

Blutstillungsregulationen unter dem Einfluss von Blutegelextrakt

vorgelegt von

Rudolf Jürgens



Aus der medizinischen Klinik der Universität Leipzig.
Direktor: Herr Professor Dr. Morawitz.

Blutstillungsregulationen unter dem Einfluss von Blutegelextrakt



Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
in der Medizin, Chirurgie und Geburtshilfe
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Universität Leipzig

vorgelegt von

Rudolf Jürgens

appr. Arzt

aus Münchhofe-Holländer Mühle
(Provinz Brandenburg).

ISBN 978-3-662-39048-1
DOI 10.1007/978-3-662-40025-8

ISBN 978-3-662-40025-8 (eBook)

Gedruckt mit Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Universität Leipzig
9. Juli 1928.
Referent: Herr Professor Dr. Morawitz.

(Zeitschrift für die gesamte experimentelle Medizin, Bd. 63, 1. u. 2. Heft).

*Meiner Mutter
und dem Andenken meines Vaters
gewidmet!*

(Aus der medizinischen Universitätsklinik zu Leipzig [Direktor: Prof. Dr.
P. Morawitz].)

**Blutstillungsregulationen unter dem Einfluß
von Blutegeleextrakt.**

Von

Rudolf Jürgens.

(Eingegangen am 4. Juli 1928.)

Die Frage der Blutstillung hat die Heilkunde schon so lange beschäftigt, wie es eine Wundbehandlung gibt. Wenn auch die künstliche Blutstillung durch chirurgische Maßnahmen eine ungeahnte Vervollkommnung erreicht hat, so ist doch die Blutstillung als selbsttätiger Funktionskomplex des Organismus bisher noch ungenügend aufgeklärt. Von ihm hängt schließlich auch jede künstliche Blutstillung ab.

Lange wurde die Bildung von Gerinnsel als *einzig*e Ursache der selbsttätigen Blutstillung angesehen. Erst am Ende des vorigen Jahrhunderts unterschieden *Eberth* und *Schimmelbusch* die einfache Blutgerinnung von der Thrombose, und *Aschoff* trennte später grundsätzlich diese Vorgänge voneinander. *Morawitz* dagegen sieht die Plättchenthrombose als das erste Stadium der Gerinnung an, da bei künstlicher Aufhebung der Blutgerinnung (z. B. bei Phosphorvergiftung und nach Hirudininjektion) auch keine Plättchenthrombose mehr eintritt. Auch bei der Hämophilie, bei der hämorrhagischen Diathese Leberkranker und bei völligem Fehlen des Fibrins (Fibropenie) ist die verzögerte Blutgerinnung die Ursache für eine mangelhafte selbsttätige Blutstillung.

Die Blutplättchen bilden einen weiteren maßgeblichen Faktor für die Blutstillungsregulation. Ihr Mangel ist eine Ursache des Morbus Werlhof.

In neuerer Zeit fanden *W. W. Duke*, *Glanzmann*, *Frank* und *Kaznelson*, daß bei Vergiftungen (Salvarsan und Benzol) und bei der essentiellen Thrombopenie Blutplättchenarmut mit verlängerter Blutungsdauer einhergehen.

Außer der Gerinnungsverzögerung und dem Blutplättchenmangel hat noch ein dritter Faktor für die Regulation der Blutstillung wesentliche Bedeutung: der Einfluß der Gefäße.

Seit *Strickers* Untersuchungen über die Capillarfunktionen, welcher den Capillarwänden ein durch chemische, mechanische und thermische Reize beeinflusstes Eigenleben zuschrieb, sind von *Krogh*, *Dale*, *Eppinger*, *Heubner*, *Herzog* und vielen anderen in neuester Zeit zahlreiche experimentelle und klinische Untersuchungen ausgeführt worden, welche die mannigfaltigen Funktionen der Gefäßendothelien der Einsicht näher brachten.

Eine besondere, die Blutstillungsregulation beeinflussende Veränderung der Gefäßendothelien, deren Folge eine herabgesetzte oder aufgehobene selbsttätige Blutstillung war, beobachtete *Roskam*. Nach Injektion von Blutegelextrakt war die Blutungsdauer bei Versuchstieren noch verlängert, nachdem die Störung der

Gerinnungsfähigkeit des Blutes durch den Extrakt bereits wieder behoben war. Nach *Morawitz* gehen aber beim Fehlen einer Thrombopenie Blutungsdauer und Gerinnungszeit stets parallel miteinander. Bestimmte Beziehungen der Blutungszeit zur Gerinnungszeit wurden sowohl bei Krankheiten wie im Experiment gefunden: Gegensätzliches Verhalten der Blutungszeit und der Gerinnungszeit im Sinne verlängerter Blutungsdauer bei fast normaler Gerinnungszeit zeigt sich bei Krankheitszuständen, die einen Mangel an Blutplättchen aufweisen. Dies kann essentiell bedingt sein (essentielle *Thrombopenie Franks*), oder symptomatisch auftreten (Knochenmarksschädigung durch kongenitale Lues, Knochentumoren, aplastische Anämie bei Typhus, bei perniziöser Anämie und Leukämie). Gleichsinniges Verhalten der Blutungszeit und der Gerinnungszeit findet sich bei Phosphorvergiftung und bei der experimentellen Vergiftung mit Hirudin. Blutungszeit und Gerinnungszeit sind abnorm verlängert. *Morawitz* folgert aus diesen Beobachtungen, daß die Blutungszeit immer dann verlängert ist, wenn die Gerinnung des Blutes besonders langsam erfolgt. Dies ist der Fall bei der Phosphorvergiftung und nach Injektion von Hirudin, wobei die Blutplättchenzahl nicht vermindert ist. Trotzdem kommt es nicht zu normaler Blutstillung. Bei normaler Gerinnungszeit wird nur dann eine verlängerte Blutungszeit beobachtet werden, wenn die Plättchenzahl klein ist. Ist diese aber normal, so scheint nur dann verlängerte Blutungszeit vorzukommen, wenn die Gerinnung des Blutes herabgesetzt ist. Dieses Verhalten kann durch den Einfluß der Plättchenagglutination auf die Gerinnung erklärt werden.

Normale Gerinnung bei verlängerter Blutungszeit kommt also nach den bisherigen Erfahrungen nur bei verminderter Plättchenzahl vor (*Morawitz*). Dazu steht aber *Roskam*s Angabe im Gegensatz, wenn nicht der Blutegelextrakt neben seiner gerinnungshemmenden Eigenschaft noch eine andere, bisher unbekannte Störung des Blutstillungsregulationsvorgangs verursacht. Es schien wahrscheinlich, daß diese Störung in einer Schädigung bestimmter für die Blutstillung wichtiger Endothelfunktionen zu suchen sei, wie solche *Roskam* bei Phagocytose von Tusche oder Bakterien als einen Ausdruck geänderter Oberflächenbeschaffenheit im Sinne einer Oponisierung angesehen und *Herzog* mit Klebrigkeit des Endothels bezeichnet hat.

Die vorliegende Arbeit stellte es sich zunächst zur Aufgabe, die oben dargelegten Angaben *Roskam*s über Blutungsdauer und Gerinnungszeit nach Hirudininjektionen nachzuprüfen. Nach Bestätigung dieser Untersuchungen sollte weiter ein Ausfall bestimmter Endothelfunktionen infolge von Hirudinwirkung gezeigt und damit das Vorhandensein besonderer Endothelfunktionen für die Blutstillung wahrscheinlich gemacht werden, welche, wie andere Faktoren, die notwendige Voraussetzung für eine physiologische Blutstillung sind.

