

## XXXVIII.

Aus dem Laboratorium der Göttinger medicinischen Klinik.

### Untersuchungen über das menschliche Fibrinferment.

Von

Privatdocent Dr. **A. Schittenhelm** und Dr. **W. Lutter**.

---

Eine genaue zeitliche Begrenzung des Gerinnungsvorganges des Blutes in gesunden und krankhaften Zuständen zu geben, ist schon mehrfach das Object eingehender Untersuchungen gewesen. Es stellte sich jedoch denselben immer wieder die grosse Schwierigkeit entgegen, eine Methode zu finden, welche allen Anforderungen genügt und exacte Zeitangaben ermöglicht. Zahlreiche äussere Umstände, wie einwandfreie Blutabnahme, Vermeidung der Eintrocknungserscheinungen, Temperatureinflüsse, erwiesen sich als relativ schwer zu beseitigen, und es darf daher nicht Wunder nehmen, dass wir, obwohl immer wieder neue Methoden ersonnen werden, doch noch keineswegs so weit gekommen sind, sicher anzugeben, ob grosse Schwankungen bei den einzelnen Individuen und bei Krankheiten bestehen oder gar wie dieselben zeitlich sich verhalten.

Vierordt<sup>1)</sup> war wohl der erste, welcher sich in neuerer Zeit intensiver mit der Gerinnungszeit des Blutes in gesunden und kranken Zuständen abgab. Die selbst ersonnene Methode, nach welcher er seine Versuche anstellte, beruhte darauf, dass in eine etwa 5 cm lange Capillare, durch die ein weisses Pferdehaar gezogen worden war, das aus einem kleinen Einstich in die Fingerkuppe erhaltene Blut schnell aufgesaugt wurde; sobald das Blut in der Capillare geronnen ist, zeigt sich am Pferdehaar bei vorsichtigem Vorziehen angelagertes Fibrin. Als Endmittel eines durch nahezu zwei Monate durchgeführten Selbstversuches, wobei täglich 5 Bestimmungen gemacht wurden, erhielt er eine Gerinnungszeit von 9,28 Minuten. Diese Zahl stand in Uebereinstimmung mit der früheren Beobachtung von H. Nasse<sup>2)</sup>, welcher für Männer die Mittelzahl 9,5, für Frauen 7,4 Minuten angab. Vierordt stellte ferner fest, dass das venöse Blut schneller gerinnt wie das arterielle und dass

---

1) Arch. f. Heilkunde. 1878. Jahrg. 19. S. 193.

2) Wagner's Handwörterbuch der Physiol. Artikel „Blut“. S. 103.

eine beschleunigte Gerinnung beim Verblutenden und beim Hungernden eintritt. Was seine Versuche an Kranken anbelangt, so gelangte er zu dem Resultate, dass in der grossen Mehrzahl der Krankheiten eine Beschleunigung der Gerinnung erfolge, die mit fortschreitender Besserung in eine Verzögerung umschlägt. Er stellt sich damit in Gegensatz zu Beobachtungen von Lehmann<sup>1)</sup> und Wunderlich<sup>2)</sup>, welche ergaben, dass sich in krankhaften Zuständen weit häufiger eine verlangsamte Gerinnung finde.

Mit dieser Vierordt'schen Methode hat vor Kurzem Sahli<sup>3)</sup> Untersuchungen angestellt bei einigen an Hämophilie erkrankten Personen. Er fand, dass die morphologische und die chemische Beschaffenheit des Blutes die normale war. Während der hämophilen Blutung trat eine sich steigernde Gerinnungsbeschleunigung des aus der Wunde gewonnenen Blutes auf. Es kann die Fortdauer der hämophilen Blutung nach seiner Ansicht also nur auf die abnorme Qualität der lädirten Wandungen der blutenden Gefässe zurückgeführt werden, welche ungenügende Mengen der Substanzen liefern, welche bei der normalen Fibrinfermentation und Thrombenbildung in den Gefässmündungen local in Wirkung treten.

Eine ähnliche Methode benutzte Wright<sup>4)</sup>; er saugte in mehrere Capillaren von gleichem Lumen Blut auf und blies eine nach der anderen in bestimmten Zeitabständen wieder aus, bis endlich eine kam, bei welcher Blutgerinnsel die Capillare verstopft hatte. Damit fand er beim normalen Menschen eine Gerinnungszeit von 2½ bis höchstens 6 Minuten, während ein Hämophile eine solche von 9 bis 10 Minuten darbot.

