

XXI.

Untersuchungen über die Toxicität normaler und pathologischer Serumflüssigkeiten.

(Aus dem städtischen Krankenhause Moabit in Berlin, innere Abtheilung
des Herrn Prof. Renvers.)

Von Dr. Albert Albu,
früherem ersten Assistenten.

In seiner unvergänglichen Cellularpathologie sagt unser Altmeister Virchow am Schlusse des Capitels über die Theorie der Dyskrasien nach einer kurzen Besprechung der Veränderungen, welche die anorganischen Blutgifte, wie Arsen- und Cyanwasserstoff, Kohlenoxydgas u. dergl. mehr im Blute hervorrufen:

„Analoge Zustände sind schon früherhin vielfach beobachtet worden im Verlaufe anderer Infectionskrankheiten, z. B. der typhoiden Fieber, wo die Fähigkeit, Sauerstoff aufzunehmen, in dem Maasse abnimmt, als die Krankheit einen schweren acuten Verlauf gewinnt. Mikroskopisch sieht man aber ausser einzelnen melanösen Körperchen fast gar nichts, nur das chemische Experiment und die grobe Wahrnehmung vom blossen Auge zeigen die veränderte Beschaffenheit an. Man kann daher sagen, dass in diesem Gebiete der Toxicämie das Meiste noch zu machen ist. Wir haben mehr Anhaltspunkte als Thatsachen.“

Fast 40 Jahre sind verflossen, seit Virchow diese Worte niederschrieb. Untersuchen wir an der Hand der seitdem fast ins Ungemessene angewachsenen Literatur über dieses Gebiet, welche neue Thatsachen ermittelt worden sind, so müssen wir die betrübende Entdeckung machen, dass unsere Kenntniss über das Wesen jener Blutveränderungen heute nicht wesentlich klarer ist als vor einem Menschenalter. Wohl hat die Histologie des Blutes vor allem durch die bahnbrechenden Arbeiten Ehrlich's eine umfassende Erweiterung erfahren und viel werthvolle Beiträge zum Verständniss mancher Blutkrankheiten geliefert. Aber schon sind in neuester Zeit Zweifel darüber rege geworden, ob

nicht die Formveränderungen der körperlichen Bestandtheile des Blutes nur secundäre Produkte ursächlicher Blutgifte sind, die uns ihrer Natur und ihrer Quelle nach noch unbekannt sind. Die pathologisch-chemische Analyse, welcher die schwierige Aufgabe, dieses Räthsel zu lösen, zufällt, war bisher in der Blutpathologie gerade wenig fruchtbar. Die Ursache dieses Mankos einer sonst so leistungsfähigen Wissenschaft ist zum guten Theil darin zu suchen, dass die exacte Untersuchung des Blutes vom lebenden Menschen in den dazu erforderlichen Mengen sich nur sehr selten ermöglichen lässt, seitdem der Aderlass aus den Pflegstätten medicinischer Wissenschaft, den Kliniken, so gut wie verschwunden ist. Es mangelt deshalb überhaupt noch an einer Methode für die chemische Blutuntersuchung, wie sie nach den Gesichtspunkten der modernen Klinik wünschenswerth erscheint.

Nothwendiger als je muss uns die Feststellung der chemischen Veränderungen, welche in den Geweben und im Blute vor sich gehen, gegenwärtig erscheinen, wo die Entwicklung der Bakteriologie auf dem Punkte angelangt ist, dass man in den Mikroben nicht mehr als die Träger der Infection und die Erreger der primären localen Krankheitsheerde sieht, während die das Wesen der Krankheit ausmachenden Allgemeinerscheinungen von Seiten der inneren Organe auf die chemischen Stoffwechselprodukte der Bakterien zurückgeführt werden, mögen sie nun aus den Zellenleibern dieser Mikroben selbst hervorgehen, oder aus den Gewebsschlacken des Organismus oder schliesslich vielleicht aus beiden Quellen zugleich gebildet werden. Vom klinischen Gesichtspunkte aus thäten wir vielleicht gut daran, manche dieser Infectionskrankheiten überhaupt als Intoxicationen zu bezeichnen, wie z. B. den Tetanus, die Lyssa u. a. m. Die Annahme einer complet gewordenen Intoxication setzt voraus, dass das Gift im Blute kreist. Die Versuche, die Gifte der Bakterien aus den Krankheitsheerden selbst chemisch darzustellen, sind bisher noch nicht weit gediehen. Aus diesem Grunde hat man bisher die Krankheitsgifte hauptsächlich durch die Harnuntersuchung kennen zu lernen sich bemüht. Nur wenig positive Funde von chemisch rein dargestellten Giften dieser Art liegen bisher vor. Ausgiebigere Ausbeute hat scheinbar eine Methode

des qualitativen Nachweises von Krankheitsgiften im Harn geliefert, welche von Bouchard¹⁾ vor einer Reihe von Jahren angegeben worden ist: sie besteht in der Bestimmung der Toxicität des Harns für den Thierkörper bei intravenöser Injection: das Gewicht des Thieres, in Kilogramm ausgedrückt, welches durch die vom Kilogramm Körpergewicht der Versuchsperson in 24 Stunden entleerte Harnmenge getödtet wird, heisst der „urotoxische Coefficient“ des Harns.

Namentlich in Frankreich und in Italien hat diese Methode fast allgemeine Anerkennung gefunden. In Deutschland ist sie indess bisher nur wenig in Aufnahme gekommen. Der Grund dafür ist darin zu sehen, dass diesem diagnostischen Verfahren unzweifelhaft Mängel anhaften, welche ihre Brauchbarkeit und ihren Werth in Frage stellen. Die grosse Verschiedenheit der Harne nach Concentration, Gehalt an Farbstoff, mannichfachen morphologischen und chemischen Bestandtheilen u. dergl. mehr gestattet bei Anwendung dieser Methode keinen exacten Vergleich der Harne unter einander in Bezug auf Gehalt an giftigen Substanzen. Dazu kommt noch ein sehr gewichtiger Einwurf, der gegen das Verfahren zu erheben ist: die plötzliche Ueberfüllung des Blutkreislaufes durch eine im Verhältniss zur Blutmasse des Versuchstieres überaus grosse Flüssigkeitsmenge, welche insbesondere in so kurzer Zeit in den Organismus eingefügt eine sehr beträchtliche Drucksteigerung im Gefässsystem ausüben muss.

Diese letztere hauptsächliche Fehlerquelle ist neben mehreren anderen ausgeschaltet, wenn zum Nachweis toxischer Substanzen im Körper das Blut verwendet wird, in dem sich die Krankheitsgifte in viel stärkerer Concentration und nicht vermisch mit den Ausscheidungsprodukten des Stoffwechsels finden. Dass die Farbstoffe, die in einer Flüssigkeit gelöst sind, auf die Giftigkeit derselben eventuell einen Einfluss ausüben, habe ich bei den Versuchen mit hämoglobinhaltigem Serum mit Sicherheit feststellen können, indem dasselbe sich nicht unbeträchtlich giftiger erwies als hämoglobinfreies Serum aus derselben Quelle und in derselben Menge, so dass ich von der

¹⁾ Leçons sur les autointoxications dans les maladies. Paris 1887.

