

# Über die Veränderung der physikalisch-chemischen Struktur der Blutflüssigkeit bei beschleunigter Blutkörperchensenkung im Gefolge von Reizkörpertherapie, chirurgischen Operationen und Erkrankungen.

Von

**Wilhelm Löhr und Hanns Löhr.**

(Aus der Chirurgischen Universitätsklinik Kiel [Direktor: Prof. Dr. *Anschütz*] und der Medizinischen Universitätsklinik Kiel [Direktor: Prof. Dr. *Schittenhelm*].)

(Eingegangen am 7. April 1922.)

Im Anschluß an die früheren Arbeiten des einen von uns (*Hanns Löhr*), die sich mit dem Wesen der Reizkörperwirkung, gemessen an der Steigerung der Typhusagglutinine in Serum und Muttermilch, ferner an der Blutkörpersedimentierung, beschäftigten, sowie die mehrfachen Veröffentlichungen des anderen (*Wilhelm Löhr*), die sich mit der theoretischen Erforschung und praktischen Verwertbarkeit der Blutkörperchensenkung befaßten, war es von Wichtigkeit, früher von uns gefundene Einzeltatsachen hinsichtlich ihrer Gesetzmäßigkeit systematisch zu verfolgen. Uns interessierte vor allen Dingen der Einfluß von Reizkörpern oder solchen Krankheitszuständen, die mit Senkungsbeschleunigung einhergehen, auf die physikalische Struktur des Blutplasmas bzw. des Serums.

Es würde hier viel zu weit führen, die augenblicklich bestehenden Theorien über die Natur der Blutkörperchensenkung und der Proteinkörpertherapie zu wiederholen, sie sind für die erstere an die Namen *Höber*, *Fahraeus*, *Linzenmeier*, für die letztere an die von *Weichardt* und *Schittenhelm* geknüpft. Sehr wichtige und ergänzende Mitteilungen brachten aber in letzter Zeit die Arbeiten von *H. Sachs* und *v. Oettingen* sowohl hinsichtlich der Erklärung der Proteinkörperwirkung als auch der Blutkörpersedimentierung. Sowohl nach Reizkörperreinverleibung wie auch bei rasch senkenden Prozessen kommt es im wesentlichen zu einer primären Veränderung der Stabilität des Plasmaeiweißes, die zunehmende Labilität kommt am deutlichsten zum Ausdruck in der Fibrinogenquote. *Sachs* und *v. Oettingen* stellten dieses fest durch verschiedene Plasmarreaktionen, Erwärmen auf 55°, Ausflocken mit gesättigter NaCl-Lösung, Ausfällen mit halbgesättigter Ammoniumsulfatlösung und endlich mit 6fach verdünntem Alkohol. Es ergab sich,

daß diese verschiedenen Plasmareaktionen, die als Reaktion auf die Plasmastabilität aufgefaßt werden, der Senkungsgeschwindigkeit proportional sind. *Fahraeus* wies nach, daß die verschiedenen Eiweißfraktionen eine verschieden starke Vermehrung der Agglutination und der Senkungsbeschleunigung der roten Blutkörper ausüben: Fibrinogen > Globulin) > Albumin. Daß die Agglutinationsfähigkeit wirklich eine Eigenschaft der großen Proteinbestandteile selbst ist, wird nach diesem Autor dadurch begründet, daß andere Emulsionen, wie Gelatine, auch Zusammenballung verursachen. Hierbei ist der verschiedene Grad des Kolloidzustandes dieser Stoffe von Bedeutung, insofern als eine Parallele zwischen der Agglutinationsfähigkeit dieser Substanzen und ihrer Ausfällung durch neutrale Salze besteht: am ersten flocken diejenigen aus, die am meisten agglutinieren. Auch *Linzenmeier* meint in letzter Zeit, daß nicht das Fibrinogen oder Globulin als chemische Individuen, sondern durch ihre Dispersität die Sedimentierung beeinflussen. Hinsichtlich der Fibrinogenquote als solcher wurde schon vor *v. Oettingen* durch *Höber*, *Fahraeus* und vor allen Dingen durch *Linzenmeier* gefunden, daß durch die Gerinnung die Senkungsbeschleunigung verschwindet, ob aber die Beschleunigung durch das Fibrinogen selbst oder durch einen mit der Fibrinbildung aus dem Plasma entfernten Stoff verursacht wird, bleibt nach ihren Untersuchungen offen. *W. Starlinger* legt nun seinerseits den entscheidenden Wert auf die verschiedene quantitativ meßbare Höhe des Fibrinogengehaltes. Demgegenüber macht unseres Erachtens *v. Oettingen* mit Recht den Einwand, daß der verschiedene Fibringehalt bei der Annahme einer chemisch-physikalischen Verschiedenheit der Blutzusammensetzung hinsichtlich der Dispersität nur den Ausdruck der verschiedenen Labilität des Plasmas bedeutet. Denn die im Plasma gefundenen Labilitätsunterschiede sind auch, wenn allerdings nur in geringerem Maße, im Serum vorhanden. Ebenfalls ist mit *v. Oettingen* die Anlehnung *Starlingers* an die nicht bewiesene Hypothese *Herzfeld* und *Klingers* abzulehnen.

Nach seiner Ansicht kann eine Agglutination bzw. Sedimentierung erst dann eintreten, wenn die Wasserbenetzbarkeit der suspendierten Teilchen, also der roten Blutkörperchen, die durch Adsorption von wasserlöslichen Eiweißabbauprodukten und Lipoiden ermöglicht wird, eine Störung erleidet in dem Sinne, daß ein hoher Gehalt des Plasmas an grobdispersen Eiweißkörpern (Fibrinogen als Adsorbens) von diesen wasserlöslichen Substanzen (Polypeptiden) so viel adsorbiert, so daß eine Verarmung der Oberfläche der roten Blutkörperchen an diesen Stoffen ihre Instabilität bedingt.

Denn nach den Feststellungen *Linzenmeiers*, *W. Löhrs*, *v. Oettingens*, *de Hauns* und *M. Bardachs* verlieren rasch senkende Blutkörper aus Gravidenplasma bei gründlicher Abwaschung und Überführung in NaCl-Lösung ihr Senkungsvermögen. In dieser Salzlösung sind doch keine niederen Eiweißabbauprodukte wie Polypeptide, die zur Wiederherstellung der Suspensionsstabilität adsorbiert werden könnten. Es ist auch fraglich, ob man dieses letztere Verhalten mit den Ergeb-

nissen *Runnströms* belegen kann, der die Einwirkung von Elektrolyten und An-  
elektrolyten auf die Senkungsgeschwindigkeit der Blutkörper prüfte. Dieser  
sowohl wie *Fahraeus* stellen sich ebenfalls eine Hydrathülle um die Erythrocyten  
vor. Diese Hülle kann durch elektrische Ladung und Änderung der chemischen  
Zusammensetzung der Blutkörperchenoberfläche beeinflusst werden, also könnten  
in diesem Falle (Überführung in NaCl-Lösung) die NaCl-Salze der Lösung wiederum  
eine starke Hydratation der Oberfläche der Blutkörperchen bedingen. Zum Beweise  
seiner Ansicht setzte *Starlinger* in vitro Eiweißprodukte in Form von Wittepepton  
zu oder ließ solche durch Pepsin sich anreichern; hierdurch konnte er eine Stabi-  
lisierung des Fibrinogens erreichen, während Substanzen wie Agar und Gelatine  
Labilisierung bewirkten.

Für unsere Fragestellung ist es aber von Wichtigkeit, daß nach  
*Höber*, *Linzenmeier*, v. *Oettingen* auch in defibriniertem Blute Graviditer  
die Senkungsbeschleunigung, wenn auch in vermindertem Maße, sich  
noch zeigt. Also hat die allerlabilste oder auch gröbstdisperse Quote,  
das Fibrinogen, nicht *allein* die ausschlaggebende Rolle. So fand schon  
*Fahraeus* einen Parallelismus zwischen Senkungsgeschwindigkeit und  
Größe der Globulinfraktion. Eine weitere wichtige Beziehung zu dem  
Globulingehalt ist andererseits in vielen Immunitätsfragen dargelegt.  
Aus der großen Fülle der Literatur können wir hier aus äußeren Gründen  
nur einige Arbeiten anführen:

