XIII.

Aus dem pharmakologischen Institut zu Heidelberg.

Über die pharmakologischen Wirkungen des defibrinierten Blutes.

Von

Hermann Freund,

Privatdozent für innere Medizin und Pharmakologie, I. Assistent des Institutes.

(Mit 7 Kurven im Text.)

I.

Intravenöse Blutinjectionen entfalten zwei Reihen von Giftwirkungen. Die Träger der einen Reihe sind im Blute präformiert, finden sich also im Plasma ebenso wie im Serum; sie gehören zum Typus der Immunkörper und kommen bei Verwendung artfremden Blutes oder in einzelnen Fällen — bei den verschiedenen Tierarten verschieden häufig — auch bei arteigenem Blute vor (Isolysine, Isoagglutinine).

Darüber hinaus werden aber arteigenes und selbst körpereigenes Blut durch die Vorgänge bei der Blutgerinnung giftig; die Stärke der Giftwirkung des defibrinierten Blutes oder Serums im Gegensatz zum Plasma hängt erstens ab von der seit der Gerinnung verflossenen Zeit und zweitens von der Empfindlichkeit der Tierart, an der experimentiert wird, für die entstandenen Gifte.

Bei dem besonders empfindlichen Kaninchen folgt der Infusion, wenn sie in der ersten halben Stunde nach der Gerinnung oder Defibrinierung erfolgt, ein schwerer, oft momentan tödlicher Shock; überleben ihn die Tiere, so zeigen sie tiefe Kollapstemperaturen. Ist mehr als $\frac{1}{2}$ Stunde seit der Defibrinierung vergangen, so bewirkt die Blutinjektion Fieber; nach etwa 20 Stunden wird sie ohne Änderung der Körpertemperatur ertragen¹⁾. Bei Hunden ist ein

1) Freund, Deutsch. Archiv f. klin. Med. 1911, Bd. 105, S. 544 und 1912, Bd. 106, S. 556.

tödlicher Shock anscheinend selten. Aber auch sie bekommen öfters tiefe Blutdrucksenkung¹⁾. Daß bei der therapeutischen Verwendung beim Menschen Normalserum und Rekonvaleszentenserum schwere — in einzelnen Fällen tödliche — Kollapse, Schüttelfrost und Fieber machen können, ist bekannt.

Für diese shockartige Giftwirkung und für die Fieberentstehung wurde von der Schule Alexander Schmidts das Gerinnungsferment verantwortlich gemacht, und diese Anschauung war lange Zeit herrschend; namentlich in der Pathologie des Fiebers führte sie zu den Vorstellungen über die Fermentnatur des Fiebergiftes. Es ließ sich jedoch zeigen, daß die Fieberwirkung bei Kaninchen mit dem Fibrin-ferment nichts zu tun hat, und auch nicht an den Eintritt des Gerinnungsvorgangs geknüpft ist, sondern daß auch Zitratplasma fiebererregend wirkt, wenn in ihm die Blutplättchen mechanisch durch Schütteln mit Glasperlen oder Schlägen zerstört werden, ohne daß dabei Gerinnung eintritt. Auch bei der Zerstörung isolierter Blutplättchen durch destilliertes Wasser entsteht der pyrogene Stoff²⁾. Es war deshalb der Schluß erlaubt, daß nicht der Gerinnungsvorgang als solcher, sondern der von ihm untrennbare Untergang der Plättchen Stoffe im Serum entstehen läßt, die im Plasma mit ungeschädigten Plättchen fehlen. Aus der Veränderlichkeit der Wirkung je nach der Zeitspanne zwischen Defibrinierung und Injektion ergibt sich ferner, daß diese Stoffe veränderlich sein müssen, ähnlich wie wir es z. B. von der vergänglichen Komplementwirkung des Serums wissen.

Außer der auf den Plättchenzerfall zurückzuführenden Fieberwirkung sind noch andere Wirkungen des Serums beschrieben, die dem Zitratplasma fehlen, so auf das Gefäßpräparat, den isolierten Warmblüterdarm, den isolierten Uterus³⁾. Die vorliegenden Untersuchungen sollen einen weiteren Beitrag dafür geben. Sie galten vornehmlich der Frage, ob auch für diese Serumwirkungen die gleiche Beziehung zu dem Blutplättchenzerfall besteht, und ob sich Anhaltspunkte für die Deutung der vorübergehenden, shockartigen Wirkung frisch defibrinierten Blutes ergeben.

II.

Die vasokonstriktorische Wirkung am Lāwen-Trendelenburgschen Froschpräparat ist von O'Connor⁴⁾ erwiesen worden. Seine

1) Fr. Pick, Archiv f. exper. Path. u. Pharm. 1899, Bd. 42, S. 403.