Verwendung des ersteren in meinen späteren Versuchen ganz Abstand genommen habe. Es ist vielleicht nicht allgemein bekannt, dass es trotz genauer Beobachtung aller technischen Vorbedingungen für die Blutentnahme nicht immer gelingt, das Serum in seiner bernsteingelben Farbe zur Abscheidung zu bringen.

Wie das Blutserum von Thieren, die sich während des Schlachtens energisch wehren, wohl in Folge der starken Muskelcontractionen sich öfters nicht farbstofffrei absetzt, so habe ich es auch wiederholt bei Menschen beobachtet, denen kurz nach einem urämischen oder epileptischen Anfall Blut entnommen wurde.

Dass das Blut einer Thierart auf eine andere übertragen giftig wirkt, ist seit langer Zeit bekannt. In der Geschichte der Transfusion, die seit einigen Jahrzehnten aus der Therapie wieder fast vollkommen verschwunden ist, spielen derartige Experimente eine wichtige Rolle. Ich brauche hier nur auf die bekannten Arbeiten von Ponfick, Landois u. A. zu verweisen, in denen sich die nach allen Richtungen hin modificirten Versuche dieser Art mit ihren Ergebnissen und den daraus zu ziehenden Schlussfolgerungen finden. In umgekehrter Richtung bewegen sich die neueren Versuche, die Toxicität des Blutes des Menschen festzustellen. Hier wird menschliches Blut auf Thiere übertragen. Zu beachten ist dabei noch, dass bei Experimenten dieser Art immer nur das Serum des Blutes Verwendung findet.

Die ersten Untersuchungen über die Toxicität des Blutserums von gesunden und kranken Menschen sind im Jahre 1891 von Rummo¹⁾ in Neapel gemacht worden. Er injicirte das Serum Kaninchen intravenös und beobachtete danach eine bunte Reihe von Erscheinungen: Dyspnoe, Mydriasis, Schwäche und Arythmie des Herzens, Erregung, Schwanken, Paresen und Paralysen der Extremitäten, Stupor, tonische Contractionen, epileptiforme Convulsionen, Manège-Bewegungen, Zittern, Verlust des Conjunctival- und Cornealreflexes, allgemeine Erschlaffung und plötzlichen Tod. Im Allgemeinen will Rummo zwei auf ein-

¹⁾ Wiener med. Wochenschr. 1891.

ander folgende Stadien unterscheiden: Excitation und Depression. Eine Injection von 10 ccm normalen Blutserums tödtete ein Kaninchen in 4—5 Minuten. Bei der Section erhob Rummo regelmässig einen absolut negativen Befund, woraus er den Schluss zieht, dass die Wirkung des im Blutserum wirkenden Giftes nach Art der Alkaloide zu denken ist, welche keine sichtbaren anatomischen Veränderungen im Körper hervorrufen. Ja, er sucht sogar die von Ponfick, Landois u. A. früher beschriebenen Organveränderungen nach Injection von fremdartigem Blut auf die Beimengung von Blutkörperchen zurückzuführen, welche in dem von ihm verwendeten Serum fehlten. Vom Blutserum von kranken Menschen hebt Rummo die Steigerung seiner Toxicität bei der Pneumonie, beim Typhus und der Eklampsie hervor, so dass zum Beispiel beim Typhus in der 2. Woche schon $1\frac{1}{2}$ ccm Blutserum ein Kaninchen tödteten.

Wenn wir Untersuchungen, welche mit dem Blutserum verschiedener Thierarten gemacht worden sind, z. B. von Héricourt und Richet¹⁾, neuerdings von O. Weiss²⁾ übergehen, so sind von derartigen Untersuchungen am Menschenblute zunächst diejenigen von Charrin³⁾ zu erwähnen, welcher in drei Fällen das Blutserum von Eklamptischen prüfte und bei intravenöser Injection für Kaninchen eine Toxicität von 21—23 ccm pro Kilogramm Thier fand, während sie nach der Heilung der betreffenden Personen 27 ccm betrug, welch' letztere Dosis Charrin als die des normalen Blutserums anzusehen scheint. Er macht noch über die Natur des Giftes die Angaben: Es werde grösstentheils durch Alkohol gefällt und durch die Wärme verändert in der Weise, dass die Giftigkeit geringer wird.

Wenige Jahre später berichteten Leclainche und Rémond⁴⁾ über ähnliche Untersuchungen, bei welchen sie die Toxicität des normalen Blutserums des Menschen auf 23 ccm pro Kilogramm Kaninchen bestimmten. Die in weiten Grenzen schwankenden Giftigkeitsdosen des Blutserums anderer Thiere interessiren hier nicht. Erwähnt soll aber werden, dass die genannten Autoren als

¹⁾ Compt. rend. de la Société de Biologie. 1890.

²⁾ Pflüger's Archiv für Physiologie. Bd. 65. 1896.

³⁾ Compt. rend. de la Société de la Biologie. 1890.

⁴⁾ Ebendasselbst. 1893.

Dosis der Giftigkeit des (in Wasser?) wieder aufgelösten Blutkuchens 7 ccm fanden, eine Werthbestimmung, die ich für ganz werthlos halte. Sie gaben noch an, dass die Giftigkeit des Serums sowohl von der Schnelligkeit der Injection als namentlich von der Menge des eingespritzten Serums abhängig sei. Die Thiere sterben um so später, je weniger ihnen injicirt wird. Nur bei der Dosis in der angegebenen Höhe sterben die Thiere „unter der Spritze“, d. h. den sofortigen Tod. Nach ihrer Beobachtung ist das Symptomenbild der Vergiftung bei den einzelnen Thierarten und auch anscheinend bei den einzelnen Thieren sehr verschieden. Die Autoren vermögen nicht es klar zu zeichnen.

Chamberlent und Tarnier¹⁾ maassen die Toxicität des Blutserums von Eklamptischen und fanden sie im Durchschnitt dreimal grösser als des normalen, wobei sie für letzteres die Angaben von Rummo (cf. oben) zum Vergleich heranziehen. Die tödtliche Dosis betrug in ihren Versuchen nemlich 3—4 ccm.

Genauere Mittheilungen als die meist allzu kurz gehaltenen Publicationen der französischen Autoren bringt die Arbeit von Ludwig und Savor²⁾. Ihre Untersuchungen erstreckten sich auf die vergleichsweise Prüfung des Harns normaler und eklamptischer Gebärender, sowie des Blutserums eben dieser beiden Gruppen. Ich gehe nur kurz auf die Wiedergabe des Resultats der ersteren Versuchsreihe ein, auf welches die Autoren selbst wegen der grossen Schwankungen der Zahlen, selbst in ein und demselben Krankheitsfalle binnen weniger Tage, nemlich 13,6 bis 77 ccm pro Kilogramm Thier, wenig Gewicht legen. Die Toxicität ist während des Anfalls geringer als nach demselben, weil der Giftstoff erst nach Ablauf des Anfalls aus dem Körper ausgeschieden wird; der Harn der Eklamptischen ist sogar weniger giftig als der normal Gebärender, weil während der Krampfanfälle das krankmachende Gift einschliesslich der giftigen Stoffprodukte des schwangeren Organismus im Körper zurückgehalten wird. Die Toxicität des Harnes normal Gebärender liegt nach den Ergebnissen der Versuche von Ludwig und Savor ungefähr bei 60 ccm, also etwa um 30 ccm niedriger als im nor-

¹⁾ Citirt nach Ludwig und Savor.