Zunächst wurde Globulinvermehrung bei Infektionskrankheiten und experi-  
mentellen Immunisierungen gefunden: *Limbeck* und *Pick* bei bakteriellen Infek-  
tionen, *Langstein* und *Meyer* bei experimentellen Infektionen eine solche neben  
einer Fibrinogenvermehrung, besonders starke Vermehrung bei croupöser Pneu-  
monie (*Berger*), bei Lues (*Noguchi*, *Misch*, *Winternitz*), Tuberkulose (*Nast*), Peri-  
tonitis (*Hurwitz* und *Whipple*), bei Immunisierungen mit Heilsera (*Szontag* und  
*Wellmann*, *Butjagin*, *Seng*), bei Einspritzung von echten Toxinen (Diphtheritis und  
Tetanus), Endotoxininjektionen (*Hurwitz* und *Meyer*, *Reitstöcker*), abgetötete  
Bakterien (*Hurwitz* und *Meyer*, *Glässner*). Nach Eiweißinjektionen als Antigenen  
ebenfalls Globulinvermehrung (*Glässner*, *Moll*). *Doerr* und *Berger* haben dieses auf  
Hammelerythrocyten ausgedehnt. Auch schließlich bei parenteraler Eiweißverlei-  
bung nichtantigenen Eiweißes und von Eiweißabbauprodukten (Gelatine [*Moll*],  
*Pepton* [*Moll*, *van den Velden*]), ferner auch bei *Neoplasmen*. Von chirurgischen Ein-  
griffen oder typischen chirurgischen Erkrankungen (Frakturen u. a.) sind derartige  
Veränderungen, soweit wir uns orientieren konnten, noch nicht beschrieben. Systema-  
tische Untersuchungen am Kaninchen über den Verlauf der Gesamteiweiß-  
kurven, der Globulin- und Albuminkurven nach parenteraler Eiweißkörperverlei-  
bung hat nun in allerjüngster Zeit *Berger* aus dem *Doerr*schen Institut über-  
nommen. Er verwandte zur Globulinfeststellung die von *Naegeli* und *Rohrer*  
ausgearbeitete Methode, auf die wir später noch zurückkommen werden. In dieser  
Arbeit findet sich auch sehr gründliche Literaturzusammenstellung über das ein-  
schlägige Gebiet. *Berger* sieht nach der Proteinkörperinjektion hinsichtlich der  
Globulinveränderung zunächst eine Latenz von 1—3 Tagen unverminderter Werte,  
dann einen erheblichen Anstieg, nach Reinjektionen eine deutliche, wenn auch  
flüchtige Minusschwankung, am ausgesprochensten bei den Fällen mit *anaphylak-  
tischem* Schock. Die Vermehrung dauerte vom 4.—50. Tag. Das Maximum der  
Vermehrung fiel in die 2. Woche. Der Ausgangswert wurde in der Regel verdoppelt,  
daher ein Kreuzen der Albumin- und Globulinkurven. Beim Albumin fand *Berger*  
eine anfängliche Latenz, dann eine korrespondierende Phase der Albuminver-

minderung. Nach der Albuminverminderung, die solange wie die Globulinvermehrung andauerte, trat dann eine Vermehrung des Albumins ein. Zu den tatsächlichen Untersuchungsergebnissen muß bemerkt werden, daß sie an Kaninchen unternommen, ohne weiteres nicht auf den Menschen übertragen werden können. Auch entspricht die Dosierung der injizierten Eiweißkörper im Verhältnis nicht den beim Menschen verwandten therapeutischen oder experimentellen Gaben, sodann kann man am normalen Menschen aus rein äußerlichen Gründen nicht über Tage, Wochen hinaus Blut entnehmen. Es ist auch noch fraglich, ob die für Kaninchen nicht ganz gering anzuschlagenden Blutentnahmen die Struktur des Blutes verändern.

Aus dieser auszugsweisen Zusammenstellung können wir aber schon ersehen, daß gerade die Prozesse, die oben unter „Globulinvermehrung“ angeführt sind, mit einer erheblichen Blutkörperchen-senkung einhergehen, was für die klinischen Untersuchungen W. Löhr bei chirurgischen Erkrankungen und sterilen Operationen erstmalig feststellte. Dasselbe gilt bei Eiweißkörperinjektionen für Agglutinine H. Löhr u. a. (siehe Literatur dort) desgleichen auch derselbe für die Blutkörperchen-senkung, ebenfalls *Fahraeus*. Sehr interessant ist auch die Feststellung *Bergers*, daß bei den Fällen mit anaphylaktischem Schock eine ausgesprochene *Minus-schwankung des Globulins* eintritt. W. Löhr konnte nämlich im anaphylaktischen Schock eine völlige Aufhebung der Blutkörperchen-senkung beobachten, wohingegen nach Beendigung des Schockzustandes eine erhebliche Senkungsbeschleunigung eintrat, die am 6. Tag zur Norm langsam abebbte.

*Wir stellten uns also die Aufgabe, bei Proteinkörperinjektionen, Infektionskrankheiten, chirurgischen Erkrankungen und sterilen Operationen zu untersuchen, wie sich der physikalische Zustand der Blutflüssigkeit meßbar ändert.* Wir verwandten zu diesem Zwecke nicht die von *Sachs* und *v. Oettingen* benutzten Plasmaflockungsreaktionen, sondern zogen die Viscosität, die Refraktion und die Oberflächenspannung heran. Die Kombination von Viscosität und Refraktion könnte uns dann außerdem nach dem Vorgange von *Naegeli*, *Rohrer* u. a. Einblicke in die Zusammensetzung des Plasmas bezüglich des Globulins und Albumins geben. Ferner untersuchten wir im *Hirudin*plasma nach *Winternitz* den Gehalt des Fibrinogens zu bestimmen. Das Verfahren von *Rohrer* ist ebenfalls durch *Berger* durch Kontrolluntersuchungen mittels Ausfällungsmethode auf seine Brauchbarkeit geprüft. Einwände, die ein scharfer Kritiker machen könnte, werden aus folgenden Ausführungen widerlegt.

*Kj. v. Oettingen* meint, daß die Zunahme der Viscosität ein Hindernis für die Blutkörperchen-senkung darstellt. Im Gegensatz dazu stehen aber schon die Beobachtungen *Linzenmeyers*, daß Zusatz von viskösen Stoffen zu einer beschleunigten Senkung führen. Seine Erklärung als elektrischer Entladungsvorgang ist dabei nicht eindeutig. Auch bezieht *v. Oettingen* das langsame Senken im Nabelschnurblut auf eine erhöhte relative Viscositätssteigerung. Eine erhöhte Viscosität entspringt aber keineswegs, wie wir später sehen werden, einer Hemmung der Sedimentierung.

Zunächst sei hinsichtlich der Methodik bemerkt, daß wir bei allen unseren Versuchen völlig hämoglobinfreies *Hirudin*- bzw. Citratplasma verwandten, worüber wir uns durch spektroskopische Untersuchung

überzeugten. Die Temperaturbeeinflussung suchten wir bei Verwendung von *Ostwald*schen Viscosimetern durch Thermostaten, der konstant auf 20 Grad eingestellt war, zu vermeiden. Nach den vorliegenden Untersuchungen macht je 1 Grad Temperatur beim Gesamtblut um 0,8% Viscositätsverschiebung aus, bei Verwendung von Plasma und Serum im *Hess*schen Viscosimeter sei die Schwankung der Zimmertemperatur nicht von erheblicher Bedeutung. Wir arbeiten aber immer bei genau konstanter Temperatur.

Sodann könnte eine Verschiedenheit der *H*-Ionenkonzentration des untersuchten Plasmas von Bedeutung sein. Nach den Untersuchungen von *Pauli* und *Handowsky* hat eine vermehrte Ionisation des Eiweißes sicherlich eine Viscositätsänderung zur Folge. Eine Vermehrung der OH-Ionen im Blut ist so gut wie ausgeschlossen. Hingegen erweist eine Tabelle von *Höber*, daß die Vermehrung der CO<sub>2</sub> eine Erhöhung der H-Ionenkonzentration im Gesamtblute bedingen kann. Innerhalb der physiologischen Breite von 3—6 Volumprozent CO<sub>2</sub> schwankt nach *Höber* die H<sup>+</sup>-Ionenkonzentration im Blute nur von 0,35 bis  $0,75 \times 10^{-7}$ . Auch hat die H<sup>+</sup>-Ionenvermehrung zweifellos eine Erhöhung der Plasma-viscosität zur Folge, sie ist aber verschwindend gering, ja kaum nachweisbar gegenüber der Viscosität des Blutes, die bei gleicher H<sup>+</sup>-Ionenkonzentration durch die Quellung der Blutkörperchen bedingt ist (*Beckhold*). In vitro widersetzt sich das Blutplasma stark einer Reaktionsänderung. Es verfügt über Neutralsalze, die als schwache Säuren wirken, H<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, H<sub>2</sub>PO<sub>4</sub><sup>-</sup>, und ihrem amphotären Charakter gemäß die Eiweißkörper, als schwache Basen HPO<sub>4</sub><sup>-</sup>, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> und wiederum Eiweiß. Solch eine Lösung besitzt die relative Unempfindlichkeit ihrer Reaktion gegen Zumischung starker Säuren oder Basen (*Höber*) oder nach dem Vorgange von *Ostwald*, je mehr potentielle H- und OH-Ionen das Serum besitzt, desto fester gelegt ist die Reaktion, da diese als *Puffersubstanzen* in Wirksamkeit treten. Auch Untersuchungen von Blutplasma, die bei Zimmerkohlendensäuregehalt und solchem, das unter 40 mm CO<sub>2</sub>-Manometer - Druck, dem physiologisch wichtigsten Gebiet, aufbewahrt wurden, differierten hinsichtlich ihrer Viscosität nicht. Aus besonderen Versuchen von *Höber*, sowie *Michaelis* und *Rona* u. a. ergibt sich auch die Tatsache, daß *Hirudin*zusatz auf die Reaktion keinen Einfluß hat.

