

## V.

# Die Ursache des plötzlichen Todes bei intravenöser Injektion artfremder Blutkörper.

(Aus der biologischen Abteilung des Krebsinstitutes in Heidelberg.)

Von

Arthur F. Coca.

(Hierzu Taf. III.)

Schon lange besteht die Frage, weshalb die intravenöse Injektion des Blutes eines artfremden Tiers so häufig zum Tode führt. Wir sehen diese Frage bereits mit den frühesten experimentellen Arbeiten über Bluttransfusion auftreten.

Im Jahre 1666 wurde von der philosophical society in London eine Kommission<sup>1)</sup>, bestehend aus D. u. H. Coxe, King und Hook, ernannt, um die erfolgreichen Experimente von Richard Lowers über die Transfusion fortzusetzen, und sie berichtet von einigen Todesfällen nach Transfusionen. Die genannten Autoren schrieben sie intravaskulären Gerinnungen zu, die sie auf eine zu schnelle Injektion des Blutes zurückführen.

Hippolito Magnani<sup>2)</sup> nimmt an, daß der Tod eines Hundes nach Injektion von Schafblut durch zu große Injektionsmengen erfolge; und ist der erste, der eine charakteristische Beschreibung der in solchen Fällen auftretenden Hämoglobinurie gibt.

Bischoff<sup>3)</sup> glaubte zuerst, daß der toxische Effekt dadurch bedingt sei, daß das Blut nicht defibriniert war, und er stützte sich dabei auf experimentelle Resultate, die er bei Hühnern erzielte, denen er zum Teil defibriniertes Kälber- und Schafblut, zum Teil nicht defibriniertes Katzen- und Kaninchenblut injizierte. Nach weiteren Versuchen berichtete er, daß arterielles, nicht defibriniertes Blut dem defibrinierten Blut in seinem Verhalten gleich sei und kam zu dem Schluß, daß die Gefahr durch die venöse Eigenschaft des injizierten Blutes bedingt sei. Brown-Sequard<sup>4)</sup> fand, daß kohlenensäurereiches Blut toxisch wirkte, wenn es in einer Menge von mehr als  $\frac{1}{500}$  des Körpergewichts in den Kreislauf gebracht wurde. Auch er sprach sich dahin aus, daß Injektion venösen Blutes gefährlich sei.

Magendie schrieb, daß Injektionen von defibriniertem Blut zu Extravasaten in Lungen, Abdominalorganen usw. führten.

<sup>1)</sup> Birch, History of the Royal Philosophical Soc. vol. II, 1757.

<sup>2)</sup> Scheel, Paul, Die Transfusion des Blutes usw., Bd. 3.

<sup>3)</sup> Beiträge zur Lehre von dem Blute und der Transfusion desselben (Müllers Arch. 1835.)

<sup>4)</sup> Leçons sur les phénomènes physiques de la vie. 1842, vol. IV.

P a n u m <sup>1)</sup> stellte die Tatsache sicher fest, daß artfremde Blutkörperchen zwar für kurze Zeit imstande sind, ihre physiologischen Funktionen auch im fremden Organismus fortzusetzen, dann aber rasch zerstört und durch Urin und Kot ausgeschieden werden.

Von M a g e n d i e war schon behauptet worden, daß Vogelblutkörperchen Säugetieren injiziert, alsbald verschwinden, aber demgegenüber behauptete B r o w n - S e q u a r d, die fremden Zellen noch einen Monat nach der Injektion gesehen zu haben.

L a n d o i s <sup>2)</sup> studierte im Reagenzglase die verschiedenen Blutkörperchen und Blutsera in ihren Beziehungen zueinander. Nachdem er das klare Serum von Hund, Katze, Schwein, Mensch, Schaf, Rind und Pferd erhalten hatte, verteilte er sie zu je 4 bis 5 ccm in Reagenzgläser und setzte einige Tropfen defibriertes Blut hinzu. In den meisten Fällen wurden die hinzugefügten Blutkörperchen gelöst. In einigen Fällen — und zwar waren es die Versuche mit Hundeserum — fand Agglutination der Blutkörperchen statt, während in einigen Gläsern die Blutkörperchen bei Zimmertemperatur noch nach 24 h intakt waren. Nachdem L a n d o i s diese Beziehungen festgestellt hatte, ging er zu Experimenten über Transfusion über und zwar nahm er erst Serum allein und dann Serum und Blutkörperchen. Folgende charakteristische Experimente mit Serum bei Kaninchen seien angeführt:

1. 25 ccm Schafserum wurden in die Vena jugularis externa eines Kaninchen von 2100 g injiziert und verursachten in 5 Minuten unter heftigen dyspnoischen Erscheinungen den Tod.

2. 15 ccm Menschenserum riefen 3 Minuten nach der Injektion Beschleunigung der Respiration hervor, ohne jedoch sofort zum Tode zu führen. Das Versuchstier starb erst 3 Stunden nach dem Eingriff.

3. 10 ccm Hundeserum verursachten Dyspnoe, Krämpfe und in 5 Minuten den Tod. Die Symptome stellten sich am Ende der zweiten Minute nach der Injektion ein.

4. 9 ccm Katzenserum führten zu demselben Resultat wie das Hundeserum im Experiment 3.

Die erste Reihe von Experimenten mit Vollblut wurde ausschließlich mit Schafsblut vorgenommen und ergab folgendes kurz zusammengefaßtes Resultat:

a) Es wurden nach vorausgehendem Aderlaß große Mengen von Blut injiziert und zwar  $\frac{1}{2}$  bis  $\frac{1}{3}$  der Blutmenge des zum Versuche benutzten Tieres. Der Tod trat nach einigen Stunden ein.

b) Bei Transfusion von geringerer Menge ( $\frac{1}{4}$  bis  $\frac{1}{6}$  der Gesamtblutmenge des Tieres) sank zwar die Temperatur deutlich und es zeigten sich Symptome einer intravaskulären Hämolyse, aber das Tier erholte sich meist wieder. L a n d o i s nahm an, daß in diesen Fällen der Tod durch intravaskuläre Gerinnung mit sekundärer Verstopfung der kleineren Gefäße des Zentralnervensystems erfolge. Den Ausgangspunkt dieser speziellen Art der Gerinnung verlegte er in das Stroma der gelösten Blutkörperchen, und ließ dabei die Frage offen,

<sup>1)</sup> Dieses Arch. Bd. 27.

