

VI.

Der Einfluss verschiedener Stoffe auf die rothen Blutkörperchen und die Bedeutung der letzteren für die Gerinnung.

(Aus dem pathol. Institut in Heidelberg des Herrn Geheimrath Arnold.)

Feldbausch,

Assistenten am patholog. Institut.

Ueber die Bedeutung der morphologischen Bestandtheile des Blutes für die Gerinnung desselben sind von den verschiedensten Autoren die verschiedensten Ansichten geäußert und vertreten worden.

Auf diese Theorien wird an einer späteren Stelle näher eingegangen werden; hier sollen zunächst nur die neueren Arbeiten von Arnold¹ Erwähnung finden, weil sie die Veranlassung zur vorliegenden Arbeit gegeben haben.

Schon Mosso², der sehr eingehende Untersuchungen über die morphologischen Veränderungen der rothen Blutkörperchen angestellt hat, sprach ganz bestimmt die Ansicht aus, dass lediglich den rothen Blutkörperchen eine Bedeutung für die Gerinnung zukomme. Arnold¹ machte zunächst nach einer sehr einfachen, von ihm angegebenen Methode Untersuchungen am Kaninchenblut in 10 pCt. Jodkalium-Lösung.

Er bediente sich kleiner, äusserst fein geschnittener Hollundermark-Plättchen, die er durch einen Tropfen der Blutmischung auf dem Deckgläschen fixirte und dann mittelst Umrandung durch Vaseline im ausgehöhlten Objektträger luftdicht abschloss. Durch diese Methode gelingt es, in den feinen Capillarräumen der Hollundermark-Plättchen einmal die rothen Blutkörperchen vor der mechanischen Einwirkung des Glasfläche besser zu bewahren, wie im einfachen hängenden Tropfen, und dann nur eine möglichst dünne Schicht der Flüssigkeit zur Untersuchung zu bekommen, so dass man sowohl im frischen,

wie im gehärteten Präparat auch mit den stärksten Vergrößerungen gut alle Einzelheiten beobachten kann. Es eignet sich daher diese Methode ganz besonders für Untersuchungen, in denen es darauf ankommt, mit sehr starken Vergrößerungen die Veränderungen der einzelnen Zelle zu beobachten. Auch die vorliegenden Untersuchungen sind alle nach dieser Methode angestellt worden, und es hat sich dieselbe dabei sehr bewährt.

Zunächst untersuchte Arnold¹ das Blut frisch; dabei zeigten die rothen Blutkörperchen sehr grosse Veränderungen, während die Leukocyten unbeweglich waren. Die rothen Blutkörperchen hatten ihre biconcave Gestalt verloren, waren rund, aber durchaus nicht glatt, sondern zeigten die verschiedensten Formen: einige waren dicht besät mit kleinen, feinen, spitzen Fortsätzen; andere hatten nur wenige plumpe Fortsätze; wieder anderen sassen die Fortsätze knopfförmig auf, oft nur noch durch einen feinen Faden mit dem Erythrocyt verbunden; endlich schnürten sich die Fortsätze vollständig ab und schwammen frei im Plasma umher, wo sie dann noch weiter zerfielen. Auch die innere Struktur der rothen Blutkörperchen zeigte wesentliche Unterschiede. Während nur ein geringer Theil ein gleichmässiges homogenes Aussehen hatte, zeigten die meisten eine deutliche Körnchenbildung von theilweise gefärbten, theilweise ungefärbten Körnern, die lebhaft, tanzende und zitternde Bewegungen darboten. Eben solche Bewegungen sah er auch an den Fortsätzen und den Abschnürungs-Stücken. Auf die Bedeutung dieser Vorgänge, ob sie als moleculare oder vitale Prozesse aufzufassen sind, wird später zurückzukommen sein.

Auch an gehärteten und nach verschiedenen Färbungsmethoden behandelten Präparaten zeigte es sich, dass sowohl die einzelnen Blutkörperchen, wie die Körnchen und Fortsätze sehr verschieden reagierten, so dass daraus der Schluss einer verschiedenen Bedeutung derselben gerechtfertigt erscheint.

Schon nach diesen Untersuchungen sprach Arnold¹ die Vermuthung aus, dass die von ihm beobachteten Abschnürungsvorgänge in einer gewissen Beziehung zu den Blutplättchen Bizzozero's³ und in einem Zusammenhang mit der Gerinnung stehen.

Ausserdem machte Arnold¹ die gleichen Untersuchungen

besonders mit Rücksicht auf die Gerinnungs-Vorgänge am Froschblut. In 10procentiger Jodkalium-Lösung fanden sich annähernd die gleichen Veränderungen und Abschnürungen, wie am Kaninchenblut. Die geringen Abweichungen erklärt Arnold¹ als bedingt durch den verschiedenen histologischen Bau der beiden Arten von Blutkörperchen; denn beim Froschblut nimmt auch der Kern an diesen Veränderungen Theil.

Auch an gehärteten und gefärbten, besonders nach der Weigert'schen Fibrinmethode behandelten Präparaten, zeigten sich wesentliche Unterschiede in der Färbung der einzelnen Körnchen und Fortsätze, wie sich auch von den Gerinselmassen Einiges färbte, Anderes nicht. Daraus zog nun Arnold¹ den Schluss, dass diese Abschnürungsvorgänge an den rothen Blutkörperchen eine wesentliche Bedeutung für die Gerinnung haben, ohne dass er den Leukocyten jeglichen Einfluss absprechen will. Bei diesen Untersuchungen machte Arnold¹ die Beobachtung, dass sowohl die Concentration seiner Jodkalium-Lösung, als auch die Salze selbst einen modificirenden Einfluss auf diese Vorgänge haben: so fand er, dass in NaCl-Lösungen die Veränderungen sich langsamer vollzogen, als in Jodkalium-Lösungen.

Weiterhin hat Arnold¹, um Verhältnisse zu erhalten, die der vitalen Gerinnung am nächsten kommen, Hollundermark-Plättchen sowohl Kaninchen unter die Haut, wie auch in die Lymphsäcke von Fröschen gebracht, sie dort bestimmte Zeit gelassen und dann sowohl frisch, wie auch gehärtet und gefärbt untersucht. Auch hierbei fand er die gleichen Veränderungen, wie er sie bei seinen anderen Untersuchungen beobachtet hatte; besonders das Auftreten von Fibrinfäden und ihre Lage zu den rothen Blutkörperchen war eine derartige, dass Arnold¹ in seiner früheren Annahme, dass den rothen Blutkörperchen bei der Gerinnung eine wesentliche Rolle zukomme, noch mehr bestärkt wurde.

Es war daher von Interesse zu untersuchen, ob und welchen Einfluss die Aenderung der Concentration der Salzlösung und der Verdünnungsgrad der Mischung habe, ob sich dabei auch eine Aenderung in der Gerinnungsfähigkeit der Lösung geltend mache, und endlich, wie sich dabei die rothen Blutkörperchen in morphologischer Hinsicht verhalten?

Versuche mit Jodkalium-Lösungen.

Lässt man zu einer 4procentigen Jodkalium-Lösung Kaninchenblut etwa in dem Verhältniss von 1:1 zufließen, so zeigten sich auch nach zwei Stunden nur einige wenige Gerinnsel-fäden; nach 18 Stunden hatten sich die Blutkörperchen zu Boden gesetzt, waren aber nur in ein sehr lockeres Gerinnsel eingebettet. Allmählich dann nach weiteren 24 Stunden nahm die Gerinnselmasse noch zu.

Wie verhielten sich dazu die histologischen Veränderungen?

Untersucht man das Blut sofort nach der Herstellung der Mischung, so sind weitaus die meisten rothen Blutkörperchen von rundem scharfem Contour und ziemlich dunkel, dabei dicht besetzt mit feinen spitzen Fortsätzen; in ihrem Inneren ist reichlich Körnchenbildung vorhanden, dabei sind die Körnchen ziemlich klein und zeigen lebhaft, tanzende Bewegung; an anderen Blutkörperchen sah man knopfförmige Prominenzen; Abschnürungen, sowie freie Körner lassen sich in grosser Anzahl beobachten. Andere Formen von rothen Blutkörperchen, besonders runde, völlig homogene, fehlen fast völlig. Untersucht man dieses Blut nach 18 Stunden wieder, so ist immer noch ein guter Theil dieser Formen zu sehen, daneben tritt aber auch eine grosse Anzahl runder scharfrandiger ohne jede Fortsatzbildung und mit völlig gleichmässig homogenem, blassem Aussehen auf. Mit der weiteren Beobachtung nehmen diese letzteren Formen überhand, während die Stechapfelformen und die Körnchenbildung völlig in den Hintergrund treten.

Wählt man aber die Verdünnung so, dass auf einen Theil Blut 10 Theile Jodkalium-Lösung kommen, so ist schon bei sofortiger Untersuchung eine grosse Anzahl runder, blasser, homogener Blutkörperchen vorhanden; unter den anderen fallen besonders solche auf, die ganz unregelmässige Gestalt haben, mit grossen kölbchenförmigen Fortsätzen und ziemlich grossen Körnern in ihrem Innern. Nach 18 Stunden waren nur noch spärliche, ganz runde homogene Blutkörperchen vorhanden.

