

- et les tumeurs. *Journ. de l'anat. et de la phys. norm. et pathol. de l'homme et des animaux*, 1878.
9. **Billroth**, Beiträge zur pathologischen Histologie. III. Beobachtungen über die feinere Struktur pathologisch veränderter Lymphdrüsen. 1858.
  10. **v. Bergmann**, E., Erkrankungen der Lymphdrüsen. *Handb. d. Kinderkrankh.*, Bd. VI, Heft 1.
  11. **Ribbert**, Über die Anwendung der von **Mallory** für das Zentralnervensystem empfohlenen Farblösung auf andere Gewebe. *Zentralbl. f. allg. Path. u. path. Anat.*, Bd. VII, 1896.
  12. **Stöhr**, Ph., Lehrbuch der Histologie. 1898.
  13. **Brüchanow**, N., Über die **Bumpusche** Schnittserienmethode. *Prag. med. Wochenschr.*, 1899, Nr. 1.
  14. **Ribbert**, Über Regeneration und Entzündung von Lymphdrüsen. *Zieglers Beitr. z. path. Anat.*, VI. Bd.
  15. **Brücke**, Über die Chylusgefäße und die Resorption des Chylus. *Denkschr. d. Kais. Akad. d. Wiss. Math. naturw. Klasse*, 6. Bd., Wien.
  16. **Engel**, Bau und Entwicklung der Lymphdrüsen. *Vierteljahrsschr. f. prakt. Heilk.*, 1850, Bd. 2.
  17. **Teichmann**, L., Das Saugadersystem vom anatomischen Standpunkte bearbeitet. Leipzig 1861.
  18. **Orth**, Untersuchungen über Lymphdrüsenentwicklung. *Diss. Bonn* 1870.
  19. **Baumgarten**, Tuberkel und Tuberkulose. *Zeitschr. f. klin. Med.*, IX, X.
  20. **Notnagel**, Über Anpassungen und Ausgleichungen bei pathologischen Zuständen. *Zeitschr. f. klin. Med.*, X, XI, XV, 1886, 1889.

---

## XX.

### **Zur Bedeutung des proteolytischen Leukozyten-fermentes für die pathologische Physiologie (Resorption, Autolyse, Fieber, Änderung der Gerinnungstendenz des Blutes).**

(Aus der Infektionsabteilung des Rudolf Virchow-Krankenhauses zu Berlin.)

Von

Privatdozent Dr. Georg Jochmann.

Nachdem wir durch eine einfache Methode<sup>1)</sup> in die Lage versetzt waren, die proteolytische Fermentwirkung der multinukleären neutrophilen Leukozyten genauer studieren zu können, lag es mir

<sup>1)</sup> Müller und Jochmann, *Münchener Med. Wochenschr.* 1906, Nr. 26.

daran, die Beziehungen dieses eiweiß-lösenden Fermentes zur pathologischen Physiologie etwas näher kennen zu lernen. Da zu diesem Zwecke u. a. auch die Einwirkung des Fermentes auf den Tierkörper zu prüfen war, so wurde zunächst der Versuch gemacht, es in reiner Lösung darzustellen, was in einigermaßen zufriedenstellender Weise auch gelang. Ich habe darüber an anderer Stelle mit Lockemann zusammen näheres mitgeteilt.

Müller hat kürzlich im Deutsch. Arch. für klin. Med. zusammenfassend über unsere Methode und die bis dahin damit erzielten Ergebnisse berichtet und dabei auch fünf Arbeiten referiert, die ich teils mit ihm, teils mit Ziegler zusammen publizierte. Es bedarf daher hier nur einiger kurzer einleitender Bemerkungen.

Die Methode des Nachweises der Fermentwirkungen besteht bekanntlich darin, daß die heterolytische Eigenschaft des Fermentes benutzt wird, um durch ihre Einwirkung auf die Oberfläche von erstarrtem Blutserum die eiweiß-verdauende Fähigkeit zu veranschaulichen. Bringt man also kleinste Quanten des zu untersuchenden Materials auf die Oberfläche von Serumplatten und setzt sie 24 Stunden einer Temperatur von 55° aus, so gibt sich die proteolytische Wirksamkeit durch Dellenbildung zu erkennen (Müller - Jochmann).

Durch Anwendung dieses Verfahrens gelangten wir zu einer Reihe von Feststellungen, die für die Pathologie von Bedeutung sind und von denen hier im wesentlichen nur zu erwähnen ist, was für die Physiologie pathologischer Geschehnisse Interesse bietet.

Unter pathologischen Verhältnissen tritt das Ferment überall dort in Wirksamkeit, wo eine größere Leukozytenansammlung stattfindet, also in erster Linie bei Entzündungen und Eiterungen. So sehen wir, daß die Lymphdrüsen, die normalerweise wegen des Fermentmangels der Lymphozyten keine Verdauungskraft entfalten, sofort verdauende Wirkung zeigen, sobald Entzündungsprozesse darin Platz greifen. So verdauen entzündlich geschwollene Lymphdrüsen bei sekundären Kokkeninfektionen im Verlaufe von Scharlach, Diphtherie, Masern usw. zum Teil recht lebhaft die Serumplatte.

Anders ist es dagegen mit den rein tuberkulösen Lymphdrüsen-erkrankungen. Bleibt hier die Affektion ohne Mischninfektion, so tritt auch hier ebenso wie beim tuberkulösen Eiter, keine Verdauungswirkung auf. Treten Streptokokken oder andere Eitererreger hinzu, so kommt es auch hier zur Zuwanderung multinuklearer Leukozyten und damit zur Fermentwirkung.

Interessant ist auch das Verhalten der Lymphdrüsen bei der myelogenen Leukämie. Hier konnte ich mit Ziegler zusammen feststellen, daß der Grad der myeloiden Umwandlung einer Lymphdrüse, der durch mikroskopische Untersuchung bei Schnittpräparaten erwiesen war, parallel geht mit dem Grade der Verdauungskraft, den die Drüsen besitzen. Wenn keine oder nur spärliche myelozytäre Zellen vorhanden waren blieb die Verdauungswirkung aus. Bei partieller myeloider Umwandlung trat die Verdauung nur in mäßiger Intensität ein, und bei totaler Umwandlung waren die durch die Lymphdrüsen erzeugten Verdauungsscheinungen ebenso stark wie die des Knochenmarks.

Wir konnten dieses Verhalten an frischen unter unserer Behandlung zur Autopsie gekommenen Fällen beobachten, aber auch an einer Reihe von älteren, schon vor Jahren gewonnenen Präparaten, da das Ferment gegen Formalin und Alkohol eine bemerkenswerte Resistenz besitzt.

Die Schwellung der Lymphdrüsen bei der lymphatischen Leukämie sowie bei der Hodgkin'schen Krankheit ist naturgemäß nicht von Fermentwirkung begleitet.

Unter den pathologischen Sekreten enthält die größte Menge des Fermentes der Kokkeneiter. Jeder Tropfen davon ruft eine Dellenbildung auf der Serumplatte hervor, ja selbst bei Verdünnung des reinen Eiters mit physiologischer Kochsalzlösung bis zum 700fachen ist häufig noch deutliche Verdauungswirkung zu erkennen. Das Eiterserum, das beim Zentrifugieren sich oberhalb der Leukozyten absetzt, enthält ebenfalls viel Ferment, weil hier das ursprünglich vorhandene Antiferment des Blutserums abgesättigt ist durch die überwiegende Menge des Fermentes. Die Rolle, die das Ferment bei Eiterungen spielt, besteht wohl hauptsächlich darin, die zerfallenen Leukozyten und nekrotischen Gewebsträger zu verflüssigen und zur Resorption vorzubereiten. Ferner hat es die durch die bakterizide Kraft der Leukozyten abgetöteten Bakterien zu verdauen. Eine weitere, dem Ferment zufallende Tätigkeit ist die Arrosion und schnelle Einschmelzung der Gewebe, die wir bei ausgedehnten Eiterungen, Phlegmonen, großen Abszessen, ferner bei Empyema necessitatis usw. beobachten. Der Vorgang wird dabei in der Regel so verlaufen, daß das dem Eiter benachbarte Gewebe zunächst einer Nekrose verfällt infolge der überhaupt zur Eiter-

ung führenden Faktoren, mögen sie toxischer oder bakterieller Natur sein, und daß dann erst das abgestorbene Gewebe den heterolytischen Kräften des Ferments erliegt. Gesundes, gut vom Blut durchströmtes Gewebe dürfte, wegen seines Antifermen- gehaltens, sehr lange diesen Verdauungskräften widerstehen.