²⁾ Monatsschr. für Geburtshülfe. Bd. I. 1895.

malen Harn nach Bouchard — also ein Zeichen dafür, dass im schwangeren Organismus Giftstoffe zurückgehalten werden. Die Toxicität des Blutserums bei Eklamptischen im Krampfanfall und auch in den Pausen zwischen denselben fand sich zwischen 3,3 und 7 ccm pro Kilogramm Thier liegend, im Durchschnitt bei 5—6 ccm, nach den Anfällen meist höher, während sie bei den normal Entbindenden zwischen 8 und 9 ccm lag. Die beiden letzteren Arten der Vergleichsbestimmung sind von Chamberlent und Tarnier gar nicht gemacht worden. Das Verhalten der Toxicität des Blutserums während des Verlaufes der Krankheit ist also ein umgekehrtes wie beim Harn.

Die Einsicht in die sehr exact ausgeführten Untersuchungen der genannten Autoren zeigt, dass die mit dem Serum angestellten sowohl bei normal Gebärenden wie bei Eklamptischen weit zuverlässigere Resultate lieferten und weit sicherere Schlussfolgerungen gestatteten als die mit dem Harn.

Auf dem Wege vom Blut bis zum Harn unterliegen die Giftstoffe noch den mannichfachsten Prozessen, welche sie zweifellos nicht unverändert lassen. Abgesehen von ihrer Verdünnung werden sie auch in ihrer chemischen Natur beeinflusst, ja es ist fraglich, ob die eigentlichen Krankheitsgifte im Harn überhaupt zur Ausscheidung kommen. Es ist die Annahme sehr nahelegend, dass sie auf ihrer Wanderung durch die Gewebe theilweis, vielleicht auch ganz zersetzt werden, wie das bei organischen Substanzen und besonders Giften, die in den Körper eingeführt werden, oft der Fall ist, und deshalb im Harn nur die Endprodukte eines abnormen Stoffwechsels vorliegen, welche natürlich noch Giftigkeit besitzen können. Die chemische Natur der Giftstoffe zu eruiren, bietet vollends der Harn gar keinen Anhaltspunkt dar. Es geht dies mit Sicherheit daraus hervor, dass, wie ich noch weiter unten zu beweisen in der Lage bin, der Giftstoff an die Eiweisskörper des Blutes untrennbar gebunden ist, wahrscheinlich sogar selbst ein eiweissartiger Körper ist, während ein solcher im Harn, sowohl im normalen wie im pathologischen, mag er auch noch so giftig sein, meist fehlt. Es ist aller Grund zu der Annahme vorhanden, dass das Harngift nicht etwa nur eine Verdünnung des Blutgiftes darstellt, sondern überhaupt qualitativ etwas Anderes, im besten Falle

ein Restbestandtheil des ersteren ist. Es erscheint mir deshalb noch gar nicht ausgemacht, wie Ludwig und Savor es für das die Eklampsie erzeugende Gift mit Bestimmtheit annehmen, dass dieses im Blut zurückgehaltene Gift auch „harnfähig“ ist.

Wie dem auch sei, so habe ich, nachdem mir frühere Untersuchungen der Harntoxicität bei pathologischen Zuständen nach Bouchard's Methode keine befriedigenden Resultate gegeben hatten¹⁾, in einer neuen Reihe von Versuchen nur noch Serumprüfungen zur Feststellung der Frage, ob giftige Stoffwechselprodukte im Körper kreisen, verwendet²⁾.

Meine Versuche, einige fünfzig an der Zahl, erstrecken sich auf 36 Kaninchen, zuvor ganz gesunde und sehr lebhaft, meist junge Thiere. Nur wenige Thiere wurden für Versuchszwecke mehrfach benutzt, nachdem sie mehrere Wochen den vorangegangenen Eingriff an ihrem Körper schadlos überstanden hatten. Die Einspritzungen wurden mit einer einzigen Ausnahme, wo ich die Vena jugularis benutzte — eine für diese Versuchszwecke ganz unnöthige Erschwerung der Arbeit —, stets in die Rand-Ohrvene der Kaninchen gemacht, nachdem die Haut zuvor gründlich desinficirt worden war (mit Wasser und Seife, Alkohol und Aether). Trotz der Uebung, welche man bei häufig wiederholten Injectionen dieser Art erlangt, misslingt zuweilen doch eine solche, wenn das Thier nicht ruhig hält. Man durchstösst dann leicht die Wandung der Vene, es kommt zu seröser Durchtränkung des subcutanen Gewebes und im Anschluss daran gelegentlich zu phlegmonöser Entzündung, Gangrän u. dergl. m. Einige Male habe ich deshalb die Injection an der ersten Stelle

1) Man sieht z. B. Krampfanfälle und andere auffällige Symptome bei den Thieren auch nach Einspritzung normalen Harnes, sowie nach sehr wechselnden Mengen Harn auftreten! Cf. meine Monographie: Ueber die Autointoxicationen des Intestinaltractus (Berlin 1895) im Capitel über die Harngifte S. 150 u. f. Neuerdings gelangten auch Gumprecht (Centralbl. für inn. Med. 1897. No. 14) und A. A. Higmans van den Bergh (Diss. inaug. Leiden 1896) zu dem gleichen Urtheil über den Werth der Bouchard'schen Methode der Bestimmung der Harngiftigkeit.

2) Die Untersuchungen sind bereits im Winter 1895/96 gemacht, konnten aber aus äusseren Gründen bisher nicht publicirt werden.

unterbrechen und an einer zweiten, mehr central gelegenen oder auch am anderen Ohr fortsetzen müssen. Ich erwähne diese kleinen Schwierigkeiten der Technik nur, um andere, die etwa die Versuche nachmachen wollen, darauf vorzubereiten. Die Einspritzungen wurden mittelst Koch'scher Ballonspritze oder bequemer mittelst einer 10 ccm haltenden, gut sterilisirten Spritze mit Asbeststempel gemacht. Der Eintritt von Luft in die Vene muss selbstverständlich sorgfältig verhütet werden.