2) Freund, a. a. O.

3) O'Connor, Archiv f. exper. Path. u. Pharm. 1912, Bd. 67, S. 195.

4) a. a. O.

Feststellung, daß das Zitratplasma an den Hautmuskelgefäßen des Frosches wirkungslos ist, war für den physiologischen Nachweis des Adrenalins im strömenden Blute von höchster Bedeutung. Stewart und Harvey¹⁾ fanden auch an Warmblütergefäßen (Niere, Hinterextremität, Coronaria) vasokonstriktorische Wirkungen des Serums, die erst bei der Gerinnung auftreten und dem Plasma fehlen. Bei Durchströmung von Kaninchennieren mit Hundeserum trat dagegen starke Gefäß Erweiterung auf, die mit Kaninchenserum nur manchmal und in geringem Ausmaße beobachtet wurde. Auch Pfaff und Tyrode²⁾ fanden bei Versuchen, in denen sie Warmblütternieren mit defibriertem Blute durchströmten, ein ihnen unerklärliches, wechselndes Verhalten: »In manchen Versuchen kam das Blut aus der Nierenvene nur tropfenweise heraus, in anderen wieder floß es in breitem Strome.« Diese Angaben weisen darauf hin, daß defibriertes Blut unter Umständen anstatt der konstriktorischen eine dilatierende Wirkung auf Warmblütergefäße entfalten kann. Stewart und Zucker³⁾ bestätigen weiterhin O'Connors Befunde; sie schließen aus ihren quantitativ vergleichenden Versuchen, daß die wirksamen Substanzen nicht oder nicht ausschließlich durch die Gerinnung entstehen, sondern daß ihre Bildung mit Veränderungen der Formelemente des Blutes, die mit der Gerinnung in Beziehung stehen, zusammenhängt. Sie formulieren in einer späteren Mitteilung⁴⁾ die Ergebnisse ihrer weiteren Untersuchungen (an Arterienringen) so, daß »beim Blutplättchenzerfall eine in anderen Geweben nicht vorkommende mehr oder weniger auf Blutgefäße angepaßte Pressorsubstanz frei wird.« — »Physikalische Veränderungen der Blutkolloide mögen auf die Stärke der konstriktorischen Wirkung des Serums von Einfluß sein, doch der zwischen Plasma und Serum beobachtete Unterschied hat seinen Grund hauptsächlich darin, daß im Plasma die Substanz, die dem Serum seine konstriktorische Wirkung verleiht, aus den Blutplättchen noch nicht freigesetzt worden ist.«

Für die eigenen Versuche benutzte ich arterielles Katzenblut, das mit 3%iger Natriumzitratlösung im Verhältnis 1 : 10 aufgefangen und sofort so langsam zentrifugiert wurde, daß die Plättchen im Plasma suspendiert blieben⁵⁾. Sie wurden mit dem Plasma abgehoben und durch etwa 10 Minuten langes Schlagen zerstört. Dann wurde das Plasma mit

1) Journ. of exp. Med. 1912, Bd. 16, S. 103.

2) Archiv f. exper. Path. u. Pharm. 1903, Bd. 49, S. 324.

3) Journ. of exp. Med. 1913, Bd. 17, S. 152.

4) Zentralblatt f. Physiologie 1913, S. 85.

5) Morawitzsche Methode der Plättchendarstellung, vgl. Freund, a. a. O.

Froschinger im Verhältnis 1:1 oder 1:2 versetzt. In die in der üblichen Weise vorbereiteten, mit Froschinger durchströmten Trendelenburgschen Präparate wurden die Lösungen unter gleichem Druck durch ein T-Rohr eingeleitet. Für die Frage, ob die Plättchenzerstörung allein oder die Gerinnung die beobachteten Wirkungen hervorruft, war es sehr störend, daß der Zusatz der Kalksalze der Ringerschen Lösung zum Plasma nach der mechanischen Schädigung der Plättchen zuweilen

Kurve 1. Versuch vom 14. III. 1919. Plättchenplasma (= Pl.) um 5^h 18' geschlagen, R. = Ringer, um 6^h 00' bei * Gerinnung.

Kurve 2. Versuch vom 10. III. 1919. Plättchenplasma von 5^h 15' bis 5^h 25' geschlagen, keine Gerinnung.

Gerinnung hervorruft. Deshalb mußte der Ringerzusatz vor der Durchströmung vorgenommen werden, um die etwaige Gerinnung beobachten zu können, weil diese in den ersten Versuchen zuweilen während der Durchströmung des Präparates eintrat.