Nimmt man nun eine 5procentige Jodkalium-Lösung und stellt eine Mischung mit Blut zu gleichen Theilen her, so ist dieselbe nach wenigen Minuten zu einer gelatinösen Masse geronnen. Die

Gerinnung ist eine viel schnellere und ausgedehntere, als in 10procentiger Jodkalium-Lösung.

Untersucht man diese Mischung bald nach ihrer Herstellung, so ist ein Theil der rothen Blutkörperchen bereits blass, rund, homogen; andere sind gequollen, mit einzelnen Körnchen und spitzen Fortsätzen besetzt; solche Blutkörperchen mit reichlicher Körnchenbildung, knopfförmigen Fortsätzen und Abschnürungen sind nur äusserst spärlich vorhanden, und die Veränderungen an ihnen verlaufen nur langsam.

In einer Verdünnung von 1 : 10 herrschten ähnliche Verhältnisse; es traten aber die runden homogenen noch mehr hervor. Dass hier die Veränderungen als bereits abgelaufen anzusehen sind, lässt sich an folgendem Versuch sehen: Bringt man auf ein Hollundermark-Plättchen einen Tropfen einer 5procentigen Jodkalium-Lösung und dazu einen frischen Tropfen Blut und untersucht sofort, so kann man innerhalb weniger Minuten die ganze Reihe der Veränderungen an den rothen Blutkörperchen bis zu dem oben beschriebenen Endstadium beobachten.

Nimmt man endlich eine 1procentige Jodkalium-Lösung und stellt eine Mischung mit Blut zu gleichen Theilen her, so gerinnt dieselbe fast momentan; dem entsprechend findet man bei sofortiger Untersuchung fast nur runde, blasse, homogene, hie und da einmal einen plumpen Fortsatz oder ein Körnchen in ihnen.

In der Verdünnung von 1 : 10 macht sich schon zu sehr die reine Wasserwirkung geltend. Die Mischung nimmt sofort eine durchsichtige rothe Farbe an und zeigt nur ganz wenige fädige Gerinnssel; dem entsprechend findet man unter dem Mikroskop nur noch einzelne Blutkörperchen-Schatten.

Fasst man die Verhältnisse in den drei verschieden concentrirten Jodkalium-Lösungen zusammen, so hat sich gezeigt, dass mit Abnahme der Concentrationsgrade eine Zunahme in der Schnelligkeit der Gerinnung eintritt und dass Hand in Hand mit der Schnelligkeit und Ausdehnung der Gerinnung auch die Veränderungen an den rothen Blutkörperchen verlaufen. Es besteht zwar zwischen der Schnelligkeit der Gerinnung und den Veränderungen, wie sie sich unter dem Mikroskope darstellen, ein scheinbarer Widerspruch, indem in den stärker concentrirten

Lösungen sich die Veränderungen unter dem Mikroskope besser beobachten lassen, wie in den schwächer concentrirten, obwohl in letzteren die Gerinnung rascher vor sich geht. Dieser scheinbare Widerspruch erklärt sich einfach daraus, dass in stärker concentrirten Lösungen, wo die Gerinnung etwas verzögert ist, in dem sofort hergestellten mikroskopischen Präparat die Gerinnung noch nicht völlig abgelaufen ist, also die Veränderungen an den rothen Blutkörperchen noch in vollem Gange sich befinden und dem entsprechend leicht zu beobachten sind; in schwächer concentrirten Lösungen dagegen, in welchen schon beim Herstellen der Blutmischung fast momentan ausgedehnte Gerinnung eintritt, müssen sich natürlich die Veränderungen an den rothen Blutkörperchen eben so rasch vollziehen, so dass auch bei sofortiger Herstellung eines Präparats der ganze Gerinnungsvorgang bereits abgelaufen ist und dem entsprechend auch kaum mehr Veränderungen an den rothen Blutkörperchen sich werden nachweisen lassen. Die vereinzelt rothen Blutkörperchen, an denen noch Körnchen- und Fortsatzbildung zu sehen ist, muss man als stärker resistente im Sinne Mosso's² auffassen.

An diesen resistenteren Blutkörperchen vollziehen sich natürlich die Veränderungen langsamer; so mag wohl die Beobachtung Arnold's¹ zu deuten sein, wonach in schwächer concentrirten Lösungen die Abschnürungs-Vorgänge an den rothen Blutkörperchen langsamer sein sollen.

Es mag hier noch eine Beobachtung über die Löslichkeit des Hämoglobins in Jodkalium-Lösungen Platz finden. Nach 18 Stunden hatten sich in allen drei Lösungen die rothen Blutkörperchen zu Boden gesetzt und über sich eine Flüssigkeit ausgepresst, die in der 10pCt. und 1pCt. Jodkalium-Lösung ziemlich stark hämoglobinhaltig war, während sie in 5pCt. Lösung völlig frei von Hämoglobin sich fand und erst nach 36 Stunden sich leicht zu röthen begann.

Untersuchungen in Kochsalz-Lösungen.

Die nun zunächst folgenden Untersuchungen beziehen sich auf NaCl-Lösungen verschiedenster Concentration und ihren Einfluss auf das morphologische Verhalten der rothen Blutkörperchen. Untersucht man Blut ganz frisch ohne Zusatz, indem man einen

Tropfen frischen Blutes auf das Hollundermark-Plättchen bringt, so bewirkt die mechanische Reibung an der Glasfläche sofort grosse Veränderungen. Die rothen Blutkörperchen nehmen sofort die verschiedensten Formen an, theils Stechapfelformen, theils grössere, unregelmässige mit dicken plumpen Fortsätzen und grossen Körnchen in ihrem Innern; dazu kommen dann Abschnürungen und Gerinnselbildungen. Diese Formveränderungen, die ganz die gleichen sind, wie in Jodkalium-Lösungen, erleiden ebenso, wie in diesen, in Na Cl-Lösungen verschiedener Concentration Modificationen.

Nimmt man zunächst starke Na Cl-Lösungen, etwa eine 6pCt., und wählt man das Mischungsverhältniss: ein Theil Blut auf vier Theile Lösung, so tritt zunächst keine Gerinnung ein; dem entsprechend sind die rothen Blutkörperchen rund oder auch etwas unregelmässig, scharf contourirt, ohne jegliche Fortsatz- und Körnchenbildung. Nach Verlauf von 24 Stunden hatte sich dann etwas Gerinnsel gebildet, und nun waren im Präparat auch einige Stechapfelformen mit Körnchenbildung vorhanden.

Aehnlich waren die Verhältnisse in einer 3pCt. Na Cl-Lösung.

Etwas anders schon gestalteten sich die Verhältnisse in einer 1,5pCt. Na Cl-Lösung. Auch hier ist noch die Gerinnung eine sehr spärliche; dabei findet man aber in der Mischung 1:1 fast nur Stechapfelformen mit sehr kleinen Körnchen im Innern und feinen spitzen Fortsätzen, aber keine knötchenförmigen Fortsätze oder dergleichen. Daher sieht man im Präparat auch keine freien Körnchen oder Abschnürungs-Vorgänge.

In einer 0,92pCt. Na Cl-Lösung ist nach Verlauf von etwa $\frac{1}{4}$ Stunde die ganze Mischung fest geronnen, und nach Auspressen der Flüssigkeit bleibt ein festes Coagulum am Boden sitzen.

Untersucht man diese Mischung sofort nach ihrer Herstellung, so herrschen auch hier die scharfen runden Formen mit feinen spitzen Fortsätzen und zahlreichen kleinen Innenkörnern vor. Erst nach Verlauf von etwa 18 Stunden treten Aenderungen auf. Die rothen Blutkörperchen werden grösser, unregelmässiger, mit dicken Kölbchen und knötchenförmigen Fortsätzen versehen; im Inneren finden sich grössere Körnchen; dabei zeigt alles eine äusserst lebhafte Bewegung.

Diese Untersuchungen beziehen sich auf ein gleiches Mischungsverhältniss. Nimmt man stärkere Verdünnungen, etwa 1:10 oder 1:100, so gestalten sich die Verhältnisse wesentlich anders. Hierbei kommt schon die Wasserwirkung zu sehr in Betracht; man findet daher unter dem Mikroskope nur spärliche Stechapfelformen, dagegen in der Hauptsache gequollene, grosse, runde, völlig homogene Blutkörperchen.

In einer 0,75 pCt. Na Cl-Lösung ist die Mischung fast momentan geronnen, und nach Abscheiden der Flüssigkeit bildet sich ein grosses festes Gerinnsel. Untersucht man hier sofort mikroskopisch, so sind nur Stechapfelformen vorhanden, daneben eine grosse Anzahl grosser, plumper Blutkörperchen mit dicken, knopfförmigen Fortsätzen und grossen, sich lebhaft bewegenden Innenkugeln. Abschnürungs-Vorgänge sind ziemlich häufig; ausserdem sind grosse Haufen von freien Körnchen und Blutplättchen vorhanden.

Stellt man ein Präparat in der Weise her, dass man das Hollundermark-Plättchen zunächst mit einem Tropfen einer 0,75 pCt. Na Cl-Lösung befeuchtet und dazu direct vom Thier einen Tropfen Blut bringt, so sieht man bei sofortiger Untersuchung dieses Präparats ganz die gleichen Veränderungen, wie sie im frischen, unverdünnten Blute beschrieben sind.