<sup>2)</sup> Die Transfusion des Blutes. 1875.

ob es sich hierbei um die Blutkörper des Transfusionsblutes oder um die des Tieres selbst handele. Das bei der Gerinnung entstandene Fibrin nannte er „Stroma-Fibrin“. In vielen seiner experimentellen Beschreibungen findet sich die Beobachtung, daß ungefähr eine halbe Stunde nach der Injektion sich eine deutliche, schwer stillbare, kapillare Blutung in der Wunde einstellte.

Die zweite Versuchsreihe mit Transfusion von Blutkörperchen und Serum wurde zum größten Teil mit relativ geringen Mengen (5 bis 15 ccm) artfremden Blutes bei einer großen Anzahl verschiedener Tiere ausgeführt.

Eines dieser vielen Experimente verdient besondere Beachtung. Die gesamte Blutmenge eines Kaninchens wurde mit etwas defibriniertem Hundeblut, dessen Menge nicht angegeben wird, gemischt und wurde in die Vena jugularis externa des Hundes eingespritzt, von dem das Hundeblut stammte. Sofort erfolgte der Tod unter den Symptomen der Erstickung. Gleichzeitig wurde die Blutmischung (Kaninchenblut + Hundeblut) mikroskopisch untersucht und es zeigten sich massenhaft agglutinierte Blutkörperchen darin. Landois gibt bei diesem Experiment vollkommene Verstopfung des kleinen Kreislaufes als Todesursache an.

In der Allgemeinübersicht über seine Versuche mit Hunden gibt Landois an (S. 232): „Bei diesem wie bei anderen Versuchen mit Schweineblut beim Hunde ist es mir aufgefallen, daß die Tiere so bedeutend dyspnoetische Zustände bekamen. Ich bin geneigt, die Ursache derselben zu suchen in der großen Klebrigkeit des Schweineblutes, vermöge welcher es schwer die Lungenkapillaren des Hundes passieren dürfte.“ An einer anderen Stelle: „auch bei den Versuchen mit Kaninchenblut ist mir oft die große Dyspnoe aufgefallen, welche die Tiere während der Transfusion zeigten, welche auf eine schnelle und massenhafte Verklebung der Kaninchenzellen im Hundeblut hinweist.“

Auf Seite 277 bei der Erklärung des plötzlichen Todes eines Hahnes nach Injektion von Kaninchenblut lesen wir: Ich bin geneigt, die Erscheinungen von Verstopfung der Lungenkapillaren herzuleiten, da die Blutkörperchen des Kaninchens sich im Hühnerserum zu großen Ballen verkleben.

Neudörfer<sup>1)</sup> schreibt die unangenehmen Folgen der Tierbluttransfusion den flüchtigen Fettsäuren des Transfusionsblutes zu.

Ponfick<sup>2)</sup> injizierte 200 ccm defibriniertes Schafblut in die Vena jugularis externa eines Hundes von 7 kg und bemerkte zwei Symptomkomplexe: Zuerst traten Symptome auf, die sich kurz als „respiratorisch“ zusammenfassen lassen. Der später sich einstellende zweite Symptomkomplex bestand aus Erscheinungen, die sich in keinem speziellen Organ des Körpers lokalisieren ließen. Für ihn steht ganz außer Frage „daß die roten Blutkörperchen einfach infolge von Agglutination eine Embolie, wenigstens eine einigermaßen dauerhafte bedingen konnten“.

Denselben toxischen Effekt stellte er für Schafblut fest. Landois äußert sich in seiner Arbeit über Transfusion in Eulenburgs Realenzyklopädie folgendermaßen: „Die Körperchen pflegen nämlich vor ihrer Auf-

<sup>1)</sup> Deutsche Ztschr. f. Chir. Bd. V u. VI.

<sup>2)</sup> Dieses Arch. Bd. 62.

lösung vielfach zu Häufchen miteinander zu verkleben und derartige Klumpen vermögen natürlich, wohin sie geschwemmt werden, Kapillarbezirke zu verstopfen. Weiterhin geben diese Häufchen verklebter Blutkörperchen ihr Hämoglobin ab und es entsteht so aus dem übrig gebliebenen Stroma eine zähförmiger Masse, die ich mit dem Namen „Stromafibrin“ bezeichnet habe.

Die meisten dieser Versuche sind methodisch nicht einwandfrei. Da Blutkörperchen und Serum zusammen eingeführt wurden, so können mehrere Momente gleichzeitig als Ursache des Todes in Frage kommen. Die Verschiedenheit der Todesursachen gibt sich schon darin kund, daß der Tod einmal sofort nach der Einspritzung, ein anderes Mal dagegen erst längere Zeit darnach erfolgte.

Mionis<sup>1)</sup> machte die Beobachtung, daß die Injektion ausgewaschener Blutkörperchen von Rind, Hund, Katze und Kaninchen bei Kaninchen ohne besondere Folgen war, während die Injektion von Blutkörperchen der Meerschweinchen und Ratten tödlich wirkte, und schloß daraus, daß der toxische Effekt dieser Blutkörperchen durch eine hämolysierende Wirkung hervorbracht werde, die das zum Versuch dienende Tier mit seinem Serum auf sie ausübe. Er erwähnt als pathologisch-anatomischen Befund eine Erweiterung des rechten Herzens und der großen Venen und Leere des linken Herzens und hebt das Fehlen von intravaskulären Gerinnungen hervor.

Battelli<sup>2)</sup> fand, daß die Blutkörperchen nicht immer toxisch wirkten und daß die Injektion von 3 ccm Rattenblutkörperchen auf 1 kg Kaninchen zwar häufig zum Tode führten, aber doch auch einige Male überstanden wurde. Ebenso stellte er die Tatsache fest, daß Blut, welches bei der ersten Injektion ganz harmlos war, eine Woche später, nachdem spezifische Antikörper aufgetreten waren, bei der zweiten Injektion, tödlich wirkte. Ferner stellte er noch fest, daß die wasserlöslichen Substanzen der Blutkörperchen nicht-toxisch, das Stroma dagegen toxisch wirkte und kam durch diese Beobachtung sowohl wie durch Mionis Befund der venösen Hyperämie, den er bestätigte, zu folgendem Resultat.

