

Nachdruck verboten.

[Aus der 2. inneren und der physiologisch-chemischen Abteilung
des Städtischen Krankenhauses am Friedrichshain, Berlin.]

Beiträge zum physikalisch - chemischen Verhalten des
Blutes nach intravenösen Injektionen, besonders von
Proteinkörpern (unter Berücksichtigung der Anaphylaxie).

Von Hans Eosenberg und Lucie Adelsberger.

(Eingegangen bei der Redaktion am 17, November 1921.)

I.

In früheren Versuchen konnte der eine von uns [Rosenberg¹⁾] nachweisen, daß die elektrische (faradische) Erregbarkeit des N. vagus und des N. depressor, geprüft an der Blutdruckkurve, und des N. sympathicus, geprüft an der Iris des Kaninchens, durch intravenöse Injektion von Milchpräparaten am gesunden Tier geändert wird²⁾³⁾, und daß diese Einspritzungen eine Schutzwirkung gegen manche spezifische Pharmaka erzeugen⁴⁾, die sich am Ausschlag der gewählten Erfolgsorgane jener vegetativen Nerven bemessen ließ. Aenderung der Erregbarkeit, wie besonders Giftschutz, sind nicht

1) In Gemeinschaft mit Prof. Döllken im Physiologischen Institut der Universität Leipzig (zahlreiche, noch unveröffentlichte Versuche aus dem Jahre 1920. Einzelheiten sind der ausführlichen Publikation vorbehalten.)

2) Vgl. C. A. Kling, Zeitsehr. f. Immunitätsf. u. exp. Ther., Bd. 13, 1912, p. 43. Eine Mitteilung des einen von uns (Rosenberg) über die Erregbarkeit der Herznerven im Eiweißchock folgt in Kürze.

3) Wir erblicken in diesen Beobachtungen den Nachweis der Beeinflussung bzw. Aktivierung normaler Zellfunktionen, den W. Seiffert (Berl. klin. Wpohenschr., 1921, No. 31, p. 873) den bisherigen Untersuchungen abspricht (ex selbst findet nur an Leukozyten eine Verstärkung normaler Funktionen und lehnt daher die Weichardtsche Vorstellung einer allgemeinen I-eistungssteigerung ab). Auch, scheinen uns diese und die Giftschutzwirkungen der Proteinkörper den Biersehen Begriff der Heilentzündung (Münch. med. Wochenschr., 1921, No. 6, p. 163) wesentlich einzuschränken.

4) Vgl. Starkenstein, Münch. med. Wochenschr., 1919, No. 8, p. 205.

unmittelbar nach der Injektion am deutlichsten, sondern bedürfen zu ihrer vollen Entfaltung einer gewissen Zeit; im vivisektorischen Experiment pflegt das Maximum spätestens in einer halben Stunde erreicht zu sein. Es liegt nahe, einen giftablenkenden Einfluß einzelner Milchbestandteile im Sinne einer direkten Bindung zu vermuten; dem widerspricht aber neben dem zeitlichen Moment —, daß andere Stoffe ebenfalls, auch bei subkutaner Einverleibung, schützen können [Starkenstein¹), eigene Versuche²)]. Und selbst bei der Schutzwirkung durch ein chemisch-physikalisch eindeutiger definiertes Agens wie Lezithinemulsion mußte Leoⁿ) auf vorwiegend physikalische Prozesse schließen.

Die Annahme spezialisierter Vorgänge befriedigt nicht angesichts der Verschiedenheit der parenteral wirksamen Körper und der Vielheit der Reaktionen, mit denen der Organismus ihre Einbringung beantwortet. Man wird daher zu der Vorstellung gedrängt, daß gleichartige oder doch ähnliche allgemeine Zustandsänderungen den einschlägigen Phänomenen zugrunde liegen, seien diese durch eine direkte Wirkung der betreffenden Pharmaka auf die Zellen oder durch den indirekten Einfluß eines primären Reaktionsvorganges des Organismus bedingt [selbstverständlich bleibt daneben die Möglichkeit eines spezielleren Mechanismus zwischen bestimmten Toxinen und parenteralen Therapeutica⁴)].

Die Wichtigkeit kolloidchemischer Serumveränderungen in der Immunbiologie ist von Sachs^r) schon seit Jahren betont worden; in letzter Zeit hat er auch eine Reihe von Erscheinungen der unspezifischen Therapie mit Proteinkörpern usw. unter diesem Gesichtspunkt betrachtet^{*}), nachdem schon früher Luithlen⁷) sich gelegentlich in diesem Sinne ge-

1) Starkenstein, a. a. 0.

2) Rosenberg, a. a. 0.

3) H. Leo, Deutsche med. Wochenschr., 1920, JSto 38, p. 1045.

4) Vgl. Storm van Leeuwen, W. and J. Zeijdner, Journ. of Pharmacol. a. esp. Therap., Vol. 17, 1921, p. 121 (zit. nach dem Kongr. Centralbl. f. d. ges. inn. Med., Bd. 19, 1921, p. 327). Atropin wird durch Kaninchen-, nicht durch Katzen- und Menschenserum, Milch usw. gebunden und entgiftet.

5) H. Sachs, Kolloidzeitschr., Bd. 24, 1919, p. 113.

6) H. Sachs, Therap. Halbmonatsh., 1920, p. 379 u. 405.

7) Wien. klin. Wochenschr., 1913, No. 17, p. 653.

äußert hatte; neuerdings hat Seiffert¹⁾ die adsorbierende, diffusions- und dialysehemmende Wirkung der Deuteroalbumosen usw. als Sonderkomponente und den Eingriff ins kolloide Zellgefüge im allgemeinen hervorgehoben. Auch Weichardt²⁾ vermutet, besonders bei der krisenartigen anaphylaktoiden Umstimmung des kranken Organismus, eine physikalische Milieuwandlung.

Neue Untersuchungen von Sachs und v. Oettingen über die Stabilität des Blutplasmas³⁾ veranlaßten uns zu prüfen, ob vielleicht eine primäre Erschütterung der kolloiden Struktur der zirkulierenden Körperflüssigkeit (wenigstens bei intravenöser Injektion) nachweisbar und als Ursache der weiteren Geschehnisse anzusprechen sei.

Die Methodik von Sachs und v. Oettingen besteht in der Fällung der labilsten, mit dem Fibrinogen vermutlich zu identifizierenden Eiweißfraktion des Zitratplasmas durch Alkohol, Kochsalz und Ammonsulfat, sowie durch kurzes Inaktivieren bei 55° C. Es ist anzunehmen, daß das Ergebnis dieser Reaktionen nicht nur von dem Dispersitätsgrad, sondern auch von der Quantität des betreffenden Plasmabestandteils abhängt, ein Umstand, den Sachs und v. Oettingen unseres Erachtens nicht genügend berücksichtigt haben. Denn die von ihnen gefundene vermehrte Fällbarkeit des Gravidenplasmas könnte auf dem erhöhten Fibrinogengehalt des Schwangerenbluts⁴⁾, die verminderte Fällbarkeit des Nabelschnurplasmas auf der Fibrinogenarmut des fötalen Blutes⁵⁾ beruhen. Demgegenüber glaubt v. Oettingen⁶⁾ neuerdings, die quantitativen Unterschiede der Fibrinogenfällung (auch bei anderen Bestimmungsverfahren) lediglich auf Dispersitätsveränderungen zurückführen zu sollen. Obwohl ein«"-Widerlegung mit den heutigen Methoden im Einzelfall kaum mög-

1) W. Seiffert, l.e.

2) W. Weichardt, Berl. klin. Wochenschr., 1921, No. 31, p. 872; Deutsche med. Wochenschr., 1921, No. 31, p. 885.

3) H. Sachs und Kj. v. Oettingen; Münch. med. Wochenschr., 1921, No. 12, p. 351.

4) Vgl. u. a. Dienst, Arch. f. Gynäkol., Bd. 99, 1913, p. 24 (dasselbst Literatur); ebenda, Bd. 109, 1918, p. 669.

5) Siehe G. Linzenmeier, ebenda, Bd. 113, 1920, p. 608. Vgl. auch L. Fuhrmann und B. Kisch, Zeitsehr. f. d. ges. exp. Med., Bd. 24, 1921, p. 82.

6) Kj. v. Oettingen, Biochem. Zeitsehr., Bd. 118, 1921, p. 67.

lieh und die Bedeutung der Teilchengröße unbezweifelt ist, entbehrt diese einseitige Anschauung sowohl der Begründung wie der Wahrscheinlichkeit¹⁾. Betrachtet man mit Herzfeld und Klinger²⁾ das Fibrinogen als höchstmolekularen, niederdispersen Eiweißkörper des Blutes, der ersten Stufe beim Abbau des Organeißes entstammend, so ist die Möglichkeit einer Fibrinogenvermehrung bei Zunahme des Zellumsatzes oder -Zerfalls gegeben, eine Anschauung, die auch Frisch und Starlinger³⁾ vertreten. Aber auch die ältere Lehre, die die Hauptquelle des Fibrinogens in die Leber verlegt⁴⁾, gestattet, (z. B.) die Funktionssteigerung der Leber in der Schwangerschaft als Argument für eine Fibrinogenvermehrung anzuführen⁵⁾ [Minderleistung der Leber beim Foetus?⁶⁾]. Nach Pick und Hashimoto⁷⁾ wird die vitale und postmortale Autolyse der Meerschweinchenleber nach Erstinjektion eines Anaphylaktogens stark erhöht, durch Reinjektion am sensibili-

1) In einer eben erschienenen Arbeit (Biochem. Zeitschr., Bd. 120, 1921, p. 105) nimmt Starlinger denselben Standpunkt ein und kündigt die Mitteilung von Versuchen an, in denen ein ausgesprochener Parallelismus zwischen Menge des Fibrinogens und Intensität der Flockungsreaktionen bestand. Aus der vorliegenden Veröffentlichung geht des weiteren hervor, daß sowohl eine teilweise Entfernung des Fibrinogens durch Adsorbentien als auch seine künstliche Stabilisierung zur Verminderung, ebensolche Labilisierung zur Vermehrung der Flockbarkeit führt.

2) Herzfeld und Klinger, Biochem. Zeitschr., Bd. 83, 1917, p. 42.

3) A. Frisch und W. Starlinger, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med., Bd. 24, 1921, p. 142.

4) Zusammenfassende Darstellung bei P. Junkersdorf, Pflügers Arch., Bd. 186, 1921, p. 254 (Literatur).

5) G. Schiekele, Arch. f. Gynäk., Bd. 107, 1917, p. 207, lehnt Störungen der Leberfunktionen als zurzeit unbewiesen ab, vermutet aber eine größere Labilität. — Eine Hyperfunktion infolge der Notwendigkeit vermehrter Schlackenverarbeitung ist wohl kaum zu bezweifeln. Junkersdorf (l. c.) meint übrigens, daß die Fibrinogenbildung durch die Leber aus den ihr vom Darm her im Blut zugeführten Eiweißverdauungsprodukten erfolgt. Vgl. die eklampsiefördernde Wirkung der Eiweißnahrung (s. Rüge II, Manch, med. Wochenschr., 1921, No. 34, p. 1072) und die Fibrinogenüberschwemmung bei der Eklampsie (Dienet, l. c.).

6) Teilweise Verarbeitung seiner Stoffwechselschlacken durch den mütterlichen Organismus.

