

A r c h i v für **pathologische Anatomie und Physiologie** und für **klinische Medicin.**

Bd. 121. (Zwölfte Folge Bd. I.) Hft. 1.

I.

Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Breslau.

Zur Kenntniss der physiologischen Wirkung der hydrolytischen Fermente.

Von Dr. Hermann Hildebrandt.

Bei demnächst von anderer Seite zu veröffentlichenden Untersuchungen, welche im diesseitigen Institute über „pyretische“ Wirkungen verschiedener Substanzen angestellt wurden, erwies sich die von Zuntz und Aronson¹⁾ empfohlene sterilisirte Heu-
jauche als ein recht brauchbares Mittel, um Temperatursteigerungen von 2—3° C. hervorzubringen. Indess liess die in der kühleren Jahreszeit hergestellte Heujauche im Stiche. Von französischen Forschern²⁾ wurden neuerdings nach Einverleibung von sterilisirten Culturen des *Bacillus pyocyaneus* Temperatursteigerungen beobachtet. Nach Senator bringt der Glycerinauszug aus frischem Eiter fieberhafte Temperatursteigerungen hervor; um hierbei den Einfluss des Glycerins zu vermeiden, stellte ich ein Diffusat von Eiter her, aus welchem sich mittelst Eindampfen auf dem Wasserbade, Lösen in 50procentigem Alkohol und Fällen mit absolutem Alkohol ein weisses Pulver gewinnen liess, welches in Dosen von 0,1 g bei Hunden von etwa 6 kg Gewicht

¹⁾ Deutsche med. Wochenschr. 1888. No. 3 u. 4.

²⁾ Internationaler Physiologen-Congress. Bern 1889.

Temperatursteigerungen um mehr als 2° hervorbrachte, ebenso bei Kaninchen, ohne das Allgemeinbefinden der Thiere zu stören. Nach diesen Erfahrungen handelt es sich hierbei um chemische Stoffe, welche die pyretische Wirkung entfalten, nicht um Infection. Bei der Heujauche und den erwähnten französischen Versuchen sind es jedenfalls Stoffwechselproducte von Mikroorganismen, welche jene Wirkung äussern. Von den umgeformten Fermenten, die ja zum Theil gleichfalls als Stoffwechselproducte von Mikroorganismen auftreten, z. B. Diastase, Invertin, Pepsin, Labferment, wäre um so eher zu denken, dass sie in genügender Menge injicirt temperatursteigernd wirken werden; für Pankreatin und Pepsin haben Bergmann und Angerer¹⁾ diese Eigenschaft experimentell nachgewiesen. Noch vor ihnen zeigte Edelberg²⁾, dass das Fibrinferment in hohem Grade die Eigenschaft hat, Temperatursteigerungen hervorzubringen. M. Roussy³⁾ gewann aus verdorbenem Biere einen Körper mit invertirenden Eigenschaften, „aus feinen homogenen Körnern bestehend, von äusserst energischer fiebererregender Wirkung — Pyrétogénine“; dagegen kommt nach ihm dem Invertin *κατ' ἐξοχήν* nur eine geringe fiebererregende Wirkung zu. Dies Alles veranlasste uns, eine Reihe anderweitiger Fermente auf ihre pyretische Wirkung zu prüfen. Im Laufe dieser Untersuchungen stellten sich interessante anderweitige Gesichtspunkte heraus, so dass ich die Resultate der diesbezüglichen Untersuchungen hier gleichfalls mittheile. In den Bereich der Untersuchungen wurden folgende Fermente gezogen: Pepsin, Chymosin (Labferment), Invertin, Diastase, Emulsin und Myrosin.

I. Die benutzten Stoffe.

Bei Pepsin und Chymosin bediente ich mich käuflicher Präparate; die anderen oben erwähnten Fermente stellte ich selbst in möglichst reinem Zustande her.

Invertin wurde nach den Angaben von Barth⁴⁾ folgender-

¹⁾ Festschrift zur Feier des 300jährigen Bestehens d. Universität Würzburg. 1882.

²⁾ Archiv für experimentelle Pathol. u. Pharmakol. Bd. XII.

³⁾ Deutsche med. Wochenschr. 1889. No. 43. S. 874.

⁴⁾ Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft. Bd. XI. S. 474.

maassen dargestellt: Frische Presshefe wird bei höchstens 40° C. oder bei gewöhnlicher Temperatur getrocknet, bis sie sich zu staubfeinem Pulver zerreiben lässt; die trockene, fein gepulverte Substanz wird dann im Luftbade etwa 6 Stunden auf 100 bis 105° C. erhitzt. Nach völligem Erkalten rührt man mit Wasser zu einem gleichmässigen Brei an und lässt 12 Stunden bei 40° stehen; der wässrige Auszug wird abcolirt und filtrirt. Das gelbbraune klare Filtrat wird in das 5—6fache Volum absoluten Alkohol gegossen, wodurch ein flockiger, sich ballender Niederschlag entsteht, der abfiltrirt, mit Alkohol gewaschen und abgepresst wird. Die dem Ferment noch anhaftenden Eiweissbeimengungen sind nunmehr in Wasser nicht mehr löslich, bleiben also nach Lösung des Niederschlages und Filtration auf dem Filter zurück. Das Filtrat wird nun nochmals mit Alkohol gefällt; der Niederschlag filtrirt und mehrmals auf dem Filter mit absolutem Alkohol gewaschen, um alles anhängende Wasser zu entfernen. Er nimmt dann eine feinkörnige Beschaffenheit an und nach Abpressen und Trocknen unter der Luftpumpe erhält man ein weisses, äusserst intensiv auf Rohrzucker wirkendes Pulver. Es zeigt weder Eiweiss noch Peptonreaction.

Diastase gewann ich aus künstlich zum Keimen gebrachter Gerste, indem das Malz im Mörser zerstossen, mit Wasser übergossen und längere Zeit der extrahirenden Wirkung desselben unterworfen wurde. Dann wurde die Flüssigkeit von dem unlöslichen abgepresst und filtrirt. Die Fällung mit Alkohol und die weitere Behandlung war dieselbe wie bei Invertin. Auch hier erhielt ich ein weisses Pulver, welches in wässriger Lösung rasch die Stärke in Maltose überführte.

Emulsin wurde aus süssen Mandeln gewonnen; dieselben wurden fein zerrieben und mit dem gleichen Volumen Aether geschüttelt, die nach längerem Stehen und wiederholtem Schütteln sich bildende Aether-Fettschicht decantirt, der übrige Aether aus dem feuchten Rückstande zwischen Fliesspapier abgepresst, und letzterer getrocknet. Darauf wurde derselbe mit kaltem Wasser extrahirt, aus dem Extract das Legumin mittelst Essigsäure gefällt, filtrirt und das Filtrat nunmehr, wie oben angegeben, weiter behandelt.

Zur Darstellung des Myrosins wurde zerriebener Samen

von weissem Senf mit kaltem Wasser extrahirt, das Filtrat mit Alkohol gefällt u. s. w.

Da bei der wiederholten Alkoholfällung sämtlicher benutzter Fermente immer Verluste entstehen, so wurde diese nur vorgenommen, wo es sich um Feststellung der Dosengrößen handelte; in anderen Fällen wurde der erst gewonnene Niederschlag zur Darstellung wässriger Lösungen benutzt, denen ich übrigens zur Verhütung von Fäulniss so viel einer 1 pro mille Sublimatlösung zusetzte, dass dieselben Sublimat 1:100000 enthielten. Auch sonst wurde in mehrfachen Controlversuchen Sublimat den genauer dosirten Lösungen beigelegt, um eine eventuelle Ueberimpfung pathogener Organismen zu verhindern.

Bei Zusatz von mehr Sublimat zu den in der angegebenen Weise bereiteten und dann offenbar noch nicht reinen wässrigen Myrosinlösungen zeigte sich, dass noch ein übrigens unwirksamer Niederschlag entstand, der auf dem Boden des Gefässes haftete, so dass decantirt werden konnte. Wurde nunmehr die sublimathaltige Myrosinlösung mit dem zweifachen Volumen Alkohol versetzt, so fiel ein weisser Niederschlag zu Boden, der auf dem Filter eine zähe Masse darstellte, die nach dem Eintrocknen sich pulvern liess; in kleinen Mengen zu myronsaurem Kalium gesetzt, liess sie den charakteristischen Geruch nach Senföl auftreten.

In den in der angegebenen Weise bereiteten wässrigen Lösungen der übrigen Fermente brachte Zusatz von Sublimat keinen Niederschlag hervor.

II. Die Wirkungen der Stoffe im Thierexperiment.

Zunächst ging ich daran, für jedes einzelne Ferment die Toxicität festzustellen und eventuell die eben tödtliche Dosis zu ermitteln. Sämtliche Stoffe zeigten sich in der That toxisch; bei Pepsin, Invertin und Diastase konnte man bis 0,05 g gehen, ohne den Tod der Thiere (mittelgrosser Kaninchen) zu veranlassen; bei einer Gabe von 0,1 g trat der Tod zwischen 2 bis 4 Tagen ein. Bei Dosen zwischen 0,05 und 0,1 erfolgte der Tod bisweilen erst nach einer oder mehreren Wochen. Bei Emulsin und Myrosin war bereits eine Dosis von 0,05 g sicher tödtlich und zwar in 2—4 Tagen; kleinere Dosen wirkten erst

nach längerer Zeit tödtlich; nach 0,025 g wurde der Tod nach $1\frac{1}{2}$ Wochen gesehen. Bei Hunden waren von Pepsin und Invertin relativ grössere Dosen, nemlich pro Kilogramm 0,1—0,2 g, erforderlich, um den Tod herbeizuführen; mit den anderen Fermenten ist an Hunden nicht experimentirt worden.

Bei Chymosin ist die tödtliche Dosis eine relativ enorm hohe; sie beträgt nemlich 2 g für Kaninchen von etwa 1500 g. Weiter unten werden wir die Ursache dieser Sonderstellung des Chymosins kennen lernen. Schon die eben tödtlichen Dosen, noch mehr die höheren Gaben der genannten Fermente erzeugten als interessantestes Symptom eine beträchtliche Temperatursteigerung.

Derartige Untersuchungen machen besonders bei Kaninchen, aber auch bei Hunden gewisse Vorsichtsmaassregeln nöthig. Es kommen zwei Gesichtspunkte in Betracht, das Quantum der subcutan zu injicirenden Flüssigkeit und die Concentrationsverhältnisse; fand doch v. Bergmann Temperatursteigerungen bei Injection allerdings grosser Mengen, nemlich mehrerer Unzen, und zwar reinen destillirten Wassers! Kaninchen reagiren schon auf Injection von 5 ccm destillirten Wassers mit Temperatursteigerungen. Mit Rücksicht hierauf angestellte Versuche ergaben uns, dass Injectionen von 0,6procentigen CNa-Lösungen bis zu 3 ccm bei Kaninchen keine Temperatursteigerungen veranlassen; erst bei 10 ccm der Injectionsmenge zeigen sich Temperatursteigerungen um mehrere Zehntel eines Grades. Aus diesem Grunde wurden in unseren Versuchen mit Fermenten dieselben in physiologischer CNa-Lösung gelöst und nicht mehr als 3 ccm Injectionsflüssigkeit in Anspruch genommen. Unter Einhaltung der Regeln der Asepsis wurde die Bildung von Abscessen vermieden, da diese ja ihrerseits Temperatursteigerungen hervorzurufen im Stande sind. Ich lasse hier einige Versuche an Thieren folgen, um Dauer und Höhe der Temperatursteigerungen durch die Fermente zu kennzeichnen.

Versuchsprotocolle.

1. 18. October 1889. Ein Kaninchen, Gewicht 1900 g. Temperatur im Rectum 39,7°.

Vorm. 10 Uhr 15 Min. Injection von 0,1 Invertin.

10 - 45 - Temperatur 39,6°

11 - 30 - - 40,3°

Vorm.	12 Uhr	—	Min.	Temperatur	40,6°
	12	-	30	-	41°
	1	-	—	-	41°
	1	-	30	-	40,8°
	6	-	30	-	40,4°
19. Oct. Vorm.	10	-	—	-	41,2°
Nachm.	3	-	30	-	41,5°
	6	-	—	-	40,6°
20. Oct. Vorm.	10	-	—	-	39,9°.
Das Thier stirbt in der darauf folgenden Nacht.					
2. 28. Oct. 1889. Ein Kaninchen, 1400 g Gewicht, Temperatur im Rectum 39,2°.					

Vorm.	12 Uhr	15 Min.	Injection von 0,2 g Emulsin.
	12	-	50 - Temperatur 38,9°
	1	-	15 - 39,5°
	3	-	40 - 39,8°
	6	-	— - 40,5°
	8	-	— - 41,1°

Das Thier stirbt in der folgenden Nacht.

3. 31. Oct. 1889. Ein Kaninchen, Gewicht 1600 g, Temperatur im Rectum 39,1°.

Vorm.	12 Uhr	30 Min.	Injection von 0,1 g Emulsin.
	1	-	— - Temperatur 39,2°
	2	-	— - 39,7°
	3	-	45 - 40,1°
	6	-	50 - 40,4°
1. Nov. Vorm.	10	-	— - 40,8°
	12	-	— - 41,0°
	1	-	30 - 40,8°
	5	-	— - 40,7°
2. Nov. Vorm.	10	-	— - 39,9°
	12	-	— - 40,5°
	5	-	— - 40,3°.

Während der folgenden Tage schwanken die Temperaturen um 40° herum. Am 8. Tage Tod des Thieres.

4. 18. Nov. 1889. Ein Kaninchen, Gewicht 900 g, Temperatur 39,0°.

