

den Halogenionen und freiem Halogen fest. Im Fall des Chlors konnte man sogar feststellen, daß dieser Austausch noch wesentlich schneller ist als die Chlorierung von Acetanilid. Wenn man nämlich Chlor einleitete in eine Acetanilid-Lösung, die gleichzeitig radioaktives NaCl enthielt, dann war das gebildete Chloracetanilid auch radioaktiv; es mußte also vorher eine Austauschreaktion zwischen dem radioaktiven Chlorion und dem inaktiven Chlor stattgefunden haben.

Man wird annehmen dürfen, daß dieser Austausch über das sich schnell einstellende Gleichgewicht $\text{Cl}^- + \text{Cl}_2 \rightleftharpoons \text{Cl}_3^-$ vor sich geht. Zwischen Jod und Jodationen findet ein langsamer Austausch von Jodatomen statt, wenn man heiße konz. Schwefelsäure als Lösungsmittel anwendet. Äthyljodid tauscht bei 100° schnell mit Jodionen, nicht (in 15 min) aber mit Jod aus. Bei Jodoform dagegen wurde weder mit Jod noch mit Jodid ein Austausch beobachtet.

Polissar (s. Tab. 2^b) untersuchte den Austausch zwischen verschiedenen Wertigkeitsstufen von Mangan. Nur bei zweiwertigem und dreiwertigem Mangan in Oxalatkomplexen fand er eine Austauschreaktion, die Radioaktivität von zweiwertigem Mangan ging in wäßrigen Lösungen dagegen nicht auf Permanganat oder vierwertiges Mangan über. Mit radioaktivem Arsen stellten Wilson u. Dickinson (s. Tab. 2^b) fest, daß ein Austausch zwischen AsO_3^{---} und AsO_4^{---} in wäßrigen Lösungen nur dann vor sich geht, wenn Jod oder Jodid zugegen ist. Es ergibt sich dann über ein in beiden Richtungen sich schnell einstellendes Gleichgewicht $\text{AsO}_4^{---} + 2\text{HJ} \rightleftharpoons \text{AsO}_3^{---} + \text{J}_2 + \text{H}_2\text{O}$ eine gleichmäßige Verteilung der Radioaktivität auf die beiden Arsenverbindungen.

v. Hevesy¹⁸⁾ wandte radioaktiven Phosphor an, um Aufnahme und Austausch von Phosphat in pflanzlichen und tierischen Organen festzustellen.

Sehr interessant sind auch die von Andersen (s. Tab. 2^{1b}) sowie Voge u. Libby (s. Tab. 2¹⁰) ausgeführten Austauschversuche mit radioaktivem Schwefel. Andersen stellte Thiosulfat aus radioaktivem Schwefel und Na_2SO_3 her und zerlegte dann das Thiosulfat wieder rückwärts durch Säure. Dabei wurde die Radioaktivität vollständig in dem abgeschiedenen Schwefel wieder erhalten, es fand also kein Austausch statt; es ist dies ein eindeutiger Beweis dafür, daß im $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ den beiden Schwefelatomen eine ganz verschiedene Bedeutung zukommt, wie dies ja auch aus der für das Thiosulfat

angenommenen Strukturformel $\left[\begin{array}{c} \text{O} \quad \text{S} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{O} \quad \text{S} \quad \text{O} \end{array} \right]^{--}$ hervorgeht.

Zwischen Sulfat und Sulfid oder Sulfat und Sulfid trat in 1½ Tagen kein Austausch ein, dagegen zwischen Sulfid und Disulfid, sowie zwischen Sulfid und Thiosulfat. Diese letzte Reaktion verläuft vielleicht über die intermediäre Bildung von Disulfid und Sulfid.

Wie man aus der angegebenen Literatur entnehmen kann, stehen heute in den verschiedensten Laboratorien dem Chemiker Isotope als Hilfsmittel bei seinen Untersuchungen zur Verfügung. Ihre Anwendung hat in vielen Fällen bereits zu Ergebnissen geführt, die auf andere Weise nicht zu erhalten gewesen wären. [47.]

¹⁸⁾ v. Hevesy, Holst, Krogle, Kong. dansk. Vidensk. Selsk., biol. Medd. 13, 13 [1937].

Über Blutgerinnung

Von JOHANNA SCHWANTKE

Chemische Abteilung (Leiter Dozent Dr. Dyckerhoff) des Pathologischen Instituts (Direktor Geheimrat Borst) der Universität München

Eingeg. 16. Juli 1938

Inhalt: I. Die Chemie der Blutgerinnung. — Die Gerinnungskomponenten. — Andere Thrombo-
kinasen. — Hemmungstoffe. — Die Hemmungskörper des Organismus. — Andere physiologische, die
Gerinnung beeinflussende Substanzen. — Zusammenfassung. — II. Die Ergebnisse der Gerinnungs-
forschung in vivo. — Hormone. — Blutstillungsmittel. — Thromboseprophylaktika. — Zusammenfassung.

I. Die Chemie der Blutgerinnung.

In den letzten Jahrzehnten des vergangenen Jahrhunderts begann die Wissenschaft, die bis dahin auf reine Spekulation aufgebaute Lehre von der Blutgerinnung auch experimentell zu erforschen und zu begründen. Die Pionierarbeiten von A. Schmidt, C. Hammarsten, P. Morawitz, W. Fuld und K. Spiro, um nur einige zu nennen, führten zu der klassischen Blutgerinnungstheorie, die 1905, als P. Morawitz¹⁾ eine zusammenfassende Darstellung des Gebietes gab, allgemeine Anerkennung fand.

Im folgenden Zeitabschnitt wandte sich die Chemie der hochmolekularen organischen Substanzen einer mehr physikalisch-kolloidchemischen Betrachtungsweise zu. Von diesem Ideengut blieb auch die Blutgerinnungslehre nicht unbeeinflusst. Während einige Forscher Anhänger der klassischen Theorie blieben, glaubten andere, das Blutgerinnungsgeschehen kolloidchemisch erklären zu können. E. Wöhlisch²⁾ gab im Jahre 1928/29 in einer ausführlichen und umfangreichen Abhandlung „Die Physiologie und Pathologie der Blutgerinnung“ ein zusammenfassendes Bild über den damaligen Stand. Wie damals findet man auch heute große Verschiedenheiten in den Ansichten der einzelnen Bearbeiter, weil in keiner der bisher aufgestellten Theorien alle experimentellen Befunde erschöpfend gedeutet werden konnten. Einige Forscher machten sich deshalb von der klassischen Lehre völlig frei und gingen neue Wege.

Die Nicht-Fermentlehren. Die Beobachtung, daß durch Zusatz verschiedener Kolloide, z. B. Kohle, zu Plasmen Gerinnungsbeschleunigung erreicht werden kann, führte zu der Ansicht, daß oberflächenaktive Substanzen selbst Gerinnung bewirken³⁾. Dieser Schluß ist nicht zwingend, da die Gerinnungsbeschleunigung mit den „Nolfschen thromboplastischen Substanzen“ in Systemen gefunden wurde, die an sich Thrombin enthalten.

Andere Forscher lehnen die Fermentlehre deshalb ab, weil kleine Mengen des A. Schmidtschen Thrombins nur beschränkte Mengen Fibrinogen in Fibrin umzuwandeln vermögen⁴⁾, oder weil sie in dem Auftreten von Thrombin im gebildeten Fibrin den mengenmäßigen Zusammentritt von Thrombin und Fibrinogen erblicken⁵⁾. Sie haben nicht berücksichtigt, daß alle Fermente Affinität zu den gebildeten Spaltprodukten besitzen. Adsorptiv kann das hochmolekulare Fibrin dem Fermentgeschehen große Mengen Thrombin entziehen. Zudem ist das A. Schmidtsche Thrombin sicher stark verunreinigt. Die erwähnten Befunde sprechen also keineswegs gegen die Fermentnatur des Thrombins.

Die Erkenntnis, daß Blut, das schon intravasal seiner Calciumionen beraubt worden ist, dennoch gerinnungsfähig bleibt, führte dazu, nicht nur dem Calcium eine andere Bedeutung beizumessen, sondern überhaupt die Ferment-

¹⁾ Ergebn. Physiol. 4, 307 [1905].

²⁾ Ebenda 28, 443 [1929].

³⁾ P. Nolf, Ergebn. inn. Med. Kinderheilkunde 10, 275 [1909].

⁴⁾ L. J. Rettger, Zbl. Physiol. 23, 340 [1909].

⁵⁾ C. A. Mills u. S. M. Ling, Proc. Soc. exp. Biol. Med. 25, 849 [1928]; Sep; C. A. Mills, Amer. J. Physiol. 76, 632 [1926].

natur des Gerinnungsprozesses zu verneinen⁶⁾. Dieses Ergebnis beweist jedoch lediglich, daß Calcium zur Thrombinbildung nicht unbedingt erforderlich ist, eine Ansicht, die auch schon von anderer Seite vertreten worden ist und die zu der Vermutung führte, daß fertig gebildetes Thrombin im Gefäßsystem vorhanden ist⁷⁾.

Die Blutgerinnung wurde als Folgeerscheinung der Blutglykolyse erklärt. Die Behauptung, daß bei der Gerinnung stets Glykolyse auftritt⁸⁾, ist jedoch nicht unwidersprochen geblieben⁹⁾.