Es ließen sich dabei zwei Wirkungen feststellen: Wurde das Plättchenplasma unmittelbar nach dem Schlagen verwandt, so trat in der Mehrzahl der Fälle zuerst eine mehr oder weniger beträchtliche Gefäßerweiterung auf. Diese anfängliche erweiternde Wirkung wurde nach etwa $\frac{1}{4}$ — $\frac{1}{2}$ Stunde abgelöst von einer Vaso-

konstriktion, die der Wirkung des Serums entspricht. Diese letztere Wirkung, die nach der mechanischen Zerstörung der Blutplättchen

Kurve 3. Versuch vom 5. III. 1919. Plättchenplasma von 5^h 20' bis 5^h 30' geschlagen, um 5^h 46' bei * Gerinnung.

dem Plasma innewohnt, trat auch auf, bevor die Durchströmungsflüssigkeit gerann (Kurve 1), oder wenn die Gerinnung überhaupt während des Versuches ausblieb (Kurve 2). In Kurve 3 wird umgekehrt auch nach der sehr früh eingetretenen Gerinnung (nach welcher die Gerinnung durch Kolieren entfernt wurden) zuerst noch die gefäßerweiternde Wirkung deutlicher, als sie vor der Gerinnung war, während sich erst 10 Minuten später die verengernde Wirkung ausbildet. Die letztere wurde im Laufe einiger Stunden stärker und scheint, wie im Serum, längere Zeit oder dauernd bestehen zu bleiben.

Die Kurven stellen drei Versuche als Beispiele dar; sie zeigen:

1. daß Plasma auch ohne Gerinnung durch die Zerfallsprodukte der Blutplättchen vasokonstriktorische Eigenschaften annimmt, und

2. daß vor der Ausbildung der vasokonstriktorischen Wirkung eine nur kurze Zeit nachweisbare, vergängliche, vasodilatierende Wirkung auftritt; diese letztere wurde nicht immer und nicht immer gleich stark gefunden.

Diese anfängliche Gefäßerweiterung könnte an sich durch Blutdrucksturz am Warmblüter die gefährliche Shockwirkung der Fröhinjektion defibrinierten Blutes erklären. Leider fehlt zur Zeit das Tiermaterial, um

diese Frage zu untersuchen. Neben den oben berichteten Beobachtungen haben Le Sourd und Pagniez¹⁾ aus Blutplättchen, die sie aus Oxalatplasma isolierten und durch Schlagen oder durch destilliertes Wasser zerstörten, eine Lösung gewonnen, deren intravenöse Injektion bei Kaninchen eine starke Blutdrucksenkung bewirkt, die durch plättchenfreies Plasma nicht hervorgerufen werden konnte²⁾.

III.

Um die bisher nicht beachtete Wirkung auf das Temporarienhertz zu untersuchen, wurde frisch defibriniertes Blut oder eine Lösung intravenös injiziert, welche die durch fraktioniertes Zentrifugieren konzentrierten und durch Schlagen zerstörten Blutplättchen von Katze oder Pferd in Zitratplasma enthielt.

Eine exakte Dosierung war unmöglich; Katzenplättchen sind giftiger als Pferdeplättchen; auch bei den einzelnen Tieren bestehen große Unterschiede, wohl hauptsächlich im Plättchengehalt, so daß auch die Angabe der Blutmenge, deren Plättchen zur Verwendung kamen, kein Maß für die Wirkung geben kann.

Auch am Froschherzen zeigten sich zwei Wirkungstypen, die sich fast stets deutlich unterscheiden ließen, deren Grenzen jedoch zuweilen ineinander übergingen. Ganz frisch injiziert machen 0,1 ccm pro Gramm Frosch zunächst leichte Peristaltik; dann wurde bei regelmäßiger Schlagfolge das Herz immer schlaffer und blutleerer, es wurde klein, die Exkursionen zwischen Systole und Diastole wurden immer geringer, schließlich zeigte der Ventrikel ganz geringe, schwache Kontraktionen; die Vorhöfe waren kaum gefüllt; in Einzelfällen trat Stillstand in Mittelstellung ein. Das Bild erinnerte am meisten an die Herzen von Fröschen, welche viel Blut verloren haben. Da der Blutdruck nicht bestimmt wurde, läßt sich nicht sagen, ob die ganze Wirkung etwa durch allgemeine Gefäßerweiterung, also extrakardial, erklärt werden kann. Später zu besprechende andere Versuche beweisen aber, daß es sich jedenfalls auch um eine Herzwirkung handelt.

Die Wirkungsweise war ganz anders, wenn die Injektion erst einige Zeit — mindestens $\frac{1}{2}$ Stunde — nach dem Schlagen der Plättchen oder der Defibrinierung erfolgte: das Herz wurde sofort nach der Injektion enorm groß, die Vorhöfe in Diastole prall

1) C. r. soc. biol. 1913, Bd. 74, S. 1259.

