

Archiv

für
pathologische Anatomie und Physiologie
und für
klinische Medicin.

Bd. CX. (Zehnte Folge Bd. X.) Hft. 1.

I.

Ueber die Bedeutung des Cadaverins (L. Brieger) für das Entstehen von Eiterung.

Experimentelle Untersuchung aus dem pathologischen Institut
in Greifswald.

Von Prof. Dr. P. Grawitz.

Im 108. Bande dieses Archivs habe ich gemeinschaftlich mit Herrn W. de Bary eine Reihe von Untersuchungen mitgetheilt ¹⁾, aus denen hervorgeht, dass eine Anzahl chemischer Substanzen rein und ohne alle Mitwirkung von Bakterien Eiterung erzeugen kann, und dass bei subcutanen Entzündungen, bei welchen Bakterien thatsächlich wirksam sind, nicht diesen, sondern den von ihnen erzeugten chemischen Producten die eigentliche Eitererregung zuzuschreiben ist. Wenn man von den künstlich durch Terpenthinöl- oder Ammoniakinjektionen hervorgebrachten Phlegmonen absieht, so würde für die in dem subcutanen Fettgewebe entstehenden Eiterungen der Satz gelten, dass zuerst die chemischen Spaltungsproducte der Eiterkokken (*Staphylococcus aureus*, *albus*, *Streptococcus*) die Gewebe vorbereiten und die Eiterung einleiten müssen, und dass erst dann die Kokken selbst zum Wachsen kommen, und nun die begonnene Eiterung durch

¹⁾ P. Grawitz und W. de Bary, Ueber die Ursachen der subcutanen Entzündung und Eiterung. S. 67.

Bildung neuer Spaltungsproducte fortsetzen können. Einige Versuche, welche wir mit dem *Micr. prodigosus* angestellt hatten, thun ferner dar, dass dieser, bei eitrigen Entzündungen bisher noch nicht als wuchernd angetroffene Spaltpilz ebenfalls chemische Producte liefert, welche an und für sich im Stande sind, thierische Gewebe in Entzündung und Eiterbildung zu versetzen, und ich kann heute hinzufügen, dass ich seitdem noch mehrere Stäbchen und Kokken angetroffen habe, deren übelriechende Fäulnissproducte eine heftige eitrige Reaction der Gewebe nach sich ziehen. Es würde sich vielleicht verlohnen, durch eine systematische Untersuchung zahlreicher Bakterien-species festzustellen, welchen unter ihnen diese Wirkung zukäme, vielleicht liesse sich dies Verhalten auch als Unterscheidungsmerkmal ähnlicher Arten verwerthen; allein da die Qualität und Menge der Ptomaine von mannichfachen Bedingungen des Nährbodens, der Temperatur, der Dauer der Cultur u. s. w. abhängig ist, so ist es unzweifelhaft von noch grösserem Werth, zunächst die bisher rein dargestellten Ptomaine in systematischer Folge rein und verdünnt auf ihre gewebstreizenden Eigenschaften hin zu prüfen.

Eine Untersuchung nach dieser Richtung wurde mir dadurch ermöglicht, dass mir Herr Prof. L. Brieger, veranlasst durch die oben citirten Mittheilungen, von einem durch ihn rein dargestellten Ptomain, dem Cadaverin, eine gewisse Menge zu Untersuchungszwecken anbot. Für diese Freundlichkeit bin ich um so mehr dankbar, als das Cadaverin nicht zu der giftig wirkenden Gruppe gehört, welche Brieger als Toxine benannt hat, sondern zu den nicht giftigen Cadaveralkaloiden, über deren krankheitsregende Fähigkeiten bisher überhaupt noch keine genaueren Beobachtungen vorliegen¹⁾. Ich erhielt von dieser Substanz eine relativ grosse Menge von 2,29 g, sie stellt eine farblose Flüssigkeit dar, welche nach Anweisung des Entdeckers in dem Gläschen luftdicht verschlossen werden muss, da sie aus