Die durch die verschiedenen Kokken verursachten Eiterarten verhalten sich bezüglich ihres Fermentgehaltes annähernd gleich. Auch Aktinomyzeseiter zeigt lebhafte Verdauung, wie ich jüngst in einem Fall beobachten konnte.

Ein wichtiger Unterschied besteht jedoch in dem Verhalten tuberkulösen Eiters zu anderen Eitersorten. Wie ich mit Mü l l e r zusammen gezeigt habe, und wie Ko l a c z e k und Mü l l e r bestätigen konnten, entbehrt rein tuberkulöser Eiter des Ferment- gehaltens völlig, so daß wir diesen Unterschied geradezu als differentialdiagnostisch wertvoll bezeichnen konnten, und zur Unterscheidung der Herkunft verschiedenartigen Eiters empfohlen haben. Die Bedeutung dieses Verfahrens bedarf freilich insofern der Einschränkung, als wir sagen müssen, daß der negative Ausfall der Untersuchung auf der Serumplatte wohl mit Sicherheit beweist, daß es sich um einen tuberkulösen Prozeß handelt, während positiver Ausfall sowohl von Kokkeneiter hervorgerufen wird, als auch von solchen tuberkulösen Eiterungen, die mit Mischinfektion einhergehen oder die bereits mit Jodoformglyzerin oder ähnlichem behandelt sind. Es stellte sich nämlich heraus, daß Eiter aus tuberkulösen kalten Abszessen so lange der Verdauungskraft ent- behrte, als der Prozeß noch unbehandelt war. Wurde Jodoform- glyzerin eingespritzt, so zeigte der danach entnommene Eiter alsbald Fermentwirkung. Dieses Verhalten erklärt sich sehr ein- fach dadurch, daß im reinen tuberkulösen Eiter die Lymphozyten überwiegen und die multinukleären Leukozyten ganz in den Hinter- grund treten, während durch die Jodoformglyzerinbehandlung ein starker Reiz auf die Gewebe ausgeübt wird, der zu einer Herbeiführung reichlicher Mengen von multinukleären Leukozyten führt, so daß nun eine ausgiebige Fermentbildung eintreten kann.

Diese Beobachtung deckt sich mit Anschauungen, die H e i l e schon früher auf Grund seiner experimentellen Untersuchungen ausgesprochen hat. Bei Mischinfektionen tuberkulöser Prozesse mit Eitererregern treten ebenfalls reichlich multinukleäre Leuko-

zyten auf, so daß es auch hier zur Fermentwirkung kommt. Wir fanden daher auch in tuberkulösen Fisteln meist verdauenden Eiter, weil hier die Kommunikation mit der Außenwelt fast stets Mischinfektion bedingt. Differentialdiagnostisch wichtig ist der Unterschied besonders bei Empyemen und Gelenkeiterungen oder dgl., weil hier geschlossene Höhlen vorliegen, wo eine Mischinfektion nicht so häufig aufzutreten pflegt.

Die Tatsache, daß wir bei tuberkulösen Gelenkeiterungen durch Jodoformglyzerinbehandlung gute Erfolge erzielen, oder mit anderen Worten, die Beobachtung, daß wir in diesen des Fermentes entbehrenden eiterigen Gelenkprozessen erst in dem Moment eine Resorption anbahnen, wo wir Leukozyten hineinlocken und damit Ferment zuführen, gibt uns einen Fingerzeig für die Bedeutung des Fermentes bei der Resorption von Entzündungsprodukten überhaupt.

#### Bedeutung für die Resorption.

Wir müssen wohl annehmen, daß das Ferment überall dort im Körper seinen Zweck erfüllt, Eiweiß zur Verdauung und damit zur schnelleren Resorption zu bringen, wo abgestorbenes Gewebe vorhanden ist, und wo sich Fibrin als Ausscheidungsprodukt von Entzündungen gebildet hat.

Daß es bei der Lösung von Pneumonien die Fibrinmassen zur Verflüssigung bringt und abbaut, hatte schon F r i e d r i c h Mü l l e r erkannt. Wir müssen uns dabei vorstellen, daß im Stadium der grauen Hepatisation eine größere Menge Leukozyten zerfällt, wobei das entstehende Ferment sowohl die Reste der zerfallenen Fermentträger spaltet, wie auch das vorhandene Fibrin. Die Tatsache, daß die normale Umgebung nicht durch dasselbe Ferment angegriffen wird, hat darin seinen Grund, daß dieselbe fortwährend von antifermenhaltigem Blut durchspült wird, so daß sie gegen die Verdauung geschützt ist.

Ein Spiegelbild von den fermentativen Vorgängen in der Lunge erhalten wir durch die Betrachtung des Fermentgehaltes von Auswurf, Blut und Harn im Verlaufe der croupösen Pneumonie. B i t t o r f hat unter Verwendung unserer Methode diese Verhältnisse untersucht und gefunden, daß der Auswurf im Beginn der typisch verlaufenden Erkrankung trotz seines reichen Gehaltes

an Leukozyten keine verdauende Wirkung auf der Löffler-Platte entfaltet, wie das von anderem gleich leukozytenhaltigem Auswurf von uns nachgewiesen worden war. Hier vermag das dem rostfarbenen Auswurf beigemischte Serum so stark zu hemmen, daß alles freiwerdende Leukozytenferment abgesättigt werden kann. Mit Beginn der Lösung tritt dann auch im Sputum reichliches Ferment auf, entsprechend der Vermehrung desselben in den Alveolen. Die Menge des in das Blut eintretenden Fermentes hat Bittorf dadurch zu bestimmen versucht, daß er nach unserer Methode den Antifermenengehalt des Blutes feststellte, um daraus auf die Menge des Fermentes zu schließen. Er fand dabei, daß bei typisch verlaufenden Fällen im Anfang der Lösung die tiefste Senkung des Hemmungsgehaltes vorhanden war, entsprechend der vermehrten Fermentmenge, und späterhin bisweilen eine reaktive Antifermenvermehrung sich einstellte.

Diesen Verhältnissen entsprechend zeigt sich auch bei der Untersuchung des Harns ein Übergang von tryptischem Ferment. Der Urin vermag nach Bittorf zur Zeit der Lösung der Pneumonie Fibrin vollkommen aufzulösen, während er vorher höchstens in Spuren solche Eigenschaften besitzt.

Weiterhin spielt das Ferment vermöge seiner fibrinlösenden Eigenschaft aller Wahrscheinlichkeit nach eine Rolle bei der Resorption eiweißreicher Exsudate, die mit ausgedehnten Fibrinbildung einhergehen, serofibrinösen Gelenkergüssen, Pleuritiden usw. Es ist in diesem Zusammenhang von Interesse, zu erwähnen, daß Umbre bei der Autolyse von Exsudaten Albumosen, Leuzin und Tyrosin (dagegen kein Pepton) nachwies und zeigte, daß nach dem Entfernen dieser Flüssigkeiten aus dem Körper unter der Einwirkung eines Fermentes eine Aufspaltung der Eiweißsubstanzen sich vollzieht unter Bildung von relativ großen Mengen von Ammoniak. Daß in vielen Fällen dieses Ferment das Leukozytenferment sein dürfte, und daß solche Aufspaltungen auch *in vivo* bei der Resorption vor sich gehen mögen, ist um so wahrscheinlicher, als dieses ja selbst aus Eiweiß Leuzin und Tyrosin zu spalten vermag. Dem Einwande, daß in solchen Exsudaten meist freies Antifermen nachgewiesen werden kann, ist damit zu begegnen, daß die Resorption von den Wänden der serösen Höhle ihren Ausgang nimmt, wobei durch die Zuwanderung größerer Mengen

von Leukozyten an zirkumskripten Stellen größere Fermentmengen produziert werden, so daß eine lokale Absättigung des Anti-fermentes erfolgen und eine Verdauung des anliegenden Fibrins stattfinden kann. Zum Teil werden die Leukozyten vermutlich auch auf dem Umwege der Phagozytose viel Fibrin aufnehmen und intrazellulär verdauen.