2) Vgl. die gleichen Autoren, a. a. O. 1914, Bd. 75, S. 625 und Bd. 76, S. 834: Über die Beziehungen zwischen der Höhe des Blutdruckes und der Blutplättchenzahl beim Menschen.

gefüllt, desgleichen der Ventrikel. Oft trat minutenlanger diastolischer Stillstand ein, manchmal schlugen nur Sinus und Ventrikel bei diastolisch stillstehenden Vorhöfen. Von dieser ersten Shockwirkung, dem diastolischen Stillstand, erholten sich, außer in vereinzelt Fällen, die Herzen wieder, zeigten aber nachher eine starke Peristaltik, die zuweilen tagelang (bis zu 60 Stunden beobachtet) anhielt; meistens ging sie vorüber, und dann schlugen die Herzen kräftiger als vorher, mit maximaler Systole und guter Diastole; eine Frequenzänderung trat nicht regelmäßig ein. Im Stadium der Peristaltik traten oft Irregularitäten auf, die zuweilen, soweit sich das ohne Kurve sagen läßt, den Typus der Dissoziation von Vorhöfen und Ventrikel zeigten.

Kurve 4. Wirkung von 0,5 cem geschlagenen Plättchenplasmas am isolierten Herzen (nach Straub). *a* Normal. *b* Plasmazusatz. *c* und *d* Gruppenbildungen. *e* Übergang in diastolischen Stillstand; Erholung nach Auswaschen mit Ringer (nur vorübergehend, dann wieder allmählicher Übergang in diastolischen Stillstand).

Da sich dieses ganze Wirkungsbild am intakten Frosch nicht kurvenmäßig darstellen läßt, wurden einige Versuche am isolierten Herzen (nach Straub) gemacht. Die so gewonnenen Kurven zeigten gerade die Irregularität — Bigeminie, Triginie und längere Gruppenbildungen — besonders gut. Wenn schon bei der Wirkung am

ganzen Frosch eine gewisse Ähnlichkeit mit der Digitaliswirkung auffiel, sind die Kurven der isolierten Herzen von denen bei schwacher

Digitalisvergiftung nicht zu unterscheiden: schließlich nach etwa $\frac{3}{4}$ Stunden standen die Herzen in Diastole still; auch diastolische Pausenbildung — in einem Falle bis 20 Minuten Dauer — wurde beobachtet. Die Kurven decken sich in allen Einzelheiten mit den von Gottlieb¹⁾ veröffentlichten Bildern der Digitaliswirkung (vgl. Kurve 4).

Weder am ganzen Frosch, noch am isolierten Herzen gelang es mir jedoch mit den Plättchensubstanzen systolischen Stillstand zu erzeugen. Das dürfte vielleicht nur eine Frage der Dosierung sein. Um eine solche zu ermöglichen, versuchte ich durch Extraktion aus isolierten Plättchen, aus defibriniertem Blute (Katze und Pferd) und schließlich auch aus Leberbrei (Katze) die wirksamen Substanzen zu isolieren.

Der Organbrei wurde im Schüttelapparat etwa 12 Stunden mit 30%igem Alkohol geschüttelt, dann im Vakuum getrocknet, was oft mehrere Tage dauerte; der schmierige Rückstand wurde mit Petroläther behandelt; die meist nicht ganz trockene, etwas schmierige krümelige Masse war in Ringer leicht löslich.

Mit dieser Lösung bekam ich die gleichen Wirkungen, wie oben geschildert, aber auch bei großen Dosen keinen systolischen Stillstand.

Zwischen den beiden Typen der geschilderten Wirkung ganz frischer und älterer Plättchensubstanzen waren, wie erwähnt, zuweilen Übergänge zu finden; z. B. bewirkte auch die Frühinjektion, wenn auch selten, im Beginn starke Diastole, die aber dann bald in das zuvor geschilderte Bild — kleine, schwachschlagende, blutleere Herzen — überging. Daß es sich aber um zwei entgegengerichtete Wirkungen am Herzen handelt, konnte klar gezeigt werden, wenn man die Substanzen der Plättchen zugleich mit Gitalinlösung intravenös injizierte: die frischen Substanzen verhinderten dabei den Eintritt des systolischen Stillstandes nach sonst sicher wirkenden Gitalindosen, wirkten also antagonistisch; die ältere Plättchenlösung oder die Extrakte wirkten deutlich synergistisch mit sonst fast unwirksamen Gitalinmengen.

Die sicher wirksame Gitalinlösung enthielt 0,02 mg pro Gramm Frosch intravenös; sie führte in 90% der Versuche, allein injiziert, zum systolischen Stillstand. Die Hälfte dieser Dosis, 0,01 mg pro Gramm Frosch, bewirkte nur in 13% der Versuche systolischen Stillstand.