7) Hashimoto und Pick, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., Bd. 76, 19M, p. 89; Zeitschr. f. Immunitätsf., Bd. 21, 1914, p. 237.

sierten Tier gehemmt; entsprechend verläuft — nach Gerinnungs- und Fällungsmethoden — der Fibrinogenspiegel des Blutes, wie im folgenden dargelegt werden wird. Ferner besteht die theoretische Möglichkeit, daß außer dem Fibrinogen mehr oder weniger großen Molekülaggregats andere, ursprünglich höher disperse Stoffe (z. B. Globuline) durch Kondensation in den Bereich der Fällungsfraction übergehen. Diese Eventualität hält sich zwar im Rahmen einer physikalischen Zustandsänderung des Gesamtplasmas, führt aber doch zu einer Verschiebung zwischen den Einzelfractionen. Andererseits gibt eine veränderte Fällbarkeit des Fibrinogenanteils nicht nur im letztgenannten Falle und bei einer Zustandsänderung des Fibrinogens im engeren Sinne (wie sie v. Oettingen in der Hauptsache postuliert) eine Auskunft über Variationen im kolloiden Milieu, sondern auch unter der Voraussetzung quantitativer Fibrinogenschwankungen ist Grad bzw. Wechsel der Fällbarkeit ein Zeichen der jeweiligen Stabilität oder physikalisch-chemischer Wandlungen des fein abgestimmten Kolloidsystems des Organismus. [Daraufhin deutet eine Anzahl später abzuhandelnder Tatsachen¹).]

Demgemäß sprechen wir bei der Darstellung unserer Versuche von einer Fibrinogenfraction, die die von unseren Fällungsmitteln betroffenen Anteile des Plasmas umfaßt, und von einer zu- oder abnehmenden Fällbarkeit, ohne zunächst eine reine Qualitäts- oder Quantitätsänderung der der Koagulation anheimfallenden Stoffe zu behaupten. Die Forschungen früherer Jahre setzen wohl ausnahmslos Mengenunterschiede voraus; wir berichten darüber nachstehend im Sinne der Autoren.

II

Schon vor Jahren sind Schwankungen des Fibrinogengehalts des Blutes nach parenteraler Proteinkörperzufuhr beobachtet worden. Da uns der zeitliche Verlauf dieser Änderungen wichtig erscheint, geben wir eine Uebersicht der bisherigen Befunde:

Moll²) fand 3 bis 6 Stunden (früher nicht untersucht!) nach intra-

1) Vgl. auch H. Schade, Die physikalische Chemie in der inneren Medizin. Dresden u. Leipzig 1921, p. 188 ff.

2) L. Moll, Wien. Hin. Wochenschr., 1903, No. 44, p. 1215. Gf. besonders die Tabellen! Ders., Hofmeisters Beitr., Bd. 4, p. 563 u. 578.

venöser Gelatineinjektion Hebung des Fibrinogenspiegels mit häufigstem Höhepunkt nach etwa 24 Stunden; $\frac{1}{4}$ Stunde nach intravenöser Peptoninjektion tiefen Absturz, dem nach 24 Stunden mäßige Vermehrung folgte. Von den Velden¹⁾ beobachtete Vermehrung, die etwa 6 Stunden nach subkutaner Eiweißinjektion begann und tagelang anhielt. J. Löwy²⁾ bestätigte diese Ergebnisse, bemerkte allerdings schon 3 Stunden nach subkutaner Injektion Anstieg (bei Aderlaß manchmal keine, zuweilen aber schon nach 1 Stunde Zunahme; in diesem Falle denkt er an Einschwemmung präformierter fibrinogenartiger Substanzen; anscheinend hält er diesen Mechanismus auch bei Proteininjektion für möglich, doch ist die dabei von ihm beobachtete Blutverdünnung, soweit überhaupt vorhanden, nur gering). Nach Modrakowsky und Orator³⁾ setzt in der dritten Stunde nach subkutaner Injektion eine Steigerung ein, die nach 4 bis 6 Stunden den Gipfel erreicht und mehr oder weniger rasch absinkt (zeitigere Befunde sind aus der Arbeit nicht ersichtlich); bei Reinjektion nach mindestens 4-tägigem Intervall erfolgte ein Absinken (als nicht absolut, aber doch gruppenspezifische Reaktion). Togawa⁴⁾ sah meist direkt oder seltener 15 Minuten nach intravenöser Gabe eine Vermehrung, die höchstens bis 30 Minuten anhielt (das Fibrinferment nahm nicht zu); auf 10 ccm physiologischer NaCl-Lösung zunächst (15 Minuten p. i.) vorübergehende Verminderung.

Kaznelson und Lorant⁵⁾ fanden nach Röntgenbestrahlung, deren Fernwirkung sie als allgemeine Leistungssteigerung, gleichartig der nach Proteinkörpereinspritzung, betrachten, eine Zunahme des Fibrinogengehalts, deren Höhepunkt meist am Nachmittag des Bestrahlungstages lag und der gelegentlich eine negative Phase vorausging.

Nach Frisch und Stürlinger⁶⁾ zeigt das Fibrinogen auf Tuberkulininjektion (0,02—0,2 mg) bei Lungentuberkulösen meist Zunahme, gelegentlich aber auch Abnahme oder Gleichbleiben des Fibrinogengehalts — gleichgültig ob Erst- oder Reinjektion; Zunahme erfolgte schon im Verlauf der ersten Stunden p. i. (in der Tabelle erste Untersuchung ca. 3 Stunden p. i.) und verlor sich meist am Abend des ersten Tages; 5 ccm Milch oder Pferdeserum intraglutäal ergaben dieselben Resultate. (Gesamteiweißgehalt des Serums zeigte bei allen genannten Maßnahmen keine gesetzmäßige Änderung.) Den Befunden und Ausführungen von Frisch und Stürlinger ist entgegenzuhalten, daß bei Lungentuberkulösen zweifellos be-

1) von den Velden, Deutsches Arch. f. klin. Med., Bd. 114, 1914, p. 298.

2) J. Löwy, Centralbl. f. inn. Med., 1916, No. 48, p. 833.

3) Modrakowsky und Orator, Wien. klin. Wochenschr., 1917, No. 35, p. 1091.

4) T. Togawa, Biochem. Zeitschr., Bd. 109, 1920, p. 25.

5) Kaznelson und Lorant, Münch. med. Wochenschr., 1921, No. 6, p. 132.

6) Frisch und Stürlinger, 1. c.

sonders labile Reaktionsverhältnisse*) vorliegen, die sich schon in den spontanen Tageßchwankungen kundtun, die nach ihrer eigenen Angabe beim Gesunden fehlen.

Entsprechend unserer Fragestellung haben wir in kurzen Abständen nach der Injektion auf Veränderungen gefahndet, auf deren frühzeitiges Vorhandensein auch die mit der empfindlichen Wohlgemuthschen Methode ermittelten Daten Togawas (1. c.) hinweisen.

III. (Fibrinogenfällung).

Nachdem wir einige Vorversuche nach den Vorschriften von Sachs und v. Oettingen angestellt und im Tierversuch eine Aenderung der Fällbarkeit nach intravenöser Proteingabe erzielt hatten, schlugen wir folgendes Verfahren in der Mehrzahl der Fälle ein:

Dem nüchternen, ruhig im Bett liegenden Patienten wurde mit der Spritze, die 0,2 oder 0,5 ccm 4-proz. Natriumzitratlösung enthielt, nach möglichst kurzer Stauung Blut aus der Armvene entnommen — bei Kindern und jüngeren Personen 1,8 ccm, bei Erwachsenen 4,5 ccm. Auf genaue Innehaltung der Mengenverhältnisse (1 Teil Zitratlösung auf 9 Teile Blut) wurde streng geachtet. Wenn möglich, folgte unmittelbar durch dieselbe Kanüle die Injektion der zu prüfenden Lösung und, nachdem die Kanüle durch Ansaugen und Zurückspritzen sowie Abtropfen geringer Blutmengen von der anhaftenden Injektionsflüssigkeit befreit war, etwa 3 Minuten nach der Einspritzung die zweite Blutentnahme. Manchmal (wenn sich Gerinnungserscheinungen zeigten) wurde zur zweiten Blutentnahme frisch punktiert (die Resultate zeigten keinen Unterschied). Die weiteren Blutproben wurden etwa $\frac{1}{2}$ und 1 Stunde post injectionem gewonnen²⁾ — und zwar wurde, falls an-

1) Von Fall zu Fall und beim Individuum selbst wechselnde Allergie. Unter diesen Umständen ist eventuell die Dosierung entscheidend. Vgl. die Fibrinogensteigerung nach kleinen Peptonmengen am Menschen (Modrakowßky und Orator), Fibrinogenabsturz (und Gerinnungshemmung) nach größeren Peptongaben beim Tier. (Moll; Popielski, zit. nach Fähraeus, Biochem. Zeitschr., Bd. 89, p. 355.) Beziehungen zwischen Peptonschock und anaphyktischem Schock; bei letzterem je nach Größe der injizierten Dosis Fieber oder Temperaturabfall (Friedberger).

2) Die genauen Zeiten sind in den Tabellen angegeben.

gängig, jedesmal eine vorher unbenutzte Vene gewählt, um die Fehlerquelle intravasaler Blutveränderungen in der Nähe der früheren Stichstelle zu vermeiden. Aus äußeren Gründen haben wir von der weiteren Verfolgung der Plasmaeigenschaften in späteren Stunden und am nächsten Tage vorläufig abgesehen.

Nach dem Absetzen der roten Blutkörper wurden die einzelnen Portionen annähernd gleich lange zentrifugiert, die Plasmen abpipettiert und sogleich verarbeitet.

Da Sachs und v. Oettingen die Fällung mit Ammonsulfat als weniger deutlich bezeichnen, beim Inaktivieren zuweilen Gerinnung in allen Portionen eine sichere Unterscheidung der Flockung vereitelte, haben wir uns auf die Verwendung von Kochsalz und Alkohol nach den Angaben von Sachs und v. Oettingen beschränkt.

Alkoholfällung: 0,2 cem Zitratplasma -j- 1 cem 6-fach mit physiologischer Kochsalzlösung verdünnten Alkohols.

Kochsalzfällung: 0,5 cem Zitratplasma + 0,5 cem gesättigter Kochsalzlösung.

Während die Kochsalzniederschläge meist rasch auftreten und mit der Zeit die Unterschiede häufig undeutlicher werden, zuweilen auch die Flocken sich wieder auflösen, erschienen die Alkoholpräzipitate manchmal erst nach längerem Abwarten, und die Differenzen vergrößerten sich oft — wofern nicht allmählich alle Plasmen eines Versuchs gerannen. Doch zeigten sich auch im Auftreten der Gerinnung selbst verwertbare Unterschiede.

Voraussetzung für eine sichere Bewertung der Fällungsdifferenzen ist das Ausbleiben jeglicher Gerinnung im Plasma vor Anstellung der Reaktionen. Da wir mehrfach bei Mischung «eines Teils einer 2-proz. Natriumzitratlösung mit 9 Teilen Blut spontane Gerinnungen der Plasmen noch während der Verarbeitung beobachteten, besonders nach Proteinkörperinjektionen, so gingen wir (wie erwähnt) zur Verwendung einer 4-proz. Zitratlösung über, mit der wir nur ausnahmsweise Gerinnselbildung erhielten³⁾. Wir haben aus diesem

1) In einigen Versuchen (36, 37, 38, 39, 40, 41) stammte das Plasma aus einer Mischung von 1 Teil 1,1-proz. Natriumzitratlösung (mit 0,7 Proz.