Die Toxizität der injizierten Blutkörperchen ist nicht nur von der davon in Lösung gehenden Menge, sondern auch von der Agglutinationsfähigkeit des Stromas der gelösten und nicht gelösten Zellen abhängig. Mit anderen Worten: das Serum des Versuchstieres muß spezifische Agglutinine für die injizierten Blutkörperchen besitzen.

Gottlieb und Lefmann und Lefmann allein sind unlängst in dieser Frage zu andern Anschauungen gekommen, und zwar auf Grund einer größeren Zahl von Experimenten mit den lipoiden Stoffen der Blutkörperchen verschiedener Tierarten. Als Versuchstiere nahmen sie Kaninchen, Hunde und Katzen. Diese Forscher sind der Ansicht, daß die Ätherextraktivstoffe

<sup>1)</sup> Compt. Rend. de la Soc. de Biol. 1904, Bd. 1, S. 1012.

<sup>2)</sup> Compt. Rend. de la Soc. de Biol., 1904, Bd. 1, S. 1041 u. Bd. II, S. 17.

der Blutkörperchen artfremder Tiere toxisch wirken, da diese bei ihren Versuchen regelmäßig zu Herabsetzung des Blutdruckes und zu rapidem Tode führten, während die Injektion der Ätherextraktivstoffe der eigenen Spezies keine bedrohlichen Erscheinungen hervorrief. Merkwürdigerweise macht von dieser Regel die Katze eine Ausnahme, die auf die Injektion der Lipode ihrer Spezies genau so reagierte, wie auf die Injektion Ätherextraktivstoffe artfremder Tiere. Eine Erklärung für diese sonderbare Tatsache wurde nicht gegeben.

Die Resultate dieser Versuche und die bereits festgestellte Tatsache, daß das Serum eines empfänglichen Tieres immer stark hämolysierend auf fremde Blutkörperchen wirkt, unterstützen die Annahme, daß die Erythrozyten artfremder Tiere gewisse Stoffe — wahrscheinlich Lipode — enthalten, die toxisch wirken, wenn sie in der Blutbahn des fremden Tieres plötzlich in großen Mengen frei werden.

In allen diesen Arbeiten, von denen ich nur in aller Kürze den Inhalt mitgeteilt habe, zeigt sich eine solche Meinungsverschiedenheit, daß sich wohl eine weitere Bearbeitung dieser Frage rechtfertigen läßt.

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich hauptsächlich mit der experimentellen Prüfung der Toxizität ausgewaschener Blutkörperchen artfremder Tiere bei der zweiten Injektion. Auch einige Versuche mit Serum wurden vorgenommen, doch nur in geringer Anzahl und mehr vergleichshalber. Ich kam zu dieser Arbeit durch das Resultat zweier Experimente des Herrn Prof. v. D u n g e r n , der mir die Mitteilung gestattete.

1. 5 cem Ochsenblut wurden mit physiologischer Kochsalzlösung gut ausgewaschen und das Sediment mit 15 cem normalen Kaninchenserums und 8 cem inaktivierten Immunserrums gemischt — Kaninchen- mehr als Rinderblutkörperchen. Nach 1½ Stunde bei einer Temperatur von 37° waren die Blutkörperchen völlig gelöst. Von dieser Flüssigkeit wurden 15 cem in die Ohrvene eines Kaninchens (900 g) injiziert, ohne die geringsten Erscheinungen hervorzurufen.

2. 3 cem Ochsenblut wurden mit physiologischer Kochsalzlösung ausgewaschen und das Sediment eine Stunde lang mit inaktiviertem Immunserrum im Überschuß behandelt. Blutkörperchen und Serum waren hierbei unverändert geblieben. Die ganze Mischung wurde nun in die Ohrvene eines kleinen Kaninchens von 800 g injiziert, auch hier mit völlig negativem Erfolg.

Neben diesen beiden Experimenten sei noch ein weiteres erwähnt.

Ein Kaninchen (Nr. 101, 1600 g) bekam am 18. Februar 6 cem gut ausgewaschene Rinderblutkörperchen in die Ohrvene, und am 19. Februar dieselbe Dosis in die Bauchhöhle injiziert. Die hämolytische Wirkung des bei 58° C

inaktivierten Serums wurde am 25. in der gewöhnlichen Art und Weise mit 0,1 ccm Normalkaninchenserum geprüft, und es ergab sich Hämolyse durch  $\frac{1}{80}$  ccm; 0,8 ccm bewirken vollständige, 0,4 ccm fast vollständige Agglutination. Am 26. wurden 40 ccm Rinderblut durch Gaze koliert und mit physiologischer Kochsalzlösung gut ausgewaschen. Das Sediment wurde mit destilliertem Wasser auf 80 ccm aufgefüllt. Nach völliger Lösung der Blutkörperchen wurde die Mischung  $\frac{1}{2}$  Stunde zentrifugiert. Das Stroma hatte sich auf dem Boden des Glases abgesetzt. Die Flüssigkeit darüber wurde abgegossen und davon 18 ccm mit 1,8 ccm einer 8% Kochsalzlösung versetzt und in die Ohrvene des Versuchstieres injiziert. Eine halbe Stunde verging ohne irgendwelche Symptome. Mittlerweile war das Stroma mit großen Mengen physiologischer Kochsalzlösung ausgewaschen worden. Dann wurden 5 ccm Salzlösung zugesetzt und das Ganze ebenfalls in die Ohrvene injiziert.

3 Minuten nach der Injektion trat erhöhte Atemfrequenz ein, und das Tier zeigte sichtliche Zeichen von Unruhe. Die Respirationsstörungen nahmen jedoch während der ganzen Zeit keinen bedrohlichen Charakter an.

Nach 10 Minuten wurde das Tier betäubt und der Thorax eröffnet: Das Herz schlug noch und zeigte deutliche Erweiterung des rechten Herzens. Das linke Herz enthielt relativ wenig Blut. Die Pulmonalarterien und das Venensystem waren stark angefüllt.