In Ermangelung von *Hirudin*, das wir nur zu Fibrinogenbestimmungen und zu besonders wichtigen Fällen verwandten, setzten wir dem Blute zur Plasmagewinnung stets die gleiche Menge Na-Zitrat hinzu, zu 40 ccm Blut 2 ccm einer 25 proz. Citratlösung.

Wir waren uns natürlich über die Beeinflussung der Eiweißkörper durch diesen Zusatz im Klaren. Sie ist ein konstanter Fehler, der aber allen unseren vergleichenden Untersuchungen gemeinsam ist und des-

wegen keine prinzipiellen Abweichungen in dem Gesamtergebnis verursacht<sup>1)</sup>).

Sodann ist der wechselnde *Salzgehalt* des Blutserums in Betracht zu ziehen. Hierzu ist zunächst zu bemerken, daß nach den Untersuchungen *Moruzzis* der Harnstoffgehalt auf die Serumviscosität keinen Einfluß hat, ferner nach den Ergebnissen *Schibigs* haben die Alkalihalogenoide, die den Hauptbestandteil der Blutsalze darstellen, auf die Viscosität von Gelatinelösungen eine sehr geringe Wirkung und diese erst in höherer Konzentration, als sie im Blute vorkommen. *Rohrer* setzte zu 16 ccm einer salzfreien Albuminlösung von einem Reibungskoeffizienten von  $\eta = 1,62$  NaCl 0,085 g, Traubenzucker 0,015 g und Harnstoff 0,005 g, also insgesamt in einer Konzentration, die dem Blutserum an diesen anorganischen Bestandteilen entspricht, hinzu, der Reibungskoeffizient nahm dabei so gut wie nicht zu:  $\eta = 1,63$ .

Endlich sei noch des verschiedenen Gehaltes an *Ca-Ionen* im Plasma gedacht, da durch diese sehr wohl eine Verdichtung der Eiweißkörper bedingt sein kann. Nach den Analysen *C. Schmidts* beträgt der Ca-Gehalt des Blutserums 0,115%. Die chemische Analyse mißt aber nur die Gesamtmenge der vorhandenen Substanz, sie besagt aber nicht, wieviel sich davon in echter Lösung oder in chemischer Bindung insbesondere am Eiweiß befand. Das Calcium kommt nach den Untersuchungen von *Brinkman* und *van Dam* im Blute in 3 Formen vor, als  $\text{Ca}^{++}$ -Ion, als undissoziiertes  $\text{Ca}(\text{HCO}_3)_2$  und als kolloidale Ca-Eiweißverbindung. Nach den Autoren kommt den freien Ca-Ionen im Blute eine ähnliche Rolle zu wie den H-Ionen im Blut. Die Ca-Ionenkonzentration ist aber unter physiologischen Verhältnissen außerordentlich konstant. Über pathologische Verschiebungen ist noch nichts bekannt.

Den verschiedenen *Fettgehalt* des Plasma vermieden wir dadurch, daß den Patienten stets morgens nüchtern Blut entnommen wurde, außerdem waren einige Patienten streng auf dieselbe Kost eingestellt, z. B. Arthritiker auf purinfreie Kost, um allzu erhebliche Schwankungen zu vermeiden. Auch bei den chirurgischen Fällen, es handelte in der Regel nur um sterile Operationen wie Laparatomien, Hernien, Hydrocelen, Menisci usw., wurde in den ersten Operationstagen doch eine ziemlich einförmige flüssige Kostform verabfolgt.

### I. Fibrinogengehalt bei Senkungsbeschleunigung.

Wie oben bemerkt, machte schon *Fahraeus* auf einen erhöhten Fibrinogengehalt bei vermehrter Autoagglutination der Blutkörperchen aufmerksam. *W. Starlinger* und auch in Gemeinschaft mit *A. Frisch* hat

<sup>1)</sup> *Anmerkung während der Korrektur:* Siehe auch die vorzügliche Arbeit von *M. A. Bircher:* Die Beziehung zwischen der Viscosität des Blutes und dessen Gehalt an Blutkörperchen und gelöstem Eiweiß (*Pflügers Arch. f. d. ges. Phys.*, Bd. 182, 1, 1920) ferner *Kämmerer* u. *Waldmann.* *Dtsch. Arch. f. klin. Med.* 109. 1913.

ebenfalls systematisch die wechselnde Fibrinogenkurve sowohl bei der Blutkörpersedimentierung als auch bei parenteral verabfolgten Reizmitteln, sowie nach Röntgenbestrahlung und Diathermie verfolgt.

Vor diesen hatten schon *Modrakowski* und *Orator, Moll, van den Velden, Loewy*, endlich *Tokawa Tokuyi* mit verschiedenster Methodik ähnliche Ergebnisse gefunden, wobei allerdings in dem rein zeitlichen Reaktionseintritt und -ablauf geringe Differenzen zu bemerken sind. Auch ist in diesem Zusammenhange an die Arbeiten von *H. Löhr* zu erinnern, der nach parenteraler Reizstoffzufuhr in Serienuntersuchungen den Anstieg von Typhusagglutininen in Serum und Muttermilch beim Menschen feststellte, weiterhin an die von *H. Löhr* und auch *W. Löhr* beobachtete Steigerung der Senkungsgeschwindigkeit der roten Blutkörperchen. Es wurde damals schon auf das Parallelgehen mit den *Starlingerschen* Versuchsergebnissen kurz eingegangen. Weiterhin finden wir überall bei den Zuständen den Fibrinogengehalt erhöht, bei denen sich nach unseren heutigen Kenntnissen auch eine beschleunigte Senkungsgeschwindigkeit antreffen läßt, z. B. bei croupöser Pneumonie (*Berger*), bei bakteriellen Infektionen (*Langstein* und *Mayer, Limbeck* und *Pick*), bei akuten Entzündungen (*Halliburton*), bei bestimmten Phasen der Lues (*Winternitz, Noguchi, Misch* u. a.), Tuberkulose etc., Protein- und Reizkörper (*W. Starlinger* und *Frisch, Moll, van den Velden Gow* usw.). Im Vergleich dazu entsprechende Daten für vermehrte Blutkörpersedimentierung: Entzündungen, Neoplasmen, sterile Operationen, Eiweißinjektionen (*W. Löhr*), Pneumonien, Infektionskrankheiten u. a. (*Schemensky* u. a.), Tuberkulose (*Frisch, Westergreen* u. a.), Lues (*Nathan* und *Herold, György*), Metalues (*Runge, Büscher, Plaut* usw.), Protein- und Reizkörper (*H. Löhr*, siehe auch bei *Starlinger*).

Die von *Winternitz* mittels Refraktionsdifferenz zwischen Hirudinplasma und Serum gewonnenen Fibrinogenwerte betragen bei Normalen 0,45%, bei sekundärer Lues bis 0,75%. *W. Starlinger* fand jedoch als Durchschnittsnormalwerte 0,2%. Auch uns erscheinen bei der gleichen Methode die *Winternitzschen* Werte zu hoch gegriffen, zuweilen fanden sich beim Normalen Werte unter 0,2%. Dieser Normalwert entspricht nach den Resultaten *Starlingers* auch gerade dem Punkt, wo bei Zusatz von gesättigter NaCl-Lösung nur eine Trübung, aber noch keine Flockung nachweisbar ist. *W. Starlinger* legt bei seinen eben zitierten Arbeiten das Hauptgewicht auf die quantitativ-meßbare Fibrinogenquote, hoher Fibrinogengehalt geht stets mit hoher, niederer stets mit geringer Senkungsgeschwindigkeit einher. Eingangs unserer Arbeit haben wir schon dargetan, daß im Sinne von *Oettingens* das entscheidende Gewicht nicht auf die zufällige Meßbarkeit des Fibrinogengehalts zu legen ist, sondern auf die Labilität des Plasma an sich, was sich sicherlich doch auch in vermehrter Globulinfraction ausdrückt.

Über das Für und Wider hinsichtlich der Anlehnung *Starlingers* an die unseres Erachtens noch nicht bewiesene *Herzfeld-Klingersche* Wasserbenetzbarkeitstheorie haben wir uns gleichfalls oben länger ausgesprochen, so daß eine Wiederholung an dieser Stelle überflüssig erscheint.

In folgender Tabelle seien kurz einige rasch senkende Fälle mit ihren Fibrinogenwerten verzeichnet, die gleichfalls mit den Ergebnissen *Starlingers* in Einklang stehen.

Tabelle I.

