

II.

Aus dem pharmakologischen Institut der Universität zu Wien.

Studien zur Blutgerinnungslehre.

(1. Mitteilung.)

Von

Dr. Emil Zak.

Die Lehre von der Blutgerinnung ist auch heute noch nicht als völlig abgeschlossen zu betrachten. Obzwar die Ansichten Alexander Schmidts im wesentlichen bestätigt werden konnten, so existieren doch prinzipielle Meinungsverschiedenheiten, die nur zum Teile durch die Arbeiten von Fuld ¹⁾, von Morawitz ²⁾ und von Fuld und Spiro ³⁾ beseitigt werden konnten. Es sei nur, um einen Teil der Fragen zu umgrenzen, die sogenannte erste Phase des Gerinnungsvorganges betrachtet, die Umwandlung der unwirksamen Vorstufe des die Gerinnung auslösenden Agens in seine wirksame Form. Durch Freund ⁴⁾, Arthus und Pagès ⁵⁾ wurde die Bedeutung der Kalksalze für die Gerinnung festgestellt. Hammarsten ⁶⁾ konnte zeigen, daß die Kalziumionen die Umwandlung des unwirksamen Fibrinfermentes in das wirksame Ferment bedingen, dessen Wirkung dann auf das Fibrinogen auch bei Abwesenheit ionisierter Kalksalze ablaufen kann. Während also nach Arthus und Pagès und nach Hammarsten das Prothrombin von den Zellen geliefert und durch das Kalzium des Plasmas in das aktive Ferment umgewandelt werde, lokalisiert Alexander Schmidt das Prothrombin in das Plasma, zu welchem dann gewisse von den Zellen gelieferte „zymoplastische Substanzen“

1) Fuld, Zentrabl. f. Physiol. 1903.

2) Morawitz, Hofmeisters Beiträge. Bd. IV, V. Ferner: Deutsches Archiv für klin. Med. Bd. LXXIX. Ergebnisse der Physiologie. Bd. IV. Handbuch der biochem. Arbeits-Methoden. Bd. V.

3) Fuld und Spiro, Hofmeisters Beiträge. Bd. V.

4) Freund, Wiener med. Jahrbuch. 1888.

5) Arthus und Pagès, Arch. de Physiol. XXII. p. 739.

6) Hammarsten, Zeitschr. f. physiol. Chemie. Bd. XXII und XXVII.

treten, welche das wirksame Ferment, das Thrombin bilden. Hier setzen nun die Arbeiten von Fuld und von Morawitz ein, die zeigen konnten, daß beide Ansichten für einen Teil des Gerinnungsvorganges richtig waren. Der derzeitige Stand der Lehre von der Blutgerinnung, wie sie Morawitz¹⁾ vertritt, ist etwa folgender: Im zirkulierenden Plasma findet sich das Prothrombin Schmidts von Morawitz Thrombogen genannt. Extravaskulär tritt auf gewisse Reize aus den Zellen ein Körper hinzu, der sich zum großen Teile mit den „zymoplastischen Substanzen“ Schmidts deckt, von Morawitz Thrombokinase genannt. Durch ein Zusammenwirken der drei Faktoren: Thrombogen, ionisierter Kalk und Thrombokinase, entsteht das wirksame Thrombin, welches nun das Fibrinogen zur Gerinnung bringt. Doch scheint der Vorgang der Gerinnung noch komplizierter zu sein, als dieser Darstellung entspricht, um so mehr als die von Löb²⁾ und anderen beschriebenen gerinnungshemmenden Körper keine Berücksichtigung erfahren haben. Nach Nolf³⁾ entsteht die Gerinnung durch gegenseitige Ausfällung mindestens dreier Kolloide; bemerkenswert erscheint, daß nach Nolf die Vereinigung dieser drei Kolloide unter dem Einflusse gewisser „thromboplastischer Substanzen“ mit größerer Beschleunigung erfolgt. Auch diese thromboplastischen Substanzen Nolfs entsprechen etwa den zymoplastischen Substanzen Alexander Schmidts. Trotzdem also, wie Löb hervorhebt, heute noch jeder Theorie der Blutgerinnung bei der außerordentlichen Kompliziertheit der Erscheinungen eine gewisse Unsicherheit anhaftet, herrscht diesbezüglich eine gewisse Übereinstimmung, daß die von Schmidt zymoplastische Substanzen genannten Körper unter verschiedenen Bezeichnungen eine teils mehr, teils weniger wichtige Rolle spielen. Allerdings war die Verschiedenheit der Bezeichnung durch ein teilweise grundverschiedenes Verhalten der in Rede stehenden Substanzen bedingt. Schmidt⁴⁾ hatte aus gewaschenen Leberzellen ein alkoholisches Extrakt dargestellt, das nach Verjagung des Alkohols, mit Wasser emulgiert, auf filtrierte Pferdeblutplasma, welches sich selbst überlassen, erst nach mehreren Stunden gerann, exquisit gerinnungsbeschleunigend einwirkte, so daß ein Zusatz von ein paar Tropfen dieser Emulsion zu 2—3 ccm Plasma in wenigen Minuten Gerinnung herbeiführte. Diese gerinnungsbeschleunigenden

1) Morawitz, Handbuch der biochem. Arbeits-Methoden. Bd. V.

2) Löb, Virchows Archiv. Bd. CLXXVI.

3) Nolf, Citiert nach Morawitz. Handbuch d. biochem. Arbeits-Methoden. Bd. V.

4) Alexander Schmidt, „Zur Blutlehre“. S. 99.

Substanzen erwiesen sich als hitzbeständig. Gleichwirkende Stoffe wurden aus den Lymphdrüsen, Milz, Pferdeblutkörperchen, aus dem ausgepreßten Saft entbluteter Froschmuskeln, Gehirn, Pankreas, Magenschleimhaut dargestellt. Diese Protoplasmabestandteile finden sich auch in der Blutflüssigkeit und ließen sich auch aus Blutplasma und Blutserum mittelst Alkohol gewinnen. „Nach einem Versuche zu urteilen, beträgt der Gehalt des klaren körperchenfreien Pferdeblutserums an diesen Extraktivstoffen 0,7 Proz., der des filtrierten Pferdeblutplasmas etwa ebensoviel und der des Rinderblutserums 0,9 Proz. In viel reicherm Maße finden sich diese Substanzen in Zellen.“ Die in Rede stehenden Substanzen faßt Schmidt nicht als Material auf, aus dem das Fibrinferment entsteht, sondern als Träger der auf das inaktive Proferment einwirkenden Kräfte des Plasmas. Er bezeichnet sie nicht als Gebärer, sondern als Erzeuger des Fibrinfermentes und nennt sie daher zymoplastische Substanzen, denn es gibt ihrer offenbar viele. Der alkoholische Zellenauszug enthält ein Gemenge verschiedener chemischer Individuen. Ein Teil derselben ist nur in Alkohol, ein Teil in Äther und ein Teil auch in Wasser löslich. Bei der Analyse wurden Schwefel, Stickstoff, Phosphor und Eisen nachgewiesen. Schmidt war es zunächst nur um die physiologische Wirkung dieser Substanzen zu tun. „Sicher ist es, daß unter ihnen das Lezithin in bedeutender Menge vorkommt ¹⁾.“ Von Samson-Himmelstjerna und Nauck, Schüler Schmidts, hatten Lezithin als solches gerinnungsbeschleunigend gefunden. Vorher schon hatte Wooldridge festgestellt, daß Lezithin unter gewissen Umständen gerinnungsbeschleunigend wirkt. Conradi ²⁾ bestätigte die Befunde A. Schmidts: „Zertrümmertes Protoplasma enthält regelmäßig ein gerinnungsförderndes Agens.“ Ebenso wie die physiologische Wirkung konnte er auch die Alkohollöslichkeit bestätigen. Sehr bemerkenswert ist die Abweichung von den Angaben Schmidts, daß bei 5 Minuten langem Erhitzen auf 100 Grad dieser gerinnungsbeschleunigende Preßsaft an Wirkung einbüßt, bei 10 Minuten langem Erhitzen er sie verliert. Diese letztere Beobachtung finden wir in ausgesprochenem Maße bei Morawitz wieder; es gelang diesem Forscher zwar leicht, festzustellen, daß in besonders nukleinreichen Geweben, wie Thymus, Lymphdrüsen und auch roten Blutkörperchen nicht hitzebeständige, gerinnungsbefördernde Substanzen vorhanden sind, welche durch einfache Extraktion der Gewebe mit Kochsalzlösung gewonnen werden

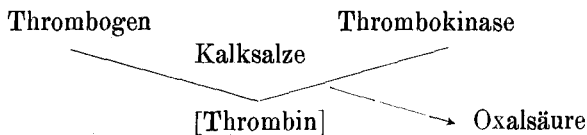
1) l. c. p. 106.

2) Conradi, Hofmeisters Beiträge. Bd. I.

können, und die sich in mancher Beziehung wie Fermente zu verhalten scheinen; doch konnte er bei Wiederholung der Versuche Schmidts, aus den Alkoholextrakten der Zellen durch Eindampfen zymoplastische Substanzen zu erhalten, zu keinem Resultate gelangen. Es konnte nach Morawitz bisher nicht aufgeklärt werden, worauf die von Schmidt beobachteten Wirkungen zu beziehen seien. Über die Natur der Thrombokinase ist bei Morawitz keine ausgesprochene Vorstellung vorhanden. Es hat den Anschein, daß er sich mehr für eine einheitliche Natur des Körpers ausspricht. Er äußert sich auch, daß die Kinase weder an das Nukleohiston, noch an das Nukleoprotein gebunden sei, respektive eine Eigenschaft dieser Körper sei. Morawitz faßt die Thrombokinase als fermentartig, wasserlöslich und nicht hitzebeständig auf.

