

Zeitschrift: Verhandlungen der Schweizerischen Naturforschenden Gesellschaft =
Actes de la Société Helvétique des Sciences Naturelles = Atti della
Società Elvetica di Scienze Naturali

Band: 112 (1931)

Vereinsnachrichten: Section de Biologie médicale

Autor: [s.n.]

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist die Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Zeitschriften und ist nicht verantwortlich für deren Inhalte. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern beziehungsweise den externen Rechteinhabern. [Siehe Rechtliche Hinweise.](#)

Conditions d'utilisation

L'ETH Library est le fournisseur des revues numérisées. Elle ne détient aucun droit d'auteur sur les revues et n'est pas responsable de leur contenu. En règle générale, les droits sont détenus par les éditeurs ou les détenteurs de droits externes. [Voir Informations légales.](#)

Terms of use

The ETH Library is the provider of the digitised journals. It does not own any copyrights to the journals and is not responsible for their content. The rights usually lie with the publishers or the external rights holders. [See Legal notice.](#)

Download PDF: 17.11.2024

ETH-Bibliothek Zürich, E-Periodica, <https://www.e-periodica.ch>

13. Section de Biologie médicale

Séance de la Société suisse de Médecine et de Biologie

Vendredi, 25 et samedi, 26 septembre 1931

Président: Prof. Dr L. MICHAUD (Lausanne)

Secrétaire: Dr A. FONIO P. D. (Langnau)

1. ANTON FONIO (Langnau). — *Die Physiologie und Pathologie der Blutgerinnung.* (Diskussionsthema.)

Nach einem historischen Überblick der verschiedenen Auffassungen über das Wesen der Gerinnung, wobei die Arbeiten Alexander Schmidts und Hammerstens als grundlegend und heute noch als zu Recht bestehend bezeichnet werden und nach Anführung der Theorien von Morawitz, Bordet, Nolf, Hekma, Stuber und Lang wird die heute geltende Auffassung über die Vorgänge der Gerinnung rekapituliert und festgesetzt. Auf die Streitfrage Fermentwirkung oder kolloid-chemische Reaktion wird nicht eingegangen, da dies in einem besonderen Korreferat behandelt wird. Für die Erklärung der Pathologie der Blutgerinnung ist die schematische Darstellung des Gerinnungsvorganges ganz besonders wichtig. Schema nach Fonio:

	<i>Thrombosen</i>	} bei Anwesenheit	} = <i>Thrombin.</i>
I. Phase:	(im Plasma gelöst)		
	<i>Thrombokinase</i>	} salze	
	(in den Blutplättchen)		

II. Phase: Einwirkung des *Thrombins* auf das *Fibrinogen* = *Fibrin*.

III. Phase: Retraktion und Serumauspressung durch Einwirkung der Blutplättchen.

Wie die Theorien, so hat auch die Untersuchungsmethodik der Gerinnung verschiedene Umwandlungen durchgemacht, auf die hier nicht eingetreten werden kann. Autor beschreibt seine neue Unterkühlungs-Zentrifugiermethode zur zusatzlosen Darstellung des plättchenhaltigen Plasma I und des plättchenfreien Plasma II: Paraffinierung sämtlicher Aufnahmegefäße und Pipetten (Schmelzpunkt des Paraffins bei 37°). Zentrifugierung des Blutes 7' lang in Kältemischung. Dekantieren der Plasma I Schicht. Unterkühlen auf +1° C. in Thermosflasche mit Eis beschickt. Nach 1/2 Std. kann das Plasma weiter bearbeitet werden. Zentrifugieren von Plasma I 1 1/2 Std. lang in kleinen, verschlossenen

Reagensröhrchen in kleiner Thermosflasche bei $+1^{\circ}$ C. = Plasma II. Das Plasma I ist ein ausgezeichneter Indikator zur Untersuchung von Gerinnungssubstanzen. Die Untersuchung geschieht in kleinen, paraffinierten Reagensgläschen bei der Temperaturkonstanz $17,5^{\circ}$ C. Bekanntgabe mehrerer Untersuchungsergebnisse:

Plasma I gerinnt schneller als Plasma II seiner Plättchen befreit. Wieder Zusetzen der Plättchen verkürzt die Gerinnungszeit. Trotz Fehlen der Plättchen gerinnt aber Plasma II spontan, sei es, weil die Plättchen durch die Abkühlung und durch das Zentrifugieren geschädigt werden und Thrombokinase abgeben, sei es durch spontane Abgabe von Thrombokinase durch eine innere Sekretion der Plättchen. Für beide Annahmen spricht der Nachweis, dass die Gerinnungszeit von Plasma II 3 St. lang zentrifugiert kürzer ist, als von nur $1\frac{1}{2}$ Std. zentrifugiertem.

Die Temperatur hat einen ausgesprochenen Einfluss auf die Gerinnung von Plasma I: Bei 0° keine Gerinnung, bei 10° 2—3 Std. lange Gerinnungszeit Gerinnungsverlauf schleppend, wie bei der Hämophilie. Bei $17,5^{\circ}$ C. normale Gerinnungszeit. Bei 40° C. verkürzte Gerinnungszeit.

Die Berührung mit benetzbaren Flächen verkürzt die Gerinnungszeit von Plasma I (schnellere Gerinnung in nicht paraffiniertem Reagensglas).

Thrombinlösungen und frisch ausgepresstes Serum beschleunigen die Gerinnungszeit von Plasma I und II, und zwar parallel der zugefügten Menge. Der Unterschied ist aber nur ein zeitlicher, das Endprodukt der Gerinnung ist auch bei der kleinsten Serum- oder Thrombinmenge normal.

Unterstützt man die Serumausspressung von geronnenem Blut durch Zentrifugieren, dann kann man nachweisen, dass das gewaltsam ausgepresste Serum die Gerinnungszeit stärker beschleunigt als das nicht ausgepresste; offenbar ist das am Fibringerinnsel adsorbierte Thrombin den Inaktivierungsprozessen nicht ausgesetzt, wie das im Serum gelöste, das allmählich nach Morawitz zum unwirksamen Metathrombin umgewandelt wird.