Das Blutserum, welches geprüft wurde, war in der Mehrzahl durch einen Aderlass gewonnen, in wenigen Fällen durch blutige Schröpfköpfe. Das von der desinficirten Haut in einem Erlenmeyer'schen Kolben steril aufgefangene Blut blieb 24 Stunden auf Eis stehen, das abgesetzte bernsteingelbe Serum wurde abgegossen und sofort für den Thierversuch verwendet. Auch nach 24 und 48 Stunden hatte das Serum seine Wirksamkeit noch nicht verloren, die Giftwirkung zeigte sich aber meist nach längerer Aufbewahrung als 36 Stunden vermindert. Deshalb braucht man aber noch nicht mit Rummo anzunehmen, dass die wirksamen Stoffe im Blutserum flüchtiger Natur seien. Es kann vielmehr eine Zersetzung derselben auch ausserhalb des Körpers schnell vor sich gehen. Die mehrmalige Verwendung desselben Serums, welche zum Abschluss einer Versuchsreihe zuweilen wünschenswerth erscheint, wird leider dadurch beeinträchtigt, dass das Serum sehr leicht verunreinigt wird. Jede Trübung des Serums macht es für die Prüfung seiner Toxicität unbrauchbar. Die Beimischung abnormer Bestandtheile, wie z. B. Bakterien, Gerinnsel, Blut u. dergl., beeinträchtigt die Giftigkeitsbestimmung. Ich habe deshalb vor der Verwendung eines Serums mich stets erst zuvor seiner Keimfreiheit durch den Culturversuch versichert. Wo sie nicht vorhanden war — ohne dass zuweilen eine Ursache ersichtlich war — nahm ich von der Verwendung des betreffenden Serums Abstand. Es istnehmlich daran zu denken, dass gelegentlich bei acuten Infectionskrankheiten auch pathogene Bakterien in's Blut übergehen und dadurch auch die Wirkung seines Serums sehr erheblich beeinflusst werden kann.

Zur Prüfung gelangte das Serum mehrerer gesunder Personen, ferner von Kranken mit Pneumonie, Bronchitis

chron. gravis, Epilepsie, Urämie und Sepsis puerperalis.

Indem ich auf die weiter unten folgenden genauen Protocolle der einzelnen Versuche verweise, will ich hier kurz die Resultate besprechen, welche sich aus denselben ergeben haben.

Das Blutserum vom gesunden Menschen wirkt für Kaninchen in einer Dosis von 9,5 bis 11 ccm pro Thier giftig.

Dieses Ergebniss steht in Uebereinstimmung mit den Angaben von Rummo (10 ccm), widerspricht denen der obengenannten französischen Autoren (23—27 ccm). Für die Richtigkeit Rummo's und meiner Versuche spricht die Thatsache, dass Ludwig und Savor eine Toxicität des Blutserums von 8 bis 9 ccm pro Kilogramm Thier bei normalen Gebärenden fanden, deren Organismus mit Stoffwechselprodukten überladen ist, die im physiologischen Zustande fehlen. Der Status graviditatis erklärt die kleine Differenz zur Genüge.

Es erscheint mir bemerkenswerth, dass nach Injection kleinerer Mengen eines normalen Blutserums bei den Versuchsthiere keine Reactionerscheinungen hervortreten. Hat man aber die genannte Höhe der Dosis erreicht, so treten meist ganz unvermittelt, d. h. plötzlich, schnell allgemein werdende Krämpfe ein, die in wenigen Secunden oder Minuten zum Tode führen. Ganz anders ist der Verlauf bei Verwendung von Serum kranker Menschen, welches Thieren injicirt ein charakteristisches Symptomenbild erzeugt, mehr oder weniger lange, ehe der Tod eventuell eintritt.

Besonders hervorgehoben sei noch, dass dem normalen Blutserum jede Einwirkung auf die Nieren und das Blut selbst abgeht, die für pathologische Serumflüssigkeiten in hohem Maasse kennzeichnend ist, und auch sonst häufig bei Uebertragung des Blutes auf fremde Thierarten eintritt.

Durch Controlversuche habe ich zunächst festzustellen versucht, ob an der Giftigkeit des normalen menschlichen Blutserums bei Einspritzung in den Blutkreislauf von Kaninchen etwa der Druck der Flüssigkeitssäule oder deren Menge oder die Temperatur der verwendeten Flüssigkeit die Schuld trägt. Es hat sich bei Verwendung von physiologischer Kochsalzlösung ergeben, dass nach Einspritzung von selbst 30 ccm dieser Flüssigkeit unter mässigem Druck keinerlei Krankheitserscheinungen

entstehen, eben so wenig bei Erwärmung dieser Flüssigkeit bis auf 37 Grad C. und noch etwas darüber oder bei Abkühlung bis auf wenige Grade über 0 Grad C. Auch beim Blutserum trat kein Unterschied hervor, ob es warm oder kalt, langsam oder mässig schnell injicirt wurde. Es muss also eine specifische Eigenschaft des Blutserums sein, welche seine Giftigkeit bedingt.

Welche Bestandtheile des Blutserums können die Ursache der Toxicität sein? Es kommen die Eiweisskörper, die mineralischen Bestandtheile, und gewisse intermediäre Stoffwechselprodukte, wie Xanthinbasen, in Betracht.

Wie schon frühere Autoren, in neuester Zeit namentlich O. Weiss¹⁾, so habe auch ich zunächst die Hauptfrage zu entscheiden versucht, ob der Giftstoff an den Eiweisskörpern haftet oder nicht. Diese Frage lässt sich mit absoluter Sicherheit entscheiden. Zunächst habe ich durch Injection von künstlich hergestellter Eieralbuminlösung, einmal sogar unter Zusatz einer geringen Menge physiologischer Kochsalzlösung mich überzeugt, dass das Eiweiss an sich eine eminente Giftigkeit besitzt, wenn es im freien Zustande im Blute circulirt, insbesondere ruft es eine schwere Hämoglobinurie hervor; noch giftiger wirkten schon in geringer Menge die Peptone. Indessen kann deren Betheiligung bei der giftigen Wirkung des Blutserums von vornherein ausgeschlossen werden, nachdem in neuerer Zeit durch zuverlässige Untersucher sichergestellt ist²⁾, dass im Blut Peptone überhaupt nicht vorkommen. Den directen Beweis dafür aber, dass der Giftkörper des Blutserums am Eiweiss haftet, gewinnt man durch Ausscheidung desselben aus dem Blutserum. Ich habe dies auf verschiedene Weise zu bewirken versucht. Von diesen Verfahren schien mir das zweckmässigste noch die Ausfällung des Eiweisses mit Ammoniumsulfat (gesättigt bei 30 Grad Temperatur), wonach freilich immer noch die Entfernung des Ammoniumsulfats aus dem Filtrat mittelst Dialyse nothwendig wird. Erfolgt letzteres nicht vollkommen, so bewirken schon Spuren von Ammoniumsulfat, die zurückgeblieben sind, eine starke Giftigkeit der eiweissfreien Flüssigkeit. Bei der Ausfällung des Eiweisses durch Kochen

¹⁾ a. a. O.

²⁾ cf. Neumeister, Lehrbuch der physiol. Chemie. 1893.

oder Alkohol ist das Bedenken geltend zu machen, dass dadurch der Giftkörper selbst zerstört werden könnte.

Auf welche Weise man aber auch das eiweissfreie Filtrat des Blutserums gewonnen hat, so zeigt sich doch immer die vollständige Ungiftigkeit desselben.

An den Eiweisskörpern haftet also der Giftstoff des Blutserums. Dennoch sollen wir uns aber hüten, ihn kurzweg als „Toxalbumin“ zu bezeichnen, da mit diesem Wort kein klarer Begriff über die chemische Natur des Giftstoffes verbunden ist.