Auf dem Physiologenkongreß 1910 machte Freund die Mitteilung, daß er im Lezithin und in einem Verseifungsprodukte des Agfa-Lezithins, welches Produkt er als Diolein-glyzerin-phosphorsauren Kalk betrachtet, eine Substanz gefunden habe, die bei intravenösen Injektionen energisch thrombosierend wirkt. Der Fermentgehalt des Serums wird durch Diolein-glyzerin-phosphorsauren Kalk stark vermehrt. Freund faßt diesen Körper als zymoplastische Substanz auf.

Ich versuchte nun durch Untersuchungen am Zitrat-, bezw. Oxalatpferdeplasma zu einer Ansicht über die Thrombokinase (Morawitz) zu gelangen. In diesem Plasma finden sich außer den Eiweißkörpern in ihrem physiologischen Nebeneinander, außer den Lipoiden und Salzen, die hier interessierenden Vorstufen des Fibrinfermentes. Dadurch, daß der Kalk chemisch und funktionell festgelegt ist, blieb die Entwicklung des Fibrinfermentes auf einer Vorstufe stehen; nach dem Schema von Morawitz und Fuld folgendermaßen durch Oxalsäurezusatz beeinflußt:



Ich habe nun verschiedene Eingriffe unternommen, von denen ich annahm, daß sie auf Substanzen lipoider Natur wirken, und beobachtete dann nach Kalkzugabe den Ablauf der Gerinnung im Vergleich mit einem normalen Oxalatplasma.

I.

Die erste Gruppe der Versuche betrifft quantitative Veränderungen des Lipoidgehaltes des Pferdeplasmas.

Die bei diesen Versuchen verwendeten Lipoide (Phosphatide) stellte ich mir aus Rinderhirn her. Das Organ wurde zerkleinert, nach Wiechowski getrocknet, mit Petroläther extrahiert; die durch Azeton gefällten Körper wurden von den löslich gebliebenen Substanzen getrennt, der Niederschlag wieder in Petroläther gelöst. Die Azetonfällung wurde im ganzen dreimal wiederholt. Die letzte petrolätherische Lösung durch CO_2 zur Trockene gebracht und im Vakuum getrocknet. Es resultierten weiß-gebliche Massen, die nach vollkommener Trocknung wie ein gelbbraun-rötlicher glänzender Lack den Boden des Glasgefäßes bedeckten und sich nur in Form von Schuppen oder Lamellen loslösen ließen. Mit Wasser oder 0,9proz. NaCl-Lösung verrieben, konnte eine weißlich-gelbliche, homogen erscheinende kolloide Lösung erzielt werden. Sie reagierte in frischem Zustande gegen Lakmus neutral und wirkte selbst in hohen Konzentrationen nicht hämolytisch auf gewaschene Kaninchenblutkörperchen in isotonischer Lösung.

1. Versuche mit Lipoidgehalt-Vermehrung des Plasmas.

Pferdezitratplasma, 2proz. Lipoidaufschwemmung in 0,9proz. NaCl-Lösung. Verwendet wurden immer dickwandige Eproutetten von 10 cm Höhe und 14 mm Durchmesser.

| | nach | |
|---|------|-----|
| | 65' | 24h |
| 2 ccm Plasma + 0,05 ccm Lipoidaufschwemmung | ○ | ○ |
| " " " " 0,10 " " | ○ | ○ |
| " " " " 0,15 " " | ○ | ○ |
| " " " " 0,20 " " | ○ | ○ |
| Kontrolle: 2 " " " 0,20 " 0,9% Na Cl-Lösung | ○ | ○ |

○ bedeutet fehlende Gerinnung.

⊕ " bedeutet Spur gerinnsel.

+ " deutlich ausgesprochenes Gelatinöswerden, wobei das mehr oder minder klumpig gewordene Plasma noch in der schiefgehaltenen Eproutette bewegt werden kann.

++ bedeutet starre Gerinnung; das Plasma ist total gestockt, die Eproutette kann umgekehrt werden, ohne daß das Plasma ausfließt.

Hierauf kommen die Proben für eine halbe Stunde in den Brutschrank, sodann werden 6 Tropfen einer 5proz. CaCl_2 -Lösung zugesetzt.

| | | | | | | nach CaCl_2 -Zugabe | | | | |
|--|--|--|--|--|--|------------------------------|-----|-----|-----|-----|
| | | | | | | 10' | 11' | 12' | 30' | 32' |
| 2 ccm Plasma + 0,05 ccm Lipoidaufschwem. | | | | | | ○ | + | ++ | +++ | +++ |
| 2 " " " 0,10 " " | | | | | | ○ | +++ | +++ | +++ | +++ |
| 2 " " " 0,15 " " | | | | | | + | +++ | +++ | +++ | +++ |
| 2 " " " 0,20 " " | | | | | | +++ | +++ | +++ | +++ | +++ |
| Kontrolle: 2 " " " 0,20 " 0,9% NaCl -Lösung | | | | | | ○ | ○ | ○ | + | +++ |

b) Neuerlicher Gerinnungsversuch mit Lipoidzusatz wie früher.

| | | | | | | nach | | |
|---|---|---|---|---|-----------------------------------|------|-----|-----|
| | | | | | | 5' | 10' | 25' |
| 2 ccm Plasma + 0,05 ccm Lipoidaufschwemmung | | | | | | ++ | ++ | |
| 2 " " " 0,10 " " | | | | | | ++ | | |
| 2 " " " 0,15 " " | | | | | | ++ | | |
| 2 " " " 0,20 " " | | | | | | ++ | | |
| Kontrollen | { | 2 | " | " | 0,05 " 0,9% NaCl -Lösung | ○ | ○ | ++ |
| | | 2 | " | " | 0,10 " " " | ○ | ○ | ++ |
| | | 2 | " | " | 0,15 " " " | ○ | ○ | ++ |
| | | 2 | " | " | 0,20 " " " | ○ | ○ | ++ |

Lipoid, zu Pferdezitratplasma zugesetzt, läßt dieses unverändert flüssig, nach Zufügung von CaCl_2 in entsprechender Menge tritt die Gerinnung in den lipoidhaltigen Röhren deutlich beschleunigt auf. 0,2 ccm der 2proz. Lipoidaufschwemmung = ca. 0,004 g Lipoid lassen 2 ccm Zitratpferdeplasma um 22 Minuten früher gerinnen als der Norm entspricht; ca. 0,001 g Lipoid hatte ein anderes Zitratplasma nach 5 Minuten schon zur vollständigen Gerinnung gebracht, was bei der entsprechenden Kontrolle erst in 25 Minuten der Fall war.

2. Versuche mit Lipoidgehalt-Verminderung des Plasmas.

Zu diesem Zwecke werden ungefähr 25 ccm Zitrat- oder Oxalatpferdeplasma im Schacherlapparat mit Petroläther extrahiert. Extraktionsdauer 18—24—30 Stunden. Hierauf wird der Petroläther im Scheidetrichter vom Plasma entfernt, das Plasma durch Durchblasen von

Luft oder durch Einstellen in den Brutschrank für eine $\frac{3}{4}$ Stunde oder durch 15 Minuten langes Erwärmen auf 36 Grad, bei vermindertem Druck, von dem Rest des Petroläthers befreit. Die Flüssigkeit ist vollkommen geruchlos. Ein solches Plasma gerinnt auf CaCl_2 -Zusatz, je nach der Dauer der Extraktion, entweder ungemein spät oder gar nicht. Ein und dasselbe Oxalatplasma, 12 Stunden extrahiert, gerinnt im Vergleich mit dem Normalplasma um Stunden später. Nach einer Extraktionsdauer von zweimal 12 Stunden ist es 6 Stunden nach CaCl_2 -Zugabe vollkommen ungeronnen, nach 24 Stunden haben sich bloß einzelne kleine Gerinnsel gebildet. Einmal hatte ich ein lipoidarmes Plasma in Händen, das 48 Stunden nach Zufügen des CaCl_2 ungeronnen blieb; es hatte sich nur ein Bodensatz gebildet, der offenbar aus oxalsaurem Kalk bestand.

Durch Hinzufügen von Phosphatiden konnte ich dann prompt Gerinnung erzeugen, z. B.

| a) | nach | |
|--|-------------------|-----|
| | 1 $\frac{1}{2}$ h | 7 h |
| Lipoidarmes Plasma 2 ccm und CaCl_2 | ○ | ○ |
| Normal-Plasma 2 ccm und CaCl_2 | ++ | ++ |

Hierauf wird zu dem lipoidarmen Plasma 0,1 ccm der Lipidaufschwemmung in 0,9proz. Kochsalzlösung gegeben. Nach 5 Minuten treten die ersten Gerinnsel auf, nach 7 Minuten ++ Gerinnung mit Abscheidung von Serum. Lipoidarmes Plasma, welches 7 Stunden nach der Kalkzufuhr nicht geronnen war, gerinnt prompt auf Zufügung einer Phosphatidaufschwemmung.

| b) | nach CaCl_2 -Zugabe | | |
|---|------------------------------|-----|-----|
| | 38' | 42' | 48h |
| Lipoidarmes Plasma 2 ccm + H_2O 0,2 ccm | ○ | ○ | ○ |
| " " 2 " " 0,05 ccm wässrig Lipidaufsch. | ○ | + | |
| " " 2 " " 0,10 " " " | ++ | ++ | |
| " " 2 " " 0,15 " " " | ++ | ++ | |
| " " 2 " " 0,20 " " " | ++ | ++ | |

Lipoidarmes Plasma, welches 48 Stunden nach erfolgter Kalkzufuhr ungeronnen blieb, gerann auf Lipidzugabe nach 38 Minuten.