Zur Bestimmung der Gerinnungszeit stellt Autor folgende Postulate auf:

1. Standardisierung der benetzbaren Fläche des Bestimmungsgefäßes.
2. Temperaturkonstanz bei $17,5^{\circ}$ C. (Demonstration einer geeigneten Temperaturkonstanzkammer, die Autor zusammen mit seinem Assistenten Hugi ausgearbeitet hat).
3. Exakte Venepunktion der gestauten Ellenbogenvene vermittelt der gläsernen Luerschen Spritze, um jegliche Beimischung von Gewebesaft zu vermeiden.
4. Bestimmung der Gerinnungszeit morgens nüchtern zu gleichbleibender Zeit.
5. Bei jeder Bestimmung sind Aussentemperatur, Barometerstand und Witterung zu notieren.

Demonstration der Apparatur zur Bestimmung der Gerinnungswahlens der Thrombometrie und der Retraktivität.

Die Gerinnungszeit kann durch verschiedene Einflüsse verändert werden: Hugi fand eine Verlängerung nach den Mahlzeiten und beim Schlaf. Mario Romeo u. a. fanden eine Verkürzung nach operativen Eingriffen. Hugi und Bähler, welche auf Veranlassung des Autors die folgenden Untersuchungen ausführten, fanden eine ausgesprochene Verlängerung der Gerinnungszeit in grosser Höhe über Meer (Jungfrauoch), die sich auch klinisch darin äusserte, dass nach der Venepunktion der Versuchspersonen stets Nachblutungen entstanden, die zu schmerzhafter Hämatombildung Anlass gaben, so dass wiederholte Punktionen nicht mehr möglich waren. Heftige dysmenorrhische Beschwerden, profuse Menstrualblutungen kommen nach Bähler in dieser Höhe oft vor. Elisabeth Kolosz fand in Übereinstimmung mit Bähler, der diese Bestimmungen beim Menschen ausführte, bei Tieren erhöhte Thrombocytenwerte in grosser Höhe über Meer. Die Verlängerung der Gerinnungszeit konnte nach Autor nach dem Heruntersteigen vom Jungfrauoch noch tagelang nachgewiesen werden.

Nach dem Autor verlängert die Thyroxinzufuhr die Gerinnungszeit, und zwar parallel mit der Erhöhung des Grundumsatzes. Es wird dabei eine zwei- bis viermonatige Nachwirkung festgestellt. Länger dauernde Zufuhr kleinster Joddosen hat bei Kretinen eine ähnliche Wirkung zur Folge. In den meisten Fällen von Basedow findet man eine verlängerte Gerinnungszeit bei erhöhten Grundumsatzzahlen.

Zu seiner grossen Überraschung fand Autor verlängerte Gerinnungszeiten bei zwei Fällen von Thrombose und Embolie. Auf die Gerinnungsbefunde bei Schwangerschaft, bei Eklampsie, bei cholaemischen Zuständen, kann hier nicht eingegangen werden, ebenfalls nicht auf die Erklärung der Ungerinnbarkeit des Pleurablutes, was an anderer Stelle geschehen wird.

Die Einteilung der hämorrhagischen Diathesen geschieht am besten nach dem Verhalten ihrer Gerinnung: In welcher Phase des Gerinnungsschemas liegt die Störung?

Eine erste Gruppe wird durch Störungen bedingt, die in der I. Phase der Gerinnung sich abspielen, dazu gehört die Hämophilie. Zu einer zweiten Gruppe gehören Zustände mit Störungen in der II. Phase, die Fibrinopenien. Zur dritten Gruppe endlich rechnet man Purpurazustände, welche durch Störungen in der III. Phase bedingt sind.

Als die Ursache der Gerinnungsstörung der Hämophilie wird von den meisten Autoren die äusserst langsame Thrombinbildung angesehen. Wie neue Untersuchungen mit der Unterkühlungs-Zentrifugiermethode ergeben haben, handelt es sich dabei um ein abnormes Verhalten der Blutplättchen, die zu wenig oder sehr wahrscheinlich zu langsam die Thrombokinase abgeben, eine Vorstufe des Thrombins. Damit ist die vom Autor in früheren Arbeiten nachgewiesene Inferiorität der hämophilen Plättchen, wie sie von mehreren Autoren bestätigt wurde, neuerdings mit absoluter Sicherheit nachgewiesen: Es erwies sich, dass der Zusatz von

normalen Plättchen zum hämophilen Plasma II dem Zusatz von hämophilen Plättchen weit überlegen ist. 5' langes Erwärmen der Plättchenemulsionen auf 60° C. hebt die Wirkung der No.-Plättchen beinahe ganz auf, die hämophilen Plättchen werden dadurch kaum beeinflusst. Temperaturerhöhung beschleunigt die Gerinnung von hämophilem Plasma I, ebenso Luftschaum und Wasserstoffsperoxid diejenige von hämophilem Blut. Gelangt bei fehlerhafter Venepunktion Gewebsaft in das hämophile Blut und schafft man noch Luftschaum hinzu, dann gerinnt das hämophile Blut beinahe augenblicklich zu einem kompakten Coagulum. Die Inferiorität der Plättchen wurde übereinstimmend bei drei Hämophilen erhoben, bei einem sporadischen und bei zwei erblichen. Bei diesen Untersuchungen konnte Autor finden, dass es ohne Schwierigkeiten gelingt, hämophiles Blut in paraffinierten Gefäßen stundenlang ungeronnen aufzubewahren, sowohl bei einer Temperatur von + 1° C. als auch bei Zimmertemperatur (18° C.). Das Blut scheidet sich dabei in die bekannte Plasma I-Schicht ab und in die darunterliegende Erythrocytenschicht. Dadurch wird seine spätere Verarbeitung, die noch nach 4—5 Stunden möglich ist, ausserordentlich erleichtert. Es gelingt sogar, im paraffinierten Zentrifugierrohr bei Zimmertemperatur das plättchenfreie Plasma II zur Darstellung zu bringen, ohne zu unterkühlen.

