

VII.

Beruht die eitrige Schmelzung der Gewebe auf verhinderter Fibringerinnung?

Experimentelle Untersuchung aus dem pathologischen Institut
zu Greifswald.

Von Dr. Erich Peiper,

Privatdocenten und Assistenten der medicinischen Poliklinik.

Die Untersuchungen über die Entstehung der eitrigen Entzündung haben sich in den beiden letzten Decennien wesentlich in zwei Richtungen bewegt. Die eine derselben hat die Herkunft der Eiterkörperchen auf dem Wege der mikroskopischen Beobachtung, die andere die Ursachen des Eiterungsprozesses auf experimentellem Wege verfolgt. Der Weg der physiologisch-chemischen Untersuchung ist dabei kaum versuchsweise betreten worden. Ueber den Vorgang, welchen die ältere Medicin als Colliquativ, eitrige Schmelzung und Verflüssigung, bezeichnet, sind wir nicht nennenswerth klarer geworden, wie unsere Vorfahren.

Das was man Eiterserum nennt, stammt zum Theil direct aus dem Blute, zum Theil enthält es Abscheidungsproducte der Gewebszellen (Mucin und ähnliche Körper, welche im Blute nicht in gleicher Beschaffenheit vorgebildet sind), zum Theil enthält es die Leiber zerfallener und aufgelöster zelliger Elemente selbst.

In einer Anzahl von Specialarbeiten ist in neuerer Zeit der Ausdruck „Peptonisirung“ gebraucht worden, ohne dass es eigentlich recht ersichtlich ist, auf welche thatsächliche Beobachtungen er begründet ist.

Wahrscheinlich liegt der Gedanke zu Grunde, dass aus einer festen Eiweiss- oder geronnenen Fibrinmasse durch einen der Verdauung ähnlichen Vorgang, durch Fermentwirkung, die festen Albuminate in Pepton d. h. lösliche Substanzen überge-

führt werden. Am bestimmtesten findet sich diese Vorstellung ausgesprochen bei Weigert, welcher in der Gerinnungsverhinderung bezw. in der Wiederverflüssigung vorher geronnener Blutbestandtheile den wesentlichen und eigenartigen Gegensatz der Eiterung zu anderen Entzündungen erblickt. Er sagt: „Bis vor wenigen Jahren und auch heute noch vielfach besteht die Meinung, dass die Eiterung nichts wäre als eine quantitativ gesteigerte Entzündung. Wenn recht viel Entzündungszellen aufträten, so hätte man eben eine Eiterung zu erwarten. Diese Auffassung ist aber nicht richtig. Sehr reichliche Auswanderung findet zwar bei der Eiterung statt, weil diese nur bei hohen Graden der Entzündung auftritt. Aber eine reichliche Auswanderung findet sich auch bei fibrinösen Entzündungen, und doch bildet sich da kein Eiter, obgleich hier oft genug mehr Leukocyten an die Oberfläche treten dürften, als bei Eiterung einer gewöhnlichen granulirenden Wunde. Zur Eiterung gehört eben noch etwas Anderes. Es ist dabei nothwendig, dass die Bildung von Fibrin gehindert oder herabgesetzt, bezw. das schon vor dem Eintritt der Eiterung vorhandene Fibrin wieder gelöst wird. . . . Die zur Eiterung führenden Agentien haben daher irgend einen die Fibrinbildung hindernden Einfluss, der gleichzeitig eine ächte Coagulationsnekrose der Leukocyten, bezw. eine Umwandlung derselben zu derben kernlosen Schollen hindert¹⁾.“

Diese Hypothese hat eine Stütze gefunden durch eine Mittheilung von Scheuerlen, in welcher dieser die Ergebnisse von Grawitz und de Bary über die eitererregende Wirkung der bakterienfreien Ptomaine bestätigt und seine mit den Angaben von Grawitz übereinstimmenden Versuchsergebnisse über Eiterung durch Cadaverin bekannt giebt. Das Verfahren in den beiden unabhängig von einander angestellten und gleichzeitig publicirten Untersuchungen war ein verschiedenes.

Grawitz und de Bary²⁾ legten dar, dass eine Anzahl chemischer Substanzen rein und ohne alle Mitwirkung von Bakterien bei Hunden Eiterung erzeugen können und dass bei sub-

¹⁾ Eulenburg's Realencyklopädie. Bd. VI. S. 347.