Manches Plasma, das allzulange dem Einflusse des Petroläthers ausgesetzt gewesen, gerann auf Zusatz des Lipoides nicht mehr ++,

also vollkommen und maximal, sondern nur +, also gelatinös-klumpig ¹⁾. Offenbar waren partielle Denaturierungen erfolgt, die durch Lipidzufuhr nicht kompensierbar waren. Einige Male beobachtete ich, daß sich am Boden des Extraktionsapparates ein Bodensatz oder einzelne Gerinnsel gebildet hatten. Es wurde immer darauf geachtet, diese in dem darüberstehenden Plasma aufzuwirbeln. Auch am lipoidarmen Plasma war durch Zufuhr von größeren Lipoidmengen entsprechend raschere Gerinnung zu beobachten. Z. B.

| | nach CaCl ₂ -Zufuhr | |
|--|--------------------------------|-----|
| | 20' | 5h |
| Normal-Plasma 2 ccm + 0,2 ccm H ₂ O | ++ | ++ |
| Lipoidarmes Plasma 2 ccm + 0,2 ccm H ₂ O | ○ | ○ |
| " " 2 " " 0,15 H ₂ O u. 0,05 ccm Lipoidaufschwem. | ○ | + |
| " " 2 " " 0,10 H ₂ O " 0,10 " " | ○ | ++? |
| " " 2 " " 0,05 H ₂ O " 0,15 " " | ○ | ++ |

Nach Zugabe der Lipoidaufschwemmung kamen die Proben eine halbe Stunde in den Brutschrank, dann erfolgte der Kalkzusatz.

Wenn wir die beiden Versuchsreihen überblicken, so gestatten sie die Feststellung, daß nicht nur durch Phosphatidzusatz eine Gerinnungsgeschleunigung, bzw. durch Verminderung der Lipoide eine Gerinnungsverzögerung herbeigeführt wird, sondern auch, daß zum Zustandekommen der Gerinnung die in Petroläther löslichen Substanzen des Plasmas unbedingt notwendig sind. Der Wegfall derselben kann durch Zufügen von Hirnphosphatiden ersetzt werden. Bei der Gerinnung des Oxalatplasmas spielen also die Lipoide eine ebenso wichtige Rolle wie der zuzusetzende Kalk.

Bei ihrer Abwesenheit kann die Umwandlung der Fibrinfermentvorstufe durch zugefügten ionisierbaren Kalk nicht erfolgen.

Aus dem System: Thrombogen — Kalzium — Thrombokinese (um die von Morawitz eingeführte Nomenklatur zu gebrauchen) ist die gleich einer Kinase wirkende Substanz mittels Petroläthers entfernbar und durch Phosphatide ersetzbar. Die Lipoide des Oxalatpferdeplasmas spielen bei der Gerinnung die Rolle einer Kinase. Da

1) In solchen Fällen trat die Gerinnung nicht wie bei Versuch a schon nach 5 Minuten auf, oft mußte man erst längere Zeit vergehen lassen, meist genügte eine Stunde.

bei der Gerinnung nicht alles Thrombogen aufgebraucht wird, so dürfte nach der Ansicht der Autoren durch Vermehrung des Lipoidgehaltes mehr Fibrinferment gebildet werden, welches dann seinerseits zu rascherer Gerinnung führt.

II.

Bei dieser Gruppe der Versuche trachtete ich qualitative Änderungen der Lipoides des Plasmas zu erzielen.

1. Versuche mit Lipasen.

Daß durch Lipasen nicht bloß Fette angegriffen werden, sondern auch lipoides Substanzen, ist von mehreren Forschern festgestellt worden. So hat Bokay¹⁾ nachgewiesen, daß Lezithin durch Dünndarmsaft gespalten werde. Paul Mayer²⁾ studierte das Verhalten des Lezithins bei Einwirkung von Steapsin (Grübler). Wohlgemuth³⁾ schließlich konnte in dem Fermentgemische der Takadiastase auch ein lezithinspaltendes Ferment nachweisen. Es war daher die Möglichkeit vorhanden, durch Aufspalten der Lipoides im Oxalatplasma Alterationen der Gerinnungszeit zu erhalten. Geprüft wurde das flüssige Steapsin (Grübler), Pankreatin Rhenania und Takadiastase (Parke Davis).

a) Versuch mit Steapsin flüssig (Grübler).

Die Wirkung des aktiven Steapsins wird mit der des gekochten verglichen. Bei dem einige Minuten anhaltenden Kochen schied sich ein flockiges Coagulum aus. Die Proben kamen nach Zusatz des Steapsins für eine halbe Stunde in den Brutschrank; dann wurde überall die gleiche CaCl_2 -Menge zugefügt.

| | nach CaCl_2 -Zugabe | | | | | |
|------------------------------------|------------------------------|-----|-----|--------|-----|-----|
| | 10' | 15' | 35' | 1h 15' | 24h | 48h |
| 2 ccm Plasma + 10 Tropfen Steapsin | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |
| 2 " " " 10 " " gek. | ○ | ⊕ | + | ++ | ++ | ++ |
| 2 " " " 10 " Wasser | + | ++ | ++ | ++ | ++ | ++ |

Steapsin vermag schon nach halbstündiger Einwirkung die Gerinnung des Oxalat-Pferdeplasmas komplett zu verhindern. Die Probe mit dem gekochten Fermente ergab zwar auch eine Verschiebung der Gerinnungszeit. Es trat aber auch hier maximale, vollkommene Erstarrung des Plasmas ein, während das aktive Ferment noch nach

1) Bokay: Zeitschr. f. physiol. Chemie. Bd. I. S. 157.

2) Paul Meyer, Biochem. Zeitschr. Bd. I. S. 39.

3) Wohlgemuth, Biochem. Zeitschr. Bd. XXXIX. S. 329.

48 Stunden die Gerinnung vollkommen hintangehalten hatte. Auf die im Vergleiche mit dem nativen Fermente geringe hemmende Wirkung des gekochten Fermentes wird an einer späteren Stelle zurückgekommen.

b. Versuch mit Pankreatin-Rhenania. Verwendet wurde eine wässrige 5proz. Lösung. Versuchsanordnung in gleicher Weise wie bei dem vorhergehenden Versuche.

| | nach CaCl ₂ -Zugabe | | | | |
|--|--------------------------------|-----|-----|-----|-----|
| | 10' | 25' | 65' | 24h | 48h |
| 2 ccm Plasma + 10 Tropfen Pankreatinlösung | ○ | ○ | ○ | ○ | ⊕ |
| 2 „ „ „ 10 „ „ gek. | ⊕ | ++? | ++? | ++ | ++ |
| 2 „ „ „ 10 „ Wasser | ++ | ++ | ++ | ++ | ++ |

Pankreatin-Rhenania beeinflusst die Gerinnung ebenso wie Steapsin.

c. Takadiastase Parke Davis zeigte ein ähnliches, wenn auch nicht so ausgesprochenes Hemmungsvermögen für die Gerinnung des Oxalat-Plasmas. Die Versuchsanordnung wurde, um diese Verhältnisse klar hervortreten zu lassen, ein wenig modifiziert. Die Takadiastase wurde in 5proz. Lösung mit 0,9proz. Kochsalz angewendet. Die Inaktivierung erfolgte durch Kochen in der Dauer von 1¼ Stunden, nachher wurde die Flüssigkeit wieder auf das frühere Volumen gebracht. Die Proben kamen für eine halbe Stunde in den Brutschrank.

| | nach CaCl ₂ -Zugabe | | | |
|--|--------------------------------|-----|-----|-----|
| | 10' | 12' | 15' | 18' |
| 2 ccm Plasma + 2 Tropfen nativen Fermentes | ○ | ○ | + | + |
| 2 „ „ „ 4 „ „ „ | ○ | ○ | + | + |
| 2 „ „ „ 8 „ „ „ | ○ | ○ | ○ | + |
| 2 „ „ „ 12 „ „ „ | ○ | ○ | ○ | + |
| 2 „ „ „ 16 „ „ „ | ○ | ○ | ○ | + |
| 2 „ „ „ 20 „ „ „ | ○ | ○ | ○ | + |
| 2 „ „ „ 2 „ gekochten Fermentes | + | + | + | + |
| 2 „ „ „ 4 „ „ „ | ⊕ | + | + | + |
| 2 „ „ „ 8 „ „ „ | ⊕ | + | + | + |
| 2 „ „ „ 12 „ „ „ | ○ | ⊕ | + | + |
| 2 „ „ „ 16 „ „ „ | ○ | + | + | + |
| 2 „ „ „ 20 „ „ „ | ○ | ⊕ | + | + |
| Kontrolle | ⊕ | + | + | + |

Die Proben mit Takadiastase zeigen eine geringe, aber doch erkennbare Gerinnungshemmung, im gewissen Grade von der zugesetzten Fermentmenge abhängig.

Überblicken wir diese Versuche, so läßt sich übereinstimmend der exquisit gerinnungshemmende Einfluß der Lipasen feststellen. Daß, wie z. B. bei Pankreatin-Rhenania, die proteolytischen Fermente das Eiweiß des Plasmas angegriffen hätten, ist bei der Resistenz des nativen Eiweißes gegen tryptisches Ferment, bei dem Gehalte an „Antitrypsin“ und schließlich bei der kurzen Dauer des Aufenthaltes im Brutschrank nicht in Betracht zu ziehen. Weit eher war die Möglichkeit zu bedenken, daß die durch die Lipase abgespaltenen Fettsäuren den zugesetzten Kalk gebunden hätten und durch Bildung unlöslicher Kalkseifen ebenso eine Verzögerung der Gerinnung herbeiführten, wie sie durch Zusatz von oxalsaurem Natron herbeigeführt wurde. Die Menge des zur Aktivierung des Fibrinfermentes, bezw. seiner Vorstufen verfügbaren Kalziums wäre dann zu gering gewesen; die Verzögerung der Gerinnung, dann nicht so sehr eine direkte Folge des Ausfalles der Lipode, als vielmehr eine Konsequenz der chemischen Eigenheit der neugebildeten Spaltungsprodukte gewesen.