Grunde die äußere Beschaffenheit der Plasmen in den Tabellen gesondert aufgeführt. Die vereinzelt Fälle, in denen das Ergebnis der Fällungen von der Mehrzahl der gleichen Versuche abweicht, erklären sich wohl durchgehend auf diese Weise.

Schließlich ist zu erwähnen, daß nicht immer die Unterschiede der einzelnen Plasmen mit beiden Fällungsmitteln gleich stark ausgeprägt sind; daher wird gelegentlich der Eindruck erweckt, daß die Gruppenreaktion beider sich nur in einem mittleren Bezirk deckt. Wie wir den Ausfall der Reaktionen in den Tabellen bewertet haben, ergibt die beigegefügte Flockungsskala.

Die Minischen Erscheinungen, die der Injektion folgten, sind in den Tabellen vermerkt; desgleichen ist das Verhalten der Wassermannschen Reaktion im Blut berücksichtigt. Die Beobachtungsreihe setzt sich zusammen aus Kontrollen ohne Einspritzungen und aus Versuchen mit Aqua destillata, 10-proz. NaCl-Lösung, 0,5 und 2-proz. Trypaflavinlösung, Ophthalmosan und Caseosan¹⁾).

IV.

Leer versuche.

Zunächst mußte festgestellt werden, ob die Plasma-stabilität innerhalb der Versuchsdauer bei nüchternen, liegenden Personen genügend konstant ist, Vergleiche zwischen dem Verhalten vor und nach bestimmten Eingriffen zuzulassen. In 3 Fällen ergaben sich gar keine (einmal auch nach 24 Stunden) oder sehr geringfügige Unterschiede. In einem Falle (7), wo der Patient versehentlich einige Zeit vor der ersten Blutentnahme gefrühstückt hatte, war der Niederschlag in der zweiten, 1 Stunde später entnommenen Probe auffallend stärker. Wir haben den Einfluß der Nahrungsaufnahme bisher nicht weiter untersucht. Doch scheint auch die vereinzelte Beobachtung bemerkenswert im Zusammenhang mit noch

NaCl) mit 3 Teilen Blut und wurde unzentrifugiert, gelegentlich (Vers. 34) auch nach Verdünnung mit gleichen Teilen physiologischer Kochsalzlösung, gefällt.

1) Zur Raumersparnis beschränken wir uns auf die Zusammenstellung von Beispielen. S. Tabelle I (p. 48).

zu beschreibenden Befunden über Senkungsgeschwindigkeitsveränderungen, da Büscher¹⁾ ca. 2 Stunden post coenam meist eine Beschleunigung des Absetzens der roten Blutkörperchen sah²⁾. Uebrigens findet sich in MollB⁸⁾ Tabellen bei Hunden 4 Stunden nach Fleischfütterung eine Zunahme des Fibrinogengehalts bis über 100 Proz. (während Moll im Text erklärt, eine Vermehrung nicht beobachtet zu haben).

Aqua destillata.

Nach intravenöser Gabe von 2 ccm Wasser zeigte sich keine Schwankung der Fällbarkeit. Auf 10 ccm beobachteten wir in einem Falle (24) nach einigen Minuten eine geringe Zunahme, nach V_2 Stunde eine ebensolche Abnahme der Stabilität, die nach 1 Stunde auf den Ausgangspunkt zurückgekehrt war. Die Ausschläge waren nach beiden Seiten nur klein, doch war der Gegensatz zwischen 2. und 3. Portion mit beiden Fällungsmitteln deutlich. Größere Mengen einer hypotonischen Lösung werden wahrscheinlich durch Hämolyse wirksame Dosen von Eiweißkörpern freimachen oder unmittelbar durch Aenderung des kolloiden Milieus Einfluß ausüben können⁴⁾. Wir sahen keine klinischen Reaktionen — auch nicht bei der Pat. Z. (hartnäckige Polyarthrit. acuta), die auch Trypaflavin symptomlos ertrug (19), dagegen auf Caseosan heftige Allgemein- und Herderscheinungen aufwies (17), mit sehr verstärkter Flockung nach beiden Medikamenten (s. unten).

Ohio natrium.

Nach 10 ccm 10-proz. NaCl-Lösung scheint die Fällbarkeit vorübergehend etwas abzunehmen. Bei spontaner Sedimentierung der die Plasmen liefernden Zitratblutproben war das Blutkörpervolum bei Versuch 36 nach 2 Stunden in der 3. Portion sogar etwas größer, in der 4. etwas geringer als in der 1.; da aber Fibrinogengehalt und Senkungsgeschwindigkeit

1) J. Büscher, Berl. klin. Woehenschr., 1921, No. 14, p. 323.

2) Neuerdings berichtet auch Leendertz (Deutsches Arch. f. klin. Med., Bd. 157, 1921, p. 234) über Unterschiede der Senkungsgeschwindigkeit auf der Höhe der Verdauung nach Mittagessen.

3) Moll, l. c.

4) Vgl. ilkewitsch, Centralbl. f. Gynäkol., 1913, p. 1399.

keit parallel zu gehen pflegen (s. unten), so erlaubt diese Beobachtung kein Urteil über etwaige Konzentrationsverschiebungen. In Versuch 37 zeigte nach 12 Stunden die 3. Portion ein wesentlich kleineres Blutkörpervolum als die übrigen Röhren, doch wirkten wahrscheinlich Gerinnungserscheinungen (Retraktion) mit, die wohl auch dem zugehörigen Plasma einen Teil seines Fibrinogens entzogen haben. Wie weit also ein Flüssigkeitseinstrom ins Blut an der Herabsetzung der Fällbarkeit beteiligt ist, und welche Beziehungen zur oben erwähnten initialen Fibrinogenverminderung [nach Röntgenbestrahlung¹⁾] bestehen, müssen wir unentschieden lassen. Salzzusatz zum Plasma wirkt *in vitro* stabilisierend auf das Fibrinogen²⁾; doch ist die *in vivo* stattfindende Zunahme der Salzkonzentration nur gering und kurz dauernd; dagegen könnte ein späterer Zufluß von niederen Eiweißspaltstücken aus den Geweben die Stabilität erhöhen⁸⁾.

Trypaflavin.

10 (in Vers. 41 12) ccm 0,5-proz. Lösung (0,05 bzw. 0,06 g) des Farbstoffs verursachten in 4 Versuchen eine meist sehr wesentliche Vermehrung des Niederschlags, und zwar am stärksten in den Portionen, die am dunkelsten tingiert waren, d. h. mit abnehmender Intensität von der 2. zur 4. Probe. Unmittelbar nach Injektion von 2 ccm 2-proz. Lösung (= 0,04 Substanz) fanden wir keine deutliche Verfärbung und auch keine sichere Steigerung der Koagulierbarkeit.

Möglicherweise geht das Trypaflavin mit irgendwelchen Plasmabestandteilen physikochemische Verbindungen ein, die labiler gegen Fällungsmittel sind als die nativen Substanzen. Wie nämlich Raehlmann⁴⁾ nachwies, entsteht bei Einwirkung

1) Szenes (Münch. med. Wochenschr., 1920, No. 27, p. 786) findet nach intravenöser Injektion hypertotonischer NaCl-Lösung eine initiale Gerinnungsverzögerung (desgl. nach Röntgenbestrahlung).

2) Eigene Versuche. Ebenso Starlinger, Biochem. Zeitschr., Bd. 123, 1921, p. 215 (Nachtrag bei der Korr.).

3) Vgl. W. Starlinger, l. c.

4) E. Baehlmann, Arch. f. d. ges. Physiol., Bd. 112, 1906, p. 12& (besonders p. 148—155 und 164—166). Vgl. ferner J. Traube und F. Köhler, Internat. Zeitschr. f. physik.-chem. Biol., Bd. 2, 1915, p. 197; E. Labes, Arch. f. d. ges. Physiol., Bd. 186, 1921, p. 98. Betreffs

von zahlreichen Farbstofflösungen auf Eiweißlösung ultra-mikroskopisch ein flockenartiges Zusammentreten der Farbstoff-submikronen mit Eiweißteilchen, wobei die z. B. im Serumalbumin vorhandenen Eiweißkörper verschiedene Affinität zu den Farbstoffpartikeln aufweisen. Bei Zusatz von Trypaflavin zu Zitratblut oder Zitratplasma in vitro in einer Menge, die etwa der auf intravenöse Injektion im Blut vorhandenen Farbstoffkonzentration entsprach (0,01—0,02 mg auf 1 ccm Blut), wurde die Flockbarkeit und Gelatinierbarkeit durch Fällungsmittel erheblich vermehrt. Auch in trypaflavinhaltigen Seren erfolgte auf Milchsäurezusatz eine verstärkte Trübung (s. unten).

Es scheint nicht ausgeschlossen, daß bluteigenes Eiweiß auf diese Art in ein „denaturiertes“, orts- oder mindestens zustandsfremdes (Abderhalden) Produkt übergeführt und der Farbstoff nicht oder nicht nur als Desinficiens, sondern (auch) auf indirekte („unspezifische“) Weise wirksam wird¹⁾. Es würde eine ähnliche Komplexbildung im Organismus stattfinden, wie sie Böttner²⁾ für das metallische und das organische (schützende) Kolloid des Heyden sehen Kollargols in vitro annimmt³⁾, da das Silbereiweiß als einheitliche Substanz in vivo funktioniere. Für eine Eiweiß-Farbstoffbindung extra corpus und für ein gewissermaßen ungeteiltes Wirken dieses Komplexes auf den lebenden Orga-

weiterer theoretischer Möglichkeiten für eine Dispersitätsvergrößerung unter diesen Umständen verweisen wir auf R. Zsigmondy, Kolloidchemie, 3. Aufl., 1920, Abschnitt über Farbstoffe, p. 314 ff. Für eine gewisse (adsorptive?) Bindung an Zellbestandteile spricht eine die Trypaflavinbehandlung einige Zeit überdauernde Braunfärbung der Haut, gegen eine Auefäuerung des Farbstoffs seine relativ rasche Ausscheidung. Nach Mitteilung der Fabrik Leopold Cassella & Co. ist Trypaflavin in Lösung zum Teil kolloidal gelöst. S. auch A. Abelmann und R. E. Liesegang, Dermat. Wochenschrift, Bd. 67, 1918.

1) Vgl. die Umwandlung des homologen Körpereiwisses durch Jodeinwirkung in „heterologes“ sensibilisierendes Jodeiweiß (cf. M. Loewit, Infektion und Immunität. Berlin und Wien, 1921, p. 445). Diese Annahmen brauchen übrigens nicht auf die Blutflüssigkeit beschränkt zu werden; an Zellen können sich verwandte Erscheinungen abspielen.

2) A. Böttner, Münch. med. Wochenschr., 1921, No. 28, p. 876.

3) Beim Zusammenbringen spielen sich nach Mitteilung der Fabrik an beiden Komponenten Veränderungen ab.

Tabelle I.