Vorm.	12 Uhr	10 Min.	Injection von 0,05 g Diastase.
	1	-	45 - Temperatur 40,2°
	3	-	30 - 40,7°
	6	-	45 - 40,0°
19. Nov. Vorm.	10	-	— - 39,9°
	2	-	— - 40,2°
	7	-	— - 38,2°.

Am folgenden Morgen wird das Thier todt gefunden.

5. 6. Nov. 1889. Ein Kaninchen, 1260 g Gewicht, Temperatur 38,5°.

12 Uhr 20 Min. Injection von 0,1 g Pepsin.

Nachm. 1 - — - Temperatur 39,0°

4 - — - - 40,0°

7 - — - - 39,6°

7. Nov. Vorm. 12 - — - - 38,5°.

Am nächsten Morgen wird das Thier todt gefunden.

6. 14. Dec. 1889. Ein Kaninchen, Gewicht 1850 g, Temperatur 39,0°.

12 Uhr 45 Min. Injection von 0,5 g Chymosin.

Nachm. 4 - — - Temperatur 40,1°

15. Dec. Nachm. 3 - — - - 40,5°

5 - — - - 40,2°.

Das Thier bleibt am Leben.

7. 16. Dec. 1889. Ein Kaninchen, 2010 g, Temperatur 39,5°.

Vorm. 11 Uhr Injection von 0,15 g Myrosin.

1 - Temperatur 40,0°

4 - - 41,0°

7 - - 40,8°.

Am folgenden Morgen wird das Thier todt gefunden.

Hier wurde das Präparat ohne vorherige Behandlung mit Sublimat gegeben; die Dosis des reinen Präparats hätte nur etwa die Hälfte der oben angegebenen betragen.

8. 20. Nov. 1889. Ein Hund, Gewicht 2810 g, Temperatur 37,9 im Rectum.

Vorm. 9 Uhr 45 Min. Injection von 0,3 g Invertin.

10 - 30 - Temperatur 38,8°

11 - 30 - - 39,6°

12 - 40 - - 40,4°

1 - 40 - - **40,5°**

3 - — - - 39,8°

6 - — - - 39,3°

21. Nov. Vorm. 11 - — - - 39,5°

3 - — - - 39,5°

4 - — - - 39,7°

7 - — - - 39,6°.

Den 22. Nov. Vorm. hat der Hund im Rectum 36,8°, ist sehr schwach und stirbt Vorm. 10 Uhr 50 Min. in comatösem Zustande.

Wie aus den angeführten Versuchen hervorgeht, betrug die durch subcutane Injection der genannten Fermente hervorgebrachte Temperatursteigerung durchschnittlich 2° C., sie begann meistens 1½ Stunden nach der Injection, erreichte nach 4—6 Stunden im Allgemeinen ihr Maximum, erhielt sich auf dieser Höhe abge-

sehen von mässigen Remissionen bisweilen Tage lang und sank oft am Tage vor dem Tode der Versuchsthiere unter die Höhe der Anfangstemperatur.

Um der pyretischen Wirkung unserer Fermente näher zu treten, wurde das Ferment direct in die Blutbahn gebracht; es musste von Wichtigkeit erscheinen, festzustellen, ob hier überhaupt oder vielleicht in schnellerer Weise Temperatursteigerungen eintreten.

16. Nov. 1889. Ein Kaninchen, 1025 g Gewicht, Temperatur 38,8°, wird Vorm. 9 Uhr 50 Min. aufgespannt; 10 Uhr erhält es eine Invertin-Kochsalzlösung (3 cem), welche 0,1 Invertin enthält, in die rechte Jugularvene. Das Gefäss wird unterbunden, und die Wunde gut gereinigt. Nach diesem Eingriffe Temperatur 37,8°.

Jetzt wird das Thier losgebunden.

Vorm.	10 Uhr 25 Min.	Temperatur	38,2°
10	- 50	-	39,0°
11	- 45	-	39,8°
12	- 20	-	40,1°
1	- —	-	40,5°
1	- 50	-	40,2°
2	- 10	-	40,3°
6	- —	-	39,5°.

In der folgenden Nacht Tod des Thieres.

Die Temperatur stieg nach diesem Versuche also schneller an, als bei subcutaner Injection, zumal zu berücksichtigen ist, dass die Temperatur des Thieres während des Eingriffes um 1° C. herunter gegangen war.

Zur Controle obigen Versuches wurden 3 cem 0,6procentiger ClNa-Lösung einem Kaninchen in die Vene injicirt; 2 Stunden nach der Injection betrug die Temperatursteigerung 0,3°, sank aber im Laufe der nächsten Stunden wieder auf die vor dem Versuch gefundene Temperaturhöhe.

III. Der physiologische Mechanismus der Temperatursteigerung.

Es erschien lohnend, den physiologischen Mechanismus jener Temperatursteigerung zu verfolgen und zu diesem Zwecke zunächst die durch das Ferment hervorgerufenen Aenderungen im Wärmehaushalt, d. h. die Verhältnisse der Wärmeproduction und Wärmeabgabe näher zu untersuchen. Mit Rücksicht auf die von

Filehne im Anschluss an die Liebermeister'sche Fiebertheorie aufgestellte Auffassung vom Wesen des Fiebers und der Wirkungsweise der Antipyretica waren diese Verhältnisse von Wärme-Production und -Abgabe sowohl in der Zeit des Anstiegs der Eigenwärme, als auf der Höhe derselben, als auch endlich in der Zeit des Nachlasses der Fermentwirkung zu untersuchen.

Die Wärmeabgabe wurde calorimetrisch ermittelt.

[Die Versuche wurden mittelst des von Richet angegebenen Calorimeters angestellt; über dessen Princip und Anwendung vergleiche man dieses Archiv Bd. 115, S. 34, sowie in Betreff aller Details die unten citirte Arbeit von Richet¹⁾].

Die Wärmeproduction ergab sich durch Rechnung aus dem Vergleich der Wärmeabgabe und Wärmevorrath vorher und nachher, welch' letzterer durch Messung der Innentemperatur unter Berücksichtigung der Wärmecapacität des thierischen Organismus zu constataren ist.

Der Berechnung wurde die Formel: $W = p \cdot s (t_2 - t_1)$ zu Grunde gelegt.

Hierin bedeutet: W die zur Erhöhung der Eigenwärme des Thieres erforderliche Wärme,

p das Gewicht des Thieres,

s die specifische Wärme des Thieres,

t_2 Temperatur des Thieres am Ende des Versuches,

t_1 Temperatur des Thieres am Anfang des Versuches.

Versuchsprotocolle.

a) Versuche an Kaninchen.

1. (Hierzu die Curven auf Tafel A.) 18. Oct. 1889. Vorm. 8 Uhr calorimetrischer Versuch am normalen Thiere (I) (s. unten), 2675 g Gewicht, Temp. 39,2°, Zimmertemp. 16°.

Vorm. 9 Uhr — Min. Versuch beendet, Temp. im Rectum 39,2°.

9 - 45 - Injection von 0,15 g Invertin (gelöst in 2 ccm ClNa).

10 - 15 - Temp. 39,1°.

11 - 10 - - 39,2°.

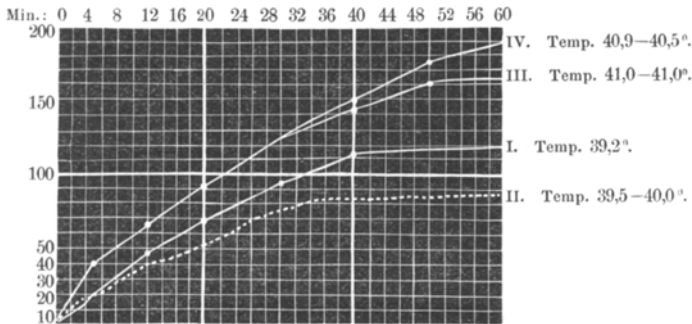
11 - 30 - - 39,5°, Versuch an demselben Thier (II).

12 - 25 - Versuch beendet, Temp. im Rectum 40,0°.

Das Thier ist während dieses Versuches etwas unruhig.

¹⁾ Archives de physiologie normale et pathologique. 1885. 2e semestre. p. 247.

Tafel A.



Abends 6 Uhr 45 Min. Temp. im Rectum 41°.

Calorimetrischer Versuch (III).

7 - 35 - Versuch beendet, Temp. im Rectum 41°.

19. Oct. Vorm. 8 - 17 - Temp. im Rectum 40,9°.

Die Ohren des Thieres sind stark geröthet, die Ohrgefäße maximal gefüllt.

8 - 17 - Calorimetrischer Versuch IV.

9 - 15 - Versuch beendet; Temp. 40,5°.

In den folgenden Columnen werden die den abgegebenen Wärmemengen proportionalen Mengen des am Apparate abgeströmten Wassers in Cubikcentimetern angegeben.

Es waren abgeflossen:

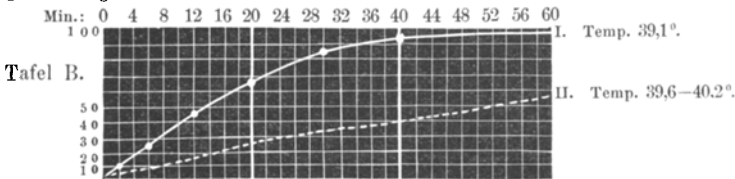
		I.	II.	III.	IV.
nach	1 Min.	4 cem	3 cem	7 cem	7 cem
-	2 -	9 -	7 -	13 -	13 -
-	3 -	13 -	11 -	20 -	19 -
-	5 -	23 -	21 -	30 -	30 -
-	7 -	31 -	29 -	41 -	42 -
-	9 -	39 -	34 -	51 -	52 -
-	12 -	47 -	41 -	63 -	64 -
-	15 -	58 -	49 -	75 -	75 -
-	20 -	69 -	49 -	92 -	94 -
-	25 -	84 -	67 -	106 -	106 -
-	30 -	94 -	74 -	122 -	121 -
-	35 -	104 -	80 -	133 -	140 -
-	40 -	111 -	82 -	143 -	151 -
-	45 -	113 -	84 -	154 -	164 -
-	50 -	114 -	86 -	161 -	176 -
-	60 -	115 -	— -	162 -	190 -
-	65 -	— -	— -	— -	205 -

Die hier gegebenen Zahlen entsprechen in Calorien angegebenen folgenden Werthen der im Ganzen in etwa 1 Stunde abgegebenen Wärmemengen:

	I normales Thier	II	III	IV
Temp.	39,2°	39,5—40,0°	41,0°	40,9—40,5°
1. Wärmeabgabe	7475 Cal.	5590 Cal.	10530 Cal.	13325 Cal.
2. Wärmeproduction ¹⁾	7475 -	6700 -	10530 -	12435 -

Wie aus einer Betrachtung der beigegebenen „Curven der Wärmeabgabe“ (Taf. A.) hervorgeht, zeigen dieselben kein durchweg gleichmässiges Verhalten. Die Curve der Wärmeabgabe bei Anstieg der Temperatur läuft bis zur 4. Minute ziemlich gleich der des normalen Thieres; erst dann tritt eine deutliche und andauernde Divergenz ein. Offenbar ist das Anfangs stärkere Ansteigen derselben bedingt durch die grössere Unruhe des Versuchstieres (cf. weiter unten). Die Curven III und IV sind bis zur 30. Minute einander fast gleich; am Beginn der Versuche war das Thier fast gleich heiss (41° und 40,9°): vielleicht beginnt erst 30 Minuten nach Beginn des Versuches IV eine stärkere Abgabe, die nunmehr ein Sinken der Eigenwärme hervorbringt.

2. (Hierzu die Curven der Taf. B.) 4. Oct. 1889. 5 Uhr 55 Min. Versuch am normalen Thiere, Gewicht 1625 g, Temp. 39,1°. Während der ersten 8 Minuten ist das Thier etwas unruhig; von da bis zu Ende des Versuches ganz ruhig.



- 6 Uhr 44 Min. Versuch beendet, Temp. im Rectum 39,1°.
5. Oct. Vorm. 9 - 45 - Temp. des Thieres 39,2°.
- 9 - 47 - Injection von 0,2 g Invertin.
- 10 - 10 - Temp. 39,4°.
- 10 - 50 - - 39,6°; II. calorimetrischer Versuch.

Das Thier verhält sich ruhig.

11 Uhr 55 Min. Versuch beendet; Temp. 40,2°.

Die Temperatur des Zimmers betrug 18°.

Es waren abgeflossen:

	I	II		I	II
nach 1 Min.	4 ccm	1 ccm	nach 25 Min.	77 ccm	29 ccm
- 2 -	10 -	2,5 -	- 30 -	84 -	32 -
- 3 -	15 -	4,5 -	- 35 -	89 -	35 -
- 5 -	25 -	7,5 -	- 40 -	91 -	40 -
- 7 -	32 -	10,5 -	- 45 -	92 -	45 -
- 9 -	39 -	13 -	- 50 -	— -	50 -
- 12 -	47 -	17 -	- 55 -	— -	54 -
- 15 -	55 -	20 -	- 60 -	— -	58 -
- 20 -	68 -	25 -			

¹⁾ Dieselbe wurde durch Rechnung nach den oben gegebenen Regeln gefunden.

	Normales Thier	II
Temp.	39,1°	39,6—40,2°
1. Wärmeabgabe	5980 Cal.	3456 Cal.
2. Wärmeproduction	5980 -	4265 -

b) Versuche an einer Katze. (Hierzu die Curven auf Taf. C.)

3. Oct. 1889. Eine Katze, 1890 g, Temperatur im Rectum 38,9°.

Vorm. 11 Uhr 55 Min. Calorimetrischer Versuch I.

12 - 45 - Versuch beendet; Temp. 38,9°.

Nachm. 2 - 25 - Subcutane Injection von 0,2 g Invertin.

3 - 20 - Temperatur im Rectum 39,1°.