Es muss auch hier erwähnt werden, dass in stärkerer Verdünnung, wie 1:10 und 1:100, sich der gleiche Einfluss des Wassers geltend macht, wie in der 0,92 pCt. Na Cl-Lösung.

In einer 0,6 pCt. Na Cl-Lösung bildet sich erst nach Verlauf einiger Stunden ein wenig Gerinnsel, während die ganze Mischung eine gelatinöse, aber ziemlich flüssige Consistenz annahm. Die Blutkörperchen sind bei sofortiger Untersuchung im Allgemeinen rund, mit wenigen, theils spitzen, theils mehr runden Fortsätzen, auch die Körnchenbildung in ihrem Inneren ist eine spärliche; dabei machen die Blutkörperchen einen gequollenen Eindruck; ihre Bewegungen sind langsam und träge. Erst im Verlaufe von etwa 24 Stunden werden die Fortsatz- und Körnchenbildungen deutlicher, die Bewegungen lebhafter, und man kann einzelne Abschnürungen, sowie freie Körner beobachten. Neben diesen Formen finden sich aber auch schon ganz runde, scharf contourirte, von völlig homogenem Aussehen, welche einen,

höchstens zwei plumpe grosse Fortsätze haben. Ein Aussenden und Einziehen solcher Fortsätze, was ziemlich langsam vor sich geht, lässt sich leicht direct unter dem Mikroskop beobachten. Abschnürungen solcher Fortsätze sind dabei nicht zu sehen. Rothe Blutkörperchen von der oben beschriebenen Form findet man auch unter anderen Verhältnissen, wie später erwähnt werden wird; dieselben scheinen nicht ohne Bedeutung zu sein für die Frage, ob es sich bei diesen Vorgängen an den rothen Blutkörperchen um vitale Eigenbewegungen handelt oder einfach um Molekularbewegungen.

Geht man mit der Concentration der NaCl-Lösungen noch weiter herunter, so wird die Gerinnsel-Bildung immer spärlicher, was aber auf einem anderen Umstand zu beruhen scheint, wie in stark concentrirten Lösungen.

Was das Verhalten der rothen Blutkörperchen in diesen Lösungen betrifft, so herrschen hier gerade die oben beschriebenen Formen vor. Die Blutkörperchen sind stark gequollen, rundlich oder vielgestaltet mit einzelnen grossen plumpen Fortsätzen, deren Aussenden und Einziehen man direct beobachten kann; hie und da findet sich in ihnen noch das eine oder andere Körnchen.

Auch diese Formen nehmen immer mehr ab, bis man in einer 0,15procentigen NaCl-Lösung nur noch sehr grosse gequollene, fast ganz blasse, runde, völlig homogene rothe Blutkörperchen findet, die hie und da noch eine Andeutung einer leichten Vortreibung, aber keine eigentliche Fortsatzbildung zeigen.

Mit dieser Gestaltsveränderung der rothen Blutkörperchen in schwachen NaCl-Lösungen geht auch eine rapide Zerstörung derselben einher, so dass man wenige Stunden nach Herstellung der Mischung nur noch spärliche rothe Blutkörperchen findet, bis endlich in destillirtem Wasser eine sofortige Auflösung der rothen Blutkörperchen stattfindet, so dass man auch bei sofortiger Untersuchung nur noch ganz vereinzelte Blutkörperchen-Schatten entdecken kann.

Wie sind nun diese Veränderungen der rothen Blutkörperchen in den verschiedenen NaCl-Lösungen zu deuten? Es ist bereits

eine Reihe von Untersuchungen über die Einwirkung von Salzlösungen auf die rothen Blutkörperchen angestellt worden.

So experimentirte Heinz⁴ in der Art, dass er gesättigte Salzlösungen sowohl intravenös injicirte, als auch Blut in ihnen auffing. Dabei beobachtete er tiefgreifende Veränderungen an den rothen Blutkörperchen; dieselben waren deutlich geschrumpft, zeigten spitze Fortsätze und feine Körnchenbildung, später gingen sie zu Grunde, auch wenn man sie wieder in eineisotonische Lösung brachte, wobei Heinz das Auftreten von ziemlich reichlichen Gerinnsmassen beobachtete.

Auch Hamburger⁵ machte die Beobachtung, dass die rothen Blutkörperchen in Salzlösungen kleiner werden, indem sie ihre biconcave Gestalt verlieren und Kugelform annehmen.

Auf die gleiche Weise erklären sich die oben beschriebenen Veränderungen der rothen Blutkörperchen in den concentrirten NaCl-Lösungen. Durch den übergrossen Salzgehalt der umgebenden Flüssigkeit wird den rothen Blutkörperchen Wasser entzogen, sie schrumpfen in Folge dessen und nehmen Stechapfelformen mit kleinen, spitzen Fortsätzen und kleinen, zahlreichen Innenkörnern an, während Abschnürungs-Vorgänge sich erst im weiteren Verlauf der Beobachtung einstellen.

Wie erklärt sich nun aus diesen Beobachtungen die damit im Zusammenhang stehende verzögerte Gerinnung des Blutes? Es ist heute noch die herrschende Ansicht, dass es unter normalen Verhältnissen die unverletzte Gefässwand sei, welche eine intravasculäre Gerinnung verhüte, und dass die mechanische Alteration, welche die Blutkörperchen beim Verlassen der zerstörten und zerrissenen Gefässwand erfahren, einen wesentlichen Einfluss auf das Zustandekommen der Gerinnung habe. Besonders Mosso² hat auf die mechanische Läsion, welche die Blutkörperchen bei Berührung der Glasfläche des Objektträgers oder Deckgläschens erfahren, für die Gerinnung grosses Gewicht gelegt. Auch die vorliegenden Untersuchungen haben manche Stütze ergeben für diese Deutung der mechanischen Alteration der rothen Blutkörperchen.

Es haben auf der anderen Seite Bernstein⁶, Becker⁷ und Kowalewsky⁸ die Beobachtung gemacht, dass der Zusatz von Salzlösungen die rothen Blutkörperchen resistenter macht gegen

den Einfluss physikalischer Agentien, welche die Blutkörperchen zu zerstören im Stande sind. Daraus erklärt sich, dass in den starken Lösungen die Gerinnung sich verzögert.

Geht man nun mit der Concentration der NaCl-Lösung herunter, zunächst bis zur isotonischen von 0,75 pCt., so zeigt sich, wie zu erwarten war, kein Unterschied gegenüber dem Verhalten der rothen Blutkörperchen im unverdünnten Blute.

Geht man nun mit der Concentration der NaCl-Lösung noch weiter herunter, so tritt das umgekehrte Verhältniss ein: die Blutkörperchen nehmen Wasser auf; sie werden bedeutend grösser und quellen; dabei leidet ihre Resistenzfähigkeit sehr.

Ein grosser Theil geht zu Grunde, während an den resistenten, übrig bleibenden die Veränderungen nur sehr langsam und spärlich eintreten. Dass die Blutkörperchen in diesen Lösungen ein gleichmässig homogenes Aussehen haben, erklärt sich einmal aus der Quellung derselben, und dann daraus, dass dem Wasser vielleicht eine chemische Wirkung zukommt, welche die Differencirung des Stroma in Körnchen und Kugeln verhindert, denn je weiter die Concentration herabgeht, besonders im destillirten Wasser, findet eine vollständige Auflösung der rothen Blutkörperchen statt, das Hämoglobin geht dabei in Lösung, es tritt aber keinerlei Gerinnung auf. Es kann sich also dabei nicht allein um ein Aufquellen und Platzen der rothen Blutkörperchen handeln, sondern das Wasser muss noch eine andere Veränderung bedingen, wodurch die Gerinnung verhindert wird.

Es erübrigt nun noch, eine kurze Bemerkung über die Löslichkeit des Hämoglobins in den verschiedenen NaCl-Lösungen zu machen.

Es sind von H. de Pries an der Pflanzenzelle Untersuchungen in Salzlösungen angestellt worden, wobei er fand, dass es für jedes Salz eine bestimmte Lösung giebt, in welcher sich die Pflanzenzelle nicht verändert, während sich in anders concentrirten Lösungen Veränderungen der Art zeigen, dass sich das Plasma von der Zellmembran zurückzieht, was er Plasmoschise nannte; während er diejenige Concentration, in welcher keine Plasmoschise auftritt, als isotonische bezeichnet, weil hierbei die Spannungsverhältnisse zwischen der Zelle und der sie umgebenden Flüssigkeit die gleichen sind.

Diese Verhältnisse der Isotonie wurden nun auch von verschiedenen Autoren, wie Kowalewsky⁸, Limbeck⁹, Becker⁷, Hamburger⁵, an der thierischen Zelle und zwar der Blutzelle untersucht.

Besonders Hamburger⁵ hat sehr eingehende Untersuchungen gemacht; er bediente sich aber zur Feststellung des isotonischen Coefficienten einer anderen Methode, wie H. de Pries. Während dieser sich nach dem Auftreten der Plasmoschise richtete, suchte Hamburger diejenige Concentration festzustellen, in welcher gerade noch Hämoglobin gelöst wurde. Er fand dadurch annähernd denselben isotonischen Coefficienten, wie H. de Pries: derselbe schwankte nur je nach der Thierspecies in geringen Grenzen.