No. u. Datum	Tsame	Krankheit	Plasma			Alkohol			Kochsalz			Bemerkungen	
			a. i.	p. i.		a. i.	p. i.		a. i.	p. i.			
15 13. VI. 1921	Else Po, 132	Enteritis ac. (Rekonvaleszenz)	0'	20'	50'	0'	20'	50'	0'	20'	50'	Kontrolle	
			etw. trüb	klar		(+)	+	(+)	(±)	(+)	(±)		
			Weitere Blutentnahme nach 24 Stunden (nüchtern)										
			klar			(+)			(±)				
21 29. VI. 1921	Wi. Q 24	Hysterie, WaR. im Blut und Liquor —	2'	32'	62'	2'	32'	62'	2'	32'	62'	Aq. dest. 2 ccm intraven., keine klin. Reaktion	
			schwach opal			+	+	+	+	(+)	(+)	(+)	(+)
27 13. VII. 1921	Ha. Q 131	(Cystitis acuta (kulturell steril. Gc -). WaR. im Blut — (Rekonvaleszenz)	5'	35'	65'	5'	35'	65'	5'	35'	65'	Kochsalz 10 Proz., 10 ccm intravenös. Keine klin. Reaktion	
			stark opal	schwach	mäßig	±	±	0 bis (±)	±	±	±	0 bis (±)	±
			opal										
19 23. VI. 1921	Gertrud Za. 16	Polyarthrit. rheum. acuta. Fieberfrei. WaR. i. Blut —	2'	61'	81'	2'	61'	81'	2'	61'	81'	Trypaflavin 0,5 Proz., 10 ccm intravenös. Keine klin. Reaktion	
			mäßig trüb	deutl. schwach	Spur;	+	+++	+4-	(++)	+	+++	(+)	(+)
			gelbgefärbt										
17 16. VI. 1921	Gertrud Za. 16	Siehe No. 19. Subfebril. m. n. m. 3. R. & n.	3'	70'	125'	3'	70'	125'	3'	70'	125'	Caseosan, 2 ccm intravenös. Allgemein- u. Herdreaktion (nach 50' stark Frost, nach 80' Temp. 39,5° C, nach 3 St. 37,3° C).	
			mäßig	leicht	mäßig	(+++)	+++	++++	++++	+	(+)	+	ü
			getrübt										
13 9. VI. 1921	Ei. Q 123	Lues II (latene) WaR. im Blut +++	2'	30'	70'	2'	30'	70'	2'	30'	70'	Ophthalmosan 2 ccm intravenös. Mäßige Allgemeinreaktion (nach 90' Temp.-anstieg auf 38,5° C, b. 2.10. VI. anhält.)	
			opak			++	++	+++	+++	(+)	(+)	+	+
						spät		rasch					
						ausfloekend							

nismus sprechen auch die Beobachtungen Seifferts¹⁾. Eine Entstehung von Farbstoff-Eiweißmizellen in vivo würde die durch perorale Gabe von Yatren und Methylenblau ausgelösten Reaktionen²⁾ erklären. "Wir teilen daher die Anschauung Stephans³⁾, daß die direkte antiseptische Wirkung des Trypaflavins in den Hintergrund trete gegenüber seinem stimulierenden Einfluß auf biologische Funktionen — nur setzen wir als Zwischenglied die Entstehung einer Substanz sogenannter unspezifischer Wirksamkeit im Organismus. Daß gerade solchen aus verschiedenartigen Komponenten aufgebauten Komplexen eine gewisse spezifische Fähigkeit innewohnen kann, darf nicht verwundern; so bleibt z. B. die spezielle katalytische Eigenschaft der Metalle auch in Eiweißverbindung erhalten [Schade⁴⁾].

Proteinkörper.

Im Gegensatz zum Trypaflavin, das kurz nach der intravenösen Injektion eine erhöhte Flockungsbereitschaft des Plasmas hervorruft, die im Laufe der nächsten Stunde allmählich abnimmt, erzeugen Caseosan und Ophthalmosan fast stets erst nach einiger Zeit eine deutlich vermehrte Fällbarkeit. Nur ausnahmsweise war das Plasma schon 3 Minuten p. i. etwa fällbarer. Dagegen war nach 30 Minuten regelmäßig eine weit stärkere Koagulation zu erzielen als vor dem Eingriff. Wir haben zur Beurteilung des Flockungsgrades meist unbefangene Beobachter zugezogen. Fast nie bestand ein Zweifel über die Verstärkung der Reaktion, die mehrfach bis zur massigen groben Flockenbildung führte. Zuweilen war diese Plasmaveränderung nach etwa 1 Stunde abgeklungen, manchmal war sie aber zu dieser Zeit noch ausgeprägter und in einem Falle (s. Versuch 17) noch nach 2 Stunden vorhanden (jedoch im Rückgang begriffen). Hier hatten allerdings eine halbe Stunde nach der Injektion Allgetneinbeschwerden begonnen, denen 49 Minuten p. i. ein heftiger Schüttelfrost

1) W. Seiffert, l. c.

2) A. Prinz, Mänch, med. Wochenschr., 1921, No. 38, p. 1215.

3) R. Stephan, Med. Klin., 1921, No. 17, p. 492.

4) H. Schade, Die Bedeutung der Katalyse für die Medizin. Leipzig 1908, p. 70.

folgte; bei der 3. Blutentnahme (70 Minuten p. i.) bestand noch etwas Frost und quälendes Kopfweh; bald darauf betrug die Temperatur 39,5 ° C, 4 Stunden später war sie auf 37,3 ° C abgesunken (unter Verringerung der Schmerzen am Krankheitsherd). In den übrigen Fällen war entweder eine mäßige fieberhafte oder gar keine klinische Reaktion eingetreten. Meist hatte das Fieber erst nach Beendigung der Blutentnahmen höhere Grade erreicht. Wenn auch die Koagulationstendenz bei schweren Allgemeinerscheinungen besonders ausgesprochen war, so sind diese doch keineswegs die notwendige Begleiterscheinung einer erhöhten Flockbarkeit, die auch bei klinisch gesunden und reaktionslosen Personen nach intravenöser Proteingabe sich entwickelt¹⁾. Ueber die Abhängigkeit der ursprünglichen Fällbarkeit vom Allgemeinzustande können wir keine sicheren Angaben machen, da wir möglichst in Rekonvaleszenz befindliche oder jedenfalls nicht schwerkranke und fieberlose oder nur wenig fiebernde Patienten untersucht haben. Zum Verhalten der Wassermannschen Reaktion im Blut scheinen direkte Beziehungen nicht zu bestehen.

In vitro wird durch die benutzten Milchpräparate keine erhöhte Fällbarkeit hervorgerufen, auch geben sie allein in entsprechender Verdünnung keinen Niederschlag. Eine Destabilisierung des Plasmas durch Zusatz grobdispenser, hochmolekularer Eiweißkörper ist durchaus möglich (vgl. Starlinger, 1. c); die von uns zur Kontrolle in vitro verwendeten, der Konzentration im Lebenden angepaßten Proteinkörpermengen waren vermutlich zur nachweisbaren Beeinflussung zu gering; bei Zusatz größerer Mengen (1 Tropfen Caseosan zu 7,5 ccm Blut plus 2,5 ccm 1,1-proz. Zitratlösung) wurde die Flockung etwas vermehrt.

V.

Anaphylaxie.

Nachdem zwei Tierversuche (an Kaninchen) ergeben hatten,, daß durch intravenöse Proteinkörperinjektion das Plasma die

1) Auch Modrakowsky und Orator (I.e.) fanden keine deutliche Beziehung der allgemeinen Reaktionssymptome nach Peptoninjektion zu den Aenderungen des Fibrinogenspiegels; ebenso Frisch und Starlinger (1. c.)

selbe Veränderung erfährt, wie sie soeben für den Menschen beschrieben wurde, haben wir das Verhalten der Fibrinogenfraktion nach Reinjektion bei sensibilisierten Kaninchen geprüft. Wir bedienten uns hierzu ebenfalls der Milcheiweißkörper, von deren anaphylaktogenen Eigenschaften der eine von Iins (Rosenberg) im Blutdruckversuch, der beim Kaninchen den sichersten Aufschluß über den Eintritt des anaphylaktischen Schocks gibt¹⁾, sich schon früher mehrfach überzeugt hatte²⁾. Diese Erfahrungen wurden neuerdings von (Hildemeister und Seiffert³⁾ durch Beobachtungen am Meerschweinchen bestätigt.

Die Verminderung der Gerinnbarkeit des Blutes ist ein längst bekanntes Symptom des anaphylaktischen Schocks, wenn auch über ihren Mechanismus bisher eine einheitliche Auffassung nicht zustande gekommen ist⁴⁾. Eine anfängliche Zunahme der Gerinnbarkeit als Minimalsymptom des Schocks zu betrachten, lehnt Loewit ab, da diese schon nach erstmaliger parenteraler Einverleibung von Eiweißstoffen eintrete. Diese -vielfach bestätigte Feststellung von den Veldens⁵⁾ steht im Einklang mit der beschriebenen Fibrinogenvermehrung (wenn auch kein vollständiger Parallelismus zur Gerinnungszeit besteht, die bekanntlich noch von anderen Faktoren abhängt). Auf der Höhe des Schocks hat Sirenskij⁶⁾ eine Verringerung des Fibrinogengehalts des Blutes gesehen. Bei Reinjektion nach mindestens 4-tägigem Intervall fanden Modrakowsky und Orator⁷⁾ einen akuten Fibrinogensturz.

Zur Methodik ist zu bemerken, daß wir jedesmal 1,8 ccm Blut (plus 0,2 ccm 4-proz. Natrium-Zitratlösung) durch Herz-

1) Siehe Loewit, 1. c, p. 497ff.

2) Vgl. Anm. 1 und 2 auf p. 36.

3) E. Hildemeister und E. Seiffert, Berl. klin. Wochenschr., 1021, No. 24, p. 629. Sonstige Literatur siehe bei Weichardt, Berl. klin. Wochenschr., 1921, No. 31, p. 872.

4) Vgl. Loewit, 1. c, p. 508ff.

5) von den Velden, 1. c.

6) Sirenskij, Zeitschr. f. Immunitätesf., Bd. 12, 1912, p. 328.

7) Modrakowsky und Orator, 1. c. Die Erscheinung war, wie bereits erwähnt, nicht streng auf das Anaphylaktogen beschränkt, jedoch halbspezifisch und wurde von den Autoren als Zeichen der Eiweißüberempfindlichkeit gedeutet.

punktion entnehmen. Bei mehrfach in relativ kurzen Abständen wiederholter Herzpunktion ließ sich trotz Anwendung feiner Kanülen eine Blutung in den Herzbeutel und seine Umgebung meist nicht vermeiden. Doch kommt diesem Ereignis wohl nur die Bedeutung eines unseren Resultaten entgegengerichteten Effekts zu, da die Blutung sowohl direkt als auch nach Art einer Proteinkörperwirkung¹⁾ — die in diesem Falle nicht von der anaphyloktogenen Substanz ausginge — Fibrinogenvermehrung herbeiführen könnte²⁾.

Wir verfügen nur über 3 Versuche, die aber sämtlich einheitlich ausgefallen sind: auf Reinjektion nach Ablauf der Inkubation entstand keine oder nur eine minimale Zunahme der Fällbarkeit des Plasmas. Eine Abnahme der Fällbarkeit war nicht zu konstatieren, da das normale Kaninchenplasma bei der angewandten Methode keine oder nur spurweise Trübung aufwies.