Fall:	Eiweißwert des Plasmas	Eiweißwert des Serums	Fibrinogen	Senkungs- zeit bis 24 mm, Min.
	%	%	%	
1. V., Magenresektion 10 Tage post oper.	9,14	8,38	0,76	138
2. Kl., Schädelosteomyelitis . . . . .	9,60	8,98	0,62	15
3. Gr., Magenruptur . . . . .	7,96	7,09	0,87	38
4. W., Hüftluxation 4 Tage post oper.	9,03	8,30	0,73	20
5. Sch., Lymphangitis . . . . .	9,75	9,12	0,63	180
6. W., Pyonephrose . . . . .	9,20	8,38	0,82	8

Aus dieser Zusammenstellung läßt sich allerdings in Übereinstimmung mit *Starlinger* ersehen, daß ein hoher Fibrinogengehalt mit einer beschleunigten Senkung einhergeht, es geht aber nicht an, aus der rein *quantitativen* Höhe der Fibrinogenquote auf die Senkungszeit schließen zu wollen. Hier interessiert übrigens auch die Feststellung *Starlingers*, daß der Fibrinogengehalt am Tage erheblichen Schwankungen unterliegt. Damit stimmt aber nicht seine Ansicht über die Abhängigkeit der Senkungsbeschleunigung von der Fibrinogenquote überein. Denn nach dem Vorgange von *Fahraeus*, *Schemensky*, *Plaut*, *Wilhelm Löhr* und *Hanns Löhr* ist bei Erwachsenen ohne Krankheitserscheinungen die Senkungsgeschwindigkeit *konstant*. Sodann ist noch an die Feststellungen *Höbers*, *Fahraeus*, *Linzenmeiers* und *W. Löhrs* zu erinnern, daß auch in defibriniertem Blute von rasch senkenden Fällen immer noch eine raschere Sedimentierung auftritt als im normalen Serum, welche Tatsache ja *Höber* und *Linzenmeier* zuerst zu der Annahme eines bisher unbekannten Stoffes, der mit der Fibrinbildung mitgerissen würde, veranlaßte. *v. Oettingen* fand auch im Serum bei Gravidität senkungsbeschleunigende Stoffe, wenn auch die absolute Senkungszeit erheblich vermindert auftrat, so war sie doch deutlich vorhanden.

## II. Viscosität des Plasmas und Serums.

Sonderbarerweise finden sich in allen experimentellen und klinischen Arbeiten über die Senkungsgeschwindigkeit keine systematischen Untersuchungen der Viscositätsverhältnisse im Plasma und Serum. Wohl verweisen schon *Fahraeus*, *Höber*, *Linzenmeier* auf die hoch vis-



cösen Stoffe, die sie zu den Plasmen setzten, sie deuteten sie aber immer im Sinne als Entlader. Nach *Fahraeus* und *Runnström* wirken die Kolloide durch eine stärkere Adsorbierbarkeit der stärker hydralisierten Eiweißstoffe. Auch *Linzenmeier* sieht darin einen Gegensatz, daß viscöse Stoffe eine beschleunigte Senkung veranlassen, während eigentlich die innere Reibung die Senkung erschweren müßte. Im gleichen Sinne deutet *v. Oettingen* dagegen die Tatsache, daß Kälte die Senkung aufhebt, mit einer Zunahme der Viscosität. Nach ihm ist auch die verlangsamte Senkung der Neugeborenen zum Teil auf eine relative Viscositätssteigerung des *Blutes* zurückzuführen. Diese Viscositätserhöhung beruht aber sicherlich auf der großen Anzahl der Erythrocyten (7—7,5 Millionen), worin man mit *Abderhalden* schon übereinstimmen muß. Andererseits hängt die Verzögerung der Sedimentierung nicht von der Zahl der Blutkörperchen ab, wie die Experimente *v. Oettingens* dartun. Über die Viscositätsverhältnisse des Nabelschnurplasmas sagt *v. Oettingen* aber nichts aus. Da muß jedoch an die Feststellungen *Alders* erinnert werden, daß Neugeborene sowohl über sehr geringe Serumeiweißwerte, 4,27—7,4%, als auch über geringe Globulinfraktion, oft unter 20%, verfügen (*Naegeli*). Nach *Schiff* und *Rose* (Monatsh. f. Kinderheilk. Bd. 91), sogar in der Regel unter 10% Globulin. Bekanntlich spielen aber grobdisperse Eiweiße eine ausschlaggebende Rolle bei der Viscosität des Plasmas (*Naegeli, Rohrer, Heyder* usw.). Eiweißgehalt und Viscosität gehen bekanntlich nicht absolut parallel, mit ansteigender Konzentration nimmt die Viscosität rascher zu. Diese Abweichung ist so zu erklären, daß den verschiedenen Eiweißarten ein verschiedener Viscositätsindex zukommt. Globuline bewirken z. B. eine höhere Viscosität als Albumine. Auch die erhebliche Zunahme der Senkung von Nabelschnurplasma bei 37°, die *v. Oettingen* in seiner ganz vorzüglichen Versuchsanordnung bewies, kann man vielleicht nach dem Vorgange von *Moll* mit einer Überführung in globulinähnliche Verhältnisse erklären. *Moll* konnte zeigen, daß Serumalbumin durch schwache Alkalien in der Wärme gewisse Eigenschaften der Serumglobuline annimmt. Es handelt sich aber nach *Hammarsten* hierbei nur um eine Änderung der äußeren Eigenschaften, nicht um einen wahren Übergang in glykokollhaltiges Globulin.

Wie wir schon oben erwähnten, verwandten wir zunächst Hirudinplasma, späterhin Citratplasma, gleichzeitig wurde auch die innere Reibung des *Serums* festgestellt, fernerhin Plasma und Serum refraktometrisch untersucht. Die möglichen Fehlerquellen und ihre Vermeidung sind ebenfalls schon ausführlich dargetan.

Die Tagesschwankungen der Viscosität des *Gesamtblutes* betragen nach *Blunschy* im Mittel etwa 12% (nach *Schade*). Im Serum sind die Schwankungen wesentlich geringer, man kann sagen, fast stets unter

gleichen Bedingungen und bei gleicher Kost entnommen, konstant, wie folgende Tabelle zeigt:

Tabelle II.

Fall	Datum	Zeit	Refraktion des Serums in Skalenteilen	Durchlaufszeit in Sekunden	Reibungskoeffizient
1. K., Arthr. def.	27. III.	8 <sup>h</sup> a. m.	53,0	110,2	1,59
	28. III.	8 <sup>h</sup> a. m.	53,0	112,0	1,60
	29. III.	8 <sup>h</sup> a. m.	52,7	111,2	1,59
	2. IV.	8 <sup>h</sup> a. m.	52,8	111,2	1,58
2. Kohl., Lumbago	28. III.	8 <sup>h</sup> a. m.	66,0	132,2	1,89
	29. III.	8 <sup>h</sup> a. m.	66,1	133,0	1,90
	30. III.	8 <sup>h</sup> a. m.	65,3	135,9	1,93

Nach der Feststellung der ziemlich genauen Konstanz der Viskosität unternahmen wir es, dieselben Untersuchungen bei Patienten mit normalen Reibungswerten und normaler Blutkörperchensenkung nach Eiweißinjektionen und sterilen Operationen anzustellen. Der schematischen Anschaulichkeit halber sind in der letzten Kolonne der folgenden Tabellen Globulin- und Albuminverhältnisse nach dem Vorgange von *Naegeli-Rohrer-Heyder* verzeichnet. An und für sich legen wir auf die genaue zahlenmäßige Angabe, wie sie sich aus den *Rohrerschen* Tabellen ergibt, keinen entscheidenden Wert, verwenden sie aber dennoch wegen der dadurch gewissermaßen zahlenmäßigen Faßbarkeit der Dispersitäts- und sonstigen physikalischen Änderungen im Plasma und Serum. Zudem beruhen die ganzen Angaben *Bergers* über Globulin- und Albuminverschiebungen auf dieser Methodik. *Doerr* und *Berger* haben sich überdies von ihrer Brauchbarkeit durch Kontrolluntersuchungen mittels Ausfällungen überzeugt. Zunächst seien also in folgender Zusammenstellung die Viskositätsveränderungen im *Plasma* nach parenteraler Eiweißzufuhr und sterilen Operationen verzeichnet. Im ganzen wurden 45 Fälle untersucht. Vor jeder Injektion oder Operation überzeugte man sich, bei Nüchternheit des Patienten möglichst unter derselben Diät, von der bestehenden Blutkörperchenstabilität, dem Refraktionswert, der Viskosität und der Oberflächenspannung des Serums und Plasmas. Gleichzeitig wurden auch nach dem Vorgange von *Schemensky* stalagmometrische Untersuchungen des Urins vorgenommen, worüber jedoch an anderer Stelle berichtet werden wird.

In Tabelle III folgen einige typisch verlaufende Fälle nach Eiweißinjektionen.