II. calorimetrischer Versuch, Anfangs ist das Thier unruhig, beendet 4 Uhr 10 Min.

Mastdarmtemperatur 39,6°.

5 - 55 - Temperatur im Rectum 39,1°.

III. calorimetrischer Versuch.

6 - 50 - Versuch beendet; Temp. 38,8°.

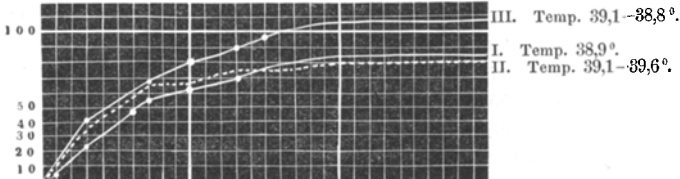
Es waren abgeflossen:

	I	II	III
nach 1 Min.	3 ccm	6 ccm	6 ccm
- 2 -	9 -	10 -	12 -
- 3 -	14 -	16 -	19 -
- 5 -	24 -	27 -	32 -
- 7 -	32 -	37 -	41 -
- 9 -	39 -	45 -	49 -
- 12 -	48 -	58 -	59 -
- 15 -	57 -	64 -	69 -
- 20 -	63 -	69 -	81 -
- 25 -	71 -	73 -	91 -
- 30 -	77 -	76 -	98 -
- 35 -	80 -	78 -	103 -
- 40 -	81 -	80 -	107 -
- 45 -	82 -	80 -	109 -
- 50 -	82 -	80 -	110 -

	Normales Thier	II	III
Temp.	38,9°	39,1—39,6°	39,1—38,8°
1. Wärmeabgabe	5330 Cal.	5200 Cal.	7150 Cal.
2. Wärmeproduction	5330 -	5984,3 -	6679,4 -

Tafel C.

Min.: 0 4 8 12 16 20 24 28 32 36 40 44 48 52 56 60



Bei Betrachtung der Curven der Wärmeabgabe der Katze (Curven auf Taf. C.) fällt der eigenthümliche Verlauf der Curve II, d. h. im Anfang der Temperatursteigerung; in der 12. Minute geht die anfängliche Divergenz zur Curve des normalen Thieres in Convergenz über. Von diesem Zeitpunkt an wird die Wärmeabgabe also mehr eingeschränkt, während vor dem die Wärmeproduction vielleicht beträchtlicher war, wofür auch die anfängliche Unruhe des Thieres spricht.

c) Versuche an Hunden.

1. 10. Oct. 1889. Ein kurzhaariger, langbeiniger Hund, Gewicht 4180 g, Temperatur im Rectum 38,8°. (Hierzu Tafel D; Curve I stellt die mittlere von a, b, c dar.)

Es werden zunächst am selben Tage am normalen Hunde drei calorimetrische Messungen vorgenommen; die Tageszeiten werden verschieden gewählt, um etwaige, davon abhängige Schwankungen der Wärmeabgabe festzustellen. Während aller drei Versuche betrug die Temperatur im Rectum 38,8°. (Die unten folgende Tabelle enthält in den Columnen a, b, c die Resultate dieses Vorversuches; Tafel D giebt die mittlere, aus den so gewonnenen Zahlen construierte Curve der Wärmeabgabe des normalen Thieres an.)

Nachm. 3 Uhr 25 Min. subcutane Injection von 0,4 g Invertin.

4 - 20 - Temperatur im Rectum 39,5°; starkes Zittern.

Calorimetrischer Versuch (Colonne II).

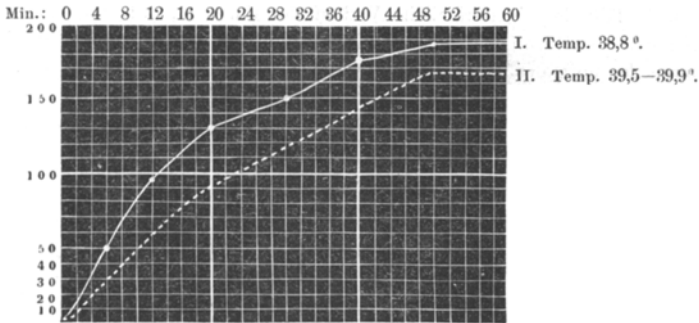
5 - 25 - Versuch beendet, Temperatur 39,9°.

Es flossen ab:

		I. Normales Thier. Temp. 38,8°			II.
		a	b	c	Temp. 39,5—39,9°
nach	1 Min.	9 ccm	10 ccm	10 ccm	6 ccm
-	2 -	18 -	21 -	20 -	13 -
-	3 -	26 -	32 -	30 -	19 -
-	5 -	42 -	50 -	49 -	31 -
-	7 -	57 -	69 -	65 -	42 -
-	9 -	69 -	81 -	77 -	51 -
-	12 -	86 -	99 -	91 -	63 -
-	15 -	101 -	111 -	105 -	75 -
-	20 -	120 -	132 -	117 -	91 -
-	25 -	135 -	145 -	139 -	106 -
-	30 -	150 -	161 -	157 -	119 -
-	35 -	161 -	172 -	168 -	131 -
-	40 -	170 -	179 -	177 -	143 -
-	45 -	175 -	184 -	181 -	154 -
-	50 -	178 -	186 -	183 -	161 -
-	55 -	180 -	188 -	184 -	165 -
-	60 -	— -	— -	— -	— -

Der Berechnung von Wärmeabgabe und Wärmeproduction des normalen Thieres wurde die mittlere Curve von a, b und c zu Grunde gelegt.

Tafel D.

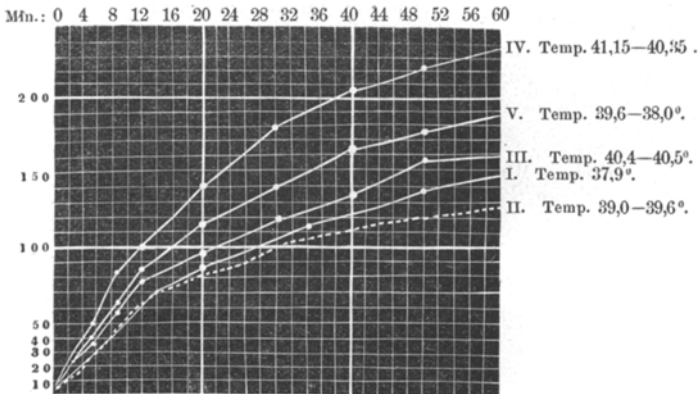


Normales Thier. Temp. 38,8° Temp. 39,5—39,9°

1. Wärmeabgabe	12025 Cal.	10725 Cal.
2. Wärmeproduction	12025 -	12112 -

2. 15. Oct. 1889. Ein dem vorigen ähnlicher, nur kleinerer Hund (2810 g). (Hierzu Tafel E.)

Tafel E.



Vorm. 8 Uhr 35 Min. Temperatur im Rectum 37,9°.

Calorimetrischer Versuch am normalen Thier (I).

9 - 30 - Versuch beendet; Temperatur 37,8°.

10 - 30 - Injection von 0,3 g Invertin.

11 - 30 - Temperatur 39,0°; calorimetrischer Versuch (Col. II).

12 - 30 - Versuch beendet; Temperatur 39,6°.

Das Thier ist während der ersten Hälfte des Versuches unruhig.

Ein auf der Fieberhöhe (am anderen Tage) ausgeführter Versuch ergab die Zahlen der Colonne III. Die Temperatur des Thieres stieg während des Versuches von 40,4 auf 40,5°.

Nachm. 5 Uhr 35 Min. Temperatur 41,15°.

Calorimetrischer Versuch (Col. IV).

6 - 45 - Versuch beendet; Temperatur 40,35°.

Am nächsten Tage (den 16. Oct.) hat der Hund noch immer erhöhte Temperatur (39,5—40,0°).

Um die Wirkung eines Antipyreticums auf die Temperatursteigerung zu erforschen, erhält das Thier eine Dosis „Kairin“ subcutan und kommt 12 Min. später in's Calorimeter.

Nachm. 6 Uhr 40 Min. Temperatur im Rectum 39,6°.

Injection von 0,15 g Kairin (gelöst in 3 ccm H₂O).

6 - 42 - Temp. 39,6°; calorimetrischer Versuch (Col. V).

7 - 50 - Versuch beendet; Temp. 38,0°.

Es flossen ab	I.	II.	III.	IV.	V.
nach 1 Min.	5 ccm	5 ccm	7 ccm	10 ccm	7 ccm
- 2 -	11 -	11 -	15 -	21 -	15 -
- 3 -	17 -	17 -	22 -	32 -	24 -
- 5 -	29 -	27 -	35 -	50 -	38 -
- 7 -	39 -	39 -	47 -	67 -	50 -
- 9 -	48 -	49 -	57 -	82 -	61 -
- 12 -	60 -	62 -	68 -	101 -	74 -
- 15 -	69 -	69 -	78 -	117 -	90 -
- 20 -	88 -	83 -	95 -	141 -	115 -
- 25 -	96 -	90 -	106 -	160 -	127 -
- 30 -	105 -	98 -	114 -	175 -	140 -
- 35 -	116 -	106 -	121 -	194 -	151 -
- 40 -	125 -	113 -	137 -	208 -	164 -
- 45 -	133 -	119 -	152 -	216 -	170 -
- 50 -	139 -	121 -	155 -	222 -	177 -
- 55 -	143 -	125 -	158 -	234 -	182 -
- 60 -	145 -	126 -	—	240 -	188 -
- 65 -	— -	— -	— -	245 -	190 -

Normales Thier. I. II. III. IV. V.

Temp. 37,9° 39,0-39,6° 40,4-40,5° 41,15-40,35° 39,6-38,0°

1) Wärmeabgabe: 9425 Cal. 8190 Cal. 10370 Cal. 15925 Cal. 12350 Cal.

2) Wärmeprod.: 9425 - 9790 - 10437 - 14059 - 8618 -

Das auffallende (s. unten) Ergebniss, dass die Curve II bis zur 15. Minute mit geringen Schwankungen der Curve des normalen Thieres gleicht, ist wohl bedingt durch die Unruhe des Thieres am Anfange des 2. Calorimeter-Versuches, so dass eine hierdurch gesteigerte Wärmeproduction und -Abgabe sich geltend machte. Die Wärmeabgabe war bei Versuch II. nicht wesentlich vermindert; bei einem nochmals mit demselben Thier vorgenommenen Versuche unter denselben Bedingungen war die Wärmeabgabe in der Zeit des Anstiegs der Temperatur sogar gleich der des normalen Thieres! Dabei stieg die Eigenwärme des Thieres um 0,4°, eine Steigerung, welche demnach lediglich auf vermehrte Wärmeproduction zu beziehen ist.

Allgemeine Discussion der beobachteten Thatsachen.

1. Periode des Anstiegs der Temperatur.

Weitaus in der Mehrzahl der Versuche war in der Periode des Anstiegs der Temperatur die Wärmeabgabe im Vergleich zur Norm vermindert; indess finden sich in einigen wenigen Versuchen Perioden, in welchen die Curve der Wärmeabgabe zeitweilig oberhalb der normalen gelegen ist (vergl. Curve C u. E). In diesem Falle ist die Wärmeabgabe im Ganzen nur wenig oder nur zeitweilig vermindert, und die Steigerung der Eigenwärme ist im Wesentlichen auf Vermehrung der Wärmeproduction zu beziehen und ist dann meist eine geringe. Bei einem Hunde, der obiges Verhalten zeigte, betrug die Erwärmung nur $0,3^{\circ}$ pro Stunde, bei Wiederholung des Versuches an demselben Thiere unter den gleichen Bedingungen betrug sie $0,6^{\circ}$ pro Stunde. Hier war sehr bald die Curve der Wärmeabgabe während des Anstiegs der Temperatur unter der des normalen Thieres gelegen; dabei wurde kaum mehr Wärme producirt, und die Erwärmung ist hier wesentlich auf Rechnung der Wärmeretention zu setzen. Aus alle dem geht mit Evidenz hervor, dass ausschliesslich von vermehrter Wärmeproduction oder vermindelter Wärmeabgabe die Steigerung der Temperatur unmöglich abzuleiten ist. Ausschliesslich die Differenz beider Momente ist das constant sich zeigende; von ihr allein ist die Steigerung der Temperatur abhängig. Das Ansteigen der Temperatur geht demnach selbst bei derselben Thierspecies (Hund) nicht nach einem einheitlichen Schema vor sich. Noch beträchtlicher sind die Unterschiede, welche die verschiedenen Thierspecies in dieser Beziehung erkennen lassen: Bei Hunden und Katzen war in der Zeit des Anstiegs die Wärmeproduction meistens etwas gegen die Norm vergrössert; bisweilen war eine nennenswerthe Wärmeretention überhaupt nicht vorhanden (cf. Curven auf Taf. C). Bei Kaninchen war die Wärmeabgabe stets kleiner, als in der Norm, die Wärmeproduction gleichfalls; indessen constant letztere grösser als erstere, demnach nur absolut, nicht relativ vermindert. Bei diesen Thieren ermöglicht dann lediglich die grössere Wärmersparniss die Steigerung der Temperatur. Diese Unterschiede dürften wohl von einer geringeren Widerstandsfähigkeit des Stoff-

wechsels im Kaninchen-Organismus krankmachenden Einflüssen gegenüber herrühren.