Diese Experimente sprechen durchaus gegen die Anschauung, daß der Tod nach der zweiten Injektion durch toxische Substanzen bedingt wird, welche durch spezifische Hämolyse in den vorbehandelten Tieren aus den Blutkörperchen frei werden. Injiziert man nämlich die gleiche Menge Rinderblut, die hier in gelöstem Zustande verwandt wurde, unverändert in den Kreislauf spezifisch vorbehandelter Kaninchen, so erfolgt regelmäßig der Tod. (Von dem 2. Versuch wird hier natürlich abgesehen.)

Die folgenden Experimente zeigen, daß auch in anderen Fällen artfremdes Blut durch spezifische Hämolsine in der Blutbahn zur Auflösung kommen kann, ohne daß bedrohliche Erscheinungen eintreten.

1. Die normale hämolytische Wirkung der Sera von 3 Kaninchen (Nr. 9, 79 und 81), deren Gewicht zwischen 1000 und 1200 g schwankte, wurde mit Gänseblutkörperchen geprüft. In allen 3 Fällen ergab sich, daß 0,2 ccm Serum imstande war, 1 ccm einer 5% Gänseblutaufschwemmung völlig aufzulösen. Schon 0,1 ccm genügte beinahe. Die Kerne der Blutkörperchen blieben dabei ungelöst. Hierauf bekam jedes Kaninchen eine Injektion von 5 bis 6 ccm gut ausgewaschener Blutkörperchen in die Ohrvene. Keines der Tiere zeigte irgendwelche pathologischen Veränderungen, obwohl es doch schon wenige Minuten nach der Injektion zur Auflösung der Blutkörperchen gekommen sein mußte.

2. Die 5 Kaninchen (Nr. 105, 17, 77, 1 a und 498) bekamen je eine intravenöse Injektion von 5 bis 8 ccm gut ausgewaschener Hühnerblutkörperchen.

Trotzdem normales Kaninchenserum in der Regel Hühnerblutkörperchen zweimal so schnell auflöst wie Gänseblutkörperchen, zeigten sich auch hier bei keinem der Versuchstiere irgendwelche Veränderungen.

3. 65 ccm normalen Kaninchenserums wurden  $\frac{1}{2}$  Stunde auf  $56^{\circ}\text{C}$  erhitzt und mit 40 ccm gut ausgewaschener Hühnerblutkörperchen versetzt. Die Mischung blieb  $1\frac{1}{2}$  Stunden bei Zimmertemperatur stehen, dann wurde zentrifugiert und das Serum abgeschüttet. Hierauf wurde die ganze Blutmenge in Dosen von 15 ccm pro Minute in die Vena jugularis externa des Kaninchens Nr. 60 (Gewicht 1560 g) in Äthernarkose injiziert. 20 Minuten darauf wurde der Carotis externa Blut entnommen, und man fand ein rubinrot gefärbtes Serum, was für Auflösung der Blutkörperchen sprach. Auch hier zeigten sich nicht die geringsten Symptome irgendwelchen toxischen Einflusses des artfremden Blutes.

4. Am 30. März erhielt Kaninchen Nr. 19 (2000 g) eine Injektion von 20 ccm gut ausgewaschener Hühnerblutkörperchen in die Ohrvene: Keine Symptome. Am 6. April wurde eine zweite Injektion, diesmal 60 bis 70 ccm gut ausgewaschener Hühnerblutkörperchen, in die V. jug. externa in Äthernarkose vorgenommen, und zwar wurden die ersten 5 ccm in Dosen von 1 ccm pro Minute, dann einmal 5 ccm, und der Rest in Dosen von 15 bis 20 ccm pro Min. injiziert. Am Ende der ersten Minute stellte sich Dyspnoe ein, die zum Tode des Versuchstieres zu führen schien, nach 5 Minuten ließen jedoch die Erscheinungen nach, um bald völlig zu verschwinden. 20 Minuten nach der Injektion wurde der Art. carotis Blut entnommen und das tiefrot gefärbte Serum auf Komplemente geprüft. Es zeigte sich, daß 0,8 ccm des Serums auf 1 ccm einer 5% Suspension von spezifisch sensibilisierten Rinderblutkörperchen in Kochsalzlösung in der üblichen Beobachtungszeit nicht hämolysierend wirkte. Außer den bereits erwähnten Symptomen zeigte das Tier keine pathologischen Erscheinungen.

In allen Fällen waren also lösliche toxische Substanzen bei der Hämolysen artfremder Blutkörperchen nicht nachweisbar, und man mußte daher um so mehr mit der Möglichkeit einer mechanischen Störung der Zirkulation durch die artfremden Blutkörper bei den spezifisch vorbereiteten Tieren rechnen.

Da der erste einigermaßen in Frage kommende Widerstand, dem die injizierten Blutkörperchen auf ihrem Wege vom Ohr in den Körper begegnen, in den Kapillaren der Lunge liegt, da weiter alle Symptome bei allen Versuchstieren von den Lungen herrühren, und da schließlich nur 2 bis 3 Minuten zwischen der Injektion und dem Auftreten der ersten Erscheinungen vergingen, so richtete

sich die Aufmerksamkeit in erster Linie auf die pathologisch-anatomischen Veränderungen dieser Organe.

Die Kaninchen Nr. 78 und 81 erhielten eine Injektion von  $4\frac{1}{2}$  bzw. 5 ccm Gänseblutkörperchen in die Ohrvene und nach einer Woche eine weitere Injektion von 5 ccm. Bei beiden Tieren zeigte sich dasselbe Resultat: nach 2 Minuten begannen die Tiere unruhig zu werden und herumzurennen, um nach der 3. Minute zu kollabieren. Beide wurden sofort durch Nackenschlag getötet und sogleich der Thorax eröffnet.

Makroskopisch fanden sich bei beiden dieselben anatomischen Veränderungen: das rechte Herz war enorm verbreitert, das linke Herz war dagegen leer. Die Art. pulmonalis und die großen Venen waren stark gefüllt, in der Lunge fanden sich einige kleine Hämorrhagien. Sonst fand sich makroskopisch nichts Anormales. Im Präparat des dem Herzen entnommenen Blutes fehlten die kernhaltigen Erythrozyten vollständig. 6 Minuten nach der Injektion wurden kleine Stücke sämtlicher Organe in Z e n k e r s Flüssigkeit eingelegt.

