiweißkörper, das Fibrin, durch Wirkung des in der ersten Phase gebildeten Fibrinferments.

Das Fibrinogen, der Gruppe der Globuline zugehörig, aber von ihnen durch niedrigere Koagulationstemperatur unterschieden, ist die einzige Muttersubstanz des Faserstoffs. Es entsteht nicht erst durch extravaskulären Zerfall der geformten Blutelemente, sondern ist bereits im zirkulierenden Plasma enthalten, wie schon Joh. Müller bewiesen hat.

Die Hypothese Schmidts, daß das Fibrinogen aus dem in den Zellen enthaltenen Cytoglobin über das Paraglobulin entstehe, hat keine Anerkennung gefunden.

Fehlen des Fibrinogens im Blut macht dasselbe ungerinnbar, jedoch enthält das ungerinnbare Pepton- und Hirudinblut immer normale Mengen Fibrinogen. Wohl aber schwindet das Fibrinogen bei experimenteller Phosphorvergiftung von Hunden mit der zunehmenden Intoxikation immer mehr aus dem Blute. Das ungerinnbare Phosphorblut vermag auch Thromben wieder aufzulösen (Jacoby), so daß schon halb geschlossene Wunden häufig wieder anfangen zu bluten. Da die Leber bei der Phosphorvergiftung, ebenso bei der Chloroformvergiftung, wo das Fibrinogen ebenfalls fehlen soll, funktionell am stärksten geschädigt ist, nimmt Doyen an, daß in der Leber die Hauptbildungsstätte des Fibrinogens sei, um so mehr, als man aus der Leber einen fibrinogenähnlichen Eiweißkörper gewinnen kann.

Indessen könnte auch das im Phosphorblut vorhandene fibrinolytische Ferment (Jacoby) das Fibrinogen in der Blutbahn zerstört haben. —

Dastre machte das Blut beim Hunde durch wiederholte Blutentziehung und Wiedereinspritzung des defibrinirten Blutes fibrinogenfrei. Nach 24—48 Stunden war das Fibrinogen regeneriert, sogar reichlicher als vorher. Mathews suchte bei solchen fibrinogenfreien Tieren durch Exstirpation die Organe zu finden, die für die Neubildung des Fibrinogens von Wichtigkeit sind. Aber seine Exstirpation des ganzen Darmtrakts ist ein zu schwerer Eingriff, um beweisend zu sein.

Aus den Zeiten der Humoralpathologen stammt die Beobachtung, daß bei manchen Krankheiten, besonders der kruppösen Pneumonie und der akuten Polyarthrits die Fibrinziffer stark ansteigt, von 2—5%₀₀ auf 1%₀.

Dastre findet in Übereinstimmung mit älteren Forschern, daß

das Blut der Mesenterialvene erheblich reicher an Fibrin ist, als das entsprechende arterielle Blut. Danach müßte der Darm eine Bildungsstätte des Fibrinogens sein.

Eindeutiger sind die neueren quantitativen Untersuchungen nicht des Fibrins, sondern des Fibrinogens. Durch diese ist bei experimentellen Pneumo- und Streptokokkeninfektionen, die mit starker Leukocytose einhergehen, regelmäßig eine erhebliche Zunahme des Fibrinogens nachgewiesen, während sie z. B. bei Typhus, der keine Leukocytose macht, ausbleibt. Nach Pfeiffer aber findet sich nicht in jedem Falle von Leukocytose eine Vermehrung des Fibrinogens im Blute.

Dagegen ist es nach den Untersuchungen von P. Th. Müller doch sehr wahrscheinlich, daß Fibrinogen in lymphoiden bez. myeloiden Organen gebildet werden kann. Müller fand bei Tieren, die mit verschiedenen Krankheitserregern immunisiert waren, neben einer mäßigen Vermehrung des Fibrinogens im Blute eine ganz exzessive im Knochenmark.

Über die Art der Umwandlung des löslichen Fibrinogens in das unlösliche Fibrin stehen zurzeit im wesentlichen noch zwei Ansichten zur Diskussion: Nach Hammarstens ursprünglicher Auffassung handelt es sich um eine hydrolytische Spaltung des Fibrinogens in Fibrin und ein lösliches Globulin, das Fibrinoglobulin. Dieses findet sich regelmäßig in reinen Fibrinogenlösungen nach erfolgter Gerinnung und ist in geringer Menge auch im Blutserum nachweisbar. Da aber aus 100% Fibrinogen bald nur 61%, bald bis 94% Fibrin gebildet werden, ist Hammarsten von seiner Ansicht abgegangen und „glaubt neuerdings, daß das Fibrinoglobulin nichts anderes ist, als ein Teil des gebildeten Fibrins, der dem früher erwähnten ‚löslichen Fibrin‘ entspricht und in seiner Menge wechseln kann, je nachdem mehr oder weniger gerinnungshemmende Substanzen in der Lösung vorhanden sind“.

Schmiedeberg und Heubner suchen die ursprüngliche Anschauung Hammarstens aufrecht zu erhalten, da bei der Gerinnung nie mehr als etwa die Hälfte des vorhandenen Fibrinogens in reines Fibrin übergehen soll. Mit der Lehre von der hydrolytischen Spaltung sollen sich auch die Resultate der Elementaranalysen von Fibrinogen, Fibrin und Fibrinoglobulin sehr gut vereinbaren lassen. — Nach Huiskamp soll das Fibrinoglobulin unwesentlich für die Gerinnung und schon vorher in der Lösung vorhanden sein, entweder als eine einfache Beimengung oder in lockerer Verbindung mit dem Fibrinogen. — Ob die Gerinnungsfermente ähnlich wie die

hydrolytischen Enzyme mit jedem Molekül des Gerinnungssubstrats in Verbindung, bez. in Berührung kommen, ist noch zweifelhaft. —

Auf die merkwürdige Eigenschaft des Fibrins, Fermente, z. B. das Fibrinferment in ziemlich großer Menge zu absorbieren, muß vielleicht die Erscheinung der Fibrinolyse zurückgeführt werden, die sich nach Dastre, Arthus und Huber auch im sterilen Blute findet. Lösungen von Neutralsalzen lösen das in Wasser, in 1 promill. Salzsäure und in Alkalilauge ganz oder nahezu unlösliche Fibrin auf. Auch normales Serum besitzt häufig die Fähigkeit, das gebildete Fibrin schneller oder langsamer aufzulösen. Die stärkste fibrinolytische Wirkung hat das Blut (Jacoby) bei Phosphorvergiftung, solange es noch gerinnbar ist. P. Morawitz beobachtete eine außerordentlich intensiv verlaufende Fibrinolyse in Fibrinogenlösungen, wenn ein starker Zerfall von Blutkörperchen im Blute vorhergegangen war. Diese Erscheinung dürfte auf die Wirkung eines fibrinolytischen Ferments zu beziehen sein, eine Erklärung, die von Interesse ist zu einer Zeit, wo die Kraft zur fermentativen Einschmelzung des Nachbargewebes, die dem Eiter innewohnt, zu einer Bekämpfung der zur Höhlenbildung vorgeschrittenen Eiterungen mit Antiferment geführt hat.

Zum Schluß dieser Erörterungen fasse ich kurz die heutige Anschauung über die Gerinnung, wie sie P. Morawitz dargestellt hat, zusammen. Auf ihr bauen sich die Bestrebungen, die Gerinnung zu verhüten, wie sie für meine Zwecke erforderlich sind, auf.

Im Plasma des kreisenden Blutes finden sich Fibrinogen, Kalksalze und wahrscheinlich auch Thrombogen und eine geringe Menge von gerinnungshemmenden Körpern, von Antithrombium. Die geformten Elemente, Blutplättchen und Leukocyten, enthalten Thrombokinasen. Durch den auch im kreisenden Blute fortwährend stattfindenden Zerfall geformter Elemente gelangt wahrscheinlich auch Thrombokinasen dauernd in geringer Menge ins Plasma. Diese Menge ist aber entweder so klein, daß die vorhandenen Antithrombine hinreichen, das entstehende Ferment unwirksam zu machen, oder aber die Thrombokinasen kann sich nicht mit den Kalksalzen und dem Thrombogen zu Thrombin verbinden, weil benetzbare Fremdkörper fehlen. Entsteht irgendwo eine Verletzung der Gefäßwand, wodurch diese in einigen Teilen zu einem benetzbaren Fremdkörper wird, so findet zunächst eine Agglutination der Plättchen und Leukocyten statt, die bei geringfügiger Läsion noch nicht zur eigentlichen Gerinnung zu führen braucht.

Daß die vom Blute durchströmten parenchymatösen Organe

auch zur Erhaltung des flüssigen Zustandes und vielleicht auch der Gerinnungsfähigkeit des Blutes beitragen, ist durch die Peptonwirkung und andere Tatsachen wahrscheinlich gemacht.

Verläßt das Blut die Gefäße, so kommt es in der Regel mit benetzbaren Fremdkörpern in Berührung, sei es den Geweben, sei es anderen Flächen. Wieder entsteht zunächst eine Agglutination der Plättchen und eines Teiles der Leukocyten. Der fortwirkende Reiz des Fremdkörpers führt zu einer massenhaften Abgabe von Thrombokinase aus denselben. In zerstörten Geweben, auf Wundflächen kann die Thrombokinase auch aus den zertrümmerten Gewebszellen hervorgehen, und die Gerinnung erfolgt dann um so schneller.

Die in das Plasma übergetretene Thrombokinase aktiviert nun bei Anwesenheit der Kalksalze das im Plasma vorhandene Thrombogen, ein Vorgang, der durch Anwesenheit von Fremdkörpern, durch mechanische Einwirkungen usw. begünstigt wird. Es bildet sich Fibrinferment in solcher Menge, daß die vorhandenen Hemmungskörper nicht mehr zur Aufhebung der Fermentwirkung hinreichen. Es wird aber bei der normalen Gerinnung immer nur ein Teil des Thrombogens in Thrombin übergeführt. Das gebildete Thrombin beginnt das Fibrinogen umzuwandeln, wobei zunächst wahrscheinlich ein flüssiges Zwischenprodukt und dann erst fester Faserstoff entsteht. Noch, während die Fermentproduktion weitergeht, finden sich schon die ersten Zeichen der Gerinnung; dann hört aber die Fermententwicklung schnell auf, entweder weil der Vorrat an Thrombokinase erschöpft ist, oder aber weil die hemmenden Momente in Wirksamkeit treten oder sich ebenfalls verstärken. Der große bei der Gerinnung entstandene Fermentvorrat verschwindet bis auf einen geringen Rest sehr schnell wieder, und es findet sich im Serum nur relativ wenig Thrombin. Ein Teil des Ferments, das dem Gerinnsel sehr fest anhaftet, wird mit diesem entfernt, der größte Teil geht aber sehr bald in eine unwirksame Modifikation des Fibrinferments, das Metathrombin, über. Das abgepreßte Blutserum enthält also wirksames Thrombin in geringer Menge, Thrombogen in reichlicher Menge neben einem großen Vorrat an Metathrombin. Außerdem finden sich im Serum wahrscheinlich gerinnungshemmende Körper und Thrombokinase, die sich vielleicht das Gleichgewicht halten.

Wollen wir diesen sehr verwickelten Gerinnungsvorgang, an dem sich mindestens 2 Fermentvorstufen und Kalksalze für die 1. Phase, dann das Substrat des Faserstoffs, das Fibrinogen, be-

teiligen, so sind eine Reihe verschiedener Angriffspunkte für die gerinnungshemmenden Faktoren denkbar, und zwar im wesentlichen 2 grundverschiedene Gruppen, die entweder gegen die Entstehung oder auf die Unschädlichmachung des Fibrinferments, oder auf Beseitigung des Substrats der Gerinnung zielen. Diesen letzteren Weg hat man bei den vielfachen früheren Transfusionsversuchen eingeschlagen, da man Blut verwandte, in dem durch Schlagen schnelle Koagulation erzeugt, und dem dann das Substrat der Gerinnung, das Fibrinogen, mit dem Koagulum entzogen war.

Die Bedeutung des hierbei verloren gehenden Fibrinogens für den Haushalt des Organismus ist unbekannt. Panum sprach schon 1851 die Ansicht aus, daß der Faserstoff nur ein Nebenprodukt der Zellenbildung und Gewebsernährung sei, das sekundär ins Blut hineingelange, nicht aber das Material, aus dem die Gewebe gebildet werden, eine Anschauung, die später besonders von Virchow zur Geltung gebracht ist. Für sie könnte man die Tatsachen ins Feld führen, daß bei gewissen Infektionskrankheiten die Fibrinogenmenge erheblich gesteigert ist, sowie, daß während des Hungerns die Globuline des Bluts, zu denen ja das Metaglobulin oder Fibrinogen gehört, sich vermehren (Miescher und Burckhardt).

Wir haben oben gesehen, daß wahrscheinlich die Vermehrung des Fibrinogens die Folge einer Hyperleukocytose ist, und daß dasselbe in lymphoiden bez. myeloiden Organen gebildet wird. Wir betrachten heutzutage die Hyperleukocytose als eine mächtige Abwehr des Organismus gegen eingedrungene Schädlichkeiten, namentlich gegen Mikroorganismen oder ihre Toxine. Daher dürfen wir wohl kaum die mit der Hyperleukocytose einhergehende Vermehrung des Fibrinogens gering achten. Letzteres macht zudem den größten Teil der Proteinsubstanzen des Blutplasmas aus, also wohl keinen ganz unwichtigen. Immerhin lehren Versuche Panums, Mittlers u.a., daß bei Tieren defibriniertes Blut das normale in der Funktion ersetzen kann.

Die Entziehung des Fibrinogens ist aber nur ein Teil der Veränderungen, welche das Defibrinieren im Blute setzt. Wir würdigten schon den folgenschweren Einfluß der Berührung mit benetzbaren Fremdkörpern auf das Blut und seine geformten Elemente: Agglutination, Schädigung bis zur Abgabe besonderer Bestandteile, ja bis zum völligen Zerfall sind für die Leukocyten und die Blutplättchen die unausbleibliche Folge der Berührung, wie vielmehr der Peitschung! Sicherlich geht auch, was selbst Landois, der enthusiastische Anhänger der Defibrinierung, zugibt, und was

durch die allmähliche Rotfärbung des Serums bewiesen wird, eine größere Anzahl roter Blutzellen zugrunde. Panum, Ponfick, Landois, Maydl u. a. fanden übereinstimmend nach reichlicher Transfusion defibrinierten Bluts zuweilen Ausscheidung von Blut durch Trachea und Darm während des Lebens, hämorrhagische Infarkte in den Lungen, der Milz und den Wandungen des Magendarmkanals, die nach Landois zu erklären sind durch das Übergehen von Fibrinstückchen und von Bruchstücken zerstörter Blutkörper in das durchgeseigte Blut. In dem ersten Kapillargebiet der Lungen, durch welche das defibrinierte Blut strömen mußte, und im großen Kreislauf da, wo der Blutstrom infolge eines zweifachen Netzes von Kapillaren die größten Widerstände zu überwinden hat und die größte Verlangsamung erfährt — das sind die Äderchen des Darmkanals — werden die durch Filter hindurchgeschlüpften größeren Partikelchen am leichtesten gefangen und aufgehalten. Das zeigte sich auch in meinem Versuch 10 nach reichlicher Transfusion defibrinierten Bluts. Bei der von uns geübten zentripetalen arteriellen Transfusion würden Herz und Zentralnervensystem in erster Linie von diesen kapillaren Embolien bedroht sein.

Ferner werden bei der Peitschung große Mengen von Thrombokinasen frei und bilden mit dem im Plasma vorhandenen Thrombogen Fibrinferment, weit mehr, als durch die Bildung des Faserstoffgerinnsels erschöpft wird. Die sofortige Transfusion noch körperwarmen defibrinierten Bluts muß also den Organismus mit so großen Mengen des Fibrinferments überschwemmen, daß die im Blute vorhandenen Antithrombine nicht genügen, um einer Gerinnung vorzubeugen, daß also intravaskuläre Gerinnungen zustande kommen. Der bekannte Versuch Armin Köhlers, der Kaninchen durch Transfusion ihres eigenen entfaserten Bluts töten konnte, kennzeichnet diese Gefahr, auch wenn man Köhlers weitergehende Folgerungen der Fermentintoxikation sich nicht zu eigen machen will.

Gerade dieser Versuch veranlaßte seinerzeit Cohnheim und v. Bergmann zu ihrem vernichtenden Urteil über die Transfusion gleichartigen, aber defibrinierten Blutes.

Wie wir schon sahen, konnte Jakowicky aber durch Injektion von nach Al. Schmidt dargestelltem Fibrinferment in die Adern von Tieren keine intravaskuläre Gerinnung erzeugen. Und Jürgensen bezweifelt die Köhlerschen Deutungen, da der anatomische Nachweis der Kapillarthrombosen nicht erbracht sei. Tatsächlich hatte Panum Tieren ihre Blutmenge fast vollkommen durch fremdes

gleichartiges, defibriniertes Blut ohne wesentlichen Schaden ersetzen können.

Der Widerspruch scheint durch die genauere Kenntnis des Fibrinferments gelöst zu sein: nach Edelberg bewirkt defibriniertes Blut nur dann intravaskuläre Gerinnung, wenn es entweder ganz frisch und noch warm zur Verwendung kommt, oder wenn die Fibrinkoagula, die große Mengen des überschüssigen Fibrinferments absorbiert haben, ausgepreßt werden. Wird dagegen das frisch defibrinierte Blut der Luft ausgesetzt und abgekühlt, so nimmt sein Reichtum an wirksamem Ferment schnell ab, da dasselbe sich in das unwirksame Metathrombin umwandelt.

P. Morawitz¹⁾ glaubt, daß bei Berücksichtigung dieser Momente die Gefahr der Fermentintoxikation gänzlich zu vernachlässigen, also das defibrinierte Blut zur Transfusion beizubehalten sei. Doch erstrebte er ganz andere Wirkungen, als wir bei unseren Versuchen: ihm waren die nach Transfusion selbst ziemlich kleiner Mengen defibrinierten Blutes beim Menschen auftretenden, wohl bekannten Krankheitserscheinungen, die Reaktion des Organismus, erwünscht, während wir sie, wenn möglich, ganz vermeiden möchten und große Blutmengen zur Durchströmung gebrauchen. Er konnte das defibrinierte Blut 20—30 Minuten sich selbst überlassen, wir müssen dasselbe so frisch und so schnell wie möglich wieder in den Kreislauf bringen, also vermutlich bevor Thrombokinese und Thrombin im defibrinierten Blute unwirksam geworden wären. Daher wird sich die Verwendung defibrinierten Blutes zur Wiederbelebung beim Menschen verbieten.