Ferner haben Brodie und Russell<sup>5)</sup> eine Methode angegeben, bei welcher in einer feuchten Kammer über einen hängenden Tropfen Blut ein schwacher Luftstrom hingeblassen und mit dem Mikroskop dabei beobachtet wird, wann die dadurch erzeugten Bewegungen der rothen Blutkörperchen aufhören. Sie fanden damit bei 20° C. eine Gerinnungszeit von 7,5—8 Minuten, während dieselbe bei 30° C. bedeutend kürzer war (3—4 Minuten).

Mit dieser Methode haben in der Krehl'schen Klinik Pratt<sup>6)</sup> und Boggs<sup>7)</sup> gearbeitet und dieselbe für brauchbar gefunden. Pratt erhielt in zahlreichen Bestimmungen bei gesunden und kranken Personen keine einheitlichen Resultate. Durchschnittlich fanden sich bei Gesunden und Kranken Werthe von 4—5 Minuten; es kamen jedoch ausserordentliche Schwankungen von 2—9½ Minuten vor, ohne dass im Einzelfall hierfür ein Grund hätte angeführt werden können. Boggs fand ähnliche Werthe; es muss jedoch aus seinen Befunden hervorgehoben werden, dass er bei

---

1) Lehrbuch der physiol. Chemie. Bd. II. Leipzig 1850. S. 186.

2) Handbuch der Path. u. Therapie. Stuttgart. 1852. I. p. 560.

3) Zeitschr. f. klin. Med. 1905. Bd. 56. S. 264.

4) The British med. Journ. 1893. II. p. 223.

5) The Journal of Physiology. 1897. Bd. XXI. S. 403.

6) Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. 1903. Bd. 49. S. 299.

7) Deutsches Arch. f. klin. Med. 1904. Bd. 79. S. 539.

einer Chlorose und einer Anämie Werthe von 7,7 bzw. 6,7 Minuten und bei einer Purpura sogar von 21 Minuten fand. Bei allen zeigte sich ein recht erheblicher Einfluss dargereichten Kalkes (als Calcium lacticum), wodurch die Gerinnungszeit wesentlich beschleunigt wurde.

Vor Kurzem ist von Bürker<sup>1)</sup> eine weitere Methode angegeben worden. Auf einen hohlgeschliffenen Objectträger, der unter einem Glassturz auf einem drehbaren Tischehen liegt, wird in den Hohlschliff ein Tropfen destillirtes Wasser gebracht und in dieses ein Tropfen frischen Blutes aus der mit dem Franke'schen Schnepfer angestochenen Fingerkuppe fallen gelassen. Hierauf wird mit einem ausgezogenen, vorne mit einem kleinen Knöpfchen versehenen Glasstab etwas gemischt und nun alle halbe Minute jedesmal von einer anderen Seite durch die Mischung quer durchgefahren, bis mit dem Glasstab ein Fibrinfädchen in die Höhe gebracht wird. Dieser Moment gilt als die Gerinnungszeit. Auf diese Weise fand er bei einer Temperatur von 17—20° C. Gerinnungszeiten von 7—10 Minuten.

Er stellte fest, dass die Temperatur einen grossen Einfluss auf den zeitlichen Verlauf der Gerinnung hervorrief, so dass derselbe sich beschleunigte, wenn die Temperatur stieg und umgekehrt, dass aber im Allgemeinen die Gerinnungszeiten bei verschiedenen Individuen an verschiedenen Tagen, bei annähernd gleicher Temperatur und annähernd gleicher Tageszeit untersucht, annähernd gleiche sind. Bürker hat jedoch keine Untersuchungen bei krankhaften Zuständen ausgeführt.

Der eine von uns (Schittenhelm) hat in Gemeinschaft mit Bode<sup>2)</sup> die Bürker'sche Methode am Krankenbett angewandt. Auch diese Gerinnungszeitbestimmung hat recht erhebliche Fehlerquellen, so dass deren Werthe nur annähernde genannt werden können. Immerhin können sie zur vergleichenden Betrachtung verwandt werden. Die betreffenden Versuche ergaben das Resultat, dass kleinere Differenzen beobachtet werden können bei einzelnen Individuen und in gewissen Krankheitszuständen und die Befunde bestätigen und ergänzen die mit den anderen Methoden gemachten Erfahrungen.