In Anlehnung an heute noch als hypothetisch betrachtete Prozesse wird das Thrombin als ein Agglutinin-Präzipitin⁹⁾ oder als das Komplementmittelstück¹⁰⁾ aufgefaßt.

Diese Ansichten sind experimentell nicht genügend begründet und scheinen durch andere Arbeiten widerlegt¹¹⁾.

Alle Ansichten, die gegen die Fermentnatur des Thrombins zu sprechen scheinen, sind entweder experimentell nicht begründet oder bei Berücksichtigung der adsorptiven Kräfte des Fibrins durchaus mit der Fermentlehre der Blutgerinnung vereinbar. Allerdings scheint die klassische Blutgerinnungstheorie, die das Thrombin aus Prothrombin und Thrombokinasen unter Mitwirkung von Calciumionen entstehen läßt, nicht mehr in der Lage zu sein, eine umfassende Erklärung für alle experimentellen Befunde zu geben.

Um zu den Ergebnissen Stellung nehmen zu können, die mit der klassischen Blutgerinnungstheorie nicht vereinbar sind, ist es notwendig, zunächst einen kurzen Überblick über die Darstellungsmethoden der eigentlichen Komponenten des Fermentsystems der Blutgerinnung zu geben.

Die Gerinnungskomponenten.

Thrombin. Für die Thrombindarstellung kommen als Ausgangsmaterialien Serum und Fibrin in Frage. Aus Serum stellte es als erster *A. Schmidt* durch Fällung mit Alkohol her. Die Fällung kann auch durch Halbsättigung mit Ammonsulfat vorgenommen werden¹²⁾ oder indirekt nach Adsorption an Casein mit Salzsäure, wonach das Casein aus dem Adsorbat durch Eisenhydroxyd wieder entfernt wird¹³⁾. Aus Fibrin wird Thrombin durch Extraktion mit Wasser oder starker Kochsalzlösung und nachfolgende Fällung mit Aceton gewonnen¹⁴⁾. Die Wirksamkeit der Präparate hängt davon ab, inwieweit der Bereitungsprozeß das Ferment schädigt oder hemmt. Die Reinigung der Präparate allein, wie sie z. B. durch Entfernung von Eiweißstoffen mittels Adsorption an Chloroform geschieht¹⁵⁾, kann deshalb die Aktivität des Thrombins nicht steigern. Dagegen liefert folgende Herstellungsmethode ein hochwirksames Ferment, weil es durch die Bereitung gleichzeitig aktiviert wird: Oxalatfibrinogen wird mit Calcium und Stierhodenextrakt zur Gerinnung gebracht unter gleichzeitigem Defibrinieren¹⁶⁾.

Prothrombin. Für die Prothrombindarstellung kommt in erster Linie Plasma in Betracht¹⁷⁾. Prothrombin wird

aus Oxalatplasma mittels Adsorption an Tricalciumphosphat gewonnen¹⁸⁾. Besonders geeignet erscheint infolge seiner natürlich langen Gerinnungszeit Hühnerplasma¹⁹⁾. Auch eine Prothrombindarstellung aus Blutplättchen wurde beschrieben²⁰⁾.

Thrombokinasen. Im Gegensatz zu Thrombin und Prothrombin findet sich der Thrombinaktivator in fast allen Geweben. Die Thrombokinasen scheinen ein Eiweiß-Lipoid-Komplex zu sein, was ihr weit verbreitetes Vorkommen erklären würde. Dieses Lipoid-Eiweiß-Adsorbat läßt sich den Geweben durch wäßrige Extraktion entziehen. Aber auch die Lipoidkomponente allein ist thrombokinasen wirksam, vielleicht, weil stets in einem Gerinnungssystem Eiweiß vorhanden ist, so daß sich ein Lipoid-Eiweiß-Komplex bilden kann. Es ist deshalb verständlich, daß man nicht nur durch wäßrige Extraktion, sondern auch durch Extraktion mit Lipoidlösungsmitteln wirksame Thrombokinasen bereiten kann. Die in der Literatur beschriebenen Methoden beruhen im wesentlichen auf Extraktion von Geweben mit wäßrigen und organischen Lösungsmitteln.

Calcium. Prothrombin und Thrombokinasen sollen sich nach der klassischen Gerinnungstheorie nur in Gegenwart von Calcium zu Thrombin vereinen. Dem widerspricht der Befund, daß es gelungen ist, Prothrombin in Abwesenheit von Calcium zu Thrombin zu verwandeln²¹⁾, während es auf der andern Seite möglich ist, ohne Thrombokinasen allein durch Calcium Prothrombin zu Thrombin zu aktivieren²²⁾. Verschiedene Gerinnungssysteme fordern verschiedene Calciumminima, die gerade noch Gerinnung zulassen²³⁾. Es wurde deshalb der Gedanke ausgesprochen, daß Calcium mit Hemmungskörpern des Thrombins in Reaktion tritt und auf diese Weise die bekannte Thrombinaktivierung hervorruft²⁴⁾. Diese Auffassung über die Funktion des Kalks bei der Blutgerinnung ist die wahrscheinlichste.

Neben den nach der klassischen Blutgerinnungstheorie zu den eigentlichen Komponenten des Blutgerinnungssystems zu zählenden Substanzen Prothrombin, Thrombokinasen und Calcium gibt es wie bei jedem Fermentprozeß eine große Anzahl der verschiedensten Substanzen, die die Gerinnungsgeschwindigkeit positiv oder negativ beeinflussen.

Andere Thrombokinasen.

Nicht nur die Lipide des Organismus, sondern auch das Kephalin der Hefe und der Sojabohne, in geringem Maße auch das des Baumwollsamens, sind gerinnungsaktiv²⁵⁾, ebenso eine organische dialysable Substanz im Serumultrafiltrat²⁶⁾ und ein Eiweißkolloid im Harn²⁷⁾. Diese Befunde beweisen, daß nicht nur „die Thrombokinasen“ der Thrombinaktivator ist, sondern daß eine Reihe von Substanzen, auch solche, die nicht endogen entstanden sind, Thrombin zu aktivieren vermögen.

Hemmungstoffe.

Eine Reihe von gerinnungshemmenden Stoffen wurde untersucht, weil man durch sie dem Wirkungsmechanismus

⁶⁾ B. Stuber u. K. Lang: Die Physiologie und Pathologie der Blutgerinnung. Urban u. Schwarzenberg, Berlin-Wien 1930.

⁷⁾ H. Dyckerhoff u. H. Kürten, Biochem. Z. **284**, 594 [1936].

⁸⁾ A. Parthos, Pflügers Arch. ges. Physiol. Menschen Tiere **226**, 347 [1930]; **229**, 336 [1932].

⁹⁾ E. Hekma, Biochem. Z. **199**, 333 [1928].

¹⁰⁾ M. v. Falkenhäuser, Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Pathol. Pharmacol. **145**, 100 [1929].

¹¹⁾ E. Wöhlisch, Klin. Wschr. **15**, 839 [1936].

¹²⁾ C. A. Mills, l. c.

¹³⁾ M. Bleibtreu u. E. Atzler, Pflügers Arch. ges. Physiol. Menschen Tiere **213**, 642 [1926].

¹⁴⁾ W. H. Howell, Amer. J. Physiol. **26**, 453 [1910]; **32**, 624 [1913].

¹⁵⁾ A. Roberts, Proc. Soc. exp. Biol. Med. **32**, 606 [1935].

¹⁶⁾ J. Mellanby, J. Physiology **38**, 28 [1908].

¹⁷⁾ W. H. Howell, Amer. J. Physiol. **35**, 474 [1914].

¹⁸⁾ P. Bordet, Bull. Soc. Roy. Sci. Méd. Nat. Brux. **72**, 87 [1919].

¹⁹⁾ J. Mellanby, l. c.

²⁰⁾ P. Morawitz, l. c.

²¹⁾ J. Mellanby, Proc. Roy. Soc., London, Ser. **107**, 201 [1930].

²²⁾ W. H. Howell, Amer. J. Physiol. **35**, 474 [1914].

²³⁾ R. Nordbø, l. c.

²⁴⁾ H. Dyckerhoff, R. Steiner u. H. Miehler, Biochem. Z. **297**, 1 [1938].

²⁵⁾ E. Chargaff, F. W. Bancroft u. M. Stanley-Brown, J. Biol. Chem. **115**, 155 [1936].

²⁶⁾ Cl. Larson u. C. M. Greenberg, Proc. Soc. exp. Biol. Med. **33**, 305 [1936].

²⁷⁾ W. Grunke, Z. ges. exp. Med. **96**, 512 [1935].

der körpereigenen Hemmungstoffe näher zu kommen hoffte. Es handelt sich um Substanzen, die eine oder mehrere der allerdings noch unstrittenen Eigenschaften des Heparins, saure Natur, Schwefelgehalt, hochmolekularen Charakter, haben.

Organische Säuren. Ganz allgemein kommt den organischen Säuren eine gerinnungshemmende Kraft zu, die ihrer Acidität proportional ist²⁸⁾. Die Gallensäuren sollen über das Calcium die Gerinnungsverzögerung bewirken²⁹⁾. Bei den Nucleinsäuren soll der wesentliche Faktor Calciumentziehung sein. Gleichzeitig verändert sich der isoelektrische Punkt, indem Eiweiß-Nucleinsäure-Komplexe gebildet werden³⁰⁾.