1) Archiv f. exper. Path. u. Pharm. 1917, Bd. 82, S. 13.

Die folgende Zusammenstellung zeigt, wie sich diese Zahlen bei der Mischung der Gitalinlösung mit frischen und mit älteren Plättchensubstanzen verschoben.

Frisches Plättchenplasma mit 0,02 mg Gitalin pro Gramm Frosch:

in 54 Versuchen	25 mal systolischer Stillstand	= 46 %
(statt Gitalin allein 48 »	»	= 90 » ¹⁾ .

Altes Plättchenplasma mit 0,02 mg Gitalin pro Gramm Frosch:

in 17 Versuchen	16 mal systolischer Stillstand	= 94 %
(statt Gitalin allein 15 »	»	= 90 » ¹⁾ .

Altes Plättchenplasma mit 0,01 mg Gitalin pro Gramm Frosch:

in 24 Versuchen	11 mal systolischer Stillstand	= 46 %
(statt Gitalin allein 3 »	»	= 13 » ¹⁾ .

Die stärkere Gitalindosis wurde also in etwa der Hälfte der Fälle durch frischgeschlagenes Plättchenplasma unwirksam; die halb so starke wurde durch älteres Plättchenplasma in ihrer Wirkung so verstärkt, daß fast viermal öfter, als zu erwarten gewesen, systolische Stillstände eintraten.

Den gleichen Synergismus, die Verstärkung an sich schwach wirksamer Gitalindosen zeigten ebenso auch die durch Extraktion (s. oben) dargestellten Lösungen aus Blut und Leber.

Wenn wir sehen, daß die doppelt so starke Gitalinlösung mit frischgeschlagenen Plättchensubstanzen und die halb so starke Dosis mit den älteren oder den Organextrakten gleich stark wirken (in beiden Fällen in 46 % der Versuche systolische Stillstände), so mahnt das zu größter Vorsicht bei der Verwendung der Froschherzmethode zur quantitativen Bestimmung von Digitalissubstanzen im Blut und in Organextrakten. Möglicherweise ist die Wirkung verschiedener Organe verschieden, oder der Organe verschiedener Tierarten verschieden; das sind alles Fragen, die vorher genau geprüft werden müssen. Vielleicht hängen damit auch die Resistenzunterschiede verschiedener Tierarten gegen Digitaliskörper zusammen.

Nach Abschluß obiger Versuche fand ich im Journ. of the Amer. med. Association 1913, Bd. 61, S. 2136 eine kurze Mitteilung von Voegtlin und Macht, die Extrakte aus Serum, Blutkuchen und Nebennierenrinde hergestellt haben und mit ihnen Vasokonstriktion und am Froschherzen »digitalisartige« Wirkung (auch systolischen Stillstand) bekommen haben. Die Extrakte stellten sie folgender-

1) Die Zahlen der bei »Gitalin allein« zu erwartenden systolischen Stillstände sind aus der Zahl der Versuche berechnet.

maßen her: Behandlung mit wasserfreiem Natriumphosphat, Extraktion mit Chloroform, Eindampfen zur Trockne, Rückstand mit Methylalkohol aufgenommen; nach dem Abdampfen blieb eine »weiße kristallinische Masse« zurück, die in Wasser wenig, sonst leicht löslich war. Davon soll schon $\frac{1}{300}$ mg systolischen Stillstand machen können¹⁾.

Für die Frage der Giftwirkungen des defibrinierten Blutes kommt wohl in erster Linie die Shockwirkung in Betracht; bei der Serumtherapie akuter Infektionen könnte unter Umständen, wenn gleichzeitig Digitalis verabreicht wird, eine gegenseitige Steigerung der Wirkungen bis zu schwerer Herzvergiftung die Folge sein, analog dem von Lautenschläger²⁾ berichteten Zusammenwirken des Gasbrandtoxins mit Digitalis.

IV.

Die Wirkung defibrinierten Blutes auf den überlebenden Darm ist ebensolange bekannt³⁾, wie die vasokonstriktorische Wirkung. Neuerdings sind O'Connors Befunde von Dittler⁴⁾ bestätigt und erweitert worden. Er fand Plasma unwirksam; sobald aber Gerinnung auftrat, oder wenn defibriniertes Blut oder Serum verwandt wurde, trat eine starke Wirkung auf die Darmbewegung ein: zuerst wurden Tonus und Pendelbewegungen ganz kurz gehemmt; dieser anfänglichen Hemmung folgte eine Erregung, die Tonus- und Pendelbewegungen oder nur eines von beiden betraf und unter Umständen sehr bedeutend war. Das Auftreten der Wirkung ist nach Dittler an den Gerinnungsvorgang geknüpft; Serum, geschlagenes Blut und am stärksten der Blutkuchen zeigten die Wirkungen; blutkörperchenfreies Hirudin- oder Oxalatplasma waren wirkungslos. Durch Dialyse gelang es ihm die beiden Wirkungen zu trennen: das Dialysat wirkte rein erregend, der Rückstand zeigte bei genügend langer Dialyse nur die Hemmung. Auch aus gewaschenen roten Blutkörperchen konnte er die wirksamen Substanzen darstellen; doch gelang es ihm hierbei und bei geschlagenem Blute (mit Blutkörperchen) nicht, durch Dialyse die erregende Substanz aus dem Rückstande völlig zu entfernen.