Als Vergleichstiere wurden die Kaninchen Nr. 8 und 12 betäubt und 2 bzw. 4 Minuten nach einmaliger Injektion von 5 ccm Gänseblutkörperchen getötet. Auch hiervon wurden Präparate von allen Organen in Z e n k e r s Flüssigkeit eingelegt.

Makroskopisch unterschieden sich die Kontrolltiere Nr. 8 und 12 von den Kaninchen Nr. 79 und 81 durch die gleichmäßige Füllung beider Kammern und das Fehlen einer Erweiterung der Arteria pulmonalis und der großen Venen.

Bei diesen Versuchen darf nicht übersehen werden, daß die Lungen gleich nach Eröffnung des Thorax kollabieren und dadurch den Druck im kleinen Kreislauf erhöhen, was zu Erweiterung des rechten Herzens usw. führt. Daher müssen diese Beobachtungen im Moment der Eröffnung des Thorax gemacht werden.

Bei der histologischen Untersuchung fanden sich in allen Fällen nur in den Lungen kernhaltige rote Gänseblutkörperchen, was sich aus folgenden zwei Gründen erklären läßt.

Einmal werden die artfremden Blutkörperchen, sowie sie in den großen Kreislauf kommen, wo sie eine relativ große Menge hämolytischen Plasmas antreffen, rasch gelöst. Zweitens dringt die Z e n k e r s che Flüssigkeit nur schwer in die soliden Organe ein, so daß die Hämolyse im Inneren der eingelegten Stücke noch längere Zeit nach dem Einlegen weitergeht. Der lockere Bau der Lunge gestattet dagegen eine viel schnellere Durchträngung mit der fixierenden Flüssigkeit.

In den Lungen der Kontrolltiere sind nur in den Kapillaren vereinzelte Gänseblutkörperchen vorhanden. In den Lungen des nach 4 Minuten getöteten Tieres sind sie sogar kaum zu finden.



Die Arteriolen enthalten einige Kaninchenblutkörperchen, aber keine kernhaltigen roten Blutkörperchen (Fig. 1, Taf. III).

Gerade das entgegengesetzte Bild zeigt sich bei den Präparaten der Tiere, die nach der zweiten Injektion getötet wurden. Hier sind die Kapillaren etwas erweitert und darin liegen die fremden Blutkörperchen in Gruppen oder doppelten Reihen. Der charakteristische Befund ist hier jedoch die außerordentliche Erweiterung und völlige Verstopfung der kleinen Arterien durch massenhafte Gänseblutkörperchen. (Fig. 2 u. 3.)

In der Umgebung der Pleura waren diese massenhaften Zellanhäufungen zum Teil gut erhalten, während sie in der Mitte des Präparates, wohin die Fixationsflüssigkeit erst zuletzt gedrungen war, verschiedene Stadien von Lösung zeigten. Nur an der Anwesenheit der Kerne konnten die Zellen häufig als Gänseblutkörperchen erkannt werden.

Daraus geht deutlich hervor, daß die injizierten Blutkörperchen in der Lunge aufgehalten wurden und daß die unmittelbare Todesursache eine komplette Verstopfung des kleinen Kreislaufs war.

Nachdem so für die mechanische Theorie der Todesursache bei zweiter Injektion eine feste Grundlage geschaffen war, ergab sich die weitere Frage, inwieweit die Hämagglutinine bei der Embolie verantwortlich gemacht werden müssen. Die diesbezüglichen Untersuchungen wurden nach zwei Richtungen hin vorgenommen.

Zuerst wurde festgestellt, daß normalerweise vom Kaninchen keine Agglutinine gegen Gänse- oder Hühnerblut gebildet werden. Bei keinem einzigen der vielen Kaninchen, die während des Winters verwendet wurden, fand sich ein Serum, das inaktiviert in der Dose von  $\frac{8}{10}$  ccm imstande gewesen wäre, mehr als eine ganz leichte Agglutination der Vogelblutkörperchen hervorzurufen. Wurde jedoch eine einmalige Injektion von 5 ccm Gänse- oder Hühnerblutkörperchen gemacht, so agglutinierte 8 Tage später das inaktivierte Serum des betreffenden Tieres mit großer Regelmäßigkeit und in geringer Dose. Außerdem zeigte eine Reihe von Experimenten, daß die toxische Wirkung des artfremden Blutes, welche sich in vielen Fällen schon bei der ersten Injektion zeigte, sehr wohl auf der Anwesenheit der natürlichen Agglutinine be-

ruhen kann. Diejenigen Blutsorten, welche nach den Angaben der Literatur als besonders toxisch gelten, wurden durch die Sera der empfindlichen Tierarten auch stark agglutiniert.

Die toxische Wirkung ist außerdem bei den einzelnen Individuen ein und derselben Tierart recht verschieden; auch die individuellen Unterschiede können durch den verschiedenen Gehalt an spezifischen Agglutininen ihre Erklärung finden. Folgende Tabelle zeigt die Unterschiede im Agglutiningehalt des Serums bei verschiedenen unbehandelten Kaninchen.

Kaninchen	1 ccm 5% Schweineblut			
inakt. Serum	$\frac{4}{10}$	$\frac{2}{10}$	$\frac{1}{10}$	$\frac{1}{20}$
13	vollständig	vollständig	vollständig	beinahe vollst.
111	stark	mäßig	0	0
20	mäßig	gering	Spur	0
10	sehr gering	0	0	0

Kaninchen	1 ccm 5% Schafblut			
inakt. Serum	$\frac{4}{10}$	$\frac{2}{10}$	$\frac{1}{10}$	$\frac{1}{20}$
13	vollständig	vollständig	vollständig	beinahe vollst.
111	beinahe vollst.	beinahe vollst.	stark	0
20	beinahe vollst.	beinahe vollst.	stark	stark
10	0	0	0	0
77	vollständig	vollständig	0	0

Kaninchen	1 ccm 5% Meerschweinchenblut				
inakt. Serum	$\frac{8}{10}$	$\frac{4}{10}$	$\frac{2}{10}$	$\frac{1}{10}$	$\frac{1}{20}$
B	vollständig	vollständig	beinahe vollständig	stark	mäßig
A	stark	wenig	Spur	0	0
35	stark	wenig	Spur	0	0
1	sehr wenig	0	0	0	0

Eine zweite Reihe von Experimenten beschäftigt sich mit der Frage, ob die Agglutinine in 3 Minuten, innerhalb deren der Tod bei der zweiten Injektion eintrat, von den Blutkörperchen absorbiert wurden.