2. Periode der Höhe der Temperatursteigerung.

Aus unseren Versuchen ergibt sich, dass nachdem die Temperatur eine gewisse Höhe erreicht hat, die Wärmeabgabe durchgehends gesteigert ist, und zwar bei Kaninchen bis reichlich ein Drittel, bei Hunden und Katzen etwas weniger, bisweilen nur geringfügig. Absolutes Constantbleiben einer Fiebertemperatur vorausgesetzt, liefert die Menge der abgegebenen Wärme auch gleichzeitig die der in derselben Zeit producirt Wärme; demnach ist auch die Wärmeproduction in dieser Periode entsprechend gesteigert. Es ist beachtenswerth, dass Kaninchen, die im Anstieg der Temperatur eine paralytisch verminderte Wärmeproduction zeigen, derart, dass das fieberhafte Ansteigen der Temperatur ausschliesslich mittels Wärmeretention bewirkt wird, dass diese die continuirliche Fiebertemperaturhöhe ermöglichen, bezw. bezahlen mit einer gesteigerten Wärmeproduction, während die widerstandskräftigeren Hunde und Katzen eine geringere Consumption erfahren. Es liegt nahe, diese gesteigerte Wärmeproduction nicht sowohl und nicht blos als die Ursache, denn vielmehr hauptsächlich als Folge der gesteigerten Eigenwärme zu vermuthen.

Ein derartig absolutes Constantbleiben der fieberhaften Temperatur, wie wir es oben annahmen, wird man in Wirklichkeit nur selten finden; ein solches Beispiel ist der obige Kaninchenversuch 1. Hier gab das normale Thier (Temperatur 39,3°) 7475 Calorien ab und producirt ebenso viel; auf der Höhe der Temperatursteigerung (41,0°) angelangt, gab es ab 10530 Calorien und producirt ebenso viel, da sich seine Eigenwärme nicht änderte. Meistens wird man in der „Continua“ Schwankungen um einige Zehntel treffen; hier muss eine entsprechende Correctur stattfinden. Wie sich nemlich bereits aus unseren Erfahrungen über den Fieberanstieg ergibt, ist auch innerhalb der Continua bei Ansteigen der Temperatur die Wärmeproduction um einen bestimmten Werth grösser, als die Zahl der Wärmeabgabe angiebt. Umgekehrt verhält es sich bei sinkender Temperatur (s. folgenden Abschnitt).

3. Entfieberung.

Noch grösser, als auf der Höhe des Fiebers, hat sich herausgestellt die Wärmeabgabe während einer grösseren Remission oder beim Heruntergehen der Temperatur zu der in der Norm inne gehaltenen Höhe, sei es, dass sie spontan eintrat oder nach Verabreichung eines Antipyreticums. Sie war gegen den in der Norm beobachteten Werth um $\frac{1}{2} - \frac{2}{3}$ vermehrt (vergl. 2. Hundeversuch I, III, IV). Die Wärmeproduction zeigte im Stadium der Defervescenz eine wesentliche Verminderung im Vergleich zur Continua, sank aber meist nicht auf den in der Norm ermittelten Werth (vergl. 1. Kaninchenversuch IV, sowie 2. Hundeversuch IV). Nach Verabreichung eines Antipyreticum ging sie sogar bis unter den in der Norm gefundenen Werth (vergleiche 2. Hundeversuch V). So auffallend und so typisch in diesem Stadium demnach die enorme Vergrösserung der Wärmeabgabe ist, so muss doch auch hier als das stets gleichmässig in allen Versuchen wiederkehrende, nicht die absolute Vergrösserung, sondern die relative Vergrösserung der Wärmeabgabe im Vergleich zur Wärmeproduction angesehen werden. Auch hier ist es also die Differenz der beiden Werthe (hier im Vergleich zum Anstieg in umgekehrten Grössenverhältnissen!) und nicht die absolute Höhe des einen oder des anderen, auf die es ankommt.

IV. Die Ursachen der ermittelten Aenderung des Wärmehaushaltes.

Bei der Betrachtung eines Kaninchens im Stadium der ansteigenden Körpertemperatur war auffallend: Das beständige Hocken auf einem Fleck, die Verengerung der Ohrgefässe, das Anlegen der Löffel an den Nacken. Bei Hunden bemerkte man deutliches Zittern namentlich der hinteren Extremitäten; waren sie sich selbst überlassen, so blieben sie in kauender Stellung. Dies sind Erscheinungen, welche vollständig gleichen den Vorgängen beim Schüttelfrost, und unserer Meinung nach zu deuten sind als Zeichen von Wärmeersparung und unwillkürlicher Steigerung der Wärmeproduction bei einem Organismus, dessen Regulation durch die eingeführte Schädlichkeit auf einen höheren Grad „eingestellt“ ist, aber auf noch zu niedriger Temperaturhöhe sich befindet. Der Organismus fühlt sich in Folge dessen

zu kühl und bewirkt zum grössten Theile unwillkürliche Correction des Missverhältnisses. Es würde demnach eine Aenderung der „Einstellung der Regulation“ vorliegen; jedenfalls handelt es sich, wie bereits oben gezeigt ist, nicht etwa um eine einseitige Aenderung der Wärmeabgabe oder der Wärmeproduction, sondern einzig und allein um die Differenz von beiden. Die Ursache einer derartigen Erscheinung muss daher an einem centraler gelegenen Verknüpfungspunkte der beiden Mechanismen der Wärmeabgabe und der Wärmeproduction, in den Centralapparaten liegen.

Um festzustellen, ob die von uns vorgetragene Auffassung in der That das Richtige trifft, haben wir folgenden Weg¹⁾ eingeschlagen: Man erwärmt ein Thier künstlich (im Thermostaten), und beobachtet, bei welcher Temperatur dasselbe im Laufe der Ueberhitzung die Gegenregulation — beim Kaninchen: Aufrichten der Ohren, Erweiterung der Ohrgefässe ad maximum, Vermeidung jeder überflüssigen Bewegung, schliesslich fliegende (fauchende) Respiration, platt sich auf den Bauch legen und von sich strecken der Extremitäten — zu entfalten beginnt. Andererseits kühlt man das Thier allmählich ab und sieht zu, bei welcher Temperatur das Thier gegen weitere Abkühlung sich wehrt — durch Zusammenkauern, Verengerung der Löffelgefässe, Zittern, Frösteln u. s. w. — So erhält man zwei Grenzwerte, innerhalb welcher diejenige Temperatur liegt, für welche die Regulation des betreffenden Thieres „eingestellt“ ist. Diesem Plane entsprechend wurde ein Thier erst im normalen Zustande, dann auf der Höhe des „Fermentfiebers“ der angedeuteten Prüfung unterworfen. Hierbei zeigte sich, dass beim normalen Thiere (Temperatur 39,2°) die Gegenregulation eintrat

nach oben²⁾ bei einer Temperatur von 39,6°,

nach unten - - - - - 39,1°.

Wurde das Thier auf der Höhe des Fermentfiebers (Temp. 40,9°) den gleichen Einflüssen ausgesetzt, so trat die Gegenregulation ein

nach oben²⁾ bei einer Temperatur von 41,6°,

nach unten - - - - - 40,5°.

¹⁾ Filehne, Trigemini und Gesichtsausdruck. Archiv für Anatomie und Physiologie. 1886. S. 433.

²⁾ In beiden Fällen wurde die Messung in dem Moment vorgenommen, wo das Thier sich platt auf den Bauch legte.

Aus diesen Versuchen geht zweifellos hervor, dass das ferment-vergiftete Thier zur Zeit der gesteigerten Temperatur im Wesentlichen für die Temperaturhöhe regulirt, welche es thatsächlich inne hat. Damit sind widerlegt Vorstellungen, welche die Temperatursteigerung auf eine Schwächung des Wärmeabgabemechanismus oder auf eine übermässige Steigerung der Wärmeproduction bei Fortbestehen der normalen Regulation beziehen möchten. Denn der Temperaturgrad, für welchen das Thier regulirt, ist als erhöht nachgewiesen; somit erklärt es sich nunmehr zwanglos, dass bei verschiedenen Thierspecies und selbst Individuen derselben Species der Grad der Betheiligung der Wärmeproduction an der Herbeiführung der Temperatursteigerung und die Verminderung der Wärmeabgabe in unseren calorimetrischen Versuchen sich verschieden herausgestellt hat. Einheitlich ist in unseren Versuchen nur das Streben nachweisbar gewesen, einen bestimmten Temperaturgang inne zu halten; die Hilfsmittel, welche der Organismus hierzu benützt, waren verschiedene. Somit haben wir in der Steigerung der Eigenwärme durch unsere Fermente genau denselben Symptomencomplex, wie er für das Fieber zu Grunde zu legen ist; es steht demnach nichts im Wege, diese Temperatursteigerung durch Fermente als Fermentfieber zu bezeichnen. Dementsprechend sehen wir auch Antipyretica (vergl. oben den Versuch am Hunde mit Kairin) hier genau in gleicher Weise wirken, wie in sonstigen fieberhaften Zuständen. Die Kairinwirkung stellte sich auch hier in folgender Weise dar: Unter beträchtlich vermehrter Wärmeentäusserung des Organismus fiel die Temperatur steil ab, in unserem Falle bis unter die Norm, um nach einiger Zeit brüsk unter starkem Zittern und Frösteln zu der vor dem innegehabten Fiebertemperatur zurückzukehren. Hier wie vorhin, wo die Temperatur des Thieres zum ersten Male zur Fieberhöhe hinaufstieg, sind die Symptome nur so zu deuten, dass das Thier, dessen Regulation auf 41° „eingestellt“ ist, aber erst eine Temperatur von 39° hat, friert und deshalb zum grössten Theile unbewusst alle Hebel in Bewegung setzt, um Wärme zu produciren und zurückzuhalten.

Da die verschiedensten hydrolytischen Fermente, nach den vorliegenden Kenntnissen in möglichster Reinheit dargestellt, den

gleichen Symptomencomplex lieferten, so fällt hiermit die Vorstellung, als ob gleichzeitig mit den Fermenten Toxine, d. h. Producte ihrer innerhalb des ursprünglichen Materials entfalteten Thätigkeit, als Beimengungen dem dargestellten Stoffe anhaftend, die eigentliche Ursache der Erscheinungen seien. Jedoch will hiermit keineswegs gesagt sein, dass diese Fermente als solche die geschilderten Symptome erzeugen; es ist nicht unwahrscheinlich, bleibt aber weiteren Untersuchungen vorbehalten, dass jene hydrolytischen Fermente innerhalb der Körpersäfte und feuchten Gewebe des Organismus Gelegenheit finden, in fermentirender Weise Stoffe, Toxine zu bilden, welche ihrerseits erst diese Wirkungen entfalten.

V. Specielle Untersuchung der durch das Ferment herbeigeführten Krankheitserscheinungen.

1. Krankheitssymptome.

Bei Kaninchen ist im Fermentfieber die Fresslust nicht merklich vermindert; trotzdem magerten die Thiere zusehends ab. Ein Kaninchen, das am Tage der Vergiftung 1600 g wog, hatte nach 8 Tagen nur noch ein Gewicht von 1200 g. Die Thiere wurden immer schwächer, konnten sich schliesslich nicht mehr aufrecht erhalten, und zuweilen trat unter Streckkrämpfen der Tod ein. Bei Hunden konnte man ein ausgebildeteres klinisches Bild beobachten. Erst mehrere (5—10) Stunden nach der Vergiftung fällt eine deutliche Mattigkeit und Schwäche der Thiere auf; sie liegen meistens auf ihrem Platze und machen nur selten Anstrengungen ihn zu verlassen. Constant zeigen sie Zittern, besonders an den hinteren Extremitäten; zwingt man sie zum Laufen, so zeigen sie einen eigenthümlich taumelnden Gang, gebärden sich unruhig und winseln und schreien bei jeder Berührung. Selten erbrechen sie; sie verschmähen das Futter, trinken aber gern Wasser. Zuletzt liegen die Hunde in comatösem Zustande, reactionslos da. Die Excremente waren bisweilen blutig tingirt. Im Harn (der Kaninchen) liess sich einmal Hämoglobin spektroskopisch, zuweilen Blutkörperchen, Epithelien und Detritusmassen nachweisen.