In den vorliegenden Beobachtungen wurde so vorgegangen, dass die Mischung des Blutes mit der Na Cl-Lösung 24 Stunden stehen blieb, damit sich die corpusculären Elemente absetzen konnten; dann wurde beobachtet, wie sich die ausgepresste Flüssigkeit in Bezug auf ihren Hämoglobingehalt verhielt. Dabei zeigte sich, dass von einer Na Cl-Lösung von etwa 0,6pCt. an aufwärts nach 24 Stunden kein Austritt von Hämoglobin zu bemerken war; von 0,6pCt. an abwärts aber begann sich Hämoglobin zu lösen, und zwar nahm die Intensität der Färbung proportional dem Absteigen der Concentration zu. Dass hierbei auch in einer 0,6pCt. Na Cl-Lösung kein Austritt von Hämoglobin beobachtet wurde, erklärt sich wohl aus einer individuellen Schwankung des betreffenden Versuchstieres. Das Kaninchen hatte im Verlauf der Untersuchungen eine ziemliche Menge von Blut verloren, so dass das noch übrige Blut einen höheren Grad von Resistenzfähigkeit erhalten hatte, — eine Beobachtung, die auch Mosso² gemacht und mit dem Namen der Selection der rothen Blutkörperchen bezeichnet hat. Zieht man aber das morphologische Verhalten der rothen Blutkörperchen in Betracht, so wird man doch den isotonischen Coefficienten, wie er auch von Hamburger⁵ angegeben wurde, in eine 0,75pCt. Na Cl-Lösung zu setzen haben. Hamburger⁵ hat nun auch sein Augenmerk darauf gerichtet, ob er unter den angegebenen Verhältnissen Vorgänge beobachten könnte, die auf Plasmoschise hinweisen. Am Rinderblut konnte er keine Veränderungen finden; dagegen sah er am Froschblut Vorgänge, die denen der Plasm-

schise sehr ähnlich sind, sich aber in der isotonischen Lösung von 0,64pCt. nicht zeigten. Dagegen bemerkte er solche Veränderungen auch in Lösungen, in welchen ein Austritt von Hämoglobin nicht stattfand.

Auch in den vorliegenden Untersuchungen zeigte sich, dass in Na Cl-Lösungen Körnchenbildung, Fortsätze und Abschnürungen eintreten, in welchen von einer Lösung des Hämoglobins keine Rede war. Es lässt sich daraus der Schluss ziehen, wie schon Arnold⁴ hervorhebt, dass die Struktur der rothen Blutkörperchen keineswegs eine sehr einfache ist, dass an ihnen grosse und tiefgreifende Veränderungen Platz greifen können, die mit dem Gehalt und der Löslichkeit des Hämoglobins in keiner Beziehung stehen. Wenn nun diese Veränderungen an den rothen Blutkörperchen eine Beziehung zur Gerinnung haben sollten, so war es von Interesse, dieselben in Flüssigkeiten zu untersuchen, welche erfahrungsgemäss die Gerinnung zu hemmen im Stande sind.

Es wurden daher Versuche gemacht mit Blutegel-Infus und Pepton-Lösungen; ausserdem wurden zwei Farbstoff-Lösungen, Methylviolett und Methylenblau, verwendet, einmal weil man auch ihnen eine gerinnungshemmende Wirkung zuschreibt, und dann um zu sehen, ob die veränderten rothen Blutkörperchen Farbstoff aufnehmen.

Versuche mit Blutegel-Infuss.

Es war zunächst Haykraft¹⁰, welcher von der Erfahrung ausging, dass Blutungen, welche durch Blutegel-Biss entstanden sind, sich nur schwer stillen lassen. Er experimentirte daher an verschiedenen Theilen des Thieres und fand, dass von den Mundtheilen desselben ein ganz exquisit gerinnungshemmendes Sekret geliefert wird. Er injicirte auch ein Extract aus den Mundtheilen des Blutegels intravenös und fand gleichfalls eine gerinnungshemmende Wirkung, die aber nur sehr vorübergehend war, weil das Extract sehr rasch durch die Nieren ausgeschieden wird. Er sah dabei die rothen Blutkörperchen sich in Geldrollenform legen, scheint also nicht anzunehmen, dass das Blutegel-Extract auf sie eine Einwirkung gehabt habe, vielmehr nimmt er an, dass durch das Extract das Fibrinferment zerstört werde.

Dann hat Sahli¹¹ diese Experimente aufgenommen; er untersuchte die Einwirkung des Blutegel-Infus — er fand nemlich das Infus am wirksamsten — auf die intravasculäre Thrombose. Er konnte nachweisen, dass Thrombusbildung durch das Blutegel-Infus verhindert wird. Er erklärte sich die Einwirkung so, dass zur Thrombenbildung ausser den zelligen Elementen noch die Gerinnung gehöre, und dass eben gerade letztere durch das Infus verhindert werde. Auch er scheint keine Einwirkung auf die rothen Blutkörperchen selbst anzunehmen.

Es wird die Aufgabe nachfolgender Untersuchungen sein, zu zeigen, ob die beiden, an und für sich richtigen Beobachtungen von Heykraft¹⁰ und Sahli¹¹ nicht eine andere Deutung zulassen.

Es ist vielleicht zweckmässig, eine kurze Bemerkung über die Herstellung des Blutegel-Infuses vorausszuschicken. Denn eine genaue Dosirung ist ja nicht möglich, und bei etwaigen Nachuntersuchungen mag eine genaue Kenntniss der Methode von Vorthail sein.

Es wurden die Köpfe von drei Blutegeln benutzt. Dieselben wurden fein zerschnitten und mit etwas absolutem Alkohol 24 Stunden stehen gelassen; dann liess man den Alkohol verdunsten und goss kochende Flüssigkeit darüber, welche man drei Tage hindurch einwirken liess. Als ausziehende Flüssigkeit wurde sowohl destillirtes Wasser, als auch 0,75procentige NaCl-Lösung verwendet, und zwar in solcher Menge, dass auf einen Blutegelkopf etwa 2—3 ccm Flüssigkeit gerechnet wurde.

Es wurde nun das Blut in der gleichen Weise in dem Blutegel-Infus untersucht, wie es in den NaCl-Lösungen geschehen war. Dabei zeigte sich sofort, dass das mit destillirtem Wasser hergestellte Infus deshalb unzweckmässig und für die Beurtheilung nicht zu verwenden war, weil hierbei die Wasserrwirkung so sehr in den Vordergrund trat, dass dadurch die Brauchbarkeit des Infuses sehr beeinträchtigt wurde. Es beziehen sich daher die folgenden Angaben nur auf das mit 0,75 procentiger NaCl-Lösung hergestellte Blutegel-Infus.

Für die Untersuchung wurde im Gläschen eine Mischung von

einem Theil Blut auf zwei Theile Infus hergestellt. Beim Einfließen des Blutes in das Gläschen hatte sich in Folge der mechanischen Wirkung an der Glaswand ein ganz geringes Gerinnsel gebildet, während sonst die ganze Mischung völlig flüssig blieb. Bei der mikroskopischen Untersuchung zeigten sich, wie zu erwarten war, sehr interessante Veränderungen. Es wurde behufs mikroskopischer Untersuchung sofort ein Präparat hergestellt. Die darin vorhandenen Blutkörperchen waren sehr gross, stark gequollen, von völlig homogenem Aussehen. Nach Verlauf von etwa einer halben Stunde begann an einzelnen rothen Blutkörperchen der äussere Contour unregelmässig zu werden, an einzelnen Stellen traten Dellen auf, an anderen leichte buckelförmige Fortsätze. Dazu kamen dann Körnchen im Innern, und zwar zunächst nur ein grosses, dann zwei, und endlich mehrere, so dass nach Verlauf von einer Stunde die Blutkörperchen noch ziemlich gross waren, besetzt mit zahlreichen plumpen Fortsätzen und im Innern angefüllt mit einzelnen grösseren Körnchen. Die Fortsätze werden weiterhin immer feiner; die grösseren Körnchen zerfallen in kleinere, so dass nach Verlauf von ungefähr fünf Stunden die Stechapfelform erreicht ist mit feinen knopfförmigen Fortsätzen und im Innern mit zahlreichen, kleinen, sich lebhaft bewegenden Körnchen. Diese fortlaufenden Veränderungen konnten an einem und demselben Präparat beobachtet werden. Wurde nun von dem flüssig gebliebenen Blut ein neues Präparat hergestellt, so zeigten sich an demselben ganz die gleichen oben beschriebenen Veränderungen. Nachdem nun endlich nach dreimal 24 Stunden sich in der Mischung einiges Gerinnsel gebildet hatte, so fanden sich im mikroskopischen Präparate die Stechapfelformen sehr reichlich.

In Bezug auf die Löslichkeit des Hämoglobins ist zu erwähnen, dass schon nach 24 Stunden die ausgepresste Flüssigkeit eine leicht röthliche Farbe hatte, woraus hervorgeht, dass das Blutegel-Infus das Hämoglobin früher löst, als die reine NaCl-Lösung.