Zusatz von hämophilem Serum und Normalserum zu hämophilem Plasma I bewirken bei beiden Zusätzen starke Beschleunigung der Gerinnung. Beim Fall von sporadischer Hämophilie dagegen trat dann das Ende der Gerinnung zögernd und verspätet ein, bei normalem Beginn und Verlauf.

Es kann nunmehr als sicher betrachtet werden, dass die Ursache der verzögerten Gerinnung bei der Hämophilie in einem abnormen Verhalten der Blutplättchen zu suchen ist, nämlich in einer zu trägen Abgabe der Thrombokinase, wodurch die Thrombinbildung äusserst hintangehalten wird. Der Unterschied des Gerinnungsverhaltens von hämophilem Blut gegenüber normalem ist aber nur ein zeitlicher. Das Endprodukt, das Schlusscoagulum, ist normal.

Eine echte weibliche Hämophilie gibt es nicht, es ist noch kein Fall von Verblutungstod nach Verletzungen bei Frauen aus hämophilen Familien nachgewiesen worden, dagegen ist bei einer gewissen Anzahl von Konduktorenfrauen eine erhöhte Neigung zu Blutungen festgestellt worden, die sich nach Schlössmann gerinnungstechnisch erfassen lässt, wie verlängerte Gerinnungszeit, träger Verlauf der Gerinnung, Verzögerung des Gerinnungsendes, doch sind diese Unterschiede offenbar so gering, dass sie nur der geübte Gerinnungsforscher zu erfassen vermag. Nach der Ansicht des Autors sollten diese Konduktorenfrauen mit der neuen Methode untersucht werden und namentlich der Einfluss ihrer Plättchen auf das Plasma I studiert werden.

Der Autor schlägt vor, bei unstillbaren hämophilen Blutungen steril gewonnenes Normalplasma I intravenös zu injizieren. Dieser Vorschlag dürfte der Indikation der Blutstillung genügen, indem dadurch nur die gerinnungsaktiven Substanzen des Blutes injiziert werden, frei

von allen Gerinnungsballasten. Dieses Verfahren dürfte daher der Bluttransfusion überlegen sein.

Zu den Störungen in der II. Phase gehört die Gruppe der Fibrinopenien. Rabe und Salomon, Opitz und Frey haben zwei solche Fälle beschrieben, die sich durch absoluten Fibrinogenmangel charakterisieren bei Vorhandensein aller übrigen Gerinnungsfaktoren. Zusatz von Thrombin, Thrombokinase, Kalk oder Serum zu fibrinopenischem Blut löst keine Gerinnung aus. Bei Zusatz von Fibrinogen dagegen wird die Gerinnung normal.

Zur dritten Gruppe, welche durch Störungen in der III. Phase bedingt wird, gehört die idiopatische Purpura. Die symptomatische Purpura, die sekundär entsteht, wird durch eine bekannte primäre Noxe bedingt (Infektionskrankheiten, Blutkrankheiten, Benzolvergiftungen, Gefässerkrankungen usw.). Die Gerinnung der symptomatischen Purpura ist bis jetzt noch zu wenig untersucht, so dass hier nicht darauf eingetreten wird.

Die idiopatische Purpura teilt man ein in die thrombopenische und die thrombasthenische Purpura. Die thrombopenische ist charakterisiert durch Plättchenmangel bei anscheinend normalem Verhalten des einzelnen Thrombocyten, die thrombasthenische dagegen durch normale bis hohe Plättchenzahlen bei Insuffizienz des einzelnen Thrombocyten. Beiden Gruppen gemeinsam ist die mangelhafte bis fehlende Retraktion des Fibringerinnsels, die verlängerte Blutungszeit, bei normaler Gerinnungszeit. Die normale Gerinnungszeit bei der thrombopenischen Purpura ist wahrscheinlich dadurch zu erklären, dass die Plättchen leichter zerfallen, vielleicht schon im Knochenmark oder nach einer anderen Theorie in der Milz und die Thrombokinase daher schon intravaskulär in vermehrter Masse abgeben.

2. F. LEUTHARDT (Basel). — *Die physikalische Chemie der Blutgerinnung.* (Diskussionsthema.)

3. K. HENSCHEN (Basel). — *Die Klinik der Blutgerinnung.* (Diskussionsthema.)

Erscheint in extenso an anderer Stelle.

4. R. FEISSLY (Lausanne). — *Recherches relatives à l'hémophilie.*

On sait que le plasma oxalaté II d'hémophile, recalcifié, ne se coagule qu'en plusieurs heures, alors qu'un plasma II normal traité de la même manière se coagule en 20—40 minutes.

L'étude comparative de ces plasmas permet donc de faire une analyse fractionnée des troubles de la coagulation du sang H, l'analyse portant d'une part sur l'étude des propriétés du plasma et subséquentement sur celles des éléments cellulaires recueillis après la centrifugation.

Par analogie avec les coagulations ralenties de certains plasmas (plasma d'oiseau, plasma hépariné, etc.), on peut supposer que le ralentissement de la coagulation du plasma H tient à l'une des causes sui-

vantes: absence ou insuffisance qualitative d'éléments thrombinoformateurs, ou présence de facteurs de stabilisation (antithrombine).

Les expériences présentées ont été faites en vue de contribuer à la solution de ce problème; en voici les conclusions:

1° Si l'on mélange des plasmas H et N oxalatés et recalciifiés, dans des proportions variables (1 N : 3 H, ou 3 N : 1 H) les temps de coagulation sont semblables à ceux que l'on obtient par la recalciification du plasma oxalaté normal; l'effet correctif est de même ordre si l'on mélange des sangs purs H et N non oxalatés, mais dans ce cas les caillots formés sont moins résistants que les caillots provenant de la coagulation du sang normal non mélangé à du sang hémophilique.