Alle bisherigen Versuche, über die Gerinnung des menschlichen Blutes Genaueres zu erfahren, werden demnach so angestellt, dass man das frisch gewonnene Blut als solches gerinnen liess und es zeigte sich dabei, dass selbst bei Krankheiten, wie die Hämophilie, wo doch die Verhältnisse scheinbar äusserst günstig liegen, kein voll befriedigendes Resultat erzielt werden kann. Es schien uns also wenig aussichtsreich, in ähnlicher Weise die Untersuchungen fortzuführen und wir versuchten daher auf einem anderen, bisher, soviel wir übersehen, nicht beschrittenen Wege weiterzukommen.

Der Vorgang der Gerinnung, in welchen uns vor Allem die bekannten Untersuchungen von Alexander Schmidt, Hammersten, Pekelharing, Arthus u. A. Einblick verschafften, ist in jüngster Zeit, besonders durch die Arbeiten von Morawitz, Fuld, Löb u. A., noch

1) Arch. f. d. gesammte Physiol. 1904. Bd. 102. S. 36.

2) In.-Diss. Göttingen. 1905.

weiter geklärt worden. Nach Morawitz, mit dessen Resultaten diejenigen von Fuld und Löb in gutem Einklang stehen, wird die Gerinnung des Fibrinogens im Blute durch zwei Fermente bewirkt, welchen er für ihren activen Zustand die Bezeichnungen  $\alpha$ - und  $\beta$ -Thrombin zutheilte, während er ihre inactiven Vorstufen  $\alpha$ - und  $\beta$ -Proferment resp. Prothrombin benannte. Das  $\alpha$ -Prothrombin wird durch Calcium-Ionen in den activen Zustand (das  $\alpha$ -Thrombin) übergeführt und es kann das in vitro ohne Weiteres dadurch gezeigt werden, dass kalkfreies Fibrinogen, mit Serum zusammengebracht, viel schneller gerinnt bei Kalkzusatz als ohne diesen. Das  $\beta$ -Prothrombin setzt sich aus zwei Componenten zusammen, dem Thrombogen, welches nach Morawitz vornehmlich in den Blutplättchen zu finden ist, und der Thrombokinasen, welche den Gewebssäften eigen ist. Das  $\beta$ -Prothrombin lässt sich im Serum in einen hochwirksamen Zustand ( $\beta$ -Thrombin) überführen durch kurze Behandlung des Serums mit Lauge oder Säure. Hierbei wird eine bestimmte Menge Serum mit dem gleichen Volumen  $\frac{1}{10}$ -Normal-Natronlauge (resp. Salzsäure, Oxalsäure etc.) versetzt, gemischt und nach  $\frac{1}{4}$ — $\frac{1}{2}$  Stunde zurücktitrirt. Das nunmehr hochwirksame Serum lässt eine Fibrinogenlösung in kürzester Zeit zur Gerinnung bringen.

Wenn man nun diese in vitro gewonnenen Forschungsergebnisse in die Praxis überträgt und versucht, mit ihnen offenbare Abnormitäten des Ablaufs der Blutgerinnung, z. B. bei der Hämophilie und bei den Krankheiten mit hämorrhagischer Diathese etc. zu erklären, so kann man sich wohl vorstellen, dass ebenso, wie es quantitative Schwankungen im Fibrinogengehalt des Blutes bei Krankheiten geben kann (Langstein und Mayer, Pfeifer u. A.), auch quantitative und vielleicht qualitative Differenzen des Fibrinferments vorkommen können. Da jedoch das letztere sich in eine Reihe von Componenten theilen lässt, so dürfte vielleicht einmal die eine Componente, das andere Mal die andere abnorme Verhältnisse darbieten. Erweisen sich diese Ueberlegungen als richtig, so liesse es sich wohl erklären, dass selbst bei Hämophilien eine scheinbar normale und nur wenig verzögerte Blutgerinnung gefunden wird, wenn man das Blut als solches untersucht. Denn obwohl das Blut zur Gerinnung kommt, kann doch ein qualitativer Unterschied bestehen gegenüber der normalen Blutgerinnung, indem einer der Componenten des Fibrinferments weniger oder garnicht daran betheiligt ist, während der andere vicariirend seine Stelle vertritt und so eine scheinbar vollständig exacte Blutgerinnung veranlasst.