Wie waren nun diese Befunde zu deuten? Und liesse sich vielleicht ein Zusammenhang zwischen diesen Veränderungen und dem Nichtgerinnen des Blutes finden? Greift man auf die Beobachtungen an den NaCl-Lösungen zurück, so hatte sich dort ge-

zeigt, dass ein constanter Zusammenhang zwischen Fortsatzbildungen, Körnchen und Abschnürungs-Vorgängen einerseits und dem Auftreten der Gerinnung andererseits vorhanden war. Es war also von vornherein zu erwarten, dass in einer Blutmischung, in welcher die Gerinnung gehemmt wird, diese Vorgänge auch sistirt werden müssen, was sich auch durch die Beobachtung bestätigte. Die im Blutegel-Infus wirksame Substanz verhindert also, dass die rothen Blutkörperchen die für die Gerinnung nothwendige Veränderung eingehen. Bringt man nun einen solchen Tropfen flüssigen Blutes auf das Hollundermark-Plättchen, so wirkt die mechanische Reibung auf dem Deckgläschen, wie auch die capillare Attraction der Hollundermark-Spalträume auf die rothen Blutkörperchen ein, so dass sie allmählich doch diejenigen Veränderungen eingehen, welche zum Zustandekommen der Gerinnung nothwendig sind, nur dass dieselben in Folge der Einwirkung des Blutegel-Infuses sehr langsam vor sich gehen. Gerade diese Untersuchungen scheinen eine sehr gute Stütze für die Annahme Mosso's² zu geben, wonach eben gerade die mechanische Einwirkung auf die rothen Blutkörperchen, nach deren Austritt aus dem Blutgefäss, für die Gerinnung von grosser Bedeutung ist.

Es würden danach die Beobachtungen von Haykraft¹⁰ und Sahli¹¹ insofern eine Aenderung erfahren, als ersterer, wenn er die Blutkörperchen lange genug genau beobachtet hätte, sicherlich ihre Veränderungen würde wahrgenommen haben; zu Sahli's Untersuchungen geben sie eine Ergänzung, indem eben durch den Einfluss auf die rothen Blutkörperchen die Gerinnung ausbleibt.

Wenn nun schliesslich nach dreimal 24 Stunden sich einiges Gerinnsel gebildet hat, so kann das an irgend welchen anderen Ursachen liegen. Blut, das so lange im Glasröhrchen gestanden hat, ist zum Theil in Fäulniss übergegangen, ausserdem hat sich eine grosse Menge von Mikroorganismen darin entwickelt, so dass eine solche Blutmischung nicht mehr als allein unter dem Einfluss des Blutegel-Infuses stehend angesehen werden kann. Es lässt sich daher schwer sagen, ob die gerinnung-aufhebende Wirkung des Blutegel-Infuses nach dieser Zeit erlischt, oder ob nicht noch andere Factoren hinzukommen.

Wie hat man sich nun aber die Einwirkung des Blutegel-Infuses auf die rothen Blutkörperchen zu erklären? Bei der Einwirkung verschiedener NaCl-Lösungen ist von den meisten Autoren die Ansicht vertreten worden, dass es sich dabei lediglich um die verschiedene osmotische Spannung zwischen den Blutkörperchen und der sie umgebenden Flüssigkeit handle. Wenn diese Annahme im Allgemeinen auch richtig sein mag, so ist doch schon oben die Vermuthung ausgesprochen worden, dass es sich bei der Verwendung von destillirtem Wasser ohne NaCl-Zusatz nicht allein um physikalische Wirkung handle, und dass wohl hierbei die Annahme von Gryns¹² nicht ganz zu Recht besteht, wonach die rothen Blutkörperchen durch das destillierte Wasser dermaassen einfach quellen, dass sie platzen und zerstört werden, denn es ist wohl dabei zu beachten, dass beim Zusatz von destillirtem Wasser die rothen Blutkörperchen zwar zerstört und ihr Hämoglobin gelöst wird, dass aber dabei keine Gerinnung auftritt. Es müssen also diejenigen Veränderungen der rothen Blutkörperchen, wie sie hier eingehend beschrieben wurden, und die im Zusammenhang mit der Gerinnung zu stehen scheinen, durch die Einwirkung des destillirten Wassers entweder nicht zu Stande, oder doch wenigstens nicht zur Wirkung kommen, wozu eine rein physikalische Erklärung nicht ausreichen dürfte.

Ebenso verhält es sich auch bei der Einwirkung des Blutegel-Infuses. Gryns¹² hat mit mehreren Stoffen, die an und für sich für das Blut unschädlich sind, Versuche gemacht, und kam dabei zu dem Resultate, dass die Einwirkung dieser Stoffe eine rein physikalische sei, bedingt durch den verschiedenen osmotischen Druck innerhalb und ausserhalb der rothen Blutkörperchen. Dass diese Annahme für das destillierte Wasser vielleicht nicht ganz zutreffend ist, wurde bereits erwähnt. Gryns¹² sagt nun weiter: „Bedient man sich einer Harnstoff-Lösung, so kommt nur der osmotische Druck in Betracht; denn stellt man die Harnstoff-Lösung mit einer isotonischen NaCl-Lösung her, so verhält sich die Lösung, als ob Harnstoff überhaupt nicht vorhanden wäre.“ So liegen nun die Verhältnisse bei den vorliegenden Untersuchungen mit Blutegel-Infus sicherlich nicht, sondern man muss eine chemische Wirkung des Infuses annehmen. Denn das Blutegel-Infus wurde in einer isotonischen NaCl-Lösung dar-

gestellt, und es zeigten sich zwischen beiden sehr wesentliche Unterschiede. Es scheint, dass es dabei auch zu einer Quellung der rothen Blutkörperchen kommt, aber ausserdem muss noch die Differencirung der in den rothen Blutkörperchen enthaltenen Körper, die man bei der Körnchen- und Fortsatz-Bildung auftreten sieht, durch chemischen Einfluss von Seiten des Blutegel-Infuses verhindert werden.

Versuche mit Pepton-Lösungen.

Weiterhin konnte es von Interesse sein, die Einwirkung des Peptons als eines gerinnung-hemmenden Agens auf die rothen Blutkörperchen zu untersuchen.

Es hat schon Schmidt-Mülheim¹³ Versuche gemacht, indem er Pepton-Lösungen Hunden intravenös injicirte; dabei fand er die Gerinnbarkeit des Blutes für längere Zeit aufgehoben. Da er aber das Pepton im Blute nicht mehr nachweisen konnte, so nahm er an, dass dasselbe im Blute eine chemische Verbindung eingehe, wodurch die Bildung des Fibrinferments verhindert würde.

In gleicher Weise hat auch Fano¹⁴ experimentirt. Auch er konnte das Pepton nicht mehr im Blute nachweisen und nahm gleichfalls eine chemische Umwandlung desselben an. In Bezug auf das morphologische Verhalten der Blutkörperchen schreibt er: „Durch das Mikroskop habe ich niemals eine Abweichung von der normalen Gestalt der rothen Blutkörperchen aufgefunden, vorausgesetzt, man wolle darin nicht eine Eigenthümlichkeit des peptonisirten Blutes erkennen, dass seine Scheiben ausserordentlich glatte Umrisse zeigten; eine maulbeerförmige Umwandlung ist mir niemals zu Gesicht gekommen.“ Diese Bemerkung über die rothen Blutkörperchen ist nicht ohne Bedeutung, denn sie giebt einerseits eine Stütze für die hier angestellten Untersuchungen, andererseits erfährt sie eine Ergänzung durch dieselben.

In neuerer Zeit haben auch Altharasius und J. Carvallo¹⁵ Versuche mit peptonisirtem Blute gemacht. Sie kamen gleichfalls zu der Annahme, dass das Blut deshalb ausserhalb der Gefässe nicht gerinne, weil es hier seine physiologische Beschaffenheit vollständig behält. Auch sie nahmen an, dass die Bildung

des Fibrinferments verhindert werde. Ueber Veränderungen an den morphologischen Elementen erwähnen die Verfasser nichts. Nur bei Fano¹⁴ findet sich einmal die oben erwähnte Aeusserung über die rothen Blutkörperchen, und in einer anderen Arbeit stellt er die Behauptung auf, dass auch im peptonisirten Blute, wenn es zur Gerinnung komme, die weissen Blutkörperchen die Hauptrolle spielen, — im Gegensatz zu Bizzozero³, welcher auch im peptonisirten Blute viele Blutplättchen beobachtete und dieselben für die wahren Irradiations-Centren für die Gerinnung ansieht, wobei auch er auf den grossen mechanischen Einfluss der Glasgefässwände für das Zustandekommen der Gerinnung hinweist.

Um die Einwirkung des Peptons auf die rothen Blutkörperchen zu untersuchen, wurde eine 10procentige Pepton-Lösung (Witte) in 0,75procentiger NaCl-Lösung benutzt. Es wurde zunächst eine Mischung zu gleichen Theilen hergestellt, bei deren Herstellung sich schon makroskopisch zeigte, dass die Gerinnung verzögert wurde. In den mikroskopischen Präparaten bemerkt man dieselben Veränderungen, wie sie im Blutegel-Infus gefunden wurden; nur gingen hier die Veränderungen an den rothen Blutkörperchen, entsprechend der weniger intensiven Einwirkung, rascher vor sich. Die Umwandlungs-Vorgänge gehen Hand in Hand mit dem Auftreten grösserer Gerinnselmassen. Die Gerinnung trat hier später ein, als in reiner 0,75procentiger NaCl-Lösung, aber doch auch schneller, als im Blutegel-Infus. Es war also makroskopisch, wie mikroskopisch eine deutliche, wenn auch geringe Verzögerung der Gerinnung nachzuweisen. Dass die gerinnungshemmende Wirkung nicht so intensiv war, wie sie von anderen Beobachtern angegeben ist, hängt wohl zunächst vom Versuchsthier ab. Die in der Literatur verzeichneten Experimente beziehen sich alle auf Hundeblood, während nach Angabe einiger Autoren die Einwirkung des Peptons auf Kaninchenblut eine viel geringere sein soll. Ferner kommt hinzu, dass bei den von anderer Seite angestellten Versuchen die Peptonlösung stets intravenös injicirt wurde, während bei den vorliegenden Versuchen in Analogie der übrigen Experimente das Blut in die Pepton-Lösung hineinfloss.