Der Umstand, dass der Eiweissniederschlag, bezw. das Eiweissgerinnsel den Giftstoff in sich schliesst, könnte noch die Annahme berechtigt erscheinen lassen, dass er nur äusserlich dem Eiweiss anhaftet. Denn es ist bekannt, dass das Eiweiss beim Gerinnen oft andere Substanzen, z. B. Mineralsalze, selbst Alkaloide mit sich niederreisst. Versuche, die ich gemacht habe, um festzustellen, ob sich etwa aus dem Niederschlag eine eingeschlossene andersartige Substanz auskrystallisiren lasse, haben keinen Erfolg gehabt. Indessen will ich in dieser Hinsicht noch kein definitives Urtheil abgeben.

Brieger¹⁾ ist bei seinen Versuchen zur Reindarstellung des Diphtherie- und Tetanusgiftes und ihrer Antitoxine zu der Ueberzeugung gekommen, dass diese Körper keine Eiweisskörper im strengen Sinne sein können, weil den das wirksame Princip enthaltenden Substanzen, die er isoliren konnte, alle sicheren chemischen Kennzeichen der Eiweisskörper fehlten. Aber auf diesem neuesten und schwierigsten Gebiete der analytischen Chemie muss man mit einem abschliessenden Urtheil wohl noch zurückhaltend sein, zumal es nach den bisherigen Untersuchungen sehr fraglich erscheint, ob alle Bakterientoxine in ein und dieselbe chemische Körpergruppe gehören.

Das „Toxalbumin“ ist kein chemisch charakterisirter Körper, ja nicht einmal ein biologisch feststehender. Es bedeutet nichts weiter als ein „giftiger Eiweisskörper“. Der Eiweisskörper kann aber durch die verschiedensten Ursachen giftig, das Toxin in denselben sehr verschiedener Natur sein. Ja, das

¹⁾ Zeitschr. für Hygiene. Bd. XV, XIX und XXI.

circulirende Eiweiss selbst ist giftig. Dafür sprechen die oben erwähnten Therversuche mit Einspritzung von Ovalbumin in die Blutbahn. Ja, man kann O. Weiss nicht widersprechen, wenn er die Eiweisskörper des Blutes selbst, das Serumalbumin und Serumglobulin, als die Träger des Giftes im Blutserum anspricht.

Wenn dem so sein sollte, was nicht unwahrscheinlich ist, so würden sich demnach schon die Stoffwechselvorgänge im normalen Organismus gewissermaassen als eine — Autointoxication darstellen. Das Blut ist allenthalben, besonders aber im venösen Kreislauf beladen mit den giftigen Schlacken des Zellenlebens, mit den Produkten des intermediären Stoffwechsels. Die Entgiftung findet theilweise schon in den Zellen des Gesamtorganismus selbst in Folge der darin vor sich gehenden Oxydationen, Reductionen u. s. w. statt, zum grossen Theil aber auch speciell durch die Leber und die Nieren, welche die Zwischen- bzw. Endprodukte des Stoffwechsels verarbeitet und verändert und in einer sie vollständig ungiftig machenden hochgradigen Verdünnung ausscheiden.

Doch um zum Thema zurückzukehren, so ist zu erwähnen, dass gegen die Annahme, dass die Eiweisskörper selbst die Giftigkeit des Blutserums bedingen können, die Thatsache, wenn auch nicht entscheidend, spricht, die weiter unten noch ausführlich erörtert werden wird, dass die Giftigkeit des Blutserums in pathologischen Zuständen mehr oder minder erheblich vermehrt ist. Wie sollte die Giftigkeit der Eiweisskörper sich steigern können, wenn nicht ein Accidens, ein Giftstoff zu ihnen hinzutritt?

Die Vorstellung Behring's¹⁾, dass die im Blute circulirenden und an den Eiweisskörpern haftenden Gifte, bzw. Gegengifte gar keine chemischen Körper, sondern Naturkräfte nach Art des Magnetismus sind, die von dem Bluteiweiss an sich gezogen werden, liegt ja so weit ab von den exacten Grundanschauungen, die in der medicinischen Forschung, seit mehr als einem Menschenalter gelten, dass es fast geradezu unmöglich wird, sie verstehen zu können.

¹⁾ Congress für innere Medicin. 1897.

Wenn es überhaupt Zweck hat, hier Hypothesen aufzustellen, dann glaube ich, dass sich dann doch mit Hülfe einer Theorie der exacten Chemie noch der Versuch zu einer Erklärung der spontanen Veränderung der Giftigkeit der Bluteiweisskörper darbietet: nemlich in der Annahme einer Polymerisation der Eiweisskörper, der Bildung eines Ortho- oder Paraproductes, einer Hydratation oder deren Gegenstück u. dergl. m. Indess schwankt bei all' solchen Hypothesen der Boden unter den Füßen, so lange die Constitution des Eiweisses noch in tiefes Dunkel gehüllt ist wie zur Zeit.

Ich komme zu der Mittheilung der Ergebnisse meiner Versuche mit Blutserum, das bei krankhaften Zuständen des Körpers entnommen war.

Ich ging bei diesen Versuchen so vor, dass ich zunächst die tödtliche Dosis des betreffenden Serums festzustellen suchte, deren Minimum ich zuweilen erst beim zweiten oder dritten Thierversuch fand, und dann mit der Dosis weiter fallend die Folgeerscheinungen geringerer Toxicität zu studiren suchte. Es gelang mir dadurch des öfteren, ein stufenweis abgestumpftes Symptomenbild der Vergiftung zu erhalten und zu beobachten.

Von der durchschnittlichen Toxicität des normalen Blutserums (10 ccm auf 1000 g Kaninchen) stieg sie in meinen Versuchen bis zum Maximum von 4,9 : 1000. Das betreffende Blut stammte von einem Epileptiker und war sogleich in dem einem schweren Anfall folgenden Zustande tiefer Bewusstlosigkeit entnommen. Wie in anderen Fällen, so zeigte sich auch hier, dass der Tod bei geringerer Dosis oft nur aufgehalten wird — je nach der Schwere des betreffenden Krankheitsfalles und der Differenz der Dosis um einen von Minuten bis zu Tagen schwankenden Zeitraum. Während die kleinen Dosen, deren Wirkung ein Theil der Thiere nach mehr oder weniger langen und schweren Krankheiten überwindet, sich mehr zum Studium der Symptomatologie der Vergiftung eignen, sind die charakteristischen Veränderungen der inneren Organe am prägnantesten nach den schnell tödtlich verlaufenden Vergiftungen ausgeprägt, zuweilen schon nach dem fast momentan erfolgten Tode.

In Bezug auf die tödtliche Dosis waren die einzelnen Resultate folgende:

Blutserum von einer Kranken mit Bronchitis capillaris diffusa chronica, Bronchectasiae multipl., hochgradiger Stauung im Lungenkreislauf, starker Cyanose und heftiger Dyspnoe, also Symptome einer Kohlensäureintoxication: 9 ccm (auf 1000 g Thier) lösen sofort nach der Injection allgemeine unruhige Bewegungen des Thieres aus, denen in der nächsten Minute allgemeine Convulsionen folgen, in denen das Thier vor Ablauf dieser Minute stirbt.

Das ist der Typus der schnell tödtlich verlaufenen Intoxication. Der rapide Verlauf liess Anfangs daran denken, dass zuweilen eine Luftembolie vorgekommen sei. Ich kann sie aber mit Sicherheit als ausgeschlossen betrachten.