Schwefelverbindungen. Die gerinnungshemmende Wirkung der Schwefelverbindungen wurde zuerst am Cystein entdeckt³¹⁾ und darauf an allen Thiolverbindungen erwiesen³²⁾. Cystein soll schon in kleinsten Konzentrationen die Thrombinbildung verhindern, während die zweite Phase der Gerinnung durch Cystein nur wenig beeinflusst werden soll³³⁾. Die Wirkung ist weitgehend von der Wasserstoffionenkonzentration abhängig³⁴⁾.

Hochmolekulare, saure Substanzen. In neuerer Zeit wurde eine Anzahl hochmolekularer saurer Substanzen bekannt, die die Gerinnung aufheben. Diese Eigenschaft einiger polymerer organischer Säuren, so einer Coniferylglycylsäure und einer Saliretinglycylsäure, werden zur Herstellung von blutgerinnungsverhindernden Mitteln für den Handel verwandt³⁵⁾. Liquoid, Novirudin und Germanin sind Substanzen, die an Wirksamkeit einige Heparinpräparate des Handels übertreffen³⁶⁾. Die gerinnungsverzögernde Wirkung saurer Farbstoffe³⁷⁾ und der natürlich vorkommenden Polysaccharidschwefelsäureester im Agar-Agar, das aus der Rotalge *Iridaea laminarioides* hergestellt wird, und in Carrageen³⁸⁾ ist bekanntgeworden.

Die Wirkung dieser Substanzen wird allgemein auf die physikalisch-chemische Beeinflussung von Eiweiß zurückgeführt. Es wurde eine Ladungsvermehrung der Albuminfraction gefunden³⁹⁾ und ein mikroskopisch wahrnehmbarer Niederschlag beschrieben, der sich unter bestimmten Bedingungen wieder auflöst⁴⁰⁾.

Hochmolekulare basische Substanzen. Zur Klärung der Frage, ob tatsächlich die saure Natur die Gerinnungshemmung bedingt, wurden organische Basen untersucht, indem an die nicht allgemein bestehende Auffassung angeknüpft wurde, daß das saure Heparin in gleichem Maße den isoelektrischen Punkt von Caseinlösungen verschiebt, wie es die Gerinnung hemmt⁴¹⁾, in der Erwartung, daß auch eine Verschiebung nach der alkalischen Seite die Gerinnung hemmt. Es wurden die biogenen Amine Tyramin, Putrescin und Cadaverin, außerdem Tryptophan und dessen Dipeptid Glycyltryptophan und die basischen Aminosäuren Histidin, Arginin und Lysin

geprüft. Die Amine sind den Aminosäuren überlegen. Die Wirkung ist im allgemeinen schwach. Basische Farbstoffe dagegen, besonders das Janusgrün, zeigten eine Hemmungskraft in der Größenordnung des Heparinpräparates von Schering-Kahlbaum. Die Ergebnisse führten zu dem Eindruck, daß neben der Konstitution eine bestimmte Mindestgröße des Moleküls für die blutgerinnungshemmenden Substanzen unerlässlich ist⁴²⁾.

Andere Forscher führen die gerinnungshemmende Wirkung des Novirudins, Germanins, Peptons und Hirudins auf ihre hochmolekulare Beschaffenheit allein zurück und verneinen einen Zusammenhang zwischen saurem und basischem Charakter⁴³⁾, wieder andere machen im Falle des Natriumsalzes der Cellulosemonoschwefelsäure, des Natriumsalzes der Cellulosedischschwefelsäure und des Kaliumsalzes der Polyvinylschwefelsäure außerdem die Wasserlöslichkeit und die Säuregruppe verantwortlich⁴⁴⁾.

Die Hemmungskörper des Organismus.

Die Betrachtung der gerinnungshemmenden Substanzen hat somit keinen Aufschluß über die chemischen Prinzipien der intravasalen Ungerinnbarkeit des Blutes gebracht, eine Frage, die sich erhob, nachdem die Blutgerinnung eine wissenschaftliche Erklärung gefunden hatte.

Ein Teil der Forscher hatte von jeher das Vorhandensein von körpereigenen Hemmungstoffen angenommen. Später gelang es, ein Antithrombin im Blut nachzuweisen. Es wird aus Oxalatplasma durch Dialyse gefällt und mit Salz wieder aufgenommen. Auf diese Weise lassen sich gerinnungshemmende Substanzen aus allen Organen herstellen⁴⁵⁾. In der Folgezeit wurde eine Reihe von Methoden zur Isolierung von gerinnungswidrigen Stoffen aus Geweben beschrieben. Wird aus Blut oder Lymphe eine Fällung bei 54° vorgenommen, so verbleibt ein Hemmungskörper in der Lösung⁴⁶⁾. Auch Säurefällung und Chloroformextraktion führen neben anderen Methoden zu den gerinnungswidrigen Substanzen⁴⁷⁾. Eine Cerebrosidfraction aus Gehirn von Schaf und Schwein verzögert die Gerinnung⁴⁸⁾. Autolyse ruft die Entstehung von Hemmungskörpern hervor⁴⁹⁾. Sie können von Preßsäften menschlicher Ovarien, Thymi, Hoden und Nebennieren geliefert werden⁵⁰⁾. Im Serum von Menschen und Tieren, die mit einer Geschwulst behaftet waren, wurde ein gerinnungsverzögernder Faktor gefunden, der sich beim Altern der Sera vermehrt⁵¹⁾.

Wenn auch von den geschilderten Hemmungskörpern einige sicher deshalb auszuschalten sind, weil sie nicht unter physiologischen Umständen entstanden sind, so ist der Schluß nicht zulässig, daß ein einziger Stoff die intravasale Ungerinnbarkeit des Blutes bedingt. Es ist wahrscheinlich, daß ein System von Hemmungstoffen den flüssigen Zustand des Blutes erhält.

Heparin. Der besterforschte und weitgehend gereinigte, sicher im Organismus selbst gebildete Hemmungskörper ist das Heparin, das W. H. Howell entdeckt hat. W. H. Howell beschrieb im Jahre 1922 eine vereinfachte Methode seiner Herstellung⁵²⁾. Aus blutfrei gewaschenem und getrocknetem Gewebspulver der Leber wird Heparin

²⁸⁾ A. Wadsworth, F. Maltaner u. E. Maltaner, J. Physiology 119, 80 [1937].

²⁹⁾ H. Elbel, Biochem. Z. 265, 36 [1933].

³⁰⁾ Tamotsu Kitajima, J. Biochemistry 21, 123 [1935].

³¹⁾ J. H. Mueller, Science, New York 75, 140 [1932].

³²⁾ J. Kühnau u. V. Morgenstern, Naturwiss. 22, 509 [1934].

³³⁾ J. H. Sterner u. G. Medes, Proc. Soc. exp. Biol. Med. 34, 597 [1936].

³⁴⁾ J. Kühnau u. V. Morgenstern, 1. c.

³⁵⁾ E. Hoffmann-La Roche & Co., Basel, Schw. Pat. 154—661 u. D. R. P. 555170.

³⁶⁾ H. Elsner, W. Broser u. E. Bürgel, Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. 246, 244 [1937].

³⁷⁾ A. St. Huggett, J. Physiology 82, 21 [1934].

³⁸⁾ H. Elsner, W. Broser u. E. Bürgel, 1. c.

³⁹⁾ B. Stuber u. K. Lang, Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Pathol. Pharmacol. 154, 41 [1930].

⁴⁰⁾ L. Robuschi, Riv. Pat. sperim. N. S. 6, 21 [1936].

⁴¹⁾ A. Schmitz u. A. Fischer, Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. 210, 129 [1932]; A. Fischer, Biochem. Z. 240, 364 [1931].

⁴²⁾ H. Herrmann, Skand. Arch. Physiol. 76, 125 [1937].

⁴³⁾ V. Demole u. M. Reinert, Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Pathol. Pharmacol. 158, 211 [1930].

⁴⁴⁾ E. Chargaff, F. W. Bancroft u. M. Stanley-Brown, 1. c.

⁴⁵⁾ P. Morawitz, Hofmeisters Beitr. chem. Physiol. Pathol. 4, 381 [1904].

⁴⁶⁾ W. H. Howell, Amer. J. Physiol. 47, 328 [1918].

⁴⁷⁾ M. Doyon, Zbl. Physiol. 64, 1, 149 [1908]; C. r. Soc. Biol. 7, 560 [1910]; J. M. Johlin, J. biol. Chemistry 81, 99 [1922].

⁴⁸⁾ E. Chargaff, Science, New York 85, 548 [1937].

⁴⁹⁾ T. Fujii, Biochem. Z. 66, 368 [1914].

⁵⁰⁾ G. Schickels, ebenda 38, 169 [1912].

⁵¹⁾ B. Purjesz, Magyar orvosi Archivum 37, 21 [1936].

⁵²⁾ W. H. Howell, Amer. J. Physiol. 68, 434 [1922/23].

mit 1%iger Kochsalzlösung extrahiert und danach mit Aceton gefällt. Später gelang es einer Reihe von Forschern, durch Modifikation dieses Verfahrens und hochgradige Reinigung außerordentlich wirksame Heparinpräparate herzustellen⁵³).

Darüber, welches Organ das beste Ausgangsmaterial zur Heparinherstellung ist, liegen verschiedene Ergebnisse vor. Während einige Forscher beste Heparinausbeuten aus der Lunge erhielten⁵⁴), geben andere an, daß der Heparin-gehalt in den Nieren⁵⁵) oder den Gefäßen am größten ist⁵⁶). Da auch in der Erdnuß und weißen Bohne eine Substanz entdeckt wurde, die mit Heparin wahrscheinlich identisch ist⁵⁷), ist es möglich, daß das Heparin ein nicht nur in tierischen Geweben allgemein verbreiteter Körper, sondern auch im Pflanzenreich anzutreffen ist.