Die stürmischen, ja bedrohlichen Krankheitserscheinungen nach der Transfusion defibrinierten Menschenblutes beim Menschen, Schüttelfröste, Dyspnoe, Ödeme, Hämoglobinurie, glaubt Morawitz nicht auf den Gehalt des Blutes an Fibrinferment, sondern auf Wirkung von Isolysinen und ähnlichen Substanzen beziehen zu sollen, da ja Bier ähnliche, vielleicht noch stärkere Erscheinungen durch Injektion des Blutes anderer Spezies erzielte.

Alle Analogien sprechen aber dafür, daß Isolysine, Antikörper usw. in um so geringerem Grade zur Wirkung kommen, je gleichartiger dem entzogenen das eingeführte Blut ist, je weniger die geformten Elemente durch mechanische, chemische oder thermische

1) Morawitz, Die Behandlung schwerer Anämien mit Bluttransfusion. Münchener med. Wochenschr. 1907, Nr. 16.

Reize geschädigt sind, und je weniger die chemische Beschaffenheit des Plasmas verändert ist.

Wir haben schon gesehen, daß das Fibringerinnsel eine Menge von Fibrinferment an sich reißt, das also mit dem Gerinnsel entfernt wird. Wir wissen aber nicht, was sonst noch an komplizierten Körpern, deren Vorhandensein im Blute wir annehmen müssen, deren genaue Kenntnis aber noch aussteht, bei der Koagulation mitgerissen und dem Blute entzogen wird. Sicherlich auch sind manche dieser bedeutungsvollen Blutbestandteile höchst labil, so daß sie durch derartige physikalische und chemische Einwirkungen wesentliche Umsetzungen erleiden können.

Also weniger die Entziehung des Fibrinogens, als die mit der Koagulation einhergehenden Veränderungen des so komplizierten Blutgewebes haben wir zu fürchten und zu vermeiden.

Nach Analogie der Transplantation von Hautläppchen, die am sichersten gelingt, wenn die Lämpchen vom eigenen Körper oder von Blutsverwandten genommen sind, dürfte sich auch zur Transfusion das Blut Verwandter in erster Linie empfehlen. Namentlich bei wiederholter Transfusion wäre sonst eine Steigerung von Antikörperbildung zu erwarten.

Bei diesen komplizierten Verhältnissen sind die Ergebnisse von Tierversuchen nicht einfach auf den Menschen zu übertragen. Was dem Hunde unschädlich ist, kann beim Menschen schon krankmachende Wirkung haben. In der Tat sind bei Hunden, denen ihr Blut durch defibriniertes Blut ersetzt war, z. B. derartige Temperatursteigerungen, wie sie beim Menschen schon nach kleinen Transfusionen einsetzen, nicht beobachtet worden. Also nur Versuche beim Menschen könnten endgültig die Frage entscheiden, ob dem ganzen, durch physiologisch wirkende, gerinnungshemmende Körper flüssig erhaltenen Blute die Schädlichkeiten bei der Transfusion abgehen, die das defibrinierte beim Menschen sicherlich besitzt. Da uns aber menschliche Versuchsobjekte fehlen, müssen wir uns der Lösung der Frage nach unschädlichem Transfusionsblute wenigstens zu nähern suchen durch den Tierversuch und durch theoretische Verwertung unserer bisherigen Kenntnisse der Blutphysiologie.

Diese weisen, wie gesagt, auf Verwendung ganzen Bluts. Ganzes Blut kann, ähnlich wie es in dem Bürkerschen Versuche durch Auffangen in einem Paraffinblock geschieht, durch Vermeidung benetzbarer Röhren und Gefäße mit gewisser Sicherheit vor dem Gerinnen geschützt werden. Eine paraffinierte Kanüle oder auch

die Vereinigung zweier durchschnittener Blutgefäße mittels Naht leitet das Blut ohne Gerinnung hinüber. So kann man bei Tieren durch wechselseitige Vereinigung von Arterie und Vene oder auch von Arterie mit Arterie die gesamte Blutmenge ohne Schaden austauschen. Der Verwendung dieses Verfahrens beim Menschen steht der gewichtige Grund entgegen, daß man einem barmherzigen Blutspender wohl einen relativ unschädlichen Aderlaß, nicht aber eine gefährliche Blutung aus einer größeren Arterie zumuten darf.

Das Ausschalten des für die Gerinnung notwendigen physikalischen Faktors, nämlich das Auffangen des Aderlaßblutes in nicht benetzbaren Gefäßen und die Transfusion desselben, nachdem es mittels Sauerstoffstroms arteriell gemacht ist, durch parafinierte Röhren schützt nicht sicher vor Gerinnung und Embolie.

Der Zusatz von Neutralsalzen in stärkerer Konzentration von Oxalaten, Fluoriden, Citraten, Seifen, kurz aller Salze, welche die Kalksalze immobilisieren und so die Fermentbildung hemmen, ebenso der Zusatz von Alkali oder Säure, von Zuckerlösung, von reichlichem Wasser oder von Kohlensäure, ändert so wesentlich die Beschaffenheit des Bluts, ganz abgesehen von der unmittelbaren Giftwirkung einiger dieser Stoffe, daß von ihm ein Erfolg für unsere Zwecke nicht erwartet werden kann.

Das Idealste wäre, neben möglichster Vermeidung von Faktoren, die, wie Verletzungen der Blutgefäßwandung und des Gewebes und Benetzbarkeit der benützten Gefäße und Röhren den Austritt der Thrombokinase, sowie überhaupt die Bildung des Thrombins befördern, eine ausreichende Menge der im strömenden Blute selbst vorhandenen Antithrombine dem Aderlaßblute beizumengen, um die trotz aller Vorsicht austretenden zymoplastischen Substanzen unwirksam zu machen oder das sich bildende Thrombin zu binden. Von der Kenntnis aber dieser gerinnungshemmenden Körper des Blutes selbst sind wir noch weit entfernt, wenn wir auch nach den oben skizzierten Erfahrungen und auf Grund noch zu erwähnender Untersuchungen deren Vorhandensein als sicher voraussetzen müssen.

Für die Erforschung derselben sind von größter Bedeutung die Beobachtungen von Antikörpern, die wir entweder durch Einspritzung gewisser Stoffe in die Blutbahn erzeugen, oder die wir aus gewissen Organen gewinnen können.

Das klassische Beispiel der Körper, die an sich extravaskulär nur sehr schwach oder gar nicht gerinnungshemmend wirken, aber den Gefäßen einverleibt, also durch Einwirkung auf irgendwelche

Teile des Organismus, die Bildung von Antithrombinen hervorrufen und so das Blut ungerinnbar machen, ist das Pepton.

Wie Schmidt-Mühlheim 1880 in Ludwigs Laboratorium und etwa gleichzeitig Albertoni fand, wie Fano bald nachher bestätigte, wird durch eine schnelle Einspritzung von etwa 0,3 g Witte-Pepton auf das kg Tier in die Vene am besten eines hungernen Hundes das Blut desselben innerhalb weniger Minuten ungerinnbar gemacht. Dieser Zustand hält etwa 2 Stunden an.

Katzen verhalten sich ähnlich. Bei Kaninchen und Meerschweinchen sind sehr viel größere Dosen erforderlich.

Um die Gerinnung des Blutes im Glase erheblich zu verzögern, sind 10—15mal größere Dosen von Pepton erforderlich.

Ob eine bestimmte Art Pepton, etwa das sogenannte Propepton, am wirksamsten ist, ob einem dem Pepton beigemengten Körper, den Pick und Spiro Peptozym nennen, die wesentliche Bedeutung zukommt, ist nicht ganz sicher.

Über die Natur des gerinnungshemmenden Prinzips sind die verschiedensten Ansichten aufgestellt. Nach den Untersuchungen von Fuld, Spiro und Morawitz scheint festzustehen, daß das Peptonplasma einen gerinnungshemmenden Körper enthält, der durch die Wirkung des Peptozyms auf die Organe erzeugt wird, und zwar ein wirkliches Antithrombin, das instande ist, eine gewisse, beschränkte Menge von Fibrinferment zu neutralisieren. Das Peptonplasma enthält ferner Thrombogen, Thrombokinase und Kalksalze, also alle bisher bekannten, zur Fermentbildung nötigen Faktoren. Trotzdem aber bildet sich spontan in demselben fast gar kein fertiges Ferment, während durch verschiedene, ziemlich geringfügige Eingriffe, wie Verdünnen, Kohlensäure usw. (Wooldridge), das Peptonplasma zum Gerinnen gebracht wird. Morawitz sieht in diesem Verhalten ein ähnliches, wie das oben erwähnte des zellfreien Plasmas in paraffinierten Gefäßen: das Ferment entsteht erst bei Berührung mit einem benetzbaren Fremdkörper.

Welche Organe unter der Peptozymwirkung das Antithrombin liefern, ist besonders von französischen Forschern, zuerst von Contejean, der schon die Leber als wesentliche Bildungsstätte ansprach, dann außer anderen namentlich von Delezenne untersucht worden. Sie stellten fest, daß nur die Leber den gerinnungshemmenden Körper nach Peptoninjektion erzeugt. Zuerst wird die Lymphe des Duct. thorac. ungerinnbar (Spiro und Ellinger). Delezenne gewann aus der Leber bei künstlicher Durchströmung derselben mit Blut und Peptonlösung eine Flüssigkeit, die auch

extravaskulär die Gerinnung normalen Blutes hemmt und aufhebt. Die ersten Portionen der Durchspülungsflüssigkeit hatten die stärkste gerinnungshemmende Wirksamkeit. Also scheint die Fähigkeit der Leber, den betreffenden Körper zu bilden, beschränkt zu sein. Die gewonnene Flüssigkeit hebt auch die Gerinnung des Blutes anderer Tierarten auf. — Auf Grund der zuerst von v. Samson gemachten Beobachtung einer starken, vorübergehenden Hypoleukocytose nach Peptoninjektionen nimmt Delezenne an, daß diese viele Leukocyten zum Zerfall bringen, wodurch gerinnungsbeschleunigende und gerinnungshemmende Stoffe ins Plasma gelangen. Nur die ersteren, die dem Leukonuklein Lilienfelds entsprechen, sollen in der Leber zurückgehalten werden, während die letzteren (wesentlich Lilienfelds Histon), die Leber passieren und ins Blut gelangen. Die nach der Peptondurchströmung zerquetschten Leberzellen wirken stark gerinnungsbeschleunigend (Le Moaf und Pachon). Die Lehre vom Zerfall der Leukocyten ist durch Athanasiu und Carvallo, dann Rüchel und Spitta zweifelhaft gemacht worden. Sie nehmen eine Anhäufung der meisten Blutzellen im Gebiet des Splanchnikus an, der stark geschädigt wird; der Blutdruck sinkt bedeutend nach Peptoninjektionen. — Auch sind die Leukocyten des Peptonblutes lebhaft beweglich, scheinen also nicht zum Zerfall zu neigen.

Ferner enthält das Peptonplasma zweifellos Thrombokinese, die Lilienfelds Leukonuklein entspricht, und demnach in der Leber zurückgehalten werden müßte, dagegen kein Histon.

Sicher nachgewiesen aber hat Delezenne, daß die Leber unter dem Peptozymeinfluß das nunmehr auch in vitro wirksame Antithrombin, vielleicht durch Vermittlung der Leukocyten, bildet.

Ich habe versucht, mittels Durchströmung der ausgeschnittenen Hundeleber mit peptonhaltigem defibriniertem Blut eine zur Flüssigkeiterhaltung von Blut in vitro geeignete Flüssigkeit zu gewinnen, bis jetzt ohne Erfolg. Meine aus der durchströmten Leber in die Hohlvene abfließende Flüssigkeit beschleunigte die Gerinnung. Vielleicht trugen Versuchsfehler, z. B. der Leber zugefügte Insulte, wie Quetschung, starke Abkühlung oder dergleichen die Schuld, wie auch Gley und Pachon die Peptonwirkung ausbleiben sahen, wenn die Leber in ihrer Funktion geschädigt war.

Nach dem Abklingen der Peptonwirkung tritt merkwürdigerweise eine etwa 24 Stunden, aber, wie ich sah, auch länger währende Peptozymimmunität ein. Ob dieselbe auf einer Erschöpfung (Fano, Pasteur) beruht oder auf der Bildung eines Antikörpers (Spiro

und Ellinger), bleibt dahingestellt. Letzteres ist auf Grund von Versuchen und mannigfachen Analogien das Wahrscheinlichere. —

Die Peptoneinspritzung in der Dose von 0,3 g für das Kilogramm hat auf das Tier eine außerordentlich stürmische Wirkung: der Blutdruck sinkt stark, während die Pulsfrequenz und die Pulswelle stark zunimmt. Das Tier atmet schnell, tief und stöhnend, Schaum tritt vor Nase und Schnauze. Erst nach einigen Minuten wird Puls und Atmung meist wieder annähernd normal, während sich in seltenen Fällen das Tier nicht wieder erholt. In der Annahme, daß durch unmittelbare Leitung des Peptons in die Pfortader und die Leber die schädigende Wirkung auf die übrigen Organe und auf Puls und Atmung vermieden werden könne, spritzte ich einmal die Peptonlösung in eine größere Vena mesaraica. Doch war die Wirkung ebenso stark wie sonst. Das Tier starb bald nach der Entnahme einer nicht sehr großen Blutmenge, die völlig flüssig blieb. (Vgl. Kurve 1).

Wie schon bemerkt, handelt es sich vermutlich um eine Schädigung des Splanchnikusgebiets. Daher das Sinken des Blutdruckes, daher auch die Unmöglichkeit, aus dem peptonisierten Tiere durch Entblutung auch nur die Hälfte seiner Blutmenge zu gewinnen. Die Abdominalgefäße saugen, wie bei schwerer Peritonitis, zu viel Blut an. Aus diesem Grunde habe ich die Verwendung von Peptonblut aufgegeben, obwohl das entzogene Blut, falls es gut flüssig blieb, was nicht immer, wenn auch meistens, der Fall war, keinerlei schädliche Nebenwirkungen bei der Transfusion zeigten. Freies Pepton schien nicht mehr in dem abgezapften Blute vorhanden zu sein. Die chemische Prüfung habe ich allerdings nicht vorgenommen. Doch zeigte sich keine Spur der oben geschilderten Erscheinungen der Peptonwirkung. Vier von den Tieren, die ich nach Entblutung und Auswaschung des Gefäßsystems mit Kochsalzlösung bis zum Tode, durch Transfusion von Peptonblut wieder belebt hatte, haben mehrere Tage, selbst Wochen gelebt, haben gut gefressen und sind munter umhergelaufen. Hämoglobin zeigte sich nicht im Harn. Für die Verwendung beim Menschen kann ja die Peptonisierung ohnehin nicht in Frage kommen, da sich wohl kaum ein Blutspender bereit finden lassen würde, sich zu seinem Opfer hinzu noch einer gefährlichen Einspritzung zu unterziehen. Könnten wir dagegen hochstehende Menschenaffen in gesundem Zustande zur Verwendung bereit halten, so wäre, vorausgesetzt, daß bei ihnen die Peptonwirkung die gleiche ist, wie bei Hunden die Frage der

Transfusion zum Blutersatz der Lösung m. E. ein gut Stück näher gebracht.

Die ganze Gruppe von Körpern, nämlich des Aalserums und verschiedener Organextrakte, z. B. der Krebsmuskel, die extravaskulär unwirksam sind oder sogar die Gerinnung beschleunigen, bei Injektion ins Gefäßsystem aber das Blut ungerinnbar machen, deren Wirkung überhaupt eine weitgehende Übereinstimmung mit der des Peptons zeigt, sei nur nebenbei aus theoretischem Interesse erwähnt, da sie wegen ihrer größeren oder geringeren Giftigkeit für unsere Zwecke nicht verwendbar sind.

Wie schon oben erwähnt wurde, kann intravaskuläre Injektion von Gewebssäften, also Thrombokinase, intravaskuläre Gerinnung erzeugen, was leicht zu verstehen ist, da ja die Thrombokinase im kreisenden Blute die anderen Komponenten des Fibrinferments, Thrombogen und Kalksalze, vorfindet. Nun besitzt aber der Organismus die Fähigkeit, der gefahrdrohenden Entstehung von Thrombin im kreisenden Blute zu begegnen (Wooldridge, Groth, Wright). Die Gerinnungen bleiben häufig auf das System der Pfortader beschränkt. Das nach einer solchen Injektion entnommene Blut aber bleibt flüssig oder gerinnt nur sehr langsam — also entgegengesetzte Wirkung, wie im Glase.

Intravaskuläre Thrombose ist leichter beim Kaninchen zu erzielen, als beim Hunde (Wooldridge und Pekelharing). Kohlen-säurereichtum des Blutes begünstigt die Thrombose (Wright). Deswegen sollen auch die Thrombosen sich am häufigsten in dem stark venösen Blute des Pfortadergebietes finden.

Pekelharing und Wright suchten die negative Phase durch die Abspaltung einer Albumose aus dem Gewebsnukleoproteid zu erklären und setzten das ungerinnbare Plasma mit dem Peptonplasma in Analogie. Immerhin würde dann erst der Organismus infolge des Reizes dieser hypothetischen Albumose den gerinnungshemmenden Körper erzeugt haben, ebenso wie nach Peptoninjektion. Doch sind (Wooldridge, Groth) Peptonplasma und Kinaseplasma nicht identisch. Vielmehr gerinnt (Boggs) Kinaseplasma auf Zusatz von Thrombin, während Thrombokinase es im Gegensatz zu Peptonplasma nur sehr schwer zum Gerinnen bringen kann. Das Kinaseplasma scheint demnach Antikinase zu enthalten, wie das Peptonplasma Antithrombin.

Delezenne berichtet noch über eine andere Methode der Erzeugung gerinnungshemmender Antikörper im Organismus. Spritzt man Kaninchen zentrifugierten Lymphocytenbrei aus zerriebenen

Lymphdrüsen vom Hunde intraperitoneal ein, so kann man von ihnen ein Serum gewinnen, das zu 0,4 bis 2 ccm für das Kilogramm Tier injiziert, die Gerinnbarkeit des Blutes für 24 Stunden aufhebt.

Die Erscheinungen der Einwirkung des Organismus auf die Gerinnungsfähigkeit des Blutes sind offenbar ungemein verwickelt. Sicher aber steht das Blut in enger Wechselwirkung zu den parenchymatösen Organen, namentlich der Leber, sicher auch werden im Organismus Antikörper gegen das Fibrinferment oder seine Vorstufen erzeugt. Der Schluß liegt nahe, daß solche Antikörper auch unter normalen Verhältnissen gebildet werden, da ja ein, wenn auch geringer, Reiz durch als Zerfallsprodukte eindringende gerinnungsfördernde Stoffe stets anzunehmen ist.

Alex. Schmidt vermochte aber nicht den Beweis für das Vorhandensein der Antikörper im flüssigen Blut zu erbringen. Doch machte bereits sein Schüler v. z. Mühlen die Erfahrung, daß man das „Kinaseplasma“ durch länger dauernde Dialyse und nachträglichen Zusatz von Kochsalz zum Gerinnen bringen kann. Auch fand Schmidt selbst, daß es gelingt, durch Dialyse dem Blutserum Substanzen zu entziehen, welche die Aktivierung des Metathrombins durch Alkali behindern, Angaben, die von Fuld und Morawitz bestätigt sind.