Ein Tier (Versuch 18), das vor Ablauf der Inkubation reinjiziert wurde, reagierte nach 20 Minuten mit deutlicher, nach 45 Minuten mit starker Steigerung der Fällbarkeit. Da die äußeren Erscheinungen des Schocks bei den anaphylaktischen Tieren nur gering waren, und auch der Sektionsbefund — wie häufig beim Kaninchen — nicht unbedingt beweisend schien, wurde an demselben Tier einen Monat später die Reinjektion bei gleichzeitiger Blutdruckmessung vorgenommen (Versuch 29). Unglücklicherweise ereignete sich bei der ersten Herzpunktion ein kurzer Herzstillstand, der zum Einlaufen von etwas Magnesiumsulfatlösung in den Kreislauf führte (selbstverständlich wurde nach leidlicher Erholung des Tieres vor der Reinjektion eine weitere „normale“ Blutprobe aspiriert). Daher können wir, obwohl die Reinjektion eine vorübergehende Drucksenkung um etwa 30 Proz. veranlaßte, das Ergebnis des Versuchs: Ausbleiben der Stabilitätsver-

1) Siehe Löwy, Centralbl. f. inn. Med., 1916, No. 48, p. 833; Luithlen, Wien. klin. Wochenschr., 1913, tfo. 45, p. 1836.

2) Da der gesamte Blutentzug durch die Punktionen selbst etwa 7—8 Proz. der Blutmenge eines Tieres von ca. 1500 g betrug, so trifft dieser Einwand das ganze Verfahren (besonders bei der Untersuchung der Folgen der Erstinjektion — diese sind übrigens auch mit Venenpunktion bei einem schwereren Tier geprüft worden).

Minderung 20 Minuten p. i. — nicht als unbedingt beweisend ansehen.

Trotzdem scheint uns das unterschiedliche Verhalten der Plasmafällbarkeit bei Reinjektion nach der Inkubationsfrist für die abgeänderte Keagibilität des sensibilisierten Tieres kennzeichnend. Im Hinblick auf die geschilderten Befunde von Sirenskij sowie von Modrakowsky und Orator darf man sogar auf eine Verminderung des durch Fällungs- und Gerinnungsmethoden nachweisbaren Fibrinogenanteils schließen.

Auch hier kann es sich um qualitative oder quantitative oder um beide Veränderungen der Fibrinogenfraktion handeln. Mit anderen Worten: entweder liegt eine echte Stabilitätsänderung der unverminderten Fibrinogenmenge vor. In Anwendung der Anschauungen von Herzfeld und Klinger¹⁾ sowie von Starlinger²⁾ auf die Friedbergersche Lehre ließe sich im Schock eine Ueberschwemmung mit hochdispersen, hydrophilen Eiweißspaltungen vermuten, die sich auf die Oberfläche der Fibrinogenteilchen heften, deren Löslichkeit erhöhen und auf diese Weise die niederdispersen Phasen vor der Ausfällung schützen³⁾. Oder die Fibrinogenkonzentration im Plasma ist vermindert. Während für eine vermehrte Fibrinogenzerstörung im Schock bisher kein experimenteller Anhalt besteht, kommt eher eine Ausflockung innerhalb der Gefäßbahn in Frage⁴⁾;

1) Herzfeld und Klinger, 1. c.

2) W. Starlinger, Biochem. Zeitschr., Bd. 114, 1921, p. 129; Zweite Mitteilung, ebenda, Bd. 122, 1921, p. 105.

3) Derartige Gedankengänge sind vielleicht geeignet, zwischen den physikalischen und chemischen Theorien des anaphylaktischen Schocks zu vermitteln. Man könnte z. B. annehmen, daß ins Serum eingesäte Mikroben der Oberfläche der grobdispersen Globuline die Löslichkeitsvermittelnden Spaltlinge entziehen und auf diese Art eine Trübung des Serums hervorrufen, die also mit der Anaphylatoxinbildung nicht unmittelbar zusammenhängt. Vgl. die Kontroverse Dolds mit Friedberger und Futter in dieser Zeitschrift (s. auch Loewit, 1. c, p. 509 ff.).

4) Cf. Loewit, 1. c. p. 509. Ferner: W. Kopazewski, Compt. rend. de l'acad. des sciences, T. 172, 1921, p. 337; ebenda, T. 172, 1921, p. 936; A. Lumière, ebenda, T. 172, 1921, p. 544 u. 1071; E. Zunz et van Geertruyden-Bernard, Compt. rend. de la soe. de Biol., T. 84, 1921, p. 287. Sämtlich zitiert nach dem Kongreßcentralbl. f. d. ges. inn. Med., Bd. 18, 1921, p. 2491, 552; Bd. 19, 1921, p. 338 f. — Daß übrigens die Erhöhung der Oberflächenspannung für den anaphylaktischen

ferner wäre an eine verminderte Produktion durch die Leber, die man mindestens als eine Hauptbildungsstätte des Fibrinogens ansehen darf, zu denken, da, wie erwähnt, nach Hashimoto und Pick¹⁾ die Autolyse der Leber durch Reinjektion am sensibilisierten Tier gehemmt wird²⁾. Schließlich können diese Vorgänge zusammenwirken. Eine Entscheidung zwischen den Möglichkeiten ist vorerst nicht zu treffen.

VI.

Senkungsgeschwindigkeit, Oberflächenspannung, Globulinfällung; Wassermannsehe Reaktion.

Im Anschluß an Sachs und v. Oettingen meinten wir, in den Fällbarkeitsänderungen der Fibrinogenfraktion des Plasmas einen Indikator für weiter reichende Variationen der kolloiden Konstitution des Blutes erblicken zu sollen. Wir haben daher einerseits nach Qualitäts- (und eventuell Quantitäts-)Seiwankungen der Serumglobuline gesucht, andererseits die Senkungsgeschwindigkeit der roten Blutkörperchen und die Oberflächenspannung des Plasmas zur Charakterisierung des physikochemischen Zustandes nach intravenösen Injektionen herangezogen.

Ueber die Beziehungen zwischen diesen Einzelfaktoren liegt in der Literatur eine Anzahl von Beobachtungen vor, auf die wir noch eingehen werden. Parallelbestimmungen der verschiedenen Charakteristiken des jeweiligen Zustandes, besonders nach bestimmten Eingriffen, scheinen noch auszustehen. Wir selbst können aus äußeren Gründen zunächst auch nur einen teilweise unvollständigen Beitrag liefern, der sich auf neuen Beobachtungen nach intravenöser Verabreichung von Caseosan, Trypaflavin und 10-proz. NaCl-Lösung erstreckt (s. Tabelle II). Außerdem haben wir einige ergänzende Versuche *in vitro* ausgeführt.

Schock nicht ausschlaggebend ist, folgt aus seiner Hervorrufung durch das stark Oberflächenspannungserniedrigende Caseosan,

1) Hashimoto und Pick, 1. c.

2) Der akuten, kurz dauernden Zunahme der parenteralen Eiweißzersetzung und Ueberschwemmung mit relativ niedrigen Zerfallsprodukten im Schock folgt unmittelbar ein Darniederliegen des Gesamtstoffwechsels. Gf. Loewit, 1. c. p. 483.

Die Senkungsgeschwindigkeit ermittelten wir nach dem Verfahren Plaut¹⁾.

In Rörchen von ca. 1 cm lichtem Durchmesser wurde bis zur Höhe von 25 mm Natriumzitratlösung (Natr. citric. 1,1; Natr. chlorat 0,7; Aq. dest. ad 100,0) gefüllt und dann bis zur Höhe von 100 mm (anfänglich nur bis 75 mm) Venenblut aufgefangen; nunmehr wurde zweimal umgeschwenkt und nach einer Stunde und später der Stand der Blutsäule abgelesen. In dem überstehenden Plasma wurde nach Verdünnen mit gleichen Teilen physiol. NaCl-Lösung die Tropfenzahl mit einem Traubesehen Stalagmometer (für H₂O bei 20° C == 94) gemessen. Gleichzeitig entnahmen wir Blut zur Serumgewinnung. Die zeitlichen Verhältnisse waren dem früher angegebenen Vorgehen angepaßt.

Zur Globulinfällung diente eine von Brück²⁾ mitgeteilte Methode, die ihr Urheber zum Nachweis qualitativer Aenderungen im Sinne erhöhter Labilität für besonders geeignet hält:

Je 0,2 cem eine Stunde bei 56° C inaktivierten Serums werden mit je 2 cem sehr schwacher Milchsäure verschiedener Konzentration versetzt; die entstehende Trübung wird sofort, nach einer halben und nach einer Stunde abgelesen. Zweckmäßig wählt man eine Verdünnung, die im normalen Serum eben eine Opaleszenz gibt, und setzt zum Vergleich noch einige Rörchen mit etwas stärkeren Lösungen an. Wir verwendeten als schwächste Konzentration eine Lösung von 8 oder 9 cem 1-prom. Milchsäure plus 60 cem Aq. dest. und stiegen bis auf 12, mitunter bis auf 15 cem 1-prom. Milchsäure plus 60 cem Aq. dest.⁸⁾.

Kochsalzlösung.

Nach intravenöser Injektion von 10 cem 10-proz. NaCl verlangsamt sich die Senkungsgeschwindigkeit in dem etwa 2 Stunde, noch mehr in dem etwa 1 Stunde p. i. entnommenen Blut. Diese Verlangsamung markierte sich deutlich bei Ablesung der Rörchen nach der ersten halben Stunde und verwischte sich später; sie schien nicht auf einer Blutverdünnung zu beruhen. Die Oberflächenspannung war nicht

1) Plaut, Münch. med. Wochenschr., 1920, No. 33.

2) Brück, Münch. med. Wochenschr., 1917, No. 35 u. 36.

3) Brück gibt an, daß Wassermann-positive Seren mit einer Lösung von 13-14 cem 1-prom. Milchsäure plus 60 cem Aq. dest. eine Fällung aufweisen. Das Wasser soll säurefrei sein, 5 cem 1-prom. Milchsäure sollen 5 cem n/100 NaOH (gegen Phenolphthalein) verbrauchen; 5 cem unserer Milchsäure wurden durch 4,6 cem, 100 cem unserer Aq. dest. durch 3,2 cem n/100 NaOH neutralisiert. Unser Material gibt über die Beziehung zur Wassermannschen Reaktion keinen Aufschluß.

wesentlich verändert (sie nahm zwar in beiden Versuchen in der 35 Minuten p. i. entzogenen Probe etwas ab, doch sind die Differenzen zu gering, einmal wohl in teilweiser Gerinnung mitbegründet). Die Globulinfällungen (nur in einem Versuch durchgeführt) zeigten keine verwertbaren Unterschiede: desgleichen die Plasmafällungen in demselben Versuch; in den anderen wiesen sie die früher beschriebene vorübergehende Abnahme auf.

Salzzusatz zum Plasma verzögert die Sedimentierung der Erythrozyten¹⁾. Da das intravenös in hypertonischer Lösung verabreichte Kochsalz die Blutbahn äußerst rasch verläßt²⁾, könnte es sich nur um eine nachträgliche Konzentrationsverschiebung handeln, falls überhaupt das Salz als solches im vorliegenden Falle noch wirksam ist. Eine geringe Verminderung (oder Stabilisierung) des Fibrinogens ist wohl vorhanden, doch ist es bereits zu einer Zeit wieder vermehrt nachweisbar, wo die Senkungsverzögerung noch wächst. Vielleicht strömen zu dieser Zeit sowohl grobdisperse (fibrinogenartige) als auch hochdisperse Eiweißabbauprodukte aus dem Gewebe in die Blutbahn ein, wobei die niederen Spaltstücke einerseits löslichkeitsvermittelnd die höheren bis zu gewissem Grade vor dem Fällungsnachweis schützen, andererseits „benetzungs“-fördernd die Suspensionsstabilität der roten Blutkörper erhöhen³⁾ (s. auch später).