Über die Chemie des Heparins liegt eine Reihe von widerspruchsvollen Ergebnissen vor, die die Vermutung nahelegen, daß es sich bei den vorliegenden Präparaten um verschiedene Stoffe handelt. Der Entdecker des Heparins nahm an, daß die wesentlichen Bestandteile des Heparins Glucuronsäure, Calcium und Schwefelsäure sind⁵⁸). Eine Proportionalität zwischen Glucuronsäure-gehalt und Hemmungskraft konnte jedoch nicht nachgewiesen werden⁵⁹). Während der eine Forscher in seinem Präparat weder Schwefel noch Stickstoff fand und Heparin als ein Trisaccharid der Bruttoformel $C_{18}H_{32}O_{17}$, das eine Carboxylgruppe enthält, definiert⁶⁰), wiesen andere Forscher auf die hohe Bedeutung der Sulfoxygruppe hin⁶¹). Die Sulfoxygruppe ist deshalb wesentlich, weil andere gerinnungshemmende Stoffe, wie Liquoid, Germanin und Chicagoblaue, stark saure Sulfonsäuren sind. Die drei charakteristischen Bestandteile der Chondroitinschwefelsäure konnten nachgewiesen werden: Glucosamin, Essigsäure und Hexuronsäure⁶²). Ein anderer experimenteller Nachweis für die Unentbehrlichkeit der Sulfoxygruppe wurde dadurch geführt, daß Methylalkohol, der nach Gebauer-Fuelnegg und Dingler sulfoxylierte Polysaccharide ihrer Sulfoxygruppe beraubt, das Heparin in seiner Wirksamkeit empfindlich schädigt. Da mit Aldehyden eine Inaktivierung erreicht werden kann, soll das Heparin auch eine unentbehrliche Aminogruppe enthalten⁶³).

Ebenso umstritten ist der Wirkungsmechanismus des Heparins. Injiziert man Heparin oder fängt man Blut in Heparin auf, so verliert es seine spontane Gerinnbarkeit. Da Prothrombin in Gegenwart von Heparin durch Calcium nicht zu Thrombin aktiviert werden kann, und da außerdem Heparin allein gegenüber einer Mischung von Heparin mit dem Antithrombin des Blutes die Gerinnung nur schwach verzögert, soll es nach der Ansicht seines Entdeckers zwei Funktionen haben. Es soll erstens ein Anti-prothrombin sein und zweitens die Bildung von Anti-thrombin im Blut hervorrufen⁶⁴). Heparin soll ferner die Thrombinaktivierung durch Organextrakte neutralisieren,

indem seine sauren Gruppen mit basischen Gruppen von Proteinen reagieren⁶⁵). Demgegenüber steht die Ansicht, daß Heparin ein echtes Antithrombin ist. Da Heparin die Thrombingerinnung einer reinen Fibrinogenlösung nur schwach verzögert und seine Wirkung auf dialysiertes Oxalatplasma praktisch gar nicht vorhanden ist, dagegen die Gerinnungshemmung auf Oxalatplasma oder nach Salzzusatz auf die elektrolytfreien Gerinnungssysteme sehr stark ausgeprägt ist, hängt seine Aktivität nur von der Elektrolytkonzentration ab⁶⁶).

Andere physiologische, die Gerinnung beeinflussende Substanzen.

Im Tierreich werden Substanzen gefunden, die die Gerinnung beschleunigen und verzögern und deren Wirkung so stark ist, daß man vermuten muß, daß die wirksamen Stoffe in einer Konzentration vorliegen, wie man sie bisher aus Blut nicht herzustellen imstande ist. Bei den chemischen Unklarheiten, die heute noch über die Gerinnungskomponenten herrschen, kann die Kenntnis dieser Stoffe viel zur Aufklärung des Gerinnungsvorgangs beitragen.

Hirudin. Das Hirudin paßt sich den physiologischen Notwendigkeiten des Blutegels an. Über die chemischen Eigenschaften und die Konstitution ist noch nicht viel bekannt. Es scheint sich um einen Eiweißkörper zu handeln, dessen Reinigung noch nicht sehr weit fortgeschritten ist. Ein wichtiger Hinweis darauf, daß man die in den unreinen Präparaten gerinnungshemmend wirkende Substanz als Eiweiß, und zwar als hochmolekulares Protein, anzusprechen hat, wird durch den Nachweis ihrer Spaltbarkeit durch Proteinase gegeben. Hirudinpräparate verlieren ihre Wirksamkeit durch Proteinaseverdauung, während Peptidasen die gerinnungshemmende Kraft nicht zu beeinflussen vermögen⁶⁷).

Über den Wirkungsmechanismus des Hirudins liegen folgende Befunde vor: Weder Plasma, noch Blutplättchen, noch Thrombin eines Hirudinblutes können Fibrinogenlösung zur Gerinnung bringen. Das Plasma läßt sich auch nicht durch Aluminiumhydroxyd, Kupfersulfat oder durch Dialyse aktivieren. Die gewaschenen Blutkörperchen des Hirudinblutes aber sollen die Gerinnung einer reinen Fibrinogenlösung auslösen. Die Wirkung des Hirudins ist durch die Thrombokinase der Leber neutralisierbar⁶⁸).

Schlangengifte. Die meisten Schlangengifte enthalten Stoffe, die das Blutgerinnungsgeschehen hemmend oder fördernd beeinflussen. Eine Reihe von Forschern hat versucht, den Wirkungsmechanismus der Schlangengifte klarzulegen. Die gerinnungsfördernde Komponente betrachten einige als thrombisches Ferment, die gerinnungsstörende Komponente als fibrinolytisches Enzym⁶⁹). Auch ein die Thrombokinase zerstörendes Ferment, das Ke-phalin unter Freiwerden von Fettsäure abbaut, soll im Schlangengift vorliegen⁷⁰), wie andererseits einigen Schlangengiften auch Prothrombinaktivierung, mithin Thrombokinase-wirkung zugeschrieben wird⁷¹). Diese Übersicht zeigt, daß keine Komponente des Blutgerinnungssystems nach den

⁵³) A. F. Charles u. D. A. Scott, J. biol. Chemistry **102**, 425 [1933]; A. Schmitz u. A. Fischer, Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. **216**, 264 [1933]; N. P. Kretschetowa u. W. D. Jankowski, Chimikofarmazewitscheskaja Promyslennost **1933**, 225; O. Kashiwamura, J. Biochemistry **17**, 177 [1933].

⁵⁴) A. F. Charles u. D. A. Scott, Biochemical J. **30**, 1927 [1936].

⁵⁵) O. Kashiwamura, l. c.

⁵⁶) E. Jorpes, H. Holmgren u. O. Wilander, Jb. mikrosk. Anat. **42**, 279 [1937].

⁵⁷) Yukio Kurahashi, Iber-Kuraski-Z-hosp. **11**, 21 [1936].

⁵⁸) W. H. Howell, l. c.

⁵⁹) O. Kashiwamura, l. c.

⁶⁰) A. Schmitz, Hoppe-Seyler's Z. physiol. Chem. **236**, 1 [1935].

⁶¹) A. Fischer, Biochem. Z. **240**, 364 [1931]; V. Demole u. M. Reinert, Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Pathol. Pharmacol. **158**, 211 [1930].

⁶²) E. Jorpes, Biochemical J. **29**, 1817 [1935]; Akta med. scand. **88**, 427 [1936]; Naturwiss. **23**, 196 [1935].

⁶³) A. F. Charles u. D. A. Scott, Biochemical J. **30**, 1927 [1936].

⁶⁴) W. H. Howell, l. c.

⁶⁵) A. Fischer, Biochem. Z. **274**, 133 [1936].

⁶⁶) J. Mellanby, Proc. Roy. Soc., London, Ser. B. **116**, 1 [1934]; A. Quick, Amer. J. Physiol. **115**, 317 [1936].

⁶⁷) E. Waldschmidt-Leitz, P. Stadler u. F. Steigerwald, Naturwiss. **16**, 1027 [1928].

⁶⁸) Kap-Soo Lee, Folia pharm. Jap. **22**, 36 [1936].

⁶⁹) L. H. Kellaway, Med. J. Austral. **1929**, 97, Sep; **1930**, 41; Th. Link, Z. Immunitätsforsch. exp. Therap. **85**, 503 [1935]; H. Eagle, J. exp. Medicine **65**, 613 [1937]; P. v. Klobusitzki u. P. König, Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Pathol. Pharmacol. **179**, 204 [1935].

⁷⁰) McBillig, J. Pharmacol. exp. Therapeut. **38**, 173 [1930]; A. P. Mathews, Arch. Sci. biol. [russ.: Archiv biologitscheskich Nauk] **12**, 145 [1928].

⁷¹) J. Mellanby, l. c.

Angaben der einzelnen Bearbeiter von den Schlangengiften unbeeinflusst bleibt.

In der Klinik wurde das gerinnungsfördernde Gift der Daboia (*Vipera russelii*) mit Erfolg örtlich bei echter Hämophilie angewandt⁷²⁾. Im allgemeinen ist bei der Schwierigkeit der Herstellung der Schlangengifte kaum zu erwarten, daß sie für die Praxis große Bedeutung erlangen werden.