Roskam konnte eine Herabsetzung der Blutgerinnung an Hunden durch Injektion von Blutegelextrakt hervorrufen. In zwei Versuchen gelang es ihm eine beträchtliche Herabsetzung zu erzielen. In einem Falle zeigte das Blut nach 12 Stunden, im anderen Falle nach 24 Stunden noch keinerlei Gerinnsel. Die Blutungszeiten betragen dabei 47 Min. und 50 Min., die Zahl der Blutplättchen war am Ende dieser Blutungszeiten im ersten Falle 220 000, im zweiten Falle 130 182. In diesem Zeitpunkt war das Blut noch ungerinnbar, und dennoch waren die Blutungszeiten relativ kurz, im ersten Versuch 5 Min. 30 Sek., im zweiten 4 Min. 30 Sek. *Roskam* beobachtete in beiden Fällen, daß die Blutpfropfe, die die Gefäße schlossen, so wenig adhärent waren, daß die kleinste Bewegung des verletzten Ohres sie sofort wieder entfernte und die Wunde erneut zu bluten begann. *Roskam* schloß daraus, daß die Blutplättchen allein nicht imstande wären, einen

Gefäßdefekt zu schließen, sondern, daß dazu ein durch einen Kitt verbundenes Blutplättchenaggregat notwendig wäre.

In einer anderen Versuchsreihe fand er nach Injektion von Blutegelextrakt bei 4 Tieren eine stark verlängerte Blutungszeit, und zwar 4 Stunden 25 Minuten, 3 Stunden 9 Minuten, 2 Stunden 1 Minute, 1 Stunde 46 Minuten. Nach diesen auf die Extraktinjektionen folgenden Zeiten wurden die Tiere getötet. In allen Fällen hatte das Blut einen großen Teil seiner Gerinnungsfähigkeit wieder erlangt und die Blutplättchen hatten sich der normalen Zahl genähert. Es schien also, daß *der Blutegelextrakt außer seiner Wirkung auf die Blutgerinnung noch einen hindernden Einfluß auf die Adhärenz der Blutplättchen untereinander und besonders auf die Fixation an den Wundrändern haben mußte.*

In der ersten Versuchsreihe der vorliegenden Arbeit wurde die Wirkung des Blutegelextraktes auf die Blutungs- und Gerinnungszeit nachgeprüft. Dafür wurde folgende Methodik angewandt:

Methodik.

Zur Prüfung der Blutungszeit wurde das von dem Amerikaner Duke angegebene Verfahren benutzt. Die Ohren von Kaninchen wurden in der Umgebung der Einschnittsstellen mit einer kleinen Schere vorsichtig von den Haaren befreit, um eine Verklebung durch Blut mit der Wunde zu verhindern. Jedes Quetschen und Drücken und auch das Rasieren wurde unterlassen, um Ungenauigkeiten durch künstliche Blutüberfüllung zu vermeiden. Dann wurden mit einer besonderen, seitlich geschärften *Frankschen* Nadel, die etwa 2 mm hervorragte, Einstiche gemacht, und diese durch schneidende Bewegungen zu ungefähr 5 mm breiten Schnittwunden erweitert. Letzteres war notwendig, da mit bloßem Einstich in den meisten Fällen keine Blutung zu bekommen war. Verletzungen größerer Gefäße wurden vermieden, weil sie die Resultate beeinträchtigten. Kleine Gefäße mußten dagegen angeschnitten werden, um überhaupt eine Blutung zu erhalten. Dies beeinträchtigte wegen der in den engen Gefäßen herrschenden besonderen Druckverhältnisse die Ergebnisse nicht. Nach dem Einschnitt wurde das austretende Blut in regelmäßigen Abständen von 30 Sekunden mit Fließpapier abgesaugt und der Zeitpunkt festgestellt, bei welchem der letzte Tropfen sich mit dem Papier abtupfen ließ. Die Zeit vom Beginn des Austrittes des ersten Tropfens aus der Wunde bis zu dem letztgenannten Punkt wurde gemessen und als *Blutungszeit* gewertet.

Die Bestimmung der Gerinnungszeit wurde nach der Hohlcapillarmethode von *W. Schultz* und zur Kontrolle nach der Methode von *Morawitz* und *Bierich* ausgeführt. Während an einem Ohr die Bestimmung der Blutungszeit vorgenommen wurde, diente das andere Ohr des Versuchstieres zur Bestimmung der Gerinnungszeit.

Das *Schultz'sche* Gerinnungsröhrchen, das aus einem Glasrohr besteht, welches an einem Ende etwa 12 kugelförmige, in gleichen Abständen perlschnurartig aneinandergereihte Auftreibungen von möglichst gleichem Inhalt trägt, beanspruchte bei den Untersuchungen zuviel Blut, so daß die Aufsaugung zu lange dauerte, was besonders bei den normalen, sehr kurzen Gerinnungszeiten so störend war, daß an Stelle der *Schultz'schen* Gerinnungsröhrchen einfache glatte Capillaren verwandt wurden. In Zeitabständen von 30 Sekunden wurden mit der Glasfeile vorher vorsichtig angeritzte gleiche Teile der blutgefüllten Capillaren abgebrochen und in nummerierte Reagensgläser geworfen, die je 2 ccm physiologische Kochsalzlösung enthielten. Die Gläser wurden geschüttelt, und der Grad des Gerinnungsprozesses an der zu verschiedenen Zeiten unterschiedlichen Menge des ausgetretenen Blutes abgelesen und für beendet angesehen, wenn das Capillarröhrchen gänzlich mit Gerinnsel angefüllt blieb.

Zur Kontrolle dieser Methode, bei der nur kleine Blutmengen verwendet werden, wurde das Verfahren von *Morawitz* und *Bierich* angewendet. Aus einer Vene wurden 3 ccm Blut entnommen und in Wägegläser gebracht, die gut gereinigt und mit Alkohol und Äther getrocknet waren. Die mit Blut gefüllten Wägegläser wurden in eine mit Wasser von etwa 20° gefüllte feuchte Kammer gebracht und auf einen Brutschrank gestellt, um annähernd die gleiche Temperatur zu wahren. Von Zeit zu Zeit wurden die Kammern geöffnet und durch Neigung der Grad der Gerinnung festgestellt. Für abgeschlossen wurde sie angesehen, wenn die Oberfläche des Blutes erstarrt war. Die Zeit von der Blutentnahme bis zu letzterem Punkte wurde als *Gerinnungszeit* gewertet.

Der *Blutegelextrakt*, dessen gerinnungshemmende Substanz von *Franz* unter *Jakobs* Leitung 1903 aus den Köpfen und Schlundringen gesunder Blutegel als eine den Peptonen ähnliche Albumose isoliert worden ist, wurde von der Firma *Sachse & Co.*, Leipzig-Reudnitz, bezogen, welche diesen unter dem Namen „Hirudin“ fabrikmäßig herstellt und in den Handel bringt. Das Hirudin hält in einer Menge von 0,001 g 7,5 ccm Blut flüssig. Die Blutmenge der Tiere wurde zu 5% des Körpergewichtes angenommen. Das Hirudin wurde in physiologischer Kochsalzlösung gelöst und intravenös in die Randvene des Ohres gespritzt.

Vorversuche.

Zunächst wurden an gesunden, ausgewachsenen Tieren eine Reihe von Versuchen gemacht, um die Normalwerte bei der angewandten Methodik festzulegen. In der folgenden Tabelle A sind diese aufgeschrieben.

Tabelle A.