Um diese Möglichkeit auszuschließen, wurden fünf Eprouvetten mit je 2 ccm Plasma und 10 Tropfen Steapsin versetzt, nach halbstündigem Aufenthalt im Brutschrank wurden steigende CaCl_2 -Mengen zugesetzt.

In den ohne Steapsin im Brutschrank gehaltenen Kontrollen hatten sich 5 Tropfen der 5proz. CaCl_2 -Lösung als entsprechend erwiesen. Nach Horne ¹⁾ kann ein Gehalt von 2—3 Proz. CaCl_2 die Gerinnung verhindern. Nach Huiskamp ²⁾ hat schon 0,6 Proz. einen stark gerinnungshemmenden Einfluß. Es wurde daher tropfenweise mehr CaCl_2 zugesetzt. Von 5 Tropfen an (in der Gesamtflüssigkeit gleich ca. 0,4 Proz. CaCl_2) bis zu 10 Tropfen (ca. 0,83 Proz. CaCl_2) zugesetzt. In keiner Eprouvette trat eine Gerinnung auf; also auch relativer Kalkmangel kann nicht die Ursache für die Gerinnungsverzögerung bezw. Aufhebung nach Lipase-Einwirkung sein. Nach einem Versuch mit ölsaurem Natron, das sich schwach gerinnungsbeschleunigend verhielt, war ein relativer Kalkmangel als Ursache der Gerinnungsverzögerung bei den Lipasenversuchen nicht wahrscheinlich.

Versuche, ein durch Steapsinwirkung ungerinnbar gewordenes Plasma mit Petroläther zu extrahieren und dann durch frisch zugesetzte Lipode Gerinnung zu erzeugen, hatten nicht den gewünschten Erfolg; auch dann nicht, als ich das Plasma vor der

1) Horne, Journal of physiol. Chem. Bd. XIX.

2) Huiskamp, Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. XXXII.

Petroläther-Extraktion mit Phosphorsäure schwach ansäuerte und nach dieser neutralisierte. Zusatz von Lipoiden zu Steapsin — bzw. Pankreatin-Plasma war ebenfalls ohne Erfolg geblieben, nur Zusatz von ganz exzessiv großen Lipoidmengen (1ccm und 2 ccm der 2proz. Lipoidaufschwemmung, so daß der Gehalt an zugefügten Lipoiden ca. 0,5 Prz. bis 0,89 Proz. betrug) bewirkte eine visköse Beschaffenheit der Plasmaproben, ohne daß eigentliche Gerinnung aufgetreten wäre, während geringerer Lipoidzusatz das durch Steapsin ungerinnbar gewordene Plasma vollkommen flüssig ließ (Beobachtungszeit 24 Stunden).

Ehe man aber zu der Annahme gelangte, daß die Lipide des Plasmas durch Steapsinverdauung zu gerinnungshemmenden Substanzen werden, waren folgende zwei Einwände zu beseitigen.

I. Daß die Gegenwart der Steapsinlösung allein, vielleicht vermöge ihrer Beimengungen, gerinnungshemmend wirke.

II. Daß durch die Steapsinwirkung das Gerinnungsferment bzw. dessen Vorstufe zerstört werde und daher die beobachtete fehlende Gerinnung nicht so sehr auf der Spaltung der Plasma-lipide als dem Mangel an Ferment beruhe.

Ad. I. Um die erstere Möglichkeit zu entscheiden, wurden zwei Plasmaproben ohne jeglichen Zusatz eine halbe Stunde im Brutschrank gehalten. Hierauf wurde zu der einen 10 Tropfen Steapsin, zu der anderen 10 Tropfen Wasser und zu beiden gleich hernach Kalk zugefügt. In beiden Proben trat fast gleichzeitig maximale Gerinnung ein. Es war daher ausgeschlossen, daß die bloße Gegenwart der Steapsinlösung schon gerinnungshemmend wirke, die beobachtete Erscheinung steht daher sicher mit der Wirkung des zugesetzten Fermentes im Zusammenhang.

Ad. II. Falls diese Fermentwirkung in einer Zerstörung des Fibrinfermentes bestand, also in Fibrinfermentmangel, so muß durch zugesetztes Fibrinferment in der Flüssigkeit Gerinnung zu erzeugen sein. Pankreatinplasma, welches deutliche Gerinnungsverzögerung zeigte, wurde mit Petroläther extrahiert, davon:

| | | nach Ca Cl ₂ Zugabe | |
|--------------|--------------------------------------|--------------------------------|-------|
| | | 15' | 6 1/2 |
| 2 ccm Plasma | + 0,3 ccm H ₂ O | ○ | ○ |
| 2 „ „ „ | 0,3 ccm Lipoidaufschwemmung . . . | ○ | ○ |

Nachdem die Proben 6 1/2 Stunden flüssig geblieben waren, wurden zu der Probe mit Lipoidzusatz 10 Tropfen frischen Serums

zugesetzt. Auch dann war im Verlaufe weiterer 6 Stunden keine Gerinnung aufgetreten. Es kann also nicht Fibrinfermentmangel die Ursache der fehlenden Gerinnung sein.

Mit großer Wahrscheinlichkeit können wir daher sagen, daß durch die qualitative Änderung der Lipoide infolge der fettsplattenden Substanzen die Gerinnung verzögert, bezw. aufgehoben wird.

Es bleibt nun noch die Verzögerung zu erklären, welche die Gerinnung nach Zusatz von gekochtem, fettsplattendem Ferment im Vergleich mit der Kontrolle erleidet. Die Gerinnungshemmung durch das gekochte Ferment ist nicht gar so unbedeutend und sicherlich sehr auffallend, da sie sich sowohl bei reinem Steapsin als auch bei dem Pankreatin und sogar bei der Takadiastase findet.

Folgende Versuche und Überlegungen gestatten vielleicht eine Erklärung dieser Erscheinung. Es ist bekannt, daß Blut selbst eine Lipase enthält. Dieselbe müßte, falls vorhanden, durch Brutschranktemperatur in ihrer Wirkung gesteigert, durch Eischranktemperatur gehemmt werden.

Vergleich eines Plasmas, das 12 Stunden im verschlossenen Gefäße bei 37 Grad gehalten wurde, mit einem bei 0 Grad gehaltenen Plasma.

| | nach CaCl_2 -Zugabe | | | |
|-----------------------------|------------------------------|-----|-----|-----|
| | 15' | 20' | 60' | 24h |
| Brutschrankplasma | ○ | ⊕ | ⊕ | ⊕ |
| Eischrankplasma | ○ | ++ | ++ | ++ |

Während Eischrankplasma nach kurzer Zeit gerann, war das Brutschrankplasma flüssig geblieben, nur ein kleines aber deutliches Gerinnsel hatte sich gebildet.

Fäulniserscheinungen waren durch den Geruch nicht nachweisbar gewesen. Der Versuch ist zwar nicht für die Anwesenheit und Wirkung einer Lipase im Plasma beweisend, aber er kann dafür sprechen.

Es hat sich nun gezeigt, daß halbstündiger Aufenthalt im Brutschrank nach Zufügung gekochten Lipoidespaltenden Fermentes eine deutliche Gerinnungsverzögerung im Vergleiche mit der Kontrolle ausübt. Verlängerte man den Aufenthalt im Brutschrank auf 5 bis 12 Stunden, so nahm die durch das gekochte Ferment bewirkte Gerinnungsverzögerung noch weiter zu, so zwar, daß nun auch

das Röhrchen mit dem gekochten Fermente nach CaCl_2 -Zusatz durch 24 Stunden flüssig blieb und erst nach 48 Stunden einzelne Gerinnsel in der Flüssigkeit auftraten (\oplus). Dieses einerseits von der Aufenthaltsdauer bei Brutschranktemperatur, andererseits von der Zugabe gekochten Fermentes abhängige Verhalten läßt im Zusammenhang mit dem Versuche — Brutschrankplasma — Eischrankplasma, die Vermutung gerechtfertigt erscheinen, daß die denorma vorhandene Lipase des Oxalatplasmas einerseits durch längeren Aufenthalt im Brutschrank, andererseits bei kurzem Aufenthalt im Brutschrank durch Zusatz gekochten Steapsins in ihrer Tätigkeit begünstigt werde, mit anderen Worten, daß die de norma vorkommende Lipase im gekochten Fermente ein verstärkend wirkendes Agens finde. Ob diese Verstärkung durch ein „Koferment“ des Steapsins bedingt sei oder dadurch, daß das Steapsin durch Hitze-einwirkung nur partiell denaturiert werde, ließ ich fürs erste unentschieden, da diese Feststellung nicht in den Rahmen der vorliegenden Untersuchungen fallen würde und Gegenstand weiterer Beobachtungen sein soll. Es könnte sich also in den Proben I. mit nativem Steapsin, II. mit gekochtem Steapsin, III. in der Kontrolle mit Wasser um quantitativ verschiedene Steapsinmengen handeln, und zwar

I. de norma vorhandenen Lipase + Steapsin.

II. de norma vorhandenen Lipase + Koferment? partiell geschädigte Lipase?

III. de norma vorhandenen Lipase.

Entsprechend der Fermentmenge, beziehungsweise der Steigerung durch das gekochte Ferment fällt nach Kalkzufuhr die Gerinnung des Plasmas aus.