In der nächsten Zusammenstellung (Tabelle IV) sind nur sterile Operationen, die reaktionslos verliefen, verzeichnet. Gleichzeitig haben wir die Senkungszeiten bis 24 mm in Minuten beigegeben.

Tabelle III.

Fall	Datum	Refraktion in Skalenteilen	Reibungskoeffizient	Albumin zu Globulin
1. M., Tabes	17. III. 8 <sup>h</sup> a. m.	57,5	1,72	60 : 40
	17. III. 8,30 <sup>h</sup> a. m.	5 ccm Milch		
	18. III. 8 <sup>h</sup> a. m.	58,0	1,88	40 : 60
	19. III. 8 <sup>h</sup> a. m.	58,3	1,90	38 : 62
	20. III. 8 <sup>h</sup> a. m.	59,0	1,89	42 : 58
	23. III. 8 <sup>h</sup> a. m.	58,4	1,82	53 : 47
2. K., Rheumatismus	25. III. 8 <sup>h</sup> a. m.	60,0	1,72	70 : 30
	25. III. 8 <sup>h</sup> a. m.	5 ccm Milch		
	26. III. 8 <sup>h</sup> a. m.	60,3	1,73	72 : 28
	27. III. 8 <sup>h</sup> a. m.	60,5	1,90	43 : 57
	27. III. 8 <sup>h</sup> a. m.	5 ccm Milch		
	28. III. 8 <sup>h</sup> a. m.	59,8	1,91	39 : 61
	30. III. 8 <sup>h</sup> a. m.	59,4	1,89	41 : 59
	5. IV. 8 <sup>h</sup> a. m.	60,0	1,75	67 : 23
3. Dav., chronischer Gelenkrheum.	27. III. 8 <sup>h</sup> a. m.	61,2	1,76	70 : 30
	27. III. 8 <sup>h</sup> a. m.	5 ccm Milch		
	28. III. 8 <sup>h</sup> a. m.	60,1	1,75	67 : 33
	30. III. 8 <sup>h</sup> a. m.	60,5	1,80	60 : 40
	30. III. 8 <sup>h</sup> a. m.	5 ccm Milch		
	2. IV. 8 <sup>h</sup> a. m.	61,0	1,88	45 : 55
	4. IV. 8 <sup>h</sup> a. m.	60,3	1,91	40 : 60
4. La., geheilte Bronchitis	17. III. 8 <sup>h</sup> a. m.	64,1	1,93	59 : 41
	17. III. 8 <sup>h</sup> a. m.	5 ccm Milch		
	18. III. 8 <sup>h</sup> a. m.	63,3	1,58	66 : 34
	19. III. 8 <sup>h</sup> a. m.	61,0	1,90	48 : 52
	20. III. 8 <sup>h</sup> a. m.	7 ccm Milch		
	21. III. 8 <sup>h</sup> a. m.	60,5	1,90	43 : 57
	28. III. 8 <sup>h</sup> a. m.	62,1	1,82	65 : 45

Diese beiden Zusammenstellungen zeigen deutlich die Beeinflussung der Viscosität durch den gesetzten Reiz, einerlei, ob er durch körperfremdes Eiweiß oder durch eigene Eiweißabbauprodukte hervorgerufen wird. Allerdings sieht man, daß der operative Eingriff eine bedeutend stärkere Wirkung auslöst als eine einmalige parenterale Proteinkörpergabe. Das entspricht auch unseren anderen Beobachtungen: während immer, auch nach verhältnismäßig geringen Eingriffen, frühestens nach 12 Stunden eine vermehrte Blutkörperchensenkung in seltener Konstanz eintritt, finden sich doch Fälle, die sich durch eine einmalige Reizdosis, besonders nativer Eiweiße, nicht beeinflussen lassen, worauf H. Löhr früher schon hinwies. Die bei der Operation entstehenden Abbauprodukte (auch Seide, Jod?) wirken langsamer, aber durch ihre ständig dauernde Ausschwemmung aus dem Wundherd wie mehrere hintereinander verabfolgte Proteinkörperinjektionen. Die Zunahme der inneren

Tabelle IV. Sterile Operationen.

Fall	Operations- datum	Unter- suchungs- datum	Senkungs- zeit b. 24 mm in Min.	Refraktion des Citratplasmas	Viscosität	Albumin zu Globulin
1. Stö., Hernia ing.	16. 2.	16. 2. vor Oper.	1200	59,3	1,78	55 : 45
		20. 2.	590	59,3	<b>2,00</b>	20 : 80
		3. 3.	220	61,0	1,9	48,5 : 21,5
2. Kl., Hern. ing. dupl.	16. 2.	16. 2. vor Oper.	1200	57,8	1,75	61 : 39
		20. 2.	120	57,1	1,89	38 : 72
		3. 3.	255	56,4	1,74	52 : 48
3. Ro., Hern. ing. dupl.	16. 2.	16. 2. vor Oper.	1200	58,6	1,66	78 : 22
		20. 2.	<b>90</b>	60,0	<b>1,84</b>	53 : 47
		3. 3.	225	62,0	1,92	50 : 50
4. Ko., Meniscus- abriß.	21. 2.	17. 2.	1320	59,1	1,75	63 : 37
		23. 2.	<b>100</b>	59,7	<b>1,92</b>	38 : 62
		13. 3.	1000	61,9	1,69	80 : 20
5. Heu., Hydrocele	22. 2.	22. 2. vor Oper.	1320	58,5	1,6	89 : 11
		23. 2.	215	56,0	1,71	51 : 49
6. Kn., Kryptor- chismus	23. 2.	22. 2.	334	59,4	1,69	78 : 22
		4. 3.	<b>40</b>	60,0	1,87	49 : 51
		6. 3.	<b>55</b>	61,5	<b>1,90</b>	50 : 50
		10. 3.	Fehler	62,1	1,86	58 : 42
7. Wo., Hallux valg.	23. 2.	23. 2. vor Oper.	900	60,0	1,65	80 : 20
		28. 2.	<b>60</b>	63,4	<b>1,99</b>	49 : 51
8. Knee., Bursa se- membranosa	25. 2.	25. 2. vor Oper.	1380	60,4	1,68	78 : 22
		2. 3.	300	61,5	<b>2,00</b>	20 : 80
9. Bru., Hern. ing.	28. 2.	28. 2. vor Oper.	600	62,5	1,76	85 : 15
		3. 3.	<b>80</b>	61,7	<b>2,07</b>	25 : 75
		9. 3.		61,0	1,88	50 : 50
10. Rah., Hern. per- magna Bronchi- tis	28. 2.	28. 2. vor Oper.	540	60,3	1,87	49 : 51
		6. 3.	<b>10</b>	56,5	<b>2,12</b>	5 : 95
11. Str., Hern. ing.	22. 2.	22. 2. vor Oper.	101	62,5	2,1	24 : 75
		24. 2.	250	60,9	<b>2,0</b>	29 : 72
12. Fo., Ulcus duod- en. G. E. a. a.	23. 2.	23. 2. vor Oper.	1500	59,6	1,69	75 : 25
		2. 3.	1200	58,5	<b>1,91</b>	31 : 69
13. Fi., Wi., Vari- cocele Bassini	28. 2.	28. 2. vor Oper.	<b>70</b>	63,9	1,87	62 : 38
		4. 3.	270	61,5	<b>2,08</b>	21 : 79
14. Se., Hernie	27. 3.	27. 3. vor Oper.	1400	61,2	1,78	70 : 30
		31. 3.	<b>28</b>	60,2	<b>1,91</b>	60 : 40
15. Ba., Struma	27. 3.	27. 3. vor Oper.	1000	62,5	1,72	80 : 20
		31. 3.	<b>20</b>	60,0	<b>2,0</b>	25 : 75

Reibung des Plasmas ist eine teilweise ganz gewaltige von z. B.  $\eta$  1,78 auf  $\eta$  2,12, wobei die Refraktion sich so gut wie nicht verändert, ja in einzelnen Fällen sogar *niedere* Werte zeigt, so daß man keineswegs die Erhöhung der relativen Viscosität mit einer vermehrten Eiweißmenge im Plasma abtun kann. Hierbei zeigt sich auch die Korrelation von Refraktion und Viscosität im Sinne von *Rohrer* von Nutzen, da sie gewissermaßen das zahlenmäßig sich ändernde Verhältnis der Dispersitätsunterschiede verdeutlicht. Die höchsten Werte der relativen Viscosität finden sich immer bei den *kürzesten Senkungszeiten*. Es besteht also mit anderen Worten ein weitgehender Parallelismus zwischen Senkungsbeschleunigung und erhöhter innerer Reibung innerhalb des Plasmas.

Im Anschluß an dieses Ergebnis ließ sich erwarten, daß auch bei **Krankheitszuständen**, die mit vermehrter Senkungsbeschleunigung einhergehen, dieselbe Viscositätszunahme des Plasmas eintritt. In folgender Tabelle (Nr. V) sind eine Reihe von stark senkenden pathologischen Fällen, sowohl **interner** als auch **chirurgischer** Natur zusammengestellt. Die Versuchsbedingungen (Zeit der Blutentnahme bei Nüchternheit) sind hier die gleichen wie in den oben mitgeteilten Experimenten.