²⁾ Dieses Archiv. 1887. Bd. 108.

cutanen Entzündungen, bei welchen Bakterien thatsächlich wirksam sind, nicht diesen, sondern den von ihnen erzeugten chemischen Producten die eigentliche Eitererregung zuzuschreiben ist. Die Spaltungsproducte der Eiterkokken scheinen nach jenen Untersuchungen die Gewebe vorbereiten und die Eiterung einleiten zu müssen. Es hat den Anschein, dass erst dann die Kokken selbst zum Wachsen gelangen und die begonnene Entzündung durch Bildung neuer Spaltungsproducte bis zur Eiterung fortsetzen können. Durch weitere Beobachtungen stellte Grawitz¹⁾ fest, dass die Spaltungsproducte mehrerer Mikroorganismen, welche im Uebrigen in keiner directen Beziehung zu der eitrigen Entzündung stehen, im Stande sind, thierische Gewebe in Entzündung und Eiterbildung zu versetzen. Grawitz hatte Gelegenheit, ein nicht giftiges Cadaveralkaloid, das Cadaverin Brieger's, in systematischer Folge rein und verdünnt auf seine gewebereizenden Eigenschaften zu prüfen. Schon in Verdünnungen von $2\frac{1}{2}$ pCt. aufwärts tödtete es nach einstündiger Einwirkung die Kokken vollständig. Des Weiteren ergab sich, dass bei Hunden Eiterung meist schon am dritten Tage hervorgerufen werden konnte durch subcutane Injection — selbstverständlich unter Beachtung der subtilsten Cautelen — von 0,3 und 0,5 ccm einer 5 procentigen Lösung. Ratten, Mäuse, Meer-schweinchen und Kaninchen eigneten sich zu diesen Untersuchungen nicht, da Aetzwirkung eintrat und die dünne Haut allzu leicht verschorfte; bei schwachen Lösungen erfolgte einfache Resorption.

Scheuerlen²⁾ vertritt die Ansicht, dass chemische Reizmittel keine Eiterbildung hervorrufen, sondern dass nur Mikroorganismen Eiterung erzeugen können — und zwar mittelst ihrer chemischen Eigenschaften, durch welche sie in den ergriffenen Geweben Entzündung bzw. Eiterung bewirken. Um hierfür den Beweis zu erbringen, untersuchte Scheuerlen die Spaltungs- und Umsetzungsproducte, welche eine Reihe von Bakterien aus den organischen Geweben und Flüssigkeiten erzeugen. Er führte seine Versuche in der Weise aus, dass er

¹⁾ Dieses Archiv. 1887. Bd. 110.

²⁾ Arbeiten aus der chirurgischen Klinik der Universität Berlin. III. Theil.

die zu prüfenden Flüssigkeiten in spindelförmige Glasröhren von 1 ccm Inhalt füllte und dieselben auf aseptischem Wege subcutan zur Einheilung brachte. Nach Verlauf mehrerer Wochen brach er subcutan die beiden Spitzen ab, und liess so die eingeschlossene Flüssigkeit in Wirksamkeit treten. Eingedickte, sterilisirte und filtrirte Faulflüssigkeit aus Kaninchenblut, sterilisirter Staphylokokkus-Aufguss und Lösungen von Cadaverin und Pudrescin (Brieger) wurden bei Kaninchen subcutan in Glasröhren eingeführt und nach Verheilung durch Zerbrechen der Röhren zur Wirkung gebracht. Es ergab sich, dass die von einer feinen Bindegewebsmasse umschlossenen Glasspindeln auf beiden Seiten von einer gelblich-weissen, dickbreiigen, 3—4 mm dicken Substanz verstopft waren, welche die Reste der nunmehr etwas getrübbten Extractflüssigkeit in der Mitte des Röhrchens vollständig absperreten. Nirgends im umliegenden Gewebe, nur innerhalb der Röhrchen, fand sich diese Masse. Dieselbe bestand aus reinem Eiter, dessen Zellkernfärbung misslang. Es fehlte also dieser Eiterung völlig der progressive Charakter im Gegensatz zu der durch Mikroorganismen herbeigeführten Eiterung.

Die von Weigert ausgesprochene Vermuthung, dass das eitrige Exsudat, entgegen der Entstehung des fibrinösen, durch ein gerinnungshemmendes Moment bedingt sei, veranlasste nunmehr Scheuerlen, den Einfluss seiner vier zuvor verwandten Substanzen auf Kaninchenblut festzustellen. In eclatanter Weise stellte sich bei diesen Versuchen heraus, dass jene Lösungen die Gerinnung des frisch aus der Ader entleerten Blutes verhinderten, während dasselbe bei Zusatz einer gleichen Menge physiologischer Kochsalzlösung sehr leicht gerann, — „ein sehr interessantes und wichtiges Resultat“, wie es Weigert¹⁾ gelegentlich eines Referates über die Scheuerlen'sche Arbeit bezeichnet.