Conradi gelang es dann, in antiseptisch autolysierten Gewebs-säften, deren Gehalt an Thrombokinase sehr schnell abnimmt, einen gerinnungshemmenden Körper zu finden. Am stärksten wirksam sind die Verdauungsflüssigkeiten von Lymphdrüsen, Ovarien und Hefezellen. Der Antikörper ist hitzebeständig, dialysiert und wird durch Alkohol gefällt. Im Blute konnte er den Körper nicht nachweisen.

Dagegen machen u. a. die Beobachtungen Morawitzs über die schwere Gerinnbarkeit des Oxalat- und Fluoridplasmas auf Zusatz von Serum, die nicht allein auf die gerinnungshemmende Wirkung der Oxalate bezogen werden kann, die Anwesenheit von quantitativ gegen das Thrombin wirkenden Antikörpern auch im Blute sehr wahrscheinlich. —

Al. Schmidts Cytoglobin, das, wie wir sahen, aus Lymphdrüsen gewonnen wird, wirkt ausgesprochen gerinnungshemmend, sowohl intra- wie extravaskulär, und zwar nicht gegen das fertige Thrombin, sondern gegen die zymoplastischen Substanzen, also als Antikinese. Der reine gerinnungshemmende Körper, den wir im kreisenden Blute voraussetzen, scheint es aber nicht zu sein, da es erst in einer Konzentration von 1 Proz. gerinnungshemmend wirkt, bisher auch im Blute nicht hat nachgewiesen werden können.

Ein mir befreundeter Chemiker hat auf meine Veranlassung im

Laboratorium des Herrn Geheimrat Thierfelder Cytoglobin dargestellt. Aus Lebersubstanz vom Rinde waren nur sehr geringe Mengen zu gewinnen, etwas größere aus Lymphdrüsen vom Rind. Die Probe des Präparats verzögerte in einer Konzentration von 1 Proz. die Gerinnung von Blut um $\frac{1}{2}$ Stunde. Zerstörende Wirkung auf die geformten Elemente zeigten sich nicht. Leider kam während der Darstellungsversuche der heiße Sommer heran. Wegen der großen Neigung der Mutterflüssigkeit zum Faulen mußten die Versuche bis zum kommenden Winter vertagt werden. Sobald mir genügende Mengen des Stoffs zu Versuchszwecken zur Verfügung stehen, werde ich seine Wirkungsweise, seine Giftigkeit oder Ungiftigkeit prüfen. Daraus wird sich ergeben, ob das Cytoglobin geeignet ist, um Aderlaßblut für Transfusionszwecke vor Gerinnung zu bewahren.

Als Antikinase wirken zweifellos auch einige Schlangengifte, z. B. das Kobragift (P. Morawitz). Es läßt sich zeigen, daß zwischen dem Kobragift und der Thrombokinase quantitative antagonistische Beziehungen bestehen.

Im Gegensatz zu diesen Giften verspricht ein anderes tierisches Produkt, nämlich das Extrakt der Munddrüsen der medizinischen Blutegel, namentlich in der Form des nach Jacoby dargestellten Hirudins, durch seine sichere gerinnungshemmende Wirkung für die Transfusion Bedeutung zu erlangen.

Das Hirudin ist ein hitzebeständiger, wasserlöslicher Körper, der wahrscheinlich zum Teil durch den Urin unverändert ausgeschieden (Jacoby, Franz), zum andern Teil im Organismus unwirksam gemacht wird (Bodong). Es wirkt intra- wie extravasculär gerinnungshemmend, und zwar suchte schon Haykraft diese Wirkung in einem darin enthaltenen Antithrombin, das sich mit dem Fibrinferment zu einer unwirksamen Verbindung vereinigt oder dieses zerstört. Nach den neueren Untersuchungen von Fuld, Spiro und Morawitz enthält das Hirudin ein annähernd quantitativ wirkendes Antithrombin. Ein Tropfen Blutegelextrakt kann z. B. die Fermentwirkung von zehn Tropfen Blutserum aufheben, nicht aber die von 20 Tropfen.

Nach Pekelharing beruht aber die gerinnungshemmende Wirkung des Blutegelextrakts noch darauf, daß dieses den Austritt der Thrombokinase aus den geformten Elementen hindert. Vielleicht hängt das damit zusammen, daß das Blutegelextrakt die geformten Elemente auffallend gut konserviert. Demgemäß läßt sich im Hirudinplasma das durch Kälte fällbare Nukleoproteid, das Zymogen des Fibrinferments, nicht nachweisen. Zerstört man aber die ge-

formten Elemente in dem nicht gerinnenden Hirudinblut durch Zusatz von Wasser, so tritt das Zymogen in das Plasma über und es erfolgt Gerinnung. Das zellfreie Hirudinplasma dagegen gerinnt zum Unterschied von Peptonplasma weder auf Zusatz von Essigsäure, noch auch bei Verdünnen mit Wasser. Die Kalksalze werden durch das Hirudin nicht gebunden.

Bei Zusatz geringer Mengen von Gewebssaft, von Thrombokinase (besonders untersucht von Morawitz) gerinnt das Hirudinplasma zuweilen sehr schnell, zuweilen bleibt es auf Zusatz sehr großer Mengen flüssig.

Die verschiedene Wirkung beruht auf dem Vorhandensein eines geringeren oder größeren Überschusses an Hirudin. Bodong prüfte die Wirkung des nach längerem Stehen des Hirudinbluts abzentrifugierten Serums, oder richtiger Plasmas, da ja kein Faserstoff entfernt ist, auf frisches Blut: bei berechnetem Überschuß von 0,1 mg Hirudin auf jedes ccm frischen Bluts beginnt etwa nach 4 Stunden die Gerinnung, bei höherem Überschuß tritt keine Gerinnung ein.

Ist also nur ein geringer Überschuß vorhanden, so vermag die zugesetzte Thrombokinase mit dem Thrombogen so viel Ferment zu bilden, daß das Antithrombin vollständig neutralisiert wird. Ist dagegen der Überschuß groß, so kann sich bei dem doch beschränkten Vorrat von Thrombogen nicht so viel Thrombin bilden, um ihn zu paralisieren und Gerinnung hervorzurufen. Das Hirudin scheint hiernach nicht Thrombokinase, sondern nur Thrombin und möglicherweise auch Thrombogen zu neutralisieren.

Der Auffassung Bodongs, daß durch das Hirudin das Fibrinogen verändert werde, stehen die Ergebnisse aller anderen Untersucher entgegen.

Eine Immunität gegen Hirudin konnte von Ledoux nicht erzielt werden, während Contejean und neuerdings Wendelstadt Immunisierung beobachteten.

Bosc und Delezenne fanden Hirudinblut auffallend widerstandsfähig gegen die Wirkung von Fäulnisregnern und nehmen als Ursache dieser Erscheinung Abgabe von Abwehrstoffen aus den Leukocyten ins Plasma an.

Das nach Jacobys und Franz's Verfahren in verbesserter Weise von E. Sachße & Co. in Leipzig dargestellte Hirudin hemmt außerordentlich sicher die Gerinnung. Von dem von ihnen abgegebenen vollwertigen Präparat vermögen 0,8 mg 5—6 ccm Kaninchenblut ungeronnen zu erhalten. Für das Hundeblut ergaben meine Versuche etwa die gleichen Werte.

Bodong hat hirudinisierte Blutproben von 2—4 ccm mit je einem Tropfen folgender Substanzen, bezw. deren Lösung in Wasser versetzt: Äther, Alkohol, Chloroform, Amylnitrat, essigsäure Tonerde, Chlorcalcium, chlorsaures Kali, Kalkwasser, Antipyrin, Gerbsäure, 0,2 proz. Gelatine, destilliertes Wasser, Essigsäure, Ferrocyankalium, Ammoniak, Sublimat, einem kleinen Thymolkristall. Niemals bildete sich wirkliche Gerinnung. Auch Zusatz von Fremdkörpern, wie Tierhaaren, Kork, Sand usw., blieb erfolglos, ebenso von Gewebsstücken, Sekreten, Blutgerinnseln, geringen Mengen von Gewebssaft.

Das Durchleiten von Sauerstoff oder von Kohlensäure blieb ebenfalls ohne Einfluß, was für unsere Zwecke von großer Bedeutung ist. Diese große Sicherheit der gerinnungshemmenden Wirkung macht das Hirudin besonders geeignet zu Transfusionsversuchen, da außerdem sich im Experiment keinerlei schädliche Nebenwirkungen gezeigt haben. Bodong hat Kaninchen 50 mg Hirudin für das Kilogramm Tier intravenös eingespritzt, während $\frac{2}{5}$ dieser Gabe völlig genügt, um die gesamte Blutmenge extravaskulär für lange Zeit und intravaskulär für mehrere Stunden ungerinnbar zu machen, ohne daß man, abgesehen von der Einwirkung der Fesselung, irgendeinen nennenswerten Einfluß auf Zirkulation und Respiration bemerken kann. Ein Kaninchen von 2050 g Gewicht, das nach Einspritzung von 150 mg Hirudin in 2 ccm Kochsalzlösung in die Schenkelvene schnell losgebunden wurde, zeigte keine Beeinflussung der Atmung, auch keinerlei sonstige Veränderungen in seinem Befinden. Das gleiche Ergebnis hatte Jacoby bei einem Kaninchen, das zwei Tage lang unter Hirudinwirkung gehalten wurde.

Der Harn blieb nach Hirudininjektion stets eiweißfrei.

Ich suchte die Wirkung des transfundierten Hirudinbluts zu prüfen und fand ebenfalls keine Einwirkung auf Zirkulation und Respiration, keine Schädigung der Nieren und des Befindens der Tiere.

Versuch 45. Einem Hunde von 8000 g Gewicht, also etwa 615 g Blutmenge, der 0,1 g Morphinum erhalten hat, entzog ich von 2 20' bis 2 23' dreimal je 100 g Blut aus der Art. femor. und transfundierte in die Vena jugul. jedesmal sofort 90 g Blut eines anderen Hundes, das durch 15 mg Hirudin in 10 ccm Kochsalzlösung flüssig erhalten war. 2 23' tiefe Atmung, leichte Unruhe. Sonst keinerlei Störung. (Vgl. Kurve 2).

Da ich kein Blut mehr zur Verfügung hatte, goß ich 2 38' 30" noch 30 ccm Kochsalzlösung mit 45 mg Hirudin ein.

Der Blutdruck und Puls zeigt keine nennenswerten Veränderungen.

Der Hund, dem die Hälfte seiner Blutmenge durch anderes ersetzt war und der genügend Hirudin erhalten hatte, um seine gesamte Blutmenge in vitro flüssig zu erhalten, war in den nächsten Tagen völlig wohl, fraß, lief umher. Im Harn kein Eiweiß, kein Hämoglobin nachweisbar.

Ob bei den Wiederbelebungsversuchen das Hirudinblut z. B. dem Peptonblut gleichwertig ist, werden wir weiter unten zu erwägen haben.

Daß das im Organismus strömende Blut im Verlauf einiger Stunden die Gerinnungsunfähigkeit wieder einbüßt, kann für meine Zwecke nicht als ein Nachteil angesehen werden, da ein Umschlag ins Gegenteil, das Entstehen gefährlicher intravaskulärer Gerinnung, sich niemals gezeigt hat: wir wollen das ganze durch Aderlaß gewonnene Blut ja nur so lange flüssig erhalten, bis es durch Zirkulation in dem Gefäßsystem wieder unter die normalen Bedingungen gesetzt ist.

Der Wiedereintritt der Gerinnbarkeit kann auf Ausscheiden des Hirudins oder auf Ersatz der durch dasselbe neutralisierten Substanzen seitens des Organismus beruhen. Daß ein Teil des eingespritzten Hirudins, wahrscheinlich der nach Neutralisierung des Thrombins bleibende Überschuß, unverändert durch den Harn ausgeschieden wird, ist von Bodong durch die gerinnungshemmende Kraft des Harns der hirudinisierten Tiere (im Gegensatz zum normalen Harn) erwiesen. Wir müssen annehmen, daß das Blut bei der Durchströmung der Organe die durch die nicht wieder erscheinende Hirudinmenge neutralisierten Substanzen, also hauptsächlich das Thrombogen, wieder gewinnt. Welche Organe es liefern, ist noch nicht klargestellt.

Es ist a priori nicht wahrscheinlich, daß der vorübergehende Mangel an Thrombogen im Blut, dessen Vorrat überhaupt wechselnd zu sein scheint, eine wesentliche Schädigung bedeutet, die mit dem Fehlen des Fibrinogens zu vergleichen wäre.

Vielmehr muß die Neutralisierung des aus Thrombogen und Thrombokinase gebildeten Thrombins durch das Hirudin lediglich als eine Steigerung der fortwährend im strömenden Blut stattfindenden Unwirksammachung des durch den Zerfall geformter Elemente, wenn auch in geringer Menge, entstehenden Fibrinferments darstellen.

Doch können darüber sichere Aufschlüsse erst durch weitere Erfahrungen und Untersuchungen gewonnen werden.

Die Wirkung des salzsauren Histons Lilienfelds scheint der des Hirudins ähnlich zu sein. Nach Lilienfeld bleibt nach Ein-

führung von wässriger neutraler Histonlösung in den Kreislauf des Hundes das aus der Ader gelassene Blut permanent flüssig. Fängt man Blut in Histonlösung auf, so verliert es gleichfalls vollständig seine Gerinnungsfähigkeit. — Bei der mikroskopischen Untersuchung des Histonblutes, welches durch die Injektion einer Histonlösung in die V. jugul. des Hundes und Aderlaß aus der Carotis gewonnen wurde, zeigte sich die merkwürdige Erscheinung, daß die Leukocyten noch 24 Stunden nach dem Aderlaß wohl erhalten sind und bei Zimmertemperatur lebhaft amöboide Bewegungen ausführen, daß ferner die Plättchen besser erhalten sind, als durch irgendein anderes Konservierungsmittel (rund, homogen, nicht klebrig). Die roten Blutkörperchen endlich sind ebenfalls gut erhalten. „Das Histonblut ist also in allen seinen Elementen das Bild des normalen lebenden Bluts.“

Das Histonblut mußte demnach geradezu ideal sein als Ersatz für verlorenes Blut, falls dem Histon als solchem keine Giftwirkungen auf irgendwelche Organe innewohnen. Leider sind die im Laboratorium des Herrn Geheimrat Thierfelder unternommenen Versuche, nach Lilienfelds Angaben Histon aus Thymusdrüsen zu gewinnen, bis jetzt ohne Erfolg geblieben. Auch aus dem in der Sammlung vorhandenen Nukleohiston Lilienfelds konnte kein Histon abgespalten werden.

Das Urteil über die Verwendbarkeit des Histonbluts bleibt also in der Schwebe.

Bisher hat sich mir für Tierversuche als brauchbar erwiesen:

1. in gewissen Grenzen defibriniertes Blut, dem aber namentlich für Transfusion beim Menschen und besonders die zentripetale, arterielle Transfusion die erheblichen, oben ausgeführten Bedenken entgegenstehen;

2. in ausgezeichnete Weise Peptonblut, das aber wegen der Gefährlichkeit der Peptonisierung für den Blutspender vom Menschen nicht zu erlangen ist.

Als sicher extravaskulär flüssig zu erhaltendes Blut, wie es für eine etwaige Verwendung beim Menschen allein in Frage kommen kann, wurde endlich 3. das Hirudinblut erprobt. Gewisse Bedenken lassen sich auch gegen dieses geltend machen, obwohl bei den Versuchen weder physiologisch noch anatomisch bestimmte schädliche Nebenwirkungen nachweisbar waren. Es scheint so weit brauchbar zu sein, daß man in einem verzweifelten Falle mit seiner Hilfe auch beim Menschen den Versuch einer Wiederbelebung wagen dürfte.

Für die ferneren Bestrebungen, ein physiologisches, unschädliches, auch *in vitro* wirksames Antithrombin zu gewinnen, weist die Kenntnis des flüssigen Pepton- und Kinasebluts auf die Darstellung des bei denselben wirksamen Prinzips hin. Delezenne hat einen ähnlichen Weg bereits betreten, indem er durch Einspritzung von Lymphocytenbrei, also im wesentlichen Thrombokinese, ein wirksames gerinnungshemmendes Serum gewann.

Dem gleichen Ziel müssen wir zustreben, wenn sich vielleicht auch noch andere Wege bieten werden.

Die zweite hauptsächliche Gefahr, die bei der früher meist geübten intravenösen Transfusion droht, beruht auf Überdehnung des rechten Herzens und der großen Venen und auf Rückstauung des venösen Bluts nach den nervösen Zentralorganen. Landois und später Maydl haben diese Verhältnisse genauer studiert. Ich selbst fand verschiedentlich nach reichlicher intravenöser Infusion und Transfusion das strotzend gefüllte und gedehnte Herz unmittelbar nach dem Tode reaktionslos auf starke mechanische Reize, wie Kneifen, Kratzen, Stechen. Die Reizbarkeit kehrte wieder, sobald durch einen Schnitt das Herz entleert war.

Anämie, venöse Hyperämie und Erstickung schaffen in gleicher Weise der Medulla obl. ein venöses Blut und erregen dadurch die lebenswichtigen Zentren, das vasomotorische Zentrum, das die sämtlichen Gefäßmuskeln innerviert, das Atmungszentrum und das Herzhemmungszentrum, die allerdings ungleich erregbar sind sowohl für die minimalen Reize, als auch für die höchsten Reizgrenzen. Das vasomotorische Zentrum befindet sich schon im fötalen Leben, also bei möglicher Arterialisierung des Medullabluts, in dauernder Erregung, das Atmungszentrum ist erst vom Augenblick der Geburt an infolge der verminderten arteriellen Beschaffenheit des Bluts dauernd intermittierend erregt, das Herzhemmungszentrum endlich erst bei drohender Erstickung in heftiger Erregung. Die dadurch bewirkte Unterdrückung der Herzschläge verhindert, daß das in den Lungen nicht mehr genügend dekarbonisierte Blut zum verlängerten Mark getrieben werde und die Reizung bis zur Überreizung und Lähmung steigere (Landois).

Bei stürmischer intravenöser Transfusion stürzt nun das Blut schnell in das schon geschwächte Herz, dessen Kraft zur völligen Entleerung in die Lungenarterie nicht mehr ausreicht, das nunmehr überdehnt und gelähmt werden kann. Das Blut staut sich also im rechten Herzen und den Hohlvenen und hindert den Abfluß des stark venösen Bluts aus den nervösen Zentralorganen. Asphyxie

und plötzlicher Tod kann die Folge sein. Denn für die durch ungenügenden Kreislauf nur noch in *vita minima* existierenden Nervenzentren kann selbst eine kurzdauernde völlige Stauung des venösen Bluts verderblich werden. Auch bei vorsichtiger intravenöser und sogar bei der zentrifugalen arteriellen Transfusion Hüters kann sich das Blut, wenn die Herzkraft daniederliegt, im rechten Vorhof stauen, wenn auch viel langsamer, kann also schließlich zu den gleichen Störungen führen.