### Experimenteller Theil.

Von diesen Ueberlegungen ausgehend, haben wir im Folgenden Versuche angestellt über die Fähigkeit des Blutserums gesunder und kranker Individuen, Gerinnung herbeizuführen unter Verwerthung der Activierungsmethode des  $\alpha$ -Profermentes mit Ca-Ionen und des  $\beta$ -Profermentes mit Alkali-Säure.

Die Fibrinogenlösung, welche wir zu unseren Untersuchungen benutzten, stellten wir uns jedes Mal aus frischem Pferdeblut resp. dem Oxalatplasma desselben nach Hammersten's Angabe dar und vermieden es, um Fehlerquellen möglichst auszu-

schalten, eine Fibrinogenlösung, welche länger wie drei bis vier Tage auf Eis gestanden hatte, zu benutzen, selbst wenn sie mit Pferdeserum noch exacte Gerinnung gab. Vor jedem Versuch wurde eine Controllprobe mit frischem Pferdeserum angesetzt.

Zur Gewinnung des menschlichen Blutserums machten wir in jedem einzelnen Fall eine Punction der Vena mediana des Armes mit einer Hohnadel, durch welche das Blut in sterile Reagensgläser floss. Ein bis zwei Reagensgläser gaben beim Stehen im Eisschrank stets eine ausreichende Menge von Serum, welches abgossen, wenn nöthig, centrifugirt und filtrirt wurde. Zu den meisten Versuchen wurde Serum verwandt, welches einen Tag alt war, zu einigen Versuchen auch zwei und drei Tage altes. Aelteres Serum wurde nicht verwendet.

Technische Vorversuche, welche sich als nothwendig erwiesen, haben wir bereits mitgetheilt<sup>1)</sup>. Wir erwähnen daraus als besonders wichtig, dass bei Benutzung derselben Fibrinogenlösung (Pferdefibrinogen) artfremde Sera (Hund, Kaninchen, Mensch) lange nicht so schnell Gerinnung hervorzurufen vermögen, wie das arteigene (Pferdeserum). Morawitz nennt diese auch von Bordet und Gengou<sup>2)</sup>, Fuld<sup>3)</sup>, Hewlett<sup>4)</sup> u. A. angeführte Eigenschaft der Fibrinfermente „die relative Specifität“. Inzwischen hat der eine von uns (Schittenhelm) in Gemeinschaft mit Bodong diese Verhältnisse mit ähnlichem Resultate noch weiter verfolgt<sup>5)</sup>. Auch der Charakter des Gerinnungsvorgangs wechselt etwas. Sodann ist bemerkenswerth, dass die Menge des einwirkenden Serums einen wesentlichen Einfluss auf den zeitlichen Ablauf hat, so nämlich, dass die Gerinnung um so langsamer verläuft, je weniger Serum verwandt wird. Folgende Versuche sollen diese Verhältnisse illustriren:

Fibrinogen	Alkaliactiv. Ser. v. Pferd	Zeit
2 ccm	12 Tr.	4½ Min.
2 "	24 "	3 "
2 "	36 "	2 "
2 "	48 "	1½ "
Fibrinogen	Alcaliactiv. Ser. v. Mensch	Zeit
2 ccm	12 Tr.	41 Min.
2 "	36 "	26 "
Fibrinogen	Nichtactiv. Ser. v. Mensch	Zeit
2 ccm	12 Tr.	3 Std.
2 "	26 "	1 " 40 Min.
2 "	36 "	1 " 04 "

1) Centralbl. f. Stoffwechsel und Verdauungskrankheiten. 1905. 6. Jahrgang. No. 15. S. 341. S. auch Lutter's Inaug.-Diss. Göttingen 1905.

2) Annal. de l'institut. Pasteur. 1901. Bd. 15. p. 129.

3) Hofmeister's Beiträge. Bd. 2. S. 514.

4) Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmak. Bd. 49. S. 307.

5) Die Arbeit erscheint demnächst im Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmakol.

Es gilt also obige Regel für activirtes und nicht activirtes, für art-eigenes und artfremdes Serum. Selbstverständlich giebt es eine Grenze, von der ab bei fortgesetzter Steigerung der Serumzugabe die Gerinnungszeit wieder langsamer wird. Auch werden die zeitlichen Unterschiede um so geringer resp. endlich gleich Null, je mehr Serum zugesetzt wird.

Aus diesen Beobachtungen erhellt, dass bei Versuchen, welche Vergleichswerthe liefern sollen, wie die folgenden, stets dieselbe Menge Fibrinogen und dieselbe Menge Serum verwandt werden müssen. Wir haben am zweckmässigsten gefunden, die Versuche so anzustellen, dass auf 2 cem Fibrinogenlösung vom nicht activirten Serum 10 Tropfen, vom activirten Serum 30 Tropfen genommen werden<sup>1)</sup>. Was die Temperatur anbelangt, so beobachteten wir die Versuche mit + Serum bei Zimmertemperatur, die mit — Serum bei Brutschranktemperatur (37° C.). Das Activiren des Serum nahmen wir genau nach Morawitz so vor, dass wir zu gleichen Mengen Serum gleiche Mengen  $\frac{1}{10}$  Normalnatronlauge zusetzten, 15 Minuten einwirken liessen und dann mit  $\frac{1}{10}$  Normal-salzsäure neutralisirten. Daneben untersuchten wir noch den Einfluss von Kalkzusatz vor Allem da, wo die Gerinnung verlangsamt verlief, indem wir jeweils 4 Tropfen einer 10proc. Chlorcalciumlösung zugaben. Nach diesen methodischen Vorbemerkungen, an welche wir uns in unseren Versuchen genau hielten, erübrigt es sich, in den Tabellen Mengenverhältnisse etc. anzuführen.

Unsere Versuche sind in die folgenden Tabellen I u. II eingereiht. Die erste derselben enthält die Werthe, welche nicht zu sehr von den bei gesunden Personen erhaltenen Werthen abweichen. Die Gerinnungszeit mit activirtem Serum schwankt zwischen 18 und 45 Minuten, die mit nicht activirtem zwischen 1 Stunde 30 Minuten und 5 Stunden. Die zweite Tabelle enthält die Fälle, in welchen stark abweichende Werthe erhalten wurden; die Gerinnungszeit bei Verwendung von activirtem Serum schwankt zwischen 16 Minuten und  $4\frac{1}{4}$  Stunden, diejenige bei Verwendung von nicht activirtem Serum zwischen  $3\frac{1}{2}$  Stunden und unendlich.

Von vorn herein muss bemerkt werden, dass die Abgrenzung, welche die Einreihung der Fälle in 2 Tabellen zur Folge hatte, eine willkürliche ist. Es giebt bis jetzt keinerlei Erfahrungen über die Wirkungsweise des menschlichen Fibrinfermentes unter den vorliegenden Versuchsbedingungen und die wenigen gesunden Individuen, welche wir zu untersuchen Gelegenheit hatten genügen eigentlich nicht zur Aufstellung eines normalen Standardwerthes. Unter den Kranken, welche uns zur Verfügung standen, zeigt jedoch eine grössere Anzahl (28 Fälle) Werthe, welche zwar unter einander differiren, aber immerhin in relativ so engen Grenzen, dass dieselben augenscheinlich den normalen zugezählt werden können. Wie bei allen Gerinnungsversuchen ähnlicher Art gelingt es selbstredend auch in den vorliegenden nicht, eine bestimmte Zahl als die normale Gerinnungszeit aufzustellen. Vielmehr wird man

---

1) In Folgendem bezeichnen wir nicht activirtes Serum als — S, alcaliactivirtes Serum als + S.

Tabelle I.