2° Si l'on ajoute à du plasma H, des fractions plasmatiques provenant de plasmas normaux (fraction prosérozyme ou fraction fibrinogène), on observe une correction considérable des temps de coagulation. L'effet correctif est exercé par une substance thermolabile (vraisemblablement le prosérozyme) et par une substance thermostable qui paraît être de nature cytozymique.

3° Si l'on ajoute à du plasma N des fractions plasmatiques analogues provenant de plasma H, on n'observe qu'un léger retard de coagulation, variant considérablement d'une expérience à l'autre.

4° Si l'on reconstitue des plasmas artificiels, par la méthode des croisements, en mélangeant des fractions plasmatiques H et N, les plasmas obtenus se coagulent rapidement.

Ces expériences démontrent que l'effet correcteur exercé par le plasma N est très important, alors que l'effet inhibiteur exercé par le plasma H est des plus variables. Ce dernier plasma paraît se comporter à l'égard du plasma normal, comme un liquide de dilution n'intervenant pas dans la coagulation du mélange.

Des expériences antérieures ayant démontré que le défaut essentiel du plasma H est attribuable à la lenteur de la réaction prosérozyme-sérozyme, il convient de considérer encore que l'anomalie du plasma H est due à une stabilité anormale de son prosérozyme et de réserver l'hypothèse d'un excès d'antithrombine ou d'antiprothrombine, jusqu'à ce que des démonstrations plus précises de l'existence de ces facteurs aient été fournies.

Quant aux plaquettes sanguines N et H, leur différence d'action à l'égard du plasma H paraît devoir être expliquée par la double activité de ces éléments (prosérozyme adsorbé et cytozyme cellulaire); la supériorité des plaquettes N s'expliquerait donc par leur teneur en prosérozyme normal (facteur de correction).

Il va de soi que dans la coagulation du sang total d'origine hémophilique, la stabilité anormale du plasma confère également un rôle important aux plaquettes sanguines, en ce sens qu'elle s'oppose dans une certaine mesure à leur désagrégation, augmentant encore par ce fait la durée de la coagulation; mais le trouble initial de ce phénomène est à notre avis d'ordre plasmatique.

5. PAUL VONWILLER (Zürich). — *Über Ultropakmikroskopie.*

Die Wirkungsweise der Ultropakmikroskopiermethode lässt sich am besten verstehen durch Vergleich mit den anderen modernen Mikroskopiermethoden im auffallenden Licht, besonders wenn man als Objekt möglichst geometrisch genau definierbare Formen wählt. Die neulich nachgewiesene Sichtbarmachung der Zellkerne in der Oberhaut des lebenden Menschen beruht im wesentlichen auf einer rationellen Anbringung und Ausnützung eines künstlichen Reflektors und zeigt die Wichtigkeit der Lichtreflexion bei diesem Verfahren. Die Arbeiten von Fauré-Fremiet haben wichtige Farbenercheinungen kennengelehrt, die auf Interferenz beruhen und wesentliche Befunde an Leukozyten zutage gefördert haben.

Die waagrechte Beleuchtung — bisher noch kaum verwendet — erbringt uns Befunde, welche die Rolle der Lichtbrechung in der modernen Mikroskopie beweisen. Schon früher mit summarischen Methoden festgestellt, konnte die Befundaufnahme verfeinert werden durch Anwendung eines feinsten horizontalen Lichtbündels, wie es das Leitzsche Ultramikroskop liefert. Dieses Bündel, auf eine kugelige Sekretkugel von Pinguicula gerichtet, lässt subjektiv die Bildung eines Strahlenkegels aus konvergenten Strahlen beim Austritt aus der Kugel, die Bildung eines Brennflecks und daran anschliessend den aus divergenten Strahlenbündeln zusammengesetzten Kegel sehen. Solche Bilder lassen sich teilweise auch objektiv mittelst der Photographie (Mifilmka von Leitz) festhalten. Da beim Auftreffen des Lichtes an der Grenze zwischen zwei optisch verschiedenen Medien Reflexe aufzutreten pflegen, so ist es interessant, dieses Verhalten bei den verschiedenen Mikroskopiermethoden an einem so regelmässig gebauten Objekt, wie es die Pinguiculasekretropfen sind, zu prüfen. Bei schräg auffallendem Licht entsteht seitlich auf der Kugel ein Lichtfleck, bei senkrecht auffallendem Licht aus dem Opakilluminator (Quadratblende, eng geschlossen) in der Mitte der Oberfläche ein solcher, und bei Ultropakbeleuchtung sieht man bei spiegelnder Oberfläche, wie an diesen Tropfen, aber auch z. B. an der Oberfläche von aus den Gelenken austretenden Blutstropfen bei der „spontanen Blutung“ von Insekten (*Epilachna*), ein deutlicher ringförmiger Reflex auftritt: das Spiegelbild des Ringspiegels im Ultropaksystem. Bei günstigen Reflexionsverhältnissen erkennt man sogar die vier radiär verlaufenden Spangen, welche Zentralrohr und Lichtrohr oben verbinden, als vier schwarze Linien, welche den Ringreflex in vier Sektoren teilen. Die Form des Ringreflexes kann direkt als Indikator für die Form der spiegelnden Fläche benützt werden. Bei regelmässig ebener oder gewölbter Fläche erscheint er genau ringförmig, bei unregelmässiger Fläche erscheint er entsprechend verzogen.