Erwähnen möchte ich noch, daß wie Prätorius und Adam für das Säugetierherz nachgewiesen haben, nur von einer begrenzten, etwa zwischen den Mündungen der beiden Hohlvenen gelegenen Stelle des rechten Vorhofs aus Wärme und Kälte die Tätigkeit des ganzen Herzens beeinflusst. Es erscheint demnach möglich, daß die meist doch nicht ganz normale Temperatur des Transfusionsbluts an dieser sofort von ihm berührten Stelle eine ungünstige Einwirkung ausübt.

Ganz anders die zentripetale arterielle Transfusion! Sie füllt zuerst den *Bulbus aortae*, schließt die Semilunarklappen, durchströmt die *Art. coronariae* und regt bald das Herz zu kräftigen Schlägen an. Gleichzeitig strömt das sauerstoffhaltige Blut durch die Carotiden und die *Art. vertebr.* zu den Nervenzentren, verdrängt das kohlen säurehaltige Blut und erweckt die durch Kohlensäurevergiftung bis zur Lähmung überreizten Zentren zu neuem Leben. Nur, wenn der Durchströmungsreiz aufs Herz wirkungslos bleibt, würde allmählich dennoch eine Überfüllung des rechten Herzens, in dem sich das aus den Venen abfließende Blut sammelt, eintreten. Dann kömmt eben jedes Hilfsmittel zu spät.

Da ich auf die Bluttransfusion hatte zurückgreifen müssen, begann ich meine weiteren Versuche mit der Wiederbelebung verbluteter Tiere, nicht mit Chloroform vergifteter.

Über den Wert und die Notwendigkeit des Blutersatzes durch Blut sind im Laufe der Zeit die widersprechendsten Anschauungen verfochten worden.

Während schon Timothy Clark die Indikation aufstellte, plötzlich verloren gegangenes Blut durch Transfusion zu ersetzen, während Jones Blundell, der zuerst die Spritze benutzte, Prévost und Dumas, Dieffenbach, Panum, Landois übereinstimmend fanden, daß durch Verblutung dem Tode nahe gebrachte Tiere durch Transfusion ganzen oder defibrinierten Bluts am Leben erhalten werden können, wurde von anderen Forschern z. B. Hayem bestritten, daß die transfundierten Blutkörper lebend blieben, wurde

von Siegel und Quincke betont, daß die Zahl der Blutkörperchen sehr stark sinken könne, ohne daß das Leben gefährdet, ja das Wohlbefinden erheblich beeinträchtigt würde, wurde von v. Ott die Ansicht ausgesprochen, daß die eigentliche Gefahr der Verblutung nicht in der Abnahme der roten Blutkörperchen, sondern in der bald entstehenden Hydrämie, der Verarmung des Bluts an gelösten Eiweißkörpern herrühre. Der ganz vereinzelt dastehende Versuch v. Otts, bei einem Hunde 98,7 Proz. des Bluts durch Pferdeblutserum zu ersetzen, und denselben 2 $\frac{1}{2}$ Monate gesund zu erhalten, kann keine allgemeine Geltung beanspruchen. Prévost und Dumas konnten den Tod durch Einspritzung von Serum nicht abwenden, und mit ihnen stehen die Urteile der späteren Untersucher in Einklang.

Panum konnte die ganze Blutmasse eines Tieres, wenigstens bis auf 3 vom Tausend, durch gequirktes Blut eines anderen Tieres verdrängen und ersetzen, ohne daß die normalen Funktionen des Organismus dadurch wesentlich gestört wurden. Das Tier überlebte und blieb gesund.

Landois u. a. haben gleiche Ergebnisse erzielt. Ich selbst habe das Gefäßsystem nach Entblutung noch mit Kochsalzlösung gleich der doppelten Blutmenge¹⁾ durchgespült, und trotzdem den Hund wiederbelebt und für Tage und Wochen am Leben und gesund erhalten, ohne daß Hämoglobinurie aufgetreten wäre.

Daß kein rascher Zerfall der roten Blutkörperchen eintritt, lehren auch die Versuche Landois', der nach Einspritzung vorher abgetöteter roter Blutkörperchen schnell die Rötung des Blutplasmas durch frei gewordenes Hämoglobin beobachten konnte, aber nach Transfusion lebenden, auch defibrinierten gleichartigen Bluts das Plasma ganz frei von Hämoglobin bleiben sah.

Exakte Zählungen der roten Blutkörperchen, die ich zur Kontrolle vorzunehmen beabsichtigte, fand ich schon von Vierordt, Hünerfauth, Lyon, Buntzen, v. Ott, dann von Siegel und Maydl ausgeführt, von letzteren: 1. nach Entblutung, 2. nach Entblutung mit folgender Kochsalzinfusion, 3. nach Entblutung mit sofortiger Transfusion defibrinierten Bluts.

1) Ich nehme nach Ranke an die Blutmenge

des Menschen	auf 1/13	des Körpergewichts
„ Hundes	„ 1/13	„ „
„ Kaninchens	„ 1/18	„ „
der Katze	„ 1/21,4	„ „

Die wichtigsten Ergebnisse sind folgende:

I. Bei einfacher Blutentziehung.

1. Der Abfall der Blutkörperzahl ist nach $\frac{2}{3}$ Blutung intensiver und länger andauernd, als nach $\frac{1}{2}$ Blutung. 2. Nach $\frac{2}{3}$ Blutung wird die konstante Normalzahl in 30 Tagen wieder erreicht, nach Lyon bei Blutung von 4,5 Proz. des Körpergewichts nach 22—35 Tagen. 3. Die Oligocythämie ist also Folge des natürlichen Regenerationsprozesses, ebenso die parallel verlaufende Hydrämie.

Hünerfauth¹⁾ fand nach Blutung von 4,05 bis 4,27 Proz. Körpergewichts, also etwa der halben Blutmenge das Minimum der Blutkörperzahl zwischen dem 1. und 9. Tage. Am 14. bis 22. Tage Rückkehr zur Norm.

Lyon²⁾ zählte oft und stets vor der Mahlzeit, fand die Abnahme am größten zwischen dem 2. und 6. Tage, die Norm wieder zwischen dem 22. und 35. Tage. Die Blutung betrug 4,5 Proz. Körpergewichts, also 58 Proz. der Blutmenge.

4. Bei wiederholten Blutungen Gewöhnung des Organismus, ausgiebigere Regenerationstätigkeit.

5. Die Abnahme und Zunahme der Blutkörperzahl und des Körpergewichts halten ziemlich gleichen Schritt.

Also: je nach der Raschheit, mit der die Blutmenge durch Einströmen des in den Geweben befindlichen, eiweißreichen Plasmas in die Gefäße ersetzt wird, früher oder später Abnahme des Prozentgehalts an roten Blutkörpern. Letztere wird vielleicht durch einen rascheren Zerfall der noch vorhandenen Blutzellen vergrößert, analog der Verfettung der Organe. Vergl. vermehrte Harnstoffausscheidung und Abnahme des Körpergewichts.

II. Bei Blutung mit Ersatz durch Kochsalzlösung.

1. In Übereinstimmung mit v. Ott das Minimum der Blutkörperzahl als Ausdruck der stärksten Blutverdünnung am 5. bis 11. Tage, v. Ott am 4. bis 9. Tage.

2. Die größte Verdünnung nicht unmittelbar nach der Infusion, sondern nach mehreren Tagen, nachdem entweder noch mehr Flüssigkeit in das Gefäße eingeströmt war, oder infolge des Blutungsinsults ein Zerfall der Blutkörperchen stattgefunden hatte.

[Ich muß diese Behauptung in ihrem 1. Teile bestreiten: denn unmittelbar nach der Infusion wird das Blut, wie ich mich überzeugt habe und wie es ja natürlich ist, wenn die entleerte Blutmenge völlig durch die Kochsalzlösung ersetzt wird, in der Tat ganz wäbrig. Aber die Harnausscheidung wird auch so sehr gesteigert, daß man am Schluß des Versuchs die Harnblase zum Platzen mit wäbrigem Urin gefüllt findet. Also wird anscheinend die Kochsalzlösung sehr schnell wieder ausgeschieden, so daß die Konzentration des Blutes zunächst wieder steigt, seine Menge abnimmt und erst allmählich wieder durch Einströmen des Plasmas unter Eintritt der Hydrämie und Oligocythämie sich vermehrt. Danach würde die Wirkung der Infusion eine schnell vorübergehende sein. Verf.]

1) Hünerfauth, Virch. Arch., Bd. 76, S. 310.

2) Lyon, Virch. Arch., Bd. 84, S. 207.

3. Die Abnahme des Körpergewichts zeigt konstanten Parallelismus mit der Blutverdünnung, bez. der Oligocythämie.

4. Blutregeneration am 30. Tage, nach v. Ott am 16. bis 51. Tage.

5. Der Verlauf der Oligocythämie und Hydrämie ohne oder mit der Kochsalzinfusion gleich.

6. Die Intensität der Abnahme der Blutkörperzahl nach Entleerung von $\frac{2}{3}$ bis $\frac{1}{2}$ Blutmenge mit oder ohne Kochsalzinfusion ist die gleiche.

7. Wiederholte Blutungen mit stets folgender Kochsalzinfusion sind ganz identisch mit wiederholter Blutung ohne Ersatz.

III. Blutung mit folgender Transfusion von defibriniertem Blut.

1. Erst die Zählungen etliche Stunden nach der Transfusion geben verläßlichen Aufschluß über das Verhältnis der rechten Blutkörperzahl.

2. Nach jeder Bluttransfusion eklatante Vermehrung der roten Blutzellen

z. B. Versuch 3 von 3,370 bis 5,190

„ 43 „ 3,325 bis 4,435 bei

chronischer Anämie (Blutung vor 3 bis 5 Tagen).

3. In diesen Fällen schloß sich an die Zunahme der roten Blutkörperzahl eine kontinuierliche progrediente Vermehrung derselben an.

4. Viermal Transfusion bei akuter Anämie (unmittelbar nach vorhergegangener Blutung). In 2 Fällen wurde die ursprüngliche Zahl nahezu erreicht, in einem überschritten, da die Blutkörperzahl des transfundierten Blutes höher war.

5. In Versuch 2 wurde bei der zweiten Blutung der Verlust durch das minderwertige Blut chronisch anämischer Tiere ersetzt. Entsprechend am nächsten Tage nur 5,250.

6. Nach Bluttransfusion hält sich die Blutkörperzahl auf einer Höhe nur wenig unter der Norm.

7. Die Norm wird nach Transfusion in unverhältnismäßig kurzer Zeit erreicht.

8. Ähnliches Verhältnis bez. der Doppelblutungen.

Jac. Worm-Müller (Transfusion und Plethora; Christ. 1875) konnte durch Einspritzung von defibriniertem Blut derselben Spezies nicht nur momentan, sondern für längere Zeit, z. B. für einen Monat, die Zahl der Blutkörper vermehren. Nur in einem Falle von Vermehrung der Blutmenge um 28 Proz. fiel die am 2. Tage noch auf 7,953 vermehrte Blutkörperzahl schon bis zum 8. Tage auf 5,615.

Hayem (Leçons sur les modif. du sang; Paris 1882) sah nach sofortiger Retransfusion des entzogenen und defibrinierten Blutes vorübergehende Erhöhung der Blutkörperzahl, dann Absinken bis auf 3,6 und 3,4 Mill.

Bei Transfusion zur normalen Blutmenge war die Erhöhung länger dauernd, aber auch vorübergehend.

Bei Transfusion bei Oligocythämie nach 1 Tag, 9 Tagen und 1 Monat vorhergegangener Blutung nie Verminderung.

Hayem schließt: Die Transfusion eigenen defibrinierten Blutes hat gegen akute Anämie keinen Wert. Die Transfusion fremden Blutes bei chronisch anämischen Tieren regt den Regenerationsprozeß an.

Die Schlüsse Hayems erscheinen paradox. — v. Ott beobachtete nach

Transfusion eine Abnahme, wenn sich auch die Blutkörperzahl weit über der Zahl nach Kochsalzinfusion hielt.

Aus dem einen Versuch Worm-Müllers und manchen v. Otts geht hervor, daß nicht alle Transfusionen gut ablaufen.

Immerhin ist auch in den minder günstigen Hayems und v. Otts der wohlthätige Einfluß der Transfusion offenbar im Vergleich zu Blutung ohne Ersatz oder mit Kochsalzinfusion.

(v. Otts Tiere litten anscheinend an Eiterungen.)

Am entschiedensten sprechen Maydls Versuche gegen die Deutung Hayems und ich darf wohl annehmen, auch die meinigen.

Demnach dürfte als Tatsache anzusehen sein, daß das flüssige Gewebe des Blutes ebenso transplantiert werden kann, wie z. B. Epidermislappchen, daß es weiter lebt und daß es die Funktion, dem Organismus Sauerstoff und Nährstoff zuzuführen, aus demselben die Kohlensäure und die Abfallstoffe abzuführen, an Stelle des verloren gegangenen Blutes übernimmt und erfüllt. Vielleicht ist die Lebensdauer des transfundierten Blutes kürzer als die des normalen eigenen; doch ist zu erwarten, daß das ganze möglichst wenig physikalisch und chemisch veränderte dem normalen näher kommen wird. Bis jetzt habe ich die anfänglich beabsichtigten Bl.-K.-Zählungen bei derartigen Versuchen noch nicht ausgeführt, da ich die schon vorliegenden Beobachtungen von Siegel und Maydl fand.

Ist aber, entgegen den Beobachtungen von Siegel, Quincke und v. Ott, eine Transplantation des Blutes, vor allem der geformten Elemente überhaupt notwendig?

Nach Goltz¹⁾ bedingen wesentlich mechanische Mißverhältnisse den Verblutungstod. „Wie durch eine Paralyse der Vasomotoren kann durch Entleerung einer größeren Blutmenge das Gefäßsystem eines Organismus für seinen Inhalt relativ zu groß werden, d. h. es ist nicht mehr, wenigstens nicht momentan, in manchen Fällen überhaupt nicht imstande, sich vermöge der Elastizität der Wände oder Kontraktion der glatten Muskulatur dem verringerten Inhalte anzupassen, so daß letzterer von den Wandungen keinen Druck mehr zu erleiden hat und nicht mehr kontinuierlich in die großen Venen getrieben wird. Das Herz arbeitet wie eine leere Pumpe, es kontrahiert sich, schafft aber kein Blut in die Aorta, oder der Spannungszuwachs der Aorta ist so gering, daß er nur in der Nähe des Herzens wahrnehmbar ist. Die kleinen und mittleren Arter. sind pulslos. In den meisten Fällen übt die Anämie des vasomotorischen Zentrums resp. die Schwägerung des dasselbe durch-

1) Goltz, Virch. Arch., Bd. 29, S. 374.

strömenden Blutes mit Kohlensäure und anderen reizenden Stoffwechselprodukten einen Reiz aus, nach dem sich die Gefäße kontrahieren und dem Inhalte anpassen, wodurch die Gefahr vorüber ist.

Nach den Versuchen Tappeiners an Kaninchen paßt sich das Gefäßsystem einem Verluste zu 3 Proz. des K.-G. so weit an, daß der zum Leben notwendige Druck (ca. 50 mm Hg) erhalten bleibt. Der Druck strebt nach dem Aderlasse aus dem Stande, auf den er durch die plötzliche Entleerung der Aorta herabgegangen, einer neuen höheren Gleichgewichtslage zu, die über der das Leben bedrohenden Grenze liegt. Diese Abkommodationsfähigkeit verliert das Gefäßsystem durch die Durchschneidung des Halsmarks, durch die Unterbrechung also der hauptsächlichlichen Bahnen, auf denen die Impulse des vasomotorischen Zentrums zu den Gefäßen gelangen. Ein 10 bis 15 ccm betragender Blutverlust tötet ein so gelähmtes Kaninchen.

Worm-Müller experimentierte an Hunden. Nach ihm kann sich der Blutdruck nach einer Verminderung um 1,5—2,5 Proz. K.-G. und nach einer Vermehrung um 1,5 bis 2,5 Proz. K.-G. sehr rasch wieder ausgleichen. Dies sind die Grenzen des mittleren „Territoriums“ (Füllungsgrades) des Gefäßsystems, unterhalb derselben Zeichen der Anämie und Verblutungskrämpfe, oberhalb derselben Brechbewegungen und Erbrechen. Bei entbluteten Tieren darf man indessen, das lehren Maydls und auch meine Versuche, dem Gefäßsystem keine die Norm allzusehr übersteigende Blutmengen einverleiben. Sonst drohen Störungen der Herzaktion, die, wie es nach neueren Versuchen scheint, bei Zuführung dünner Lösungen, z. B. Kochsalz, geringer, bei höherer Viskosität der zugeführten Flüssigkeit größer sind, und Ruptur von Gefäßen besonders in der Bauchhöhle.

Auf der Goltzschen Entdeckung beruhen die von Goltz, Ponfick, Kronecker und Sander, Schwarz, Bischoff u. v. a. aus inaugurierten Bestrebungen, das verloren gegangene Blut durch eine indifferente Flüssigkeit, durch Salzlösungen zu ersetzen. Sie sollen das Gefäßsystem füllen und der Herzpumpe ermöglichen, die Blutreste wieder in Zirkulation zu bringen.

Die belebende Wirkung der Kochsalzinfusion ist auch bei verbluteten Tieren unverkennbar. Auf meinen Kurven von verbluteten Tieren sieht man, wie selbst, wenn fast die ganze Blutmenge schon entleert und bei immer fortgesetztem Ausströmen der ganz dünnen wäßrigen Blutflüssigkeit der Ausschlag des Schreibers immer kleiner wird, ja ganz aufhört, unter wiederholter venöser Kochsalzinfusion der Herzschlag kräftig wiederkehrt, der Blutdruck steigt, auch neue

Atemzüge einsetzen. Aber die Belebung geht vorüber, das Tier ist dem Tode geweiht. Maydl und Schramm stellten fest, daß die Kochsalzinfusion wohl bei nicht bedingungslos tödlichen Blutungen den Kollaps zu heben vermag, daß aber bei wirklich tödlichen Blutungen — und das sind beim Hunde Blutungen über 5,4 Proz. K.-G., beim Kaninchen über 3 Proz. K.-G. — der Wert der Kochsalzinfusion gleich Null ist, während sie bei diesen mehr als $\frac{2}{3}$ der Blutmenge betragenden Blutverlusten durch Transfusion defibrinierten Blutes von 8 Tieren 3 dauernd und 1 für $2\frac{1}{2}$ Tage am Leben erhalten konnten. Die Zirkulationsstörung ist nicht das einzige entscheidende Moment für das Eintreten des Verblutungstodes. Derselbe kann eintreten bei sonst noch genügender Blutmenge durch Anämisierung der Nervenzentra allein mit den daraus sich ergebenden Folgen, er tritt unweigerlich ein durch den Defekt normal vorhandener Blutbestandteile, Eiweißlösung und ganz besonders der Blutzellen. Der durch das Fehlen der letzteren bedingte Mangel an Sauerstoff tötet die nervösen Zentralorgane, tötet das Herz und die übrigen Organe.