2. Die pathologisch-anatomischen Veränderungen.

Das geschilderte Symptomenbild liess bereits den Schluss

zu, dass es sich um schwere Erkrankung der inneren Organe handeln müsse. In der That zeigten sich bei den zahlreichen Sectionen pathologische Veränderungen hohen Grades an den Organen, und zwar war es im Wesentlichen stets dasselbe charakteristische Bild. Vor Allem fielen die massenhaften, theils diffusen, theils circumscripten Hämorrhagien in den Schleimhäuten, den serösen Membranen, und nicht selten auch in Lunge, Muskelfascien, Nieren und Gehirn auf. Vorwiegend der Magen, der obere Theil des dünnen Gedärms, der Blinddarm und öfters der Dickdarm zeigten reichliche Hämorrhagien, welche im Magen die charakteristische „Schnupftabak“ ähnliche braune Farbe zeigten und meist heerdweise auftraten. Nach Färbung der Thiere mit Indigcarmin¹⁾ hoben sich diese Stellen als dunkelbraune Punkte, umgeben von einem helleren Hofe deutlich ab von dem gleichmässig blau gefärbten Grunde; dieselben stellen somit kleine Infarcte dar, hervorgebracht durch Thrombosirung. Diesen Ermittlungen entsprach der Sectionsbefund bei einem Hunde, in dessen Magen sich zwei bohnergrosse Defecte mit geschwürigen Rändern fanden, die offenbar durch Selbstverdauung in dem thrombosirten Gefässgebiete entstanden waren. Eine Verlegung grösserer Gefässstämme liess sich indess bei Hunden nicht nachweisen, wohl aber bei Kaninchen, bei denen nach Selbstfärbung grössere Theile des Magen-Darmkanals ungefärbt blieben. Ausserdem zeigte die Schleimhaut auf grösseren Strecken Entzündung, diffuse Röthung und starke Injèction der Gefässe. In einem Falle (Myrosin intravenös, Hund) zeigte bei der Section der ganze Tractus intestini tief rothe Farbe und enthielt einen blutig tingirten Schleim. Bei Kaninchen fanden sich charakteristisch die Peyer'schen Plaques stark geschwollen, injicirt und mit zahllosen Hämorrhagien durchsetzt. Bei Hunden kam letzteres Verhalten nicht regelmässig zur Beobachtung. In Schnittpräparaten zeigten die Peyer'schen Plaques und die angrenzende Darmschleimhaut einzelne stark vergrösserte Follikel, in der Wandung zahlreiches Pigment und einzelne deformirte rothe Blutkörperchen; die Gefässe waren prall gefüllt und um sie Extravasate. Das Epithel

¹⁾ Das Nähere über diese Methode findet sich in den „Mittheilungen aus dem pharmakologischen Institut der Universität Breslau“. Dieses Archiv Bd. 117.

der Dünndarmschleimhaut (Zotten) war getrübt und in körnigem Zerfall. Im Herzen bestand häufig fettige Degeneration der Muscularis; im Endocard fanden sich bei Hunden Hämorrhagien (von Bergmann als charakteristisch für Fibrinfermentintoxication hingestellt). Die Leber zeigte meist das Bild der „Muskatnussleber“ und histologisch auch parenchymatöse Degeneration. In der Galle der Kaninchen war constant Hämoglobin nachweisbar. Die Nieren boten regelmässig das charakteristische Bild der Stauung. Stark dunkelrothe Färbung der Grenzschrift, in der äusseren Zone der Marksubstanz fiel häufig (auch bei Hunden) ein schmaler rother Streif auf, der concentrisch zur Rindenperipherie sich hinzog. In seinem Bereiche erschienen bei mikroskopischer Betrachtung die Gefässe mit Massen rother Blutkörperchen erfüllt. Bei Selbstfärbung der lebenden Thiere mit Indigearmin blieb die Grenzschrift ungefärbt; daher handelt es sich um Verlegungen, Thrombosirungen der Gefässe. Einmal wurden die Tubuli contorti selbst gefüllt mit rothen Blutkörperchen beobachtet. Das Epithel der Harnkanälchen fand sich meistens getrübt; in einem Falle (Hund) zeigte das Epithel im Bereich der Tubuli contorti ungemein starke Verfettung. Die Gefässe der Glomeruli waren meist prall gefüllt mit Blutkörperchen; niemals jedoch sah man hier Extravasate. Die Rinde bot fast immer parenchymatöse fettige Degeneration dar. Die Mesenterialdrüsen waren in den meisten Fällen geschwollen, stark geröthet und mit Hämorrhagien durchsetzt. Die Lungen waren bei Kaninchen constant der Sitz von Hämorrhagien; einige Male boten sie exquisites Oedem dar. Bei Selbstfärbung zeigten die Lungen meist Marmorirung, und zwar schon zu einer Zeit, wo alle anderen Organe sich gleichmässig färbten; in der Lunge dürften dennoch sich zuerst und bisweilen ausschliesslich Thrombosen bilden. Bei intravenöser Injection mittelgrosser Dosen (0,3—0,5 pro Kilogramm) traten bald nach der Injection der Fermente Verlegungen in der Lunge auf und waren durch Färbung nachweisbar. Bei noch grösseren Dosen (Myrosin) und in starker Concentration trat bei Kaninchen unter Dyspnoe und Streckkrämpfen auf der Stelle der Tod ein, und bei der Vivisection bzw. sofortigen Section fanden sich im rechten Herzen frische Gerinnsel. Die erwähnten Veränderungen an den Lungen

wurden nur bei Kaninchen, niemals bei Hunden beobachtet. Bei den Sectionen nach längerer Krankheitsdauer fand sich regelmässig das Herz, sowie die grossen Venenstämme mit dunklem flüssigen oder nur unvollkommen und locker geronnenem Blute erfüllt.

Es erhob sich nun die Frage, ob in den verschiedenen Stadien des „Fermentfiebers“ der Blutdruck gesetzmässige Aenderungen zeige. Aber freilich dürfte hierin nicht das unmittelbar den Fiebergang bedingende Moment gesucht werden, da selbstverständlich auch umgekehrt Zustände des Thieres den Blutdruck beeinflussen müssen. So wird ein im Beginn des Fiebers eintretender Schüttelfrost Steigerung des Blutdruckes in Folge vermehrter Muskelaction, und davon abhängiger vasomotorischer Einflüsse bedingen können u. s. w., was man thatsächlich beobachtet. Desgleichen muss bei consumptivem Fieber der Druck sinken, was gleichfalls zu beobachten ist. Bei Kaninchen, die mittels intravenöser Injection von 0,1—0,2 g Invertin in Fieber versetzt waren, liess sich übrigens eine wesentliche Aenderung des Blutdruckes nicht nachweisen. An Hunden stellte ich keine diesbezüglichen Versuche an; Mendelsohn¹⁾ fand bei Hunden im „Pepsinfieber“ den Blutdruck von 120 auf 160 mm Hg gesteigert; nach einiger Zeit fiel der Blutdruck von der erreichten Höhe, während die Körpertemperatur noch weiter stieg. So viel geht aus dem Angeführten hervor, dass Aenderungen des Blutdrucks nicht als charakteristisch für „Fieber“ anzusehen sind.

VI. Die Fermentwirkung in ihrer Abhängigkeit von den im Organismus gegebenen Bedingungen.

1. Der Einfluss der Temperatur des Organismus.

Die geschilderten pathologischen Veränderungen waren im Wesentlichen bei den angewandten Fermenten die gleichen, wenn auch sich Unterschiede in der Intensität bemerkbar machten; auch das Fieber bot im Ganzen denselben Typus, wenngleich Differenzen in seiner Höhe und Dauer vorhanden waren. Ein Ferment zeigte indess ein auffallend abweichendes Verhalten, nemlich das Labferment; Fieber trat kaum bei einer Dosis

¹⁾ Ueber die Function der Niere im Fieber. Dieses Archiv Bd. 100. 1885.

von 0,1 ein, und war selbst bei grösseren Dosen (0,6 g) nur mässig. Noch merkwürdiger war es, dass bei einem Kaninchen, das zweimal je 0,6 g erhalten hatte, bei der nach 3 Tagen vorgenommenen Vivisection sich ein absolut negatives Ergebniss herausstellte. Erst eine Dosis von 2 g erwies sich bei einem Kaninchen von etwa 1500 g als tödtlich (Tod nach 24 bis 48 Stunden) und rief auch die gleichen pathologisch-anatomischen Veränderungen wie die übrigen Fermente hervor. Worauf beruht nun diese Sonderstellung des Chymosins? Das nächstliegende ist anzunehmen, dass gerade für das Chymosin im Warmblüter ungünstige Bedingungen vorliegen; erwiesenermaassen wirken die Fermente sämtlich auf ihre Substrate am schnellsten ungefähr bei Blutwärme; jedoch vertragen sie sämtlich in Lösungen ohne die entsprechenden Substrate derartig hohe und noch höhere Temperaturen nicht, ohne geschwächt zu werden: Je höher die Temperatur, je länger die Einwirkung derselben, und je dünnflüssiger ihre Lösung ist, desto eher werden sie geschwächt, beziehungsweise vernichtet. Auffallend niedrig ist nun die Zerstörungstemperatur gerade für das Labferment. A. Mayer¹⁾ hat gezeigt, dass Labextract auf das 10fache verdünnt und drei Stunden bei 37° erwärmt so geschwächt wurde, dass innerhalb „190 Minuten keine Gerinnung der Milch eintrat, die sonst nach 22 Minuten erfolgte, so dass jedenfalls $\frac{2}{3}$ des Fermentes“ zerstört sein mussten. Die oben angeführten ungünstigen Bedingungen sind nun annähernd im Organismus erfüllt, und man geht deshalb wohl nicht fehl, wenn man die relative Unwirksamkeit des Chymosin im Organismus darauf bezieht, dass es durch die anhaltend einwirkende Körperwärme²⁾ zerstört wird. Je mehr wir freilich vom Ferment einführen, desto grösser wird seine Concentration und Menge im Blute, und um so schwerer geht seine Zerstörung von statten. Andererseits, je mehr wir Ferment einführen, desto höher ist der Anstieg des Fiebers, desto mehr vom Ferment fällt nun der Zerstörung anheim.

¹⁾ A. Mayer, Die Lehre von den chemischen Fermenten. Heidelberg 1882. S. 37.

²⁾ Aehnliches dürfte übrigens für das Trypsin gelten, da es, worauf Heidenhain (Pflüger's Archiv Bd. X. S. 579) hinweist, eine schnelle Zerstörung beim andauernden Digeriren seiner Lösung bei 35° erleidet.

Bei dieser Ueberlegung lag es nicht fern, das durch das Ferment erzeugte Fieber allgemein als eine „Schutzmaassregel“ des Organismus anzusehen, welcher durch Erhöhung seiner Eigenwärme den eingedrungenen Feind besser zu überwinden vermöchte, — ein Gedanke, der mehrfach bei dem Fieber der „Infectionskrankheiten“ entwickelt worden ist. Es schien sich nun der Mühe zu lohnen, gerade bei den Fermenten diesem Gedanken experimentell näher zu treten, da es ja für alle nachgewiesen ist, dass sie bei höherer Temperatur in ihren Lösungen geschwächt werden. Für Invertin z. B. hat A. Mayer nachgewiesen, dass es durch einstündiges Digeriren seiner Lösung bei 40 bis 45° um 22—28 pCt. seiner ursprünglichen Stärke geschwächt wird. Bringt man ein Thier durch künstliche Ueberhitzung (im Thermostaten) in die Lage, vermöge seines etwa 42° heissen Blutes das Ferment um 25 pCt. seiner ursprünglichen Stärke abschwächen zu können, so konnte möglicherweise die für das Thier unter gewöhnlichen normalen Verhältnissen eben tödtliche Dosis überwunden werden! Um diesen Gedanken zu prüfen, stellte ich an Kaninchen mehrere Versuche derart an, dass immer ein paar nahezu gleiche Thiere¹⁾ (d. h. gleich schwere und gleich kräftige Thiere) dieselbe Dosis erhielten und sofort das eine auf mehrere Stunden in den Thermostaten gesetzt wurde, während das andere in den kalten Keller gebracht wurde. Der Thermostat war regulirt auf eine Lufttemperatur von 36—40°, welche ausreichte, um die Thiere nach 20 bis 30 Minuten auf Temperaturen von 41° und mehr zu bringen. (Einige Male wurden die Thiere erst vergiftet, nachdem sie bereits eine erhöhte Temperatur erlangt hatten.) Begannen die Thiere die Ueberhitzung als sehr lästig zu empfinden, was sie durch Hinlegen auf den Bauch und Vonsichstrecken der Extremitäten u. s. w. kundgaben, so war ihre Eigenwärme eben im Steigen begriffen; bald erreichte sie die gewünschte Höhe. Zu diesem Zeitpunkt wurden sie auf kurze Zeit herausgenommen, damit sie sich erholten. Durch derartige, meist 4—5 Stunden lang anhaltende Erhöhung der Eigenwärme der Thiere gelang es in der That bei etwa 10 derartigen Doppelversuchen stets das künstlich erwärmte

¹⁾ Bei Auswahl derselben wurde auch darauf Gewicht gelegt, dass die Eigenwärme der Thiere eine ungefähr gleiche war. (Vergl. unten.)

Thier gegen die schädigenden Wirkungen des Fermentes ganz oder bis zu einem gewissen Grade zu schützen. Meist wurde Invertin zu diesen Versuchen verwandt. Wurden sehr grosse Dosen von diesem Fermente (0,3 pro Kilogramm) gegeben, so überlebte das erwärmte Thier das andere um einige Stunden, bei mittleren, eben tödtlichen, um Tage, und bei Dosen, die das Controlthier nach Wochen zum Tode brachten, wurde das künstlich erwärmte Thier vollständig gerettet; es magerte zwar auch etwas ab, erholte sich jedoch bald vollends. Gewöhnlich wurde das schwächere (an Gewicht geringere) Thier zur Erwärmung benutzt; um indess auch der Unterstellung zu entgehen, dass vielleicht gerade das kleinere (jüngere) widerstandsfähiger sei, wurde die Versuchsanordnung derart getroffen, dass von 4 nahezu gleichen Thieren dem Gewichte nach das erste und dritte im Kühlen blieben, das zweite und vierte dagegen erhitzt wurde.

Ein sicheres Kriterium für die Schwere der Intoxication liefert bei den Fermenten die Gewichtsabnahme der Thiere in den der Vergiftung folgenden Tagen.

Versuchsprotocoll.

6. Februar 1890. Gewicht

- I. 1890 g bleibt bei Zimmertemperatur (16°).
- II. 1850 g wird erhitzt auf etwa 41,5°.
- III. 1680 g bleibt bei Zimmertemperatur.
- IV. 1660 g wird erhitzt (wie II.).

12 Uhr 30 Min. erhalten alle 0,1 g Invertin subcutan.

13. Februar 1890. Gewicht

- I. 1560 g stirbt am 15. Februar.
- II. 1770 g
- III. 1400 g stirbt am 20. Februar.
- IV. 1530 g.

22. Februar 1890. Gewicht

- II. 1550 g
 - IV. 1370 g
- } beide Thiere leben nach 8 Tagen noch.

Nach diesem Versuche haben demnach sämmtliche Versuchsthiere an Körpergewicht abgenommen; aber nach der gleichen Zeit die nicht erwärmten um 300—350 g, die erwärmten nur um 100—150 g. Erstere erlagen nach 9—14tägiger Krankheitsdauer, letztere erholten sich. Interessant war übrigens, dass die Differenzen in der Intensität der Wirkung der eingebrachten Fermente durch Ueberhitzung um so grösser ausfielen, je nie-

driger die Eigenwärme des Controlthieres war, d. h. Thiere von verschieden hoher Eigenwärme werden durch gleiche Fermentmengen unter sonst gleichen Verhältnissen verschieden schwer geschädigt!