Geschlecht	Name	Krankheit	Gerinnungszeit				Bemerkungen
			+S	+Ca +S	—S	—S + Ca	
Männer							
1.	L.	Gesund	26 M.	—	3 St. — M.	1 St. 04 M.	
2.	S.	do.	34 "	—	2 " 36 "	—	
3.	Engel	Pneumonie	25 "	—	4 " — "	—	Vor der Krise
4.	Winter	do.	25 "	—	3 " 30 "	—	
5.	Kühne	do.	25 "	—	2 " 15 "	—	
6.	Scheede	do.	40 "	—	3 " — "	—	Nach d. Krise
7.	Winter	do.	45 "	—	3 " 12 "	—	
8.	Ziegler	Adipositas	31 "	—	1 " 53 "	—	
9.	Tolle	Myocarditis	32 "	—	2 " — "	—	
10.	Brandmeyer	Emphysem	30 "	—	2 " 13 "	—	
11.	Schrader	Hemiplegie	28 "	—	2 " 55 "	—	
12.	Klinge	Polyarthrit.	28 "	28 M.	3 " 40 "	2 St. 30 M.	
13.	Kaufholz	Lebercirrhose	28 "	28 "	3 " 40 "	3 " — "	
14.	Stagel	Diabetes	29 "	29 "	3 " 40 "	2 " 30 "	
15.	Harms	Gastroenterit.	30 "	30 "	4 " 30 "	4 " 30 "	
16.	Grotehut	Bronchitis	28 "	28 "	3 " — "	1 " 30 "	
17.	N.	Eczem	20 "	20 "	3 " 20 "	1 " 30 "	
18.	Schmicke	Typhus	21 "	—	2 " 35 "	—	
19.	Gernig	do.	30 "	30 M.	3 " 10 "	1 St. 30 M.	
20.	Biedermann	do.	18 "	18 "	1 " 30 "	1 " 30 "	
21.	Ahrens	do.	20 "	20 "	2 " 30 "	1 " 30 "	
22.	Heincke	Nephritis	33 "	—	3 " — "	—	
23.	Adler	do.	29 "	29 M.	4 " 02 "	2 St. 30 M.	
24.	Gundlach	do.	25 "	25 "	3 " 30 "	2 " 10 "	
25.	Steinhoff	Icterus, Cholelithiasis	30 "	25 "	3 " 10 "	2 " 45 "	War erst seit 6 Tag. ict.
Frauen							
26.	Holzapfel	Hysterie	34 "	—	3 " 45 "	—	
27.	Haselhorst	do.	27 "	—	4 " 25 "	—	
28.	Tyre	Polyarthrit.	22 "	—	2 " 50 "	—	
29.	Kaczmarek	Typhus	37 "	—	5 " 00 "	—	
30.	N.	Menses	35 "	35 M.	5 " 00 "	2 St. — M.	
Normale Durchschnittszahlen.							
Männer	—	—	28 M.	28 M.	2 St. 57 M.	2 St. 27 M.	
Frauen	—	—	31 "	—	4 " 12 "	—	

stets mit Schwankungen in gewissen Grenzen zu rechnen haben, welche einerseits auf geringe technische Abweichungen in den einzelnen Versuchen (geringe Differenzen in der Neutralisation, verschiedene Grösse der Tropfen etc.) zurückzuführen sind, andererseits aber als Ausdruck der Individualität betrachtet werden müssen.

Aus der Summe der als normal betrachteten Versuche geht ferner hervor, dass das menschliche Blutserum dieselben Verhältnisse bietet, wie sie Morawitz u. A. für thierische Sera erforscht hat. Vor Allem reagirt es auf die Alkaliactivirung und auf die Kalkactivirung ganz in derselben Weise, wie z. B. das Pferdeserum, nur dass eben, wie schon einmal bemerkt, die Gerinnung zeitlich etwas langsamer verläuft. Beim alkaliactivirten Serum vermag Kalkzusatz kaum mehr beschleunigend zu wirken! Man kann also wohl sagen, dass beim Gerinnungsvorgang die

Tabelle II.