Daß überhaupt überall, wo es sich um Resorption von Zelltrümmern handelt, nach Wunden, Quetschungen u. dgl. das proteolytische Leukozytenferment eine große Rolle spielt, ist von vornherein klar. Ob dabei die größere Menge von Zelltrümmern erst durch Phagozytose aufgenommen wird, um weggeschleppt und dann teils intrazellulär, teils nach Zerfall der Zellen verdaut zu werden, oder ob nicht ein großer Teil schon durch das an Ort und Stelle infolge des Leukozytenzerfalls freiwerdende Ferment aufgespalten und zur Resorption geführt wird, ist schwer zu entscheiden. Ich meine jedoch, daß die letztgenannte Form der Verdauung etwas mehr Beachtung als bisher verdient.

Die Tatsache, daß dort, wo nekrotische Gewebsteile lange unverändert bleiben, wie bei Lungeninfarkten und ischämischen Infarkten anderer Organe das Fernbleiben der fermenttragenden Leukozyten die Schuld an der mangelnden Resorption ist, erkannte bereits F. Müller. Solche Teile schrumpfen dann allmählich und werden vom Bindegewebe ersetzt, wenn sie nicht durch die Fermente einwandernder Bakterien aufgelöst werden.

Im Zusammenhang mit der Resorption kann hier noch einer weiteren Rolle des Leukozytenfermentes gedacht werden, die für die Pathologie von Interesse ist; ich meine seine Bedeutung für das Zustandekommen der Peptonurie. Überall dort, wo Leukozyten zerfallen und Ferment frei wird, werden Eiweißstoffe in Albumosen übergeführt, die ins Blut und in den Harn übergehen können.

Ausschließlich auf die Wirkung des Fermentes zurückzuführen ist die *pyogene* Form der Peptonurie bei eitriger Pleuritis, Bronchobrennorrhöe, Lungenabszessen, Knochenmarkiteerungen usw. Die Größe der Peptonausscheidung beim Empyem betrug nach Maxner in einem Fall 0,66 % des Harns oder 4,96 g in der Tagesmenge. In einem Falle von Peritonitis suppurativa fand derselbe Autor 0,33—0,74 %. Bei der croupösen Pneumonie

finden sich ebenfalls entsprechend der starken Leukozytenwirkung im Lösungsstadium größere Mengen Albumosen im Harn (bisweilen über 4 g in der Tagesmenge nach Maxner). Bei der myelogenen Leukämie, wo man besonders viel Albumosen im Harn erwarten sollte, wurde sie seltener gefunden; doch berichtet Köttnitz und E. Robatschek über positive Untersuchungsergebnisse. Vermutlich findet bei der Leukämie nur schubweise eine größere Zerstörung von Leukozyten statt, so daß nicht beständig Albumosen zur Ausscheidung kommen.

#### Bedeutung des Fermentes für die Autolyse.

Durch die Arbeiten Salzkowsky und seiner Schule wissen wir, daß fast alle Organe, wenn man sie unter aseptischen oder antiseptischen Kautelen (Toluolzusatz oder dgl.) im Brütschrank hält, einer regressiven Metamorphose verfallen, wobei die Eiweißstoffe in weitgehendster Weise gespalten werden und Leuzin, Tyrosin, reduzierende Zucker usw. namentlich aber Ammoniak gebildet werden. Man nimmt an, daß für diese Eiweißspaltung besondere, jedem Organ eigentümliche Fermente vorhanden sind, die sogar eine gewisse Spezifität besitzen. So zeigte Jacobiz. B., daß autolysierter Lebersaft die Eiweißsubstanzen des Lungengewebes nicht anzugreifen vermag.

Von einer Bedeutung des proteolytischen Fermentes für die Autolyse zu sprechen, ist eigentlich eine Ungenauigkeit, da streng genommen ja eigentlich nur die Verdauung der Leukozyten selbst durch ihr eigenes Ferment die Bezeichnung der Autolyse verdient. Aber schon bei der Autolyse von Kokkeneiter sehen wir, daß das Ferment nicht nur die eigenen Wirte, die multinukleären Leukozyten verdaut, sondern auch die Lymphozyten, die Fibrinflocken und die roten Blutkörperchen, die dem Eiter beigemischt sind. Die Selbstverdauung des Eiters unter dem Einfluß des Fermentes geschieht unter Bildung von Leuzin, Tyrosin, Xanthin, Hypoxanthin, Guanin und Ammoniak.

Wie wichtig das Ferment für die Eiterautolyse ist, zeigt der Umstand, daß der des Fermentes ermangelnde tuberkulöse Eiter so gut wie gar keine Selbstverdauung besitzt, während frischer Kokkeneiter, wenn man ihn bei 55° im Reagenzglas ohne jeden Zusatz stehen läßt, sich mehr und mehr verflüssigt, wobei die Eiterzellen verschwinden. Es sammelt sich bei den aus einem kalten Abszeß stammenden Proben tuberkulösen Eiters nach 24 Stunden über einem reichlichen, weißgelblichen und krümeligen Bodensatz

eine klare durchsichtige, gelatinös erstarrende Masse an, die zur Eintrocknung neigt. Tuberkulöser Käse zeigt dementsprechend so gut wie gar keine Autolyse.

Auch für die Autolyse des Blutes spielt das Leukozytenferment eine bis vor kurzem noch nicht bekannte Rolle. Indem Erben nach unserem Vorgange zur Autolyse höhere Temperaturen verwandte ( $50^{\circ}$ ) konnte er nach dreitägiger Bebrütung des normalen Menschenblutes durch Ammonsulfat aussalzbare biurete Eiweißspaltungsprodukte, Albumosen, dagegen kein Pepton nachweisen. Damit war die Autoproteolyse des normalen Blutes erwiesen.

Auch Pfeiffer kam auf chemischem Wege zur Bestätigung unsrer Versuche über die Anwesenheit eines eiweißspaltenden Fermentes in den neutrophilen polymorphkernigen Leukozyten und fand, daß je größer die Zahl dieser Leukozyten in der Volumeneinheit Blut ist, desto ausgiebiger die Bildung inkoagulablen Stickstoffs verläuft. Deshalb ist sie am kleinsten im normalen Blute, größer im leukozytotischen, am größten im leukämischen Blute.

Genauer untersucht war schon länger die Autolyse des Blutes bei der myelogenen Leukämie, wobei unter dem Einfluß des hier sehr reichlich vorhandenen Fermentes sich Albumosen, Tryptophan, Ammoniak, Amidosäuren und Eiweißbasen bilden (Schumm).

Auch die Selbstverdauung des Knochenmarks und der Milz wird durch dasselbe Ferment bewirkt. Wie sehr die Autolyse dieser Organe durch die Menge des vorhandenen Fermentes beeinflußt bzw. beschleunigt wird, zeigt der Vergleich zwischen der Autolyse normaler und leukämischer Milz. Schumm hatte bereits gezeigt, daß in der leukämischen Milz innerhalb vier Wochen eine umfangreichere Spaltung stattfindet als in der normalen Milz innerhalb acht Wochen, da bei der ersten in einer seiner Autolyseuntersuchungen nur noch  $\frac{1}{10}$ , bei der letzteren dagegen  $\frac{1}{4}$  vom Gesamtstickstoff infolge von unverdauten Substanzen vorhanden war.

Setzt man, wie ich das neuerdings in einer großen Reihe von Fällen getan habe, die Milz bei  $55^{\circ}$  ohne jeden Zusatz der Selbstverdauung aus, so kann man beobachten, wie fabelhaft schnell das Ferment die Auflösung des Organes bewirkt und um wieviel schneller Milzen von myelogener Leukämie verdaut werden als normale oder von anderen Krankheiten herrührende. Über kinds-

kopfgroße harte, leukämische Milzen sind nach 20 stündigem Aufenthalt im Brütschrank bei 55° vollkommen aufgelöst und in eine dunkelrote Flüssigkeit verwandelt, auf der nur der bindegewebige Überzug des Organs schwimmt. Das Autolysat zeigt dabei starke proteolytische Wirksamkeit auf der Serumplatte. Bei normalen Milzen dauert die Verflüssigung etwas länger, doch ist sie nach 30—40 Stunden auch stets vollendet. Ließ ich dann das Autolysat, das bei der benutzten hohen Temperatur (55°) meist steril ist, gut verschlossen einige Tage bei Zimmertemperatur stehen, so konnte ich reichlich Tyrosin, Leuzin und Ammoniak darin nachweisen, und zwar ebenso im Autolysat der normalen Milz wie in dem der leukämischen.