III.

1. Saponin-Versuche.

Bei diesen Versuchen kann die beobachtete Gerinnungsalteration sowohl durch Änderungen der physikalischen Bedingungen für die kolloidale Lösung der Lipide als auch durch qualitative Änderungen der Lipide bedingt sein. Möglicherweise gehen beide Prozesse Hand in Hand. Eine Entscheidung diesbezüglich möchte ich zwar nicht treffen, aber in Anbetracht des Umstandes, daß Saponin einerseits sicher mit „Lipoiden“ reagiert, andererseits gerinnungshemmend wirkt, ist ein derartiger Versuch geeignet, die Wichtigkeit der Plasma-Lipide für die Gerinnung zu demonstrieren.

Porges und Neubauer ¹⁾ beobachteten, daß Saponin in keiner Konzentration auf Lezithin-Aufschwemmungen fällend einwirkt, daß es dagegen mit Cholesterin-Emulsionen eigenartige Niederschläge bildet, die wie zähes Gerinnsel am Boden des Reagenzröhrchens haften. Bemerkenswert erscheint, daß ein von Porges und Neubauer an Lezithin-Aufschwemmung beobachtetes Phänomen sich auch am Plasma feststellen ließ. Saponin wirkte nach diesen Autoren in 0,4proz. und 0,8proz. Lösung klärend auf Lezithin-Aufschwemmungen ein.

Auch das Pferdeplasma wurde durch zugefügtes Saponin aufgehellt. Bei Zusatz von 4 Tropfen einer 1proz. Saponinlösung zu 2 ccm Pferdezitratplasma begann die „Aufhellung“, um nach 5 Tropfen der gleichen Saponinlösung vollkommen zu werden. Die Saponin-Konzentration entsprach ca. 0,1 Proz. beziehungsweise 0,125 Proz. Der hemmende Einfluß des Saponin auf die Gerinnung ergibt sich aus folgenden Versuchen:

a) 1proz. Saponinlösung. Bei 0,9Proz. Kochsalzgehalt in steigender Menge zu je 2 ccm Zitratplasma gesetzt. Durch Kochsalzlösung wird in allen Röhrchen gleiches Volumen hergestellt. Nach Saponinzusatz kommen die Proben für eine halbe Stunde in den Brutschrank, dann wird CaCl_2 zugegeben.

b) Saponin in 10proz. Lösung. Bei gleicher Versuchsanordnung mit einem anderen Plasma geprüft.

| 1% Saponin | n. CaCl_2 -Zug. | | | | 10% Saponin | nach CaCl_2 -Zugabe | | | | | |
|---------------|--------------------------|-----|-----|-----|---------------|------------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|
| | 15' | 22' | 25' | 30' | | 5' | 17' | 22' | 33' | 45' | 50' |
| Kontrolle: | + | ++ | ++ | ++ | Kontrolle: | ++ | ++ | ++ | ++ | ++ | ++ |
| Saponin 2 Tr. | + | ++ | ++ | ++ | Saponin 2 Tr. | ○ | ++ | ++ | ++ | ++ | ++ |
| „ 4 „ | + | ++ | ++ | ++ | „ 4 „ | ○ | ++ | ++ | ++ | ++ | ++ |
| „ 6 „ | ○ | + | ++ | ++ | „ 6 „ | ○ | ⊕ | ++ | ++ | ++ | ++ |
| „ 10 „ | ○ | ○ | ++ | ++ | „ 10 „ | ○ | ○ | ++ | ++ | ++ | ++ |
| „ 12 „ | ○ | ○ | ⊕ | ++ | „ 12 „ | ○ | ○ | ⊕ | ++ | ++ | ++ |
| „ 18 „ | ○ | ○ | ○ | ++ | „ 18 „ | ○ | ○ | ○ | ○ | ++ | ++ |
| „ 20 „ | ○ | ○ | ○ | ++ | „ 20 „ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ++ |

An dieser Stelle muß auch die gerinnungshemmende Wirkung des Kobragiftes erwähnt werden, welches nach den Feststellungen von Morawitz ²⁾ nicht durch Beeinflussung des Fermentes, sondern durch Beeinflussung der Thrombokinase wirkt, also sich nicht wie ein

1) Neubauer und Porges, Biochem. Zeitschr. 1908. Bd. VII. S. 152.

2) Morawitz, Deutsches Archiv für klin. Mediz. Bd. VXXX.

Antithrombin, sondern wie eine Antikinasase verhält. Bei den beim Kobragift ähnlich wie beim Saponin vorhandenen Beziehungen zu lipoiden Substanzen (Aktivierung der hämolytischen Wirkung durch Lezithin, Hemmung durch Cholesterin) ist die Tatsache der Gerinnungshemmung ein deutlicher Hinweis auf die lipoide Natur der Thrombokinasase.

2. Versuche mit Alkaloiden.

Die Versuche wurden mit Alkaloiden angestellt, weil von den neutralen Lösungen der salzsauren Verbindungen eine wesentlich denaturierende Wirkung auf die Eiweißkörper des Plasmas im Gegensatz zu den „lipoidlöslichen“ Substanzen wie Alkohol, Äther, Chloroform nicht zu erwarten war. Orientierende Vorversuche hatten ergeben, daß ca. 1 Proz. Lösungen, tropfenweise dem Plasma zugesetzt Unterschiede in der Gerinnungsbeeinflussung gaben, welche bei verschiedenen Substanzen verschieden groß waren, so daß zu erwarten war, daß bei dieser Konzentration sich wirksame und weniger wirksame oder unwirksame unterscheiden lassen werden. Ich verwendete daher Lösungen von $\frac{\text{mol.}}{30}$ Konzentration, die bei dem hohen Molekulargewichte der Alkaloide ungefähr 1 Proz. Lösungen entsprachen, und verglich diese dann mit einer äquimolekularen NaCl-Lösung unter ganz gleichen Bedingungen. Der Vorteil, mit äquimolekularen Lösungen zu arbeiten, hatte zwar den Nachteil im Gefolge, daß die $\frac{\text{mol.}}{30}$ NaCl-Lösung viel weniger NaCl in Substanz enthält (0,195 Proz.), daß auf der einen Seite also eine hochprozentige, auf der anderen eine geringprozentige, wenn auch äquimolekulare Lösung verglichen wurde.

Nun hatte sich aber im Verlaufe der Untersuchungen gezeigt, daß einzelne Alkaloide trotz des relativ hohen Prozentgehaltes an Substanz im Vergleiche mit der niedrig prozentigen aber äquimolekularen NaCl-Lösung unwirksam waren. Es war daher möglich, wirksame Alkaloide sowohl mit der äquimolekularen Kochsalzlösung, als auch mit der äquimolekularen und fast gleich prozentuellen Lösung eines unwirksamen Alkaloides zu vergleichen. Geprüft wurde Morphin, Kokain, Tropin, Strychnin, Pilocarpin, Atropin, Chinin (sämtliche als salzsaure Verbindungen)¹⁾ und Chloralhydrat. Die Versuche wurden so angestellt, daß von einer

1) Merksche Präparate, nur Strychnin muriat. von Boehringer.

wässrigen $\frac{\text{mol.}}{30}$ Lösung tropfenweise steigende Mengen zu je 2 ccm Plasma gegeben wurden, während im Vergleichsröhrchen in gleicher Weise Kochsalz zugesetzt wurde. Durch Zufügung der entsprechenden Wassermenge wurde allenthalben das gleiche Volumen erzielt. Die Proben standen dann $\frac{1}{2}$ Stunde im Brutschrank oder blieben 6 Stunden bei Zimmertemperatur stehen. Nach Zusatz von CaCl_2 in entsprechender Menge wurden die Gerinnungszeiten notiert.

1. Morphiummuriaticum und Chloralhydrat.

$\frac{\text{mol.}}{30}$ Morphinlösung = 1,131 Proz.

$\frac{\text{mol.}}{30}$ Chloralhydratlösung = 0,55 Proz.

$\frac{\text{mol.}}{30}$ Kochsalzlösung = 0,195 Proz.

| a) | | nach CaCl_2 -Zugabe | | |
|--------------|--------------------------------------|------------------------------|-----|-----|
| | | 15' | 17' | 18' |
| 2 ccm Plasma | + Morphin 10 Tropfen | ○ | + | ++ |
| 2 " " | " Chloralhydrat 10 Tropfen | ○ | + | ++ |
| 2 " " | " Kochsalz 10 Tropfen | ○ | + | ++ |

| b) | | nach CaCl_2 -Zusatz |
|--------------|--------------------------------------|------------------------------|
| | | 15 Minuten |
| 2 ccm Plasma | + Morphin 20 Tropfen | ++ |
| 2 " " | " Chloralhydrat 20 Tropfen | ++ |
| 2 " " | " Kochsalz 20 Tropfen | ++ |

Bei den angewendeten Mengen war kein Unterschied zwischen der Gerinnung der mit Morphin, Chloralhydrat und der mit NaCl beschickten Eprouvetten zu sehen. Das erscheint, wegen des enormen Konzentrationsunterschiedes der äquimolekularen Morphin- und Kochsalzlösung, bemerkenswert. Würde man statt der 1,131 proz. Morphinlösung eine ebensolche Kochsalzlösung nehmen, so würde diese exquisit gerinnungshemmend wirken.