Versuchstier	Dauer der Blutungszeit nach <i>Duke</i>	Dauer der Gerinnungszeit (Capillarmethode)	Dauer der Gerinnungszeit nach <i>Morawitz</i> u. <i>Bierich</i>
Kaninchen A . . .	2 $\frac{1}{4}$ Minuten	2 $\frac{1}{2}$ Minuten	14 $\frac{1}{2}$ Minuten
Kaninchen B . . .	2 $\frac{1}{2}$ „	2 $\frac{1}{2}$ „	16 $\frac{1}{2}$ „
Kaninchen C . . .	2 $\frac{1}{4}$ „	2 „	15 „
Kaninchen D . . .	2 $\frac{3}{4}$ „	3 „	16 $\frac{1}{2}$ „
Kaninchen E . . .	2 „	2 „	15 „

Aus der Tabelle A geht hervor, daß eine bestimmte Blutungszeit immer einer bestimmten Gerinnungszeit entspricht, welche geringen individuellen und durch die Methodik bedingten Schwankungen unterworfen sind. Ein Unterschied zwischen den Blutungszeiten aus Wunden mit rein kapillärer Blutung und Wunden mit Blutung aus sehr engen Gefäßen wurde nicht beobachtet.

Hauptversuche.

Die Versuche wurden an 3 Kaninchen vorgenommen. Diese wurden zunächst gewogen und darauf durch einfache Rechnung die Blutmenge zu 5%₀ des Gewichtes festgestellt. Dem ersten Kaninchen wurde eine Hirudinmenge intravenös injiziert, die gerade ausreichte, um das Blut in vitro ungerinnbar zu halten (0,001 g Hirudin auf 7,5 ccm Blut).

Das zweite Kaninchen erhielt die doppelte Menge Hirudin (0,002 g auf 7,5 ccm Blut). Das dritte die dreifache Menge (0,003 g auf 7,5 ccm Blut). Nun wurde in bestimmten Zeitabständen die Gerinnungszeit nach der Kapillarmethode und nach der Methode von *Morawitz* und *Bierich* bestimmt. Zugleich wurde die Blutungszeit festgestellt. Letztere wurde wegen Gefahr der Verblutung durch Kompression der Wunden mehrere Male unterbrochen und erst nach Überschreiten des Höhepunktes der Hirudinwirkung längere Zeit beobachtet. Am Beginn und am Schluß der Versuche wurden die Blutplättchen nach der Methode von *Thomsen* gezählt. Die Ergebnisse wurde in den Tabellen B, C und D aufgeschrieben.

Tabelle B.

Gewicht des Kaninchens	Berechnete Blutmenge	Injizierte Hirudinmenge	Zeit der Blutentnahme nach der Injektion	Dauer der Gerinnungszeit (Capillarmethode)	Dauer der Gerinnungszeit nach <i>Morawitz</i> und <i>Bierich</i>	Dauer der Blutungszeit nach <i>Duke</i>
2430 g	121,5 g	0,016 g	1 Min.	4,5 Min.	34 Min.	nach 10 Min. abgebrochen
			5 „	8 „	57 „	—
			10 „	2 Std. 10 Min.	12 Std.	—
			30 „	nach 48 Std. ungeronnen	nach 48 Std. ungeronnen	—
			1 Std.	6 Std.	—	—
			2 „	4 Std. 30 Min.	16 Std.	—
			3 „	1 Std. 15 Min.	4 ¹ / ₂ Std.	—
			4 „	14 Min.	1 Std. 10 Min.	nach 1 ¹ / ₂ Std. abgebrochen
			6 „	12,5 „	68 Min.	—
			8 „	5 „	24 „	1 Std. 30 Min.
			12 „	3 „	18 „	—
			22 „	3,5 „	16 „	5 Min.

Die Tabellen B, C u. D ergeben, daß *entsprechend der injizierten Hirudinmenge ein rascherer oder langsamerer Anstieg der Gerinnungsdauer und Blutungsdauer erfolgt, wobei die Zählung der Blutplättchen immer normale Werte ergab*. Auch hier entspricht wie beim normalen Tier eine bestimmte Gerinnungszeit ungefähr einer bestimmten Blutungszeit. Dieser Parallelvorgang hält aber nur bis zum Höhepunkt der Hirudinwirkung an. Dieser ist erreicht, wenn Gerinnungszeit und Blutungszeit unendlich fort dauern. Der Höhepunkt tritt nach Injektion von 0,001 Hirudin auf 7,5 Blut (Tabelle B) nach $\frac{1}{2}$ Stunde ein. Auf Injektion von 0,002 Hirudin auf 7,5 Blut nach 15 Minuten (Tabelle C) und auf Injektion von 0,003 Hirudin nach 10 Minuten (Tabelle D). Danach folgt wieder ein entsprechend der Hirudinmenge schnellerer oder langsamerer Abfall.

Tabelle C.

Gewicht des Kaninchens	Berechnete Blutmenge	Injizierte Hirudinmenge	Zeit der Blutentnahme nach der Injektion	Dauer der Gerinnungszeit (Capillarmethode)	Dauer der Gerinnungszeit nach Morawitz und Bierich	Dauer der Blutungszeit nach Duke
2175 g	108,7 g	0,03 g	1 Min.	7,5 Min.	42 Min.	abgebrochen nach 10 Min.
			5 „	12 „	65 „	—
			10 „	1 Std.	—	—
			15 „	40 Min.	nach 48 Std. ungeronnen	—
			1 Std.	3 Std.	„	—
			3 „	nach 48 Std. ungeronnen	24 Std.	—
			4 „	24 Std.	11 „	abgebrochen nach 1 Std.
			6 „	2 ¹ / ₂ „	3 „	—
			8 „	51 Min.	45 Min.	2 Std.
			10 „	6 „	21 „	40 Min.
			12 „	4,5 „	—	28 Min.
			36 „	4 „	16,5 Min.	3,5 „
				2,5 „		

Tabelle D.

Gewicht des Kaninchens	Berechnete Blutmenge	Injizierte Hirudinmenge	Zeit der Blutentnahme nach der Injektion	Dauer der Gerinnungszeit (Capillarmethode)	Dauer der Gerinnungszeit nach Morawitz und Bierich	Dauer der Blutungszeit nach Duke
2250 g	112,5 g	0,05 g	1 Min.	12 Min.	55 Min.	—
			10 „	44 Std.	—	—
			1 Std.	nach 48 Std. ungeronnen	nach 48 Std. ungeronnen	nach 25 Min. abgebrochen
			3 „	48 Std.	—	—
			6 „	1 Std.	—	—
			8 „	20 Min.	3 Std.	abgebrochen nach 1 Std.
			12 „	40 Min.	—	abgebrochen nach 3 Std.
			48 „	12 „	25 Min.	10 Min. 18 Min.

Jetzt sind aber Gerinnungszeit und Blutungszeit nicht mehr parallel verlaufende Vorgänge. Während die Gerinnungsfähigkeit stetig wieder erlangt ist, bleibt die Blutungszeit noch abnorm verlängert. Tabelle B zeigt dies z. B. deutlich: 4 Stunden nach der Hirudininjektion entspricht eine Gerinnungszeit von 14,5 Minuten (Capillarmethode) und 1 Stunde 10 Minuten (Methode von Morawitz und Bierich) einer Blutungszeit von 2 Stunden, während normalerweise diese nur etwa 15 Minuten

dauern dürfte. Tabelle C zeigt dies nach 8 Stunden: 6 Minuten Gerinnungszeit (Capillarmethode) und 45 Minuten (Methode von *Morawitz* und *Bierich*) entsprechen hier einer Blutungszeit von 2 Stunden 40 Minuten. Der Parallelvorgang der Blutungszeit dürfte nur etwa 6 bis 8 Minuten dauern. Das Mißverhältnis der Gerinnungszeit zur Blutungszeit ist am deutlichsten aus der Tabelle D ersichtlich. Hier entspricht 12 Stunden nach der Hirudininjektion die Gerinnungszeit von 12 Minuten (Capillarmethode) einer Blutungszeit von 3 Stunden 10 Minuten, während die parallele Blutungszeit nur 12 bis 15 Minuten währen dürfte. Nach längerer Zeit (36 bis 48 Stunden) entsprechen sich Blutungszeit und Gerinnungszeit wieder wie beim normalen Tier.