Bei der Pneumonie war die niedrigste tödtliche Dosis 5,0 : 1000, bei der Epilepsie, wie schon oben erwähnt, 4,9 : 1000, in einem anderen Fall derselben Krankheit 6,6 : 1000 und zwar führte diese Dosis erst nach zwei Tagen zum Exitus, während 8,2 ccm und darüber auf 1000 sofort tödteten; in einem Falle von Urämie 5,9 auf 1000. Von demselben Serum machten 5,1 ccm das Thier nur vorübergehend schwerkrank; 5,3 ccm am nächsten Tage liessen das Thier vollkommen unbeschädigt. Bei Sepsis puerperalis schliesslich war die erst nach einem Tage tödtende Minimaldosis 6,8 ccm.

Aus diesen Zahlen geht hervor, dass die tödtliche Dosis nicht nur bei den einzelnen Krankheiten verschieden ist, sondern sogar bei ein und derselben Krankheit je nach der Schwere des Falles schwankt. Jedenfalls aber steigert sich die Toxicität des Blutserums bei allen zu einer endogenen Vergiftung führenden Erkrankungen, welches auch deren primäre Ursache sein mag.

Das Ergebniss der Section habe ich in den weiter unten folgenden Protocollen in den einzelnen Fällen angegeben; doch will ich das Bemerkenswertheste und Gemeinsame hier besonders hervorheben, nemlich die punktförmigen, seltener flächenförmigen Blutungen in den inneren Organen und auf den serösen Häuten, die man wohl als Ausdruck einer hämorrhagischen Diathese betrachten kann, die in den Fällen schwerer Vergiftung auch durch die Krankheitserscheinungen an dem lebenden Thier deutlich zur Erkenntniss kommt. Im engsten Zusammenhang mit dieser hämorrhagischen Diathese steht wohl die starke Injection der

Gefässe, die in verschiedenen Graden fast stets vorhanden ist. An den Mesenterialgefässen fällt sie besonders in die Augen.

Die mikroskopische Untersuchung der Organe, bei der mich Herr Dr. Kanter in liebenswürdiger Weise unterstützte, konnte nicht in allen Fällen durchgeführt werden; das erwies sich auch nicht als nothwendig, nachdem sich in den untersuchten Fällen ein ziemlich einheitlicher Befund ergeben hatte.

Ich gebe hier nur einige Beispiele der Veränderungen an den Nieren, welche die markantesten sind:

Kaninchen No. XXVIII (s. weiter unten) hat 8 ccm Serum vom Blute einer Epileptischen injicirt erhalten, stirbt nach etwa 40—48 Stunden.

Niere: Die meisten Glomerulus-Kapseln zeigen eine starke kleinzellige Infiltration, andere sind von dichten, mit Blutfarbstoff imbibirten Exsudatmassen angefüllt. Dazwischen sind immer noch einzelne normale Glomeruli sichtbar. Das Epithel der Tubuli contorti zeigt das Bild der Degeneration in den verschiedensten Abstufungen von trüber Schwellung bis zu vollkommener Nekrose. Ausserdem zahlreiche blutig tingirte Exsudatmassen innerhalb der gewundenen Harnkanälchen. Das Epithel der geraden Harnkanälchen ist stellenweis durch die zahlreichen in ihnen liegenden hyalinen und Blutkörperchencylinder etwas platt gedrückt, zeigt aber sonst keine Degenerationserscheinungen. Das Gewebe, welches die erkrankten Glomeruli umgiebt, erscheint unverändert.

Kaninchen No. XXXII (s. weiter unten) hat 10 ccm Blutserum von einer Urämischen erhalten, stirbt nach 10 Minuten.

Niere: Eine grosse Anzahl von Glomeruli sind kleinzellig infiltrirt, in einzelnen Tubuli contorti sieht man blutig imbibirte Exsudatmassen. Die Epithelien der Tub. cont. sind fast durchgehends stark getrübt und geschwollen, aber keine degenerativen Veränderungen. Hyaline Cylinder in mässiger Zahl, vereinzelte Blutkörperchencylinder.

Die Deutung dieser Befunde kann kaum zweifelhaft sein. Es sind die Bilder einer mehr oder minder schweren acuten hämorrhagischen parenchymatösen Nephritis, wie sie bei Menschen hauptsächlich im Gefolge von acuten Infectiouskrankheiten und Intoxicationen, z. B. bei Vergiftung mit Kali chloricum, vorkommen. Die kleinzellige Infiltration um die Glomeruli ist wohl auf den Austritt von weissen Blutkörperchen aus den Gefässknäuelchen zurückzuführen.

Diese Einwirkung auf die Nieren, die dem normalen Blutserum fehlt, ist nicht irgend einem pathologischen Serum specifisch eigen, sondern sie kommt anscheinend bei allen krankhaften

Zuständen vor, welche mit einer Anhäufung von Giftstoffen im Blute einhergehen. Ich habe sie wenigstens bei im Wesen so durchaus verschiedenen Erkrankungen, wie Epilepsie, Pneumonie u. a. beobachtet. Das stimmt auch mit den Thatsachen der allgemeinen Pathologie überein. Alle Blutgifte chemischer oder bakterieller Natur wirken in genügender Concentration gerade auf die Nieren besonders deletär ein.

Auch das Symptomenbild der Vergiftung lässt sich nach der Art des verwendeten Serums nicht individualisiren, vielmehr finden sich bei jedem Serum pathologischer Abstammung dieselben Krankheitserscheinungen, freilich in sehr wechselnder Combination und sehr verschiedener Stärke. Seitens des Nervensystems sind zu bemerken: Stupor, motorische Paresen und Paralysen in den Extremitäten, ataktische Bewegungen, sensible und sensorielle Lähmungen, Athmungskrämpfe, klonische und tonische Convulsionen der Extremitäten und des ganzen Körpers. Niemals tritt bei einem Thier nach der Vergiftung das ganze Heer der genannten Erscheinungen auf, sondern häufig gerade in abortiver Form. Je schneller die Vergiftung verläuft, desto flüchtiger kommen die nervösen Symptome zum Ausdruck. Terminal pflegen aber in der Mehrzahl der Fälle sich schnell verallgemeinernde Krämpfe aufzutreten, so dass ich mit deren Beginn fast immer das tödtliche Ende voraussehen konnte. Sehr selten erholt sich ein Thier von solchen Krämpfen noch, zuweilen nur vorübergehend. Am nächsten Morgen wird es dann doch todt aufgefunden.