2. Cocainum muriaticum.

$\frac{\text{mol.}}{30}$ Lösung = 1,131 Proz.

a. Vergleich mit Kochsalzlösung:

| | | | | | nach CaCl ₂ -Zugabe | | | |
|--------------|---|------------------|---|----------|--------------------------------|----|----|-----|
| | | | | | 5' | 7' | 8' | 10' |
| 2 ccm Plasma | + | 2 Tropfen Kokain | | | ++ | ++ | ++ | ++ |
| 2 " | " | " 4 " | " | " | + | ++ | ++ | ++ |
| 2 " | " | " 8 " | " | " | + | ++ | ++ | ++ |
| 2 " | " | " 12 " | " | " | ⊕ | ++ | ++ | ++ |
| 2 " | " | " 16 " | " | " | ○ | ⊕ | + | + |
| 2 " | " | " 20 " | " | " | ○ | ○ | + | + |
| 2 " | " | " 2 " | " | Kochsalz | ++ | ++ | ++ | ++ |
| 2 " | " | " 4 " | " | " | ++ | ++ | ++ | ++ |
| 2 " | " | " 8 " | " | " | ++ | ++ | ++ | ++ |
| 2 " | " | " 12 " | " | " | ++ | ++ | ++ | ++ |
| 2 " | " | " 16 " | " | " | ⊕ | ++ | ++ | ++ |
| 2 " | " | " 20 " | " | " | ⊕ | ++ | ++ | ++ |

Eine $\frac{\text{mol.}}{30}$ Kokainlösung wirkt im Vergleiche mit einer $\frac{\text{mol.}}{30}$ NaCl-Lösung in schwachem Grade gerinnungsverzögernd.

b. Vergleich von Kokain, Chloralhydrat und NaCl. (Gleiche Versuchsanordnung wie früher.)

Übereinstimmend mit dem Versuch 1 zeigte sich zwischen Chloralhydrat und Kochsalz kein Unterschied, während derselbe beim Kokain deutlich zu erkennen war. Während das Röhrchen mit 20 Tropfen NaCl schon ++ gerinnt, ist das Röhrchen mit 20 Tropfen Kokain erst 10 Minuten später maximal geronnen. Eine ebenso große Zeitdifferenz findet sich bei geringeren Mengen, z. B.

| | | | | | nach CaCl ₂ -Zugabe | | | | |
|--------------|---|------------------|---|----------|--------------------------------|-----|-----|-----|-----|
| | | | | | 25' | 29' | 32' | 34' | 39' |
| 2 ccm Plasma | + | 2 Tropfen Kokain | . | . | ○ | ○ | ⊕ | + | ++ |
| 2 " | " | " 2 " | " | Kochsalz | ○ | ++ | ++ | ++ | ++ |

c. Versuch, die durch das Kokain bewirkte Gerinnungshemmung durch Phosphatidzusatz zu beheben.

Zu diesem Zwecke werden folgende Versuche angestellt: 8 Röhrchen mit je 2 ccm Plasma werden mit je 20 Tropfen Kokainlösung beschickt. In weiteren 4 Kontrollröhrchen werden gleiche Plasmamengen mit je 20 Tropfen der äquimolekularen Kochsalzlösung versetzt. Die

Proben standen 6 Stunden bei Zimmertemperatur, dann wurde Lipoidaufschwemmung, bzw. Wasser zugegeben und nach einer halben Stunde Aufenthalt im Brutschrank die entsprechende CaCl_2 -Menge zugesetzt.

| | | | | | | | | | | nach CaCl_2 -Zugabe |
|--|---|---|---|----|---|---|---|------|---|------------------------------|
| I. 2 ccm Plasma + 20 Tropfen Kokain + 0,05 Lipoidaufschwemmung | | | | | | | | | | nach 7' alle Proben ++ |
| 2 | " | " | " | 20 | " | " | " | 0,10 | " | |
| 2 | " | " | " | 20 | " | " | " | 0,15 | " | |
| 2 | " | " | " | 20 | " | " | " | 0,20 | " | |
| II. 2 ccm Plasma + 20 Tropfen Kokain + 0,05 ccm Wasser | | | | | | | | | | nach 22' alle Proben + |
| 2 | " | " | " | 20 | " | " | " | 0,10 | " | |
| 2 | " | " | " | 20 | " | " | " | 0,15 | " | |
| 2 | " | " | " | 20 | " | " | " | 0,20 | " | |
| III. 2 ccm Plasma + 20 Tropfen Kochsalz + 0,05 ccm Wasser | | | | | | | | | | nach 17' alle Proben ++ |
| 2 | " | " | " | 20 | " | " | " | 0,10 | " | |
| 2 | " | " | " | 20 | " | " | " | 0,15 | " | |
| 2 | " | " | " | 20 | " | " | " | 0,20 | " | |

Die durch Kokain erzielte Hemmung der Gerinnung — Vergleich von II und III — wird durch Lipoidzusatz überkompensiert. (Vergleich von I und II mit III.)

3. Versuch mit Tropin.

Nachdem die Untersuchung des Kokains in wiederholten Versuchen eine bei verschiedenen Plasmen mehr oder weniger deutliche Gerinnungshemmung ergeben hatte, schien es von Interesse, das dem Kokain nahestehende Tropin zu untersuchen.

0,1 g Tropinum purum wird mit HCl genau neutralisiert, die Lösung dann so verdünnt, daß sie $\frac{\text{mol.}}{30} = 0,585$ Proz. beträgt. Vergleich einer $\frac{\text{mol.}}{30}$ Tropin- mit ebensolcher Kokain- und Kochsalzlösung.

| | | | | | | nach CaCl_2 -Zugabe | |
|---|-----|--------|---|----|--------------------------|------------------------------|-----|
| | | | | | | 10' | 30' |
| 2 | ccm | Plasma | + | 20 | Tropfen Kokain | ⊕ | + |
| 2 | " | " | " | 20 | " Tropin | ++ | ++ |
| 2 | " | " | " | 20 | " Kochsalz | ++ | ++ |

Versuch mit einem andern Plasma.

| | | nach CaCl_2 -Zugabe | | | |
|--------------|---------------------|------------------------------|----|----|----|
| | | 2' | 3' | 5' | 7' |
| 2 ccm Plasma | + 20 Tropfen Kokain | ○ | ++ | + | ++ |
| 2 " | " " 20 " Tropin | ++ | ++ | ++ | ++ |
| 2 " | " " 20 " Kochsalz | ++ | ++ | ++ | ++ |

Ein dritter Versuch war in gleicher Weise ausgefallen.

Tropin wirkt also nicht anders als eine ebensolche Kochsalzlösung und unterscheidet sich dadurch vom Kokain.

4. Versuch mit Strychninum muriaticum im Vergleich mit Atropin, Pilokarpin, Morphin muriaticum und Kochsalz.

$\frac{\text{mol.}}{30}$ Strychnin. muriaticum = 1,234 Proz.

$\frac{\text{mol.}}{30}$ Atropin. muriaticum = 1,084 Proz.

$\frac{\text{mol.}}{30}$ Pilokarpin. muriaticum = 0,92 Proz.

$\frac{\text{mol.}}{30}$ Morphin. muriaticum = 1,131 Proz.

Atropin. muriaticum wurde durch Versetzung des reinen Atropins mit der entsprechenden HCl-Menge gewonnen. Die Lösung reagierte wie alle angewendeten Alkaloide, gegen Lakmus neutral.

Versuchsanordnung wie üblich. Brutschrankaufenthalt von halber Stunde. (Tab. S. 48.)

Wie in früheren Versuchen zeigte sich auch hier Übereinstimmung der Gerinnungszeiten bei Zusatz von Kochsalz und Morphin. Ebenso wirkungslos blieb Pilokarpin und Atropin, während eine deutlich erkennbare Gerinnungsverzögerung beim Strychninplasma statthat. Da die Gerinnung aller Proben bei diesem Versuch rasch ablief, wiederholte ich ihn mit einem etwas kleineren Kalkzusatz.

| | | nach CaCl_2 -Zugabe | | | | | | |
|------------|------------|------------------------------|----|-----|-----|-----|-----|-----|
| | | 3' | 5' | 11' | 13' | 16' | 26' | 31' |
| Kochsalz | 20 Tropfen | ○ | ++ | ++ | ++ | ++ | ++ | ++ |
| Morphin | 20 " | ○ | ++ | ++ | ++ | ++ | ++ | ++ |
| Pilokarpin | 20 " | ○ | + | ++ | ++ | ++ | ++ | ++ |
| Atropin | 20 " | ○ | ++ | ++ | ++ | ++ | ++ | ++ |
| Strychnin | 20 " | ○ | ○ | ○ | ⊕ | ⊕ | + | ++ |

Es zeigte sich in Übereinstimmung mit dem vorhergehenden Versuche die gerinnungsverzögernde Wirkung des Strychnins, während die gleichzeitig geprüften Alkaloide Morphin, Pilokarpin, Atropin keine Beeinflussung der Gerinnung zeigten.

| | Tropfen | nach Ca Cl ₂ Zugabe | | | | |
|------------|---------|--------------------------------|--------|-----|-----|-----|
| | | 5' | 7 1/2' | 10' | 12' | 14' |
| Kochsalz | 2 | ○ | ++ | | | |
| | 4 | ○ | ++ | | | |
| | 8 | ○ | ++ | | | |
| | 12 | ○ | ++ | | | |
| | 16 | ○ | ++ | | | |
| | 20 | ○ | ++ | | | |
| Morphin | 2 | ○ | ++ | | | |
| | 4 | ○ | ++ | | | |
| | 8 | ○ | ++ | | | |
| | 12 | ○ | ++ | | | |
| | 16 | ○ | ++ | | | |
| | 20 | ○ | ++ | | | |
| Pilokarpin | 2 | ○ | ++ | | | |
| | 4 | ○ | ++ | | | |
| | 8 | ○ | ++ | | | |
| | 12 | ○ | ++ | | | |
| | 16 | ○ | ++ | | | |
| | 20 | ○ | ++ | | | |
| Atropin | 2 | + | ++ | | | |
| | 4 | + | ++ | | | |
| | 8 | ○ | ++ | | | |
| | 12 | ○ | ++ | | | |
| | 16 | ○ | ++ | | | |
| | 20 | ○ | + | ++ | | |
| Strychnin | 2 | ○ | ++ | ++ | ++ | ++ |
| | 4 | ○ | ++ | ++ | ++ | ++ |
| | 8 | ○ | + | ++ | ++ | ++ |
| | 12 | ○ | + | + | ++ | ++ |
| | 16 | ○ | ○ | ⊕ | + | ++ |
| | 20 | ○ | ○ | ○ | + | ++ |

5. Versuch mit Chininum muriaticum im Vergleich mit Morphin und Kochsalz.

$\frac{\text{mol.}}{30}$ Chininlösung = 1,379 Proz.