Es erübrigt vielleicht noch, auf die oben erwähnte Bemer-

kung Fano's¹⁴ über das Verhalten der morphologischen Elemente des Blutes in Pepton-Lösungen zurückzukommen. Dass er zunächst keine Veränderungen an denselben wahrnehmen konnte, ist eben der Ausdruck der gerinnung-hemmenden Wirkung des Peptons; hätte er die Blutkörperchen vielleicht längere Zeit unter dem Mikroskop beobachtet, so hätte er wohl sicherlich das allmähliche Auftreten der Veränderungen wahrgenommen.

Es wurde noch mit zwei Farbstofflösungen in der gleichen Weise experimentirt, und zwar mit Methylviolett und mit Methylenblau. Einmal weil denselben auch eine gerinnung-hemmende Wirkung zugeschrieben wird, und dann auch, um zu sehen, ob die Veränderungen an den rothen Blutkörperchen Farbstoff in sich aufnehmen, und in welcher Weise sie das thun.

Versuche mit Methylviolett.

In einer 1pCt. Methylviolett-Lösung ist eine Verzögerung der Gerinnung kaum wahrzunehmen. Die mikroskopische Untersuchung zeigte, dass die rothen Blutkörperchen keinen Farbstoff in sich aufgenommen hatten. Die Körnchen im Innern der Blutkörperchen, wie auch die Fortsätze zeigten nirgends eine violette Färbung. Es stimmen diese Beobachtungen mit Experimenten von Heinz⁴ überein, der als spezifische Reaktion für Phenylhydracin-Vergiftungen angiebt, dass sich dann einzelne der Körnchen und knopfförmigen Fortsätze der rothen Blutkörperchen mit Methylviolett färben, unter anderen Umständen aber nicht.

Versuche mit Methylenblau.

Anders gestalten sich die Verhältnisse in einer 1pCt. Methylenblau-Lösung. Es zeigte sich bei der Herstellung einer Blutmischung zunächst deutlich eine Verzögerung der Gerinnung; es hatte sich nur ein ganz geringes Gerinnsel gebildet. Dem entsprechend waren auch die mikroskopischen Veränderungen. Die rothen Blutkörperchen waren grössten Theils zunächst rund, homogen, scharf contourirt und schienen etwas gequollen, dabei hatten sie keinen Farbstoff in sich aufgenommen, sondern nur die Suspensions-Flüssigkeit war intensiv blau gefärbt, was sich sehr wohl unterscheiden lässt.

Nach 24 Stunden etwa treten gefärbte Körnchen in den Blutkörperchen auf. Zuerst sind die Blutkörperchen noch rund

oder zeigen eine mässig unregelmässige Gestalt; ihr Stroma ist völlig homogen, einzelne zeigen zerstreut liegende, äusserst kleine blaugefärbte Körnchen. Bald aber treten weitere Veränderungen auf; die Blutkörperchen werden unregelmässiger gestaltet, es treten in ihnen grosse glänzende Kugeln auf, von denen einzelne, nicht alle, blau gefärbt sind. In diesen Stadien zeigen sowohl die Blutkörperchen, wie ihre Innenkörnchen noch lebhaft Bewegungen. Die blau gefärbten Körnchen treten auch in die Fortsätze und werden endlich frei. Späterhin verlieren die Blutkörperchen ihre Beweglichkeit völlig; ein Theil derselben ist ziemlich klein und diffus intensiv blau gefärbt, während ein anderer Theil grösser, rundlich oder etwas unregelmässig ist. Im Ganzen ist ihr Stroma homogen und ungefärbt; an irgend einer Stelle aber liegt ein grösserer Haufen kleiner, dichtgedrängter, blau gefärbter Körnchen. Es scheint, dass mit dem Auftreten von Absterbungs-Erscheinungen erst die Färbung eintritt. Auch von anderer Seite sind die Abschnürungs-Vorgänge als Zerfalls-Erscheinungen aufgefasst worden. Auch bei den vorliegenden Versuchen hat man entschieden den Eindruck, dass mit dem Zerfall oder dem Absterben der Blutkörperchen die Färbung an Ausdehnung zunimmt. Auch der Umstand, dass die völlig blau gefärbten Blutkörperchen keinerlei Bewegung mehr zeigen, scheint dafür zu sprechen. Denn man wird doch wohl berechtigt sein, die Gestalts-Veränderungen und Abschnürungs-Vorgänge der rothen Blutkörperchen als Ausdruck der lebenden Zelle anzusehen, während die späteren Bilder wohl auf bereits abgestorbene Blutkörperchen zu beziehen sind, denn diese Befunde ähneln sehr denjenigen, wie man sie an getrockneten Blutpräparaten zu sehen gewohnt ist.

Dass es sich bei den gefärbten Körnchen und ihren Abschnürungs-Vorgängen bereits um Zerfalls-Erscheinungen handelt, dafür spricht ein weiterer Versuch. Es wurden $1\frac{1}{2}$ bis 2 ccm obiger Methylenblau-Lösung in die Ohrvene eines Thieres injicirt. Diese Menge ist mit ihrer Färbefähigkeit in Bezug auf die Gesamtblutmenge des Thieres eine sehr grosse, und doch zeigte das nach kurzer Zeit entnommene Blut keinerlei blaue Färbung und in den Blutkörperchen konnten niemals trotz genauer Untersuchung gefärbte Körnchen wahrgenommen werden. Dagegen

zeigte der Urin schon nach kurzer Zeit eine intensiv blaugrüne Farbe; es wurde also der Farbstoff anscheinend äusserst rasch wieder durch die Nieren ausgeschieden, während die lebenden, nicht alterirten Blutkörperchen im kreisenden Blute keinen Farbstoff in sich aufnahmen.

Es lässt sich nun die Frage aufwerfen, in welcher Weise man sich die Einwirkung der verschiedenen Stoffe auf die rothen Blutkörperchen zu denken hat? ob es sich dabei lediglich um physikalische Vorgänge, um Schwankungen des osmotischen Druckes innerhalb und ausserhalb der rothen Blutkörperchen handelt, oder ob dabei auch chemische Vorgänge mitspielen?

Es sind von verschiedenen Autoren, besonders von Hamburger⁵, Untersuchungen über die osmotische Spannung der rothen Blutkörperchen gemacht worden; sie alle beziehen sich aber nur auf die Löslichkeit des Hämoglobins, nicht auf die morphologischen Veränderungen der zelligen Elemente.

Betrachtet man die Untersuchungs-Ergebnisse in den verschiedenen NaCl-Lösungen, so gewinnt man allerdings den Eindruck, dass es sich hierbei wohl lediglich um Aenderungen der osmotischen Spannung handelt. Denn bei mittlerer Concentration, wie 0,75 pCt., sieht man in Bezug auf die morphologischen Veränderungen kaum einen Unterschied gegenüber dem Aussehen der rothen Blutkörperchen im unverdünnten Serum. Geht man mit der Concentration in die Höhe, so werden die Veränderungen endlich auch spärlicher, was sich wohl aus den Beobachtungen von Bernstein,⁶ Kowalewsky,⁸ Becker⁷ erklärt, wonach durch stärker concentrirte Salzlösungen die Resistenz der rothen Blutkörperchen gegenüber physikalischen, also auch mechanischen Einwirkungen erhöht wird; und dass bei der Blutgerinnung die mechanische Alteration der Blutkörperchen beim Austritt aus der Gefässwand und bei der Berührung mit der Glasfläche des Objektträgers eine wesentliche Rolle spielt, scheint so ziemlich ausser Zweifel zu sein, da bei niedrigen Concentrationen der Unterschied in der osmotischen Spannung die Resistenzfähigkeit herabsetzt und die Aufnahme von Wasser in die Blutkörperchen deren Auflösung erleichtert. Trotzdem scheint, wie schon bei den Experimenten hervorgehoben wurde, bei ganz

niedriger Concentration die Wasserwirkung nicht mehr allein eine rein physikalische zu sein, sondern es spielt wohl ein gewisser chemischer Einfluss dabei mit, da es hierbei zur Auflösung der rothen Blutkörperchen kommt, ohne dass irgend welche Spuren von Gerinnung auftreten. Dabei müssen diejenigen Bestandtheile der rothen Blutkörperchen, welche offenbar an der Gerinnung theilnehmen, in einer Weise chemisch beeinflusst werden, dass sie nicht zur Wirkung kommen können.

Was für die Wirkung des destillirten Wassers wahrscheinlich ist, muss für die Wirkung des Blutegel-Infuses als ziemlich sicher angenommen werden, denn die Versuche mit ihm wurden alle in 0,75 pCt. NaCl-Lösung angestellt, und die grossen Unterschiede dieser Lösung gegenüber der reinen 0,75 pCt. NaCl Lösung lassen sich doch wohl nicht gut auf rein physikalischem Wege, als bedingt durch den Wechsel der osmotischen Spannung, erklären, sondern man muss noch ausserdem eine chemische Einwirkung annehmen.