Folgende zwei Versuche seien angeführt:

1. 0,05 ccm Serum von Kaninchen Nr. 7,  $\frac{1}{2}$  Stunde bei 58 ° inaktiviert ist imstande, 1 ccm einer 5% Aufschwemmung von Rinderblutkörperchen vollständig zu agglutinieren.

1 ccm der Rinderblutkörperchensuspension wurde mit 0,5 ccm Serum Nr. 7 versetzt und das Ganze  $\frac{1}{2}$  Minute lang gelinde, ca. 35 °, erwärmt. Dann wurde die Mischung mit 10 ccm physiologischer Kochsalzlösung geschüttelt und 2 Minuten zentrifugiert. Die Flüssigkeit wurde hierauf abgegossen und dem Sediment 2 ccm physiologische Kochsalzlösung zugegeben. Die Blutkörperchen am Boden wurden aufgeschüttelt und es zeigte sich, daß sie zu einer einzelnen kompakten Masse agglutiniert waren, die erst bei stärkerem Schütteln zerbröckelte. Von 0,2 ccm normalem Kaninchenserum wurde dieses Sediment innerhalb der üblichen Beobachtungszeit nicht gelöst, währenddem die Kontrolle mit  $\frac{1}{320}$  ccm Serum Nr. 7 und 0,2 ccm normalen Kaninchensserums innerhalb einer Stunde komplett gelöst war.

2. 0,05 ccm inaktivierten Kaninchensserums Nr. 199 agglutiniert 1 ccm 5% Rinderblutaufschwemmung vollständig.

$\frac{1}{640}$  ccm davon löst mit 0,05 ccm normalen Meerschweinchensserums 1 ccm 5% Rinderblut vollständig.

0,5 ccm Serum Nr. 199 und 1 ccm 5% Rinderblutkörperchenaufschwemmung wurden 2 Minuten lang auf etwa 35 ° C erwärmt und weitere 2 Minuten tüchtig zentrifugiert. Die klare Flüssigkeit darüber wurde abgegossen und das agglutinierte Sediment mit 1 ccm physiologischer Kochsalzlösung versetzt. Die abgegossene Flüssigkeit wurde dann wieder zugesetzt und das Ganze mit einem weiteren Kubikzentimeter 5% Rinderblutes auf 35 ° C erwärmt. Nachdem dieser Vorgang fünfmal wiederholt worden war, zeigte sich, daß die Flüssigkeit ihre Agglutinationsfähigkeit Rinderblutkörperchen gegenüber vollständig verloren hatte.

Die nach dem letzten Zentrifugieren abgegossene Flüssigkeit wurde mit dem Originalserum in bezug auf seine hämolytische Fähigkeit Rinderblutkörperchen gegenüber verglichen, und man fand keine wesentliche Veränderung, wobei man natürlich in Betracht ziehen muß, daß das Serum mehrfach verdünnt wurde. Da aber das Sediment nach jedem Zentrifugieren durch Hinzufügen von 0,05 ccm normalen Meerschweinchensserums, welches an sich selbst in einer Menge von 0,2 ccm nicht hämolytisch zu wirken imstande war, vollständig gelöst wurde, so kommt man zum Schlusse, daß sicher eine hämolytische Dosis, aber auch nicht viel mehr, bei jedem Zusatz von Rinderblutkörperchen absorbiert wurde.

Diese zwei Experimente zeigen einmal, daß die injizierten artfremden Blutkörperchen eine bereits erhebliche Menge spezifischer Agglutinine absorbiert haben können, bevor es zu den ersten Symptomen kommt. Ferner beweisen sie deutlich, daß die spezifischen hämolytischen Immunkörper langsamer und in relativ geringerer Menge als die Agglutinine aufgenommen werden.

Die erwähnten Beobachtungen sprechen also unbedingt für die Bedeutung der Agglutinine des Blutes.

In einer Mitteilung über Serumüberempfindlichkeit<sup>1)</sup> gibt Besredka an, daß die zweite Injektion von Serum unschädlich verläuft, wenn das Tier mit Äther narkotisiert ist.

F. Meyer, der im hiesigen Institut arbeitete, machte die entsprechende Beobachtung, daß die zweite Injektion von fremden Blutkörperchen für Tiere, die sich in Äthernarkose befanden, unschädlich war. Diese Erscheinung wurde genauer studiert und es fand sich, daß sie nur unter gewissen Bedingungen eintritt. Erstens muß das Tier sehr gut narkotisiert sein, und zweitens muß die Injektion langsam vorgenommen werden.

Eine Erklärung dieses Phänomens wurde in dreifacher Weise versucht.

1. Wirkt der Äther schädigend auf die Agglutination ein?
2. Werden die agglutinierten Blutkörperchen unter dem Einfluß des Äthers gelöst?
3. Findet sich während der Einwirkung des Äthers eine Dilation der Pulmonalgefäße?