Tabelle V.

Fall	Datum	Senkungszeit b. 24 mm in Min.	Refraktion des Citratplasmas	Viscosität	Albumin zu Globulin
1. Fi., Unterschenkelfraktur . .	3. III.	1400	58,0	1,78	54 : 46
	7. III.	95	58,0	1,83	48 : 62
2. Kl., Unterschenkelfraktur . .	3. III.	1500	58,0	1,77	55 : 45
	7. III.	250	61,0	1,75	78 : 22
3. Haa., Halssarkom . . . . .	11. III.	15	62,7	2,10	20 : 79
4. Ste., Sprengstoffverletzung .	11. III.	25	58,2	1,94	35 : 65
5. Fah., Appendix . . . . .	27. III.	60	59,2	1,90	40 : 60
6. Rie., Beckenabsceß . . . . .	28. III.	20	57,9	1,90	30 : 70
7. Fa. A., Typhus . . . . .	1. IV.	100	58,75	1,88	40 : 60
8. Fah. Otto., Typhus . . . . .	1. IV.	60	75,5	1,87	30 : 70

usw.

Der Vollständigkeit halber seien, um Einwände gegen den Citratzusatz zu entkräften (siehe Einleitung), ferner einige extrem rasch senkende Fälle mitgeteilt, bei denen wir für die Anstellung der gleichen Untersuchungsmethodik *Hirudinplasma* verwandten.

Tabelle VI. Hirudinplasma.

Fall	Datum	Senkungszeit b. 18 mm in Min.	Refraktion des Citratplasmas	Viscosität	Albumin zu Globulin
1. Vo., Magenresektion v. 10 T.	3. IV.	37	64,0	2,1	25 : 75
2. Kl., Schädelosteomyelitis . .	3. IV.	15	66,2	2,8	0 : 100
3. Gre., Magenruptur . . . . .	4. IV.	38	58,4	2,1	0 : 100

Wenn wir die Ergebnisse der letzten 2 Tabellen kritisch überblicken, so müssen wir feststellen, daß auch bei pathologischen Zuständen, die mit einem starken Eiweißzerfall einhergehen, beschleunigte Senkungsgeschwindigkeit und erhöhte Viscosität des Plasmas Hand in Hand gehen.

Setzen wir sodann die gefundenen Viscositätswerte in Beziehung zu den Refraktionswerten, so hätten wir allerdings nach Naegeli und Rohrer eine erhebliche Verschiebung der Plasmaeiweißzusammensetzung nach der grobdispersen Seite hin, die in den extremsten Fällen bei maximaler Blutkörperchensenkung (nur wenige Minuten bis zu 24 mm!) Albumin überhaupt vermissen läßt, Albumin : Globulin wie 0 : 100. Ausdrücklich sei hier nochmals betont, daß wir uns wohl bewußt sind, daß es sich bei diesen Zahlen über Annäherungswerte handelt, insbesondere, da ja auch die verschiedenen Viscosimetersysteme geringe Differenzen aufweisen. Wir hielten aber am Ostwaldschen Viscosimeter fest, da es sicherlich das empfindlichste Instrument darstellt. Dieses steht in vollem Einklang vor allen Dingen mit Sachs und v. Oettingen, die ja nicht wie Starlinger den entscheidenden Wert auf die quantitativ meßbare Fibrinogenquote legen, sondern auf die Labilität des Plasmas. Auch diese Versuche sprechen für eine erhöhte Labilität, es besteht eine Verschiebung der Eiweißkörper nach der grobdispersen Seite hin, die sich in einer vermehrten Viscosität bei gleicher oder oft sogar verminderter Refraktion ausdrückt, in jedem Falle von Senkungsbeschleunigung. Die Experimente Linzenmeyers, der in vitro durch Zusatz von visköseren Stoffen, vor allen Dingen Fibrinogen, Globulin etc. eine vermehrte Senkungsbeschleunigung erzielte, dies aber ursprünglich nur mit rein elektrischen Entladungsvorgängen erklärte, ferner die gleichsinnigen Versuche W. Löhrs durch Zusatz von Eiterserum, finden hiermit eine Ergänzung.

Wenn wir weiterhin unsere Ergebnisse verfolgen, so ergibt sich, daß der Höhepunkt der Senkungsbeschleunigung in der Regel mit dem 3.—4. Tag zusammenfällt. W. Löhr konnte eine absolute Gesetzmäßigkeit zwischen der Größe des Eingriffs und der Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit an etwa 100 Fällen feststellen, dieselbe Tatsache fand er auch bei über 100 inkomplizierten Frakturen. Kleinere Eingriffe beeinflussen in gleicher Weise die Beschleunigung der Sedimentierung, nur nicht in so starkem Maße, was sich übrigens auch in dem Verhältnis zwischen Globulin zu Albumin ausdrückt. Fibrinogenvermehrung kann ja schon nach ganz kurzer Zeit durch Reizkörper erzielt werden. Nach Reizkörperinjektionen konnte H. Löhr schon nach 3—4 Stunden eine Senkungsbeschleunigung feststellen, nach intravenöser Gabe noch früher, hier sei aber bemerkt, daß dieses nur dann mit Regelmäßigkeit auftrat, wenn eine stärkere Allgemeinreaktion wie Fieber usw. vorausgegangen war, bei niederen Dosen ohne sichtliche Reaktion ist die Be-

schleunigung keineswegs konstant. Nach Operationen tritt frühestens nach den Versuchen *W. Löhrs* die Senkungsbeschleunigung in 12 Stunden deutlich auf, dafür aber mit absolut sicherer Konstanz. Weiterhin klingt diese Veränderung der physikalischen Plasmastruktur nach 10 bis 14 Tagen wieder, bei großen Eingriffen langsamer, ab. Die Viscosität nimmt parallel mit der Senkungsgeschwindigkeit wieder ab bis zu normalen Werten, die Eiweißzusammensetzung des Plasmas rückt wieder nach der Albuminseite hin. Dieses fanden wir als Regel, es gibt allerdings nach Operationen einige Fälle, wo in 14 Tagen die Norm noch nicht erreicht ist, eine Abnahme der Viscosität und Senkungsbeschleunigung tritt aber auch bei diesen immer deutlich ein, wenn keine krankhaften Prozesse, Entzündungen, Bronchitiden, Fieber usw. das Bild komplizieren. Bei einem anaphylaktischen Schock nach intravenöser Gabe von Tetanusserum beschrieb *W. Löhr* während des Schockzustandes, der 3 Stunden dauerte, völlige Aufhebung der Senkung, anschließend daran maximale Beschleunigung, die dann im Laufe der nächsten 6 Tage wieder zu Normalwerten zurückgekehrt war.

Wir konnten also am Menschen keineswegs die Befunde *Bergers* voll bestätigen, der beim Kaninchen, wie oben erwähnt, vom 4.—50. Tag eine Globulinvermehrung sah, wobei das Maximum der Vermehrung in die 2. Woche fallen soll, anschließend träte bei normal bleibendem Globulingehalt vom 60.—120. Tag eine Vermehrung des Albumingehaltes auf. Es konnten von uns aus begreiflichen Gründen am Menschen diese Angaben nicht nachgeprüft werden, andererseits erscheint es aber auffallend, daß nach einer oder nur mehreren Eiweißspritzen auf über  $\frac{1}{4}$  Jahr hinaus solche Plasmaverschiebungen möglich sind, da schon in kurzer Zeit alle Stoffwechsel- und Immunitätsreaktionen abklingen. Im Gegenteil, am Menschen sehen wir in der 2. Woche wieder ein Abfallen des Globulins, wenn wir die *Naegeli-Rohrsche* Methodik zugrunde legen, was sich mit der abnehmenden Blutkörperensenkung und dem entsprechenden Abfallen des künstlich gesteigerten Agglutinin titers (*H. Löhr*) in der gleichen Zeit deckt.

Obige Darlegungen beziehen sich nur auf das Plasma, nicht auf das Serum, da es uns selbstverständlich erscheint, bei der supponierten Labilität der Eiweißstoffe des Plasmas auch in erster Linie nur dieses zu prüfen. Nun verwandten wir in den meisten unserer Fälle auch das Serum, in einzelnen sehr rasch senkenden Fällen nur das Serum allein, z. B. wenn durch irgendeinen kleinen Versuchsfehler das Plasma hämolytisch geworden war. Viscosität, Refraktion und Verhältnis von Albumin zu Globulin sind wieder in gleicher Weise in folgender Tabelle Nr. VII zusammengestellt. Zum Vergleich gewisser-

154 W. Löhr und H. Löhr: Veränderung der physikalisch-chemischen Struktur  
maßen als Testobjekt haben wir die gleichzeitigen Senkungszeiten bei-  
gegeben <sup>1)</sup>:

Tabelle VII.