Daher versuchte Küttner, die zur Infusion benutzten Salzlösungen mit Sauerstoff zu sättigen. So könnte man beim Menschen durch Infusion von 3 Liter sauerstoffgesättigter Kochsalzlösung dem Blute 60 ccm Sauerstoff zuführen, eine Menge, die gewiß analog den Beobachtungen bei der Durchströmung des Herzens in dem kritischen Augenblick nach dem Blutverlust auf Herz und Nervensystem in bedeutungsvoller Weise anregend wirken wird. Ein Freiwerden des Gases hält er für ausgeschlossen, da der Sauerstoff von der Flüssigkeit einfach absorbiert ist. Dem kann ich nicht beistimmen. wenigstens bei der von mir angewandten zentripetaleu arteriellen Durchströmung unter Sauerstoffdruck. Hier sah ich in den Coronararterien zahlreiche kleine Gasbläschen.

Küttner hat auch versucht, dem durch die Anämie auch nach genügender Kochsalzinfusion bestehen bleibenden Sauerstoffmangel dadurch abzuhefen, daß er die sorgfältig gegen Abkühlung geschützten Versuchstiere für mindestens 3 Stunden unter einer Glasglocke in reine Sauerstoffatmosphäre brachte. So gelang es, Kaninchen zu retten, denen bis 3,5 Proz. des Körpergewichts Blut entzogen war. Damit ist bewiesen, daß es bei Tieren durch einfachen Flüssigkeitsersatz des entzogenen Blutes kombiniert mit anhaltender Zufuhr reinen Sauerstoffs durch die Luftwege bei ausreichender Erwärmung möglich ist, den kritischen Zeitpunkt nach der Verblutung zu überwinden und das Leben so lange hinzuhalten, bis die zur dauernden Rettung notwendige Blutregeneration stattgefunden hat.“

Letzteres erscheint zweifelhaft, da, wie wir gesehen haben, die Blutregeneration viel langsamer vor sich geht. Immerhin wäre das Verfahren, vielleicht mit Benutzung des Brauerschen Überdruckapparats, beim Menschen mit zu verwerten, obgleich von ihm allein wohl kaum Erfolg zu erwarten ist.

Holoeotschiner (Über hämorrhagische Dyspnoe, Arch. f. Anat. u. Phys., Physiol. Abt., Jahrg. 1886, Suppl.-Bd. S. 232—246) hat bei Kaninchen die Wirkungen der Verblutung auf die Atmung studiert. Er unterscheidet 3 Stadien:

1. pneumatorektische Dyspnoe = Zunahme der Inspirationsanstrengung, der Tiefe der Inspiration,

2. hypokinetische Dyspnoe. Die Atemzüge werden frequenter und flacher,

3. synkoptische Atemform, den unmittelbaren Vorläufer des Todes. Seltene, zuweilen noch ziemlich tiefe Inspirationen, dann immer seltener und flacher. Kurz vor dem Tode flackert manchmal die Atemtätigkeit kurz auf.

Auch beim Hunde wurde, wenn man eine mit Luft gefüllte Gummibirne mit der Mareyschen Kapsel verband, die hypokinetische und die synkoptische Form gut registriert. Ebenso fand ich bei meinen Versuchen diese Formen ziemlich deutlich ausgesprochen. — Bei nicht narkotisierten Tieren zeigen sich im Anfang oft unregelmäßige Schwankungen der Atmung.

Schon Feis (Virch. Arch., Bd. 138, 1894, S. 75) hatte bei seinen Versuchen den Blutdruck und Puls mittels des Gad-Cowlschen Blutdruckschreibers, den auch ich bei den meisten Experimenten benutzt habe, aufgezeichnet.

Man erkennt an der Verblutungskurve folgendes:

Blutdruck ganz kurze Zeit unverändert, häufig Vermehrung der Pulsfrequenz. Deutliche respiratorische Blutdruckschwankungen. — Sinken des Blutdrucks; zuweilen kurze Zeit die einzelnen Pulse größer, dann in der Größe schnell abnehmend und wechselnd; respiratorische Schwankungen noch zu erkennen. — Pulse kleiner, stark wechselnd mit der Inspiration, bald auch Frequenz geringer. Blutdruck sehr stark gesunken. — Dann werden die Ausschläge flacher und spärlicher, bis nur noch ganz geringe Erhebungen das Bestehen einer äußerst schwachen Herztätigkeit anzeigen. Dieser Zustand kann ziemlich lange, mehrere Minuten, andauern. Feis glaubt, daß noch Erholung möglich sei, wenn auf der Kurve keine Pulse mehr sichtbar sind. Er hält das Aufhören der Respiration für das sicherere Zeichen der Gefahr.

Ich bin, um jeden Zweifel auszuschließen, daß die Entblutung wirklich tödlich war, sehr viel weiter gegangen: ich habe, wenn die Blutung aufhörte, der Blutdruckschreiber den Blutdruck als ganz minimal kennzeichnete, und wenn die Pulserhebungen schwanden, solange die Herztätigkeit durch wiederholte venöse Kochsalzinfusionen angeregt, bis kaum noch rot gefärbtes Wasser aus der Arterie ablief, und bis die Kochsalzinfusion wirkungslos blieb. Die Reflexe waren erloschen, die Sensibilität geschwunden, Blasen- und Mastdarm-Sphinkter erschlafft, also alle Zeichen des Verblutungstodes vorhanden. Dann erst habe ich die Tiere durch zentripetale arterielle Transfusion wiederbelebt.

Die Versuchsanordnung war in den weitaus meisten Fällen folgende: in die eine Art. femor. kam die Kanüle zur Entblutung, in die andere die mit Magn. Sulf.-Lösung gefüllte Kanüle für den Gadschen Blutdruckschreiber. Die Umlaufszeit der 50 cm Umfang haltenden Trommel wurde meist gemessen, so daß sich aus dem Verhältnis eines bestimmten Abschnitts der Abszissenachse zu 50 cm die betreffende Zeit ergibt. Dieselbe ist gleich dem Quotienten aus dem Produkt der Abszissenlänge mit der Umlaufszeit und dem Gesamtumfang der Trommel. In das zentrale Ende einer Carotis wurde eine Kanüle eingebunden, die zuerst mit zur Entblutung, dann zur zentripetalen arteriellen Transfusion diente. Eine Vena jugul. ext. wurde meist mit 2 Kanülen, einer zentralwärts einer peripher gerichteten armiert, so daß venöse Transfusion und Aderlaß möglich war.

Zur venösen Infusion und Transfusion benutzte ich eine einfache Bürette von 100 ccm Inhalt, zur zentripetal-arteriellen Transfusion eine dem Brodieschen Durchströmungsapparat nachgebaute Vorrichtung. Sie besteht im wesentlichen aus einer kugelförmigen Glasflasche für das Blut mit der Ausflußöffnung, die durch einen Schlauch mit der Carotis verbunden wurde, am unteren Pol. Durch den verkorkten Hals tauchte ein kurzes Rohr, das zu einem offenen Quecksilbermanometer führt, und ein längeres verschiebliches, das mit dem verstellbaren Ventil der Sauerstoffbombe in Verbindung steht und wenn es bis auf den Boden der Flasche eingeschoben ist, zur Sättigung der Durchströmungsflüssigkeit mit Sauerstoff, wenn hochgezogen, zur Erzeugung des zur arteriellen Durchströmung erforderlichen Sauerstoffdruckes in der Flasche oberhalb der Flüssigkeit benutzt wird. Dann kann mit dieser kein Sauerstoff in die Gefäße getrieben werden, nur muß das Transfusionsrohr, ehe die Flasche bis zum Grunde entleert ist, verschlossen werden. Ein

drittes mit einem Drehhahn versehenes Rohr, das den Stöpsel durchbohrt, um während der Mischung der Flüssigkeit mit Sauerstoff Luft und überschüssigen Sauerstoff hinwegzuführen, wird während der Transfusion geschlossen. Nur, bevor es in den Apparat kam, habe ich das Blut oder die Durchströmungsflüssigkeit gegen Abkühlung geschützt.

Nach Volkmann schwankt der normale Seitendruck in der Aorta des Hundes zwischen 130 und 180 mm Hg, beim Kaninchen zwischen 100 und 130 mm Hg, beim Pferd zwischen 150 und 200 mm Hg. Für den Menschen kann man ihn annähernd als zwischen 130 und 150 mm Hg schwankend betrachten, Werte, die jenen sehr nahe kommen, die von Faivre (1850) bei Amputationen von Gliedmaßen direkt an der Art. femor. und Art. brachialis gemessen wurden. — Für eine genügende arterielle Durchströmung bin ich bei meinen Versuchen an Hunden mit einem Druck von 110—140 mm Hg in der Flasche ausgekommen.

Namentlich im Anfang sind mir manche Versuche durch Einschweben von Gerinnseln, durch Eintritt von Luft oder Sauerstoff in die Gefäße oder durch sonstige Mängel der Anordnung mißglückt. Über diese unterlasse ich die Berichterstattung, die übrigen gebe ich kurz mit den laufenden Nummern, wie ich sie unternahm, dazu wenigstens eine Anzahl wichtiger Blutdruckskurven.¹⁾

Prüfung der Peptonwirkung.

Versuch 1. Einem mit Morphinum und Chloroform betäubten Hunde von 5 kg wird 1,5 g Witte-Pepton, gelöst in 100 g Kochsalzlösung, in die r. Vena jug. ext., infundiert. Die nach einigen Minuten entnommenen Blutproben gerinnen nicht im Verlaufe von Stunden, während die vor der Infusion entnommenen Proben nach 7—9 Minuten geronnen.

Auch auf Zusatz von 30—40 Tropfen Katzenblut zu der 30—40 ccm betragenden Probe keine Gerinnung.

Der Hund ist nach der Entfernung vom Brett, auf dem er mehrere Stunden lag, ziemlich munter. Urin ist nicht zu gewinnen.

Am nächsten Tage ist der Hund wohl, hat gefressen. — Urin ist nicht zu gewinnen.

Wiederbelebungsversuche nach Entblutung.

Versuch 2. 4800 g schwerer junger Hund.

11 49' Beginn der Entblutung. Das Blut läuft zu 20 ccm einer 0,5 proz. Lösung von Natr. oxalic. in Leitungswasser.

11 52' Retransfusion von 75 ccm Oxalblut. Schneller Tod.

1) Wegen der Schwierigkeit der Vervielfältigung erscheinen die Kurven erst in der nächsten Nummer dieser Zeitschrift.

Versuche mit Peptonblut.

Versuch 5. 24. VII. Hund von 6000 g. Blutmenge also 462 g.

Auf venöse Injektion von 1,8 g Witte-Pepton, gelöst in 100 ccm Kochsalzlösung, starke Steigerung der Pulsfrequenz, die allmählich zur Norm zurückkehrt. Das Blut gerinnt nicht.

12 57' Beginn der Entblutung. 450 ccm entleert (also weit über $\frac{3}{4}$ der Blutmenge).

Retransfusion, beendet 1 15'.

Der Hund ist wohl.

Auch in den nächsten Tagen springt der Hund munter umher, frißt gut. Nur ist er bissig geworden. — Der Harn gibt weder Eiweiß- noch Hämoglobinreaktion.

Versuch 6. 6. XII. 1907. A. Gelber Hund von 20 kg empfängt zur Peptonisierung 6 g Witte-Pepton in 200 ccm Kochsalzlösung.

6. XII. B. Schwarzer Hund von 6500 g, also 500 g Blutmenge. Beginn der Entblutung 2 17', durchgeführt bis nichts mehr tropft und die Atmung aufhörte. 175 ccm laufen ab.

Transfusion von 230 ccm Peptonblut des gelben Hundes, beendet 2 30'.

Atmung und Puls anscheinend normal.

7. XII. Im katheterisierten hellen, klaren Urin kein Eiweiß, kein Hämoglobin. — Kot normal. — Der Hund ist wohl.

Der peptonisierte gelbe Hund dagegen ist gestorben, ohne daß die Todesursache aufgedeckt wurde.

11. XII. Der schwarze Hund B ist völlig munter. Gewicht 6000 g.

Versuch 7. 13. XII. A. Hund von 12500 g erhält 3,75 g Pepton.

1 45' aus der Carotis 300 ccm Blut entleert, das nach einiger Zeit Gerinnsel bildet.

Schwarzer Hund B von 8000 g Gewicht, also 610 g Blutmenge.

1 37' Beginn der Entblutung.

1 43' Blutung nur noch tropfenweise.

1 45' Infusion von 100 ccm Kochsalzlösung usw.

Bis 1 59' im ganzen 600 ccm Kochsalzlösung infundiert, während die Entblutung fortgesetzt wird. Herzschlag stark verlangsamt, Blutdruck sehr gering. Im ganzen 830 ccm entleert.

Von 2 1' an venöse Transfusion des Peptonblutes. Als 260 ccm eingelaufen sind, starke Gerinnung im Rest. Daher Schluß der Transfusion.

2 15' Ende der Kurve. Blutdruck, Puls und Atmung nahezu normal.

14. XII. Das Tier ist in der Nacht gestorben.

Sektion: Keine nachweisbaren Thrombosen und Embolien in Lungen, Milz, Leber, Darm; Blase leer.

Rechtes Herz mit frischen weichen Blutgerinnseln gefüllt, linkes leer.

Versuch 8. 18. XII. Hund A des vorigen Versuchs. Gewicht jetzt 11 50) g, also Blutmenge 885 g.

11 52'. 4 g Pepton in 150 ccm Kochsalz (9 Proz.) gelöst und infundiert. — Das Blut gerinnt schneller als normal, wird daher defibriniert. Mit Hilfe von venöser Kochsalzinfusion (200 ccm) werden mehr als 600 ccm defibrinierten Blutes aus der Arterie gewonnen.

Hund B von 6000 g Gewicht, also 462 g Blutmenge.

1 5' Beginn der Entblutung. Blutdruck sinkt, Pulsausschlag stark vergrößert, Atemschwankungen sehr deutlich. Allmähliche Verkleinerung der

Pulse und weiteres Sinken des Blutdrucks. Auf langsame Kochsalzinfusion von 200 ccm zuerst Steigerung des Blutdrucks und mächtige Pulsausschläge, bis unter fortgesetzter Entblutung der Druck fast auf Null sinkt, Pulserhebungen sehr selten und kaum noch sichtbar sind. 500 ccm sind abgeflossen.

Auf Transfusion von 200 ccm defibrinierten Peptonbluts allmähliche Steigerung zuerst der Pulswelle, dann der Pulsfrequenz und des Blutdrucks. Auch die Atmung kehrt wieder.

1 15' wieder 100 ccm Blut entzogen, Blutdruck etwas gesunken. Wieder Transfusion von 100 ccm Blut. Steigerung des Blutdrucks.

1 18' wieder 100 ccm Blut entzogen. Sofort starkes Sinken des Blutdrucks und schwere Dyspnoe.

1 23' Transfusion von 100 ccm Blut. Hebung des Blutdrucks.

1 28' wieder 100 ccm Blut entzogen. Starke Dyspnoe. Nach Schluß der Carotis steigt der Blutdruck.

1 30' Transfusion von 200 ccm Blut.

1 37' Transfusion beendet, Blutdruck und Puls nahezu normal. Der Hund atmet ruhig.

Im ganzen sind 800 ccm Blut entleert und 600 ccm Blut + 200 ccm Kochsalzlösung transfundiert.

In den nächsten Tagen ist der Hund munter, springt umher. — Im Harn kein Eiweiß, kein Hämoglobin.

Am 27. XII. während der Ferien ist der Hund eingegangen.

Versuch 9. 17. I. 1908. Schwarzer Hund A. Gewicht 12 kg, erhält 4,5 g Pepton in 150 ccm Kochsalzlösung. Auf die Injektion geringfügige Krämpfe, starkes Erbrechen, schwere Dyspnoe. Allmähliche Besserung. Entleerung von 330 g arteriellen Blutes, das völlig flüssig bleibt. — Der Hund geht nach einiger Zeit ein.

Weißer Hund B. Gewicht 8500 g, also Blutmenge: 654 g.

Beginn der Entblutung aus der l. Art. femor. 1 45'. Als das Blut nur noch tropfenweise abfließt, plötzlich Stillstand der Atmung und ganz geringe Herzaktion, krampfartige Streckung des Körpers, Abgang von Kot.

Infusion von Kochsalzlösung in d. l. Ven. jugul. Bald wird der Puls wieder besser. Die Entblutung wird fortgeführt, bis starke Verlangsamung des sehr klein gewordenen Pulses eintritt, dann vorübergehend unterbrochen; einige Male hatte sich auch die Kanüle mit Gerinnseln verstopft. Der Puls wird unter wiederholter Kochsalzinfusion besser. — Da die Kanüle der Femor. sich so verstopft hat, daß es nicht gelingt, sie wieder frei zu machen, wird die Entblutung aus der Carotis fortgesetzt. Im ganzen 1350 ccm entleert, während 1100 ccm Kochsalzlösung infundiert sind. Schließlich wird der schon längst geringe, kaum durch Gefühl und Auskultation nachweisbare Herzschlag ganz langsam und hört nach einigen wenigen ganz schwachen Schlägen völlig auf. —

Nun zentripetale, arterielle Transfusion des flüssigen Pepton-blutes vom Hunde A in die Carotis unter 50—90 mm Hg Druck aus der Sauerstoffbombe. Nach kurzer Zeit beginnt das Herz erst leise zu schlagen, dann immer besser. Einige Thoraxkompressionen werden hinzugefügt, dann auch Beginn der spontanen Atmung.

Bald ist Herzschlag und Atmung anscheinend normal. — Nachdem ca. 350 ccm Blut mit geringem Kochsalzzusatz transfundiert sind, wird der Druck in der Carotis so stark, daß trotz Steigerung des Sauerstoffdruckes nichts mehr einströmt. Daher werden noch etwa 150 ccm defibrinierten eigenen Blutes mit 50 ccm Kochsalzlösung in die Ven. jugul. ext. transfundiert. Der Hund hatte also nahezu die gesamte entzogene Blutmenge ersetzt erhalten, außerdem noch einen Überschuß von Kochsalzlösung in den Gefäßen. Das Transfusionsblut war während der Operation sehr kühl geworden. —

Der Blutdruck war inzwischen so stark geworden, daß plötzlich unbemerkt das Gerinnsel aus der Femoralis-Kanüle ausgestoßen wurde, und der Hund etwa 50 ccm Blut verlor. —

Der Herzschlag nahm dann einen Typus an, daß periodisch auf 6—7 an Intensität zunehmender und wieder abnehmender Herzschläge immer ein Herzstillstand folgte. — Der Hund wurde nach Versorgung der Blutgefäße warm in Holzwolle verpackt. —

Abends 8 Uhr: Er hat sich erholt, sitzt munter auf seinem Lager.