Die Untersuchungen führten zu folgenden Ergebnissen:

1. Die Agglutination der Blutkörperchen wird durch Äther nicht geschädigt.
2. Es schien bei oft wiederholten Versuchen mit Serum 7 ziemlich sicher, daß die agglutinierten Blutkörperchen dem Äther gegenüber viel größere Empfindlichkeit zeigten, als solche, die mit nicht agglutinierenden Sera behandelt wurden. Dieses Resultat war jedoch nur mit Serum 7, und mit keinem anderen agglutinierenden Serum zu erzielen.
3. Erweiterung der Pulmonalgefäße unter dem Einfluß von Äther konnte man, auch ohne Experiment, als sicher annehmen. Ein Blick auf Fig. 4 zeigt, daß eine derartige Annahme außer jedem Zweifel steht. Fig. 4 zeigt ein Präparat aus der Lunge eines Kaninchens nach der dritten Injektion von Hühnerblutkörperchen. Diese dritte Injektion war in Äthernarkose 8 Tage nach der zweiten Injektion gemacht worden. Es wurden 5 ccm Hühnerblutkörper-

<sup>1)</sup> Annales de L'institut Pasteur XXI 1907.

chen rasch in die Ohrvene injiziert. Zwei Minuten später nach einigen tiefen, angestrengten Atemzügen starb das Tier, obwohl die Narkose als eine tiefe zu bezeichnen war. Die Präparate von diesem Tier sind wesentlich verschieden von den Präparaten der Kaninchen 79 und 81. Bei diesen letzteren waren die kernhaltigen roten Blutkörperchen hauptsächlich in den kleinen Arterien angestaut. Fig. 4 zeigt dagegen in den kleinen Arterien fast gar keine fremden Zellen, diese finden sich bei diesem Präparat in den auffallend erweiterten Kapillaren. Die prophylaktische Wirkung des Äthers beruht wohl darauf, daß die Lungenkapillaren erweitert und die Herztätigkeit angeregt wird. Diese beiden Faktoren wirken in gleicher Weise einer Verstopfung des Pulmonalkreislaufs mechanischer Art entgegen.

Die zweite Injektion von fremdartigem Blute kann unter gewissen Bedingungen auch ohne Äthernarkose unschädlich verlaufen. Eine Reihe von Versuchen zeigte, daß die zweite Injektion nur dann tödlich wirkt, wenn das fremde Blut ungefähr acht Tage nach der ersten Einführung wieder in die Zirkulation gebracht wird, dagegen nicht zum Tode führt, wenn das Intervall zwischen den beiden Injektionen ungefähr zwei bis drei Wochen beträgt.

Vier Kaninchen starben, als ihnen 5 ccm Vogelblutkörperchen acht Tage nach der ersten Einspritzung eingeführt wurden. Bei zwei Versuchen, bei denen die Zeit zwischen der ersten und zweiten Einspritzung auf vierzehn Tage ausgedehnt wurde, erkrankten die Tiere unter schweren Atmungsstörungen, blieben aber am Leben. Nach drei Wochen verlief die Injektion von sogar 10 ccm Hühnerblutkörperchen bei fünf Kaninchen ohne jegliche Folgeerscheinung. Die Überempfindlichkeit der Tiere für fremdartiges Blut hält demnach nur verhältnismäßig kurze Zeit an und unterscheidet sich dadurch wesentlich von der Serumüberempfindlichkeit, die monatelang fortbestehen kann.

Zur Erklärung wurde zuerst angenommen, daß das Verschwinden der Überempfindlichkeit bei zweimaliger Injektion von Blutkörpern nach drei Wochen darauf zurückzuführen sei, daß die von dem Tier gebildeten spezifischen Agglutinine verschwunden sind. Eine sorgfältige Untersuchung dieser Frage wurde bei fünf verschiedenen Kaninchen vorgenommen und es zeigte sich uner-

warteterweise, daß die spezifischen Agglutinine noch fünf Wochen nach der ersten Injektion in vollständig unvermindeter Konzentration vorhanden sind. Bei einem Tiere agglutinierte das Blutserum selbst zwei Monate nach der zweiten Injektion (die zweite Einspritzung wurde fünf Wochen nach der ersten Einführung vorgenommen) noch so stark, daß  $\frac{1}{80}$  ccm eine starke, durch Schütteln nicht zu trennende Verklumpung der Blutkörper von 1 ccm 5% Hühnerblut hervorrief. Die dritte Injektion hatte trotzdem keinerlei Erscheinung zur Folge.

Die Gegenwart spezifischer Hämagglutinine in starker Konzentration im Blute erklärt also noch nicht hinreichend, warum eine Injektion in der ersten Zeit tödlich wirkt. Wir müssen daher folgern, daß noch ein anderer wichtiger Faktor bei der mechanischen Verstopfung des kleinen Kreislaufs durch die artfremden Zellen mitwirkt.

Mit diesem Ergebnis steht noch ein weiterer Versuch in gutem Einklang, der mit Schafserum vorgenommen wurde. 20 ccm inaktives Schafserum wurden in die Ohrvene eines kleinen Kaninchen von 1000 g injiziert, ohne daß das Tier irgendwelchen Schaden erlitt. Diese Serummenge war an sich imstande, die Blutkörperchen von 20 ccm Kaninchenblut vollständig zu agglutinieren. Die Agglutinine reichten also in diesem Falle nicht aus, um die tödliche Zirkulationsstörung hervorzurufen.

Worin das zweite zur embolischen Verstopfung notwendige Moment besteht, ließ sich nicht mit Sicherheit feststellen. Man muß mit der Möglichkeit rechnen, daß die durch die Blutagglutinine bedingte Agglutination in vivo vielleicht anders verläuft als im Reagenzglas. Es wäre dann anzunehmen, daß die Agglutination kurze Zeit nach der ersten Einspritzung im Tierkörper eine stärkere ist als später. Die Erscheinungen würden dann dadurch zustande kommen, daß für gewöhnlich keine Agglutination im Tierkörper stattfindet und nur kurze Zeit nach einer Einspritzung die Bedingungen so verändert sind, daß sie den Verhältnissen im Reagenzglas ähnlicher werden (eventuell leichter Zerfall der Leukozyten oder Wegfall einer sonstigen Reaktion des Plasmas, die dem Serum fehlt).

Dagegen ist aber einzuwenden, daß nach der Einführung mancher Blutsorten, gegen welche natürliche Agglutinine im Blute kreisen, auch schon das erstemal die gleiche zum Tode führende mechanische Behinderung des kleinen Kreislaufs eintritt.

So trat nach der Injektion von 5 cem Schweineblutkörperchen in die Ohrvene bei zwei Kaninchen der Tod ein. Die Autopsie ergab dasselbe pathologisch-anatomische Bild wie nach der Tötung durch zweimalige Hühnerbluteinspritzung bei siebentägigem Intervall. Die Sera der beiden Kaninchen agglutinierten 1 cem einer 5% Schweinblut in der Dose von  $\frac{8}{10}$  cem respektive  $\frac{4}{10}$  cem so stark, daß die Vereinigung der Blutkörper durch Schütteln nicht mehr leicht beseitigt werden konnte.