Fall	Datum	Senkungs- zeit in Min. bis 24 mm	Re- fraktion des Serums	Visco- sität	Albumin zu Globulin
1. Kl., Schädelosteomyelitis	3. IV.	15	63,3	2,1	25 : 75 (Plasma 0 : 100)
2. Vo., Magenresektion . .	3. IV.	37	62,8	1,88	52 : 48 (Plasma 25 : 75)
3. Gre., Magenruptur . . .	4. IV.	38	54,5	1,74	35 : 65 (Plasma 0 : 100)
4. Bo., Oberschenkelsarkom	5. III.	50	50,0	1,61	40 : 60
5. He., Hernia ing. 5 Tage p. o.	9. III.	50	67,3	1,68	69 : 31
6. Br., Hern. ing. 4 Tage p. o.	3. III.	80	59,7	1,91	40 : 60
7. Gu., Hern. ing. 5 Tage p. o.	4. III.	145	61,8	1,92	48 : 52
8. Ra., Hern. ing. Bronchitis, 6 Tage post oper. . . . .	6. III.	20	54,1	1,79	18 : 82
9. F. W., Hern. ing. 5 T. p. o.					
10. Wa., Hern. permagna	4. III.	100	59,1	1,89	38 : 62
4 Tage post op. . . . .	6. III.	150	57,7	1,81	54 : 46

usw.

Aus dieser Zusammenstellung ersehen wir zunächst, daß *die relative Viscosität im Serum* in einigen Fällen auch *zunimmt*, wenn wir auch lange nicht so hohe Werte wie beim Plasma fanden; die Refraktionswerte bedingen auch hier nicht die Viscositätszunahme. *Der Parallelismus zwischen erhöhter innerer Reibung und Senkungsbeschleunigung läßt sich hier ebenfalls nachweisen, wenn auch nicht mit solcher Prägnanz.* Naturgemäß fällt dann ferner die Verschiebung des Plasmas nach der grobdispersen Seite, wie wir dies hier in den Verhältniszahlen von Albumin und Globulin ausdrücken, lange nicht so erheblich auf, da die grobdisperse Phase, das Fibrinogen und die allerlabilsten „Globulinteilchen“ ausgefallen sind. Beim Nachlassen der Senkungsgeschwindigkeit finden wir auch wieder ganz normale Viscositätswerte.

### III. Oberflächenspannung.

Im weiteren Verlauf unserer physikalisch-chemischen Betrachtungsweise beschäftigten wir uns fernerhin mit der Fragestellung, ob als Folge des gesetzten Reizes auch Veränderungen der *Oberflächenspannung* des Plasmas oder Serums zu beobachten sind, denn diese wird ja bekanntlich in großem Maße von den Kolloiden beeinflusst (siehe die Lehrbücher von Höber, Schade und Bechhold). Morgan und Woodward stellten fest, daß

<sup>1)</sup> Der Einfachheit halber haben wir bei den operativen Fällen die ganz normalen Anfangswerte weggelassen, auch diese haben stets eine geringere innere Reibung und weniger Globulin als die entsprechenden Plasmen.



die Oberflächenspannung des Serums verschiedener gesunder Menschen nur ganz geringen Schwankungen ausgesetzt ist. Es besteht ferner ein Antagonismus, daß im Blute die Stoffe und Umstände, die die Viscosität erhöhen, gleichzeitig die Oberflächenspannung herabsetzen, wir weisen daher auf unsere einleitenden Erörterungen hin. *Sachs* und *v. Oettingen* fanden schon, daß das Schwangerenplasma mit einer hohen Tropfenzahl, das Nabelschnurplasma hingegen mit einer niederen ausgezeichnet ist. Fernerhin erscheint nach *v. Oettingen* bei verschiedener Senkungsgeschwindigkeit auch ein Unterschied in der Oberflächenspannung des Plasmas parallel zu gehen, was er aber für das Serum *nicht* nachweisen konnte. Auch nach *Schemensky*, der den stalagmometrischen Quotienten in zahlreichen Veröffentlichungen in die Medizin einführte, besteht eine Steigerung desselben im Urin bei allen Fällen mit vermehrter Blutkörperchensenkung. Wir können die Befunde *Schemenskys* bei unseren rasch senkenden Fällen bestätigen. Die von *Bechhold* im Urin aufgefundenen Eiweißzerfallsprodukte (Stalagmone-, Oxyproteinsäuren-, kolloidaler Stickstoff) haben doch für unsere Betrachtung ein Interesse, da sie im Plasma möglicherweise die Oberflächenspannung erniedrigen können, wie dieses auch für andere Abbauprodukte (Albumosen, Peptone) sichergestellt ist. Untersuchungen über Auftreten von Abbauprodukten im Plasma sind von uns bereits eingeleitet, worüber später veröffentlicht werden soll. In folgender Zusammenstellung (VIII) sind der Einfachheit wegen nur die Tropfenzahlen des Plasma und des Serums angegeben. Unser einfaches *Traubesches* Stalagmometer ist auf eine Tropfenzahl von 40,2 Tropfen bei 20 Grad geeicht. Gleichzeitig sind wiederum zum Vergleich die Senkungszeiten bis 24 mm in Minuten zugesetzt.

Aus diesen Befunden sehen wir, daß im *Plasma* stets eine *vermehrte Tropfenzahl vorhanden ist, die im Serum nicht zum Ausdruck kommt*. Normale Plasmen unterscheiden sich nicht oder nur durch einen Tropfen vom Serum. Die Bestimmungen wurden 5 mal vorgenommen und hieraus der mittlere Wert berechnet. Es ist die Frage nicht so ohne weiteres zu entscheiden, ob die Oberflächenspannung durch Labilitätsänderungen des Plasmas geändert wird, oder ob sie durch oberflächenaktive Abbauprodukte wie Albumosen, Lipoidspaltstücke usw. hervorgerufen wird.

*Wir finden also bei allen Prozessen, die mit Steigerung der Blutkörperchensenkung einhergehen, eine Vermehrung der inneren Reibung, eine Verschiebung des Plasmaeiweißes nach der grobdispersen Seite hin, was sich einerseits durch eine quantitative Meßbarkeit der Fibrinogenquote, andererseits für die Globuline nach der Naegeli-Rohrerschen Methodik zeigt, ferner eine deutliche Herabsetzung der Oberflächenspannung im Plasma, im Serum treten alle diese Erscheinungen weniger scharf auf.* Gleichzeitig ist die oben schon erwähnte Feststellung, daß *chirurgische Eingriffe* in

Tabelle VIII.

Fall	Datum	Senkungs- zeit b. 24 mm in Minuten	Tropfenzahl Plasma Tropfenz. f. Wasser	Tropfenzahl Serum 40,2	Bemerkungen
1. Kaft., Arthrit. def. chron.	25. III.	120	51,3	44,5	21. III. 5 ccm Milch intram. 23. III. 7 ccm Milch intram. 25. u. 27. III. je 5 ccm Milch intram. 10 Tage post oper.
2. Kah., Rheumatismus .	28. III.	160	48,9	43,7	
3. Vo., Magenresektion .	3. IV.	37	49,0	45,2	
4. Kl., Schädelosteomy- elitis . . . . .	3. IV.	15	50,0	45,3	
5. Gr., Magenruptur . .	4. IV.	38	48,5	44,2	
6. Mu., Nebenhodentuber- kulose . . . . .	3. IV.	97	46,0	43,8	
7. Stu., Inkompl. Unter- schenkelfraktur . . .	3. IV.	120	46,2	44,0	3 Tage nach der Fraktur
8. Höh., Appendicitis . .	3. III.	43	46,5	43,9	3 Tage post oper.
9. Gre., Peritonitis . . .	1. IV.	20	—	44,2	
10. Gem., Hern. epig. Schuß- verletzung . . . . .	1. IV.	137	45,1	44,0	

unseren Versuchen im Vergleich mit Injektionen von nativem Eiweiß von gleichsinniger, aber *doch intensiverer Wirkung auf die Änderung der physikalischen chemischen Struktur* sind, von Bedeutung. Es liegt uns ferne, mit diesen Reaktionen allein die Wirkung der Reizkörpertherapie oder die hieraus sich ergebenden Ausblicke in Hinsicht auf die Wundheilung restlos erklären zu wollen. Das *pharmakologische* Problem ist hiermit in keiner Weise berührt. Aus den eingehenden Untersuchungen von *Schittenhelm* u. *Weichardt* geht hervor, daß einmalige Injektionen von *nativem Eiweiß* (Serumeiweiße, Eiereiweiß) relativ ungiftig sind, während *Histone* und *Protamine*, beide ausgezeichnet durch ihren großen Gehalt an Diaminosäuren, schon in kleinen Mengen außerordentlich toxisch wirken. Ebenso sind in gleicher Weise *Bakterieneiweißstoffe* sehr giftig, wohin vor allen Dingen das Tuberkulosamin gehört. Ähnliche Verhältnisse gelten auch für hochmolekulare Peptone, während niedermolekulare Peptone und Aminosäuren primär ungiftig sind. Hierin liegt auch der Hinweis, daß man z. B. mit geringen Mengen von Tuberkulin, Vaccinen oder Bakterienautolysaten wie z. B. Vaccineurin dieselben physikalisch-chemischen Veränderungen verursacht (Typhusagglutininsteigerung durch Vaccineurin und auch Tuberkulin (*H. Löhr*). Es ist uns leider versagt, auf die einzelnen Stoffwechselfragen, die sich bei der Reiz-

körpertherapie ergeben, einzugehen. Denn von Wichtigkeit ist z. B. zweifellos die Feststellung, wie lange nach sterilen Operationen die Stickstoffausscheidung im Urin vermehrt ist, da nach parenteraler Zufuhr von einmaligen kleinen Stickstoffmengen nach *Schittenhelm* und *Weichardt* die vermehrte N-Ausscheidung bereits am nächsten Tage abgeklungen ist. Fraglos muß das ganze Problem der Wirkung der verschiedenartigsten Reizstoffe noch in pharmakologischer Hinsicht angefaßt werden.