21. I. Hund völlig wohl. Urin frei von Eiweiß und Hämoglobin. — Eine Pulskurve war leider nicht angelegt. —

Versuch 10. 23. I. 1908. Hund A von 12 kg Gewicht erhält 4,5 g Pepton in die V. jugul. 12 5'.

12 12' 100 ccm Blut entleert, die gerinnen, also verloren gehen.

Dann weitere 480 ccm entleert, die defibriniert werden, aber nur sehr wenig geronnenes Fibrin geben. — Der Hund erhält schon während der Entblutung 400 ccm Kochsalzlösung in die Vene.

Schwarzer Hund B von 7000 g, also Blutmenge 540 g.

Blutdruckschreibung aus der r. Art. femor.

Entblutung aus der l. Art. femor. Die l. V. jugul. wird zur Kochsalzdurchspülung, die l. Art. carot. zur arteriellen Transfusion benutzt.

1 5' Beginn der Entblutung, zuerst tropfweise, dann bald im Strahl. — Nach Entleerung von 230 ccm Stillstand der Atmung Infusion von 400 ccm Kochsalz und Unterbrechung der Blutung. Dann Fortsetzung und Kochsalzinfusion 100+100. Entblutung auch aus der Carotis. Spärliche terminale Atemzüge.

Wieder Kochsalzinfusion bis 80 ccm. Als auch jedes Tropfen

aus den beiden Arterien aufgehört hat, als die Atmung längst, der Herzschlag seit einigen Minuten zum Stillstand gekommen ist, arterielle Transfusion unter 40—50 mm Hg Druck. Allmählich kehrt der Puls, bald auch die Atmung wieder, die tief, langsam, dyspnoisch wird. Nachdem 300 ccm Blut transfundiert sind, Unterbrechung; als die arterielle Transfusion fortgesetzt werden soll, gelingt sie auch bei über 50 mm Hg gesteigertem Druck nicht mehr. Daher noch venöse Transfusion von 100+100+80 ccm Blut. — Blutdruck normal. Nach Schluß der Transfusion ist Puls und Atmung regelmäßig, der Pulsausschlag aber kleiner als vor der Verblutung und der Puls etwas langsamer. —

Abgang von flüssigem Kot. —

1 47' wird der Hund losgeschnallt und in Holzwolle gelagert.

24. I. Der Hund ist in der Nacht eingegangen. Der Fang zeigt Blutspuren.

Sektion: In der Bauchhöhle viel flüssiges Blut, Darminhalt blutig. — In den unteren Leberfurchen dicke Blutgerinnsel. Eine Quelle der Blutung nicht gefunden.

Rechter oberer und unterer Lungenlappen blutig infiltriert. — Im rechten Herzen großes Blutgerinnsel, im linken kleines.

Der der Blase entnommene Urin enthält etwas Eiweiß, kein Hämoglobin.

Die anfängliche Blutmenge des Hundes betrug ungefähr 540 g. — Dazu kamen

Kochsalzlösung	680 ccm
und defibrin. Blut	580 ccm
zusammen	1260 ccm
entzogen wurden im ganzen	880 ccm
Überschuß	380 ccm

Also war das Gefäßsystem mit 380 ccm Flüssigkeit überladen, d. i. mehr als $\frac{2}{3}$ der Blutmenge. Dadurch, sowie durch die Verwendung defibrinierten Blutes, ist wohl der Blutaustritt in Lungen und Darm, sowie die Blutung in die Bauchhöhle zu erklären.

Charakteristisch für das Stadium dicht vor dem Tode ist das Auftreten der sehr langsamen kleinen Pulse. — Erstaunlich ist die Wiederkehr des Pulses und der Atmung trotz der Überfüllung der großen Venen und des rechten Herzens.

Versuch 11. (Kurve 1.) 4. II. 1908. Hund A erhält 3 g Pepton, gelöst in 100 ccm Kochsalzlösung, in eine Vena mesaraica. Das Tier geht bald zugrunde.

Hund B wird entblutet unter wiederholter Kochsalzinfusion, auch

noch nach Aufhören des Pulses. Erst 4 Minuten später arterielle Transfusion, die wegen ungenügender Menge des flüssigen Peptonbluts und Sauerstoffeintritt in die Arterie unterbrochen wird. Nur für kurze Zeit Wiederkehr langsamer Herzschläge.

Versuch 12. 7. II. 1908. Dogge A von 20 kg erhält 7 g Pepton. Das Blut gerinnt trotzdem, wird daher defibriniert. Entzogen 350 ccm.

Grauer langhaariger Hund B von 12 kg. Blutmenge 923. Beginn der Entblutung 1 41'. 280 ccm werden defibriniert und dem vom Hunde A gewonnenen Blute zugesetzt. Unter Kochsalzinfusion von 1400 ccm werden aus Femor. und Carot. im ganzen 280 + 1180 ccm entleert, bis 2 4' nach längerem Atemstillstand auch die letzte Spur des Herzschlages geschwunden ist. — 2 6' wird die zentripetale arterielle Transfusion eingeleitet, zuerst unter dem geringen Druck von 10 mm Hg, da der Apparat nicht funktioniert. Nach einigen Minuten beginnt das Herz erst schwach, dann in normaler Stärke zu schlagen, ohne daß der Blutdruck sich wesentlich hebt und die Atmung wiederkehrt. Nach einigen Minuten allmähliches Aufhören des Herzschlags.

Wieder war das Venensystem und das rechte Herz mit Flüssigkeit stark überfüllt. Außerdem kommt für das Mißlingen der Wiederbelebung des Atemzentrums wohl besonders in Betracht die über 23 Minuten hingezogene mangelhafte Durchströmung der nervösen Zentralorgane mit fast blutfreier Kochsalzlösung. Außer dem Atemzentrum blieb auch das Blutdruckzentrum gelähmt.

Versuche mit defibriniertem Blut.

Versuch 13. 13. II. 1908. Graue Wolfspitzhündin von 14 kg. Blutmenge 1077 g.

Von 12 5' bis 12 36' Entblutung aus der Femor. und Carotis unter Kochsalzinfusion von 1000 ccm, bis Atmung und Puls völlig aufgehört hat. Das Blut wird defibriniert. — 12 38' arterielle Retransfusion unter Druck von 70—100 mm Hg. Im ganzen 1310 ccm transfundiert. Schluß 12 49'.

Vorübergehend gute Herzaktion. Die Atmung stellt sich nicht wieder her.

Sektion: Rechts Herz strotzend gefüllt. — Harnblase ebenfalls strotzend mit einer großen Menge dünnen hellen Harns gefüllt.

Offenbar war wiederum das Venensystem überfüllt, das rechte Herz zu sehr gedehnt; zudem das Atemzentrum durch den langen Blut- bez. Sauerstoffmangel zu sehr geschädigt, als daß es sich hätte erholen können.

Versuch 14. (Kurve 3). 20. II. 1908. Weißer Boxer von 9800 g. Blutmenge 754 g. Versuchsanordnung wie bisher; nur wird an die Transfusion ein Aderlaß aus der V. jugul. angeschlossen.

12 39' Beginn der Entblutung. Mit Unterbrechung 600 ccm reines Blut entleert; starke Dyspnoe.

Kochsalz 100. Zittern, tiefe Atmung. Kochsalz 100. Atempause, dann 2 Atemzüge. Nach langer Pause ein tiefer Atemzug. Kochsalz 50. Noch immer Atmung. Entblutung auch aus der Carotis.

Nach völligem Aufhören des Herzschlags und der Atmung 12 55' arter. Retransfusion des defibrinierten Blutes unter 80—90 mm Druck. Herzschlag kehrt wieder. — Unterbrechung, nachdem etwa 320 ccm eingelaufen. Wieder arterielle Transfusion 320 ccm. Aderlaß. Bald 1. Atemzug. Unterbrechung. — Wieder arterielle Transfusion von 200 ccm. Jetzt 1 6' dringt das Blut aus der Arterie in den Apparat zurück. — Wegen der außerordentlich starken Blutdruckschwankungen bei der Atmung wieder Aderlaß. Die Schwankungen werden geringer, die Atmung schneller.

1 13' 5" sind 260 ccm durch den Aderlaß entleert. Langsame venöse Transfusion von 75 ccm Blut. Der Hund wird mit normaler Herzaktion, normalem Blutdruck und normaler Atmung in Holz- wolle gelagert.

Versuche mit Hirudinblut.

Versuch 36. 23. VI. 1908. Versuch mit dem eigenen Hirudinblut, mißglückt, da die zu früh eingebundene Carotis-Kanüle sich fest mit einem Gerinnsel verstopft hatte, und da in die schnell frei gelegte andere Carotis Sauerstoff eintrat.

Versuch 37. 26. VI. 1908. Versuch mit dem eigenen Hirudinblut. 1 17' Entblutung. 1 23' arterielle Transfusion. Wegen zu hohen Drucks tritt Sauerstoff in die Carotis. Der wieder einsetzende Herzschlag auffallend langsam, die Atmung ruckweise, dyspnoisch. 1 40' Aufhören des Herzschlags. Hund tot.

Sektion: Herz ganz schlaff, mit flüssigem, lufthaltigem Blut gefüllt. — Nirgends Blutungen oder Embolien.

Der eingedrungene freie Sauerstoff hinderte also nicht die Anregung der Herztätigkeit und der Atmung; aber das Herz arbeitete sich bei der Kompression des elastischen Gases zu Tode.

Versuch 38. 3000 g schwerer Hund. Blutmenge 230 g. — Das Blut wird aufgefangen in 100 g Kochsalzlösung mit 40 mg Hirudin. — 1 48' Beginn der Entblutung. 2 Uhr: Der Hund hat in drei Absätzen 150 ccm Kochsalzlösung bekommen. Entblutung langsam. Atmung noch regelmäßig. 2 0' 30". Krampfhafter Streckung. Atmung langsam und dyspnoisch. Herzschlag langsam bei niedrigem Blutdruck. 2 2' Atmung und Puls vorübergehend etwas besser, dann starke Dyspnoe und Pulsverlangsamung.

2 3' 35". Der Hund streckt sich krampfhaft. Atmung tief, dyspnoisch. — Bald Aufhören des Pulses und der Atmung.

2 6' 30". Zentripetale arterielle Transfusion. Druck 100 mm. Eingeschickt Blut und Kochsalzlösung zusammen 400 ccm. Aderlaß im ganzen 150 ccm. Der Blutdruck steigt, der Herzschlag wird für einige Minuten

gut, läßt dann wieder nach, während nur wenige spontane Atemzüge einsetzen.

2 12' 30". Schluß.

Der Versuch war anscheinend fehlerlos durchgeführt. Vermutlich gelingt die Wiederbelebung des Atemzentrums nicht, wenn die Periode der Vita minima zu lange gewährt hat.

Versuch 39. 3. VII. 1908. 2 16' Entblutung anfänglich schnell, nachdem der Blutdruck stark gesunken, die Pulswellen kaum sichtbar geworden sind, sehr langsam. Cheyne-Stokessches Atmen. — Durch 5malige Kochsalzinfusion von je 100 ccm wird der Herzschlag immer wieder angeregt.

2 45'. Atmung und Puls haben ganz aufgehört.

2 46' 30". Zentripetale arterielle Transfusion des eigenen Hirudinbluts unter 100 mm Druck. Das Blut läuft sehr langsam ein, der Blutdruck steigt nur wenig.

2 48' Herzschlag kurze Zeit kräftig und schnell, wird aber sofort wieder langsam. Ganz oberflächliche Atmung. 2 54' 30" Schluß.

Sektion: Keine Embolien in den Lungen. Die Thymusdrüse aber zeigt kleine blaurote Herde.

Offenbar teilweise Verstopfung der Kanüle.

Versuch 40. 10. VII. Hündin von 4000 g. 1 10' Entleerung des Bluts zu 100 g Kochsalzlösung mit 50 mg Hirudin. 5malige Kochsalzinfusion von je 100 ccm, die letzte, nachdem Atmung und Puls aufgehört haben, ohne jede Wirkung.

Dann 1 24' 35" zentripetale arterielle Transfusion bei 120 mm Hg Druck. Sie gelingt nicht, da die Carotis verstopft ist.

1 26' Beginn der Transfusion.

Nur einige wenige Herzschläge. — Auch künstliche Atmung durch Thoraxkompression erfolglos, obgleich sie deutliche Pulswellen erzeugt.

1 33' Schluß.

Sektion: Blutung in der Bauchhöhle, ohne daß eine Quelle gefunden wird. Rechtes Herz prall gespannt.

Wieder war das Venensystem und das rechte Herz nach Aufhören des Herzschlags stark angefüllt. — Die Blutung in der Bauchhöhle scheint durch künstliche Atmung hervorgerufen oder doch befördert zu werden.

Versuch 41. (Kurve 4.) 14. VII. Hund von 5000 g. Blutmenge 385 g. Das entzogene Blut wird aufgefangen in 150 ccm Kochsalzlösung mit 60 mg Hirudin (vgl. Kurve 4), auf der alle Einzelheiten sichtbar sind.

Der Herzschlag kehrt kräftig wieder. Auch geringe periodische Blutdruckschwankungen sind in der Kurve sichtbar, aber am Tier waren keine Atemzüge bemerkbar (Traube-Heringsche Wellen?). Nach mehreren Minuten hört das Herz wieder zu schlagen auf. Die transfundierte Menge betrug 320 + 150, der Überschuß war durch Aderlaß entfernt.

Sektion: Rechtes Herz prall mit flüssigem Blut gefüllt. Lungen, Thymusdrüse, Bauchhöhle ohne sichtbare Veränderungen.

Der Versuch war fehlerlos durchgeführt, auch das Venensystem nicht durch Infusion überfüllt. Der Grund des Mißlingens bleibt unklar. Möglicherweise ist doch eine schädliche Hirudinwirkung zu beschuldigen.

Versuch 42. (Kurve 5). 17. VII. Hündin von 5000 g. Blutmenge 385 g.

1 30' 10" Beginn der Entblutung aus der Femoralis. Das Blut wird aufgefangen in 100 g Kochsalzlösung mit 50—60 mg Hirudin.

1' 31" Schreien und Stöhnen. Forcierte Atmung.

1 31' 20" Kochsalz 100 g.

1 33' 40" Kochsalz 100 g.

1 34' 50" Atmung ruhig.

1' 36" vereinzelte tiefe agonale Atemzüge. Entzogen 400 ccm.

1 36' 30" Herz und Atmung stehen völlig still.

1 37' 40" zentripetale arterielle Transfusion unter 80 mm, später 100 mm Hg-Druck. Schnelle Wiederkehr des Herzschlags, bald auch sehr tiefer Atemzüge und Steigerung des Blutdrucks bis zur Norm.

Wegen der allzu tiefen Atmung Aderlaß. — Als plötzlich der Kork vom Apparat abfliegt, sinkt der Blutdruck für einen Augenblick. — Bald wird Respiration und Puls normal, Blutdruck ein wenig niedriger als vor der Entblutung.

Auf die Bepinselung der Wunden mit Jodtinktur reagiert das Tier mit Zappeln und Stöhnen. Als es losgeschnallt ist, bewegt es sofort die Beine und den Kopf und stöhnt.

In der Nacht Exitus.

Sektion: Viel blutig-seröses Exsudat in der l. Pleurahöhle, blutige Infiltration des l. unteren und mittleren Lungenlappens. Geringes fast rein seröses Exsudat in der r. Pleurahöhle. — Tod an Pneumonie und Pleuritis.

Dieser Versuch dürfte als voll gelungen anzusprechen sein. Die Lungenentzündung wird allerdings eine Folge der Abkühlung oder einer Infektion bei der Operation gewesen sein.

Versuch 44. (Kurve 6). 25. VII. 1908. Gelber Hund B. von 5700 g erhält 0,1 Morphium. Blutmenge 440 g.

Entzogen werden ihm 350 ccm Blut, also 6,14 Proz. Körpergewichts, worauf Puls und Atmung völlig aufhören.

Dann zentripetale arterielle Transfusion von 220 ccm Hirudinblut des anderen Hundes A. mit reichlich 100 ccm Kochsalzlösung.

Schnelle Rückkehr des Herzschlags und der Atmung, die anfänglich dyspnoisch ist.

Als der Hund abgeschnallt wird, reagiert er auf Kneifen, dreht und hebt den Kopf, öffnet die Augen. — Atmung und Puls völlig normal.

Der Hund ist trotzdem in der Nacht vom 25. VII. zum 26. VII. gestorben.

Die Sektion zeigt nichts Abnormes.

Die Blase enthält 60 ccm hellgelben, etwas trüben Urins ohne Eiweiß und Hämoglobin, der mikroskopisch Sargdeckel-Kristalle enthält.

Versuch 45. Hund A. war der zur Prüfung der Hirudinwirkung verwandte, der schon oben erwähnt ist. (Kurve 2).

Der Versuch 44 entspricht Verhältnissen, wie sie in der Praxis vorkommen können, wenngleich ein Blutverlust von 6,14 Proz. Körpergewichts kolossal ist, die Wiederbelebung gelang schnell und vollkommen, und doch ging das Tier zugrunde und zwar, ohne daß krankhafte anatomische Veränderungen gefunden wären. Allerdings wirkte auf dasselbe auch nach Ausgleich eines Verlustes von $3\frac{5}{4}$ der Blutmenge die starke Abkühlung und zwei große sicher nicht aseptische Wunden.