Geschlecht	Name	Krankheit	Gerinnungszeit				Bemerkungen
			+ S	+ S + Ca	— S	— S + Ca	
Männer							
1.	Ebbinghaus	Nephritis	1 St. 20 M.	—	5 St. 30 M.	—	
2.	Schied	do.	20 M.	20 M.	8 St.	2 St.	
3.	Möller	do.	38 „	40 „	Ueber Nacht <sup>1)</sup>	2 „	Vor dem Schwitzbad; $\Delta$ des Blutes = 0,72°
	do.	do.	16 „	16 „	Ueber Nacht <sup>1)</sup>	1 St. 30 M.	Direct nach d. Schwitzbad; $\Delta$ des Blutes = 0,71°
4.	Zürbrugg	Typhus	25 „	25 „	Ueber Nacht <sup>1)</sup>	2 „ 40 „	} Sehr schwere Fälle von Typhus
5.	Weichdang	do.	35 „	35 „	Ungeronn.	2 „ — „	
6.	Kassau	do.	1 St. 20 M.	1 St.	5 St.	1 „ 50 „	
7.	Zürbrugg	Bakteriämie, Scorbut	1 „ 10 „	—	3 St. 30 M.	4 „ — „	Schleimhautblutung, vor Allem im Zahnfleisch, und Hautblutungen
8.	Calligaro	Pneumonie, Tub. pulmon.	1 „ 35 „	1 St. 15 M.	20 St.	2 „ 20 „	
9.	Schäfer	Icterus grav., Lebercarcin.	55 M.	35 M.	Ungeronn.	3 „ — „	Wochenlang icterisch
10.	Hardei	Icterus grav., Anämie	1 St. 15 M.	1 St. 08 M.	Ungeronn.	7 „ — „	Wochenlang icter.; schwer anäm., zeitw. fiebernd. Cholangitis
	do.	do.	1 „ 06 „	1 „ 06 „	—	—	
Frauen							
11.	Wespermann	Menses	35 M.	—	Sulzig geronn. nach 5 St., fest geronn. n. 11½ Tagen	—	
12.	Liert	do.	31 „	—	5 St. 17 M.	—	
13.	Mater	do.	1 St. 12 M.	1 St.	20 St.	2 St. 48 M.	
14.	Deusen	do.	20 M.	20 M.	Ungeronn.	3 „ 30 „	
15.	N.	do.	1 St.	55 „	Ungeronn.	2 „ — „	Auffall. schnell. Auftreten d. Fibrinolyse, intensive u. protrahierte Menses
16.	Sass	Nephritis, Urämie	52 M.	39 „	5 St.	2 „ 05 „	Vor dem Schwitzbad
			54 „	42 „	5 „	2 „ — „	Nach dem Schwitzbad
17.	Klages	Icterus grav.	4 St. 15 M.	2 St. 40 M.	1½ Tg.	5 „ 15 „	Ca. 8 Woch. bereits icter.; Ausscheid. v. Aminosäur. (Leucin, Tyrosin) i. Urin
18.	Kahle	Icterus, Anämie	43 M.	—	1½ „	4 „ — „	
19.	Ahlborn	Anaemia grav.	1 St. 50 M.	1 St. 30 M.	20 St.	3 „ 30 „	
20.	Karneboge	Chloranämie	1 „ 46 „	1 „ 30 „	Ungeronn.	3 „ 40 „	Hämoglobingehalt 35

1) Waren nach 5 Stunden noch nicht geronnen gewesen.

beim Thier gewonnenen Resultate auf den Menschen mit geringer Einschränkung übertragen werden dürfen.

Betrachtet man die zweite Tabelle, welche die als abnorm angesehenen Resultate verzeichnet enthalten, so finden sich hier einerseits recht erhebliche Verlangsamungen der Gerinnungszeit und sogar völlige Aufhebung des Gerinnungsvermögens, wenigstens bei Verwendung von unaktivem Serum. Andererseits aber bestehen sichtlich auch qualitative Verschiedenheiten. In den einen Fällen ist die Alkaliaktivierung lange nicht von dem gewünschten Erfolg, obwohl die Kalkaktivierung



ganz prompt erfolgt (Fall 6, 8, 9, 13, 16); in anderen Fällen lassen beide Arten der Activirung erheblich zu wünschen übrig (Fall 7, 10, 17, 18); endlich giebt es Fälle, wo beide Activirungsarten ganz prompten Erfolg erzielen und doch das Serum für sich allein keine Gerinnung hervorzurufen vermag (Fall 2, 3, 4, 5, 14).