Mit besonderer Geschwindigkeit wurden bei meinen Versuchen auch die Milzen mit akuter Hyperplasie bei den verschiedenen Formen von Sepsis verflüssigt. Ein gewisser Grad von Weichheit und Zerfließlichkeit der Pulpa gehört bei solchen septischen Milzen ja zum charakteristischen Sektionsbefund. Man spricht von pulposer Milz, und es liegt nahe, für diese weiche Beschaffenheit die Wirkung der in solchen Milzen angesammelten multinukleären Leukozyten verantwortlich zu machen. Soll das geschehen, so muß zuerst erklärt werden, warum die Milz bei myelogener Leukämie trotz ihres großen Gehaltes an Fermentträgern und einer bei 50° so rapid einsetzenden Autolyse bei der Autopsie meist von derber Konsistenz ist, im Gegensatz zur zerfließlichen, septischen Milz. Der Grund scheint mir darin zu liegen, daß bei der Milz von Sepsisfällen die zahllosen, meist darin nachweisbaren Eitererreger Streptokokken und Staphylokokken, eine Schädigung der Leukozyten herbeigeführt haben, die sich durch Verfettung und Zerfall der Zellen auch mikroskopisch deutlich nachweisen läßt. Auf diese Weise wird eine relativ große Menge von Ferment frei, die schon gegen Ende des Lebens ihre verdauende Wirksamkeit entfaltet und bald nach dem Tode, wenn sich das Ferment der übrigen abgestorbenen Leukozyten nun hinzu addiert, die Pulpa immer weicher und zerfließlicher werden läßt. Daß übrigens auch vergleichende Untersuchungen der Eiweißspaltungsprodukte in den Autolysaten leukämischer Milzen einerseits und akut hyperplastischer, septischer Milzen andererseits ein Bild von ihrer annähernden gleich schnellen Autolyse gibt, lehrte ein Befund von Schumm,

der bei der achttägigen Autolyse einer Milz in einem Fall von eitriger Peritonitis (nach Perityphlitis) annähernd dieselbe Menge nicht koagulierter Stickstoffsubstanzen fand, wie bei einer leukämischen Milz.

Die oben erörterte Tatsache, daß auch normales Blut Autolyse zeigt infolge der Tätigkeit des Leukozytenfermentes macht es wahrscheinlich, daß das Ferment auch bei der Autolyse der stark durchbluteten Organe, wenn auch nicht in erster Reihe, beteiligt ist. Es war, um diese Annahme zu bekräftigen, notwendig zu erweisen, daß die von J a c o b i angenommene Spezifität der autolytischen Fermente für das proteolytische Leukozytenferment nicht zutrifft, daß es vielmehr imstande ist, die verschiedensten Organe durch Heterolyse anzugreifen.

Daß der Eiter, also die Leukozyten, imstande sind, verschiedene Organe zur Auflösung zu bringen, zeigte Fr. Mü l l e r. Von einem Stückchen Lunge, das mit Eiter versetzt war, blieb nach ein- bis zweitägigem Stehen im Brütschrank fast nur das elastische Gewebe und etwas Bindegewebe übrig. Muskelfasern wurden vom Eiter unter Verlust der Querstreifung stark verändert. Selbst Gehirnsubstanz erlitt zwar keine Erweichung, aber Erscheinungen einer bedeutenderen chemischen Veränderung. Ich machte ganz ähnliche Versuche mit d e r r e i n h e r g e s t e l l t e n F e r m e n t l ö s u n g , die ich möglichst wenig verdünnte, um recht wirksame, verdauende Kräfte zu erzielen. Dabei zeigte sich, daß Lungenstückchen nach einigen Tagen Bebrütung bei 55° in wirksamer Fermentlösung Veränderungen ganz derselben Art zeigten, wie das Fr. Mü l l e r als durch Eiter hervorgerufen, beschrieben hatte, und daß Muskelstückchen fast völlig verdaut waren.

Weitere Versuche zeigten, daß auch Organstückchen (Lunge, Herz, Leber, Milz), die vorher im Wasserbade  $\frac{1}{2}$  Stunde auf 70° erhitzt waren, um die in ihnen enthaltenen eigenen autolytischen Fermente abzutöten und deren Wirkung auszuschalten, von der Fermentlösung stark verändert wurden, wobei sich nach einigen Tagen Ammoniak nachweisen ließ.

Es konnte also dadurch gezeigt werden, daß das Leukozytenferment die verschiedensten Organe anzugreifen und zu verdauen vermag, also bei der Autolyse der meisten Organe eine nicht unbedeutliche Rolle spielen dürfte.

Das proteolytische Leukozytenferment in  
seinen Beziehungen zum Fieber.

Weiterhin war es nötig, der Frage näher zu treten, ob vielleicht irgendwelche Beziehungen zwischen dem Ferment und dem Fieber bestehen. Der Gedanke, daß die Resorption größerer Mengen dieses Fermentes zu Temperatursteigerungen Anlaß geben kann, lag um so näher, als ja die verschiedensten Fermente, wenn sie in die Blutbahn gebracht werden, bei Menschen sowohl wie bei Tieren Fieber zu erzeugen vermögen.

Am bekanntesten ist diese Tatsache von Fibrinferment, das in geringen Mengen eingespritzt bei Hunden, Kaninchen und Meerschweinchen starke Temperaturerhebungen verursacht. Aus den Arbeiten von Köhler, Edelberg u. a. wissen wir, daß überall dort, wo Gelegenheit zur Entstehung dieses Fermentes in der Blutbahn gegeben ist, Fieber aufzutreten pflegt, so z. B. bei der Transfusion artfremden Blutes, das die Blutkörperchen der anderen Spezies löst, bei der Einspritzung defibrinierten fermenthaltigen Blutes, ja sogar nach der Einspritzung großer Wassermengen (mehr als 10 ecm), das an sich schon Blutkörperchen lösen und so zur Fermententwicklung Anlaß geben kann. Aber auch andere Fermente in ihren mehr oder weniger reinen Lösungen vermögen bei Tieren und bei Menschen Fieber zu erzeugen. Mendelsohn erzeugte bei Hunden Fieber durch Pepsin, wobei der Blutdruck stark gesteigert wurde. Hildebrandt konnte durch subkutane Injektion von Invertin, Myrosin, Diastase, Emulsin, Chymosin bei Kaninchen Temperaturerhöhungen hervorrufen. Die Steigerung betrug durchschnittlich 2 C (bis 41° etwa). Sie begann meist 1½ Stunden nach der Injektion, erreichte nach 4—6 Stunden ihr Maximum, erhöhte sich auf dieser Höhe meist einige Tage lang und sank oft am Tage vor dem Tode unter die Höhe der Anfangstemperatur; bei intravenöser Injektion stieg die Temperatur schneller. Konnte man mit Fermi eventuell einwenden, daß die Mittel Hildebrandts, die er zur Sterilität verwandt hatte, nicht ganz die Möglichkeit ausschalteten, daß das Fieber durch Mikroorganismen verursacht gewesen war, so bestätigte Kionka Hildebrandts Resultate mit einwandsfreien, sterilen Fermentlösungen. Krehl untersuchte Pepsin,

Lab, Diastase, Invertin, Papajotin auf ihre fiebererregenden Wirkungen und fand, ebenso wie Gottlieb, die merkwürdige Erscheinung, daß diese Enzyme in frischem Zustande sowohl wie auch gekocht Fieber erzeugten.

Da das Leukozytenferment ein tryptisches Ferment ist, so sind von besonderem Interesse für die vorliegende Frage die Angaben über die Erzeugung von Fieber durch Trypsin. Ott und Colmar sahen wiederholt bei Kaninchen nach Injektion von Trypsin hohe Temperatursteigerungen. Auch Gottlieb injizierte Trypsin bei Kaninchen und sah bei 7 ccm sehr wirksamer Lösung die Temperatur von 39 bis 40,2° steigen, bei derselben Lösung im gekochten Zustande (6 ccm) von 38,9 bis 40,3°. Bergmann und Angerer konnten durch subkutane Injektion von Pankreatin bei Kaninchen Fieber erzeugen.

Nach diesen Versuchen war es recht wahrscheinlich, daß auch das Leukozytenferment fiebererregende Eigenschaften besitzen würde. Sobald es mir daher gelungen war, eine wirksame Fermentlösung herzustellen, machte ich mich daran, ihren Einfluß auf die Eigenwärme von Tieren zu studieren. Dabei ist nun gleich vorauszuschicken, was alle Autoren, die über künstliche Erzeugung von Fieber bei Tieren arbeiteten, als Übelstand empfunden haben, daß nämlich die Schwankungen der Eigenwärme der gebräuchlichen Tiere, Hund, Meerschweinchen und Kaninchen, auch in der Norm sehr große sind. Es war also notwendig, die Tiere erst einige Tage zu beobachten und als Fieber nur dann eine Steigerung anzusehen, wenn der Anstieg über die höchste Spurze der normalen Temperatur mindestens  $\frac{1}{2}$ ° hinausging und namentlich, worauf Krehl aufmerksam machte, wenn die Steigerung in Gestalt eines steilen Anstieges erfolgte.