Schon während der Einspritzung merkt man zuweilen, dass dem Thier ein tödtliches Gift beigebracht worden ist. Das zuvor sehr muntere, kaum zu bändigende Thier ändert plötzlich sein Wesen, es wird ruhig, apathisch, und wenn es nicht sofort heftige Krämpfe bekommt, die es aus den Händen des haltenden Assistenten an die Erde schleudern, legt es sich auf die Seite und bleibt bewegungslos und unempfindlich für Haut- und sonstige Sinnesreize liegen. Häufig tritt sehr bald eine Darmentleerung ein (eine Wirkung des Shock), die Anfangs harten, später zuweilen flüssigen Kothmassen fand ich öfters mit Blut untermischt. Die Kothentleerungen halten öfters auch noch länger an. Der erste spontan gelassene oder der zuvor, z. B. schon nach einer halben

Stunde mittelst Katheter entleerte Harn enthält bei höherer Dosis des tödtlichen Serums, auch wenn dieselbe schliesslich nicht einmal zum Tode führt, fast regelmässig Eiweiss, in einer grossen Anzahl von Fällen auch Blut. Zuweilen entleert das Thier fast reines Blut, dessen Menge, wenn das Thier überlebt, allmählich abnimmt. Es können bis zu zwei Tagen vergehen, ehe das Blut vollständig verschwunden ist, und noch längere Zeit, bis der Harn wieder ganz eiweissfrei ist. Der Verlauf dieser Verhältnisse ist je nach der Schwere der Vergiftung verschieden. Das Blutharnen erweist sich in der Mehrzahl der Fälle als eine ächte Hämaturie: rothe und weisse Blutkörperchen neben mehr oder minder zahlreichen hyalinen und granulirten, zuweilen auch Epithelcylindern — das Bild einer schweren hämorrhagischen Nephritis. In einigen Fällen bestand aber nur eine Hämoglobinurie. Ich habe den Blutfarbstoff durch die Heller'sche Probe und das Spectroskop nachgewiesen. (Die Hämoglobinurie ist ja auch ein bekanntes Symptom bei mannichfachen Vergiftungen des Menschen, sowie nach Einwirkung des Malariagiftes, besonders beim Schwarzwasserfieber. Auch die selbständig auftretende paroxysmale Hämoglobinurie ist ja höchst wahrscheinlich als die Wirkung einer blutzerstörenden Schädigung des Gesamtorganismus aufzufassen.)

Bezüglich des Symptomencomplexes in den einzelnen Fällen verweise ich auf die Versuchsprotocolle.

Für die Deutung der Toxicität des Blutserums ist gewiss die Feststellung der Thatsache nicht ohne Belang, dass die Giftigkeit auch auf Ex- und Transsudate übergeht. Wenigstens habe ich von Ascites- und Pericardialflüssigkeit in den unten erwähnten Versuchen die gleichen Wirkungen auf die Nieren und das Nervensystem gesehen wie vom Blutserum, nachdem ich übrigens vor Verwendung dieser Flüssigkeiten das Fibrin aus denselben hatte zur Abscheidung kommen lassen.

Schliesslich habe ich noch eine kleine besondere Versuchsreihe zu erwähnen. Von dem Gedanken ausgehend, der besonders durch den Befund einer gesteigerten Toxicität des Blutserums in dem mit Dyspnoe und Cyanose einhergehenden Falle von chronischer Bronchitis (s. S. 418) wachgerufen wurde, dass die vermehrte Giftigkeit des Blutserums in pathologischen

Fällen vielleicht durch die Kohlensäureanhäufung im Blute bedingt sein könnte, habe ich festzustellen versucht, ob die Hinzufügung von Kohlensäure, bezw. einfach und doppeltkohlensaurem Natron im normalen Blutserum die Toxicität desselben steigert. Ersterer Versuch stiess auf grosse Schwierigkeit, die Bindung freier Kohlensäure im Serum ist mir nicht in befriedigender Weise gelungen. Letztere Versuche hatten keinen positiven Erfolg.

Protocolle der Tierversuche¹⁾

Kaninchen XI, 1300 g Gewicht, erhält 12 ccm Blutserum von einem gesunden Mann, d. h. auf 1000 g Körpergewicht 9,2 ccm. Es machen sich keinerlei Folgeerscheinungen bemerkbar.

Kaninchen XIV, 1560 g, erhält 15,5 ccm Serum eines Reconvalescenten von Influenza (10:1000). Das Thier springt munter fort und bleibt dauernd gesund.

Kaninchen XI erhält 8 Tage nach der ersten Injection noch einmal 15,3 ccm (d. h. 11,8:1000) des Blutserums eines Kranken, der seit einigen Tagen eine leichte Bronchitis acuta ohne jedwede Allgemeinerscheinung hat, daher für unsere Versuche als gesund anzusehen ist. Das Thier bekommt nach der Injection sofort Krämpfe. Nach einigen Zuckungen Tod. Die Section ergibt nur eine mässige Injection der Gefässe, namentlich des Unterleibs, sonst nichts Besonderes.

Kaninchen XXVI, 2000 g Gewicht, erhält 17 ccm (d. h. 8,5:1000) Blutserum eines 20jährigen Mädchens mit schwerer Epilepsie, dessen comatöser Zustand alle 5—10 Minuten durch einen schnell über den ganzen Körper sich ausbreitenden Krampfanfall unterbrochen wurde, der mit hochgradiger allgemeiner Cyanose einherging, so dass aus therapeutischen Gründen ein Aderlass indicirt war, der den besten Erfolg hatte. Nach der Injection dieses Serums wird das Thier sofort sehr unruhig, es tritt eine krampfhaft, lebhaft beschleunigte Athmung ein, dann anscheinend eine Lähmung der hinteren Extremitäten, es folgt eine Apathie, Tod nach $\frac{1}{4}$ Stunde. Der per Katheter aus der Blase entnommene Harn ist wasserhell, ohne Sediment, aber eiweissaltig.

Section: Beide Lungen sehr hyperämisch, leichte Blutungen auf der Serosa des Magens, rechte Niere trübe und geschwollen, linke weniger verändert.

Kaninchen XXVII, 1700 g Gewicht, erhält 10 ccm (d. h. 8,2:1000) desselben Serums. Nach einigen Minuten Schwäche, dann Lähmung in den hinteren Extremitäten, blutige Diarrhoe, Tod nach $\frac{3}{4}$ Stunden.

¹⁾ Dieses Verzeichniss umfasst nicht entfernt die gesammte Zahl meiner Tierversuche, sondern giebt nur gleichsam Paradigmata.

Section: Starke Füllung der Mesenterialgefäße. Blase mit blutigem Harn gefüllt, auch Darminhalt blutig imbibirt, Nieren sehr blutreich, trübe, geschwollen.

Kaninchen XXVIII, 1200 g Gewicht, erhält 8 ccm (d. h. 6,6 : 1000) desselben Serums. Das Thier erscheint nach der Injection sofort müde, schleppt sich nur mühsam fort, sucht überall eine Stütze, allgemeiner Tremor, sehr unruhig, progressiv sich steigernde Dyspnoe bis zu 180 Athemzügen in der Minute, auch Herzthätigkeit sehr beschleunigt, blutige Diarrhoe. Temperatur normal. Am nächsten Tage motorische Parese der Beine, die Bewegungen des Thieres sind ataktisch, es sitzt meist in sich aufgerollt mit ausgespreizten Hinterbeinen, Kopf dick angeschwollen, unempfindlich für Haut- und Sinnesreize. Stark blutiger Harn, Temperatur 35° C. Am zweiten Tage sinkt die Temperatur noch bis auf 32,7° C., das Thier liegt, die Beine von sich gestreckt, apathisch da, frisst nicht. Harn stark eiweissaltig, weniger blutig, enthält rothe und weisse Blutkörperchen, gekörnte Cylinder- und Nierenepithelien.