1) Vgl. auch die Wirkungen des »Kenotoxins« auf das isolierte Froschherz nach Weichardt, München. med. Wochenschr. 1915, Hft. 45, S. 1525.

2) Archiv f. exper. Path. u. Pharm. 1919, Bd. 85, S. 1.

3) Vgl. dazu z. B. O'Connor, München. med. Wochenschr. 1911, Hft. 27.

4) Pflügers Archiv 1914, Bd. 157, S. 453 und Zeitschr. f. Biologie 1918, Bd. 68, S. 223.

Nach diesen Feststellungen war noch zu untersuchen, ob 1. auch hier der Blutplättchenzerfall die gleiche Rolle spielt, wie in den bisher untersuchten Fällen, und 2. ob auch hier sich die beiden Wirkungen in eine vorübergehende der frischen Plättchensubstanzen und eine auch bei längerem Stehen konstantbleibende trennen ließen.

Es wurden Katzendärme und Katzenblutplättchen verwandt, die möglichst von den Erythrozyten isoliert, mit wenig Zitratplasma abgehoben und durch Schlägen zerstört wurden. Das Plasma wurde mit Tyrodelösung verdünnt und in dem gleichen Wasserbade vorgewärmt, in dem das Gefäß mit dem Darm (in der Magnusschen Anordnung) bei konstanter Temperatur (38—39°) stand. Der Darm arbeitete in Gefäßen mit 70—120 ccm Tyrodelösung bei ständiger gleichmäßiger Sauerstoffzufuhr. Das verdünnte Plättchenplasma wurde vorsichtig mittelst einer Spritze zugesetzt; die Durchmischung erfolgte durch den durchperlegenden Sauerstoff. Gerinnung im Versuchsgefäße trat in einzelnen Versuchen (meist erst nach etwa einer $\frac{1}{2}$ Stunde) ein. Beweisend für die erste Frage sind natürlich nur die Versuche ohne Gerinnung.

Wie wohl bei allen Darmversuchen, war das Bild ein sehr wechselndes: bei Zusatz frischgeschlagenen Plättchenplasmas zeigten die Kurven das gleiche Bild wie es Dittler beschrieben hat, anfangs eine mehr oder weniger ausgesprochene Hemmung, dann Erregung, die Tonus- und Pendelbewegungen zugleich oder eines von beiden betraf. Ich verweise dabei auf seine zahlreichen Abbildungen. Nur in einem Falle bei frisch geschlagenen Plättchen trat die Hemmung allein auf; zunächst wurden die Pendelbewegungen kleiner, dann ganz schwach, dann nahm der Tonus ab, und nach 18 Minuten war der vorher sehr gut arbeitende Darm ganz erschlafft mit kaum mehr sichtbaren Pendelbewegungen (auf Zusatz von 2 ccm unverdünnten frischgeschlagenes Blutplättchenplasmas des gleichen Tieres auf 80 ccm Tyrode). Diese starke Hemmungswirkung bei einer Verdünnung 1:40 dürfte durch den etwaigen Adrenalingehalt des Plasmas unerklärbar sein. Eine erregende Wirkung fehlte ganz. An einem anderen Darmstück desselben Tieres trat gleichzeitig bei Verwendung von 2,5 ccm Plättchenplasma in 130 ccm Tyrode (also Verdünnung etwa 1:50) eine starke Hemmung der Pendelbewegungen mit Tonusabnahme ein, die aber nach 22 Minuten wieder nachließ; auch hier folgte der Hemmung keine Erregung. In allen anderen Versuchen war die Hemmung bei der Verwendung frischen Plättchenplasmas immer deutlich, wenn auch meist nur schwach, die Erregung stets mehr oder weniger stark ausgeprägt.