Wesentlich ist daher lediglich der Befund geworden, daß in Gegenwart von Schlangengift auch in Abwesenheit von Calciumionen Prothrombin zu Thrombin aktiviert werden kann⁷¹⁾, der beweist, daß dem Calcium nicht die Rolle zukommt, die ihm die klassische Blutgerinnungslehre zuweist.

Zusammenfassung.

Die positiven Ergebnisse der Forschungen über die Gerinnung des Blutes lassen sich kurz folgendermaßen zusammenfassen: Die Erkenntnis der Fermentnatur des Gerinnungsprozesses, die die klassische Theorie brachte, ist nicht widerlegt worden. Sie wird grundsätzlich sichergestellt, wenn man die Kinetik des Gerinnungsvorgangs betrachtet, wobei berücksichtigt werden muß, daß eine Verlangsamung der Reaktion dadurch eintritt, daß das gebildete Endprodukt Fibrin dem Fermentprozeß adsorptiv große Mengen wirksamen Fermentes irreversibel entzieht. Die Aktivierung des Gerinnungsferments kann, entgegen der klassischen Lehre, nicht nur durch die spezifische Thrombokinasen geschehen, sondern durch Calcium, Thrombokinasen und andere Substanzen, ja oft lediglich durch physikalische Veränderungen. Betrachtet man mit *H. Dyckerhoff* und *H. F. Kürten*⁷³⁾ Thrombin als fertig gebildetes, intravasal durch ein System hemmender Substanzen wirkungslos erhaltenes Ferment, das durch Störung seines Hemmungskörpersystems aktiviert werden kann, so finden alle experimentellen Befunde eine zusammenfassende Erklärung. Einer der Hemmungskörper liegt mit großer Wahrscheinlichkeit im Heparin vor. Die Stabilisierung wie auch Aufhebung der Hemmung kann auf vielen Wegen erreicht werden. Die dabei zugrunde liegenden einzelnen chemischen Reaktionen sind noch ungeklärt.

II. Die Ergebnisse der Gerinnungsforschung in vivo.

Während somit die Chemie der Blutgerinnung in ihren Grundzügen klargestellt ist, ist man über die Reaktionen des Organismus bei der Bildung seiner Blutgerinnungszeit und über die Bildungsstätte der Komponenten des Gerinnungssystems noch völlig im dunklen.

Herkunft der Gerinnungskomponenten. Die Herkunft von Fibrinogen und Thrombin kann nicht einmal vermutet werden. Thrombokinasen und Hemmungskörper sind aus allen Organen hergestellt worden. Daß sie in vivo die Rolle spielen, in der sie uns in vitro entgegentreten, ist nicht erwiesen.

Lediglich die Bildungsstätte des Heparins ist bekannt. Die Ansicht verschiedener Autoren, daß die durch Peptonzufuhr hervorgerufene Ungerinnbarkeit des Blutes auf einer Heparinausschüttung ins Blut beruht, wurde zu ihrer Auffindung herangezogen. Man durchströmte isolierte Organe mit Peptonlösung und fand nur in der Durchströmungsflüssigkeit der Leber einen antikoagulierenden Faktor⁷⁴⁾. Verabfolgte man Tieren nach Herausnahme der Leber oder nach Unterbindung der Arteriae coeliacae, mesentericae, haemorrhoidales und der Vena portae Peptoninjektionen, so war die Gerinnungsfähigkeit des Blutes

nicht oder nur wenig verändert⁷⁵⁾. Daß der Hemmungskörper des Peptonblutes tatsächlich mit Heparin identisch ist, wurde durch Versuche an Hunden bewiesen, in denen nachgewiesen werden konnte, daß Heparin- und Peptoninjektionen in entsprechenden Konzentrationen die gleichen Kurven der Gerinnungszeit verursachen⁷⁶⁾. Danach ist es wahrscheinlich, daß die Leber die Bildungsstätte des Heparins ist.

Hormone.

Da Ferment-, Vitamin- und Hormonreaktionen im Organismus häufig in engster Wechselbeziehung stehen, sind die Hormone mit dem Fermentgeschehen der Blutgerinnung oft in Zusammenhang gebracht worden.

Daß in vitro die Gerinnungszeit durch die Hormone nicht beeinflusst wird, geben die meisten Forscher übereinstimmend an. Lediglich das Thyroxin soll die Gerinnung in vitro fördern⁷⁷⁾.

Über die intravasale Wirkung der Hormone liegt eine Reihe von Beobachtungen vor, die jedoch außerordentlich widerspruchsvoll sind.

Insulin. Die den Zuckerhaushalt steuernden Hormone wurden als blutgerinnungsfördernd bzw. -hemmend gefunden, was eine Stütze für die Ansicht, daß die Gerinnung glykolysegebunden ist⁷⁸⁾, bedeuten könnte. Über die Wirkung des Insulins herrschen aber ebensoviel Anschauungen, wie Arbeiten darüber vorliegen. Mehrere Forscher stellten eine Verkürzung der Gerinnungszeit durch Insulingaben fest⁷⁹⁾ oder sie fanden eine Blutungsneigung nach Entfernung des größten Teils des Pankreas und bei Diabetes mellitus⁸⁰⁾, die durch die Insulintherapie behoben werden konnte. Das Hormon wird auch als Hämostypticum empfohlen⁸¹⁾. Dagegen ergaben andere Untersuchungen eine nur kurz andauernde Verkürzung der Gerinnungszeit, die in ein Stadium der Verlängerung übergeht⁸²⁾, wieder andere eine eindeutige Gerinnungshemmung⁸³⁾. Die Ursache dieser Widersprüche liegt vielleicht in der verschiedenen Dosierung, da nach einem Autor kleine Dosen die Gerinnungszeit verlängern, während große Dosen sie verkürzen⁸⁴⁾. Im Rahmen von Forschungen über die Wirkung der Milchsäure wurde eine additiv hemmende Kraft des Insulins sowohl auf die Gerinnungsförderung als auch auf die Gerinnungshemmung der Milchsäure gefunden⁸⁵⁾. Auch die Ansicht, daß die Gerinnung durch Insulin nicht zu beeinflussen ist, wird vertreten⁸⁶⁾.

Adrenalin. Seit längerer Zeit wendet man Adrenalin in der Klinik an, um im Operationsfeld örtliche Blutleere zu erzeugen. Man will dadurch das Anästheticum länger am Ort des Eingriffs festhalten. Neben dieser bekannten Gefäßwirkung beschrieben in neuerer Zeit mehrere Forscher übereinstimmend auch einen gerinnungsbeschleunigenden Effekt des Adrenalins⁸⁷⁾. Starke Gerinnungszeitverkürzung

⁷²⁾ *Contejean*, Arch. Physiol. [1885]; *P. Nolf*, Arch. int. Physiol. 10, 37 [1910]; *Popielski*, Z. Immunitätsforsch. exp. Therap. 18, 542 [1913]; *M. v. Falkenhause*n, Z. ges. exp. Med. 70, 335 [1930].

⁷³⁾ *A. Quick*, Amer. J. Physiol. 115, 317 [1936].

⁷⁴⁾ *E. Zunz*, Bull. Soc. Roy. Sci. Med. Nat. Brux. Nr. 1/2, 1 [1935].

⁷⁵⁾ *B. Stuber* u. *K. Lang*, l. c.

⁷⁶⁾ *H. Stocker*, Z. ges. exp. Med. 99, 399 [1936]; *K. Ichikawa*, Folia endocrinol. japon. A 5, 88 [1929].

⁷⁷⁾ *Navosaku Shindoh*, Okayama iggakkai Zasshi 41, 2228 [1929]; *Lega*, Arch. Pharmacol. sperim. Sci. affini 51, 1 [1930].

⁷⁸⁾ *A. Crainicianu*, Bull. Acad. Méd. 1, 231 [1936].

⁷⁹⁾ *Shiro Ruy*, Tohoku J. exp. Med. 17, 225 [1931].

⁸⁰⁾ *A. Partos*, Pflügers Arch. ges. Physiol. Menschen Tiere 224, 448 [1930]; 226, 347 [1930]; 229, 336 [1932]; *F. Svec*, ebenda 224, 62 [1930]; *A. Partos* u. *F. Svec*, ebenda 219, 481 [1928]; *A. Partos* u. *F. Svec*, Dtsch. med. Wschr. 53, 1857 [1927].

⁸¹⁾ *H. Stocker*, l. c.

⁸²⁾ *Minoru Juaba*, Okayama Iggakkai Zasshi 47, 3332 [1935].

⁸³⁾ *W. Wieck*, Dtsch. med. Wschr. 58, 177 [1932].

⁸⁴⁾ *H. Stocker*, l. c.; *H. Riecker* u. *M. Winters*, Proc. Soc. exp. Biol. Med. 28, 671 [1931]; *S. Hirayama*, Tohoku J. exp. Med. 6, 160 [1925].

⁷²⁾ *J. Taylor*, *S. M. Mallik* u. *S. N. Gauguly*, Indian J. med. Res. 24, 621 [1936].

⁷³⁾ *Biochem. Z.* 284, 594 [1936].

⁷⁴⁾ *Delezenne*, Arch. Physiol. [1896].

ist schon nach kleinsten intravenösen Gaben des Adrenalinchlorhydrats beobachtet worden⁸⁸⁾. Kürzeste Gerinnungszeiten wurden $\frac{1}{2}$ —1 h post injectionem gefunden, Rückkehr zur Norm 5—8 h später. Injektionen von Mengen, die an die tödliche Dosis grenzen, verursachen den umgekehrten Effekt.