Im Folgenden habe ich mir nun die Aufgabe gestellt, zu ermitteln, ob diese Deutung zutreffend ist. Darüber, dass die Angaben von Scheuerlen betreffs der gerinnungshemmenden Eigenschaft des Cadaverins richtig sind, kann kein Zweifel ob-

¹⁾ Fortschritte der Medicin. 1887. S. 763.

walten, denn das Cadaverin stimmt in seiner Reaction und Wirkung so durchaus mit dem Ammoniak überein (Grawitz), dass man annehmen darf, dass ihm auch bei dem Vorgange der Fibrinabscheidung dieselben Eigenschaften zukommen werden, welche dem Ammoniak und allen Alkalien erfahrungsgemäss eigen sind (vergl. Landois, Lehrbuch der Physiologie, II. Aufl. S. 51). Es fragt sich nur, ob diese Eigenschaft irgend eine ausschlaggebende Bedeutung für den Vorgang der eitrigen Schmelzung besitzt. Dagegen spricht a priori der Umstand, dass das Cadaverin, wie alle Alkalien, die Gerinnung des Blutes um so sicherer aufhebt, je concentrirter es ist. Wenn also der gerinnungshemmende Einfluss das Entscheidende für die Eiterbildung wäre, so müsste das Cadaverin, wie andere verwandte Verbindungen, um so sicherer Eiterung erzeugen, je concentrirter es auf die Gewebe einwirkt. Dies ist nach den Untersuchungen von Scheuerlen nicht zu entscheiden, nach den Befunden von Grawitz aber mit Sicherheit abzulehnen, da diese gerinnungshemmenden Substanzen nur bei einer ganz bestimmten Concentration Eiterung hervorrufen, während sie trotz ihrer Gerinnungshemmung bei schwachen Lösungen [1 ccm von 1- und 0,5procentigen Lösungen) einfach resorbirt werden, bei starken Lösungen (2 Tropfen einer 50procentigen Lösung, 1 ccm einer 10procentigen, 4 ccm einer 5procentigen Lösung) Aetzung ohne Eiterung verursachen.

Bei meinen eigenen Untersuchungen bin ich davon ausgegangen, dass nicht die Spaltungsproducte der Eiterkokken, dass nicht das Cadaverin oder Fäulnißproducte allein eitererregende Wirkung besitzen, sondern dass chemische Substanzen, welche mit dem Ammoniak gar keine Verwandtschaft besitzen, wie das Oleum Terebinthinae, Argentum nitricum, Quecksilber¹⁾ und Digitoxin²⁾ die gleiche Entzündungsform hervorbringen können.

¹⁾ Rosenbach und Kreibohm erzeugten durch Injection von Quecksilber bei Hunden Eiterung ohne Mikroorganismen. v. Langenbeck's Archiv Bd. 37. S. 737.

²⁾ Vor Kurzem hat Kaufmann bei Hunden die eitererregende Wirkung des Digitoxins erwiesen. Schon nach Injection von $\frac{1}{10}$ mg Digitoxin trat Eiterung bei völliger Abwesenheit von Mikroorganismen ein. Archiv für experim. Pathologie. Bd. XXV. H. 5 u. 6. Wir selbst sahen nach

Es muss sich daher fragen: wirken alle diese Substanzen, welche subcutan injicirt bei Hunden Eiterung hervorrufen können, gerinnungshemmend auf Hundeblut ein?

Die Versuche wurden in der Weise ausgeführt, dass die zu prüfende Substanz in ein kurzes Reagenzglas gebracht und dieses direct an die blossgelegte und geöffnete Vena jugularis des Versuchstieres gehalten wurde. In jedem Gläschen wurden circa 1—2 ccm Blut aufgefangen, das Blut durch vorsichtiges Neigen des Glases möglichst innig mit dem chemischen Reagens vermischt.

1 Tropfen Terpenthinöl genügte, um 2 ccm Blut, ja auch die doppelte Menge, fast momentan zu einem dicken, ziemlich festen Blutklumpen gerinnen zu lassen. Es schien daher zweckmässig, das Terpenthinöl in stärkerer Verdünnung auf das Blut einwirken zu lassen, zumal es in den Geweben kaum in so erheblicher Concentration mit dem Blute in Verbindung tritt. Zu diesem Behufe wurden 20 Tropfen Oleum Terebinthinae mit 0,5 Gummi arabicum und 4 g Aqua destillata zu einer feinen Emulsion verrieben. Von dieser Emulsion kamen nun in 6 Reagenzgläser verschieden grosse Mengen, welche zum Theil noch mit Wasser verdünnt wurden. Die Reagenzgläser I—VI enthielten:

I.	II.	III.	IV.	V.	VI.
1 Tropfen	1 Tropfen	2 Tropfen	4 Tropfen	6 Tropfen	10 Tropfen
Emulsion	Emulsion	Emulsion	Emulsion	Emulsion	Emulsion
= 0,2 Tropfen	+ 1 ccm	= 0,4 Tropfen	+ 1 ccm	+ 1 ccm	+ 1 ccm
Ol. Terebinthinae.	Aqua destillata.	Ol. Terebinthinae.	Aqua destillata.	Aqua destillata.	Aqua destillata.