2. Untersuchung bezüglich Ferment zerstörender Stoffe im Organismus.

Zu weiteren Untersuchungen derartiger „antifermentativen“ Eigenschaften des Organismus führte folgende Ueberlegung. Wie bekannt, giebt es eine Reihe chemischer Stoffe, welche die Fermente zu schädigen vermögen; für Invertin speciell kommen in Betracht: Alkohol, Alkalien, sehr concentrirte Salzlösungen, manche Gifte (Veratrin) u. s. w. Es war nun möglich, dass auch im Organismus analoge, die Fermente schwächende Stoffe vorhanden seien. Nun liegt in der That eine Beobachtung vor, welche hierfür spricht! Hammarsten¹⁾ wies nach, dass das Blutserum die Eigenschaft hat, die coagulirende Wirkung des Labfermentes aufzuheben; „ein Zusatz von 0,5 pCt. einer Blutserumlösung (1:5) zu einer Milch, der so viel Lab zugesetzt war, dass in 12 Minuten Gerinnung eintreten musste, verhinderte die Gerinnung“. Am stärksten besass diese Eigenschaft Pferdeblutserum, am schwächsten Kaninchenserum. Dieser höchst interessante Befund gab mir Veranlassung, auch die anderen von mir benutzten Fermente in dieser Beziehung zu prüfen. Ich liess Blutserum verschieden lange und bei verschiedenen Temperaturen (20°, 30°, 40°) auf 1 pCt. Diastase beziehungsweise Invertinlösungen einwirken; als Controlen benutzte ich 1procentige ClNa-Lösungen, um die etwaige Schädigung der Fermentlösungen durch die Gegenwart des Salzes besonders festzustellen, gleichzeitig aber und hauptsächlich um die von der Erwärmung an sich abhängige Schädigung der Fermente zu ermitteln. Zu bestimmter Zeit wurde zu den genannten Lösungen das 10fache einer auf 30° temperirten 2procentigen Stärke- bzw. Rohrzuckerlösung gesetzt und bei einer Temperatur von 30° 10 Minuten lang der Wirkung der Fermentlösungen ausgesetzt. Nunmehr wurde durch Aufkochen der genannten Lösungen — Zeitpunkt sowohl wie Dauer war bei allen Lösungen dieselbe — der wei-

¹⁾ Refer. in Schmidt's Jahrbüchern. 1887. Bd. 216. S. 115.

teren Einwirkung der Fermente auf ihre Substrate Einhalt gethan, und der Grad ihrer Wirkung quantitativ¹⁾ bestimmt. Es zeigte sich, dass in den mit Blutserum versetzten Proben der Grad der Umsetzung kein wesentlich anderer war, als in den Kochsalzcontrolen, d. h. dass das Blutserum keinen schädigenden Einfluss auf die genannten Fermente besitzt.

Gleichwohl berechtigte dieser Befund nicht zu der Annahme, dass es nicht im Organismus derartige die Fermente schädigende Substanzen gebe; es war immerhin möglich, dass vielleicht dem lebenden Protoplasma des Blutes, den körperlichen Elementen desselben eine derartige Eigenschaft zukäme. Dieser Frage näher zu treten veranlassten uns die bei anderweitigen Versuchen auftretenden Erscheinungen. Die durch die Injection der Fermente hervorgebrachte „hämorrhagische Diathese“, wie sie in ihren Ausserungen weiter oben geschildert wurde, sowie das Auftreten von Hämoglobin in der Galle (der Kaninchen) wiesen mit Sicherheit darauf hin, dass die Fermente Blutgifte seien und speciell die rothen Blutkörperchen schädigen, indem sie ihnen den Farbstoff entziehen. Es lag nahe diese Eigenschaft der Fermente näher in's Auge zu fassen.

3. Zerstörung rother Blutkörperchen durch die Fermente.

Setzt man zu defibrinirtem Blute das 10fache einer isotonen (0,6 pCt.) CNa-Lösung, so tritt bekanntlich in der über den sich setzenden rothen Blutkörperchen stehenden Schicht kein oder nur spurweise Hämoglobin auf. Fügt man dagegen zu der Blut-Kochsalzmischung ein Ferment (1 ccm einer 1procentigen Lösung), so tritt reichliche Auflösung von rothen Blutkörperchen auf, so dass jene Schicht durch Hämoglobin roth gefärbt erscheint; dabei zeigt sich die interessante Erscheinung, dass nach 24 bis 48stündiger Einwirkung das Oxy-Hämoglobin vollständig zu Hämoglobin reducirt ist! Diese Erscheinung wurde nur am Kaninchenblute beobachtet. Weit schneller und deutlicher, als im normalen Blute, trat jene Reduction des O-Hb. ein bei Blut von solchen Thieren, die mit dem Fermente vergiftet waren.

¹⁾ Die quantitative Bestimmung der Maltose führte ich mittelst der Titrimethode nach Fehling, die des Invertzuckers mittelst des Polarisationsapparates (Laurent) aus.

Am intensivsten entfalteten die besprochene Wirkung Invertin, Emulsin, Myrosin und Diastase; Chymosin kaum. Die nächstliegende Deutung dieser Erscheinung war, dass wohl die Fermente den dem Hb. entzogenen Sauerstoff verbraucht, d. h. sich oxydirt hätten. War diese Vorstellung richtig, so musste sich eine Abnahme in der umsetzenden Kraft der Fermente nachweisen lassen. Es wurden daher die oben mitgetheilten Versuche — betreffend etwaige die Fermente schädigende Stoffe im Blutserum — nochmals aufgenommen, diesmal jedoch nicht blos Serum, sondern defibrinirtes Blut in Bezug auf fermenttödtende Eigenschaften einer Prüfung unterzogen. Die Versuchsanordnung war dieselbe, wie die für's Serum angewandte, nur mussten hier natürlich nach dem Aufkochen der Lösungen die massenhaft gefällten Eiweissstoffe durch Filtriren abgeschieden werden. Diese Versuche wurden nur mit Invertin¹⁾ angestellt, und sowohl Hunde- als Kaninchenblut bezüglich ihrer Einwirkung auf das Ferment geprüft. Aber auch hier zeigte sich bei der quantitativen Bestimmung der Inversionskraft des Fermentes keine wesentliche Abnahme, beziehungsweise keine grössere Abnahme, als in den entsprechenden Controlen. Bei Emulsin und Myrosin, mit welchen die gleichen Versuche — wenn auch nur mit qualitativer Bestimmung — angestellt wurden, liess sich sicher keine Vernichtung nachweisen. Selbst wenn das defibrinirte Kaninchenblut so lange (vergl. oben) mit der Fermentlösung zusammen gewesen war, bis das reducirte Hb. auftrat, liess sich doch keine wesentliche Schwächung des Fermentes nachweisen. Wenn also auch die Blutkörperchen unter den Fermenten leiden, so liegt dem doch kein Vorgang zu Grunde, der zur Zerstörung der Fermente führt; es handelt sich demnach nicht um Aenderungen, die der Organismus an den Fermenten vornimmt, um sich ihrer zu entledigen, sondern nur um directe Einwirkungen der Fermente auf das Blut, und es liegt somit die interessante Thatsache vor, dass, wie die Fermente grosse Mengen ihrer typischen Substrate umzuwandeln vermögen, ohne selbst dabei in ihrer molecularen Constitution sich zu verändern, sie auch im Stande

¹⁾ Es wurde eine minimale Menge des Fermentes angewandt, 2 Tropfen einer 1procentigen Lösung; hierzu 3 ccm defibrinirtes Blut.

sind an den rothen Blutkörperchen Veränderungen hervorzurufen, ohne selbst nachweisbar zerstört zu werden.

Beim Kaltblüter trat nach Fermentvergiftung Methämoglobin im Blute auf; es sind dazu aber beträchtliche Dosen erforderlich — ich fand dasselbe 12 Stunden nach Injection von 0,5 g Myrosin und Invertin.

Mikroskopisch war an den rothen Blutkörperchen der Kaninchen nichts auffälliges wahrzunehmen. Beim spontan bereits geronnenen Hundeblood brachte Fermentzusatz plötzliche Geldrollenanordnung der rothen Blutkörperchen hervor; das ganze Gesichtsfeld war mit förmlichen Colonnen durchsetzt. Bei directem Zusatze des Fermentes (Myrosin besonders) zu Froschblut traten Schrumpfungerscheinungen an den rothen Blutkörperchen auf, indem statt der homogenen gelben Färbung des Protoplasmas abwechselnd gefärbte und ungefärbte Segmente sichtbar wurden; andere verloren ihr Hämoglobin und wurden zu Schatten. Deutlich traten diese Erscheinungen etwa $\frac{1}{2}$ Stunde nach dem Fermentzusatze ein.

VII. Aenderung der Gerinnungstendenz des Blutes.

Wir haben bisher mehrfach die Fermente als Blutkörperchengifte kennen gelernt. Wie in neuester Zeit nachgewiesen¹⁾ ist, giebt es zahlreiche Blutgifte, die zu intravitalen Gerinnungen in den Gefäßen führen. Für unsere Fermente schien eine solche Wirkung um so wahrscheinlicher, als für einige thierische Fermente — Pancreatin und Pepsin, insbesondere aber für das Fibrinferment κατ' ἐξοχήν derartige Gerinnungen längst bekannt sind. Dass unsere Fermente in der That Thrombosen und Infarcte hervorbringen, haben wir bereits oben nachgewiesen. So plötzliche und ausgedehnte Gerinnungen, wie durch Injection von Fibrinferment, treten allerdings nicht auf; nur Myrosin rief bei intravenöser Injection an Kaninchen plötzliche Gerinnung hervor, die zu Krämpfen, Dyspnoe und Exitus letalis führten. Beim Hunde waren derartige foudroyante Wirkungen desselben Fermentes nicht zu beobachten. Bei den übrigen Fermenten zeigte sich das Auftreten von Gerinnungen an Kaninchen etwa $\frac{1}{2}$ Stunde

¹⁾ Eine vollständige Angabe der einschlägigen Literatur bringt die Arbeit von O. Silbermann. Dieses Archiv Bd. 119. S. 522.

nach der intravenösen Injection grösserer Dosen; bei subcutaner Injection eben Fieber machender Dosen (vergl. oben) waren Verlegungen meist erst nach 12—24 Stunden nachweisbar. Stets traten dieselben zuerst in der Lunge auf, später auch im ganzen Darmtractus. Zu dieser Zeit liess sich auch eine deutliche Verminderung der Zahl der weissen Blutkörperchen nachweisen. Die Zählung¹⁾ ergab in einem Versuche 8940 weisse Blutkörperchen in 1 ccm auf der Höhe der Vergiftung, 14740 dagegen beim normalen Thiere (Kaninchen), also eine Abnahme derselben um etwa 38 pCt. Das Blut solcher Thiere gerann weit schneller, als in der Norm. Es erschien interessant nachzusehen, ob zu dieser Zeit etwa Fibrinferment sich reichlich im Blute fände. Es wurde einmal dem normalen Thiere, dann auf der Höhe der Vergiftung (3 bis 4 Stunden nach der Injection) gleiche Mengen Blut direct aus der Ader in Alcohol abs. aufgefangen, nach mehrtägigem Stehen der Alcohol abgegossen, der Rückstand filtrirt, getrocknet und dann mit destillirtem Wasser extrahirt. Die Extracte wurden nun auf ihren Gehalt an Fibrinferment geprüft. Dabei verfuhr ich nach der von Edelberg²⁾ angegebenen Methode: Salzplasma³⁾ wird in 7 Theilen Wasser gelöst, wird ein Theil dieser Lösung, sieben Theile Wasser und ein Theil Fibrinferment zusammengebracht, so tritt binnen Kurzem Gerinnung ein. Dem entsprechend wurde zu 8 Theilen des zu prüfenden Wasserextractes ein Theil der Salzplasmalösung (1 : 7 Aq. dest.) gesetzt — gewöhnlich 16 Tropfen vom Wasserextract und zwei Tropfen der Salzplasmalösung — und etwaige Gerinnung abgewartet. Während die Wasserextracte des normalen Blutes erst nach mehreren Stunden Gerinnung hervorriefen, trat bei denen des Fermentblutes bereits nach wenigen Minuten deutliche Gerinnung ein. Es erwies sich demnach das nach Injection unserer Fermente gewonnene Blut als abnorm fibrinfermenthaltig. Demnach schien es, als ob unsere Fermente die Gerinnungstendenz

¹⁾ Es wurden jedesmal 30 bis 40 Gesichtsfelder durchgezählt, selbstverständlich unter wiederholter Neufüllung der Zählkammer; obige Zahlen sind Durchschnittswerthe der so gewonnenen Ziffern.

²⁾ Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie. Bd. XII.

³⁾ Salzplasma sowohl wie Fibrinferment verdankt unser Institut der Güte des Herrn Prof. A. Schmidt in Dorpat.

des Blutes zu steigern vermöchten. Es war deshalb nachzusehen, ob dies bei directem Zusatze der Fermente zu frisch aus der Ader gelassenem Blute der Fall sei.

Um dies zu entscheiden, wurde folgendermaassen verfahren: Es wurden in gleich grosse Schälchen je 6 Tropfen der verschiedenen Fermentlösungen gebracht. Die Fermente wurden in 0,6procentigen ClNa-Lösungen gelöst (und zwar 5pCt.), um einen etwaigen Einfluss des destillirten Wassers an sich auf die Blutgerinnung auszuschliessen. Zu diesen Lösungen (bei Emulsin war es nur eine Suspension!) wurden direct aus der Ader 2 ccm Blut gelassen und zwar mit möglichster Geschwindigkeit; den Anfang und das Ende der Versuchsreihe bildeten Schälchen, welche je 6 Tropfen einer reinen 0,6procentigen ClNa-Lösung enthielten, um als Controlen für die normale Gerinnungszeit und die durch die Versuchsanordnung, nemlich durch die Zeitunterschiede bedingte Verzögerung der Gerinnungszeit zu dienen.