Trypaflavin.

Trypaflavin (0,05 bzw. 0,06 g in 0,5-proz. Lösung) ließ bei intravenöser Gabe die Senkungsgeschwindigkeit eines sehr rasch und eines langsam sedimentierenden Blutes unbeeinflusst und die Oberflächenspannung fast unverändert⁴⁾. Auch Zusatz des Farbstoffs in entsprechender Konzentration in vitro

1) Q. Leendertz, 1. c.; cf. auch Berceller und Stanker, Intern, Zeitachr. f. physic-chem. Biol., Bd. 3, 1917, p. 133 (zitiert nach Leendertz),

2) Siehe z. B. H. Rosenberg, Zeitschr. f. exp. Path. u. Ther., Bd. 20, 1919, p. 460.

3) Siehe Klinger und Herzfeld; Starlinger, 1. c.

4) Die gefundene Erniedrigung der Oberflächenspannung lag innerhalb der Fehlergrenze.

Tabelle II.

No. u. Datum	Name	Jahre	Krankheit	Senkungsgeschwindigkeit in mm			Tropfenzahl			Fällbarkeit			Bemerkungen
				a. i.	p. i.		a. i.	p. i.		a. i.	p. i.		
36 22. VIII. 1921	I Pe. Q	56'	Taboparalyse «WRR/im Blut +++	30': 22,5	3' 35' 21 18	70' 16,5	93,7	3' 35' 93,5	70' 94,2	93,7	3' 35' 70' Plasma (Alkohol) (+) ± ± (±) bisi	Kochsalz 10 Proz. 10 cem intravenös. Keine klin. Reaktion	
41 6. X. 1921	Pa. 9 J26		Seps. post abort. Seit 3 Tagen fieberfrei	60': 49,5	3' 30' 48,5 51	70' 50,5	96,8	3' 30' 97,2	70' 96,8	! Globulin (8 cem 1‰ Ac. lact. 4- 60 cem Aq. dest.) ... „s y<—~T”~ Plasma (Alkohol) (+) +! (+) (+)	Trypaflavin 0,5 Proz. 12 cem intravenös. Keine klin. Reaktion; DieiDtüeDertrei.		
33 6. VIII. 1921	We. 9 J25		Hysterie? WaR.i. Blut— ! Non gravida	70': 19	3' 30' 22 18,5	65' 20	96,9	3' 30' 99,4	65' 97,9	98,11 Globulin (Ae. laet. wie sub 41) 30': (±) ± (±) (±) ! 60r ± (+) ± ±	Caseosan 1 cem intravenös. Keine klin. Reaktion		

Flockungsskala.

0	klar	++	reichliche feine Flockung
(i)	schwächste Opaleszenz	(+++)	spärliche mittelgroße Flocken
1	Opaleszenz	—j—j—	reichliche mittelgroße Flocken
(+)	deutliche Trübung	(++++)	spärliche grobe Flocken
-f	wolkige Trübung	~4.j.4~j-	reichliche grobe Flocken
(+ +)	spärliche feine Flockung	!	d. h. sehr reichlich

Beachte ferner: Unterschiede der Schnelligkeit des Ausflockens.

zweimal schon bald nach der Injektion, zweimal erst später — doch waren die Unterschiede meist nur wenig ausgeprägt¹⁾. Die Oberflächenspannung war unmittelbar nach der Caseosau-gabe deutlich erniedrigt (2,5—3 Tropfen aa unserem Stalagmo-meter), weiterhin stieg sie meist allmählich, hielt sich aber manchmal noch längere Zeit unter dem Ausgangswert; einmal sank sie jedoch während der Beobachtungsdauer noch merklich weiter. Das Verhalten der Oberflächenspannung ähnelt also dem der Senkungsgeschwindigkeit — ohne strengen Parallelismus im Einzelfalle.

Bald nachdem Fåhraeus²⁾ die verminderte Suspensionsstabilität der Erythrozyten in der Gravidität wiederentdeckt hatte, bemerkte Linzenmeier³⁾, der als erster diese Beobachtungen nachgeprüft und wesentlich erweitert hat, daß zwischen Senkungsgeschwindigkeit der roten Blutkörperchen und Fibrinogengehalt⁴⁾ des Plasmas ein Zusammenhang besteht, auch hat er schon auf die Möglichkeit physikalischer Zustandsänderungen des Fibrinogens hingewiesen. Die meisten Forscher, die sich experimentell-theoretisch mit diesem Gegenstand beschäftigten, haben diese funktionelle Verknüpfung anerkannt, gleichgültig ob sie mehr die qualitative oder die quantitative Seite hervorkehrten⁵⁾. Unsere Befunde stimmen mit denen der übrigen Untersucher insofern überein, als Vermehrung bzw. Destabilisierung des Fibrinogens von einer Senkungsbeschleunigung begleitet war (die Sedimentierungsgeschwindigkeit bei der Anaphylaxie haben wir leider nicht geprüft⁶⁾). "Wir dürfen daher auf eine Darstellung der ver-

1) Einige Male schien übrigens die Retraktion des Blutkuchens nach der Caseosaneinspritzung wesentlich verstärkt.

2) B. Fåhraeus, *Biochem. Zeitschr.*, Bd. 89, 1919, p. 355; *Ber. über die ges. Physiol.*, Bd. 2, 1920, p. 178.

3) G. Linzenmeier, *Arch. f. Gyn.*, Bd. 113, 1920, p. 608; *Arch. f. d. ges. Physiol.*, Bd. 181, 1920, p. 169; 2. *Mitteil*, ebenda, Bd. 186, 1921, j). 272; daselbst auch die alte Literatur.

4) in nächster Reihe auch der Menge ähnlicher hochmolekularer Eiweißkörper.

5) Besonders Sachs und v. Oettingen, 1. c.; W. Starlinger, 1. c.; v. Oettingen, 1. c.

6) Leendertz (I.e.) beschreibt in einer nach Abschluß dieser Arbeit veröffentlichten Mitteilung Steigerung der Senkungsgeschwindigkeit nach

schiedenartigen Anschauungen über den Mechanismus dieses Vorganges verzichten — um so mehr, als eine sämtliche Einzelerscheinungen umfassende Theorie bei dem heutigen Wissensstände kaum zu entwickeln wäre — und wenden uns zu der Frage, worauf die initiale Senkungsbeschleunigung beruht, bei der wir eine Veränderung der Fibrinogenfällbarkeit vermißten.

- Auf Zusatz von Caseosan zum Zitratblut in vitro beobachteten wir (sowohl bei einer Verdünnung, die der des Caseosans im menschlichen Blut entsprach, als auch bei stärkerer Konzentration) in mäßig rasch absetzendem Blut eine ausgesprochene Verlangsamung, in langsam bei niedriger Außentemperatur sedimentierendem Blut keine Veränderung der Senkungsgeschwindigkeit. Wir schließen daraus, daß Caseosan in vitro die Sedimentierung verzögert. Es beeinflußt also die Senkungsgeschwindigkeit im lebenden Organismus und im Reagenzglas in entgegengesetzter Art.

Ein ähnliches, widerspruchsvolles Verhalten bietet das Pepton. Zwar fand Abderhalden sein Organpepton¹⁾, das wohl als reines, hochmolekulares Präparat anzusprechen ist, senkungshemmend; dagegen Wittepepton, das ein Gemisch höherer und niedriger Eiweißbausteine darstellt, erwies sich Linzenmeier²⁾ als indifferent, und Brat³⁾ beobachtete, daß es in einer Konzentration von 1:120 auf das Absetzen des rasch sedimentierenden defibrinierten unverdünnten Pferdebluts gar nicht oder nicht deutlich, ebensolchen, langsam sedimentierenden Kinderbluts eher hemmend einwirkte. Bei intravenöser Injektion von 0,3 g Pepton pro Kilogramm Hund (entsprechend etwa einer Konzentration von etwa 1:360 im Blut) sah Brat⁴⁾ aber schon zuweilen 3 Minuten p. i. eine

Typhusimpfung und erwähnt ihre gleichartige Beeinflussung durch parenterale Proteingabe.

1) E. Abderhalden, Fermentforschung, Bd. 4, 1921, p. 230.

2) G. Linzenmeier, Arch. f. d. ges. Physiol., Bd. 186, 1921, p. 212.

3) H. Brat, Zeitsehr. f. klin. Med., Bd. 56, 1905, p. 380. Der beschleunigende Einfluß, soweit er auf grobdispersen Anteilen der Peptonlösung beruhen könnte, hätte nach Starlinger (Biochem. Zeitsehr., Bd. 120, 1921, p. 105) auch im Serum sehr deutlich hervortreten müssen. Vielleicht kompensieren die höher und niedriger molekularen Spaltstücke in vitro ihre entgegengesetzte Wirkung.

4) H. Brat, Ber!. klin. Woehenschr., 1902, No. 49 u. 50, p. 1146.

ausgesprochene Senkungsbesehleunigung im nativen (!) Blut, wobei er noch ausdrücklich bemerkt, daß die angewandte Dosis genügte, um mit Regelmäßigkeit die Gerinnbarkeit innerhalb der ersten Stunden p. i. aufzuheben. Es bestand also eine, höchst wahrscheinlich mit Fibrinogenabnahme verknüpfte¹⁾, übrigens längere Zeit anhaltende Steigerung der Senkungsgeschwindigkeit schon unmittelbar nach der Einspritzung (für spätere Stadien ist der Parallelismus dieser Erscheinungen längst bekannt). Obwohl durchaus keine vollkommene Analogie zu unseren Beobachtungen vorliegt, so wird doch die verschiedene Wirksamkeit eines Proteinkörpers auf die Suspensionsstabilität intra und extra corpus bestätigt. Der Mechanismus der initialen Senkungsbesehleunigung ist jedenfalls nicht geklärt — falls man nicht zur Deutung unserer Beobachtungen annehmen will, daß die von Togawa (wie erwähnt) schon 3 Minuten p. i. mit biologischer Methode gefundene Fibrinogenvermehrung unserem chemischen Nachweis entgangen sei — eine Möglichkeit, die wir immerhin offen lassen müssen.

Die Oberflächenspannung des mit gleichen Teilen physiologischer Kochsalzlösung verdünnten Plasmas wird schon bei Zusatz sehr geringer, der Blutkonzentration im Lebenden äquivalenter Mengen Caseosan in vitro um denselben Betrag erniedrigt wie in vivo. Damit ist die anfängliche Abnahme der Oberflächenspannung p. i. hinreichend begründet, wenn auch die Mitwirkung von reaktiven Vorgängen im Organismus nicht auszuschließen ist. Ob und in welchem Betrage diese späterhin die Oberflächenspannung niedrig halten oder weiter senken (das auch beobachtete weitere Abnehmen spricht für vitale Prozesse), wie weit und wie lange das injizierte Caseosan daran beteiligt ist, ist kaum zu entscheiden. Ein gewisser, aber keineswegs strikter Parallelismus der verschiedenen Faktoren in den späteren Blutproben schien vorhanden: Senkungsbesehleunigung, Verminderung der Oberflächenspannung, Vermehrung der Plasmafällbarkeit. Denselben Zusammenhang konstatierten Sachs und v. Oettingen²⁾ am Graviden-

1) Vgl. Moll, 1. c.