Die angegebenen Versuche *bestätigen* also im wesentlichen *die Ergebnisse von Roskam*, die er durch ähnliche Versuche an Hunden gewonnen hatte.

Roskam führte diese Wirkung des Blutegelextraktes außer seinem Einfluß auf die Blutgerinnung auf eine mangelhafte Adhärenz der Blutplättchen untereinander, ganz besonders aber auf die schlechte Haftung an den Wundrändern zurück.

Über die Gerinnungskomponente des Hirudins haben *Morawitz*, *Fuld* und *Spiro* Untersuchungen ausgeführt. Danach wirkt diese auf den Fermentgenerator des Plasmas (des Thrombogens von *Morawitz*, des Plasmozym von *Fuld*), nicht aber auf den der Organextrakte (Thrombokinasen von *Morawitz*, Cytozym von *Fuld*). Der Blutegelextrakt enthält danach Antithrombin, keine Antikinasen.

Zu ähnlichen Befunden kommt *Gratia*: Hirudin greift nach ihm in erster Linie in die Prozesse ein, die der Bildung des Thrombins vorangehen. Es hemmt die Bildung von Serozym in sehr starker Verdünnung (1:200 000), in schwächerer (1:10 000) hindert es den Zusammentritt von Serozym und Cytozym, während das fertige Thrombin erst durch 1:2500 neutralisiert wird. *Gratia* zeigte ferner, daß Hirudin und Thrombin sich bei Verwendung entsprechender Mengen neutralisieren, indem sie eine kolloidale Verbindung bilden, die beim Erhitzen zerfällt, wobei das Hirudin wieder frei wird.

Das Nachlassen der Wirksamkeit des Hirudins beruht nach *A. Bodong* darauf, daß der Organismus den für die Blutgerinnung notwendigen Bestandteil dem Blute wieder neu zuführt, welcher vorher durch das Hirudin unwirksam gemacht war und somit die Hirudinwirkung aufhebt. Ferner wird nach *Haycraft* Hirudin durch die Nieren ausgeschieden, aber nicht vollständig, sondern ein Teil ist an Fibrinogen gebunden, ein anderer frei im Blutserum vorhanden und darum längere Zeit wirksam.

Nolf und *Roskam* halten die verlängerte Blutungszeit bei hämorrhagischen Diathesen nicht durch die Thrombopenie verursacht, sondern im wesentlichen peripher begründet durch eine lokale Erkrankung des Gefäßendothels. Sie fanden, daß Purpurakranke an verschiedenen Orten

der Haut starke Unterschiede der Blutungsdauer aufwiesen, auch wenn die Schnittwunden zu gleicher Zeit, z. B. am rechten und am linken Ohr, angelegt wurden. Deshalb sahen sie die Ursache der Hämorrhagien in krankhaften, scheinbar entzündlichen Veränderungen der Gefäßendothelien.

Wie die physiologische selbsttätige Blutstillung von mehreren Faktoren abhängig ist, so gilt dies auch für die *pathologisch gestörte Blutstillung*. Die abnorm verlängerte Blutungsdauer bei bestimmten Krankheitszuständen, bei Vergiftungen und nach Hirudininjektionen ist nicht durch die Störung eines Faktors, z. B. des Chemismus, der Thrombopenie, des Gefäßeinflusses bedingt, sondern auch hier sind mehrere Faktoren maßgebend. Dies ist auch für die *Wirkung des Hirudins* anzunehmen. *Neben seinem Einfluß auf das Thrombogen* ruft es eine *Störung bestimmter Endothelfunktionen* hervor, die für die *Fixation von Blutplättchen und Fibrin an die Gefäßwand* notwendig sind. Dafür spricht die mangelhafte Adhärenz der Blutpfropfe in den Wunden der mit Hirudin behandelten Tiere. Ferner konnte *A. Dietrich* zeigen, daß die Gefäßwand eine gerinnungsfördernde Substanz ausscheidet, so daß bei der Ätzung von Gefäßen auf der Endothelschicht ein Fibrinbeschlag entsteht, auf dem sich dann die Plättchen niederschlagen. *Fritz Herzog* fand eine Verklebung der Capillaren an der Froschzunge nach der durch Zerschneiden hervorgerufenen Reizung. *Roskam* hält die Phagocytose der Capillarendothelien von Bakterien oder Tusche für einen Ausdruck geänderter Oberflächenbeschaffenheit im Sinne einer Oponisierung.

Anknüpfend an die Arbeiten von *Oeller* an Meerschweinchen und von *Fritz Herzog* an Fröschen über die phagocytären Funktionen der Gefäßendothelien wurden jetzt eine Reihe von Versuchen an Meerschweinchen und Fröschen gemacht, um die Endothelphagocytose unter dem Einfluß von Hirudin zu beobachten.

Weit zurückliegende Untersuchungen über die Phagocytose der Gefäßendothelien, die *Wyssokowitsch*, *Metschnikoff* und *W. Rosenthal* machten, sprechen dafür, daß die Gefäßwandzellen in die Blutbahn gebrachte Bakterien aufnehmen und intracellulär auflösen. In neuerer Zeit fand *Petroff* in Anreicherungsversuchen mit kolloidalen Farbstoffen, daß von den Gefäßwandungen im Blute kreisende Substanzen sehr rasch und in großer Menge festgehalten werden können. Ausgedehnte experimentelle Untersuchungen *Oellers* zeigten in Zeitserienversuchen, wie außerordentlich stark und schnell die Endothelien phagocytieren können, und zwar werden apathogene Bakterien besser aufgenommen als pathogene. Schon wenige Sekunden nach der Injektion finden sich in fast allen Organen, besonders in Lunge, Milz und Leber, den Gefäßwandzellen anhaftende oder schon von ihnen eingeschlossene Bakterien.

Der Vorgang der Phagocytose wird eingeleitet durch eine „Haftung“ der Fremdkörper oder der Krankheitskeime an den Gefäßwandungen.

Auf die Haftung erfolgt dann als nächste Reaktion die Phagocytose und die Auflösung der aufgenommenen Stoffe. Neben die Phagocytose tritt noch ein anderer Vorgang. Die Gefäßwandzellen erleiden Formveränderungen, quellen auf, lösen sich teils ab, teils kommt es zur Neubildung und Wucherung von Endothelzellen und der benachbarten Adventitia. Auf ein näheres Eingehen dieser Vorgänge wird hier verzichtet. Im Sinne der behandelten Fragen kommt es im wesentlichen darauf an, ob eine deutlich sichtbare Haftung und Phagocytose vorliegt und wie diese Verhältnisse an mit Hirudin behandelten Tieren liegen. Werden Zeitunterschiede im Ablauf der Phagocytose zwischen nur mit Bakterien injizierten und noch mit Hirudin vorbehandelten Tieren zu beobachten sein und wird man derartige Einflüsse auf eine Funktionsänderung der Endothelzellen zurückführen können, welche auch Beziehungen zu den durch die Hirudinwirkung bedingten verlängerten Blutungszeiten vermuten lassen?

Die Beurteilung der Befunde am bakterieninjizierten Tier macht bei einer kleineren Anzahl von Präparaten erhebliche Schwierigkeiten, da oft nicht leicht zu entscheiden ist, ob wirklich Phagocytose oder nur eine Auflagerung oder Berührung der Bakterien an die Endothelzellen vorliegt. Dazu kommen noch unbekanntes, das Ergebnis beeinflussende Größen (Fütterungsart, individuelle Reaktionsbereitschaft, Alter usw.), so daß die große Sammlung von Testpräparaten der Arbeiten *Oellers* herangezogen wurde und dieser zum Teil selbst in bereitwilligster Weise die Beurteilung unterstützte, damit ein einwandfreier „Normalbefund“ zu Vergleichszwecken erreicht wurde.