Es könnte den Anschein haben, als ob die stille Voraussetzung gemacht wäre, dass die oben beschriebenen Veränderungen der rothen Blutkörperchen eine wesentliche Bedeutung für die Blutgerinnung hätten, während es doch eigentlich Aufgabe dieser Arbeit sein sollte, den Zusammenhang beider zu untersuchen und näher zu erläutern. Es wird daher nothwendig sein zu untersuchen, in welcher Beziehung die hier gewonnenen Resultate zu den augenblicklich herrschenden Ansichten über die Betheiligung der morphologischen Elemente des Blutes an der Gerinnung stehen.

Es wurde zuerst von Bizzozero³ durch seine Untersuchungen über die Blutplättchen die Aufmerksamkeit der Autoren auf die Betheiligung der morphologischen Elemente des Blutes an der Gerinnung gelenkt. Er sah die Blutplättchen als einen dritten selbständigen Blutbestandtheil an, und schrieb ihrem Zerfall eine wesentliche Bedeutung für die Gerinnung zu. Ueber die Herkunft derselben spricht er sich nicht aus, hält sie aber, wie schon erwähnt, für selbständige Gebilde, also weder für Abkömmlinge der rothen, noch der weissen Blutkörperchen.

Es ist dann besonders von der Dorpater Schule die Ansicht vertreten worden, dass die Leukocyten bei der Gerinnung durch

ihren Zerfall die hervorragendste Rolle spielen, und dass die Blutplättchen Bizzozero's zerfallene Leukocyten seien. Letzterer hat sich gegen diese Annahme gewendet, und dann auch Schimmelbusch,¹⁶ welcher durch Experimente am circulirenden Blute den Nachweis geliefert haben wollte, dass auch in diesem Blutplättchen präexistiren. Er schreibt ihnen aber keine Bedeutung für die Gerinnung zu, sondern ist der Meinung, dass die Veränderungen an ihnen nur gleichzeitig mit der Gerinnung verlaufen, ohne dass beide in einem inneren Zusammenhang stehen.

Gegen Schimmelbusch sucht Löwit¹⁷ nachzuweisen, dass die Blutplättchen nicht präexistiren, sondern dass sie im Sinne der Dorpater Schule Zerfallsprodukte der Leukocyten seien.

Auch Fano¹⁴ ist der Ansicht, dass die Leukocyten bei der Gerinnung hervorragend beteiligt sind.

Andere wieder, wie Hayem, Druebin¹⁸ und Mosen¹⁹, nehmen eine Beziehung zwischen den Blutplättchen und den rothen Blutkörperchen an, aber so, dass sie erstere als Vorstufe für letztere ansehen.

Griesbach²⁰ hat, um die Annahmen Löwit's¹⁷ zu bestätigen, eingehende Untersuchungen am Blute von Thieren gemacht, welche nur amöboide Zellen haben, und fand ebenfalls eine Bedeutung dieser Zellen für die Gerinnung. Seine Untersuchungen können aber doch wohl nicht als massgebend herangezogen werden, weil es sich dabei nur um amöboide Zellen handelt, während im Säugethierblut noch die Erythrocyten als wesentlichster Bestandtheil hinzukommen.

Druebin¹⁸ kommt durch seine Untersuchungen zu der Ueberzeugung, dass die Blutplättchen zu den rothen Blutkörperchen in Beziehung stehen, fasst sie aber im Sinne Hayem's als Haematoblasten auf. Im gleichen Sinne werden sie auch von Mosen¹⁹ aufgefasst, der ihnen ausserdem eine Bedeutung für die Gerinnung zuschreibt.

Es sind eigentlich vor Arnold¹ nur Mosso² und dann Wlassow²⁴ gewesen, die sich mit aller Entschiedenheit dafür ausgesprochen haben, dass bei der Blutgerinnung die rothen Blutkörperchen die Hauptrolle spielen, und dass die Blutplättchen

Bizzozero's³ oder die Hämatoblasten Hayem's nichts anderes seien, als in Zerfall begriffene rothe Blutkörperchen.

Wie verhalten sich nun die hier gemachten Beobachtungen und Resultate zu den obenerwähnten Ansichten über Gerinnung. Zur Zeit am meisten Anerkennung hat die Dorpater Schule. Aber schon Bizzozero³ hat dagegen geltend gemacht, dass der massenhafte Zerfall von Leukocyten, wie ihn Schmidt annimmt, niemals unter dem Mikroskope beobachtet wurde; auch bei meinen Untersuchungen konnte davon nichts wahrgenommen werden. Dass Veränderungen an den Leukocyten statthaben und dass auch Abschnürungen an ihnen vor sich gehen, lässt sich nicht leugnen; aber fraglich ist es immerhin, ob diese Vorgänge eine wesentliche Rolle spielen, während man doch an den weit-aus in der Mehrzahl vorhandenen rothen Blutkörperchen so auffallende Erscheinungen vor sich gehen sieht.

Wenn man die Verhältnisse in den verschiedenen Kochsalzlösungen, besonders aber die Einwirkung des Blutegel-Infuses sowohl auf die Gerinnung, wie auch auf die morphologischen Veränderungen der rothen Blutkörperchen sich vor Augen hält, so wird man kaum zweifeln können, dass bei der Blutgerinnung die rothen Blutkörperchen in erster Reihe in Betracht kommen, ohne dass damit jede Betheiligung der Leukocyten geleugnet werden soll. Zu ähnlichen Resultaten kam auch F. Müller,²¹ wie er in einer vorläufigen Mittheilung erwähnt.

Danach würden sich auch die Blutplättchen Bizzozero's³ im Sinne Mosso's² als Zerfallsprodukte der rothen Blutkörperchen erklären, und ihre Bedeutung für die Gerinnung im Sinne Bizzozero's³ zu Recht bestehen.

Dass sie wirklich selbständige Gebilde seien, dafür ist kein einwandsfreier Beweis geliefert; denn jeder, der sich eingehender mit Blutuntersuchungen beschäftigt, wird die Angaben Mosso's² bestätigen, dass die rothen Blutkörperchen zum Theil wenigstens äusserst irritabel sind, und besonders auf mechanischen Reiz hin äusserst schnell grosse Veränderungen erleiden. Danach wird man wohl kaum annehmen können, dass die Versuche Schimmelbusch's¹⁶ thatsächlich physiologischen Verhältnissen entsprechen.

Auch die Untersuchungen Wooldridge's²² scheinen dafür

zu sprechen, dass sich die rothen Blutkörperchen an der Gerinnung betheiligen. Er injicirte Stromata rother Blutkörperchen, die frei waren von Serum und Leukocyten, in eine Vene und sah danach ausgedehnte Thrombose auftreten. In diesem Falle muss doch augenscheinlich den rothen Blutkörperchen eine Bedeutung zugeschrieben werden.

Lilienfeld²³ machte Untersuchungen über die chemische Natur der Blutplättchen, und fand in ihnen hauptsächlich einen Nucleinkörper; es wäre darnach vielleicht denkbar, dass es sich bei den Abschnürungs-Vorgängen der rothen Blutkörperchen um die Reste ihrer Kerne handelte, die im Jugend-Zustande ja vorhanden sind.

Interessant ist die Beobachtung Rauschenbachs, welche Lilienfeld²³ anführt. Dieser fand, dass alle nucleinhaltigen Körper, so z. B. auch Sperma, mit welchen er experimentirte, Gerinnung erzeugen können. Es geht daraus hervor, dass ebensowohl die rothen, wie die weissen Blutkörperchen sich daran betheiligen können, und es ist doch a priori viel verständlicher, dass die in so überwiegender Mehrzahl vorhandenen rothen Blutkörperchen sich in grösserem Maasse daran betheiligen, als die verhältnissmässig wenigen Leukocyten. Dass man immer wieder auf die Leukocyten zurück ging, kommt wohl daher, dass diese Veränderungen an den rothen Blutkörperchen, wie sie eingehend zuerst Arnold¹ beschrieben hat, und wie sie sich bei vorliegenden Untersuchungen fanden, von den meisten Autoren nicht gesehen wurden. Denn man findet in der Literatur über die Einwirkungen von Stoffen auf das Blut entweder gar keine Angaben über das morphologische Verhalten der Blutkörperchen, oder nur hie und da eingestreute Bemerkungen, denen man ansieht, dass ihnen der Autor nicht soviel Bedeutung beilegt, dass er es für wünschenswerth erachtete, dieselben weiter zu verfolgen. Es sind daher neben der früheren Arbeit von Mosso² hauptsächlich die neueren Arbeiten von Arnold,¹ welche diesem Gegenstand eine eingehende Würdigung haben wiederfahren lassen.

Es dürfte vielleicht noch von Interesse sein, kurz die Frage zu berühren, ob man die Vorgänge an den rothen Blutkörperchen als vitale Erscheinungen oder rein physikalisch als Molekular-

Bewegungen anzusehen hat. Die meisten der Autoren, welche diese Frage berührt haben, besonders diejenigen, welche die Veränderungen der rothen Blutkörperchen lediglich auf Aenderung der osmotischen Spannung zurückführen, sind geneigt, nur eine physikalische Wirkung anzunehmen.