18—24 Stunden nach dem Schlagen fehlte dagegen oft, aber nicht immer, die Hemmung ganz (Kurve 5); in einzelnen Versuchen war auch hierbei eine anfängliche, ganz kurze Tonusverringering und Verkleinerung der Pendelbewegungen für die Dauer von ein bis zwei Kontraktionen zu sehen. Die hemmende Wirkung ist also wohl nicht ganz konstant, sondern kommt vorwiegend den frischen Lösungen zu, während die erregende auch in diesen (mit seltenen Ausnahmen) schon vorhanden ist und bei längerem Stehen eher noch zunimmt. Beide Wirkungen waren durch die Plättchenzerstörung allein — auch ohne Gerinnung — hervorzurufen.

Sehr auffallend war das Ergebnis einiger Versuche, den Mechanismus der Wirkung zu analysieren. Wurden die Darmstücke vor dem Zusatz der Blutplättchen so atropinisiert, daß Tonus- und Pendelbewegungen stark vermindert waren, so fehlte stets die Hemmung ganz, während die Erregung sehr viel stärker hervortrat, als ohne Atropin.

Kurve 5. Rein erregende Wirkung alten Plättchenplasmas (24 Stunden nach dem Schlagen auf den überlebenden Darm).

Kurve 6. Rein erregende Wirkung frischen Plättchenplasmas am atropinisierten Darm.

Bei der Kompliziertheit der Atropinwirkung auf den Darm muß meines Erachtens vorläufig auf eine Deutung verzichtet werden (Kurve 6 und 7)

Im Ganzen läßt sich über die Darmversuche sagen, daß aus den Blutplättchen die Stoffe entstehen, welche die von Dittler beschriebenen Wirkungen haben. Es wurde nicht untersucht, ob auch, wie

bei der Wirkung auf das Froschherz, aus anderen Zellen oder Organen sich ähnliche Stoffe gewinnen lassen; für die Erythrozyten hat Dittler dies gezeigt. Die Frage der Dialysierbarkeit wurde

Kurve 7. Ungewöhnlich starke Hemmung frischen Plättchenplasmas (12⁰⁵), durch Atropinisierung aufgehoben (12¹⁰ und 12²⁰).

nicht untersucht. Nach meinen Versuchen ist die hemmende Wirkung der Plättchensubstanzen vergänglich, während die erregende Wirkung sich längere Zeit nachweisen läßt.

V.

Am überlebenden Katzenuterus bewirkte das wie oben dargestellte Plättchenplasma stets starke Erregung, wenn es von der Katze genommen wird. Bei Verwendung von Pferdeblutplättchen trat dagegen völlige Lähmung ein. Die Wirkung frischer und älterer Lösungen war am Uterus gleich.

VI.

Die anfangs gestellten Fragen, für die namentlich die Gefäß- und Herzwirkungen von Wichtigkeit sind, sind dahin zu beantworten, daß die Wirksamkeit, die das Serum im Gegensatz zum Plasma gewinnt, offenbar auf Stoffe zurückzuführen ist, die aus den zerfallenden Blutplättchen stammen. Das gilt, soweit es bisher geprüft werden konnte, ohne Einschränkung für die beschriebenen sogleich nach dem Blutplättchenzerfall auftretenden und sehr bald wieder verschwindenden Wirkungen. Diese wurden, wie erörtert, von länger andauernden Wirkungen abgelöst, die den zuerst beobachteten entgegengesetzt waren. Ihre Entstehung ist offenbar nicht auf den Zerfall

der Blutplättchen allein beschränkt, sondern sie können sich auch aus andern Körperzellen — für Gefäße und Herz z. B. aus Leberbrei und Erythrozyten, für den Darm aus Erythrozyten — bilden. Welche Organzellen dafür in Betracht kommen, und ob sich die verschiedenen Tierarten dabei gleich verhalten, muß noch untersucht werden.

Einer chemischen Isolierung und Untersuchung der wirksamen Substanzen setzt die Flüchtigkeit der Frühwirkung ein kaum überwindbares Hindernis entgegen; die Substanzen, denen die Spätwirkung zukommt, dürften, wie Voegtlin und Macht gezeigt haben, leichter zugänglich sein.