Die normale Temperatur beträgt bei Kaninchen 38,3—39,9° (Krehl), bei meinen Versuchen 37,2—39,8°. Ich wiederholte zunächst, um ein Bild von künstlich erzeugtem Fieber zu bekommen, die schon früher angestellten und oben erwähnten Versuche, durch Pankreatin Temperatursteigerungen hervorzurufen. Es wurde dazu ein Präparat von Riedel verwendet, das in Form eines grauen Pulvers in den Handel kommt, welches in den verschiedensten Verdünnungen eingespritzt wurde. Die Einspritzung erfolgte teils subkutan, teils intravenös. Mehr als 3 ccm Flüssigkeit wurden in der Regel nicht injiziert, weil nach den Erfahrungen von Hildebrandt Flüssigkeitsmengen von 10 ccm an bei Kaninchen bereits die Temperatur zu steigern vermögen. Auch

die Verwendung von destilliertem Wasser zur Aufschwemmung der Präparate wurde vermieden, weil nach Bergmann schon bei 5 ccm destilliertem Wasser Kaninchen mit Temperaturerhöhungen reagieren. Ferner wurde darauf gesehen, nur ungebrauchte Tiere zu den Versuchen zu verwenden, da nach Krehl und Mathes die Tiere viel leichter mit Fieber reagieren, wenn sie bereits eine eiweißhaltige Flüssigkeit eingespritzt bekommen haben. Die Sterilität der Lösungen wurde durch den Zusatz von Chloroform oder in einigen Fällen von Borsäure gewahrt. Gelegentlich wurden vor der Injektion noch Sterilitätsprüfungen vorgenommen, um alle Täuschungen auszuschalten. Im folgenden werden die Versuchsprotokolle kurz wiedergegeben:

#### V e r s u c h s p r o t o k o l l e.

##### 1. Kaninchen silbergrau, groß.

12 h. Temp. 38,6,

intravenöse Injektion von 0,3 g Leukozyten-Ferment in 3 ccm phys. Kochsalzlösung;

2 h. Temp. 40,6 8 h. Temp. 39,1

6 h. „ 41,6 10 h. „ 38,9.

##### 2. Kaninchen braun, mittelgroß.

2 h. Temp. 38,6,

intravenöse Injektion von 0,3 g Leukozyten-Ferment in 3 ccm phys. Kochsalzlösung;

4 h. Temp. 40,1 6 h. Temp. 39,2.

##### 3. Kaninchen schwarz, mittelgroß.

2 h. Temp. 39,0,

intravenöse Injektion von 2 ccm 10 prozentiger Leukozyten-Fermentlösung;

3 h. Temp. 40,6 7 h. Temp. 39,8

5 h. „ 40,0.

##### 4. Kaninchen schwarzweiß, groß.

1,30 h. Temp. 38,9,

intravenöse Injektion von 2 ccm 25 prozentiger Leukozyten-Fermentlösung;

2 h. Temp. 40,6.

Das Tier abortiert.

4 h. Temp. 40,6 6 h. Temp. 38,9.

##### 5. Kaninchen grau, groß.

1 h. Temp. 38,0,

subkutane Injektion von 5 ccm Leukozyten-Fermentlösung.

3 h. Temp. 41,6 7 h. Temp. 40,0

5 h. „ 41,5.

##### 6. Kaninchen weiß, langhaarig.

2 h. Temp. 38,1,

intravenöse Injektion von 2½ ccm sehr starker Leukozyten-Fermentlösung;

3 h. Temp. 40,9 7 h. Temp. 39,8

5 h. „ 40,9.

7. Kaninchen weiß, glatt.  
 1 h. Temp. 38,2,  
 intravenöse Injektion von 7 ccm starker Leukozyten-Fermentlösung;  
 3 h. Temp. 41,0                    7 h. Temp. 39,8  
 5 h.    „    40,9.
8. Kaninchen weiß.  
 2 h. Temp. 38,0,  
 intravenöse Injektion von 3 ccm  $\frac{1}{4}$  Std. auf 80° erhitze Leukozyten-Fermentlösung;  
 3 h. Temp. 40,9                    6 h. Temp. 40,0  
 5 h.    „    40,1.
9. Kaninchen braun.  
 2 h. Temp. 38,2,  
 intravenöse Injektion von 3 ccm  $\frac{1}{2}$  Std. auf 90° erhitze Leukozyten-Fermentlösung;  
 3 h. Temp. 40,8                    7 h. Temp. 38,5.
10. Kaninchen braun.  
 1 h. Temp. 38,5,  
 subkutane Injektion von 3 ccm 15 prozentiger Pankreatinlösung;  
 3 h. Temp. 40,1                    7 h. Temp. 40,0  
 5 h.    „    40,2.
11. Kaninchen grau.  
 2 h. Temp. 38,4,  
 intravenöse Injektion von 3 ccm einer 5 prozentigen Pankreatinlösung;  
 3 h. Temp. 41,4                    5 h. Temp. 40,0.
12. Kaninchen schwarz.  
 2 h. Temp. 38,1,  
 subkutane Injektion von 3 ccm 15 prozentiger Pankreatinlösung.  
 6 h. Temp. 41,8.

Es stellte sich also heraus, daß die intravenöse Injektion von 2—3 ccm etwa 10 prozentiger Leukozytenfermentlösung ebenso wie die Einverleibung von Pankreatinlösungen bei Kaninchen Fieber verursacht, das schon nach einer Stunde zu beobachten ist, bisweilen bis zum Ablauf von zwei Stunden noch etwas steigt, um dann wieder zu fallen. Die subkutane Injektion bringt dasselbe Ergebnis. Die temperaturerhöhende Wirksamkeit zeigt sich in gleicher Weise, ob man die Lösung frisch, d. h. im Besitze ihrer stark verdauenden Kräfte einspritzt oder aber ob man sie vorher  $\frac{1}{4}$  Stunde bei 80—90° im Wasserbade erhitzt und sie ihrer proteolytischen Kräfte beraubt. Es geht daraus hervor, daß die erzeugten Fieberwirkungen nicht allein durch die verdauenden Kräfte, sondern auch durch die Eiweißsubstanzen, aus denen das Ferment besteht, bedingt ist.

Wenn wir nun die am Tier gewonnenen Ergebnisse auf die Pathologie des Menschen übertragen und annehmen, daß auch hier durch das freiwerdende Leukozytenferment Fieber entstehen kann, so erhebt sich die Frage, welche Fieberbewegungen im besonderen damit erklärt werden können.

A priori müssen wir annehmen, daß überall dort, wo sich größere Fermentmengen entwickeln, also dort, wo Leukozyten in größerer Menge zerfallen, Temperatursteigerung hervorgerufen werden kann. Hier drängt sich zunächst der Vergleich zwischen den kalten tuberkulösen Eiterungen und denjenigen auf, die durch andersartige Eitererreger bedingt sind. Der reine tuberkulöse Abszeß verursacht in der Regel kein Fieber, weil hier die Beteiligung der multinukleären Leukozyten ganz in den Hintergrund tritt. Das stimmt mit der Tatsache überein, daß Eiter aus rein tuberkulösen kalten Abszessen keine verdauende Wirkung auf der Serumplatte ausübt. Sobald aber Leukozyten in den Abszeß in größeren Mengen hineinkommen, also z. B. nach einer Einspritzung von Jodoformglyzerin, zeigen sich Fieberbewegungen, weil das sich entwickelnde Ferment, das zur Beförderung der Resorption zweckdienlich ist, auch gleichzeitig Fieber hervorruft.

Auch die Mischinfektion mit anderen Eitererreger veranlaßt die Zuwanderung multinuklearer Leukozyten in dem tuberkulösen Prozeß und verursacht dabei Fieberbewegungen, an deren Zustandekommen nun aber gleich mehrere Faktoren mitwirken, die Eitererreger, das Ferment und vermutlich auch die Resorption der eiweißspaltenden Produkte.