Versuchsprotocoll.

8. Januar 1890. Einem Hunde werden 12 Uhr 34 Min. aus der Carotis mehrere Blutproben rasch hinter einander entnommen und zwar sofort in bereit gehaltenen Schälchen aufgefangen.

Zeit der Blutentnahme:	1.	2.	3.	4.	5.
12 Uhr 34 Min.	0,6 pCt. ClNa.	Invertin.	Myrosin.	Chymosin.	0,6 pCt. ClNa.

(Zwischen der Entnahme von „1“ und „5“ vergingen nur 10 Secunden.)

Gerinnung:

12 Uhr 39 Min.	eben,	keine,	keine,	eben,	eben.
12 - 40 -	deutlich,	keine,	keine,	deutlich,	deutlich.
12 - 41 -	sicher,	eben,	eben,	sicher,	sicher.
12 - 42 -	weich gallertig,	deutlich,	deutlich,	gallertig,	gallertig.
12 - 48 -	fest geronnen,	Gallerte,	Gallerte,	fest geronnen.	
1 - — -	dito,	locker geronnen,		dito.	

24. Januar 1890. Analoger Versuch am Kaninchen.

12 Uhr 40 Min. Blutentnahme.

Gerinnung:	1.	2.	3.	4.	5.
	0,6 pCt. ClNa.	Invertin.	Emulsin.	Myrosin.	0,6 pCt. ClNa.
12 Uhr 55 Min.	deutlich,	keine,	keine,	keine,	eben.
1 - 10 -	fest geronnen,	keine,	keine,	keine,	fest.
1 - 30 -	fest,	fest,	fest,	fest,	fest.

Aus diesen Versuchen geht hervor, dass die Fermente die Eigenschaft besitzen, zu frisch entleertem Blute zugesetzt, die Gerinnung desselben zu verzögern. Eine auffallende Ausnahme

macht in dieser Beziehung das Chymosin, welches ja, wie wir oben erwähnten, leicht durch im Blute enthaltene Stoffe zerstört wird. Hiernach konnte man glauben, dass bei den anderen Fermenten etwas Analoges vor sich gehe, indem vielleicht erst dann Gerinnung des entnommenen Blutes eintrete, wenn das zugesetzte Ferment zerstört sei, und es war denkbar, der Gegensatz zum Chymosin beruhe darauf, dass die übrigen Fermente schwerer und langsamer zerstört würden. War dies richtig, so hätte nach vollendeter Gerinnung das in eben zureichender Menge zugesetzte Ferment seine Wirksamkeit verloren haben müssen; indess liess sich in Versuchen, die zur Prüfung dieses Gedankens angestellt wurden, nicht einmal eine Schwächung desselben nachweisen. Die Veränderungen also, auf denen die Verzögerung der Gerinnung des Blutes beruhen sind nur zeitweilige, und das Eingreifen der Fermente in den bei der Gerinnung sich abwickelnden chemischen Vorgang wird nicht bedingt durch eine gleichzeitige Schwächung der Fermente; also auch hier wirken die Fermente, ohne in ihrer molecularen Structur Veränderungen zu erleiden.

Nunmehr lag es nahe nachzusehen, ob den Fermenten eine analoge Wirkung nicht auch innerhalb des Organismus zukäme, d. h. ob sie dem Organismus einverleibt, die Gerinnungstendenz des Blutes zunächst zu verringern vermögen. Von einigen Fermenten ist eine derartige Eigenschaft bereits nachgewiesen. Albertoni¹⁾ fand, dass Pancreatin und Pepsin die Eigenschaft haben, Hunden intravenös injicirt, Ungerinnbarkeit des Blutes hervorzubringen. Ein gleiches fand Salvioli²⁾ bei Injection von Diastase. Ich stellte diesbezügliche Versuche mit Invertin und Myrosin an.

8. Februar 1890. Ein Hund, 6 kg Gewicht, wird aufgespannt.

Eine Blutprobe ist nach 8 Minuten fest geronnen.

11 Uhr 40 Min. Injection von 10 ccm einer 5procentigen Invertinlösung langsam in die rechte Vena jugularis.

11 - 41 - (am Schluss der Injection) Blutprobe entnommen; sie gerinnt nicht.

12 - 40 - nochmals.

1 - 45 - wiederum.

Sämmtliche Blutproben waren am nächsten Tage noch flüssig, gerinnen indess auf Zusatz von Fibrinferment.

¹⁾ Maly, Jahresberichte. 8; und Centralbl. d. med. Wissensch. 1878. No. 36.

²⁾ Centralbl. d. med. Wissensch. 1885. No. 51.

Bei intravenöser Injection von Myrosin blieb das der Ader entnommene Blut mehrere Stunden flüssig; dann bildeten sich lockere Gerinnsel. Wurden nur kleine Mengen Invertferment injicirt, so liess sich nur eine Gerinnungsverzögerung am entnommenen Blute nachweisen.

Soweit bisher durch intravenöse Injection gewisser Stoffe Gerinnungsunfähigkeit des Blutes hervorgebracht worden ist, so wird diese stets, mit Ausnahme des Blutegelextractes, als eine nur dem Hundeblute eigenthümliche Veränderung angegeben. Die im Obigen mitgetheilten Versuche mit Kaninchenblut, welches bei Zusatz von Ferment eine merkliche Verzögerung der Gerinnung zeigt, sich also hierin ganz analog dem Hundeblut verhält, forderten dazu auf nachzusehen, ob nicht auch beim Kaninchen durch intravenöse Injection des Fermentes etwas Aehnliches wie beim Hunde eintrete. Beim ersten Versuche, der in dieser Richtung angestellt wurde, erhielten wir weder kurz nach der Injection noch später eine Verzögerung der Gerinnung; es machte sich im Gegentheil recht bald eine Beschleunigung der Gerinnung geltend. Dies liess vermuthen, dass beim Kaninchen die Zeit der Gerinnungsverzögerung eine unverhältnissmässig kurze sei und deshalb leicht zu übersehen; es wurden daher in späteren Versuchen, das erste Mal schon während der Injection, und dann in möglichst kurzen Zwischenräumen ¹⁾ Blutproben entnommen und deren Gerinnung beobachtet.

21. Januar 1890. Normales Kaninchen.

Blutentnahme	Beginn der Gerinnung	Gallerte	Fest geronnen
1 Uhr 32 Min.	nach: 13 Min.	18 Min.	30 Min.
2 - 13 -	intravenöse Injection von 20 cem 5procentiger Invertinlösung; Ende 2 Uhr 15 Min.		
2 - 14 -	nach: 27 Min.	34 Min.	61 Min.
2 - 16 -	- 12 -	24 -	34 -
2 - 19 -	- 3 -	4 -	7 -
2 - 28 -	- 15 -	37 -	47 -
2 - 40 -	- 15 -	36 -	46 -
3 - 8 -	- 15 -	50 -	58 -

¹⁾ Vor jeder Blutentnahme wurde eine reine Canüle eingeführt, damit etwaige Aenderungen in der Gerinnungszeit nicht bedingt würden durch in der Canüle befindliche Gerinnsel.

12. Februar 1890. Normales Kaninchen.

Blutentnahme	Beginn der Gerinnung	Gallerte	Fest geronnen
10 Uhr 18 Min.	nach: 3 Min.	12 Min.	18 Min.
10 - 49 -	Injection von 20 ccm 5procentiger Lösung von Myrosin, Injection beendet 10 Uhr 51 Min.		
10 - 50 -	nach: 4 Min.	30 Min.	50 Min.
10 - 51 -	- 9 -	39 -	59 -
10 - 54 -	- 9 -	34 -	69 -
10 - 57 -	- 48 -	65 -	183 -
11 - 7 -	- 12 -	53 -	98 -
11 - 17 -	- 3 -	13 -	26 -
11 - 27 -	- 43 -	63 -	73 -

Aus beiden Versuchen geht übereinstimmend hervor, dass es in der That (während der Injection oder bald darauf) eine Phase giebt (vergl. die fettgedruckten Zahlen), in welcher das Blut eine beträchtlich verminderte Gerinnungstendenz besitzt; bald folgt ihr eine Zeit gesteigerter (oder normaler) Gerinnbarkeit¹⁾. Diese Phasen folgen so schnell auf einander, dass sie dem Beobachter leicht entgehen können. Stets trat auch bei Kaninchen zuerst die Phase der Schwergerinnbarkeit auf; sie ist also das Primäre²⁾.

VII. Specielle Untersuchung der Ursache der durch die Fermente hervorgebrachten Aenderung der Gerinnungstendenz des Blutes.

Es fragte sich nunmehr, worauf die Ungerinnbarkeit des Hundeblutes beruhe; offenbar ist das Blut arm an Fibrinferment, da es ja (siehe Versuch vom 8. Februar 1890) auf Zusatz von Fibrinferment gerinnt. In der That erwiesen sich Wasserextracte von derartigem Blute absolut unwirksam auf Salzplasma. Nun konnte man glauben, dass das Blut deshalb fibrinfermentarm sei, weil bereits grössere Gerinnungsvorgänge sich abgespielt

¹⁾ Höchst auffallend ist beim Versuch „II“ das nochmalige Auftreten verminderter Gerinnbarkeit (11 Uhr 27 Min.), wovon übrigens auch in „I“ eine Andeutung vorhanden.

²⁾ Mehrmals überzeugte ich mich davon, dass, selbst wenn Kaninchen in Folge der injicirten Fermentlösung (Myrosin) binnen Kurzem unter Entwicklung von Thrombosen zu Grunde gingen, das während der Injection der Carotis entnommene Blut etwa $\frac{1}{2}$ Stunde lang nicht gerann! Also auch hier ist die Verzögerung der Gerinnung das Primäre!

hätten. So unwahrscheinlich eine derartige Annahme war — es hätte ja dann das primäre eine Uebergerinnbarkeit sein müssen! — wurde, um jeden Zweifel auszuschliessen, bei einem Hunde in der Zeit der Ungerinnbarkeit eine Selbstfärbung vorgenommen; dabei stellte sich heraus, dass nirgends auch nur die geringfügigsten Verlegungen nachweisbar waren.

Die Ungerinnbarkeit des Blutes nach Fermentinjection kann nur darauf beruhen, dass irgend eine chemische Veränderung unter der Wirkung des Fermentes im Blute eingetreten ist. Bei der durch Injection von Eiterzellen erzeugten Gerinnungsunfähigkeit des Blutes hat das Plasma, wie Groth¹⁾ gezeigt hat, die Fähigkeit eingebüsst, das Protoplasma der Leukocyten unter Entwicklung von Fibrinferment zu zerlegen, während es dagegen noch die Fähigkeit besitzt, auf Zusatz von Fibrinferment zu gerinnen. Zu entscheiden, ob etwas Aehnliches der Ungerinnbarkeit unseres Fermentblutes zu Grunde liegt, bleibe weiterer Forschung vorbehalten. Jedenfalls entspricht unser Fermentblut in anderen Beziehungen jenem durch Injection von Eiterzellen erzeugten, allerdings aber mit der wesentlichen Unterscheidung, dass bei letzterem der Ungerinnbarkeit eine kurz dauernde Uebergerinnbarkeit voranging. Beide indess gerinnen auf Zusatz von Fibrinferment. Acceptirt man obige Auffassung für das Fermentblut, so muss es höchst auffallend erscheinen, dass gerade das Plasma der sonst widerstandsfähigeren Hunde unter den Fermenten leidet, während das des sonst weniger widerstandsfähigen Kaninchenblutes (siehe oben die Wirkung auf die Erythrocyten beider Species) nur ganz vorübergehend geschwächt würde.

Albertoni ist geneigt, die Wirkung des Pancreatin und Pepsin im Blute als eine wirkliche Verdauung aufzufassen, und erreicht dadurch den Anschluss an die von Schmidt-Mülheim²⁾ entdeckte Ungerinnbarkeit nach Peptoninjection. Jedenfalls aber ist die Vorstellung von Albertoni nunmehr fallen zu lassen, da es sich einerseits als Eigenthümlichkeit aller hydrolytischen Fermente herausgestellt hat, jene Blutveränderung, wenn auch verschieden in der Intensität, zu bewirken, andererseits aber

¹⁾ Ueber die Schicksale der farblosen Elemente im lebenden Blute. Inaug.-Diss. Dorpat 1885.

²⁾ Du Bois-Reymond's Archiv. 1880.

unter den pflanzlichen Fermenten nur der Diastase eine gleichzeitig peptonisirende Wirkung zukommt. Auch liegt darin ein beachtenswerther Unterschied zwischen dem „Peptonblute“ und dem „Fermentblute“ des Hundes, dass ersteres, wie Fano¹⁾ gezeigt hat, Kaninchen injicirt, auch bei diesen Ungerinnbarkeit des Blutes hervorbringt, während das Fermentblut nach meinen Versuchen diese Veränderung beim Kaninchen nicht entfaltet. Beim Peptonblute ist es nicht das Pepton selber, welches jene Wirkung entfaltet, sondern ein erst im Hundeblute sich entwickelnder Stoff (Fano), — ob ein Ferment, bleibe dahingestellt —, der dann das Kaninchenblut in gleicher Weise zu verändern vermag, beim „gerinnungsunfähigen Fermentblute“ des Hundes ist es wohl das eingeführte Ferment selbst, welches die Ungerinnbarkeit bedingt, derartiges Ferment-Hundeblut konnte beim Kaninchen nicht dieselbe Blutveränderung hervorbringen, da es selbst in 20 cem zu wenig Ferment enthält, als nothwendig ist, um beim Kaninchen eine, wie wir oben sahen, nennenswerthe Gerinnungsverzögerung zu bewirken.