Die intravenöse Transfusion von Blut, das einem anderen peptonisierten Hunde entzogen war, wurde in 3 Fällen angewandt; in einem 4. Falle bekam der Hund das eigene vor der Entblutung durch Peptoneinspritzung ungerinnbar gemachte Blut in die Vena jugul. zurück; in allen 4 Fällen gelang es, die Tiere zur völligen Erholung zu bringen, in 3, sie dauernd am Leben zu erhalten. Aber von diesen Fällen bleibt einer (Vers. 6) unter einer halben Entblutung, hätte also, obwohl entblutet wurde, solange ein Tropfen aus der Arterie abfloß und bis die Atmung aufhörte, nach Maydl und Feis auch ohne Transfusion genesen können. Bei dem zweiten Hunde (Vers. 5), der selbst peptonisiert war, gelang es merkwürdigerweise, bei einer Blutmenge von etwa 460 g, die nur durch die Infusion der Peptonkochsalzlösung um etwa 100 g vermehrt war, 450 ccm, also mehr als $\frac{3}{4}$ selbst der schon verdünnten Blutmenge, zu entleeren, während sonst die peptonisierten Tiere infolge der Lähmung und übermäßigen Anfüllung der Abdominalgefäße nur verhältnismäßig wenig Blut hergeben. Der Hund erhielt die ganze Menge zurück und blieb völlig gesund, also trotz einer Blutentziehung, die weit über die von Maydl festgestellten Grenzen des Erträglichen hinausgeht. In den beiden anderen Versuchen (7 und 8) wurde das Gefäßsystem sogar durch infundierte Kochsalzlösung, die das fast erschöpfte Herz immer wieder anregte, ausgewaschen; doch wurde

zur Transfusion, und zwar beide Male fremden trotz Peptonisierung gerinnenden Bluts geschritten, bevor die letzten kleinen Pulswellen geschwunden waren. Der eine Hund bekam zu dem in den Adern zurückgebliebenen Reste dünnen Kochsalzbluts wegen der Gerinnsehbildung nur weniger als die Hälfte seiner ursprünglichen Blutmenge an Peptonblut zurück — und ging zugrunde, während nach den Blundellschen Beobachtungen doch eine geringere als die verloren gegangene Blutmenge zur Lebensrettung ausreichen sollte. Indessen können bei dem Vorhandensein von Gerinnseln im Transfusionsblute auch andere mechanische Schädlichkeiten noch mitgespielt haben. Das andere Tier erholte sich nach einer der ursprünglichen Blutmenge nahezu entsprechenden Transfusion defibrinierten Peptonbluts vollständig und blieb gesund.

Aus den übrigen Versuchen, in denen die Verblutung und Kochsalzdurchspülung des Gefäßsystems bis zu völligem Erlöschen der sichtbaren Lebenszeichen, des Herzschlags und der Atmung getrieben wurde, geht hervor, daß die arterielle Durchströmung, ohne Fehler durchgeführt, ein nahezu sicher und prompt wirkendes Mittel ist, das Herz des Hundes in der natürlichen Lage und den natürlichen Verhältnissen wieder zum Schlagen zu bringen. Und zwar überdauert die wiederbelebende Wirkung in günstigen Fällen die künstliche Speisung der Kranzarterien: das Herz arbeitete dauernd, sobald eine genügende Füllung des Gefäßsystems mit Blut hergestellt war.

Die Wiederbelebung der nervösen Zentralorgane, insbesondere des Atemzentrums und des Blutdruckzentrums, gelingt nur, wenn die arterielle Durchströmung spätestens wenige Minuten nach dem Herzstillstand einsetzt. In einem Falle (Vers. 41, Kurve 4), traten nach Wiederkehr kräftigen Herzschlags deutliche periodische Blutdruckschwankungen, Traube-Heringsche Wellen, auf, ohne daß die Atmung wieder in Gang gekommen wäre. Das Blutdruckzentrum arbeitet automatisch, rhythmisch, normalerweise parallel mit dem Atemzentrum, aber hier auch, ohne daß letzteres seine Funktion wieder gewonnen hätte.

Der Erfolg bleibt in der Regel aus, wenn durch überreichliche Infusionen oder durch intravenöse Transfusion zu einer Zeit, wo die Herztätigkeit bereits auf ein Minimum gesunken oder sogar ganz erloschen ist, das rechte Herz gedehnt und eine Rückstauung in den großen Venen herbeigeführt ist.

Überfüllung des Blutgefäßsystems scheint von dem dem Tode nahe gebrachten, geschwächten Organismus nur in geringerem Maße

ertragen zu werden als von dem normalen. Es drohen Ermüdung der kaum wieder zur Tätigkeit erweckten Organe, es drohen aber auch rein mechanische Schädigungen, ganz besonders Blutungen in die Bauchhöhle. Ich sah diese in mehreren Fällen auftreten, wo Überfüllung des Blutgefäßsystems und künstliche Atmung — rhythmische Kompression des Thorax — zusammengewirkt und anscheinend Leber- oder Netzgefäße zum Platzen gebracht hatten. Meist war in diesen Fällen auch defibriniertes Blut verwandt worden.

Für den unmittelbaren Erfolg der Wiederbelebung mittels zentripetaler arterieller Transfusion ergab sich beim Hunde kein augenfälliger Unterschied zwischen defibriniertem Blut, Pepton- und Hirudinblut. Bei Verwendung des ersteren war im Versuch 10 außer der Bauchhöhlenblutung Blutaustritt in die Luftwege und den Darm erfolgt, eine Erscheinung, die wohl den Befunden Panums, Landois', Maydls usw. entspricht und entweder auf intravaskuläre Gerinnung, wie Köhler will, oder nach der Deutung Landois auf eingeschwemmte Fibrinstückchen und Bruchstücke zerstörter Blutkörperchen, die den Filter passiert haben, zu beziehen ist.

Ausscheidung von Hämoglobin konnte ich niemals nachweisen, also dürfte ein rascher Zerfall des transfundierten Bluts jedenfalls auszuschließen sein.

Die besten Dauererfolge wurden mit Peptonblut erzielt. Eine verhältnismäßig große Anzahl von Tieren blieb viele Tage und Wochen gesund.

Mindestens eins der mit Hirudinblut wiederbelebten Tiere (Vers. 42) dürfte lediglich infolge vermeidbarer Schädigungen nachträglich zugrunde gegangen sein.

Wiederbelebung durch Chloroform getöteter Hunde.

Zur Narkose und zur Vergiftung mit Chloroform wurde anfangs eine Maske aus Watte benutzt, die Fang und Nase des Hundes dicht umschloß und sehr stark mit Chloroform getränkt wurde. Da auf diese Weise nur schwer Herzstillstand gleichzeitig mit dem Atemstillstand zu erzielen war, vielmehr meist nach Aufhören der Atmung das Herz noch sehr lange weiter schlug, mußten sehr dichte Chloroformdämpfe in die Luftröhre eingeblasen werden. Zu diesem Zwecke wurde über die Watte ein Trichter gestülpt, der mit einem Gebläse verbunden war. Dann wurde aus dem Gebläse schon stark chloroformhaltige Luft durch die mit Chloroform getränkte Watte in die Luftwege des Tieres hineingetrieben.

Zum Schreiben des Pulses und Blutdruckes wurde wie bei den Entblutungsversuchen eine Art. femor. mit dem Gadschen Blutdruckschreiber verbunden.

Eine Vena jugul. ext. wurde mit zwei Kanülen (peripher und zentral) armiert zwecks Aderlasses und Infusion. Zur zentripetalen arteriellen Transfusion bzw. Durchströmung kam wieder eine Kanüle in das zentrale Carotisende; und zwar wurden die Kanülen meist vor Beginn der Narkose schon eingebunden, damit nach Eintritt des Herzstillstandes möglichst schnell die Durchströmung in Gang gesetzt werden konnte.

Zur Kontrolle wurden in einer Anzahl von Versuchen sowohl bei Fortbestehen minimaler Pulswellen nach Aufhören der Atmung, wie nach völligem Herz- und Atemstillstand Wiederbelebungsversuche mit künstlicher Atmung und Herzmassage gemacht. In keinem Falle gelang nach der forcierten Chloroformvergiftung die Wiederbelebung.

Versuch 47. 31. VII. 1908. Venöse Infusion von O-haltiger Kochsalzlösung, venöse Transfusion arteriellen Bluts. Zentripetale arterielle Transfusion.

Einem großen weißen Hunde wurden 200 ccm Blut entzogen und in 100 ccm Kochsalzlösung mit 40 mg Hirudin aufgefangen.

Braunschwarzer Hund von 5800 g, also 450 g Blutmenge, wird ohne Morphinum durch überreichliche Chloroformgaben in etwa 2 Minuten getötet.

Auf Infusion O-haltiger Kochsalzlösung Wiederkehr schwachen langsamen Herzschlags. Auf venöse Transfusion arteriellen Hirudinbluts keine Besserung. Jetzt blieb auch die zentripetale arterielle Transfusion erfolglos.

Sektion: Beide Herzventrikel strotzend mit flüssigem Blut gefüllt.

Offenbar hatte die intravenöse Infusion und Transfusion das gelähmte rechte Herz überdehnt. Auch war, als die arterielle Durchströmung einsetzte, schon zu lange Zeit vergangen.

Versuch 48. 6. VIII. 1908. Derselbe weiße Hund vom 31. VII. (Vgl. Kurve 7). Gewicht ca. 8 kg. Die Kanülen werden ohne Morphinumnarkose eingelegt.

1 27' normale Kurve. 129'50" Beginn der Chloroformierung. Nach gleichzeitig eingetretenem Herz- und Atemstillstand unter 90—120 mm Hg Druck zentripetale arterielle Durchströmung mit warmer Lockescher Flüssigkeit, die mit Sauerstoff gesättigt ist. Das gleichzeitig durch Aderlaß entleerte Blut wird aufgefangen in Hirudinlösung in Lockescher Flüssigkeit, etwa 0,1 bis 0,2 mg Hirudin auf das Kubikzentimeter Blut.

Bald beginnt das Herz zu schlagen und tritt spontane Atmung ein, die aber nach kurzer Zeit wieder aufhört. Auch der Herzschlag wieder minimal.

Zentripetale Transfusion mit dem Aderlaßblut, durch das Sauerstoff hindurchgeleitet war. Wieder schwache Herzaktion. Die Atmung aber stellte sich auch auf rhythmische Thoraxkompression, deren Wirkung an der Pulskurve sichtbar ist, nicht wieder her. Schluß 1 47'.

Sektion: In der Bauchhöhle nichts Abnormes. Lungen lufthaltig, ohne Embolie. Thymusdrüse ebenfalls ohne Infarkte.

Herzmuskel schlaff. Beide Ventrikel stark mit flüssigem Blut gefüllt. In den Coronargefäßen einige Luftblasen. Es gelang also, durch den Strom sauerstoffhaltiger Lockescher Flüssigkeit das Herz und das Atmungszentrum vorübergehend zu beleben. Aber die erregende Wirkung ließ schon während der Durchströmung nach. Die selbsttätige Arbeit des Herzens kam nicht dauernd in Gang.

Möglicherweise hat das Freiwerden von Gas aus der mit Sauerstoff gesättigten Flüssigkeit schädlich gewirkt.

Versuch 43. 21. VII. 1908. Hund von 6800 g wird, nachdem nur die Vena jug. ext. freigelegt war, mit einfacher Maske chloformiert, in der Erwartung, daß, wie gewöhnlich, bei weiter schlagendem Herzen Atemstillstand eintreten würde. Dieser sollte dann durch intravenöse Infusion O-haltiger Kochsalzlösung bekämpft werden. Wider Erwarten plötzlicher Herztod. Intravenöse Infusion wirkungslos.

Schnell wird die Carotis freigelegt und zentripetale Durchströmung mit sauerstoffgesättigter Kochsalzlösung eingeleitet, aber es sind doch reichlich 5 Minuten vergangen. Kein Erfolg, ebensowenig durch die angeschlossene Transfusion des defibrinierten Aderlaßbluts.

Nach meinen Erfahrungen müßte dieses Tier durch sofortige arterielle Transfusion zu beleben gewesen sein.

Zentripetale arterielle Transfusion.

Versuch 16. 26. II. 1908. Hund wird durch starke Dosen Chloroform vergiftet. Der Blutdruck sinkt, die Atmung steht sehr bald still, während das Herz noch etwa 10 Minuten weiter schlägt. Als auch die letzten ganz schwachen Pulswellen aufgehört haben, arterielle Transfusion, die aber keine wesentliche Drucksteigerung mehr und nur ganz geringe Vibrationen des Herzens hervorruft.

Das Tier ist also allmählich erstickt. Die Wiederbelebung der durch Chloroform geschädigten und durch lange Kohlensäurevergiftung getöteten Zentren gelingt nicht.

Versuch 16. 26. II. 1908. Hund von 13 kg mit Wattemaske chloformiert. Selbst durch die größten Chloroformdosen wird nur der Blutdruck stark zum Sinken, die Atmung zum Stillstand gebracht, aber das Herz schlägt weiter — hohe Pulswellen. Künstliche Atmung bei fortgesetzter Chloroformierung. Als die Pulswellen sehr klein geworden sind, Entfernung des Chloroforms und rhythmische Thoraxkompression — ohne Erfolg.

Die schließlich eingeleitete zentripetale arterielle Transfusion ebenfalls erfolglos.

Versuch 17. 3. III. Ähnlicher Verlauf. Atmung steht still, Herz schlägt sehr lange weiter. Die arterielle Transfusion flüssigen Hirudinbluts von einem anderen Hunde bewirkt nur vorübergehend Blutdrucksteigerung und einige schwache Herzschläge.

Versuch 18. Starkes Sinken des Blutdrucks, Atemstillstand, Herz schlägt langsam weiter. Rhythmische Thoraxkompression erfolglos. — Nach völligem Herzstillstand arterielle Transfusion. Nur schwache Herzschläge. Auch künstliche Atmung erfolglos.

Versuch 19. 9. III. Nach längerer Chloroformeinwirkung hört Herzschlag und Atmung auf bei minimalem Blutdruck, sehr bald aber wieder langsame Herzschläge und Blutdrucksteigerung. Erst ganz allmählich hört der Herzschlag auf. Arterielle Transfusion. Nur schwaches Vibrieren des Herzens. Auch Thoraxkompression erfolglos.

Diesen Verlauf, spontanen Beginn schwacher Herzaktion nach kurzem Stillstand, konnte ich öfters beobachten. Da sich dann selbst wenn das Herz noch ein wenig schlug, rhythmische Thoraxkompressionen stets als erfolglos erwiesen hatten, schritt ich schon in diesem Stadium zur arteriellen Transfusion in dem folgenden Versuch:

Versuch 20. (Kurve 8). 13. III. Dem blutspendenden Hunde werden zu 40 mg Hirudin in 10 ccm Kochsalzlösung 290 ccm Blut entzogen.

Graue Hündin von 5 kg, die 0,075 Morphium erhalten hat, wird mit Wattemaske, Trichter und Gebläse übermäßig chloroformiert.

12 9' Beginn der Chlor. 12 11' Atmung hat aufgehört, das Herz schlägt nach kurzem Stillstand wieder ganz schwach. 12 12' zentripetale Transfusion unter 90—100 mm Druck, gleichzeitig Aderlaß.

Bald guter Herzschlag und gleich darauf spontane Atmung. Blutdruck steigt.

12 16' Unterbrechung der Transfusion und des Aderlasses, da Puls, Atmung und Blutdruck normal ist. Der Puls bleibt etwas frequenter als vor der Narkose. 12 23' Schluß.

Die zugeführte Blutmenge betrug etwa 250 ccm, die durch Aderlaß entzogene 150 ccm.

Das Tier ist am nächsten Tage eingegangen. Die Sektion ergab nichts Besonderes.

Versuch 21. 17. III. Chloroform mit dem Gebläse. Kurzdauernde Steigerung des Blutdrucks und der Herzaktion, dann schnelles Sinken. Stillstand des Herzens und der Atmung. Rhythmische Thoraxkompression erfolglos.

Zentripetale arterielle Transfusion mit Hirudinblut. Etwa 2½ Minuten nach dem Herzstillstand. Die Herztätigkeit kommt schwach in Gang, die

Atmung trotz künstlicher Atmung nicht. — Der Aderlaß war nicht früh genug eingeleitet.

Versuch 22. (Kurve 9). 20. III. 1908. Dem Blutspender werden entzogen 380 ccm arterielles Blut zu 140 ccm Kochsalzlösung mit 80 mg Hirudin. Umlaufszeit 17 Min.

Weißer Hund von 6500 g. Blutmenge 500 g. 0,1 g Morphinum.

Beginn der Chloroformnarkose 12 40'. Aussetzen des Pulses und der Atmung 12 41' 5". Zentripetale arterielle Transfusion, 12 42' 5" und Aderlaß. Der Blutdruck steigt mäßig, langsamer Herzschlag. Künstliche Atmung. 12 46' 5" 1. spontaner Atemzug, Puls immer noch sehr langsam.

Wieder arterielle Transfusion. Puls wird besser, Atmung noch langsam. Künstliche Atmung.

12 58' Puls und Atmung normal. Schluß 1 21' 5".

Der Hund ist am nächsten Morgen eingegangen.

Versuch 23. 24. III. 1908. Der schon mehrfach, zuletzt am 20. III., als Blutspender benutzten Dogge werden entzogen 470 ccm Blut zu 60 mg Hirudin in 15 ccm Kochsalzlösung. Das Blut gerinnt, wird daher defibriniert.

Schwarzweißer Hund von 4500 g Gewicht. In vorsichtiger Chloroformnarkose ohne Morphinum werden die Gefäße freigelegt. Nach 22 Minuten übermäßige Chloroformierung, nach weiteren 3 Minuten Stillstand des Herzens und Aufhören der Atmung. — Nach 1 Minute zentripetale arterielle Transfusion. — Der Hund atmet wiederholt schnappend, der Herzschlag kehrt nicht wieder.

Versuch 24. (Kurve 10). 27. III. Einem braunen Teckel als Blutspender werden entzogen 250 ccm Blut zu 37,5 mg Hirudin in 15 ccm Kochsalzlösung.

Umdrehung der Trommel in 18 Min.

Weißer Hund von 3500 g Gewicht. Blutmenge 270 g.

1 10' 5" forcierte Chloroformierung.

1 18' Aufhören des Pulses und der Atmung.

1 18' 45" zentripetale arterielle Transfusion und Aderlaß.

1 20' Puls und Atmung wieder da.

1 25' Atmung beschleunigt, der Hund stöhnt.

1 35' der Hund stöhnt und wirft den Kopf umher.

1 38' Schluß. — Eingelassen sind 250 ccm Blut und 100 ccm Kochsalzlösung. Abgelassen sind 250 ccm.

Der Hund ist in der Nacht eingegangen.

Versuch 25. 15. IV. Forcierte Chloroformierung. Der Puls hört bald auf, es erfolgen noch einige Atemzüge. 2 Minuten und 12 Sekunden nach Aussetzen des Pulses arterielle Transfusion und Aderlaß. Einige Herzschläge und Atemzüge stellen sich ein, doch bald wieder Stillstand.

Auch Durchströmung mit O-haltiger Kochsalzlösung und dann mit defibriertem Aderlaßblut erzeugen nur einige schwache Herzschläge.

Versuch 26. (Kurve 11). 28. IV. Einem Blutspender, der 0,2 g Morphium erhalten hat, werden entzogen 440 ccm Blut zu 200 ccm Kochsalzlösung mit 80 mg Hirudin. Umlaufszeit 9 Min. 20 Sek.

Schwarzer Teckel von 7000 g Gewicht, 540 g Blutmenge. Forcierte Chloroformierung. Wiederholte arterielle Transfusion, zuletzt mit dem defibrierten Aderlaßblut und Kochsalzlösung, künstliche Atmung.