Versuche am Meerschweinchen. Vorversuche.

An 5 etwa gleich großen gesunden Meerschweinchen wurden mit der gleichen Methodik wie beim Kaninchen Blutungszeit und Gerinnungszeit bestimmt (Tabelle E). Darauf wurden je 1 ccm einer Aufschwemmung von *Micrococcus tetragenus*-Kulturen in physiologischer NaCl-Lösung intravenös in die Vena jugularis injiziert und die Tiere in bestimmten Zeitabständen nach den Injektionen getötet, um verschieden vorgeschrittene Stadien der Phagocytose zu erhalten. Nach sofortiger Öffnung der Tiere wurden die Organe lebenswarm in Kayserlingscher Lösung fixiert, nach Einbettung in Paraffin geschnitten und mit Giemsa-Lösung gefärbt.

Hauptversuche.

5 weiteren Tieren wurden nach Wägen und Berechnung der Blutmenge (angenommen zu 5% des Gewichtes) je 2 mg Hirudin injiziert und nach 8 Stunden Gerinnungszeit und Blutungszeit bestimmt. Nach dieser Zeit war in den oben angegebenen Versuchen an Kaninchen die Gerinnungszeit fast wieder zur Norm zurückgekehrt, während die Blutungszeit noch stark verlängert war. Nun erfolgten in gleicher Weise wie in den Vorversuchen Injektionen von je 1 ccm *Micrococcus*

tetragenus-Aufschwemmung und Tötung der Tiere nach 10 Sekunden, 30 Sekunden, 1 Minute, 10 Minuten und 20 Minuten. Fixierung der Organe, Einbettung und Färbung geschah wie in den Vorversuchen.

Tabelle E.

Vorversuche.

Meerschweinchen	Dauer der Blutungszeit nach Duke	Dauer der Gerinnungszeit (Capillarmethode)	Zeit der Tötung nach Injektion von Micrococcus tetragenus.
A	2 ¹ / ₄ Minuten	1 ³ / ₄ Minuten	10 Sekunden
B	2 „	2 „	30 „
C	2 „	2 ¹ / ₂ „	1 Minute
D	2 ¹ / ₄ „	2 „	10 Minuten
E	2 ³ / ₂ „	2 ³ / ₄ „	20 „

Tabelle F.

Hauptversuche.

Gewicht des Meerschweinchens	Ange-nommene Blutmenge	Injizierte Hirudinmenge	Zeit der Blut-entnahme nach	Dauer der Gerinnungszeit (Capillarmethode)	Dauer der Blutungszeit nach Duke	Zeit der Tötung nach Injektion von Micrococcus tetragenus
F 256 g	12,8 g	2 mg	8 Std.	3,75 Min.	45 Min.	10 Sek.
G 274 g	13,7 g	2 mg	8 „	4,5 „	1 Std.	30 „
H 238 g	11,9 g	2 mg	8 „	3 „	5 Min.	1 Min.
J 284 g	14,2 g	2 mg	8 „	2,5 „	35 „	10 „
K 245 g	12,2 g	2 mg	8 „	4,5 „	1 Std.	20 „
					10 Min.	

Aus den Tabellen geht hinsichtlich der Beziehungen zwischen Gerinnungszeit und Blutungszeit das gleiche hervor, wie bei den Versuchen an Kaninchen. Auch hier erfolgte nach Überschreiten des Höhepunktes der Hirudinwirkung ein Absinken der Gerinnungszeit zur Norm bei noch erheblich verlängerter Blutungszeit. Die Plättchenzahl war in allen Fällen physiologisch.

Die Organe der in diesem Zustand getöteten Tiere wurden nun histologisch untersucht, besonders hinsichtlich der Endothelzellenphagocytose. Folgende Befunde wurden erhoben:

1. *Vorversuch (10 Sekunden-Tier)*: In den Lungen finden sich reichlich Bakterien, die an ihrer Lage zueinander und an der intensiven Farbe gut als Micrococcus tetragenus zu erkennen sind. Zahlreiche Bakterien liegen bereits innerhalb der Capillarendothelien, andere liegen den Gefäßwänden an, zum Teil miteinander verklumpt. Eine Quellung des Gewebes mäßigen Grades ist eingetreten. In den Blutbahnen der Leber liegen nur vereinzelte Kokken. Dort sind Phagocytosen der Gefäßwandzellen noch nicht vorhanden. Im Knochenmark sind am wenigsten Bakterien zu sehen. Diese sind zum Teil aber schon phagocytiert.

2. *Vorversuch (30 Sekunden-Tier)*: In den Gefäßwandzellen der *Lungen* sind jetzt massenhaft Kokken intracellulär gelegen, die teils noch frei in den Gefäßlumina zu finden sind, teils schon phagocytiert sind und in Nestern zusammenliegen. Eine Quellung und Lockerung des ganzen Gewebes ist eingetreten. Auch in den Endothelien der *Lebercapillaren* sind jetzt deutlich intracellulär gelegene Kokken zu erkennen. Im *Knochenmark* finden sich die wenigsten Bakterien, auch hier sind die meisten phagocytiert.

3. *Vorversuch (1 Minuten-Tier)*: Fast alle Kokken sind von den Gefäßendothelien der *Lungen* und von den jetzt reichlich vorhandenen Leukocyten phagocytiert. Auch in den Alveolarepithelien sind vereinzelte Kokken eingeschlossen. Quellung und Gewebslockerung ist noch weiter fortgeschritten. Auch in den *Leberendothelzellen* finden sich jetzt massenhaft Phagocytosen. Das *Knochenmark* zeigt eine starke allgemeine Zellreaktion im Sinne eines Regenerationsbildes. Teilungsformen von Erythroblasten und andere Vorstufen der Blutzellen sind in großer Zahl zu finden, ferner reichlich Leukocyten, in denen zum Teil Kokken eingeschlossen sind. Fast alle Bakterien sind phagocytiert.

4. *Vorversuch (10 Minuten-Tier)*: Endothelzellen und Leukocyten haben in gleicher Weise wie im 3. Vorversuche phagocytiert. Zahlreiche Kokken liegen jetzt auch in den Alveolarepithelien der *Lungen*. Gleichfalls finden sich in der *Leber* massenhaft intracellulär gelegene Kokken. Das *Knochenmark* zeigt etwa das gleiche Regenerationsbild wie im vorhergehenden Versuche. Auch hier zahlreiche Phagocytosen.

5. *Vorversuch (20 Minuten-Tier)*: In den *Lungen* das gleiche Bild der Phagocytose wie vorher. Die Zellreaktion hat noch zugenommen. Zellproduktion, Exsudation und Diapedese roter Blutkörperchen in die Alveolarlumina sind zu beobachten. Auch in den Alveolarepithelien liegen massenhaft phagocytierte Kokken. *Leber* und *Knochenmark* zeigen die gleichen Verhältnisse wie der vorhergehende Versuch.

Diese Vorversuche lassen erkennen, daß schon nach ganz kurzer Zeit die injizierten Bakterien von den Gefäßwandzellen eingeschlossen werden. Nach 10 Sek. finden sich in den Endothelzellen der *Lungen* die ersten Phagocytosen. Nach 30 Sekunden auch in der *Leber*. Von dieser Zeit ab massenhaft in allen untersuchten Organen. Nebenher geht eine allgemeine Reaktion des Gewebes.