Der Wirkungsmechanismus der den Zuckerhaushalt regulierenden Hormone auf die Blutgerinnung ist heute noch durchaus ungeklärt. Daß Zuckerinfusionen die Blutgerinnung beschleunigen, konnten einige Forscher nachweisen⁸⁹⁾. Während einige von ihnen den Zucker selbst für diese Wirkung verantwortlich machen⁹⁰⁾, nehmen andere an, daß der mit dem Blutzucker ansteigende Calciumgehalt des Blutes maßgebend ist⁹¹⁾, und wieder andere stellen eine vermehrte Fibrinogausschüttung in den Vordergrund⁹²⁾. Nach Adrenalininjektion wurde eine Kontraktion der Milz beobachtet⁹³⁾. Ob zur Wirkung des Adrenalins auf die Blutgerinnung die Milz erforderlich ist, ist aus zwei widersprechenden Befunden in Versuchen an splenektomierten Tieren nicht ersichtlich. Während das eine Mal der Einfluß des Adrenalins aufgehoben war, wirkte das andere Mal Adrenalin noch gerinnungsfördernd⁹⁴⁾. Diese Ergebnisse lassen den Schluß nicht zu, daß der Milz eine besondere Funktion bei der Adrenalinwirkung auf die Blutgerinnung zukommt. Die Wirkungsweise des Adrenalins auf die Blutgerinnung ist danach ungeklärt.

Thyroxin. Ähnliche Verhältnisse treffen wir beim Thyroxin an. Die Mehrzahl der Forscher stellte durch das Hormon der Schilddrüse eine Verlängerung der Gerinnungszeit fest, so bei Thyroxininjektionen an Kaninchen⁹⁵⁾, bei der Thyroxintherapie an Kretins⁹⁶⁾ und bei klinischen Elityrangaben⁹⁷⁾. Die auf Grund dieser Ergebnisse versuchte Thromboseprophylaxe erwies sich leider als unwirksam⁹⁸⁾. Eingehende neuere Untersuchungen⁹⁹⁾ erbrachten die Kenntnis, daß für die Wirkungsweise des Hormons auf die Blutgerinnung die Größe der Dosis und die Art der Verabreichung maßgebend ist. Im allgemeinen soll nach diesen Untersuchungen das Hormon die Gerinnungszeit verkürzen und nur in vitro verzögernd wirken. Werden Hunden oder Kaninchen kleine Dosen intravenös injiziert, so stellt sich eine bald ablaufende Gerinnungszeitverkürzung ein. Subcutane Injektion soll die Gerinnungszeit stets verkürzen, während große intravenöse Injektionen zum Teil Verlängerung, zum Teil Verkürzung verursachen sollen.

Das Epithelkörperchenhormon. Da nach der klassischen Blutgerinnungstheorie dem Calcium eine entscheidende Funktion bei dem Blutgerinnungsvorgang zuzuschreiben ist, sind oft Zusammenhänge zwischen dem den Calciumhaushalt steuernden Hormon der Nebenschilddrüse und der Blutgerinnung gesucht worden¹⁰⁰⁾.

Es scheint festzustehen, daß das Epithelkörperchenhormon die Gerinnung beschleunigt. Nach Exstirpation der Epithelkörperchen wurde an Hunden, die an Tetanie gestorben waren, das Blut bei der Eröffnung ungeronnen gefunden¹⁰¹⁾. Blut, das Hunden im Zustand schwerster Tetanie entnommen wurde, blieb 8—30 h lang ungeronnen¹⁰²⁾. Zahlreiche Untersuchungen dieser Art liegen vor¹⁰³⁾. Diathermiebestrahlung der Nebenschilddrüsen verkürzt die Gerinnungszeit. Das Epithelkörperchenhormon wird zur Verhütung der postoperativen Nachblutung empfohlen, und seine Anwendung wurde bereits mit Erfolg durchgeführt¹⁰⁴⁾. Diese Erfahrungen wurden durch Messungen der Gerinnungszeit belegt und dahin erweitert, daß nach dem Ausklingen der Gerinnungszeitverkürzung ein Anstieg der Gerinnungszeit über den Normalwert stattfindet¹⁰⁵⁾.

Ob tatsächlich die blutgerinnungsbeschleunigende Wirkung des Epithelkörperchenhormons auf der Beeinflussung des Calciumspiegels des Blutes beruht, wie einige Forscher annehmen¹⁰⁶⁾, ist nach anderen Angaben zweifelhaft, nach denen zwischen Kalkgehalt des Blutes und Gerinnungszeit kein Parallelismus besteht. Es finden quantitative Veränderungen des Fibrinogens und des Gesamt- und ionisierten Calciums im Blut statt, ohne daß eine Gesetzmäßigkeit zur Blutgerinnung aufgedeckt werden konnte¹⁰⁷⁾. Dagegen wurde das Ansteigen der gerinnungsaktiven Bestandteile des Serums und der Blutzellen, also des Thrombins und der Thrombokinasen, beobachtet und für die Wirkung des Epithelkörperchenhormons auf die Blutgerinnung verantwortlich gemacht¹⁰⁸⁾, wobei zwischen Größe der Dosis und Intensität der Wirkung keine Proportionalität besteht.

Corpus-Luteum-Hormon. Daß die Gerinnungszeit des Blutes bei der Geburt von besonderer Bedeutung ist, wird von einigen Autoren angenommen. In den letzten Tagen der Schwangerschaft wurde die Gerinnungszeit verkürzt gefunden¹⁰⁹⁾. Das Gelbkörperhormon wurde erfolgreich gegen Hämorrhagien aller Art verwandt¹¹⁰⁾. Merkwürdig erscheint ein anderer Befund, nach dem die Gerinnungszeit nach Corpus-Luteum-Hormon-Injektion verlängert sein soll und sich erst einige Tage nach der Injektion verkürzen soll¹¹¹⁾. Danach sind aus den Angaben über das Corpus-Luteum-Hormon keine Schlüsse zu ziehen.

Follikelhormon. Dagegen verkürzt das Follikelhormon nach den übereinstimmenden Ergebnissen der Forscher den Gerinnungsvorgang¹¹²⁾. Ein Fall von Nierenbluten bei Hämophilie wurde beschrieben, der durch die rasch einsetzende Wirkung des Follikulins vom sicher erwarteten Verblutungstod gerettet wurde¹¹³⁾. Allerdings wurde auch über längere erfolglose Behandlung von Hämophilen mit Ovarialsubstanz berichtet¹¹⁴⁾. Die Intensität der Wirkung soll von Alter und Geschlecht der

⁸⁸⁾ E. Zunz, Bull. Soc. Roy. Sci. Med. Nat. Brux. Nr. 1/2 [1935].

⁸⁹⁾ D. W. Cowan u. H. N. Wright, Amer. J. Physiol. 100, 40 [1932].

⁹⁰⁾ A. Partos, l. c.

⁹¹⁾ D. W. Cowan u. H. N. Wright, l. c.

⁹²⁾ H. Riecker u. M. Winters, l. c.

⁹³⁾ Nachträglich gestrichen.

⁹⁴⁾ H. Stocker, l. c.; F. Cortese, Boll. Soc. ital. Biol. speriment. 6, 568 [1931].

⁹⁵⁾ T. Sasaki, Folia endocrinol. japon. A. 3, 825 [1927].

⁹⁶⁾ A. Fonio u. G. Scheurer, Mitt. Grenzgeb. Med. Chir. 42, 467 [1931].

⁹⁷⁾ G. P. Capuani u. P. Durando, Endocrin. Pat. costituz. 8, 449 [1933].

⁹⁸⁾ H. Popper, Med. Klinik 25, 1660 [1929].

⁹⁹⁾ E. Zunz, l. c.

¹⁰⁰⁾ R. Bonnyns schilderte in seiner zusammenfassenden Arbeit über die Wirkung des Epithelkörperchenhormons auf die Blutgerinnung die Erfahrungen, die auf diesem Gebiet in der Literatur vorliegen, die hier nochmals zusammengefaßt wiedergegeben sind. Arch. int. Physiol. 40, 189 [1934].

¹⁰¹⁾ L. D. Dragsted u. A. C. Sudan, Amer. J. Physiol. 76, 307 [1926].

¹⁰²⁾ J. C. Brougher, ebenda 87, 221 [1928].

¹⁰³⁾ R. Ferrari, Arch. Fisiol. XXXI, 200 [1932].

¹⁰⁴⁾ A. Canturaw, Trans. Coll. Phys. Philadelphia 3. Ser. 69, 274 [1927].

¹⁰⁵⁾ E. Zunz u. O. Vesselowsky, Arch. int. Physiol. 42, 405 [1935/36]; 43, 327 [1936].

¹⁰⁶⁾ L. M. Zimmermann, Klin. Wschr. 6, 726 [1927].

¹⁰⁷⁾ E. Zunz u. O. Vesselowsky, l. c.

¹⁰⁸⁾ G. Bume u. T. C. Liu, l. c.; R. Bonnyns, l. c.

¹⁰⁹⁾ I. Fukuda, Mitt. Tokyo med. Ges. Ärztinnen 5, Heft 4/5 [1935].

¹¹⁰⁾ Al. Crainicianu, Bull. Acad. Méd. Roumaine 1, 231 [1936].