Das Ultropaksystem wurde kombiniert mit dem grossen Instrumentarium (grosser Kreuztisch, grosses Lupenstativ), die vor allem für die Photographie so wichtige Stabilität des Instrumentariums durch ein Hilfsstativ, Gummiunterlagen unter Stativ und Kreuztisch, und Schaffung eines bedeutend schwereren Stativfusses erreicht. Die Vitalfär-

bungsmethode (Methylenblau) wurde beigezogen, um auch an die sitzenden Drüsen von *Pinguicula* und ihre Wirkungsweise herantreten zu können. Auf diese Weise kann namentlich die resorbierende Tätigkeit der sitzenden und wohl auch der gestielten Drüsen sichtbar gemacht werden. Um im Tentakelwald von Droserapflanzen sich genau orientieren zu können und eine bestimmte Drüse mit Sicherheit wieder auffinden zu können, wurde eine Mikroinjektionsmethode ausgearbeitet, welche gestattet, einen einzelnen Sekrettropfen mit Methylenblau zu injizieren. Aus ihm entnimmt rasch die Drüse den Farbstoff, färbt sich, bleibt viele Tage lang blau, und bildet trotzdem neue Sekrettropfen. Die Methode ist also genau und unschädlich.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Ultropakmethode sehr allgemein verwertbar ist, Besonderheiten zeigt, die man als Vorteile ausnützen kann (Ringreflexe), und dass sie vor anderen den Vorteil hat, technisch leichter zu sein. Ob sie speziell die Mikroskopie im senkrecht auffallenden Licht ganz ersetzen können, ist noch unsicher. Die Sichtbarmachung der Zellkerne in der lebenden menschlichen Haut ist bisher nur im senkrecht auffallenden Licht gelungen.

6. H. EGGENBERGER (Herisau). — *Struma maritima*.

Der anscheinend im Jodüberfluss entstehende Danzigerkropf wurde auf Mitteilung von *Liek* und *Feldmann* als Argument gegen die Jodmangel-Ätiologie des Küstenkropfes hingenommen. Wenn die Annahme stimmt, dass in allen Küstengebieten biologischer Jodüberfluss herrscht, so muss die *Struma maritima* eine andere Ätiologie haben, als sie von uns für den Gebirgskropf angenommen wird.

Es wurden bisher vom Sprechenden vier Küstenstriche auf Jod und Kropf untersucht.

1. *Atlantische Küste* bei Bordeaux (im Jahre 1922). Kropf fehlte bei Eingeborenen. — Die durchschnittliche Jodeinnahme des Erwachsenen betrug durch das Kochsalz allein 75 bis 158 γ und mit der Gesamtnahrung etwa 200 γ = 0,2 mg im Tag. Das ist nach unsern Begriffen tatsächlich Jodüberfluss.

2. *Ligurische Küste* nördlich Pisa (1928). Im Strandschulhaus von Forte dei Marmi fanden sich unter 81 Kindern 6 mit einer schwachen Schilddrüsenhyperplasie von Kropf-Kategorie I. Alle übrigen waren kropffrei. Der Küstenkropf ist also sehr leichten Grades, eben angedeutet. — Ackererde und Gestein der ganzen Gegend sind jodarm, wie in der Schweiz; aber Tau und Luft am Strand sind jodreich. Tägliche Jodausscheidung bei Meeresanwohnern 50 bis 102 γ (v. *Fellenberg*). Der Durchschnitt der Jodeinnahme liegt eher unter dem Optimum von 80 γ .

3. *Nordseeküste* bei Amsterdam (1931). Utrecht, das 60 km landeinwärts liegt, ist das Zentrum einer leichten Kropfendemie. Die holländische Kropfkarte von *de Josselin de Jong*, die Militärstatistik von *Broers* und *Brand* und das Ergebnis meiner 700 Schilddrüsenuntersuchungen dieser Gegend stimmen gut überein. Schulkinderkropf von Kat. II bis III findet sich in Utrecht nicht selten. Kretinismus war

bisher unbekannt, kommt aber seltenerweise doch vor. Graviditätsstruma etwa 50 ‰, Neugeborenenstruma 40 ‰.

In Amsterdam, 20 km von der Küste, ist die Endemie viel schwächer. Graviditätsstruma etwa 15 ‰, Struma neonatorum 5 ‰. Auf je 100,000 Einwohner kommen im Jahr im Maximum zwei Basedowstrumen und je ein gewöhnlicher Kropf zur Operation. Im Vergleich zur Bevölkerungszahl ist der M. Basedow in Holland sicher nicht häufiger als in der Schweiz. Das Trinkwasser in Amsterdam enthält nach *Jansen, Reith, Meerburg* und *v. Fellenberg* 5 bis 15 γ Jod im Liter, dasjenige von Utrecht nur 2 bis 3 γ .

4. Die *Zuider-Seeküste* bei Kampen (1931) überrascht durch eine ziemlich schwere Kropfendemie in unmittelbarer Meeresnähe. Parenchymatöse Struma, Kategorie II bis IV, findet sich schon bei den jüngsten Schulkindern, und Knotenkropf bei acht- bis neunjährigen Schülern, sowie bei Erwachsenen, fast wie in Zürich. Die Bevölkerung genießt sehr wenig Meeresprodukte. Das Trinkwasser enthält nach *Meerburg* und *Reith* nur 0,8 γ Jod im Liter, also nicht viel mehr als das Aarauerwasser!

Aus diesen Befunden ist ersichtlich, dass in Meeresnähe nicht immer Jodüberfluss herrschen muss, dass es im Gegenteil auch Küstenstriche gibt, deren Jodspiegel unterhalb des biologischen Optimums liegt.

In der Ätiologie des italienischen wie des holländischen Küstenkropfes kann ebensowohl, wie beim Gebirgskropf, der relative Jodmangel der Gesamtnahrung die Hauptrolle spielen.

7. TH. GASSMANN (Zürich). — *Über Katalysatoren und ihre Beziehungen zum Stoffwechsel bzw. zu Stoffwechselstörungen beim Cancer.*

Bereits in einer früheren Arbeit¹ konnte ich, wenn man filtrierten cancerhaltigen Harn nach dem Verfahren von O. Hammarsten² mit Chlorwasserstoffsäure behandelt, feststellen, dass im Gegensatz zu normalem Harn mit Chlorwasserstoffsäure *kein* Harnsäureniederschlag entsteht. Normaler Harn liefert auf diesem Wege durchschnittlich pro Liter 0,8 g Harnsäure.³ Zugleich konnte ich nachweisen, dass die Harnsäure noch mit einer ganz eigenartigen Phosphorverbindung (P₂O)₂ verkuppelt ist, die im Haushalt der Natur eine ungemein wichtige Rolle spielt und die die Löslichkeit der Harnsäure im Organismus bewirkt. Dass dem so ist, geht schon daraus hervor, dass die im Handel erhältliche Harnsäure diese (P₂O)₂ Substanz nicht mehr besitzt und deshalb in Wasser sehr schwer löslich ist. Sie⁴ bildet ebenfalls ein Bestandteil des Lecithins.