Reaktion wie üblich angestellt, Brutschrankaufenthalt $\frac{3}{4}$ Stunde.

Zwischen Morphin und NaCl war auch hier kein Unterschied festzustellen. In beiden Reihen beginnt die Gerinnung fast gleichzeitig dort, wo die größte Menge zugesetzt ist und schreitet zu den Röhrchen mit kleineren Alkaloidmengen fort, während Chinin sehr starke Gerinnungshemmungen aufweist.

| | | nach CaCl ₂ -Zugabe | | | |
|----------|-----------|--------------------------------|-----|-----|-----|
| | | 20' | 30' | 60' | 24h |
| Kochsalz | 2 Tropfen | ++ | ++ | ++ | ++ |
| " | 4 " | ++ | ++ | ++ | ++ |
| " | 8 " | ++ | ++ | ++ | ++ |
| " | 12 " | ++ | ++ | ++ | ++ |
| " | 16 " | ++ | ++ | ++ | ++ |
| " | 20 " | ++ | ++ | ++ | ++ |
| Chinin | 2 " | ○ | + | ++ | ++ |
| " | 4 " | ○ | + | ++ | ++ |
| " | 8 " | ○ | ○ | ○ | ++ |
| " | 12 " | ○ | ○ | ○ | + |
| " | *16 " | ○ | ○ | ○ | ○ |
| " | *20 " | ○ | ○ | ○ | ⊕ |

Chinin wirkt exquisit. hemmend auf die Gerinnung des Oxalatplasmas ein.

Es war nun weiter zu untersuchen, ob die gerinnungshemmende Wirkung des Chinins nicht durch Wirkung auf das Ferment oder die Eiweißkörper bedingt ist, mit anderen Worten, ob im lipoidreicheren Plasma die Hemmung der Gerinnung deutlich geringer ist.

Je 2 cem Plasma werden mit steigenden Mengen der Lipidaufschwemmung, die Kontrollmengen mit entsprechenden Wassermengen versetzt. Die Proben kommen für eine Stunde in den Brutschrank, hierauf werden überall je 8 Tropfen der Chininlösung zugegeben. Die Proben kommen neuerlich in den Brutschrank.

*) Nach Zusatz von 16, bzw. 20 Tropfen Chinin trat im Plasma eine Trübung auf.

| | nach Ca Cl ₂ Zugabe | | | | | | | |
|---|--------------------------------|----|-----|-----|-----|-----|-----|----|
| | 5' | 9' | 12' | 14' | 18' | 20' | 37' | 5h |
| 2 ccm Plasma + 0,05 ccm H ₂ O + 8 Tropfen Chinin | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ++ |
| 2 „ „ „ 0,10 „ „ „ 8 „ „ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ++ |
| 2 „ „ „ 0,15 „ „ „ 8 „ „ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ++ |
| 2 „ „ „ 0,20 „ „ „ 8 „ „ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ++ |
| 2 „ „ „ 0,05 „ „ Lipoidaufschw. + 8 Tr.Chin. | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | — | ⊕ |
| 2 „ „ „ 0,10 „ „ „ 8 „ „ | ○ | ○ | ○ | + | + | ++ | — | ++ |
| 2 „ „ „ 0,15 „ „ „ 8 „ „ | ○ | ○ | + | + | ++ | ++ | — | ++ |
| 2 „ „ „ 0,20 „ „ „ 8 „ „ | ○ | ⊕ | ++ | ++ | ++ | ++ | — | ++ |

8 Tropfen der $\frac{\text{mol.}}{30}$ Chininlösung hatten hier stark gerinnungsverzögernd gewirkt, während in den lipoidreicheren Plasmaproben ungleich früher Gerinnung auftrat und zwar entsprechend dem Lipidgehalt.

Proben mit mehr Lipidgehalt gerannen früher als Proben mit weniger Lipidgehalt.

Dieser Versuch deutet entschieden auf die Beziehung des Chinins zu den Lipoiden des Plasmas hin. Man könnte zwar denken, daß die Lipoiden einen Schutz des gerinnungsauslösenden Fermentes vor dem Chinin bieten, so daß eine Art Entgiftung des Chinins durch die Lipoiden erfolgt sei. Wenn dies der Fall ist, daß Chinin durch Lipoiden entgiftet werden kann, so müßte dies auch bei anderen Gerinnungsfermenten der Fall sein. Ich stellte daher einen Versuch an Oxalatomilch an, zu der Labferment zugesetzt worden war. Genau wie beim Oxalatplasma ließ sich durch Zugabe von CaCl₂ prompte Gerinnung erzeugen. Ebenso wie beim Plasma verglich ich nun steigende Mengen der Chininlösung mit der entsprechenden NaCl-Lösung. 3 Minuten nach Kalkzugabe war allenthalben, sowohl bei den Chinin- als auch den Kochsalzproben Gerinnung aufgetreten. Die Gerinnung der Oxalatomilch wird durch Chinin in der geprüften Konzentration nicht beeinflusst; von einer Hemmung der Gerinnung war nichts zu bemerken.

Im Gegenteil, wenn man Milch ohne jeden Zusatz nahm und steigende Chininmengen bzw. Kochsalzmengen zusetzte, trat nach Labfermentzufuhr in allen Chininproben nach 8 Minuten Gerinnung auf während die Kochsalzproben erst nach 20 Minuten zu gerinnen begannen und zwar zuerst die Proben mit wenig Kochsalz und dann, erst die mit mehr Kochsalz. Die Gerinnung der natürlichen Milch erfährt durch Chinin eine Förderung. Bemerkt sei, daß nach Zusatz

von 16 bzw. 20 Tropfen der Chininlösung zu 2 ccm Milch eine Fällung auftrat, welche auch in der Oxalatmilch vorhanden war und besonders nach halbstündigem Aufenthalt im Brutschranke deutlich wurde, so daß es schien, als ob die ganzen Proben koaguliert wären. Von einem näheren Eingehen auf die Wirkung des Chinins auf die Milch, bzw. das Labferment, sah ich vorläufig ab; wir werden weiter unten noch Gelegenheit haben, von der gerinnungsbeschleunigenden Wirkung des Chinins auf Muskeleiweiß zu sprechen. Jedenfalls ergab die Prüfung der Milch keinen Anhaltspunkt für eine schädigende Wirkung des Chinins auf das Labferment. Bei der Verschiedenheit des Labungsvorganges und der Fibringerinnung ist der Schluß, daß das Fibrinferment durch Chinin ebenfalls nicht leide, allerdings nur mit Vorsicht zu machen.

Die Wahrscheinlichkeit aber, daß nur die Beeinflussung der Lipoiden durch Chinin die Gerinnungsverzögerung bewirkt, wächst noch durch den negativen Einfluß von Blausäure auf die Gerinnung.

Es ergab nämlich eine ca. $\frac{\text{mol.}}{50}$ Blausäurelösung = 0,054 proz. bei

Vergleich mit einer entsprechenden Kochsalzlösung keinen Unterschied in der Gerinnung des Oxalatplasmas; ein Befund, der deshalb bemerkenswert ist, weil Blausäure gewisse fermentative und katalytische Wirkungen hemmt.

Die geprüften Substanzen lassen sich übersichtlich in wirksame und unwirksame gruppieren; die Reihenfolge der ersteren dürfte folgende sein:

| | | |
|---------------|---|--------------------------------|
| Chinin | } | gerinnungshemmend |
| Strychnin | | |
| Kokain | | |
| Morphin | } | ohne Einfluß auf die Gerinnung |
| Atropin | | |
| Pilokarpin | | |
| Tropin | | |
| Chloralhydrat | | |

Was nun das Verhalten von Lezithinsuspensionen gegen giftige und ungiftige Alkaloide betrifft, so befaßt sich damit ein Teil der Untersuchungen von Goldschmidt und Pribram¹⁾. Diese Autoren prüften das Verhalten der Alkaloide in ähnlicher Weise, wie es Höber, Porges und Neubauer für das Verhalten der Neutralsalze gegen

¹ Goldschmidt und Pribram, Zeitschr. f. exper. Path. u. Ther. Bd. VI.

Lezithin getan haben. Es ließen sich Lezithin ausflockende Substanzen von solchen, die Lezithinsuspensionen unverändert ließen, unterscheiden.