In den jetzt folgenden Hauptversuchen wurden diese Verhältnisse an den mit Hirudin vorbehandelten Tieren untersucht:

1. *Hauptversuch (10 Sekunden-Tier)*: In den Gefäßlumina der *Lungencapillaren* finden sich zahlreiche Kokken, die aber nicht phagocytiert sind, sondern frei zwischen den Blutzellen liegen. Die Quellung des ganzen Gewebes ist ausgesprochener als im ersten Vorversuch. Auch in der *Leber* liegen die Bakterien nicht intracellulär. Das *Knochenmark* zeigt ein starkes Regenerationsbild. Es finden sich sehr wenige Kokken, die zum Teil phagocytiert zu sein scheinen, zum Teil frei in den Gefäßlumina liegen.

2. *Hauptversuch (30 Sekunden-Tier)*: Es bietet sich etwa das gleiche Bild wie im ersten Hauptversuch. Phagocytosen sind in *Lungen*, *Leber* und *Knochenmark* nicht nachzuweisen.

3. *Hauptversuch (1 Minuten-Tier)*: Jetzt finden sich in einzelnen Gefäßwandzellen der *Lungen* und der *Leber* Phagocytosen, doch überwiegen bei weitem noch die frei in den Gefäßlumina und in Gewebslücken liegenden Bakterien.

4. *Hauptversuch (10 Minuten-Tier)*: In diesem Stadium finden sich in den *Lungen* wie in der *Leber* zahlreichere Phagocytosen. Zum Teil liegen die Kokken in Nestern beisammen. Sie sind auch in den Alveolarepithelien zu finden. Viele Bakterien liegen immer noch frei in den Capillaren. Im *Knochenmark* liegen einzelne Kokken intracellulär in den Endothelien.

5. *Hauptversuch (20 Minuten-Tier)*: Fast das gleiche Bild wie im vorhergehenden Versuch: Endothelphagocytosen in *Lungen, Leber* und *Knochenmark*. Im letzteren sind reichlich granulocytäre, lymphoblastische und erythroblastische Elemente gebildet und die Riesenzellen sind aufgequollen. Auch hier finden sich weniger Zellen, die phagocytiert haben, als im Vorversuch.

Betrachtet man nun die Ergebnisse beider Versuchsreihen, so ist *an den mit Hirudin vorbehandelten Tieren ein Ausbleiben oder eine Verzögerung der Endothelzellenphagocytose* festzustellen. Bei den nach 10 Sekunden und 30 Sekunden getöteten Tieren der Hauptversuchsreihe ist die Phagocytose noch gar nicht eingetreten; beim 1 Minuten-Tier sind nur sehr vereinzelte intracellulär gelegene Kokken anzutreffen, und in den letzten Hauptversuchen (10 und 20 Minuten-Tier) finden sich immer noch zahlreiche frei in den Capillarlichtungen liegende Bakterien, was in den letzten Stadien der Vorversuche nicht mehr der Fall war. Die Organe des Hirudintieres zeigen durchgehend eine stärkere Reaktion des Gewebes als die allein mit Bakterien injizierten Tiere. Es handelt sich hier um reaktive Vorgänge des Gewebes, die durch das Hirudin als körperfremdes Eiweiß (Albumose) ausgelöst werden.

Zieht man nun Vergleiche zwischen den mit Hirudin und *Micrococcus tetragenus* und den allein mit letzterem behandelten Tieren, so zeigen sich *Zeitunterschiede im Ablauf von Endothelfunktionen, welche die Haftung und Phagocytose bestimmen und wahrscheinlich der Opsonisierung der Gefäßwände (Roskam), der Klebrigkeit der Capillaren nach Reizung (Herzog, Morawitz), endlich der Ausscheidung einer gerinnungsfördernden Substanz (Dietrich) entsprechen.*

Versuche am lebenden Frosch.

Zur weiteren Klärung dieser Verhältnisse wurden nun Versuche an den Zungencapillaren lebender Frösche angestellt, die eine direkte Beobachtung der sich abspielenden Vorgänge gestatteten.

Fritz Herzog hat in einer Reihe von Arbeiten über besondere Funktionen der Zungencapillaren des Frosches berichtet. *Herzog* beobachtete nach intravenöser Tuscheinjektion fast augenblicklich eine Aufnahme der Tuscheartikelchen durch die Endothelien der Zungencapillaren. Weiter fand er, daß Endothelien, die stark phagocytiert haben, sich abstoßen und nach längerer Zeit in die benachbarten Gewebe abwandern. Übte er stark wirkende Reize auf die Capillaren aus, so kam es zu einer Capillarerweiterung, die von einer starken Tuscheanlagerung an die Endothelien begleitet war. Hiermit ging eine erhöhte Durchlässigkeit der Capillarwände einher, die durch Austritt injizierten Farbstoffes (Chicagoblau) sichtbar gemacht war. Diese Veränderungen wurden durch mechanische Reize, Anwendung von Wärme und Wirkung von Chemikalien hervorgerufen. Ein aufgelegtes Kochsalzkryställchen erweiterte nach 2—3 Minuten die Capillaren und vermehrte die Tuscheeinlagerung. Noch deutlicher wirkte 20⁰/₀ige aufgetropfte Urethanlösung auf die Capillarwände. Acid. arsenicos. (1⁰/₀ige Lösung intravenös gegeben) hatte eine deutlich erweiternde Wirkung auf die Capillaren (nach 13 Minuten) mit rasch einsetzender Stase, dabei Tuscheablagerung und Farbstoffaustritt mäßigen Grades.

Herzog denkt sich diese Erscheinungen der Capillarwände durch eine Veränderung der Konsistenz im Sinne einer vermehrten „Klebrigkeit“ bedingt.

Im Hinblick auf diese Ergebnisse wurde jetzt in neuen Versuchsreihen das Verhalten der Capillaren zu injizierten Tuscheteilchen nach Vorbehandlung mit Hirudin und ohne letzteres beobachtet.

Versuchsordnung.

Ein Frosch wurde durch Aufstreuen einiger Krystalle Urethan auf die Haut tief narkotisiert und die herausgeschlagene Zunge auf einen dünnen Korkring ausgespannt, der mit Kanadabalsam auf einem Objektträger festgekittet war. Die Zunge wurde mit einem großen Deckglas bedeckt und der entstandene, fast capillare Kammerraum unter Vermeidung von Luftblasen mit Ringerlösung gefüllt. Die Capillaren konnten nun gut unter dem Mikroskop beobachtet werden. Nachdem eine geeignete Capillarstelle ausgesucht war, in der lebhafte Zirkulation herrschte, wurde die Vena femoralis frei gelegt und $\frac{1}{2}$ ccm verdünnte Tusche (Pelikan) (ein Tropfen auf 1 ccm Ringerlösung) injiziert. Die Vene wurde abgebunden und die Wunde versorgt.

Jetzt wurde beobachtet, wie lange Zeit es dauerte, bis sich die Tusche an die Capillarwände angelagert hatte und von den Endothelzellen phagocytiert war.

In einer zweiten Versuchsreihe wurde ebenso verfahren, aber noch $\frac{1}{2}$ mg Hirudin auf $\frac{1}{2}$ ccm Tuschelösung hinzugefügt. Im ganzen wurden 15 Versuche ausgeführt, davon 8 Vorversuche mit Tusche allein und 7 Hauptversuchen mit Tusche + Hirudin. Im folgenden seien zwei Versuchsprotokolle zum Vergleich angegeben.

Vorversuche.

Kurz nach der Injektion sieht man, wie die Tuscheteilchen sich in den Zungencapillaren ausbreiten. Schon nach 2 Minuten ist eine deutliche Anlagerung der Partikelchen an die Capillarwände erfolgt. Besonders stark ist die Tuscheansammlung in zwei kleinen sackförmigen Ausstülpungen der Capillarwände, die im Gesichtsfeld liegen. Eine Gefäßerweiterung oder Stromverlangsamung ist nicht eingetreten.

Nach 5 Minuten ist der Tuschebelag an den Capillarwänden dichter geworden. Im zirkulierenden Blute schwimmen zahlreiche Tuschekörnchen, die zum Teil verklumpt sind.