¹⁾ In einer Mittheilung über Jodoform und Acetylen, in No. 20 der Deutschen med. Wochenschr. 1887, deutet Behring an, dass er selbst und Scheuerlen mit diesem Ptomain gearbeitet haben; wie mir Herr Brieger schreibt, hat er zu diesen Versuchen ein reines Präparat zur Verfügung gestellt, indessen ist meines Wissens über das Ergebniss seither eine Publication nicht erschienen.

der Luft begierig Kohlensäure aufnimmt; beim Oeffnen riecht sie unangenehm nach Sperma oder etwas älterem Aufguss von Champignon-Abfällen. Nach Brieger¹⁾ und der neuesten Untersuchung von Ladenburg²⁾ hat das Cadaverin die Formel:



und ist identisch mit dem Pentamethylendiamin, welches Ladenburg durch Behandlung von Trimethylencyanür in heisser alkoholischer Lösung mittelst Natrium auf synthetischem Wege hergestellt hat. Es mischt sich in jedem Verhältniss mit Wasser, und giebt noch bei Verdünnung von 1 : 100 intensive Blaufärbung von Lackmuspapier.

Bei Anordnung der Versuche bin ich auf demselben Wege vorgegangen, welcher uns bei den Versuchen über die Acria zum Ziele geführt hat, d. h. ich stellte zunächst die Frage, ob das Cadaverin die Eiterkokken tödtet, oder ob es ihr Wachsthum hemmt, oder sich indifferent gegen sie verhält. In dieser Beziehung zeigte sich zunächst, dass das reine unverdünnte Präparat keine Bakterien enthält, dass es also bei der Herstellung keimfreier Lösungen genügt, frisch gekochtes destillirtes Wasser in eine sterilisirte Pravaz'sche Spritze aufzuziehen, und alsdann ebenfalls durch Ansaugen die gewünschte Menge des reinen Cadaverins hinzuzubringen. Verdünnungen von $2\frac{1}{2}$ pCt. und 5 pCt. wurden im Reagensglase mit reichlicher Menge von Staph. aur. aus üppiger Agar-Agar-Reincultur gemischt, und hiervon nach 1 Stunde, nach 2—6—24 Stunden mehrere Tropfen auf Gelatine-röhrchen übertragen. Dabei ergab sich, dass keine der Culturen zum Auskeimen gelangte, während in den Controlgläsern die Gelatine durch die Kokken derselben Original-Kultur in 5 Tagen zur Hälfte verflüssigt war, und den gelblichen Bodensatz des Rosenbach'schen goldfarbenen Traubenkokkus zeigte. Das Cadaverin tödtet demnach in Verdünnungen von $2\frac{1}{2}$ pCt. aufwärts die Kokken schon nach einstündiger Einwirkung vollständig. Wenn ich der flüssigen Gelatine von einer 10procentigen Lösung einige Tropfen zusetzte, sie hiermit gründ-

¹⁾ L. Brieger, Untersuchungen über Ptomaine. Berlin 1886. Zeitschr. für physiol. Chemie. Bd. VII. S. 274. Verhandl. der physiol. Ges. Berlin 1882.

²⁾ Ladenburg, Ber. d. deutsch. chem. Ges. Juli 1887.

lich mischte, und nach dem Erstarren durch Einstich *Staph. aureus* übertrug, so kam es entweder überhaupt nicht zum Auskeimen einer sichtbaren Cultur, oder die kümmerlichen Anfänge gingen sehr bald wieder zu Grunde, bevor eine Verflüssigung entstanden war. Auf einem Agar-Agar-Röhrchen, in welchem ein ganzer Tropfen Cadaverinlösung 1:1 mit reichlichen Keimen des *Staph. aur.* vermennt auf die Nährfläche ausgebreitet wurde, bildete sich eine weissliche Trübung in der ganzen oberflächlichen Schicht des Nährbodens, die freie Fläche bedeckte sich im Brütoven mit nadelförmigen Krystallen, keine einzige Colonie kam zum Vorschein. Als nach 3 Tagen von der reichlichen Aussaat eine Probe auf normale Gelatine übergeimpft wurde, so blieb diese steril. Es genügen also schon ausserordentlich geringe Zusätze von Cadaverin zur Nährgelatine, um das Wachsen der Kokken zu verzögern oder ganz zu verhindern.