### Zusammenfassung.

1. Nach Eiweißkörperinjektionen und sterilen Operationen und Krankheiten, die mit vermehrter Beschleunigung der Blutkörperchensenkung einhergehen, wurde zunächst eine *Fibrinogenvermehrung* festgestellt.

2. Parallel laufend mit vermehrter Senkungsbeschleunigung ergab sich eine *erhebliche Zunahme der relativen Viscosität des Plasmas*.

3. Die *Oberflächenspannung* ist im *Plasma* gleichfalls bei Senkungsbeschleunigung *erniedrigt*, auch hier besteht eine weitgehende Parallele.

4. Mittels der *Naegeli-Rohrerschen* Methodik wurde bei Senkungsbeschleunigung im Plasma auch eine beträchtliche *Verschiebung* des Verhältnisses Albumin zu Globulin nach der *Globulinseite* regelmäßig beobachtet.

5. Die unter 1, 2 und 4 aufgeführten gesetzmäßigen Veränderungen ließen sich *ebenfalls* im *Serum*, wenn auch in bedeutend geringerem Grade, nachweisen.

6. Von allen gesetzten Reizen erwiesen sich (völlig sterile) operative Eingriffe hinsichtlich ihrer sicheren Konstanz und der Stärke des Ausschlags am wirksamsten, während nach einmaligen Eiweißinjektionen diese Regelmäßigkeit nicht immer besteht. Je größer der chirurgische Eingriff, desto größer ist auch zahlenmäßig feststellbar die Änderung der physikalisch-chemischen Struktur.

### Literaturverzeichnis.

- Abderhalden*, Münch. med. Wochenschr. 1921, Nr. 31. — *Alder*, Zeitschr. f. Tuberkul. **31**, H. 1. 1919. — *Benninghof*, Münch. med. Wochenschr. 1921, Nr. 45. — *Büscher*, Berl. klin. Wochenschr. 1921, Nr. 14. — *Bechhold* und *Reiner*, Zeitschr. f. Biochemie **108**; Die Kolloide in Biologie und Medizin, II. Aufl. — *Bardach*, M., Arch. f. Kinderheilk. **70**. — *Berger*, Zeitschr. f. d. ges. exper. Med. **27**. 1922. — *Butjagin*, zit. nach *Berger*. — *Brinkman* und *van Dam*, Zeitschr. f. Biochem. **95**. 1919. — *Blunschy*, zit. nach *Schade*. — *Fahraeus*, 1. Hygiea 1918; 2. Biochem. Zeitschr. **89**, H. 5 u. 6. 1919; 3. Acta skandin. 1919, 1921, Vol. 55. — *Glässner*, Zeitschr. f. exper. Pathol. u. Therap. 1906. — *Gow*, Brit. med. Journ. 1920. — *György*, Münch. med. Wochenschr. 1921, Nr. 26; Zeitschr. f. Biochem. **115**. — *Geppert*, Berl. klin. Wochenschr. 1921, Nr. 10. — *Höber*, Physikalische Chemie der Zelle (dort große Literatur); Dtsch. med. Wochenschr. 1920, Nr. 16; Arch. f. ges. Physiol. **16**, ebenda 1902; Biochem. Zeitschr. **109**. — *de Haan*, Zeitschr. f. Biochem.

86. 1918. — *Herzfeld* und *Klinger*, Zeitschr. f. Biochem. **83**, 87. 1917. — *Heyder*, Inaug.-Diss. Tübingen (zit. nach Naegeli). — *Hurwitz* und *Whipple*, Journ. of exper. Med. **25**. 1917. — *Hammarsten*, Lehrbuch f. physiol. Chemie, 9. Aufl. 1921. — *Löhr, Hanns*, Zeitschr. f. d. ges. exper. Med. **24**, H. 1—4; ebenda **24**, H. 5—6; ebenda **27**. 1922; Med. Klin. 1921, Nr. 21; Klin. Wochenschr. 1922, Nr. 10. — Therap. Hmh., 1921, H. 12. — *Löhr, Wilhelm*, Mitteil. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. **34**, H. 2. — *Löhr, Wilhelm*, Zentralbl. f. Chirurg., 1921, Nr. 35; Dtsch. med. Wochenschr. 1922, Nr. 12. — *Linzenmeier*, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **176**, 1. Mitt.; ebenda **182**; Zentralbl. f. Gynäkol. 1920, Nr. 30; Arch. f. Gynäkol. **113**, 3. — *Limbeck* und *Pick*, zit. nach Berger. — *Langsteien* und *Mayer*, Hofmeist. Beitr. 1916. — *Loewy*, Zentralbl. f. inn. Med. 1916. — *Moll*, Hofm. Beitr. **4**. 1904; Wien. klin. Wochenschr. 1903, Nr. 18. — *Michaelis* und *Rona*, zit. nach Höber. — *Moruzzi*, Biochem. Zeitschr. **28**. — *Modrakowsky* und *Orator*, Wien. klin. Wochenschr. **35**. 1913. — *Morgan* und *Woodward*, zit. nach Bechhold. — *Naegeli*, Blutkrankheiten, 3. Aufl. 1919; Kongreßberichte f. inn. Med. 1913. — *Noguchi*, Journ. of amer. med. Assoc. 1909. — *Nast*, zit. nach Berger. — *Nathan* und *Herold*, Berl. klin. Wochenschr. 1921, Nr. 24. — *v. Oettingen*, Biochem. Zeitschr. 1921, Nr. 115 (siehe auch bei Sachs). — *Pauli* und *Handowsky*, Biochem. Zeitschr. 18 u. 24. — *Popper* und *Wagner*, Med. Klin. 1920, Nr. 36. — *Plaut*, Münch. med. Wochenschr. 1920, Nr. 10. — *Runnström*, Biochem. Zeitschr. **123**. — *Reitstöcker*, Zeitschr. f. Immunforsch. u. exp. Therapie **30**. — *Rohrer*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **121**. — *Runge*, Münch. med. Wochenschr. 1920, Nr. 33. — *Sachs* und *v. Oettingen*, Münch. med. Wochenschr. 1921, Nr. 12. — *Sachs*, Therap. Hmh. 1920. — *Szondag* und *Wellmann*, Dtsch. med. Wochenschr. **27**. — *Schemensky*, Münch. med. Wochenschr. 1920, Nr. 23, 43; Grenzgeb. 1922; Biochem. Zeitschr. **105**. — *Schittenhelm*, Über Anaphylaxie. Jahrb. f. Immunforsch. 1910; Kongr. f. inn. Med. 1920. — *Schittenhelm* und *Weichardt*, Dtsch. med. Wochenschr. 1911; Münch. med. Wochenschr. 1910, Nr. 34; 1911, Nr. 16; Zeitschr. f. exper. Pathol. u. Therap. 1911; Münch. med. Wochenschr. 1919, Nr. 42, ebenda 1921. — *Schibig*, Inaug.-Diss., zit. nach Rohrer. — *Starlinger*, Biochem. Zeitschr. **114**, **123**. — *Starlinger* und *Frisch*, Zeitschr. f. d. ges. exper. Med. **24**, H. 1—4. 1921; Med. Klin. 1921, Nr. 38/39. — *Togawo Tokuyi*, Biochem. Zeitschr. **109**. — *von den Velden*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **114**. — *Westergren*, Acta med. Scand. Vol. 54. — *Weichardt*, Münch. med. Wochenschr. 1907, Nr. 39; 1915, Nr. 45; Berl. klin. Wochenschr. 1917, Nr. 17; Münch. med. Wochenschr. 1918, Nr. 22, 1921. — *Weichardt* und *Schrader*, Münch. med. Wochenschr. 1919, S. 289. — *Winternitz*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **51**. 1910.