Mit starker Vergrößerung lassen sich nach 10 Minuten die ersten Tuscheteilchen nachweisen, die im Protoplasma der Endothelzellen liegen. Der Tuschebelag ist auch an den ungebuchteten Teilen der Capillaren deutlich.

Nach 20 Minuten sind an 2 Stellen die Tuscheteilchen besonders dicht angelagert und dort auch sehr deutlich im Plasma der Endothelzellen zu sehen.

An den beiden bezeichneten Stellen zeigen sich nach 1 Stunde Vorbuchtungen tuschebeladener Endothelzellen in das Gefäßlumen. Die im Blut kreisende Tusche ist jetzt spärlicher geworden und in Klumpen zusammengeballt. Die Zirkulation ist gut erhalten. In den Endothelzellen liegen zahlreiche phagocytierte Tuschekörnchen.

Nach 4 Stunden sind auch mit schwacher Vergrößerung zahlreiche Phagocytosen in den Gefäßwandzellen zu sehen. Im Blutstrom kreisen nur noch spärlich Tuscheklumpchen.

Nach 6 Stunden sind Wandbeschlag und Phagocytose die gleichen wie nach 4 Stunden. Außer den zwei Vorbuchtungen tuschebeladener Endothelien in das Gefäßlumen findet sich jetzt eine dritte, die in das umgebende Gewebe hineinragt.

Hauptversuche (Tusche + Hirudin).

Im Blutstrom schwimmen kurz nach der Injektion massenhaft Tuschekörnchen; zu einer Haftung an die Gefäßwände kommt es jedoch nicht. Auch drei im Gesichtsfeld liegende Gefäßdivertikel sind frei von Tuscheansammlungen. Die Zirkulation ist lebhaft. Gefäßdilatation wird nicht beobachtet.

Die im Blute schwimmenden Tuscheteilchen werden nach 5 Minuten weiter mit dem Strom fortgeschwemmt. In einem Capillardivertikel haben sich einige Tuschekörnchen angesammelt. Endothelzellenphagocytosen sind auch mit stärkerer Vergrößerung nicht zu beobachten.

Die Tuschekörnchen sind nach 10 Minuten aus dem ersten Divertikel wieder hinausgeschwemmt, dafür liegt in dem zweiten Divertikel ein Tuscheklümpchen, in dem dritten einige Körnchen. Im Blutstrom schwimmen zahlreiche Tuscheteilchen. Sie werden jedoch weiter vom Strom mitgerissen und kommen nicht zur Haftung. Capillardilatation und Endothelphagocytose ist nicht eingetreten.

Nach 30 Minuten haften an einer Stelle der Capillarwand jetzt einige Körnchen Tusche auch außerhalb der Divertikel. Auch jetzt ist eine Endothelphagocytose noch nicht nachweisbar.

Nach einer Stunde ist der Tuschebelag jetzt dichter geworden, besonders in zwei Divertikeln finden sich stärkere Tuscheansammlungen. An einer Stelle der Capillare ist eine neue Ausbuchtung in das Gewebe aufgetreten. Endothelphagocytose ist auch hier nicht nachzuweisen. Der Blutstrom ist lebhaft.

Mit starker Vergrößerung findet man nach 4 Stunden an den Endothelzellen zweier Divertikel intracellulär liegende Tuschekörnchen. Die Capillare ist im ganzen etwas erweitert, und der Blutstrom ist deutlich verlangsamt. Der Wandbeschlag der divertikelfreien Stellen der Capillaren ist jetzt deutlich. Nur noch wenige Tuscheteilchen schwimmen im Blutstrom. Die Leukocyten haben keine Tuscheteilchen aufgenommen.

Nach 8 Stunden ragt an einer Stelle eine mit Tusche beladene Endothelzelle frei in das Gefäßlumen. Haftung und Phagocytose von Tuscheteilchen ist jetzt reichlich eingetreten. Die Gefäßdilatation ist deutlich. Der Blutstrom ist langsam.

Die übrigen Versuche verliefen in ähnlicher Weise wie die beiden angegebenen.

Auch die Versuche am lebenden Frosch ergeben eine *Zeitdifferenz der Endothelfunktionen*, die eine Haftung und Phagocytose der Tusche bewirken. Bei den allein mit Tusche injizierten Tieren tritt die erste Anlagerung der Tuscheteilchen an die Capillarwände und Divertikel sofort nach der Injektion auf. Schon nach 2 Minuten ist sie deutlich zu erkennen. Im Verlauf von weiteren 10 Minuten sind die ersten Tuschekörnchen im Plasma der Endothelzellen zu finden. Nach 20 Minuten ist dies schon sehr deutlich. Anders dagegen beim Hirudintier. In den ersten Minuten sind Haftung und Phagocytose völlig aufgehoben, und erst nach Stunden tritt auch hier Anlagerung und intracelluläre Aufnahme der Tusche durch die Gefäßwandzellen ein. Die Ergebnisse dieser Versuche sind den an Warmblütern gefundenen ähnlich, nur daß die Reaktionsgeschwindigkeiten bei letzteren bedeutend (fast 10fach) größer sind.

Die vorgenommenen Versuche ergeben, daß die Funktionen des Endothels, die der *Haftung und Phagocytose dienen, wahrscheinlich auch die gerinnungsfördernden sind*. Diese werden durch das Hirudin gehemmt. Hiermit ist die Möglichkeit einer Erklärung des gegensätzlichen Verhaltens von Blutungszeit zur Gerinnungszeit nach Hirudininjektion gegeben: Die Gefäßwandzellen haben die Fähigkeit, im Blute kreisende Substanzen zu speichern. *Petroff* zeigte dies in Anreicherungsversuchen mit kolloidalen Farbstoffen. Die Endothelien scheinen überhaupt imstande zu sein, körperfremde oder toxische Substanzen festzuhalten, *Rölsch* gibt an, daß Meerschweinchen, die im anaphylaktischen Shock zugrunde gegangen sind, in den Endothelien der Lungenkapillaren toxisch wirkende Stoffe aufnehmen.

Auf die Hirudinversuche bezogen ist daher anzunehmen, daß noch Hirudin in den Gefäßwandzellen zurückgehalten wird und dort die gerinnungsfördernden Funktionen hemmt, wenn schon der frei im Blut kreisende Blutegeleextrakt entweder durch die Nieren ausgeschieden (*Haycraft*) oder durch Bindung an Fibrinogen unwirksam gemacht ist. Die durch das Hirudin gehemmten Endothelfunktionen haben eine abnorm verlängerte Blutungszeit zur Folge, da eine Haftung des Fibrins, der Plättchen und der Thromben an die Gefäßwänden erschwert oder unmöglich gemacht ist, während das Blut *in vitro* eine fast zur Norm zurückgekehrte Gerinnungsfähigkeit wieder erlangt hat.

Die Störung der Blutstillung durch Hirudin beruht daher außer seiner Wirkung auf das Thrombogen noch auf einer Herabsetzung der gerinnungsfördernden Endothelfunktionen.

Zusammenfassung.

1. Nach Injektion von Blutegeleextrakt ist die Blutungsdauer aus Wunden bei Versuchstieren noch verlängert, nachdem die Blutgerinnung *in vitro* schon wieder zur Norm zurückgekehrt ist. Diesbezügliche Untersuchungen *Roskams* werden bestätigt.

2. Zeitserienversuche an Meerschweinchen ergeben, daß Hirudin die Phagocytose von Bakterien durch Gefäßendothelien in Lungen, Leber und Knochenmark verzögert oder aufhebt. Dasselbe Ergebnis haben Untersuchungen von Zungencapillaren am lebenden Frosch nach Tusche- und Hirudininjektionen.