¹¹¹⁾ H. Druckrey, Endokrinologie 12, 1 [1933].

¹¹²⁾ M. Saviano, Mem. R. Accad. naz. Lincei, Classe Sci. fisich. mat., nat. (6) 6, 165 [1935]; Ch. Bablik, Münch. med. Wschr. 82, 1679 [1935].

¹¹³⁾ K. Franke n. St. Litzner, Med. Klin. 31, 520 [1935].

¹¹⁴⁾ R. P. Stetson, C. E. Forkner, W. B. Chew u. M. L. Rich, J. Amer. med. Ass. 102, 1122 [1934].

Tiere abhängen¹¹⁵). Bei weiblichen erwachsenen Kaninchen wurde die Gerinnungszeit um die Hälfte vermindert, während die Beschleunigung bei männlichen Tieren nur die Hälfte betrug und bei jungen Tieren überhaupt nicht beobachtet werden konnte. Bei Neugeborenen wurde jedoch von anderer Seite eine eindeutig meßbare Verkürzung der Gerinnungszeit festgestellt¹¹⁶).

Hypophysenvorderlappenhormon. Das Hypophysenvorderlappenhormon soll die Gerinnungszeit nach Ablauf einer geringen Verlängerungsphase verkürzen¹¹⁷). Gleichzeitige Behandlung mit Ovarialhormon hebt die Wirkung auf. Es ist gelungen, aus dem Hypophysenvorderlappen eine Proteidschwefelsäure herzustellen, die die Gerinnung stark beschleunigt¹¹⁸). Bei den chemischen Unklarheiten, die über das Hypophysenvorderlappenhormon noch herrschen, erscheint es trotz dieser Befunde nicht sicher, ob das Hormon die Gerinnung beeinflußt.

Vitamine. Die erhöhte Blutungsneigung, die bei der skorbutischen Erkrankung in fast allen Geweben gefunden wird, hat eine Anzahl von Forschern veranlaßt, Zusammenhänge zwischen dem antiskorbutischen Vitamin und der Blutgerinnung zu suchen. Wir finden jedoch bei den einzelnen Forschern entgegengesetzte Meinungen über die Funktionen, die das C-Vitamin bei der Blutung inne haben soll. Während die einen in erster Linie eine Gefäßwirkung durch das Vitamin annehmen¹¹⁹), wurde bei der skorbutischen Erkrankung von Meerschweinchen eine verlängerte Gerinnungszeit festgestellt¹²⁰). Redoxon, besonders bei gleichzeitiger Verabreichung von frischen Gewebssäften, soll die Gerinnungszeit von Hämophilen vermindert haben¹²¹). Die Kombination von C-Vitamin, Kalk und Larostidin hat sich als ein gutes Hämostypticum bei allen Arten von Blutungen, Thrombopenie, Uterusblutung, Nieren- und Blasenblutungen bei Neoplasmen und bei Hämophilie erwiesen¹²²). Dagegen wird die normale Gerinnungszeit gesunder Menschen durch die Ascorbinsäure manchmal verkürzt, manchmal verlängert¹²³). Überdosierung hat eine Blutungsneigung zur Folge¹²⁴). W. Stepp, J. Kühnau und H. Schröder¹²⁵), die sich besondere Verdienste um die Vitaminforschung erworben haben, unterscheiden eine Reihe von Veränderungen im Organismus nach der Anwendung der Ascorbinsäure, die Einwirkung auf die Thrombocytopoese, auf die Capillarfestigkeit und auf die Blutgerinnung. Deshalb ist das C-Vitamin ein so wichtiges Blutstillungsmittel, weil es Hämorrhagien gleichzeitig von mehreren Seiten bekämpft. Bei der Hämophilie ist die Herabsetzung der Gerinnungszeit der wesentliche Faktor.

Über das D-Vitamin teilten einige Forscher mit, daß es eine erhebliche Gerinnungsbeschleunigung hervorruft und daß es geeignet ist, als postoperatives Hämostypticum zu dienen¹²⁶).

Blutstillungsmittel.

Wenn Blutungen auch von einer Reihe von Faktoren beeinflußt werden, so steht dennoch fest, daß der Fähigkeit des Blutes zu gerinnen, eine entscheidende Bedeutung zukommt. So hat man die meisten Substanzen, die die Gerinnung beschleunigen, in der Klinik anzuwenden versucht.

¹¹⁵) E. Lundberg, Acta med. scand. Suppl. 59, 432 [1934].

¹¹⁶) I. H. Hirst, Amer. J. Obstetrics Gynecol. 28, 217 [1933].

¹¹⁷) H. Druckrey, l. c.

¹¹⁸) H. Fränkel u. G. Monasterio, Biochem. Z. 211, 259 [1929].

¹¹⁹) R. Tislowitz, Klin. Wschr. 15, 830 [1936]; A. Böger u. H. Schröder, Münch. med. Wschr. 81, 1335 [1934].

¹²⁰) A. K. Pressnell, J. Nutrit. 8, 69 [1934].

¹²¹) H. Wuhrmann, Dtsch. Arch. klin. Med. 179, 533 [1936].

¹²²) H. Kohl, Klin. Wschr. 15, 1847 [1936].

¹²³) R. Tislowitz, l. c.

¹²⁴) E. Cotti u. R. Larizza, Klin. Wschr. 15, 227 [1936].

¹²⁵) Die Vitamine u. ihre klin. Anwendung. Verlag F. Encke, Stuttgart 1936.

¹²⁶) W. C. Corson, G. F. Irwin u. R. A. Phillips, Proc. Soc. exp. Biol. Med. 27, 488 [1933].

Thrombokinasen. Im allgemeinen sind die Blutstillungsmittel, die heute im Handel sind, Gewebsextrakte aus Lunge¹²⁷), Rückenmark¹²⁸), Struma¹²⁹) oder Milz¹³⁰) und als Thrombokinasen anzusehen. Obwohl eine Reihe von guten Ergebnissen über diese Substanzen vorliegt, scheinen sie den Ansprüchen der Klinik nicht voll zu genügen. Es ist möglich, daß der Organismus ganz anders reagiert als das Blut in vitro, wie es z. B. folgender Befund aufdeckt: Schnelle Einspritzung reichlicher Mengen Gewebsextrakt führte zu intravasaler Gerinnung und Tod des Versuchstieres, während langsame Injektion das Blut ganz oder teilweise ungerinnbar machte¹³¹).

Aminosäuren. Daß Substanzen in vivo und in vitro entgegengesetzte Effekte hervorrufen können, ist von den Aminosäuren bekannt¹³²). Als saure Substanzen hemmen sie die Gerinnung in vitro, während sie intravasal, z. B. nach reichlicher Proteideinführung oder nach subcutaner Injektion von Glykokoll, die Gerinnungsneigung des Blutes vermehren.

Pektine. Zu den sauren Substanzen, die die Gerinnung in vivo fördern, in vitro hemmen, gehören auch die Pektine¹³³). Man führt ihre Wirkung daher auf die Neubildung von Aktivatoren zurück, die in den Gefäßendothelien stattfinden soll¹³⁴). Mit den Pektinen hat man in der Klinik gute Erfolge gehabt. Sie sind zuverlässig und völlig unschädlich¹³⁵).

Einige andere Substanzen. Noch einige andere Substanzen verschiedener Art und Herkunft fördern die Gerinnung. So wurde über gute Blutstillung durch den wäßrigen Auszug des Wasserpfeffers Polygonum hydropiper berichtet¹³⁶). Der primäre Oktylalkohol soll auf hämorrhagische Diathesen günstig wirken¹³⁷). Schwefel in bestimmten Dosen soll die Gerinnungsfähigkeit des Blutes steigern¹³⁷). Der Wirkungsmechanismus aller dieser Substanzen ist ungeklärt.

Thrombin. Obwohl man heute über eine Reihe von Blutstillungsmitteln verfügt, zeigt sich ihre Unzulänglichkeit darin, daß die Forschung nicht ruht, bessere Methoden der Blutstillung auszuarbeiten. So ist man in letzter Zeit daran gegangen, Thrombin und thrombinähnliche Präparate zu diesem Zweck zu verwenden. Die perorale und intramuskuläre Verabreichung des Gerinnungsfermentes hat bei Magenblutungen und Epitaxis sowie bei Hämoptoen gute Erfolge gehabt¹³⁸).

Thromboseprophylaktika.

Viel weniger Beachtung als die gerinnungsfördernden Substanzen haben bisher die Hemmstoffe der Gerinnung in der Klinik gefunden. Dennoch lenken verschiedene Forscher die Aufmerksamkeit auf die Bedeutung dieser

¹²⁷) W. S. Merrell & Co, Cincinnati, bringen ein Blutgerinnungsmittel heraus, das aus Lungengewebe gewonnen wird. Amer. Pat. 1697194.

¹²⁸) Das Manethol der I. G.; W. Bolle, Dtsch. med. Wschr. 62, 2092 [1936]; H. Riegg, Münch. med. Wschr. 84, 1368 [1937]; K. Döhl u. O. Röpke, Med. u. Chem. 3, 267 [1936].

¹²⁹) K. Lenggenhager, Thrombokinin, Mitt. Grenzgeb. Med. Chir. 44, 425 [1936].

¹³⁰) E. Haenlein u. E. Schliephake, Klin. Wschr. 14, 79 [1935].

¹³¹) C. A. Mills, J. Biol. Chemistry 46, 127 [1921].