Das Cadaverin gehört also zu jenen Fäulnissalkaloiden, welche schon in äusserst dünner Diffusion ein Nährsubstrat, auf welchem sie vorhanden sind, für andere Bakterien ungeniessbar machen, ein Verhalten, welches offenbar einer ganzen Anzahl anderer Spaltungsproducte z. B. dem Ammoniak ebenfalls zukommt. Herr V. Babes¹⁾ hat vor etwa 2 Jahren im Berliner pathologischen Institut zahlreiche Culturen auf Agar-Agar angelegt, aus welchen sich ergab, dass von dem Impfstrich der einen Art erst in einer gewissen Entfernung wieder der Impfstrich einer andern Art zum Auskeimen gelangte, eine Beobachtung, welche er natürlich auf die Diffusion gewisser chemischer Substanzen beziehen musste, wenngleich diese nicht genau zu ermitteln waren. Für dieses exclusive Verhalten einer Bakterien-cultur gegen eine andere, in der Nähe wachsende oder in die Nähe ausgesäte Species hat kürzlich Garrè in einem Vortrage des ärztlichen Centralvereins in Basel²⁾ die Bezeichnung als Antagonismus vorgeschlagen, und ein Verfahren angegeben, nach

¹⁾ In seinem Werke: Cornil und Babes, *Les bactéries et leur rôle dans l'anatomie et l'histologie pathologiques des maladies infectieuses*, 2. Aufl. Paris; suche ich vergebens nach ausführlicherem Bericht über diese in hohem Grade bemerkenswerthen Beobachtungen.

²⁾ C. Garrè, *Correspbl. für Schweizer Aerzte*. Jahrg. XVII.

welchem sich auf Gelatine, und für verflüssigende Bakterien auf alkalisirtem Leim der Grad dieses Antagonismus ermitteln lässt. Unter den specieller aufgeführten Beispielen findet sich, dass ein gewöhnlicher Fäulnissbacillus (*Bac. fluorescens putidus*), welcher übrigens nach Flügge Trimethylamin bilden soll, ein Antagonist des *Staph. aureus* ist, und ich möchte dieser Beobachtung hinzufügen, dass ebenso alle Cadaverinbildner als Antagonisten der Eiterkokken aufzufassen sind. Den etwas weitgehenden Nutzenwendungen, welche Garrè aus diesen an sich vielleicht aussichtsvollen Vorstudien für die Lehre der Immunität und Impfung herleitet, möchte ich einstweilen noch nicht folgen, denn die hier weiter mitzutheilenden Untersuchungen werden bald zeigen, dass das Cadaverin trotz seines Antagonismus zum *Staph. aureus* schon an und für sich ein eitererregendes Ptomain ist, welches der Eiterkokken und ihrer besonderen Ptomaine zu seiner Wirkung überhaupt garnicht erst benöthigt.

Bei subcutaner Injection keimfreier Cadaverinlösungen beobachtet man je nach der Menge und Concentration der Flüssigkeit entweder Aetzwirkung oder Entzündung mit Ausgang in Eiterung oder entzündliches Oedem mit später erfolgender Resorption und einfacher Heilung. Bei Hunden, Kaninchen, Meerschweinchen und Ratten genügten von einer 50procentigen Lösung schon 2 Tropfen, um die Haut an der Stelle der Einspritzung ganz sicher in einen blauen, nach einigen Tagen schwarzen trockenen Aetzschorf zu verwandeln. Von einer 10procentigen Lösung verursachte die Injection von 1 ccm beim Hunde Aetzung, 0,5 ccm genügten, um beim Meerschweinchen die Haut zu verschorfen, dieselbe Menge führte bei weissen Ratten unmittelbar nach der Injection zur Blaufärbung der Haut, am nächsten Tage waren die Schorfe schon losgestossen. Mit einer Lösung von 5 pCt. erzielte ich bei einem grossen Hunde Aetzung durch 4 ccm, welche schon nach 24 Stunden bemerkbar wurde, während bei demselben Hund an einer zweiten Injectionstelle, an welcher nur $2\frac{1}{2}$ ccm eingespritzt waren, die Nekrose erst am vierten Tage sichtbar wurde. Ein anderer Hund bekam Nekrose nach 2,6 ccm derselben Lösung bereits am folgenden Tage. Bei einem ganz jungen Hund wurde an 4 Stellen zugleich und zwar 0,3—0,5