Sobald das Blut in die Gläser eintrat, erfolgte fast momentan eine völlige Gerinnung. Controlversuche, bei denen Hundeblut mit Lösungen von 0,5 Gummi arabicum : 5 Aqua destillata gemengt wurden, ergaben eine viel langsamere Gerinnung des Blutes, als bei den früheren Versuchen.

Auch Lösungen von Argentum nitricum erwiesen sich mit Hundeblut vermischt gerinnungsbefördernd. Selbst bei sehr er-

Injection von 2 Spritzen Digitoxin (à 1 mg) mit 1 Spritze einer 5procentigen Carbollösung bei einem Hunde Eiterung entstehen. Der Eiter war völlig steril.

heblichen Verdünnungen trat eine schnelle Blutgerinnung ein. Die Reagenzgläser enthielten:

I.	II.	III.	IV.
1 Tropfen einer 2procentigen Lösung.	1 Tropfen einer 2procentigen Lösung + 1 ccm Aqua destillata.	2 Tropfen einer 2procentigen Lösung.	2 Tropfen einer 2procentigen Lösung + 1 ccm Aqua destillata.

In sämmtlichen Reagenzgläsern erfolgte sehr rasch die völlige Gerinnung des eingeflossenen Blutes.

Weitere Versuche mit Quecksilber ergaben dasselbe Resultat, ebenso auch mit Lösungen von Digitoxin¹⁾. Wurde hingegen Hundeblut mit den von Grawitz benutzten Lösungen von Liquor Ammonii caustici 1:5 und 2:8, und zwar nur mit 1 bis 2 Tropfen dieser Lösungen, zusammengebracht, so erfolgte keine Gerinnung. Das Gemenge nahm alsbald eine kirschrothe Farbe an und wurde lackfarben.

Sämmtliche vorstehenden Versuche wurden auch mit Menschenblut angestellt. Das Resultat war das gleiche.

Von den bisher als Eitererreger bekannten chemischen Substanzen erweist sich die Mehrzahl derselben als gerinnungsbefördernd.

Vom Terpenthinöl ist bekannt, dass zahlreiche Untersucher weder mit kleinen noch mit grossen Mengen, weder mit aseptischem Verfahren, noch mit Bakterienzusatz bei Kaninchen und Meerschweinchen Eiterung erzielt haben, während dasselbe Mittel bei Hunden nach Grawitz und de Bary bei richtiger Menge von circa 1 ccm aufwärts regelmässig grosse Phlegmonen und Senkungsabscesse bedingt. Auch beim Menschen und beim Pferd entstehen nach Injection von Terpenthinöl Eiterungen. Es müsste sich daher das Terpenthinöl gegen Kaninchen- und Meerschweinchenblut total verschieden verhalten als gegen Hunde-, Pferde- und Menschenblut; das erstere müsste gerinnen, das letztere in seiner Gerinnung gehemmt werden.

Zur Entscheidung dieser Frage habe ich Kaninchen- und Meerschweinchenblut mit Terpenthinöl, Lösungen von Argentum

¹⁾ Es wurden hierzu 2–10 Tropfen der von Kaufmann angewandten Lösung benutzt: 3 cg Digitoxin in 12 ccm Alkohol mit Zusatz von 18 ccm einer 6procentigen Carbollösung.

nitricum, Quecksilber und Digitoxin in den verschiedensten Concentrationen, wie in der obigen Versuchsreihe, vermengt und diesen Versuchen nochmals die mit Hundeblut gegenüber gestellt. In Bezug auf die Schnelligkeit und Vollständigkeit in der Gerinnung der verschiedenen Blutarten liess sich auch nicht der geringste Unterschied erkennen.

Die eitrige Schmelzung geht daher vor sich ganz unabhängig von einer Fibrinauflösung und kann selbst durch solche Substanzen bedingt werden, welche wegen ihrer styptischen Wirkung längst bekannt sind. Es handelt sich nicht um ein Ferment, welches eine der Verdauung ähnliche peptonisirende Wirkung hat, sondern um eine irritirende Wirkung, durch welche die Zellenvermehrung im Bindegewebe und den Capillaren, sowie die Auswanderung von Leukocyten und die Exsudation von Blutbestandtheilen einen solchen Grad erreicht, dass die Bildung fester Intercellulärsubstanz nicht mit ihr gleichen Schritt halten kann.