Wir sind uns darüber klar, dass die geringe Anzahl von Fällen nicht genügt, um ein abschliessendes Urtheil und definitive Schlüsse aus den Resultaten zu gestatten. Zudem haben wir gewisse Factoren unberücksichtigt gelassen, z. B. die genaue morphologische Blutbeschaffenheit, vor Allem Zahl der Plättchen, die Einwirkung von Gewebsextracten auf den Ablauf der Gerinnung etc., welche bei späteren Versuchen berücksichtigt werden müssten. Es kann aber wohl als sicheres Resultat der vorliegenden Untersuchungen angesehen werden, dass der beschrittene Weg Aussichten bietet, über die Natur des Fibrinfermentes in physiologischen und pathologischen Zuständen Näheres zu erfahren und dass offenbar quantitative und qualitative Schädigungen des Fibrinfermentes und seiner Componenten bei krankhaften Processen zu Stande kommen können. Wir finden also eine experimentelle Bestätigung der vorn entwickelten theoretischen Ueberlegungen.

Veränderungen des Fibrinfermentes fanden wir bei folgenden Krankheitsformen: Nephritis, schwerer Icterus, hochgradige Anämie, fieberhafte Zustände schwerer Art. Nicht uninteressant ist es, dass auch bei dem physiologischen Zustand der Menses scheinbar gewisse Hemmungen vorliegen können. Es stimmt diese Beobachtung mit der Erfahrung überein, dass manche Menstruierende bei Operationen etc. auffallend leicht und anhaltend bluten. Welcher Natur diese Hemmung ist, kann noch nicht übersehen werden. Vielleicht handelt es sich dabei nicht um eine Schädigung des Fermentes, sondern um einen Antikörper. Weitere Versuche nach dieser Richtung erscheinen jedenfalls wünschenswerth.

Anhangsweise erwähnen wir noch einen Versuch, welchen wir anstellten, um den Einfluss angestrenzter Körperarbeit auf die Zusammensetzung des Fibrinfermentes zu studiren, von der Bürker'schen Feststellung<sup>1)</sup> ausgehend, dass intensive Körperbewegung einen gerinnungsbeschleunigenden Einfluss ausübe.

Als Versuchsthier wählten wir den Hund. Um eine möglichst ausgiebige motorische Bethätigung zu erzielen, bedienten wir uns, da wir leider keine Tretnmaschine zur Verfügung hatten, der bekannten Erfahrung, dass gewisse Dosen von Cocain eine starke motorische Unruhe und event. Krämpfe hervorruft.

10 kg schwerer gesunder männlicher Hund. Derselben wurde am 23. Februar 1905 Morgens eine Blutprobe abgenommen, um normales Controllserum zu erhalten. Mittags 12 Uhr bekommt er 0,1 g Cocain subcutan und da keine besondere Reaction auftrat, um 1 Uhr nochmals 0,15 g. Jetzt begann 10 Minuten später eine starke motorische Unruhe, welche sich in einem ausgesprochenen Bewegungsdrang äusserte

---

1) l. c.

und den Hund beständig hin und her laufen liess. 1 $\frac{1}{2}$  Uhr Mittags begannen überaus intensive, sehr schnell wiederkehrende klonische Krämpfe, von 2 $\frac{1}{4}$  Uhr ab nahmen sie ganz langsam an Häufigkeit ab; um 2 $\frac{3}{4}$  Uhr wurde dem Hunde, der immer noch einzelne Krämpfe hatte, eine zweite Blutprobe abgenommen.

## Normales Serum.

Fibrinogen	— Serum	Zeit
2 ccm	4 Tr.	2 Std. 43 Min.
"	10 "	1 " 48 "
"	15 "	1 " 48 "

Fibrinogen	+ Serum	Zeit
2 ccm	12 Tr.	22 Min.
"	20 "	17 "
"	30 "	15 "

## Krampfserum.

Fibrinogen	— Serum	Zeit
2 ccm	4 Tr.	2 Std. 40 Min.
"	10 "	1 " 50 "
"	15 "	1 " 50 "

Fibrinogen	+ Serum	Zeit
2 ccm	12 Tr.	23 Min.
"	20 "	15 "
"	30 "	12 $\frac{1}{2}$ "

Obwohl also der Hund überaus intensive und anhaltende Krämpfe gehabt hatte, war doch die Fähigkeit des Serums, Gerinnung zu erzeugen, so gut wie unbeeinflusst.