—1,0—2,0 ccm einer Lösung von 5 : 100 injicirt; an den beiden ersten Stellen entstanden am ersten Tage schwappende Beulen mit weichem, fast fluctuirenden Inhalt, in weiteren 24 Stunden Abscesse mit kleiner centraler Nekrose der Haut; an den beiden letzten Stellen folgte sofort heftige derbe Infiltration, nach einem Tage grössere Nekrose der Haut und des subcutanen Fettgewebes, aus welcher sich beim Einschneiden am 2. Tage ein paar Tropfen klarer Oedemflüssigkeit entleerten ¹⁾.

Zum Hervorbringen von Eiterung eigneten sich Ratten und Mäuse durchaus nicht, da bei ihnen die dünne Haut allzu leicht verschorft wurde. Auch bei Meerschweinchen und Kaninchen habe ich keine reinen Resultate erhalten, da entweder Aetzwirkung oder bei zu schwachen Lösungen einfache Resorption erfolgte. Bei Hunden entstand Eiterung nach 0,3 und 0,5 ccm einer Cadaverinlösung von 5 pCt., nach 0,2 einer solchen von 50 pCt., nach 1 ccm von 8 pCt. meist schon am dritten Tage bemerkbar. Einen einwandfreien Versuch aus dieser Gruppe theile ich im Protocoll mit:

28. April 1887. Mitteltrosser schwarzer Hund erhält an einer geschornen, rasirten und sorgfältig gereinigten Hautstelle mit sterilisirter Spritze 1 ccm Cadaverinlösung von 8 pCt. injicirt. Am nächsten Tage war wenig zu bemerken, nur geringe Schwellung in der Tiefe fühlbar. Bis zum 1. Mai war diese etwas zurückgegangen, so dass es den Anschein hatte, als wenn einfache Resorption eintreten würde. Am 3. Mai war dennoch ein Abscess entstanden, die Haut über demselben leicht livide, nicht nekrotisch. Mittelst einer Probepunction wurde Eiter entleert, welcher an Deckglaspräparaten weder durch Färbung mit Fuchsin noch mit dem Gram'schen Verfahren irgendwelche Bakterien erkennen liess, und in dicken Tropfen auf Agar-Agar-Röhrchen übertragen im Brütoven keinen einzigen Keim aufgehen liess.

Bei den anderen Fällen war der Verlauf der gleiche, es entstand zuerst Schwellung mit Schmerzhaftigkeit, nach 2 Tagen ging die Schwellung etwas zurück, die Schmerzen auf Druck waren verschwunden, am dritten Tage fühlte man Fluctuation, und nun entstand auf der Höhe der geschwollenen Stelle eine livide Hautfärbung mit nachfolgender Nekrose. Hierdurch wurde

¹⁾ Diese heftige Aetzwirkung ist von einer gewissen Bedeutung auch für die schweren Darmreizungen beim Cholera typhoid, nachdem Brieger das Cadaverin unter den Spaltungsproducten der Kommabacillen gefunden hat.

nun die Reinheit der Versuche sofort getrübt, denn je länger mit der Incision gezögert wurde, um so reichlicher wanderten Bakterien durch die nekrotische Decke des Abscesses hindurch, und verursachten dieselbe Schwierigkeit in der Deutung, welche in der früheren Arbeit bei Erörterung der Ammoniak-Einspritzungen erwähnt worden ist. Ich fand übrigens regelmässig grosse dicke Bacillen, ähnlich den Heubacillen, in einem Falle sehr wenige, in einem anderen in grosser Menge, und trotzdem blieben die hiermit geimpften Agar-Agar-Röhrchen steril. Die Bacillen gediehen in Gelatine-Impfstichen nur in der Tiefe in kümmerlichen Colonien, und schienen zu den unter Luftabschluss lebenden Arten zu gehören. Dass sie allein nicht etwa die Eitererreger waren, geht daraus hervor, dass der Eiter mit diesen Bacillen bei anderen Hunden injicirt ohne weiteres resorbirt wurde, und dass an den verätzten Stellen, an welchen die Cadaverinlösung zu stark gewirkt hatte, keine Eiterung erfolgte, obwohl die Bakterien auch hier durch die mortificirte Decke eindringen konnten.