Der Zeit der Ungerinnbarkeit des Blutes folgte auch beim Hunde — aber erst nach einigen Stunden — eine Zeit, in der das Blut wieder, wenn auch langsam gerann; dann tritt eine Zeit beschleunigter Gerinnbarkeit ein. Dies ist die Zeit, in der auch der Fibrinfermentgehalt des Blutes vermehrt ist, und sich Thrombosen entwickeln.

VIII. Beziehungen des Fiebers zu den beobachteten Blutveränderungen.

Bestehen irgend welche Beziehungen zwischen dem Fieber einerseits, der Ungerinnbarkeit bzw. Uebergerinnbarkeit des Blutes andererseits? Eine unmittelbare Abhängigkeit des Fiebers von dem einen oder anderen der genannten beiden Zustände des Blutes ist natürlich nicht zu statuiren, da das Fieber bei beiden und beim Uebergang des einen in den anderen Zustand besteht. Vollständige Ungerinnbarkeit des Blutes erzielten wir bei Hunden, wie oben gezeigt, durch intravenöse Injection des Fermentes. Bei folgendem Versuche wurde genau der Verlauf des Fiebers beachtet:

¹⁾ Du Bois-Reymond's Archiv. 1881.

20. Januar 1890. Ein Hund, Gewicht 6 kg; Temperatur im Rectum 38,5°, wird aufgespannt und gut bedeckt.

1 Uhr 40 Min. Blutprobe entnommen, ist nach 8½ Min. fest geronnen.

1 - 56 - Temperatur im Rectum 38,5°.

1 - 58 - Intravenöse Injection von 10 ccm 5procentiger Invertinlösung.

1 - 59 - Blutprobe entnommen, bleibt flüssig.

2 - 28 - Temperatur im Rectum 38,7°.

2 - 30 - Blutprobe entnommen, bleibt flüssig.

Jetzt wird der Hund losgebunden; starkes Zittern.

3 - — - Temperatur im Rectum 39,0°.

3 - 30 - - - - 39,7°.

4 - 50 - - - - 40,2°.

Der Hund wird nochmals aufgebunden; 5° Blutentnahme; das Blut ist nach 4½ Min. geronnen.

In diesem Versuche begann also das Fieber erst ½ Stunde nach der Vergiftung des Thieres, die Blutveränderung dagegen trat sofort ein. Andererseits bestand das Fieber fort, als bereits Uebergerinnbarkeit vorhanden war. Fieber ferner wurde regelmässig nach subcutaner Injection der Fermente beobachtet; aber es war bisher noch nicht ermittelt, ob auch bei dieser Applicationsweise Ungerinnbarkeit eintrete.

8. Februar 1890. Hund, Temperatur im Rectum 39,1°, wird 11 Uhr 20 Min. aufgespannt und warm bedeckt. Nach den Vorbereitungen des Versuches Temperatur im Rectum 39,1°.

Gerinnung: eben, deutlich, sicher, gallerte, fest.

11 Uhr 45 Min. Blutentn. nach: 3 Min. 5 Min. 8 Min. 11 Min. 15 Min.

11 - 48 - Injection von 10 ccm 5procentiger Invertlösung subcutan.

12 - 1 - Blutentn. nach: 3 Min. 4 Min. 6 Min. 9 Min. 12 Min.

12 - 15 - - - 3 - 5 - 8 - 11 - 14 -

12 - 31 - (Temp. 39,4°) 4 - 7 - 10 - 16 - 20 -

1 - — - - - 4 - 6 - 8 - 16 - 20 -

1 - 30 - (Temp. 39,6°) 4 - 8 - 9 - 12 - 15 -

2 - 30 - (Temp. 39,8°) 3 - 4 - 5 - 8 - 12 -

2 - 40 - - - 3 - 4 - 6 - 8 - 10 -

Also 45 Minuten nach der subcutanen Injection beginnt die Temperatur zu steigen; zu dieser Zeit tritt auch eine geringe Verlangsamung der Gerinnung des Blutes ein, die aber nur kurze Zeit anhält. Das Fieber ist in dauerndem Steigen begriffen (offenbar nur wegen der Fesselung des Thieres gering).

Bei Kaninchen wurde selbst bei intravenöser Injection der Fermente nur vorübergehend Schwergerinnbarkeit des Blutes

beobachtet, keine vollständige Ungerinnbarkeit; gleichwohl trat auch hier Fieber auf. Die vollständige Ungerinnbarkeit des Blutes ist also nicht nothwendige Voraussetzung für den Eintritt des Fiebers. Aber unzweifelhaft sind die Blutveränderungen, welche bis zu Ungerinnbarkeit des Blutes führen können, und das Fieber coordinirte Folgen gleicher Ursache. Das Fieber freilich verräth sich uns erst etwa $\frac{1}{2}$ Stunde später durch die messbare Temperatursteigerung als solches, besteht aber natürlich in seinem Wesen bereits nach der Injection des Fermentes. Denn ehe der in Folge der Fermentvergiftung auf eine höhere Temperatur eingestellte Organismus diese wirklich erreicht, vergeht immerhin eine gewisse Zeit! Analog liegt die Sache bei der Beziehung des Fiebers zur Uebergerinnbarkeit des Blutes und Thrombosenbildung. Wie wir oben nachwiesen, geht der durch unsere Fermente erzeugten Ungerinnbarkeit des Blutes keine Uebergerinnbarkeit voraus; auch liegen der Ungerinnbarkeit des Blutes keine intravitalen Gerinnungsvorgänge zu Grunde. Selbst auf der Höhe des Fiebers (3—8 Stunden nach der Injection) liessen sich bei Hunden Thrombosen durch die Färbungsmethode nicht nachweisen. Demnach ist das Entstehen des Fiebers nicht in Abhängigkeit zu bringen von — selbst kurz vorübergegangenen — Vorgängen der Uebergerinnbarkeit des Blutes und der Bildung von Thromben. Erst auf der Höhe des Fiebers macht sich eine grössere Gerinnungstendenz und Fibrinfermentreichthum des Blutes geltend, wie wir durch die Wirksamkeit der zu dieser Zeit bereiteten Wasserextracte auf Salzplasma bestätigen konnten. Zu Thrombosen kam es meist nach Dosen, die Fieber und gesteigerte Gerinnbarkeit, sowie Fibrinfermentreichthum erzeugten, bei Hunden überhaupt nicht. Auch die Uebergerinnbarkeit und der Fibrinfermentreichthum des Blutes ist demnach nicht unmittelbare Ursache des Fiebers, sondern wie dieses, die Folge einer höheren Ursache.

Dass das Fibrinferment als solches für unser Fieber nicht in irgendwie ausschlaggebender Weise in Betracht kommt, geht aus Folgendem hervor:

Wir haben gesehen, dass das gerinnungsunfähige „Fermentblut“ gleichzeitig frei von Fibrinferment ist, indem sich Wasserextracte desselben auf Salzplasma absolut unwirksam erweisen.

Trotzdem besteht hier Fieber. Wir haben zur Sicherung der in Rede stehenden Unabhängigkeit des Fiebers von etwaigem Fibrinfermentgehalt des Blutes auch Bestimmungen des Fibrinfermentgehaltes an Thieren gemacht, welche nach subcutaner Injection unserer Fermente fieberten und sich im Stadium der verminderten oder unveränderten Blutgerinnbarkeit befanden. So unwahrscheinlich hier ein vermehrter Fibrinfermentgehalt war, nachdem bei intravenöser Injection der Fermente neben vollständiger Ungerinnbarkeit des Blutes Abwesenheit von Fibrinferment erwiesen war, so musste dies doch unmittelbar festgestellt werden. Es wurde daher nach der subcutanen Injection des Fermentes im ersten Anstieg des Fiebers Blut entnommen und Wasserextracte bereitet; diese erwiesen sich stets als frei von Fibrinferment. Auch bei Kaninchen zeigten sich nach subcutaner Injection die zu jener Zeit entnommenen Blutproben stets als noch frei von Fibrinferment, vorausgesetzt, dass sehr kleine, eben Fieber machende Dosen zur Anwendung kamen; denn wie wir oben zeigten, kommt es beim Kaninchen relativ schnell zu einer Uebergerinnbarkeit hervorbringenden Entwicklung von Fibrinferment. Bei Hunden trat Fibrinferment erst zu einer Zeit auf, wo sich bereits Thrombosen entwickeln; das Fieber aber steigt bereits 1 Stunde nach der subcutanen Injection der Fermente. Demnach kann das Fieber nicht bedingt sein durch sich entwickelndes Fibrinferment.

IX. Die centralen Wirkungen der Fermente.

Hiernach bleibt nur übrig, das Fieber als eine directere, wenn auch keineswegs directe Wirkung der eingeführten Fermente aufzufassen, bezw. als Reaction des Organismus auf das feindliche Agens. Welcher Mechanismus hierbei zu Grunde liegt, bleibt fraglich; wahrscheinlich ist eine centrale Wirkung der Fermente, d. h. eine vielleicht indirecte, nemlich durch Fermentationsproducte entfaltete Wirkung auf die die Wärme-Einstellung bestimmenden Centren (siehe oben am Schluss des Absatzes IV).

Von primären Nervenwirkungen war beim Warmblüter bei den von mir angewandten Dosen nichts Sicheres zu beobachten. Die früher angegebenen Symptome von comatösem Zustande,

Muskelzittern, Dyspnoe, Erbrechen traten meist erst sub finem vitae als offenbar secundäre Wirkungen ein. Weitere diesbezügliche Versuche stellte ich am Kaltblüter an. Dosen bis 0,1 g waren bei mittelgrossen Fröschen, in die Lymphsäcke gespritzt, ganz unwirksam, während solche Dosen bereits für ein Kaninchen tödtlich sind. Erst bei 0,5 g Myrosin und Invertin traten besondere primäre Erscheinungen ein: Das Thier zeigte völlige Lähmung; dieselbe erwies sich als central; die Peripherie war normal erregbar.

X. Schicksale der Fermente im Organismus.

Berücksichtigt man die mannichfaltigen chemischen Veränderungen, welche die Fermente, wie wir oben zeigten, im Organismus hervorbringen, so ist allerdings die Vorstellung nicht von der Hand zu weisen, dass es vielleicht nicht die Fermente selbst, sondern unter ihrem Einflusse sich bildende Stoffe sind, welche die oben auseinander gesetzten Wirkungen äussern. Wahrscheinlich ist, dass die Fermente auch innerhalb des Organismus wirken, ohne in ihrer chemischen Structur sich zu ändern, wie wir das für die Vorgänge ausserhalb des Körpers nachwiesen. Dass andererseits irgend eine Aenderung mit den Fermenten im Organismus vor sich geht, dafür spricht einigermaassen die Thatsache, dass die Ungerinnbarkeit des Blutes nur ein vorübergehendes Phänomen ist; freilich brauchte die ihr folgende Uebergerinnbarkeit nicht Zeichen des Verschwindens der Fermente sein und könnte somit auch andere Gründe haben. Denkbar ist es aber, dass der Organismus die Fähigkeit besitzt, ebenso wie des Fibrinfermentes (Al. Schmidt), sich auch der anderen Fermente zu entledigen. In wie weit dies der Fall ist, kann vor der Hand noch nicht beantwortet werden, da über die Ausscheidungsverhältnisse der Fermente noch zu wenig bekannt ist. Nach Külz¹⁾ gehen die aus dem Darm resorbirten Fermente sehr rasch (unverändert) in den Harn über. Auch Grützner und seine Schüler konnten die meisten normal im Körper vorkommenden Fermente im Harn nachweisen. Indess verhalten sich die pflanzlichen Fermente nicht durchweg gleich den ent-

¹⁾ Pflüger's Archiv. XXIV. S. 97.

sprechenden thierischen; erstere erweisen sich als widerstandsfähiger gegen die Einwirkung der Wärme: Paschutin¹⁾ giebt an, dass beim diastatischen Ferment des Speichels, dem Ptyalin, schon eine zweistündige Einwirkung einer Temperatur von 40° ausreicht, um es in seiner Wirksamkeit zu schwächen; das pflanzliche dagegen erfährt erst bei 50° eine Schwächung, also unter Bedingungen, wie sie im Organismus niemals vorkommen. Darf man der Dauer des Fiebers als eines durch die Fermentwirkung bedingten Symptoms eine Bedeutung beimessen, so scheinen die pflanzlichen Fermente in der That langsamer vom Organismus eliminirt zu werden als die thierischen, da wir bei ersteren eine bedeutend längere Dauer des Fiebers beobachteten, besonders bei den im Organismus normal nicht vorkommenden, wie Emulsin, wurde Tage lang Fieber beobachtet, wohl ein Zeichen dafür, dass der Organismus nur schwer sich ihrer zu entledigen vermag. Nach den Untersuchungen von Béchamp und Baltus²⁾ war von der intravenös injicirten Diastase immer nur ein Theil (in einem Versuche von 7 g nur 3,5 g) wiederzufinden; Aehnliches wollen sie für Pancreatin gefunden haben. Hiernach würde ein Theil mit dem Harn nicht ausgeschieden; es bleibt demnach zu erwägen, ob dem Organismus etwa noch andere Wege der Ausscheidung zu Gebote stehen. Vielleicht ist an eine theilweise Ausscheidung durch den Darmkanal³⁾ zu denken, da wir gerade hier constant die hochgradigsten Veränderungen constatiren konnten. Diese Frage zur Entscheidung zu bringen, bleibe weiteren Untersuchungen vorbehalten.

¹⁾ Archiv für Physiologie. 71. S. 351.

²⁾ Comptes rendus. 90. p. 373 et 539.

³⁾ Für einige Stoffe ist eine derartige Function des Darmkanals bereits nachgewiesen.