Ich glaube, daß bei allen Eiterungen, bei denen Leukozyten die Hauptrolle spielen, das Leukozytenferment an der Entstehung des Fiebers neben den Eitererreger einen nicht unbeträchtlichen Anteil hat, und zwar denke ich mir die Wirkungsweise des Leukozytenfermentes dabei teils direkt teils indirekt.

Die direkte Wirkung ist bedingt durch die Aufnahme des Fermentes selbst in die Blutbahn, die dann ebenso wie beim Tierversuch, eine Wärmesteigerung nach sich zieht. Die indirekte Wirkung ist bedingt durch die Aufnahme von Stoffwechselprodukten, die durch die Tätigkeit des Fermentes entstehen. Aus Untersuchungen, die ich an anderer Stelle<sup>1)</sup> publizierte, wissen wir, daß

<sup>1)</sup> Vgl. J o c h m a n n und L o c k e m a n n , Hofmeisters Beiträge, 1908.

das Ferment eine tryptische Wirkung ausübt und Eiweißkörper in sehr weitgehender Weise (bis zur Entstehung von Leuzin und Tyrosin) aufzuspalten vermag.

Untersuchungen Krehls lehrten uns, daß Albumosen fieberrerregend wirken, wenn sie in die Blutbahn gelangen. Daß der Leukozyteneiter Albumosen enthält, ist bekannt, ebenso daß bei der Autolyse des Eiters weitgehende Spaltungen des Eiweißes stattfinden, wie aus dem Vorhandensein von Amidosäuren hervorgeht. Wenn das Fieber also bei Eiterungen seine tryptische Verdauungstätigkeit beginnt und teils Eiterkörperchen, teils Fibrin oder nekrotische Gewebsteile verdaut, so werden dabei auch Albumosen frei, die ihrerseits ebenfalls Fieber erzeugen können, wenn sie zur Resorption gelangen.

Ein gewisser Anteil der fieberrerregenden Tätigkeit des Fermentes bei allen Kokkeneiterungen scheint mir auch dadurch illustriert zu werden, daß nach der Entleerung größerer Eitermengen, z. B. abgekapselten Exsudaten, Abszessen oder dgl. das Fieber oft wie mit einem Schlag beseitigt ist. Es werden dabei natürlich auch eine Menge Bakterien nebst ihren Toxinen entfernt, die auch ihren Teil an dem vorliegenden Fieber gehabt haben mögen. Aber es bleibt doch noch eine große Anzahl Bakterien mit ihren Toxinen zurück, die trotz ihrer Anwesenheit nun kein Fieber verursachen. Stockt aber aus irgendeinem Grunde der Abfluß des Eiters, gibt es eine Eiterretention, so steigt das Fieber sofort wieder an, ohne daß die in dem Eiter vorhandenen Kokken eine besonders starke Vermehrung erfahren zu haben brauchen.

Eine nicht zu unterschätzende Rolle spielt das Leukozytenferment ferner bei dem Auftreten des a s e p t i s c h e n F i e b e r s. Unter diesen Begriff fallen zunächst alle jene Temperatursteigerungen, die schlechthin als Resorptionsfieber bezeichnet werden. Die geringen Temperaturanstiege nach aseptisch ausgeführten Operationen haben ihre Hauptursache meines Erachtens in der teils direkten, teils indirekten Wirkung des Leukozytenfermentes, indem die zur Wundstelle gewanderten und dort zerfallenen Leukozyten ihr Ferment abgeben, das nun zu einem Teil selbst resorbiert wird, zum anderen Teil die Gewebstrümmer auflöst, verdaut und die Aufnahme der Spaltungsprodukte der

Eiweißkörper vorbereitet. Das Leukozytenferment wird sich bei diesem Resorptionsfieber vermutlich noch mit dem Fibrinferment in die Urheberrolle zu teilen haben, je nachdem größere oder kleinere Blutextravasate dabei vorhanden sind. Daß die Resorption größerer Blutergüsse Fieber verursacht, zeigte schon Angerer, sowohl experimentell wie an klinischen Beispielen. Hunde, denen er subkutan die Femoralis durchschnitt und dadurch größere Blutextravasate setzte, bekamen Fieber.

Die Tatsache, daß bei vielen subkutanen Verletzungen, großen Quetschungen und Gelenkkontusionen Fieber auftritt, welches nicht durch Bakterien bedingt sein kann, haben schon Gensmer und Volkmann betont. Sie hoben dabei hervor, daß dieses aseptische Fieber mit auffallendem subjektiven Wohlbefinden einhergeht. Es fehlt Benommenheit des Sensoriums, die Prostration der Kräfte, das Darniederliegen der Verdauungsfunktionen usw., wie es bei septischen Fiebern die Regel ist. Verantwortlich für diese Temperatursteigerung machen sie die Aufnahme von Stoffen, „die nicht allzu verschieden seien von denen, welche die physiologische, regressive Gewebsmetamorphose und der physiologische Stoffwechsel liefern.“ Ich möchte bei dieser Art Fieber ebenfalls dem Leukozytenferment einen großen Urheberanteil zusprechen. Die Zertrümmerung größerer Gewebsmassen bedingt stets eine große Leukozytenzuwanderung, die mit ihrem Ferment die Resorption einleiten und dabei Fieber erzeugen.

Bei subkutanen Frakturen kommt noch hinzu, daß hier auch mehr oder weniger große Knochenmarkspartien zerstört werden, wobei viel fermenthaltige Myelozyten und multinukleäre Leukozyten mit ihren Vorstufen zerfallen und in den Kreislauf gelangen.

Auch die leichten Temperatursteigerungen nach einer normal verlaufenden Geburt sind hierher zu rechnen. Ich konnte nachweisen, daß das Lochialsekret schon in den ersten Tagen außerordentlich starke proteolytische Wirkungen auslöste, was ja erklärlich ist, wenn man bedenkt, daß es zum größten Teil aus Leukozyten besteht. Allem Anschein nach hat die große Ansammlung von Leukozyten und damit von Ferment in der Umgebung der Plazenta am Ende der Schwangerschaft den Zweck, die Lösung der Plazenta zu erleichtern und vor allem

möglichst schnell die zurückbleibenden Deziduareste, Fibrin usw. zur Auflösung und zur Resorption zu bringen.

Ebenso ist meines Erachtens auch durch das Leukozytenferment das in der Regel am dritten oder vierten Tage nach der Geburt auftretende sogenannte *Milchfieber* zu erklären. Wie wir nachweisen konnten, ist im Kolostrum eine große Menge proteolytischen Fermentes enthalten, da ja die Kolostrumkörperchen Leukozyten darstellen. Es ist also sehr einleuchtend, daß kurz vor der beginnenden Milchabsonderung, wo also die Kolostrum Mengen ihr Maximum erreicht haben, auch nicht unbeträchtliche Mengen davon resorbiert werden und zu leichten Fiebersteigerungen Veranlassung geben. *Landois* erklärte dieselben als von einer lebhaften Erregung der Vasomotoren herrührend. Die eben gegebene Erklärungsweise dürfte etwas näher liegen.

Auch die Fiebersteigerungen, die bisweilen *b e i s t o c k e n - d e m L o c h i a l s e k r e t* auftreten, sind offenbar durch das Ferment bedingt. Verstopft ein Eihautfetzen oder dergleichen den Zervixausgang oder tritt sonst ein Umstand ein, der eine zeitweilige Verhaltung der Lochien herbeiführt, Kompression durch die Blase, Abknickung des Korpus gegen den Zervix, so tritt, wie *Bumm* anschaulich schildert, wenige Stunden nach Versiegen des Lochialflusses Frösteln, Unbehagen und Anstieg der Temperatur bis auf  $39^{\circ}$  auf. Entleert sich dann bei geeigneten Maßregeln eine große Menge Sekret, so fällt die Körperwärme am nächsten Tage bereits zur Norm herab.