¹ Gassmann, Th. Die Beziehungen des Phosphors zum Nucleinstoffwechsel und zur Entstehung der Krebs- und Gichtkrankheit. (Verlag K. J. Wyss Erben, Bern 1928.)

² Lehrbuch der physiol. Chemie von Herrn Prof. Olof Hammarsten.

³ Zeitschrift für physiol. Chemie, Bd. 189, 1 und 2 (1930).

⁴ Die Complexformel (P₂O)₂ entspricht der Analyse und den Eigenschaften dieser Phosphor-Substanz. Charakteristisch für dieselbe ist, dass sie mit Salpetersäure keine Phosphorsäure liefert und in Alkohol löslich ist, worauf ich schon seit 1923 (siehe diese „Verhandlungen“) wiederholt aufmerksam gemacht habe.

Hierfür wurde der Harn von hochgradig Krebskranken untersucht und zwar

1. von Magenkarzinomkranken,
2. von Speiseröhrenkarzinomkranken,
3. von Darmkarzinomkranken.

Das diesbezügliche Untersuchungsmaterial wurde mir von den Herren Dr. med. Leonhard Blumer in Zürich und Dr. med. Karl Isler in Vevey geliefert, was ich bereits an anderer Stelle wärmstens verdankt habe.

Auf der andern Seite konnte ich einen im cancerhaltigen Harn abnormal grossen Gehalt an Milchsäure feststellen.

Dieses Ergebnis liess die Annahme zu, dass dieser Harnsäureausfall auf Störungen im Stoffwechsel zurückzuführen sei, bzw. dass ein mangelhafter Abbau der Nucleoproteide statthat, da nur diese Harnsäure liefern.

Die nächste Aufgabe bestand nunmehr darin, die Störungsursache ausfindig zu machen. In der Verfolgung dieses Zieles gelang es mir zuerst, im normalen, filtrierten Harn durch Fällung mit Natriumsulfid einen Katalysator, bestehend aus Ameisensäure und Ferriphosphat, festzustellen. Auf Grund der Analyse und seiner Eigenschaften habe ich ihm die Formel $\text{HCOOH} \cdot \text{Fe PO}_4$ zugewiesen. Katalysatoren kommt die Eigenschaft zu, bei Oxydationen im Organismus eine wichtige Rolle zu spielen. Ihre chemische Zusammensetzung konnte bis jetzt, mit Ausnahme des von mir im Harn entdeckten, dessen Menge pro Liter Harn im Durchschnitt 0,1 g beträgt, noch nicht in allen Teilen sichergestellt werden. Vorgänge, die sich um diesen Katalysator im Organismus abspielen, können vorderhand durch das bekannte Verhalten der Ferrisalze in wässriger Lösung abgeklärt werden. Sie sind zumeist hydrolytisch gespalten und werden in Gegenwart von reduzierenden Substanzen, wie es die Ameisensäure ist, in Ferrosalze übergeführt. Bei den Oxydationsvorgängen im Organismus darf angenommen werden, dass sich molekularer Sauerstoff, O_2 , oder Ozon, O_3 an den Katalysator bzw. an das Ferrosalz anlagert, wobei sich höchst wahrscheinlich wiederum Ferriphosphat bildet und Sauerstoff abgespalten wird, der die Oxydation und den Abbau der Nucleoproteide bewirkt. Ein solch reversibler Vorgang ist selbstredend von äusserst kurzer Dauer und kann vom Organismus *nur* durchgeführt werden, wenn das Eisen als Eisenphosphat im Organismus vorkommt. Dies ist nunmehr beim Cancer nicht der Fall. Das aus dem Cancerharn mit Natriumsulfid gewonnene Fällungsprodukt, dem ich auf Grund der Analyse und seiner Eigenschaften vorläufig die Formel $\text{HCOOH} \cdot$

$\text{Fe} \cdot (\text{P}_2\text{O})_2$ oder $\text{Fe}(\text{P}_2\text{O})_2 \cdot \text{HOOCH}$ zugewiesen habe, hat nicht den Charakter eines Ferriphosphates, bzw. die oben geschilderten Oxydationsvorgänge treten demnach bei der Verbindung $\text{HCOOH} \cdot$
 $\text{Fe} \cdot (\text{P}_2\text{O})_2$ nicht auf. Diese weist durch *ihren Mehrgehalt an Phosphor* und durch ihre Farbnuancierungen gegenüber dem normalen Katalysator $\text{HCOOH} \cdot \text{Fe PO}_4$

scharf ausgeprägte Unterschiede auf, die wie folgt, da sie auch vom Arzt leicht durchzuführen sind, für die Diagnose des Cancers von weitgehendster Bedeutung sein werden.

Werden die fein zerkleinerten, getrockneten Fällungsprodukte¹ etwa 0,1 g, die im normalen, filtrierten u. dgl. im cancerhaltigen Harn bei Behandlung mit Natriumsulfid entstehen, im Reagenzglas mit absolutem Alkohol einige Zeit geschüttelt, dann behält das aus dem normalen Harn gewonnene Fällungsprodukt $\text{HCOOH} \cdot \text{Fe PO}_4$ seine ursprüngliche *weisse* Farbe, während das schwach graustichig cancerhaltige $\text{HCOOH} \cdot \text{Fe} \cdot (\text{P}_2\text{O})_2$ sich anfänglich *rotbraun*, später dunkelgrau färbt. Werden die fein zerkleinerten Fällungsprodukte analog wie oben, aber mit konzentrierter, wässriger Kaliumrhodanat-Lösung bis zum Sieden erhitzt, dann färbt sich das normale *gelbgrau*, das cancerhaltige *braun*. Diese Farbenreaktionen² sind absichtlich mit dem Harn von hochgradig Krebskranken durchgeführt worden. Es ist aber kein Zweifel, dass dieselben schon bei