Von größter Bedeutung ist ferner die Frage, ob solche Substanzen durch irgendwelche Schädlichkeiten im lebenden Organismus frei werden und wirken können. Bei so empfindlichen Gebilden, wie es die Blutplättchen sind, wäre das ohne weiteres verständlich. Die Blutplättchenwirkungen haben Ähnlichkeit mit manchen pathologischen Symptombildern: Die Folgen intravenöser Injektionen verschiedener Art, sowie auch die allgemeinen Symptome der Infektionskrankheiten, spielen sich am autonomen Nervensystem ab (Herz- und Gefäßwirkung, Schüttelfrost, Fieber, Störung von Magen-Darmtätigkeit und Atmung); die Giftwirkungen der Plättchensubstanzen haben — gerade auch in der Mannigfaltigkeit ihrer Angriffspunkte, die mit den obigen Untersuchungen nicht erschöpft sind — viele Beziehungen zu ihnen. Von der Wirkung auf die Körpertemperatur war oben schon die Rede. Hier sei noch auf eine schon früher¹⁾ kurz beschriebene und jetzt wieder beobachtete Spätfolge der Injektion von Plättchensubstanzen hingewiesen, die sich als schwere Allgemeinschädigung darstellt: Kaninchen (und zuweilen auch Katzen), denen arteigene oder sogar körpereigene Blutplättchensubstanzen intravenös injiziert worden waren, magerten sehr stark ab, wurden kachektisch und starben zuweilen schon nach wenigen Tagen und einmaligem Versuche²⁾. Bisher sind weder der Stoffwechsel noch der Obduktionsbefund solcher Tiere genauer untersucht. Das Bild entspricht der »Fermentvergiftung« der älteren Autoren³⁾; heute, wo sich die Abhängigkeit des Eiweißumsatzes vom Nervensystem hat zeigen lassen⁴⁾, wird man auch dabei an eine direkte Nervenwirkung der Plättchensubstanzen denken können.

1) Freund, a. a. O. 1911 und 1912.

2) »Proteinogene Kachexie« nach Schittenhelm und Weichardt, Zeitschr. f. Immunitätsforsch. 1912, Bd. 14, S. 609.

3) z. B. Hildebrandt, Virchows Archiv Bd. 121 und 131.

4) Freund und Grafe, Pflügers Archiv 1917, Bd. 168, S. 1.

Das Verhalten der Blutplättchen bei Infektionen ist noch sehr wenig studiert; daß ihr Entstehen und Vergehen von infektiösen Schädigungen sehr erheblich und anscheinend ebenso gesetzmäßig, wie bei den Leukozyten, beeinflußt wird, geht aus mancherlei Angaben über die Zahl der Plättchen, namentlich in der französischen Literatur hervor¹⁾. Andererseits wissen wir von allen für die sogenannte »Proteinkörpertherapie« verwandten Stoffen, daß ihre Injektion die Blutgerinnung fördert; nach v. d. Velden²⁾ entstammt dabei die von ihm nachgewiesene Thrombocymvermehrung den Gefäßendothelien. Aber auch Blutplättchenvermehrung ist nach solchen Injektionen beschrieben³⁾. In beiden Fällen — bei den Infektionen und bei der »Proteinkörpertherapie« — scheinen mir also die Vorbedingungen für die Entstehung der oben beschriebenen Gifte im Organismus — sei es aus Blutplättchen oder aus Endothelien oder andern Körperzellen — gegeben⁴⁾. Auch manche anderen Folgen der »Proteinkörpertherapie«, so z. B. die Beeinflussung der Körpertemperatur und die Entzündungshemmung, können vielleicht im Rahmen der bisher gekannten Wirkungen (Wärmezentrum und Blutgefäße) auf diese im Körper sich bildenden Substanzen zurückgeführt werden. Ob die Plättchensubstanzen Beziehungen zu dem »Kenotoxin« Weichardts⁵⁾ haben, ist noch nicht untersucht.

Welche Bedeutung solche Zellzerfallsprodukte für unsere Auffassung von der Pathogenese aller dieser Symptome in Zukunft gewinnen mögen, — jedenfalls ist es notwendig die pharmakologischen Wirkungen des Serums zu kennen, wenn, wie es heute geschieht, die Therapie sich immer häufiger des unspezifischen Serums bedient. Seine Wirksamkeit in symptomatischer Beziehung ist wohl gesichert. Eine befriedigende Erklärung dafür kann man in den Worten »Protoplasmaaktivierung« und »Steigerung der Vitalität«, die für die »Proteinkörpertherapie« geprägt worden sind, kaum finden. Wir kommen wohl dem Verständnis näher, wenn wir wissen, daß das Serum infolge seines Gehaltes an Stoffen, die aus der Schädigung der Blutplättchen bei der Gerinnung entstehen, starke und leicht nachweisbare Wirkungen auf die verschiedensten vegetativen Organe und Funktionen entfaltet.

1) z. B. Aynaud, Archives des Maladies du Cœur, des vaisseaux et du Sang 1911, S. 358—403.

2) Archiv f. klin. Med. 1914, Bd. 114, S. 298.

3) Maixner und Decastello, Med. Klin. 1915, Nr. 1.

4) Über »Proteinkörpertherapie« vgl. z. B. Kaznelson, Berliner klin. Wochenschr. 1917, Nr. 17, S. 406 und Therap. Monatshefte 1917, Hft. 31, S. 437.

5) a. a. O. und München. med. Wochenschr. 1907, Hft. 39, S. 1914.