Tabelle II der Autoren gibt diese Verhältnisse in übersichtlicher Weise wieder.

| | Beobachtung der Lezithinsuspensionen | | |
|-----------------------------------|--------------------------------------|---------------------------|---|
| | nach 5 Minuten | nach 2 Stunden | nach weiteren 18 Stunden (Zimmertemperatur) |
| Chinin (nicht ganz 1% löslich) | Beginn der Ausflockung | complett ausgeflockt | teilweise gelöst |
| Strychnin 1% | unverändert | einzelne Flöckchen | complett ausgeflockt |
| Cocain 1% | „ | Beginn der Ausflockung | fast vollständig ausgeflockt |
| Morphin 1% | „ | unverändert | partiell ausgeflockt |
| Atropin 1% | „ | „ | partiell ausgeflockt |
| Pilokarpin 1% | „ | „ | Beginn der Ausflockung |

Betrachten wir das Verhalten der Lezithinsuspensionen nach 2 Stunden, so können wir deutlich eine Gruppe der wirksamen Alkaloide und zwar Chinin, Strychnin, Kokain von einer Gruppe der unwirksamen Alkaloide Morphin, Atropin, Pilokarpin unterscheiden, die erst 16 Stunden später eine unvollkommene Wirkung erkennen lassen. Diese letzteren Alkaloide haben sich auch bei der Prüfung auf gerinnungshemmende Eigenschaften unter den eingehaltenen Versuchsbedingungen als unwirksam erwiesen, während sich bei den wirksamen Alkaloiden die gleiche Reihenfolge ihrer Wirksamkeit findet. Hier wie dort steht Chinin zweifellos an allererster Stelle, hier wie dort ist ein sehr großer Unterschied zwischen der Wirkung des Chinins und Strychnins und nur ein kleiner zwischen der Wirkung des Strychnins und Kokains. Dieser Parallelismus ist im hohen Grade bemerkenswert und gewinnt noch mehr dadurch an Bedeutung, daß er sich auch für das Tropin feststellen ließ. Tropin flockte im Gegensatz zu Kokain Lezithinsuspensionen nicht aus; ebenso hatte es auch keine Gerinnungsverzögerung im Gefolge. Die Übereinstimmung der fehlenden bzw. vorhandenen Gerinnungshemmung mit der Lezithin ausflockenden Wirkung bei der Prüfung der Alkaloide, die diesbezüglich gleichsinnige Reihenfolge der wirksamen Substanzen, gestattet den Schluß, daß wir es auch bei der Gerinnungshemmung durch Kokain, Strychnin und Chinin mit Erscheinungen zu tun haben, die bei den Versuchen mit Lezithinsuspensionen zur Ausflockung führen. Der hier sichtbare optische Effekt ist dort gewissermaßen funktionell verdeutlicht. In den

Zustandsänderungen der Plasmalipoide durch die wirksamen Alkaloide finde ich die Ursache für die Gerinnungsverzögerung. Die Leichtigkeit, mit welcher durch Zusatz von Lipoiden die Gerinnungsverzögerung beseitigt, ja sogar überkompensiert wird, spricht für eine Wiederherstellung des Gleichgewichtes zwischen Lipoiden und Alkaloiden.

Für diese Auffassung, daß Zustandsänderungen der Plasmalipoide im Sinne einer Fällbarkeit gerinnungshemmend wirken, spricht auch ein weiterer Versuch, der an dieser Stelle mitgeteilt werden soll.

Wir hatten zu wiederholten Malen bei unseren Versuchen gesehen, daß die natürlich vorkommenden Plasmalipoide in ihrer gerinnungsbeschleunigenden Wirkung durch Hirnphosphatide ersetzbar sind. Diese sind durch Azeton fällbar, das ja auch bei ihrer Darstellung verwendet wurde. Es war nun zu prüfen, ob Azetonzusatz im Plasma gerinnungshemmend wirkt, unter der Annahme, daß durch Azeton manche Lipide des Plasmas eine Zustandsänderung im gleichen Sinne wie bei den wirksamen Narkotikis erfahren.

Versuch mit Azeton.

Je 2 ccm Plasma werden mit steigenden Azetonmengen versetzt; die Proben standen $\frac{3}{4}$ Stunde bei Zimmertemperatur, darauf erfolgte der Zusatz von CaCl_2 .

| | | | | nach Ca Cl_2 Zugabe | | | |
|--------------|---|---|--------------------|------------------------------|-----|-----|-----|
| | | | | 15' | 25' | 45' | 66' |
| 2 ccm Plasma | | | | ++ | ++ | ++ | ++ |
| 2 | „ | „ | + 1 Tropfen Azeton | ++ | ++ | ++ | ++ |
| 2 | „ | „ | „ 2 „ „ | ++ | ++ | ++ | ++ |
| 2 | „ | „ | „ 4 „ „ | ○ | + | ++ | ++ |
| 2 | „ | „ | „ 6 „ „ | ○ | ○ | ++ | ++ |
| 2 | „ | „ | „ 8 „ „ | ○ | ○ | ○ | + |

Azeton wirkt also gerinnungshemmend. Der positive Ausfall dieser Versuche spricht einerseits für die ausgesprochene Auffassung der gerinnungshemmenden Wirkung mancher Narkotika, andererseits gibt er einen deutlichen Hinweis auf die Natur der bei der Gerinnung des Plasmas notwendigen Substanzen.

Literaturangaben über die hier beschriebenen Wirkungen der Alkaloide sind meines Wissens spärlich. Sehr interessant sind die

Mitteilungen von Ducceschi¹⁾, der bei dem Blute von Seetieren (Strongilocentrotus und Palinurus) die gerinnungshemmende Eigenschaft des Kokains feststellen konnte. Vermischt man das Blut dieser Seetiere mit gleichen Teilen einer 2—3proz. Lösung von Cocainmuriaticum, so zeigt das Blut nicht mehr die charakteristische Gerinnung. Statt eines eigentlichen Gerinnsels scheidet sich ein sehr feiner, pulverig sich absetzender Niederschlag ab. Das eigentliche Gerinnsel kann noch einige Stunden nach Einwirkung des Giftes fehlen. Wurde das Blut in Lösung von verschiedenem Gehalt an Atropin, Menthol, Digitalin oder Akonitin einfließen gelassen, so zeigte sich keine Abweichung von dem gewöhnlichen Verhalten. Nur nach Applikation des Atropins durch Injektion von 1 ccm einer 2½proz. Lösung in die Leibeshöhle erhält man ein unvollständiges Gerinnsel, das sich langsam zusammenzieht. Ducceschi vermutet, daß durch das Kokain morphologische Elemente des Blutes dieser untersuchten Seetiere beeinflusst werden, welche de norma bei der ersten Phase des Gerinnungsvorganges dieser Blutart von Wichtigkeit sind.

Diese Auffassung Ducceschis ist für den Vorgang der Gerinnungshemmung beim Oxalatplasma nicht zutreffend, denn hier sind die für die Gerinnung wichtigen „zymoplastischen Substanzen“, die wohl als Zellipoide zum großen Teile von den Zellen selbst herrühren, schon längst secerniert, bezw. gelöst enthalten, denn Zusatz von Kalk läßt prompte Gerinnung eintreten; umgekehrt kann man eher annehmen, daß bei den Versuchen Ducceschis durch Kokain, namentlich in diesen hohen Konzentrationen Zustandsänderungen der Lipoide des Blutes und wahrscheinlich auch der Zellen selbst eintreten, infolgederen die Zellen funktionell geschädigt werden. Die Vergiftung der Zelle dürfte vielleicht in einer Zustandsänderung ihrer Lipoide gelegen sein.

Der gleiche Einwand, der gegen die Giltigkeit der Auffassung Ducceschis für die Verhältnisse des Oxalatplasmas gemacht wurde, ist auch für das Chinin zutreffend, welches ja ein starkes Protoplasmagift ist, und auf Leukozyten lähmend einwirkt. Daß eine gewisse Eiweiß fällende Wirkung des Chinins, wie sie sich bei den Versuchen mit nativer Milch zeigte, nicht im Sinne einer Gerinnungsverzögerung wirkt, konnte an dieser gezeigt werden. Es liegen ferner Untersuchungen von v. Fürth²⁾ vor, der die Wirkung von Alkaloiden auf Muskeleiweiß studierte, u. z. in ihrer Wirkung auf die

1) Ducceschi, Hofmeisters Beiträge. Bd. III.

2) v. Fürth, Arch. f. experim. Pharm. u. Path. Bd. 36.

Umwandlung des Myogens in Myofibrin. Unter anderen wurde auch Kokain, Chinin, Morphin geprüft, welchen das Vermögen zukommt den Prozeß zu fördern und zwar ist Kokain wirksamer als Chinin, dieses wirksamer als Morphin. Bei der Umwandlung des Myosins in Myosinfibrin erwies sich Chinin als kräftiges Agens, Kokain, Morphin als minder wirksam. Sicherlich sind die Gerinnungsvorgänge des Muskeleiweißes ebenso wie die des Kaseins von denen des Blutes verschieden.

Die Ergebnisse unserer Untersuchungen am Oxalatplasma des Pferdes sind kurz zusammengefaßt folgende:

I. Eine Verminderung der Lipide des Plasmas führt zu Gerinnungsverzögerung, bzw. Aufhebung der Gerinnung.

II. Phosphatide eines anderen Organes (Hirn) können die gerinnungsbeschleunigende Wirkung der normalen Plasmalipide bei deren Wegfall übernehmen.

III. Fermentative Spaltung der Plasmalipide kann zu Ungerinnbarkeit des Plasmas führen.

IV. Gewisse Alkaloide, die Lezithinfällend wirken, sind auch gerinnungshemmend.

Diese Ergebnisse, die mit der Lehre Alexander Schmidts von den „zymoplastischen Substanzen“ im völligen Einklang stehen, lassen für die Gerinnung des Oxalatpferdeplasmas die Annahme einer Thrombokinase nach Morawitz überflüssig erscheinen. —