äusserst minimalen Mengen von $\text{HCOOH} \cdot \text{Fe} \cdot (\text{P}_2\text{O})_2$ Substanz selbst neben der normalen Eisenverbindung in die Erscheinung treten, was, wie ich hoffe, für die Frühdiagnose des Cancers, wo infolge des Krankheitsanfanges sich jedenfalls anfänglich neben normal gebildetem Katalysator

$\text{HCOOH} \cdot \text{Fe PO}_4$ bereits geringe Mengen von $\text{HCOOH} \cdot \text{Fe} \cdot (\text{P}_2\text{O})_2$ im Harn bemerkbar machen können, von hohem Wert sein dürfte. Die Analyse des Fällungsproduktes wird dann selbstredend einem Gemisch der beiden

$\text{HCOOH} \cdot \text{Fe PO}_4 \cdot + \text{HCOOH} \cdot \text{Fe} \cdot (\text{P}_2\text{O})_2$ Substanzen entsprechen. Auf Grund

vorstehender Angaben, und wie sie im physiologisch-chemischen Teil niedergelegt sind, ist ersichtlich, dass der verfehlte Aufbau des Cancer-Katalysators für die *gehinderte Oxydation*, für die *Störungen im Nucleinstoffwechsel*, und wie ich annehmen darf, für die Ursache der Entstehung der Krebskrankheit verantwortlich gemacht werden muss. Wie dieser fehlerhafte Aufbau entsteht, ist zurzeit noch nicht abgeklärt. Man neigt in jüngster Zeit dahin, dass der Glykogenzucker Beziehungen zur Entstehung der Krebskrankheit unterhält. Interessanterweise enthält nach meinen Forschungsergebnissen³ dieser Zucker neben eigentlicher Phosphorsäure bzw. Phosphorsäure-Ester noch in sehr geringer Menge dieselbe Phosphorverbindung (P_2O_2), wie ich sie

im cancerhaltigen Fällungsprodukt $\text{HCOOH} \cdot \text{Fe} \cdot (\text{P}_2\text{O})_2$ festgestellt habe. Bezüglich zweier verschiedenartig gebundener Phosphortypen im Glykogenzucker spricht sich übrigens auch C. Neuberg ähnlich aus.⁴ Eine erhebliche

¹ Die physiologisch-chemischen Ausführungen finden sich auf Seite 301 dieser „Verhandlungen“.

² Die diesbezüglichen Fällungsprodukte und ihre Farbenreaktionen wurden anlässlich der Sitzung vorgewiesen.

³ Th. Gassmann, Die Beziehungen des Phosphors zum Kohlenhydratstoffwechsel und zur Zuckerkrankheit. (Verlag K. J. Wyss Erben, Bern 1925)

⁴ C. Neuberg, Biochem. Zeitschr. Bd. 155, Heft 5/6 (1925).

Erweiterung unserer Kenntnisse über die Wirkungsweise des normalen Katalysators, wie über die Vorgänge bei der Entstehung der krebsartigen Verbindung $\text{HCOOH} \cdot \text{Fe} \cdot (\text{P}_2\text{O})_2$ ist jedenfalls bei der Herausschälung derselben aus dem Organismus, aus den Geweben zu erwarten, wofür Untersuchungen im Gange sind.

Von grosser Tragweite gestaltet sich, im Hinblick auf die bereits in der Literatur veröffentlichten Ergebnisse, die Frage, wie lassen sich dieselben mit dem Vorkommen, mit den Eigenschaften obiger Eisenverbindungen in Einklang bringen? Nach meinem Dafürhalten lassen diese heute schon eine gewisse Übereinstimmung erkennen. Erwähnt sei hierorts nur, dass zwei argentinische Forscher¹ bekanntgeben, dass nach ihren Untersuchungsergebnissen der Kernphosphorgehalt des tumorhaltigen Blutes viel grösser ist als derjenige des normalen, was mit der phosphorreichen Eisenverbindung des Cancers übereinstimmt, die selbstredend einen Bestandteil des tumorhaltigen Blutes bildet.

Von grossem Interesse ist fernerhin die Mitteilung von Blumenthal,² die besagt, dass in der Karzinomleber der Katalasegehalt vermindert ist, als Ausdruck für verringerte Oxydationsfähigkeit. Dieses Ergebnis steht in völliger Übereinstimmung mit dem Auftreten des anormalen Katalysators $\text{HCOOH} \cdot \text{Fe} \cdot (\text{P}_2\text{O})_2$ bei Krebskranken, der infolge seines fehlerhaften Aufbaues für die Oxydation nicht zugänglich ist und so mehr und mehr je nach dem Krankheitsgrad an Stelle des eigentlichen, des wirksamen Katalysators $\text{HCOOH} \cdot \text{FePO}_4$ in die Erscheinung tritt. Weitgehendst sprechen meine Ergebnisse auch für die Mutations-theorie von H. Schinz bzw. für die Entstehung des Karzinoms in der einzelnen Zelle.

Von überragender Deutlichkeit für ein gleiches Ergebnis ist die Arbeit eines französischen Forschers 'Ed. Baronaki,³ der direkt sagt, dass ein verdorbenes Enzyn, gleichbedeutend mit Katalysator, die Ursache der Entstehung des Krebses sei.

Zusammenfassend sei festgestellt, dass die heutigen Ergebnisse eine eklatante Bestätigung meiner frühern Arbeit über die Beziehungen des Phosphors zum Nucleinstoffwechsel, zur Gicht und zur Krebskrankheit bilden, eine Bestätigung, die dartut, welche hohe Bedeutung dem *Phosphor bzw. seiner Verbindungsform* für den normalen und pathologischen Stoffwechsel zukommt.