Section: Starke Injection sämmtlicher Gefäße im Brust- und Bauchraum. Blutungen auf dem Pericard, Peritonäum, Mesenterium. Leber trübe, beide Nieren dunkelblauroth, auf dem Durchschnitt trübe Schwellung der Rindensubstanz.

Mikroskopischer Befund: siehe oben.

Kaninchen XXIX, 1600 g Gewicht, erhält 10 ccm (d. h. 6,25 : 1000). Nach 2 Stunden wird ein eiweisshaltiger, blutiger Harn entleert, der Cylinder und Epithelien enthält. Das Thier sitzt stumpfsinnig da, sonst keine besondere Erscheinungen. Temperatur normal. Am nächsten Tage ist das Blut, aber noch nicht das Eiweiss aus dem Harn verschwunden, sonst keine Veränderungen. Am Morgen des zweiten Tages todt aufgefunden.

Sectionsbefund im Wesentlichen derselbe wie im vorigen Versuch, nur in weniger starker Ausbildung.

Kaninchen XXXIV, 670 g Gewicht, erhält 6,4 ccm (d. h. 9,7 : 1000) Blutserum von derselben inzwischen genesenen Patientin. Keinerlei Folgeerscheinungen.

Kaninchen XXXI, 1600 g Gewicht, erhält 12,5 ccm (d. h. 7,8 : 1000) Serum eines durch Schröpfköpfe gewonnenen Blutes eines 27jährigen Mannes, der an urämischen Symptomen in Folge von chronischer Nephritis litt. Nach 2 Minuten heftige Krämpfe des ganzen Körpers, die schnell zum Tode führen.

Section: Starke Hyperämie beider Lungen, Nieren sehr blutreich. Rinde trübe, geschwollen.

Kaninchen XXXII, 1670 g Gewicht, erhält 10 ccm (d. h. 5,9 : 1000) desselben Serums. Nach der Injection legt sich das Thier sofort auf die Seite, wird apathisch, reagirt nicht auf Reize, die Athmung wird immer fre-

quenter, schliesslich fliegend, dann Aussetzung der Athmung, gleichzeitig ist die Herzthätigkeit enorm beschleunigt, dann treten leichte Krämpfe, zuerst in der Nackenmusculatur, dann allgemein auf. Tod nach 10 Minuten.

Kaninchen XXXIII, 1470 g Gewicht, erhält 7,5 ccm (d. h. 5,1 : 1000) desselben Serums. Nach 1 Stunde Schwäche in den Extremitäten, die sensorielle Erregbarkeit herabgesetzt, nach 5 Stunden leicht blutiger Harn, der wenig Eiweiss und spärliche Cylinder enthält. Am nächsten Tage ist der Harn normal, das Thier zeigt noch wenig Lust zum Fressen und zur Bewegung, wird aber wieder vollkommen gesund.

Kaninchen XLIV, 1280 g Gewicht, erhält 8 ccm (d. h. 6,25 : 1000) Blutserum von einem kurz vor der Krise stehenden Pneumoniker. Schon als 5 ccm injicirt sind, wird das Thier sehr unruhig. Gleich nach Beendigung der Einspritzung tritt sich schnell steigende Dyspnoe auf, die Athmung wird fliegend, Schwäche, dann Lähmung erst der hinteren, dann auch der vorderen Extremitäten, Apathie, klonische Krämpfe in den Extremitäten, Tod nach 8 Minuten.

Section: Starke Füllung der Blutgefässe, Blutungen auf dem Pericard, geringe Mengen blutig tingirter Flüssigkeit in den Pleurahöhlen, die Blasenwand stark injicirt, Harn trübe, eiweisshaltig, kein Blut. Sehr reichlich hyaline und granulirte Cylinder im Sediment.

Kaninchen XLV, 640 g Gewicht, erhält 3,6 ccm (d. h. 5,0 : 1000) desselben Serums. Der nach einigen Minuten spontan gelassene Harn ist normal, der nach 6 Stunden mittelst Katheter entleerte enthält geringe Mengen Eiweiss. Das Thier erscheint sonst in seinem Wesen nicht verändert. Am nächsten Morgen wurde es aber todt aufgefunden.

Kaninchen XLVI, 2350 g Gewicht, erhält 9,6 ccm desselben frischen Blutserums (4,0 : 1000). Andauerndes normales Verhalten des Thieres.

Kaninchen LII, 1350 g Gewicht, erhält 18 ccm (13,3 : 1000) heller, klarer Abscitesflüssigkeit, von einer Frau mit Lebercirrhose stammend. Nach 2 Stunden treten die ersten Erscheinungen von Unruhe auf, dann leichte klonische Zuckungen. $\frac{1}{2}$ Stunde später wird ein fast rein blutiger Harn entleert, der aber keine rothe Blutkörperchen enthält. Auch andauernd, Anfangs blutige, Diarrhoen. Am nächsten Tage enthält der Harn noch Eiweiss, aber nur wenig Blut, das Thier erscheint normal. Der Harn war am zweiten Tage frei von Veränderungen.

Kaninchen LIII, 2620 g Gewicht, erhält 30 ccm (d. h. 11,5 : 1000) derselben Flüssigkeit, ohne dass irgend eine Alteration im Befinden des Thieres auftritt.

Kaninchen LVI, 870 g Gewicht, erhält 6 ccm (d. h. 6,8 : 1000) der fibrinfreien Pericardialflüssigkeit von einem Falle von Sepsis puerperalis im Anschluss an Thrombophlebitis purulenta. Nach der Injection tritt sofort vollkommene Apathie und Bewegungslosigkeit des Thieres ein.

Nach einigen Stunden entleert es einen blutrothen Harn, der stark eiweiss-haltig ist, unter anderem viele Epithelcylinder und rothe Blutkörperchen enthält. Tod 18 Stunden nach der Injection.

Section: Hyperämie beider Lungen, starke Injection der Unterleibsgefässe, beide Nieren dunkelblauroth, Rinde stark getrübt und geschwollen. In der Blase nur noch schwach blutig gefärbter Harn.

Resumé. Das keimfreie Blutserum gesunder Menschen ist für Kaninchen giftig und tödtet die Thiere bei intravenöser Injection von 9—11 ccm pro Kilogramm Thier. Der Giftstoff haftet an den normalen Eiweisskörpern des Blutserums. Wahrscheinlich ist das Bluteiweiss selbst giftig. In Krankheitszuständen steigert sich die Toxicität des menschlichen Blutserums bis auf ein Verhältniss von 4 zu 5 ccm auf ein Kilogramm Thier. Die Giftigkeit des Serums scheint sich besonders bei denjenigen Krankheiten zu erhöhen, welche mit Anhäufung von Kohlensäure und anderen abnormen Stoffwechselprodukten im Blut einhergehen. Genauere qualitative Unterschiede der Sera je nach ihrer Herkunft lassen sich noch nicht erkennen. Die Giftigkeit auf den thierischen Organismus äussert sich in einer deletären Einwirkung auf das Nervensystem, dasselbe bald excitirend, bald lähmend, bald beides nach einander, und auf die Nieren (acute hämorrhagische parenchymatöse Nephritis). In selteneren Fällen entsteht eine Hämoglobinurie. Die Giftigkeit des Blutserums geht auch auf Trans- und Exsudate über.