Wahrscheinlich ist auch das in vielen Fällen von *m y e l o g e - n e r L e u k ä m i e* auftretende Fieber durch das Leukozytenferment bedingt. Schreitet die Krankheit nur langsam fort, so hat der Körper Zeit, die großen Mengen Antiferment zu bilden, die zur Absättigung des durch den vermehrten Leukozytenzerfall entstehenden Fermentes erforderlich sind. Treten aber schubweise Verschlimmerungen auf, die zu plötzlich vermehrtem Leukozytenzerfall führen, so wird die vorhandene Antifermentmenge nicht mehr zur Absättigung genügen und die Fermentresorption wird Fieber veranlassen. Ähnliches ist auch bei der Behandlung der Leukämie mit Röntgenstrahlen zu beobachten. Man bekommt dabei nicht selten im Anschluß an die Bestrahlung Temperatursteigerungen, die gar nicht anders als durch den vermehrten

Leukozytenzerfall erklärt werden können. P. Krause erwähnt mehrere Fälle, bei denen in den ersten Tagen der Röntgenbehandlung nach jeder Bestrahlung eine Temperatursteigerung erfolgte. In dem einen dieser Fälle trat im Laufe der Behandlung nach insgesamt 150 Minuten Bestrahlung hohes Fieber auf, bis  $39,2^{\circ}$ , das dann intermittierend einige Zeit anhielt. Daß in dem durch den Leukozytenuntergang bewirkten Zerfall von Nukleinsubstanzen die Ursache des Fiebers zu suchen sei, wie Krause meint, ist natürlich denkbar, doch dünkt mir die Urheberrolle des Fermentes zum mindesten ebenso wahrscheinlich.

Auch andere Radiotherapeuten haben über Temperatursteigerungen nach Röntgenstrahlenbehandlung berichtet. So erwähnt Linsen in einem zusammenfassenden Referat über die Behandlung der Leukämie mit Röntgenstrahlen unter anderen unangenehmen Erfahrungen, die bei dieser Therapie gemacht worden sind, auch plötzliche Fiebersteigerungen. Eine Reihe von Leukämikern, die unter Einfluß der Bestrahlung nach allen objektiven Symptomen auf dem besten Wege der Besserung zu sein schienen, erkrankten plötzlich unter den bedrohlichsten Erscheinungen. Neben Fieber trat rascher Gewichtsverlust, Diarrhoe und Albuminurie auf; dazu gesellte sich Somnolenz, die in nicht ganz seltenen Fällen zum Tode führte. Nach Linsen stimmen die Beobachtungen solcher Fälle darin überein, daß es sich um ausgesprochene Vergiftungssymptome, um Toxämien, gehandelt hat.

Noch eine andere Art Fieber hängt mutmaßlicherweise mit dem plötzlichen Freiwerden von Leukozytenferment zusammen, nämlich die durch Kollargolinjektionen auftretenden Temperatursteigerungen. Dungere machte darauf aufmerksam, daß in der Regel 1—5 Stunden nach der intravenösen Injektion von Kollargol ganz charakteristische Erscheinungen sich abspielen. Ein heftiger Schüttelfrost setzt ein zugleich mit hoher Temperatursteigerung. Letztere tritt auch bei vorher fieberfreien Kranken auf, während bei schon Fiebernden besonders hohe Steigerungen erfolgen (bis  $41^{\circ}$ ). Das Fieber hält gewöhnlich nur 1—3 Stunden an. Ich habe derartige Reaktionen nach Kollargolinjektionen in einer großen Reihe von Fällen ebenfalls gesehen. Nach den Beobachtungen des genannten Autors folgte auf die Einspritzung des Kollargols ein bedeutender Leukozytenzerfall. Dieser Zerfall macht sich in

einem mächtigen Leukozytensturz bald nach der Injektion bemerkbar, so daß z. B. in einem Falle Dungers die Leukozytenzahl in  $\frac{1}{4}$  Stunde von 18 000 auf 8000 sank. Bei so plötzlichem Leukozytenzerfall wird natürlich eine Menge Leukozytenferment neben Fibrinferment frei, und es ist daher die Vermutung Dungers durchaus gerechtfertigt, daß der Organismus auf eine solche plötzliche Fermentintoxikation mit heftigen, klinischen Erscheinungen, insbesondere Fieber, reagiert.

Auch die Erklärung des Umstandes, daß der Schüttelfrost erst 1—2 Stunden nach der Injektion erfolgt, erscheint mir recht plausibel. Das im Blut kreisende Antiferment sättigt zunächst die entstehenden Fermentmengen ab und paralysiert damit ihre Wirksamkeit. Schließlich aber erlangt das Ferment das Übergewicht und veranlaßt die Temperatursteigerung.

Die Erfahrung, daß die zweite und dritte, innerhalb von 3—4 Tagen sich folgende Kollargollösungsinjektion weit geringere Injektionserscheinungen auslösen, obgleich der Leukozytenzerfall und die Fermentproduktion genau so wie bei der ersten Injektion eintritt, führt Dung er auf reaktive vermehrte Antifermentbildung zurück. Nach der zweiten Injektion blieb der Schüttelfrost aus und nur eine kleine Temperatursteigerung machte sich bemerkbar. Bei der dritten fehlte die Reaktion ganz. Dieser Erklärungsversuch findet auch durch die von mir mitgeteilten Tierexperimente eine Stütze, wonach auf die Injektion von Ferment zunächst eine Phase der Absättigung des Antifermenents erfolgt und darauf eine vermehrte Antifermentbildung, also eine Art Immunität gegen das Ferment auftritt.

#### Einfluß des Fermentes auf die Gerinnungstendenz des Blutes.

Eine weitere physiologische interessante Eigenschaft des Leukozytenfermentes, die es mit vielen Fermenten teilt, ist sein Einfluß auf die Gerinnungstendenz des Blutes.

Vom Pankreatin hat A l b e r t o n i bereits gezeigt, daß es die Gerinnungstendenz verzögert. Fing er Blut aus den Gefäßen eines lebenden Tieres in einer Pankreatinlösung auf, so gerann es nicht. Auch durch Injektion in den Blutstrom eingeführtes Pankreatin verlangsamt oder verhinderte die Gerinnung des bald nachher aus den Gefäßen ausgelassenen Blutes. Dabei war die Fibrinmenge, welche nach der Injektion des Pankreatins noch aus dem Blut

gewonnen werden konnte, wenigstens um  $\frac{2}{3}$  geringer als der Fibrin gehalt einer vorher entnommenen Blutprobe. Auch Pepsin übte nach den Untersuchungen desselben Autors eine Gerinnungsverzögerung des Blutes bei Hunden aus.

Von anderen Fermenten (Invertin, Myrosin) hat Hildebrandt Ähnliches beobachtet. Zu frisch entleertem Blut zugesetzt hatten diese Fermente die Eigenschaft, die Gerinnung zu verzögern. Auch im Tierkörper verursachten sie zunächst eine Phase der Gerinnungsverzögerung. Später jedoch trat eine vermehrte Gerinnungstendenz auf, so daß Thrombose und Gerinnung im Körper zustande kamen, die den Tod herbeiführten.

In meinen Versuchen wurde zunächst die Einwirkung des Leukozytenfermentes auf menschliches Blut festgestellt. In Salznäpfchen mit je 1 ccm einer Fermentlösung wurden je 2 ccm normales Blut gebracht, das durch Venenpunktion mit der Luer'schen Spritze gewonnen wurde. Zur Kontrolle kamen in einem Nähfelsen statt des Blutes 2 ccm physiologische Kochsalzlösung. Als Beginn der Gerinnung wurde der Moment bezeichnet, in welchem an einem probeweise hineingetauchten Holzstäbchen ein Fibrinfleckchen hängen blieb. Als Beispiel von mehreren Versuchen nur folgende:

#### I. Normaler Mensch.

Schwache Leukozyten-Fermentlösung	Kochsalzlösung
Beginn der Gerinnung ..... nach 17 Minuten	nach 8 Minuten
Gallerte ..... „ 23 „ „ 9 „	

#### II. Normaler Mensch.

Starke Leukozyten-Fermentlösung	Kochsalzlösung
Beginn der Gerinnung gerinnt überhaupt nicht.	nach 8 Minuten
Gallerte ..... „ „ „ „ 10 „	

Aus diesen Versuchen geht hervor, daß das Leukozytenferment zu frisch entleertem Blut zugesetzt die Gerinnungstendenz verringert.

Die Frage, ob auch innerhalb des Organismus eine solche Wirkung zustande kommt, wurde durch folgende Versuche beantwortet:

##### 1. Kaninchen:

Blut vor der Injektion gerinnt nach 4 Min.

Injektion von 3 ccm Leukozyten-Fermentlösung in die Ohrenvene. 8 Min. später Herzpunktion.

Beginn der Gerinnung nach 26 Min.

Gallerte nach 30 Min.

##### 2. Kaninchen:

Blut vor der Injektion gerinnt nach 3 Min.

Injektion von 8 ccm Leukozyten-Fermentlösung. Gleich darauf Blutentnahme.

Beginn der Gerinnung nach 25 Min.