Es scheint mir daher wahrscheinlicher zu sein, daß außer der Agglutination im Blutplasma noch eine weitere Agglutination mitwirkt, an der die Endothelzellen sich beteiligen. Man könnte dann annehmen, daß die Endothelzellen so lange die Eigenschaft haben, mit den mit Agglutinin beladenen fremden Blutkörperchen zu verkleben, wie sie selbst Agglutinine bilden.

Wir kommen nunmehr zu folgenden Schlüssen:

1. Die Ursache des plötzlichen Todes, der nach Injektion von relativ geringen Mengen ausgewaschener artfremder Blutkörperchen erfolgt, beruht auf einer mechanischen Verstopfung des kleinen Kreislaufs, hervorgerufen durch Anhäufung der injizierten Blutkörperchen in den Capillaren und Arteriolen.

2. Die Anhäufung der artfremden Blutkörperchen in den Lungengefäßen beruht wahrscheinlich auf Agglutination.

3. Die Gegenwart spezifischer Agglutinine im Blute genügt nicht, bei Injektion „toxischer“ Blutkörperchen den kleinen Kreislauf zu verstopfen. Es muß noch die Mitwirkung eines weiteren, wesentlichen Faktors angenommen werden, der wohl in den Gefäßwänden zu suchen ist.

4. Toxische Stoffe sind nicht in aktiver Form in den frischen Blutkörperchen nachzuweisen.

5. Die Absorption der spezifischen Agglutinine durch die entsprechenden Blutkörperchen findet fast unmittelbar statt.

### Erklärung der Abbildungen<sup>1)</sup> auf Taf. III.

- Fig. 1. Lunge von Kaninchen 12. Erste Injektion von Hühnerblut.  
Vergr.  $\times 250$  Paraffin. Eosin und Methylenblau.
- Fig. 2. Lunge von Kaninchen 79. Zweite Injektion von Gänseblut.  
Vergr.  $\times 250$ . Paraffin. Eosin und Methylenblau.
- Fig. 3. Lunge von Kaninchen 81. Zweite Injektion von Gänseblut.  
Vergr.  $\times 150$  Celloidin. Hämatoxylin und Eosin.
- Fig. 4. Lunge von Kaninchen 105. Dritte Injektion von Hühnerblut unter Äthernarkose. Paraffin. Eosin und Methylenblau.
- a) Pleura. b) Enorm erweiterte Kapillare voll Hühnerblutes.

## VI.

### Über Vergrößerung der Schilddrüse bei Haustieren.

Von

Nicolaas Pieter Woudenberg,

Dr. med. veter. aus den Haag (Holland.)

(Hierzu 9 Textfiguren).

Bei gesunden, wohlgenährten Kälbern und Schweinen findet man bei der Ausübung der Fleischbeschau in Schlachthäusern hie und da überraschend große Schilddrüsen. Die Kälber, um die es sich handelt, haben ein Alter von 8 bis 12 Wochen, die Schweine ein solches von 1 bis  $1\frac{1}{2}$  Jahren erreicht.

Über die Häufigkeit der betreffenden Anomalie stehen mir keine bestimmten Zählungen zur Verfügung; vielleicht kommt dieselbe bei 1 bis 10 vom Tausend der betreffenden Tiere vor. Auf jeden Fall ist es in einem mittelgroßen Schlachthause möglich, in kurzer Zeit eine größere Zahl von Präparaten zu sammeln.

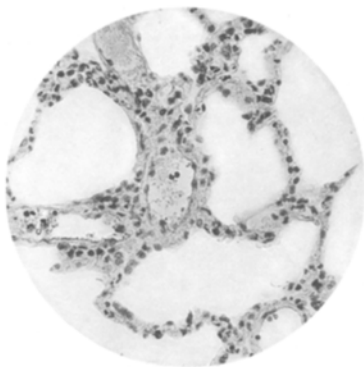
Über die Schilddrüsenveränderungen bei den Haustieren gibt Kitt<sup>4</sup> eine vortreffliche Übersicht. Zur Vermeidung von Wiederholungen verweise ich hiermit auf dieselbe.

Die Organstücke wurden meist in Formol, aber auch in Sublimat, Chrom-Osmiumsäure fixiert, in Alkohol gehärtet, im Blocke mit Hansen'schem<sup>13</sup> Hämatoxylin-Alaun und Orange gefärbt und in Paraffin eingebettet.

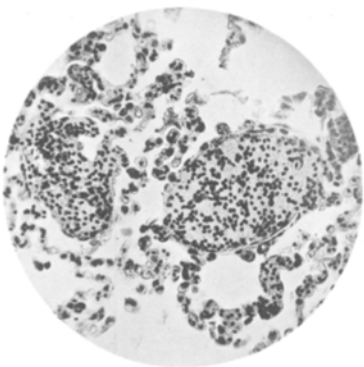
Die untersuchten Organe teile ich zum Teil der Struma adenomatosa, zum Teil der Struma colloides zu und füge drittens einen Ab-

<sup>1)</sup> Bei der Herstellung der Photographien war mir Fräulein Hellerström in lebenswürdiger Weise behilflich.

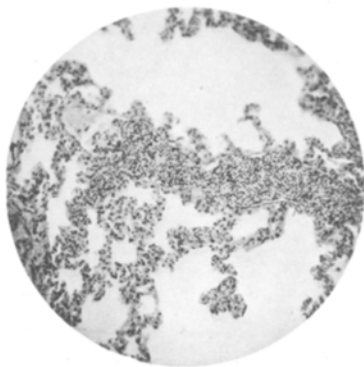




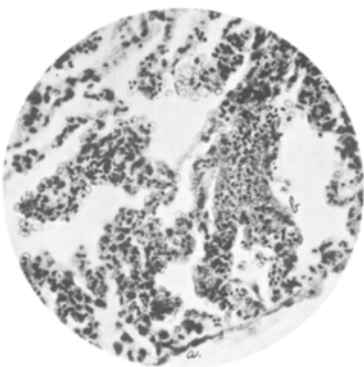
I.



II.



III.



IV.