Es wird nichts dagegen einzuwenden sein, wenn man die tanzenden und hüpfenden Bewegungen, wie man sie theils an den Körnchen innerhalb der rothen Blutkörperchen, theils an den Fortsätzen sieht, ohne Weiteres als molekulare anspricht. Andererseits sieht man aber bei längerer Beobachtung, besonders im Blutegel-Infus, Gestalts-Veränderungen der rothen Blutkörperchen vor sich gehen, indem die Anfangs ganz runden Körperchen an einer oder mehreren Stellen breite Fortsätze aussenden, dann wieder einziehen, so dass eine stetige Gestalts-Veränderung resultirt, die so sehr an die amöboiden Bewegungen der Leukocyten erinnert, dass man doch wohl einiges Recht hat, hier vitale Erscheinungen anzunehmen. Diese Annahme wird dadurch kaum eine Einschränkung erfahren, dass diese Abschnürungs-Vorgänge, wie die Untersuchungen mit Methylenblau ergeben haben, sich am absterbenden Protoplasma vollziehen. Denn es spricht nicht gegen vitale Erscheinung, dass Zellen abgestorbene Theile aus sich zu entfernen suchen.

Es soll damit nicht die Behauptung aufgestellt werden, dass diese Untersuchungen einen Beweis für die vitalen Erscheinungen dieser Vorgänge in sich tragen, sondern es soll nur die Möglichkeit davon erwähnt werden; wollte man diese Frage bis in ihre Einzelheiten verfolgen, so käme man auf Dinge, die zu erörtern hier weder der Ort noch die Zeit ist.

Fasst man kurz die Ergebnisse der vorstehenden Untersuchungen zusammen, so hat sich ergeben:

1. In Kochsalzlösungen findet bei hoher und niedriger Concentration eine makroskopisch wahrnehmbare Beeinflussung der Gerinnung statt, mit welcher Hand in Hand ganz bestimmte Veränderungen an den rothen Blutkörperchen gehen, so dass der Schluss auf einen inneren Zusammenhang berechtigt erscheint.

2. In Lösungen, welche die Gerinnung zu verhindern oder zu verzögern im Stande sind, vor Allem im Blutegel-Infus,

finden sich ganz charakteristische und in den einzelnen Lösungen qualitativ stets die gleichen Veränderungen an den rothen Blutkörperchen, die nur je nach dem Grade der gerinnungshemmenden Wirkung der einzelnen Lösungen an Ausdehnung und Schnelligkeit des Auftretens verschieden sind, somit den Zusammenhang zwischen dem Zustandekommen der Gerinnung einerseits und der Bedeutung der rothen Blutkörperchen andererseits dafür darthun.

Es lässt sich also sagen, dass bei der Gerinnung des Blutes die rothen Blutkörperchen in Folge ganz bestimmter Veränderungen die am meisten hervorragende Rolle spielen, ohne dass damit eine Bethheiligung der Leukocyten völlig gelehnet werden soll.

Zum Schlusse bleibt mir noch die angenehme Pflicht, meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Geheimrath Arnold, für die Anregung und liebenswürdige Unterstützung bei dieser Arbeit meinen aufrichtigen Dank anzusprechen.

L i t e r a t u r .

1. J. Arnold, Zur Biologie der rothen Blutkörperchen. Münchner med. Wochenschrift. 1896. No. 18.
- Zur Morphologie und Biologie der rothen Blutkörperchen. Dieses Archiv. Bd. 145.
- Die corpusculären Gebilde des Froschblutes und ihr Verhalten bei der Gerinnung. Dieses Archiv. Bd. 148.
- Zur Morphologie der extravasculären Gerinnung. Dieses Archiv. Bd. 150.
2. A. Mosso, Die Umwandlung der rothen Blutkörperchen in Leukocyten und die Nekrobiose der Blutkörperchen bei der Coagulation und Eiterung. Dieses Archiv. Bd. 109.
- Kritische Untersuchungen der beim Studium der Blutkörperchen befolgten Methoden. Dieses Archiv. Bd. 113.
3. Bizzozzero, Ueber einen neuen Formbestandtheil des Säugethierblutes und die Bedeutung desselben für die Thrombose und Blutgerinnung überhaupt. Centralblatt der medicin. Wissenschaften. 1882. No. 2 und 20.
- Die Blutplättchen im peptonischen Blute. Centralblatt der medicin. Wissenschaften. 1883.
4. R. Heinz, Die Wirkung concentrirter Salzlösungen. Dieses Archiv. Bd. 122.
- Morphologische Veränderungen der rothen Blutkörperchen durch Gifte. Dieses Archiv. Bd. 122.

5. H. J. Hamburger, Die osmotische Spannung in den medicinischen Wissenschaften. Dieses Archiv. Bd. 140.
- Einfluss von Lösungen auf Blutkörperchen. Archiv für Physiologie von du Bois-Reymond. 1886.
- Ueber die durch Salz- und Rohrzuckerlösungen bewirkten Veränderungen der Blutkörperchen. Archiv für Physiologie von du Bois-Reymond. 1887.
- Die Permeabilität der rothen Blutkörperchen im Zusammenhang mit dem isotonischen Coefficienten. Zeitschrift für Biologie. 1890. Bd. 26.
- Ueber den Einfluss von Säuren und Alkalien auf defibrinirtes Blut. Archiv für Physiologie von du Bois-Reymond. 1892.
6. Bernstein, Ueber den Einfluss der Salze auf die Lösungen der rothen Blutkörperchen durch verschiedene Agentien. Tageblatt der Versammlung deutscher Aerzte und Naturforscher. Magdeburg. 1884.
7. F. Becker, Ueber den Einfluss, welchen verschiedene Salze auf die rothen Blutkörperchen ausüben. Inaugural-Dissertation. Halle a. S. 1884.
8. Kowalewsky, Ueber die Wirkung der Salze auf die rothen Blutkörperchen. Centralblatt der medicin. Wissenschaften. 1886. No. 45; 1887. No. 22; 1890. No. 6.
9. Leinbeck, Klinische Beobachtung über die Resistenz der rothen Blutkörperchen und die isotonischen Verhältnisse des Blutserums. Prager medicin. Wochenschrift. 1890. No. 28 u. 29.
10. Haykraft, Ueber Einwirkung des Sekrets des officinellen Blutegels auf die Gerinnbarkeit des Blutes. Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie. 1888. Bd. 113.
11. Sahei, Ueber den Einfluss des intravenös injicirten Blutegelextraktes auf die Thrombenbildung. Centralblatt für medicin. Wissenschaften. 1894. S. 497.
12. Gryns, Ueber den Einfluss gelöster Stoffe auf die rothen Blutkörperchen in Verbindung mit den Erscheinungen der Osmose und Diffusion. Pflüger's Archiv. 1896. Bd. 63.
13. Adolf Schmidt-Mühlheim, Beiträge zur Kenntniss des Peptons und seiner physiologischen Bedeutung. Archiv für Physiologie von du Bois-Reymond. 1880.
14. Fano, Verhalten von Pepton gegen Blut und Lymphe. Archiv für Physiologie von du Bois-Reymond. 1881. S. 277.
- Beiträge zur Kenntniss der Blutgerinnung. Centralblatt der medicin. Wissenschaften. 1882.
15. J. Altharasin u. J. Carvallo, Ueber die Einwirkung von Pepton auf die Gerinnung. Medicinisches Centralblatt. 1896 u. 1897.
16. Schimmelbusch, Die Blutplättchen und die Gerinnung. Fortschritte der Medicin. 1885. No. 14 und Bd. 3. No. 7.

17. Löwit, Ueber die Beziehung der weissen Blutkörperchen zur Gerinnung. Zieglers Beiträge. Bd. 5.
 - Ueber die Präexistenz der Blutplättchen und die Zahl der weissen Blutkörperchen im normalen Blute des Menschen. Dieses Archiv. Bd. 117.
 - Die Blutplättchen und die Gerinnung. Fortschritte der Medicin. 1885. No. 6 und Bd. 3. No. 9.
 18. S. Druebin, Ueber die Blutplättchen des Säugethiers und Blutkörperchen des Frosches. Archiv für Physiologie von du Bois-Reymond. 1893.
 19. R. Mosen, Die Herstellung wägbarer Mengen von Blutplättchen. Archiv für Physiologie von du Bois-Reymond. 1893.
 20. H. Griesbach, Zur Frage nach der Blutgerinnung. Centralblatt für die medicin. Wissenschaften. 1892. No. 27.
 - Beiträge zur Kenntniss des Blutes. Pflüger's Archiv. Bd. 50.
 21. F. Müller, Die morphologischen Veränderungen der Blutkörperchen und des Fibrins bei der vitalen extravasculären Gerinnung. Centralblatt der allgemeinen Pathologie von E. Ziegler. 1897. Bd. 8.
 22. Wooldridge, Ueber intravasculäre Gerinnung. Archiv für Physiologie von du Bois-Reymond. 1886.
 23. L. Lilienfeld, Haematologische Untersuchungen. Archiv für Physiologie von du Bois-Reymond. 1892. S. 115; 167; 550.
 24. Wlassow, Untersuchungen über die histologischen Vorgänge bei der Gerinnung. Ziegler's Beiträge. Bd. 15. 1894.
-