Wenn man etwa annehmen wollte, dass die Bacillen oder deren Sporen sogleich mit der Cadaverinlösung injicirt worden, von der starken Lösung aber abgetödtet seien, so spricht dagegen, dass die noch schwächeren Lösungen von 1 pCt. und 0,5 pCt. sowohl von Hunden als von Kaninchen in Menge bis zu 1 ccm resorbirt worden sind, ohne dass mehr als ein weiches Oedem im Fettpolster zur Ausbildung kam. Die Wirkung war also jedesmal proportional der Menge und Concentration des Cadaverins.

Zur Ergänzung habe ich nun, gewissermaassen um die Probe auf das Exempel zu machen, absichtlich der Cadaverinlösung Eiterkokken zugesetzt. Sofern die Lösung nur 0,5 oder 1,0 pCt. betrug, so wurden die Kokken sammt der Lösung einfach resorbirt.

Bei den stärkeren Lösungen von 5—10 pCt. wurden sehr leicht die Eiterkokken getödtet, bevor die entzündliche Exsudation in die Gewebe eine genügende weitere Verdünnung herbeiführen konnte. In diesen Fällen entstand Eiterung, oberflächliche Nekrose über dem Abscess, beim Einschneiden entleerte sich Eiter — aber in diesem Eiter fanden sich nur die vorhin erwähnten grösseren Bacillen, in einer grossen Zahl von Agar-Agar-

Culturen, welche wochenlang beobachtet wurden, ging nichts von dem eingespritzten *Staph. aureus* auf.

In einer dritten Gruppe von Fällen schloss sich an die Injection von Cadaverinlösung mit *Staph. aureus* oder *Streptococcus* (bei Hunden, Kaninchen, Meerschweinchen) eine heftige Phlegmone in der Umgebung an, mit Senkung des Eiters, Hautnekrose und bei diesen Fällen enthielt der Eiter neben verschiedenartigen andern auch die eingeführten Kokken. Daraus folgt, dass das Cadaverin die Gewebe in eitrige Entzündung versetzen kann, und dass in dem Falle, dass lebende Eiterkokken daselbst vorhanden sind, diese die Eiterung steigern und in die Nachbarschaft ausbreiten können. Ein Vergleich mit den chemischen Substanzen, welche in der Eingangs angezogenen Mittheilung abgehandelt worden sind, lehrt, dass die lokale Wirkung des Cadaverins am meisten derjenigen des Ammoniaks ähnlich ist. Eine Allgemeinwirkung ist bei den kleinen Quantitäten — die grösste Gabe bei einem grossen Hunde betrug drei Decigramm auf 3 Injectionsstellen vertheilt — niemals hervorgetreten¹⁾.

Von praktischer Bedeutung ist es, dass das Cadaverin, ein Fäulnisproduct von gewöhnlichem Vorkommen, wenn es in die Gewebe gelangt, Entzündung und Eiterung bedingen kann, denn es beweist, dass die ältere Anschauung in der Chirurgie, nach welcher die Fäulnis der Wundsecrete die Wundkrankheiten hervorrufen sollte, ihre Berechtigung auch jetzt noch behält, nachdem sich gezeigt hat, dass die weitere Ausbreitung der phlegmonösen, erysipelatösen, emphysematösen Entzündungen durch specifische Bakterien vermittelt wird.

¹⁾ Ich habe im Ganzen 22 Versuche an Hunden, 8 an Kaninchen, 3 an Meerschweinchen, 6 an Ratten angestellt; trotz der kleinen Zahl halte ich die gemachten Angaben doch für sicher, da die Analogie mit den Ammoniakwirkungen sehr bald hervortrat, und den Weg vorzeichnete, ohne dass ich zu Vorversuchen etwas von dem Untersuchungsmaterial zu opfern brauchte.