¹³²) E. Zuntz, Arch. Pharmacol. sperim. Sci. affini 48, 117 [1933].

¹³³) Die Turon-Gesellschaft, Frankfurt a. Main, gibt das Pektinpräparat Sango Stop heraus.

¹³⁴) O. Rießer u. H. Nagel, Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Pathol. Pharmacol. 179, 748 [1935].

¹³⁵) E. Gohrbrandt, Dtsch. med. Wschr. 62, 1625 [1936]; H. Fleischhacker, Fortschr. d. Therap. 13, 377 [1937].

¹³⁶) D. M. Rossiaski, Kasanski medizinski Shurnal 30, 448 [1934].

¹³⁷) A. Clerc, J. Sterne, J. Delamare u. R. Paris, Presse méd. 44, 1681 [1936].

¹³⁸) S. A. Gustavo, Arch. Pharmacol. sperim. Sci. affini 64, 171 [1937].

Substanzen, indem sie die Vermutung aussprechen, daß die Herabsetzung der Gerinnungsfähigkeit des Blutes auch die Thrombosegefahr herabsetzt.

Heparin. Diese Vermutung erwies sich als richtig. Thrombosierung der Gefäße durch mechanische oder chemische Verletzung kann durch Heparinbehandlung aufgehoben werden¹³⁹⁾. Heparin ist heute das einzige Mittel, das sich für den Zweck der Gerinnungszeitverlängerung in vivo durchgesetzt hat, da es zuverlässig wirkt und unschädlich ist¹⁴⁰⁾. Ob es seine Bedeutung in der Zukunft behalten wird, ist wegen der Schwierigkeit der Herstellung und wegen der kurzen Dauer der Wirkung zweifelhaft.

Einige bekannte gerinnungshemmende Substanzen. Die bekannten gerinnungshemmenden Mittel Novirudin, Germanin und Liquoid haben für diesen Zweck in die Klinik keinen Eingang gefunden, weil sie als Gifte erst in zweiter Linie dafür in Frage kommen. Ebenso steht es mit dem Uroselectan¹⁴¹⁾. Diesen Substanzen ist ein Erhitzungsprodukt der Glucuronsäure überlegen, weil es weniger giftig ist¹⁴²⁾. Von den in vitro gerinnungshemmenden Substanzen besitzen auch Trinatriumcitrat¹⁴³⁾ und die Ölsäuren¹⁴⁴⁾ in vivo gerinnungshemmende Kraft. Den Alkaloiden soll neben ihren sonstigen pharmakologischen Wirkungen auch die Eigenschaft der Gerinnungsverzögerung zukommen¹⁴⁵⁾.

Schwermetalle und Seltene Erden. In jüngster Zeit haben einige Forscher darauf hingewiesen, daß viele Metallionen¹⁴⁶⁾, insbesondere die der Seltenen Erden, die Blutgerinnung stark hemmen. Während Erdalkalien in Mengen, wie sie vom Magnesium bekannt sind, die Blutgerinnung in vitro hemmen, wirken die meisten Schwermetalle in gleichem Sinne schon in bedeutend schwächeren

Konzentrationen. Die Schwermetallionen sind den sogenannten calciumfällenden Mitteln sogar überlegen. Diese Wirkung der Schwermetalle beruht auf einer Ausfällung des Fibrinogens¹⁴⁷⁾. In vivo kommt den Schwermetallen keine Bedeutung zu, da ihre Wirkung nach einmaliger Injektion nur kurze Zeit andauert und bei längerer Behandlung den umgekehrten Effekt hervorruft. Dem Periodischen System abwärts folgend gelangt man zu den Seltenen Erden, deren starke gerinnungshemmende Wirkung erforscht, beschrieben und bestätigt wurde¹⁴⁸⁾. Die Seltenen Erden hemmen sowohl in vitro als auch in vivo. Für die klinische Verwendung scheint das Neodym das geeignetste dieser Ionen zu sein. Es hat gegenüber dem Heparin den Vorzug der besseren Zugänglichkeit. Das Neodym scheint für die Thromboseprophylaxe das aussichtsreichste aller bekannten gerinnungshemmenden Mittel zu sein.

Zusammenfassung¹⁴⁹⁾.

Die Betrachtung der Ergebnisse der Gerinnungsforschung in vivo deckt eine Menge von Widersprüchen auf. Die heutige Blutgerinnungsforschung weist als wesentlichen Mangel das Fehlen einer geeigneten Bestimmungsmethode der Gerinnungszeit auf. Auch die scheinbar positiven Ergebnisse werden solange nicht voll gewertet werden dürfen, als sie nicht durch exakte Messung sichergestellt worden sind. Es muß daher das Bestreben sein, die Methodik der Gerinnungszeitbestimmung zu verbessern.

Während in der Klinik heute noch trotz der Menge der vorhandenen Hämostyptica das sicher wirkende Blutstillungsmittel fehlt, ist es gelungen, geeignete Hemmstoffe der Gerinnung zu finden und ihre Bedeutung für die Thromboseprophylaxe klarzustellen.

Die Vielseitigkeit der Beeinflussbarkeit der Blutgerinnungszeit läßt vermuten, daß eine Reihe der gebräuchlichen Pharmaca die Blutung und Thrombosebildung in ungeahnter Weise beeinflussen, und es erscheint untersuchtenswerten, inwieweit die in der Chirurgie angewandten Heilmittel auf die Gerinnung des Blutes einwirken. Die Veränderung der Gerinnungszeit unter pathologischen Einflüssen sollte Anhaltspunkte liefern, die die Auffindung der Bildungsstätte der Gerinnungskomponenten ermöglichen. [A. 71.]

¹⁴⁷⁾ H. Häusler u. H. Vogel, Biochem. Z. 287, 405 [1936].

¹⁴⁸⁾ H. Dyckerhoff u. H. F. Kürten, ebenda 284, 111 [1936].

¹⁴⁹⁾ Die Abhandlung wurde von der Medizinischen Fakultät München als Dissertation angenommen.

¹³⁹⁾ D. W. Murray, L. B. Jaques, T. S. Perett u. C. H. Best, Canad. med. Ass. J. 35, 621 [1936]; Surgery, Gynecol. Obstetrics 2, 163 [1937].

¹⁴⁰⁾ C. J. Reed u. R. W. Lamson, Proc. Soc. exp. Biol. Med. 23, 656 [1926]; Per. Hedenius, Acta med. scand. 88, 443 [1936]; C. J. Reed, Amer. J. Physiol. 74, 79 [1925]; J. Lab. clin. Med. 14, 243 [1928].

¹⁴¹⁾ Ravasini, Biochim. Terap. sperim. 18, 141 [1931].

¹⁴²⁾ H. J. Fuchs u. R. Merländer, Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Pathol. Pharmacol. 104, 258 [1932].

¹⁴³⁾ M. Larget, J. P. Lamare, R. C. Weyl u. R. Lecocq, Bull. Sci. Pharmacol. 40, 408 [1933].

¹⁴⁴⁾ A. Rabbeno, l. c.

¹⁴⁵⁾ Klincke, Klin. Wschr. 8, 1363 [1929]; E. Hartmann u. St. Weiss, ebenda 9, 347 [1930].

¹⁴⁶⁾ H. Häusler u. H. Schnetz, Biochem. Z. 275, 187 [1935].

Über physikalische Methoden im chemischen Laboratorium. XXXVII*)

Messung von Teilchengrößen und Molekulargewichten durch Zentrifugieren

Von Dr. P. VON MUTZENBECHER, I.G. Farbenindustrie A.G., Frankfurt a. M.-Höchst, Biochem. Laboratorium

Eingeg. 28. Mai 1938

In der Kolloidchemie und Bodenkunde ist die Sedimentationsanalyse eine seit langem geübte Methode (1). Wir verstehen unter Sedimentationsanalyse die Bestimmung von Teilchengrößen aus der Geschwindigkeit des Absinkens von Teilchen einer Suspension oder aus der Verteilung nach der Schichthöhe, die sich in einem erschütterungsfrei aufgestellten Sol als Gleichgewicht zwischen der Sinkbewegung und der Diffusionsbewegung der Teilchen einstellt (2).

Die Sedimentationsanalyse hat vor anderen Methoden zur Teilchengrößenbestimmung, die immer nur Mittelwerte geben, den Vorteil, Eigenschaften des Teilchens selbst zur Messung auszunutzen. Bei Messung des Sedimentationsgleichgewichtes kann man entscheiden, ob ein System

einheitlich ist oder nicht, und im zweiten Fall die Verteilungsfunktion berechnen; bei Messung der Sedimentationsgeschwindigkeit werden die Teilchen nach Größe und Form gesondert, und man kann die Sinkgeschwindigkeit jeder Teilchengruppe für sich bestimmen.

Die Sedimentationsanalyse im Schwerfeld ist in ihrer Anwendung auf verhältnismäßig große Teilchen begrenzt. Um sie auf kleinere Teilchen anwenden zu können, bedarf es stärkerer Kraftfelder. Wie man in Laboratorium und Technik zum schnelleren und besseren „Absitzen“ von Suspensionen die Zentrifugalkraft benutzt, so mußte sich auch der Anwendungsbereich der Sedimentationsanalyse erweitern lassen, wenn es gelang, an Stelle der Schwerkraft sehr viel stärkere Zentrifugalkräfte zu verwenden. Es ist das Verdienst Svedbergs, durch die Konstruktion von

* XXXVI s. diese Ztschr. 51, 11 [1938].