3. Bestimmte der Haftung und der Phagocytose dienende Funktionen des Endothels haben auch gerinnungsbefördernden Einfluß auf das Blut. Der Ausfall dieser Funktionen durch bisher unbekanntes Hirudinwirkung zeigt, daß besondere, für die Blutstillung nötige Funktionen des Gefäßendothels bestehen, deren Hemmung eine gestörte Blutstillung im Sinne einer verlängerten Blutungsdauer zur Folge hat.

Literaturverzeichnis.

- ¹ *Bodong*: Arch. f. exp. Path. **52**, 242—261. — ² *Dietrich*: Der erste Beginn der Thrombenbildung. Zbl. Path. **31**, 239—242, Ergänzungsh. — ³ *Duke*: Arch. int. Med. **445**. — ⁴ *Eberth* und *Schimmelbusch*: Experimentelle Untersuchungen über Thrombose. Virchows Arch. **103**, 39 (1885); **106**, 331 (1886). — ⁵ *Eppinger*: Allgemeine und spezielle Pathologie des Ikterus. Handbuch von *Krauss-Brugsch* **6**, 161/163, 246/247. — ⁶ *Frank*: Handbuch der Krankheiten des Blutes und der blutbildenden Organe. Herausgeg. von *Schittenhelm* 1925. — ⁷ *Fuld*: Med. Klin. **1912**, Nr 24, 1161. — ⁸ *Fuld*: Zbl. Physiol. **17** (1903). — ⁹ *Glanzmann*: Jb. Kinderheilk. **91**, 391 (1920). — ^{9a} *Gratia*: Ann. Inst. Pasteur **35**, Nr 8, 513/557 (1921). — ^{9b} *Gratia*: C. r. Soc. Biol. **83**, Nr 10, 313/314 (1920). — ¹⁰ *Haycraft*: Arch. f. exper. Path. **18**, 209. — ¹¹ *Herzog*: Z. exper. Med. **43**, H. 1/2 (1924). — ¹² *Herzog*: Pflügers Arch. **207**. — ¹³ *Herzog*: Virchows Arch. **256**, H. 1. — ¹⁴ *Herzog, Georg*: Klin. Wschr. **1923**, Nr 15, 684 u. Nr 16, 730. — ¹⁵ *Heubner*: Arch. f. exper. Path. **56**, 122 u. 371 (1906). — ¹⁷ *Heubner*: Klin. Wschr. **1923**, 2017. — ¹⁸ *Jacobj* und *Frank*: Arch. f. exper. Path. **49**, 342. — ¹⁹ *Jacobj* und *Bodong*: Dtsch. med. Wschr. **1904**, 1787. — ²⁰ *Kaznelson*: Dtsch. Arch. klin. Med. **128**, 125. — ²¹ *Kaznelson*: Wien. klin. Wschr. **1916**, 1451. — ²² *Krauss*: Inaug.-Diss. Heidelberg 1883. — ²³ *Krogh*: J. of physiol. **53**, Nr 6, 399/419 (1920). — ²⁴ *Krogh* und *Harrop*: J. of Physiol **1920/21**. — ²⁵ *Metschnikoff*: Naturwiss. Vortr. u. Schriften **1909**, H. 2. Leipzig: Teubner. — ²⁶ *Morawitz*: Dtsch. med. Wschr. **1926**, Nr 33, 1371. — ²⁷ *Morawitz*: Blut und Blutkrankheiten im Handbuch der inn. Medizin von *Mohr-Staehelin*. **5**. — ²⁸ *Morawitz*: Erg. Physiol. **4**, 307ff (1905). — ²⁹ *Morawitz*: Hofmeisters Beitr. **5** (1903/04). — ³⁰ *Morawitz*: Dtsch. Arch. f. klin. Med. **79**, 215 u. 432 (1904). — ³¹ *Morawitz*: Dtsch. Arch. klin. Med. **80**, 30 (1904). — ³² *Morawitz*: Med. Klin. **1920**, Nr 16, 1285/1287. — ³³ *Morawitz* und *Bierich*: Arch. f. exper. Path. **56**, 115 (1907). — ³⁴ *Morawitz*: in Oppenheimers Handbuch d. Biochemie, 2. Aufl., **4** (1923). — ³⁵ *Oeller*: Z. klin. Med. **94**, 49 (1922); **95**, 328. — ³⁶ *Oeller*: Krankheitsforschg **1**, H. 1, 28/58 (1925). — ³⁷ *Oeller*: Klin. Wschr. **1925**, 793/798. — ³⁸ *Oeller*: Sitzgsber. Leipzig. med. Ges. **1922**, **1923** **1924**. — ³⁹ *Opitz* und *Magda Frei*: Jb. Kinderheilk. **94**, 374 (1921). — ⁴⁰ *Petroff*: Beitr. path. Anat. **71**, 115 (1923) u. **1922**, H. 115. — ⁴¹ *Rölsch*: Z. exper. Med. **1923**, 203. — ⁴² *Roskam*: Arch. internat. Physiol. **15**, Br. 3, 290/318; **20**, H. 3, 241/330 (1922). — ⁴³ *Roskam*: C. r. Soc. Biol. **84**, Nr 16, 844/847 (1921); Nr 20, 18/26 (1921); **86**, Nr 13, 733/735 (1921). — ⁴⁴ *Schittenhelm* und *Bodong*: Arch. f. exper. Path. **54**, H. 1/2, 21/44. — ⁴⁵ *Schultz*: Berl. klin. Wschr. **1910**, Nr 12, 527. — ⁴⁶ *Stricker*: Zit. bei *E. Frank* im Handbuch d. Krankheiten des Blutes und der blutbildenden Organe. Herausgeg. von *Schittenhelm* 1925. — ⁴⁷ *Thomson*: C. r. Soc. Biol. **83**, 505.

Am Schlusse dieser Arbeit erlaube ich mir, Herrn Professor Dr. Morawitz für Ueberlassung der Arbeit und Herrn Professor Dr. Oeller für die bereitwillige Unterstützung bei Ausführung der experimentellen Untersuchungen meinen ergebensten Dank auszusprechen.

Lebenslauf.

Ich wurde am 18. XII. 1897 auf Gut Holländer Mühle bei Münchehofe in Brandenburg als Sohn des Professors für pathologische Anatomie an der Universität Berlin Dr. Rudolf Jürgens und seiner Frau Stephanie geb. Jentsch geboren. In Berlin besuchte ich das Friedrichs-Werdersche Gymnasium und nahm von 1916 bis 1918 am Kriege teil. Nach der Reifeprüfung auf dem Gymnasium zu Steglitz studierte ich in Berlin Medizin und legte dort die ärztliche Vorprüfung und die ärztliche Prüfung ab. Während des praktischen Jahres war ich in Leipzig an der Medizinischen Universitätsklinik und am Physiologisch-chemischen Institut tätig und wurde an letzterem nach Erwerbung der Approbation als Arzt am 18. 5. 1927 weiter als Volontär-Assistent ausgebildet. Seit 1. April 1928 bin ich als Ausbildungs-Assistent an der Medizinischen Universitätsklinik zu Leipzig angestellt.

Meine akademischen Lehrer in Berlin waren die Professoren: Arndt, Benda, Bier, Bonhöfer, Bumm, Ceelen, Czerny, v. Eicken, Fick, Foerster, Gabriel, Goldscheidter, Grotjahn, Haberlandt, Hahn, Heider, Heffter, Hertwig, Hildebrandt, His, Joachimoglu, Jürgens, Klapp, Kraus, Kolkwitz, Kopsch, Krückmann, Lubarsch, Passow, Poll, Rosin, Rubner, Rubens, Schäfer, Schilling, Steudel, Stock, Strauch, Virchow, Warnecroß, Westenhöfer, v. Waldeyer-Hartz, Zondeck.