Anschliessend ist es mir eine hohe Pflicht, Herrn Dr. von Wyss, Chefarzt vom Krankenhaus Realp, Zürich, sowie der Oberschwester daselbst, Fräulein Anna Gassmann, meinen verbindlichsten Dank auszusprechen für die weitgehendste Unterstützung durch Zuwendung von Harn von hochgradig Uterus-, Rectum- und Magenkrebskranken.

¹ A. Roffo und P. Pilone, Prensa méd. Argent. 17. 130 (1930).

² Zeitschrift für Krebsforschung, 8. 436 (1910).

³ Ed. Baronaki (Brochure, Editeur A. Malvine et fils, Paris, 1920).

8 P. H. ROSSIER et P. MERCIER (Lausanne). — *L'Equilibre acide-base dans le coma diabétique.*

Le mécanisme du coma diabétique est plus complexe qu'on ne l'admet généralement. L'on doit tenir compte d'une part de l'accumulation de corps cétoniques dans l'organisme (surproduction et rétention secondaire à une diminution de la perméabilité rénale) et d'autre part de la défense de l'organisme. En outre il est à signaler que tout se passe comme si les corps cétoniques existaient dans le sang sous plusieurs formes influençant plus ou moins la réserve alcaline.

L'efficacité de la défense de l'organisme dépendra des possibilités de surventilation, toute cause tendant à diminuer la ventilation alvéolaire amoindrira la puissance de défense de l'organisme, parmi ces causes la plus importante est l'emphysème pulmonaire. L'excitabilité du centre respiratoire joue aussi un rôle de premier plan et l'on note au cours du coma une diminution progressive de l'excitabilité du centre. A côté de la réserve alcaline sanguine, il faut en outre considérer la réserve tissulaire en alcalins, en effet, c'est dans les tissus que se trouve la plus grande partie des alcalins dont peut disposer l'organisme. Le ralentissement circulatoire peut annihiler l'efficacité des mécanismes de défense de l'organisme: l'effet de l'hyperventilation s'épuise en cours de route et ne se fait plus sentir à la périphérie, la tension du CO_2 libre tissulaire ne s'abaisse pas notablement malgré une chute considérable de la tension du CO_2 alvéolaire. Enfin, au cours du coma, l'on note parfois l'apparition d'une insuffisance rénale globale que l'on doit opposer à la déficience rénale d'élimination des corps cétoniques, déficience précoce et souvent facteur déterminant de l'apparition du coma.

Cette étude est basée sur des recherches faites au cours de huit comas diabétiques. Le sang veineux a été le plus souvent analysé d'heure en heure (pH électrométrique, contenu CO_2 , glycémie, chlorure, urée) tandis que l'urine l'a été à de plus longs intervalles. Dans un cas: mensurations de la tension du CO_2 alvéolaire.

Dans les précomas ou les comas aigus, tous les moyens de défense entrent en action: l'hyperventilation est marquée, les reins éliminent fortement les corps cétoniques, les réserves tissulaires en alcalins sont intactes. Le contenu CO_2 du plasma veineux s'abaisse souvent fortement alors que le pH ne subit que des oscillations restreintes. L'on note en outre une chute marquée de la tension du CO_2 libre du plasma veineux. Sous l'influence de l'insuline seule, le malade sort de son coma.

Dans les comas graves, l'organisme peut être submergé par les corps cétoniques et malgré une défense très active le pH subit des décalages étendus. D'autres fois c'est la disparition des réserves tissulaires en alcalins à la suite d'un précoma de longue durée qui joue un rôle de premier plan. L'insuline n'agit plus alors que sur la glycémie, le malade passe en état d'hypoglycémie alors que l'acidose persiste. Dans d'autres cas c'est l'apparition d'un ralentissement circulatoire qui détermine la gravité du coma. L'effet à distance de l'hyperventilation est annihilé par le ralentissement circulatoire de telle sorte que

la tension du CO₂ libre tissulaire ne s'abaisse pas notablement. Le danger n'est pas seulement dans le diabète, il est surtout du côté de la circulation.

Dans les comas se terminant par la mort, le ralentissement circulatoire est au premier plan. L'on peut même trouver dans ces cas des tensions du CO₂ libre du plasma veineux dépassant notablement les valeurs physiologiques, ce qui montre que l'efficacité de l'hyperventilation est complètement annihilée par le ralentissement circulatoire. D'autres fois ce qui détermine la mort c'est l'apparition d'une insuffisance rénale globale avec azotémie élevée sans baisse des chlorures.

L'on peut schématiser ainsi le traitement du coma diabétique : dans les comas avec réserves tissulaires intactes et ralentissement circulatoire minime, l'insuline seule est suffisante et est le traitement de choix car physiologique. Lors de comas avec ralentissement circulatoire minime mais réserves tissulaires en alcalins en partie épuisées, en plus de l'insuline il y a indication nette à l'emploi du bicarbonate de soude. Lorsqu'il existe, outre l'épuisement des réserves tissulaires, un ralentissement circulatoire, il est de toute nécessité de rétablir une circulation active pour permettre à l'insuline d'agir.

9. HENSCHEN und A. JEZLER (Basel). — *Über Panmyelophthise.*

Schilderung eines Falles von Panmyelophthise Frank, mit charakteristischem Blutbild: Mangel an allen vom Knochenmark gelieferten Produkten, 40 % Hämoglobin bei 2,500,000 Erythrozyten, 1600 Leukozyten und 26,000 Thrombozyten pro cmm. Der Kranke konnte während fünf Monaten klinisch beobachtet werden. In über dreissig Blutbildern liess sich zeigen, dass für den günstigen Verlauf (Zunahme der weissen Blutkörperchen und Besserung der Anämie) vorwiegend die Splenektomie in Betracht kam. Andere therapeutische Verordnungen (Frischleber, Hepatopson, Arsylen, Ferrum reductum, Knochenmark) hatten keinen deutlichen Erfolg. Die Blutplättchen blieben unbeeinflusst. Ätiologische kommt Gelenkrheumatismus in Frage, so dass ein selbständiges Krankheitsbild nicht sicher vorliegt.