2) Sachs und v. Oettingen, 1. c.

Plasma, während das Neugeborenenplasma umgekehrt Sen- und ver- Fuhr-

serums höher gefunden als die des Nabelschnurblutserums.

Wir möchten vermuten, *** das SchTMgerenblut bei seiner

reichlichen Pi^o einbMt Ih d T f n g e r i D n m g m e h r o b " f l ä c h e n a k t i v e S t o f f e

S L ^ r e t h n u r b , t t t b e i " e i < < < s p ä r l i c h e n F i b r i n o -

und Ref n ^ f i g < e . .) . A n d e r S e i t S S t e l l t e n B e c h h o l d

erniecht! ! 3 ^ ^ d a ß g e w i s s e b o f e r i ä e n s p a n n u n g s -

Harns b T t _ T - , u n d e S t a l a g m o n e m a n n t e S t o f f e d e s

wie die Senkung Zuständen auftreten Blutes und daß die

Stalagmone selbst in vitro die Sedimentierung der Erythro-

zyten begünstigen (die Identität der Stalagmone mit den im

Körper zirkulierenden, senkungsfördernden Substanzen scheint

uns auf diese Weise allerdings nicht bewiesen). Auch die

schon oben be i e b e Z u n a h m e d e r O b e r f l ä c h e n s p a n n u n g

des Ser^{ums} n . t t t ^ i b m o e h T M r 1 ^ i m a n a p h y l a k t i s c h e n S c h o c k

T i n d t s e m r i . h a m m e n a n g n o c h m a l s a u f g e f ü h r t . E i n e

Üfdeckun^{ri} h wünschenswert. " " ' " ^ β * " " B e r i e h n u n g e n w ä r e s e h r

Wassermannsche Keaktion.

Herold⁴⁾ haben beobachtet, daß die roten Zitratplasma Luetischer um so rascher ab-

durchseuchun Manifestationen der Allgem t

Fibnnogengehalt meist vermehrt [Winternitz⁵⁾]. Eine er-

hohtejmarkeit der Serumglobuline bei positiver Wasser-

1) Fuhrmann und Kisch 1 e.

im gallensaure Salze in größerer Menge nn und Kisch.

3) H. Bechhold und L. Reiner, Münch med. Wochenschr., 1920, No. 31, p. 891.

4) E. Nathan und G. Herold, Berl. klin. Wochenschr., 1921, No. 24. Dasselbst weitere Literatur über Lues und Senkungsbeschleunigung.

5) R. Winternitz, Arch. f. Dermat. u. Syph., Bd. 101, 1910, p. 227.

mannscher Reaktion ist häufig nachgewiesen worden¹⁾). DH wir dieselben Blutveränderungen bei intravenöser Caseosaninjektion fanden, sind wir der Frage nähergetreten, ob auf diese Weise ein unspezifischer oder ein spezifischer (bei seronegativer Lues) Umschlag der Wassermannschen Reaktion hervorgebracht werden könnte. Bei Literaturdurchsicht ergab sich, daß schon Uddgren²⁾ zufällig ein spezifisches Positivwerden der Wassermannschen Reaktion mehrmals gesehen hat. Wie lange p. i. er die Blutentnahme ausgeführt hat, gibt er nicht an. Wir selbst haben etwa eine Stunde p. i. punktiert, bisher aber keine positiven Resultate zu verzeichnen^{a)} — doch ist unser Luesmaterial zur Klärung dieser Frage wenig geeignet.

VII.

Kehren wir zum Ausgangspunkt zurück: nach intravenöser Einverleibung von Proteinkörpern, speziell von Caseosan, waren am Gesamtblut, in Plasma und Serum Veränderungen nachzuweisen. Wieweit diesen nur qualitative, wieweit auch quantitative Abweichungen zugrunde liegen, ist meist nicht mit Sicherheit zu entscheiden. Für unsere Fragestellung sind die unmittelbar nach der Injektion erhobenen Befunde besonders wichtig, da man für diesen Zeitpunkt noch am ehesten erwarten darf, primäre Zustandsänderungen des Blutes ohne komplizierende Zellreaktionen anzutreffen.

Mit einiger Gewißheit ist nur die initiale Herabsetzung der Oberflächenspannung als rein physikalische Wandlung anzusprechen; denn die gleichzeitige Senkungsbeschleunigung der Erythrozyten tritt nur im Organismus ein, während Caseosanzusatz im Reagenzglas die Suspensionsstabilität der roten Blutkörperchen erhöht. Da Kolloidreaktionen im allgemeine«

1) Vgl. Brück, 1. c.; weitere Literatur bei Loewit, 1. c. p. 202 iY,

2) Uddgren, Berl. klin. Wochenschr., 1918, No. 15, p. 354.

3) Trotzdem sei vermerkt, daß ein unmittelbar vor der Injektion mit 2 Extrakten stark positives Serum 45 Minuten nach intravenöser Gabe von 1 cem Caseosan Eigenhemmung aufwies. (Wir danken Herrn Dr. Bernhard für die bereitwillige Ausführung der Wassermannschen Reaktion. > Nach der Auffassung von Sachs (Münch. med. Wochenschr., 1921, No. 32, p. 1033; Berl. klin. Wochenschr., 1921, No. 36) ist in diesem Vorgang eine weitere Labilitätserhöhung der Serumglobuline zu erblicken.

nicht mit ionaler Geschwindigkeit verlaufen, könnte auch die Fällbarkeitszunahme sich allmählich als qualitative Abartung im Sinne einer Kondensation ausbilden; dafür spräche, daß eine Fibrinogenvermehrung mit anderen Methoden (außer durch die biologische Wohlgemuths von Togawa l. c.) zu diesem Zeitpunkt bisher anscheinend nicht nachgewiesen wurde, daß die Fällbarkeitszunahme bald zurückgeht und daß der Injektion erst nach einigen Stunden ein länger anhaltender (quantitativer) Fibrinogenanstieg als zelluläre Reaktion zu folgen scheint (das Verhalten der Globuline während dieses späteren Zeitabschnitts ist unseres Wissens noch nicht untersucht) — doch wird noch auf andere Möglichkeiten einzugehen sein.

Nach Traube¹⁾ befördert die Erniedrigung der Oberflächenspannung die Osmose im allgemeinen und das Eindringen des oberflächenaktiven Stoffes in die Zellen im besonderen. Das Caseosan bahnt sich also gleichsam durch seine physikalischen Eigenschaften den Weg zur reaktiven Substanz des Organismus. Ob andere Proteinkörper denselben Mechanismus zeigen, bedarf noch der Untersuchung. Daß bei den üblichen Dosen die von Seiffert hervorgehobene adsorbierende, diffusions- und dialysehemmende Eigenschaft der Proteinkörper in vitro auch in dem an sich kolloidreichen Milieu des Organismus zur Geltung kommt, ist uns nicht wahrscheinlich²⁾.

Zunächst dürften die zelligen Elemente des Blutes dem Einfluß der oberflächenaktiven Stoffe unterworfen sein, und

1) Z. B. Traube, Biochem. Zeitschr., Bd. 42, 1912, p. 470 und an vielen anderen Stellen.

2) Seine Annahme der Undurchgängigkeit fast aller Zellarten für Proteinkörper begründet Seiffert (l. c.) auf Untersuchungen über das Eindringen eines Farbstoff-Eiweißkomplexes. Dieser Folgerung ist entgegenzuhalten, daß in einem solchen Komplex eine starke Teilchenvergrößerung statthat (8. oben); daher ist seine Durchwanderung gegenüber seinen höherdispersen Einzelbestandteilen behindert; die Einzelkomponenten können leichter in Zellen (daher auch, in weniger permeable) eintreten — wofür das Verhalten der reinen Farbstofflösung der sichtbare Beweis ist. Die Versuche Seifferts ergeben vielmehr, daß sogar mizellare Farbstoff-Eiweißverbindungen in gut permeable (vor allem also wohl auch in kranke) Zellen einwandern können, stützen daher unsere Auffassung des „unspezifischen“ Trypaflavinmechanismus, der sich demnach durch ausgewählte und protrahierte Wirkung auszeichnen würde.

als erste wohl seine gebrechlichsten Gebilde, die Thrombozyten. Freund¹⁾ hat gezeigt, daß beim Zerfall der Blutplättchen Stoffe frei werden, die bestimmte pharmakologische Wirkungen ausüben sowie die Reaktivität des Organismus gegen verschiedene Reize umstimmen, und hat das Erscheinen derartiger freier Substanzen im strömenden Blut nach Caseosan-Injektion (und anderen „unspezifischen“ Maßnahmen) nachgewiesen; und Dresel²⁾ konnte feststellen, daß nach intravenöser Caseosaninjektion (nach Färb- und Impfstoff usw.) beim Kaninchen die normalerweise fast nur in den Plättchen vorhandenen milzbrandfeindlichen Stoffe („Plakine“) reichlich in die Blutflüssigkeit (Plasma und Serum) übergehen. Freund und Dresel vermuten daher, daß die Proteinkörper zum Teil auf dem Umwege über den Thrombozytenzerfall wirken (doch käme bei anderen Vorgängen und Objekten auch der Einfluß auf andere Zellen in Betracht). Die rasch einsetzende Wirkung auf die Blutplättchen ist vielleicht auch die Ursache der initialen Senkungsbeschleunigung der Erythrozyten, aus der wir nach unseren Untersuchungen die frühzeitige Anwesenheit eines im Organismus entstandenen Faktors ablesen³⁾. Derselben Quelle könnte die vorübergehende Fällbarkeitszunahme der Fibrinogenfraktion entstammen. An den resistenteren Zellen wird die Förderung der Osmose und eventuell die Änderung der Permeabilität durch den oberflächenaktiven Stoff Funktion und Stoffwechsel beeinflussen.

Außer der Oberflächenaktivität sind nach den Untersuchungen Hoebers und seiner Schule⁴⁾ die elektrischen Eigenschaften der parenteral zugeführten Substanzen bzw. die durch sie hervorgerufene „Sensibilisierung“ für Ladung, Entladung und Umladung als primäre Bedingungen einer Zustandsänderung sowohl an Zellen als auch an hochmolekularen

1) Vgl. H. Freund und K. Gottlieb, Münch. med. Wochenschr., 1921, No. 13, p. 383. Literatur!

2) Gr. Dresel und H. Freund, Münch. med. Wochenschr., 1921, No. 30, p. 961.

3) Man müßte allerdings ergänzend annehmen, daß im Zitratblut die Plättchen irgendwie geschützt sind.

4) Zuletzt K. Heesch, Arch. f. d. ges. Physiol., Bd. 190, 1921, p. 198.

Aggregaten zu berücksichtigen — besonders auch bei Metallkolloiden und Farbstoffen.

Nach der gangbaren, nur von wenigen Autoren (z. B. Döllken) nicht geteilten Auffassung der „unspezifischen“ Therapie kommt diesen und anderen physikalischen und chemischen Differenzen der betreffenden Pharmaka nur eine geringe oder gar keine Bedeutung zu. Doch ist abzuwarten, ob es nicht einer verfeinerten Analyse gelingt, die Phänomene bis zu einem gewissen Grade voneinander abzusondern — etwa in dem Sinne, daß in dem Konzert der vielfältigen Reaktionen des Organismus nicht nur die „mißgestimmten“ Zellinstrumente vortönen, sondern auch bald diese, bald jene entsprechend ihrem Resonationsbereich leichter ansprechen. Auch unter diesem Gesichtspunkt verdienen die kolloidchemischen Untersuchungen auf andere Stoffe ausgedehnt zu werden.