Nach langer Zeit wird Puls und Atmung ziemlich gut. Doch erreicht der Blutdruck nicht die Norm, auch bleibt der Puls unregelmäßig.

Der Hund ist in der Nacht eingegangen.

Sektion: Starke Blutung in die Bauchhöhle, anscheinend aus Netzgefäßen.

Versuch 27. (Kurve 12). 1. V. 1908. Da nur noch etwa 30 mg Hirudin vorhanden, werden dem Blutspender (heute 3. Blutentziehung) nur 155 ccm Blut entzogen zu 100 g Kochsalzlösung mit dem Hirudin.

Schwarzer Hund von 3500 g Gewicht.

2 20' forcierte Chlorof. 2 22' 5" Aufhören des Pulses und der Atmung. 2 23' arterielle Transfusion. Gerinnung im Apparat, so daß trotz hohen Druckes kein Blut mehr einfließt.

Filtrierung des Blutes durch Glaswolle und wieder arterielle Transfusion. — Bemerkenswert die Wiederkehr des Herzschlags nach 7½ Minuten.

Die Atmung war in Gang gekommen, hörte aber 2 33' trotz guter Herzaktion wieder auf, als von neuem zentripetal-arterielle Transfusion gemacht wurde. Nach Unterbrechung der Transfusion sofort wieder spontane Atmung.

2 46' Schluß. Die Atmung ist regelmäßig, aber rasselnd, Puls und Blutdruck normal, wenn auch ein wenig niedriger als vor der Narkose.

Offenbar ist infolge der Gerinnselbildung Embolie eingetreten. Das Tier starb in der Nacht; die Sektion konnte aus äußeren Gründen nicht gemacht werden.

Versuch 28. Forcierte Narkose. Der Herzschlag hört erst ganz allmählich nach 7 Minuten auf, die zentripetale arterielle Transfusion kommt erst nach weiteren 2 Min. 25 Sek. in Gang.

Kein Erfolg.

Versuch 29. Forcierte Chloroformierung.

Nach 3 Min. 6 Sek. Herzstillstand. Als das Chloroform fortgelassen wird, erholt sich der Herzschlag etwas und es treten einzelne Atemzüge auf. Fortgesetzte Einblasung von Chloroform bewirkt 10 $\frac{1}{4}$ Min. nach Beginn der Narkose definitiven Herzstillstand. Die zentripetale arterielle Transfusion blieb erfolglos. Aber es war reichlich Sauerstoff in die Arterie gedrungen.

Sektion. Herz stark durch Gas und Blut ausgedehnt, ist nach der Entleerung mechanisch reizbar.

Versuch 30. (Kurve 13). 20. V. Der blutspendende Hund ist an Pneumonie erkrankt. Er wird durch Entziehung von 460 ccm Blut zu 80 mg Hirudin in 100 ccm Kochsalzlösung getötet. — Terrier von 3800 g. Blutmenge 300 g.

1 53' 40" Beginn der Chloroformierung.

2 2' 30" Atmung und Puls haben völlig aufgehört.

2 3' 30" zentripetale arterielle Transfusion.

2 5' Atmung und Puls gut.

2 6' 30" Transfusion von 460 ccm Blut des Pneumoniehundees beendet.

2 9' Atmung dyspnoisch.

2 12' Hund stöhnt und beißt beim Auswischen des Schleimes.

2 18' Atmung und Puls gut. Noch keine Reaktion auf schmerzhafte Hautreize.

2 19' der Hund bewegt sich, 2 20' zappelt stark.

2 24' Schluß. 2 27' nach dem Losschnallen richtet sich der Hund auf.

Der Hund, der am nächsten Tage munter war, ist 1 $\frac{1}{2}$ Tage später gestorben, und zwar an Verblutung aus seinen offen behandelten Wunden, die er wohl durch Lecken oder Kratzen wieder zum Bluten gebracht hatte.

Versuch 31. 22. V. Langsames allmähliches Aufhören des Herzschlags. — Transfusion erst 4 Min. und 29 Sek., nachdem die Atmung ausgesetzt, der Puls ganz allmählich ausgehört hatte. Der arterielle Druck steigt nur wenig. Herzschlag kehrt nicht wieder.

Versuch 32. 29. V. Erfolglos unter den gleichen Verhältnissen wie Versuch 31.

Versuch 33. 2. VI. Dem schon oft gebrauchten Blutspender werden entzogen 1000 ccm Blut zu 160 mg Hirudin in 300 ccm Kochsalzlösung.

Schwarzer Hund von 13 500 g. 1040 g Blutmenge wird chloroformiert durch Einspritzung von 4 ccm in die V. jug. ext. 1 49' 50".

1 50' Aufhören des Pulses und der Atmung. 1 51' zentripetale arterielle Transfusion.

Herzaktion und Atmung kehrten nur für kurze Zeit wieder.

Sektion: Zahlreiche kleine Infarkte in den Lungen.

Versuch 34. (Kurve 14). 13. VI. Einer Dogge werden entzogen 350 ccm Blut zu 60 mg Hirudin und 150 ccm Kochsalzlösung. Schwarzer Hund von 5500 g. Blutmenge 430 g.

2 11' 5" Beginn der Chloroformnarkose durch langsame Injektion von 1 ccm Chlor. mit der Pravazschen Spritze in die V. jug. ext.

2 12' 5" Atmung klein.

2 13' 50 Herzstillstand.

2 14' 20" art. Transfusions-Druck 110 mm Hg.

2 15' Aderlaß.

2 25' Schluß. Atmung und Herzschlag gut. Der Hund ist abends eingegangen. Sektion durch äußere Gründe verhindert.

Versuch 35. Trotz Injektion von Chloroform in die Vene blieb nach Stillstand der Atmung der Herzschlag lange Zeit bestehen. Auf die arterielle Transfusion traten sofort einige Atemzüge, aber nur ganz geringer Herzschlag auf.

Versuch 46. (Kurve 15). 28. VII. Dem schon am 25. VII. benutzten Blutspender werden entzogen 230 ccm Blut zu 50 mg Hirudin und 100 ccm Kochsalzlösung.

Schwarzer Teckel. 5500 g. Blutmenge 425 g.

3 52' 40" Beginn der forcierten Chloroformnarkose.

Längere Zeit tiefe Narkose ohne Störung.

Dann plötzliches Aussetzen der Atmung und bald des Pulses. Auf Infusion von Kochsalzlösung einige wenige schwache Herzschläge. Dann auf zentripetale arterielle Transfusion von Hirudinblut und Aderlaß Wiederkehr unregelmäßiger Herzaktion und spontaner Atmung. Zentripetale arterielle Infusion von Kochsalzlösung mit Sauerstoff. Künstliche Atmung. Allmählich steigt der Blutdruck, wird Puls und Atmung normal. 4 27' Schluß. Puls und Blutdruck gut. Atmung frequent, aber ganz regelmäßig. Der Hund schläft noch tief. Durch Aderlaß sind reichlich 400 ccm entleert.

Injektion von 1 g Digalen.

Der Hund ist in der folgenden Nacht eingegangen.

Sektion: In der Bauchhöhle ein Bluterguß zum Teil flüssig, zum Teil geronnen, jedoch nicht so reichlich, um den Tod mit Sicherheit zu erklären. An den Darmschlingen oder dem Netz keine Quelle der Blutung zu entdecken. Am Leberrande und der Leberkuppe einige subseröse Hämatome, geronnen. Anscheinend von der Leber die Blutung.

Linkes Herz fest kontrahiert, rechtes schlaffer, enthält etwas dunkles Blutgerinnsel. Lunge ein wenig blaurot fleckig imbibiert, aber anscheinend nicht infiltriert.

Die intravenöse Infusion sauerstoffhaltiger Salzlösung vermochte nur geringe Herzaktion anzuregen; auch die angeschlossene intravenöse Transfusion von Blut hatte keinen besseren Erfolg. Nach den bei Verblutung und überreichlicher Kochsalzinfusion, nachdem das Herz seine Tätigkeit eingestellt hatte, gemachten Erfahrungen ließ sich schon erwarten, daß jetzt infolge der eingetretenen Überdehnung des rechten Herzens und der großen Venen auch die angeschlossene zentripetale arterielle Transfusion erfolglos bleiben würde. Und so war es auch: der Herzschlag kam mit Ausnahme des Versuches 46, in dem schon nach sehr geringer Infusion mit der zentripetalen arteriellen Transfusion begonnen wurde, nicht mehr wieder. Ebenso wie in den entsprechenden Fällen von Verblutung fand sich bei der Sektion das rechte Herz strotzend gefüllt. Durch mechanische Reize, Kneifen, Kratzen, Stechen konnte ich dann, wie ich mehrmals feststellte, keine Kontraktion des Herzmuskels auslösen. Nachdem aber die Herzkammer durch einen Stich entleert war, traten auf mechanische Reize Herzkontraktionen ein. — Vor venöser Infusion und Transfusion muß man sich also hüten, wenn der Herzschlag nahezu oder ganz aufgehört hat.

Die arterielle Durchströmung mit sauerstoffgesättigter Lockescher Flüssigkeit vermochte in Versuch 48 (Kurve 7) für kurze Zeit kräftige Herzaktion und auch spontane Atmung anzuregen. Aber bald versagte das Atemzentrum und auch der Herzschlag ließ mehr und mehr nach. Das durch den Aderlaß entleerte und in Hirudinlösung aufgefangene, dann mit Sauerstoff gesättigte eigene Blut, mit dem endlich die arterielle Transfusion gemacht wurde, regte nur noch schwache Herzschläge an, während die Atmung auch auf rhythmische Thoraxkompression nicht wiederkehrte.

Für den Mißerfolg sind verschiedene Momente zu beschuldigen, namentlich wohl die Luft- bez. Gasembolien der Coronargefäße. Mit dieser Möglichkeit würde bei Wiederholung von Versuchen mit O-haltiger Lockescher Flüssigkeit, von der man doch einigen Erfolg erwarten sollte, stets zu rechnen sein, obgleich sie vielleicht durch Sättigung der Lösung mit Sauerstoff ohne jeden Druck und nachfolgende langsame Drucksteigerung zu vermeiden ist. Trotzdem bleibt der Nachteil einer zu großen Blutverdünnung. Eine Bluttransfusion, und zwar wenn möglich fremden, aber natürlich gleichartigen, nicht chloroformhaltigen Blutes, würde auf alle Fälle anzuschließen sein.

Nur darf das Blutgefäßsystem nicht nennenswert überfüllt werden. Denn dem kaum wieder zum Schlagen gebrachten Herzen

darf man keine Leistungen zumuten, denen das normale leicht sich anpaßt. Besondere Vorsicht erfordert unter diesen Umständen die künstliche Atmung, damit ja keine Blutungen im Bereich der Abdominalorgane eintreten — sei es durch kleine Rupturen der strotzend gefüllten Leber bei den Thoraxkompressionen, sei es durch Platzen von Darm- oder Mesenterialgefäßen.

Möglicherweise wird man mit künstlicher Atmung durch Intubationskanüle und Luftpumpe besser zum Ziele kommen, obgleich dabei die mechanische Anregung des Herzens als unterstützendes Moment verloren geht.

Die intravenöse Injektion selbst kleiner Chloroformengen hat eine sehr starke, schwere Wirkung; doch führt auch sie meist nicht zu sofortigem Herzstillstand, sondern, wie die Einatmungsnarkose, zuerst zur Atmungslähmung. Mittels arterieller Transfusion gelingt die Wiederbelebung ebensogut wie bei der Chloroformvergiftung von den Luftwegen her. Indessen führen die anscheinend von kleinen Chloroformembolien herrührenden Infarkte der Lungen nachträglich zum Tode.

Die Wiederbelebungsgrenze ist meist kurz, auf wenige Minuten beschränkt: nur in den drei Versuchen 22, 26 und 27 (Kurven 9, 11 und 12) stellte sich noch nach 10 Minuten und mehr unter fortgesetzter arterieller Durchströmung mit Blut oder schließlich auch sauerstoffhaltiger Salzlösung (Versuch 46) (Kurve 15) normaler Herzschlag und normale Atmung wieder her. Stets aber waren schon bei Beginn der Transfusion eine, wenn auch schwache, Herzaktion und zuweilen einige Atemzüge aufgetreten. Gerade diese Beobachtungen lassen hoffen, daß nach Verbesserung der Apparate in einzelnen Fällen auch beim Menschen Erfolg zu erzielen sein wird.

Schlägt nach dem Atemstillstand das Herz noch sehr lange weiter, geht also das Tier schließlich an Erstickung zugrunde, so bleibt die endlich nach Eintritt des Herzstillstandes eingeleitete arterielle Transfusion meist erfolglos. Gewöhnlich ist dann das Blutdruckzentrum schon endgültigem Tode verfallen, der Gefäßtonus völlig erloschen, so daß trotz Druckes von 110 mm Hg und mehr im Apparat und guter Durchströmung der Druck im Arteriensystem nur wenig steigt.

Die Herzlähmung hingegen, der bei der Chloroformnarkose des Menschen gefürchtetste Zufall, wird, von manchen Mißerfolgen abgesehen, die bis jetzt noch der Aufklärung harren, prompt beseitigt. Das mit gutem arteriellen Blut gespeiste Herz nimmt schnell und immer kräftiger seine Tätigkeit wieder auf, auch die Atmung kehrt

wieder, und nach wenigen Minuten ist die Kurve kaum von der normalen vor Beginn der Narkose zu unterscheiden.

Zuweilen allerdings bleibt, obwohl das Herz schon, wenn auch unregelmäßig arbeitet, der Blutdruck nahezu normal ist, die Atmung noch aus, um spontan einzusetzen, sobald für einen Augenblick die arterielle Transfusion unterbrochen wird. Sehr instruktiv ist in dieser Hinsicht Kurve 12. Anscheinend ist die Reizbarkeit des Atemzentrums zwar hergestellt, und die Apnoe nur die Folge der plötzlich reichlichen Sauerstoffzufuhr, (bez. der Verarmung des Bluts an Kohlensäure [Fredericq]), zu vergleichen mit der nach der Tracheotomie am fast Erstickten auftretenden Apnoe.

Die Funktion der bulbären Atemzentren ist eben nach der modernen physiologischen Anschauung (Luciani) von Grund aus automatischer Natur. Aber die Zentren sind auch mit einer hervorragenden reflektorischen Erregbarkeit begabt, infolge deren sie unmittelbar auf selbst leichte äußere Impulse reagieren, indem sie in eingreifender Weise die Form und den Rhythmus der von inneren Impulsen abhängigen automatischen Erregungen verändern.

Zuweilen reagieren die Tiere schon bei Beendigung des Versuchs auf mechanische Reize, auf Schmerz, wehren sich gegen das Auswischen des Schleims, bewegen den Kopf, ja richten sich, kaum losgeschnallt, auf.

Wenn man diese Wirkung gesehen hat auf Tiere, die im landläufigen Sinne tot waren, so läßt man sich nicht entmutigen dadurch, daß bis jetzt die meisten Tiere nachträglich doch zugrunde gehen.

Der Insult, der bei so forcierter Chloroformierung dem Tiere zugefügt wird, übertrifft bei weitem die jemals bei der Narkose vorkommende Giftwirkung. Zudem waren die Versuchstiere einer Fülle anderer Schädlichkeiten ausgesetzt: oft blieben sie stundenlang aufgeschnallt, kühlten sich stark ab, wie auch die Temperatur des Transfusionsbluts weit unter Körpertemperatur sank; Schleim und Chloroform floß in die Trachea, auf Asepsis wurde weder bei der Freilegung der Gefäße noch bei der Transfusion selbst irgendwelche Rücksicht genommen. Dazu kommen die ungünstigen Verhältnisse des im Keller gelegenen Stalles. Zunächst ist also aus den späteren Todesfällen nicht auf die Unbrauchbarkeit des Hirudinbluts zu schließen. Zu denken gibt höchstens die Tatsache, daß auf Transfusion mit Peptonblut eine verhältnismäßig große Zahl von Tieren bei der Verblutung die gleichen Schädlichkeiten überstand. — Die Versuche, das wirksame antithrombische Prinzip des Pepton-

bluts darzustellen oder andere physiologisch wirkende Antithrombine zu gewinnen, müssen also fortgeführt werden. Vorläufig aber bleibt zu hoffen, daß auch mit Hirudinblut Dauererfolge erzielt werden können, wenn äußere Schädlichkeiten mehr als bisher vermieden werden.

M. E. haben schon die bisherigen Versuche einige physiologisch interessante Tatsachen ergeben, die der Mitteilung wert waren.

Ob mit Benutzung paraffinierter Röhren und mit einem im Bau befindlichen verbesserten Transfusionsapparate, der die Transfusionsflüssigkeit bei normaler Temperatur erhält, gegen die Gefahren der Luft- oder Gasembolie schützt und für aseptische Ausführung der Operation Gewähr leistet, auch dem Menschen gelegentlich Dienste zu leisten sind, lasse ich dahingestellt. Im Falle plötzlicher Herzlähmung in der Chloroformnarkose würde das Verfahren, seine Wirksamkeit beim Menschen vorausgesetzt, doch wohl zu spät kommen. Immerhin wäre man berechtigt, es zu versuchen, nachdem die üblichen Wiederbelebungsversuche während der Zeit, die die Vorbereitung der arteriellen Transfusion erfordert, wirkungslos geblieben sind, da ja dem Toten Schaden nicht mehr zugefügt werden kann.

Möglich würde der Versuch allerdings ausschließlich in einem Krankenhause mit vielen Hilfskräften sein.

Ich würde mir den Hergang so denken: Während der Herzmassage und künstlichen Atmung wird der Apparat mit hirudinhaltiger Lockescher Flüssigkeit und Aderlaßblut gefüllt, mit Sauerstoff durchströmt, schnell eine Art. brachialis freigelegt und mit einer Kanüle armiert. Die andere obere Extremität wird abgebunden und die Aorta abdominalis komprimiert, um das Durchströmungsgebiet zu verkleinern; eine Vene zum Aderlaß vorbereitet. Kostbare Zeit wird inzwischen vergangen sein. Nur um einen letzten Versuch kann es sich also handeln.

Eher schon wäre eine Einwirkung denkbar bei Operationen, bei denen man auf Verblutung, auf Herzstillstand gefaßt sein muß, bei denen man sich also auf ein solches Ereignis von vornherein einrichten kann, z. B. bei Naht von Herzwunden oder bei der von Trendelenburg in Aussicht genommenen Entfernung von Emboli aus der Lungenarterie. Ob freilich dann das entfliehende Leben zu retten sein wird, mag die Zukunft lehren.

Ich möchte nicht verfehlen, an dieser Stelle Herrn Geheimrat Engelmann, in dessen Institut ich meine Versuche ausführen konnte, und Herrn Prof. du Bois-Reymond, der mich im Anfang durch Rat und Tat liebenswürdig unterstützte, meinen verbindlichsten Dank auszusprechen.