Eine offene Frage bleibt schließlich, ob die veränderte Fällbarkeit der Fibrinogenfraktion und der Globuline nur als Zeichen — in späteren Stadien z. B. auch einer erhöhten Zelltätigkeit *) — zu bewerten ist oder ob und wie die qualitativ bzw. quantitativ veränderten Bestandteile selbst in den Mechanismus irgendwelchen Geschehens eingreifen — wie es z. B. bei der Beeinflussung der Suspensionsstabilität der Erythrozyten und der Blutgerinnung anzunehmen ist.

Die verschiedenen Momente, die zum Ausbleiben einer Fällbarkeitsvermehrung oder sogar zur Fibrinogenabnahme im anaphylaktischen Schock beitragen können, sind bereits eingehend erörtert worden, wobei eine einseitige Entscheidung vermieden wurde. Die Annahme einer Verwandtschaft von anaphylak-

1) B. Zuntz und v. Mering, Arch. f. d. ges. Physiol., Bd. 32, 1883, p. 173; cf. auch J. Potthast, ebenda, p. 280. Auf 10 ccm Einderserum oder 10-proz. Peptonlösung intravenös beim Kaninchen alsbald Steigerung des O₂-Verbrauchs und der CO₂-Ausscheidung. Man wird daraus auf einen Stoffwechseleffekt schließen dürfen. Aus diesen und vielen anderen Gründen können wir der Ansicht von Frisch und Starlinger (l. c), die Proteinkörperwirkung bestehe nicht in einer Anspornung der Zellen zu vermehrter Tätigkeit, sondern beschränke sich auf die Ausmerzungen minderwertiger Zellen durch Zerfall, aus deren Ausschaltung und dadurch angeregter Regeneration frischer, junger Zellen die Leistungssteigerung resultiere, nicht beipflichten.

toiden und anaphylaktischen Erscheinungen weist auf die bestimmtere Vermutung, daß die differenten Verhaltensweisen der Fibrinogenfraktion nach Erst- und schockerregender Reinjektion ein innerer Zusammenhang verknüpfe. Betrachtet man die baldige, vorübergehende Fällbarkeitszunahme nach der ersten Injektion als Ausdruck einer Kondensation der Fibrinogensubmikronen, zum Teil auch als Folge eines Blutplättchenzerfalls, so läßt sich der Fibrinogenbefund des Plasmas nach der Reinjektion auf eine äußerst rasche Verdichtung des Fibrinogens bis zur intravasalen Flockenbildung zurückführen¹⁾, zu der eine akute Thrombozytolyse weitere flockende Substanzen beisteuern könnte²⁾. Auf diese Weise käme eine Verminderung des „gelösten“ Fibrinogens im Plasma und die Ungerinnbarkeit des Blutes zustande. Die fraglichen anaphylaktoiden und anaphylaktischen Phänomene sind nach dieser Auffassung nur graduell unterschieden. Ueber dieser Vereinheitlichung dürfen selbstverständlich, auch wenn man die Flockung als unmittelbare Ursache des Schocks gelten läßt⁰⁾, die durch die Präparation des Tiers bedingten Besonderheiten nicht vernachlässigt werden. Eine Analyse der kausalen Genese der Anaphylaxie wird aber die angedeuteten Beziehungen der Plasmabeschaffenheit berücksichtigen müssen.

Zusammenfassung.

I. Beim gesunden oder leichtkranken (d. h. nicht von aufzehrenden oder hochfieberhaften Leiden befallenen) Menschen in Nüchtern-Ruhelage bleibt die Fällbarkeit der Fibrinogenfraktion des Zitratblutplasmas (durch Alkohol und

1) Daß der Schock am hirudinisierten Tier hervorgebracht werden kann, ist kein Gegenbeweis. Hirudin hemmt angeblich die Aktivität des sogenannten Fibrinferments (s. Heinz, Handb. d. exp. Path. u. Pharm., I, 1, p. 456, Jena 1904) und unterbindet auf diese Weise die Fibrinbildung, d. h. den typischen Gerinnungsprozeß, braucht aber eine auf anderem Wege erfolgende Dispersitätsvergrößerung des Fibrinogens nicht zu beeinträchtigen. Uebrigens erfordert die wirksame Keinjektion am Hirudintier größere Antigendosen (Zunz und van Geertruiden-Bernard, l. c).

2) Vgl. Loewit, l. c. p. 509.

3) Vgl. Kopazewski, Lumière, l. c.

Kochsalz) während der geprüften Dauer von mindestens einer Stunde konstant. Auf diesen Zeitraum beziehen sich die folgenden Angaben:

Nach intravenöser Injektion zeigt sich die Plasmafällbarkeit auf Aqua destillata (2 ccm) gar nicht, bei größeren Dosen (10 ccm) kaum verändert;

auf NaCl-Lösung (10 ccm 10-proz.) meist vorübergehend leicht vermindert;

auf Trypaflavin-Lösung (10—12 ccm 0,5-proz.) nach 3 Minuten erheblich, später entsprechend dem Rückgang der Färbung etwas oder gar nicht vermehrt;

auf Caseosan und Ophthalmosan (1—2 ccm) sofort meist gar nicht, gelegentlich etwas, nach einer halben Stunde mehr oder minder stark, zuweilen sehr intensiv gesteigert -- manchmal bis 1 Stunde p. i. zunehmend, öfter zu dieser Zeit aber bereits wieder rascher oder langsamer absinkend, mitunter aber 2 Stunden p. i. noch wesentlich über dem Ausgangswert.

*ri ^{Ch} b^{im} Ti^{6r} (Kanincto) folgt der Einspritzung von Milch bzw. Ophthalmosan in die Blutbahn eine ausgesprochene Erhöhung der Fällbarkeit; ebenso bei Reinjektion vor Ablauf der Iⁿ ^{ubation} I^{bei} Reinjektion des sensibilisierten Tieres nach Ablauf der Inkubation (im anaphylaktischen Schock) tritt keine Fällbarkeitszunahme des Plasmas auf.

* „^{Di} ⁶ ^v ^{ff} ^{ff} ^d der Serumglobuline (mittels Milchsäure) wird bei derselben intravenösen Dosierung durch Kochsalz nicht verändert;

• durch Trypaflavin in derselben Art wie die Fibrinogen-traktion proportional der Verfärbung;

• durch Caseosan bald rasch, bald allmählich vermehrt (nach S Z T £ ^{sher} k^t PositiTMerde » der Wassermann-ersten Stunde p. i.

Im Reagenzglas wird bei Innehalten der im lebenden S Ä T P^{waltendeil} Ko⁻ationsverhältnis $t_1 > t_2$ barkeit des Plasmas durch Zusatz von Ophthalmosan und Caseosan nicht verändert, durch Zufügen von Trypaflavin (auch die der Serumglobuline) deutlich vermehrt. ^{ir y Paüa?m}

IL Die Oberflächenspannung des Zitratplasmas wird durch Caseosan in vitro wesentlich herabgesetzt; in vivo in demselben Grada unmittelbar p. i., später nimmt sie meist allmählich wieder zu, kann aber gelegentlich weiter sinken; Trypaflavin ist ohne deutlichen Einfluß; ebenso Kochsalzlösung (10-proz.) im Lebenden.

III. Die Senkungsgeschwindigkeit der roten Blutkörperchen wird durch intravenöse Gabe von Caseosan sofort beschleunigt, während der nächsten Stunde kann sie konstant bleiben, oder allmählich absinken oder auch, zuweilen nach vorhergehender Verlangsamung, weiter steigen; in vitro erzeugt Caseosan eine Erhöhung der Suspensionsstabilität. In vivo führt 10-proz. Kochsalzlösung zu einer während der ersten Stunde allmählich wachsenden Verzögerung der Sedimentierung. Trypaflavin schien intra und extra corpus ohne Einfluß.

IV. Oberflächenspannung, Senkungsgeschwindigkeit und — nach Ablauf der ersten halben Stunde — Plasmafällbarkeit zeigen nach Caseosaninjektion einen gewissen, wenn auch nicht strengen Parallelismus im Sinne einer Zusammengehörigkeit von Oberflächenspannungserniedrigung, Senkungsbeschleunigung, Fällbarkeitszunahme.

V. Die Fällbarkeitszunahme durch Trypaflavin in vivo und in vitro wird auf die Entstehung einer mizellaren Verbindung des Farbstoffes mit Eiweißkörpern des Plasmas bzw. Serums zurückgeführt; die pharmakologische Wirkung des Trypaflavins bei intravenöser Applikation am Menschen wird als „unspezifischer“ Effekt dieses im Organismus entstehenden, „zustandsfremde“ Proteine umschließenden Komplexes gedeutet.

VI. Aus dem differenten Einfluß des Caseosans auf die Senkungsgeschwindigkeit der Erythrozyten in vitro und unmittelbar p. i. in vivo folgt, daß schon innerhalb weniger Minuten im Organismus tiefgreifende Veränderungen vor sich gehen, die bereits als Folgezustände der auch in vitro stattfindenden physikochemischen Umstrukturierung aufzufassen sind. Als Zeichen dieser primären Umwandlungen kann die intra und extra corpus gleich große Erniedrigung der Oberflächenspannung

gelten. Der weitere Verlauf im Organismus kann mittelbar auf der humoralen Umstimmung wie auf der unmittelbaren Weiterwirkung des eingebrachten Agens beruhen; es ist wahrscheinlich, daß das jeweilige Mittel auch die solidaren Apparate wesentlich durch seine physikalischen Eigenschaften angreift. Den veränderten Bedingungen könnten die zelligen (bzw. zellartigen) Gebilde je nach ihrer Resistenz mehr oder minder passiv unterliegen (besonders die Thrombozyten) oder aktiv begegnen. Ob die baldige, vorübergehende Fällbarkeitszunahme (in Plasma und Serum) aus derartigen Prozessen oder aus allmählicher Teilchenvergrößerung resultiert, ist unentschieden; eine länger anhaltende Reaktion der Gewebe erzeugt vermutlich die spätere, dauerhaftere (von anderer Seite nachgewiesene) Erhöhung des Fibrinogenspiegels. Das Zusammenspiel der physikalisch-chemischen Faktoren — besonders im Lebenden — sowie die biologische Bedeutung der Fällbarkeitszunahme ist in vielen Punkten noch ungeklärt, eine Verallgemeinerung der am Caseosan gemachten Erfahrungen und Schlüsse vorerst nicht angängig.

VII. Das Ausbleiben der Fällbarkeitszunahme (bzw. der Fibrinogenverlust) bei Reinjektion sensibilisierter Tiere nach der Inkubation könnte durch rapide Verdichtung des Fibrinogens bis zur Flockenbildung entstehen, wodurch es zur Verminderung der — durch akute Thrombozytolyse möglicherweise sogar vermehrten — flockenden Substanzen im Plasma und zur Ungerinnbarkeit des Blutes käme. Der Vorgang im anaphylaktischen Schock würde also einer überstürzung des der Erstinjektion folgenden anaphylaktoiden Geschehens nach Tempo, In- und Extensität gleichzusetzen sein. Doch könnten auch andere Momente — besonders auch beim protrahierten Schock — sich am Verhalten des Plasmas beteiligen.