Es wird also auch im Tierkörper durch Injektion des Fermentes in den Blutstrom eine Verzögerung der Gerinnungstendenz bewirkt, dazu ist nun aber zu bemerken, daß sehr hohe Dosen des Fermentes nach anfänglicher Verringerung der Gerinnungstendenz später eine Beschleunigung der Gerinnungsfähigkeit bewirken. Spritzt man nämlich einem Tier sehr große Dosen Leukozytenferment, z. B. 15 ccm einer starken Lösung ein, so stirbt das Tier etwa nach einer halben Stunde, und man findet in der Regel ausgedehnte Gerinnungen in den Pulmonalgefäßen, obgleich z. B. etwa 5 Minuten nach der Einspritzung entnommene Blutproben noch geringe Verzögerung zeigten.

Hier ist also auf eine Phase der Gerinnungsverzögerung eine solche der Beschleunigung der Gerinnungstendenz gefolgt. Mit Pankreatinlösungen konnte ich dieselben Wirkungen am Kaninchen erzielen.

Fragen wir nun nach der Ursache dieser auffälligen Änderung der Gerinnungstendenz durch das Leukozytenferment, so müssen wohl irgendwelche chemischen Einflüsse auf das Blut angenommen werden. Um eine richtige Verdauungswirkung, wie sie Alberoni für das Pankreatin und Pepsin annehmen wollte, dürfte es sich nicht handeln, da nach Hildebrandt auch nicht peptonisierende Fermente dieselbe Eigentümlichkeit haben. Es scheint eine Eigenschaft aller hydrolytischen Fermente zu sein. Die Erhöhung der Gerinnungstendenz nach hohen Dosen starker Lösung halte ich für eine reine Giftwirkung, ähnlich wie wir sie bei den verschiedenen Blutgiften, Kali chloricum usw. kennen. Es kommt dabei zum Zerfall von Blutkörperchen und damit zum Freiwerden von Fibrinferment.

Eigenartig ist der Gegensatz zwischen den Resultaten der Einspritzung von Leukozyteneiter einerseits und der reinen Leukozytenfermentlösung andererseits. Spritzt man nämlich einem Hunde große Mengen Leukozyten in die Blutbahn, so tritt in der Regel bald der Tod ein infolge diffuser Gerinnungsbildungen. Übersteht das Tier aber bei mäßiger Koagulation die unmittelbare Todesgefahr, so ist das Blut völlig gerinnungsunfähig (Grotth). Indessen gerinnt es auf Zusatz von Fibrinferment. Also bei der Injektion von Leukozyten folgt auf die Phase der vermehrten Gerinnungs-

fähigkeit eine solche der verringerten Gerinnungstendenz. Umgekehrt ist es bei Einspritzung von reiner Leukozytenfermentlösung. Dieser Unterschied liegt offenbar darin, daß bei der Aufnahme von Eiter ins Blut durch die Zerstörung so vieler Leukozyten in erster Linie das entstehende Fibrinferment zur Wirksamkeit kommt und später erst das proteolytische Ferment.

Irgendwelche größere Bedeutung für die Pathologie dürfte diesem Einfluß des Leukozytenfermentes auf die Gerinnungstendenz des Blutes kaum zukommen.

#### L i t e r a t u r.

- Albertoni, Zentralbl. med. Wissenschaft. 1878, Nr. 36.
- Bergmann und Angerer, Festschrift zur Feier des 300 jährigen Bestehens der Universität Würzburg. 1883.
- Bittroff, Über die Verteilung des proteolytischen Leukozytenfermentes und seines Antifermentes in Harn, Blut und Auswurf im Verlauf der croupösen Pneumonie. Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 91.
- Bumm, Grundriß zum Studium der Geburtshilfe. Wiesbaden 1903.
- Dunger, Das Verhalten der Leukozyten bei intravenöser Kollargolinjektion. Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 91.
- Edelberg, Arch. f. experiment. Path. u. Pharmak. Bd. XII.
- Erben, Wien. klin. Wochenschr. 1902, p. 276.
- Derselbe, Zeitschr. f. Heilkunde. 1903, XXIV.
- Derselbe, Hofmeisters Beiträge, Bd. V, 1904.
- Derselbe, Münchener med. Wochenschr. 1906, Nr. 52.
- Derselbe, Zentralbl. f. innere Med. 1907, Nr. 3.
- Fermi, Arch. f. Gynäkol. 24. 1884.
- Derselbe, Zentralbl. f. Gynäkol. 23. 1889.
- Gensmer und Volkmann, Volkmanns klin. Vorträge Nr. 21.
- Gottlieb, zit. nach Krehl.
- Groth, zit. nach Landolis, Lehrbuch d. Physiologie.
- Heile, Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 55. 1904.
- Hildebrandt, Zur Kenntnis der physiol. Wirkung der hydrolytischen Fermente. Dieses Arch., Bd. 121.
- Jakobi, Über die Autolyse der Lunge. Zeitschr. f. phys. Chemie. 33. 1901.
- Jochmann und Müller, Weitere Ergebnisse unserer Methode zum Nachweis proteolyt. Fermentwirkungen. Münchener med. Wochenschr. 1906, Nr. 41.
- Jochmann und Ziegler, Zur Kenntnis der akuten myeloiden Leukämie. Deutsch. med. Wochenschr., 1907, Nr. 19.
- Dieselben, Über das Leukozytenferment in Milz, Lymphdrüsen und Knochenmark bei Leukämie und Pseudoleukämie. Münchener med. Wochenschr., 1906, Nr. 43.

- Kionka, Zur Kenntnis der physiol. Wirkung der hydrolyt. Fermente. Deutsch. med. Wochenschr., 1896, 612.
- Kolacek und Müller, Über ein einfaches Hilfsmittel zur Unterscheidung tuberkulöser und andersartiger Eiterungen. Deutsche med. Wochenschr., 1902, Nr. 17.
- Köttnitz, Berl. klin. Wochenschr., 1890, Nr. 33.
- Krause, Paul, Zur Röntgenbehandlung von Bluterkrankungen. Fortschritte auf dem Gebiete der Röntgenstrahlen, Bd. VIII.
- Derselbe, Zur Röntgenbehandlung der Leukämie und Pseudoleukämie. Fortschritte auf dem Gebiete der Röntgenstrahlen, Bd. VIII.
- Krehl, Versuche über die Erzeugung von Fieber bei Tieren. Arch. f. experim. Pathol. 35, p. 222.
- Krehl und Mathes, Deutsch. Arch. f. klin. Med. 54, p. 501.
- Landois, Arch. f. experim. Pathol., 36, p. 437.
- Linser, Med. Klinik, 1908, Nr. 5.
- Maisener, Zeitschr. f. klin. Med., 11. 1886.
- Mendelsohn, Dieses Arch. C.
- Müller und Jochmann, Über eine einfache Methode zum Nachweis proteolytischer Fermentwirkungen. Münchener med. Wochenschr., 1906, Nr. 26.
- Dieselben, Über proteolytische Fermentwirkungen der Leukozyten. Münchener med. Wochenschr., 1906, Nr. 31.
- Dieselben, Zur Kenntnis des proteolytischen Leukozytenferments und seines Antifermenates. Verhandl. d. Kongresses f. innere Medizin. Wiesbaden 1907.
- Müller und Kolacek, Weitere Beiträge zur Kenntnis des proteolyt. Leukozytenfermentes und seines Antifermenates. Münchener med. Wochenschr., 1907, Nr. 8.
- Müller, Über das Verhalten des proteolyt. Leukozytenferments und seines Antifermenates in den normalen und krankhaften Ausscheidungen des menschlichen Körpers. Deutsch. Arch. f. klin. Medizin. Bd. 91, p. 291; Bd. 92, p. 199.
- Müller, Friedrich, Über die Bedeutung der Selbstverdauung bei einigen krankhaften Zuständen. Verhandl. d. Kongresses f. innere Medizin. 1902.
- Ott und Collmar, Journ. of Physiol. VIII.
- Pfeiffer, Über Autolyse leukämischen und leukozytotischen Blutes. Wien. klin. Wochenschr., 1906, Nr. 42.
- Schumm, Über ein proteolyt. Ferment im Blute bei myelogener Leukämie. Hofmeisters Beiträge, Bd. IV, H. 9/11.
- Derselbe, Über die Autolyse der leukämischen Milz. Hofmeisters Beiträge, Bd. III.
- Derselbe, Beiträge zur Kenntnis der Autolyse. Hofmeisters Beiträge, Bd. VII.
- Umber, Über autolytische Vorgänge in Exsudaten. Münchener med. Wochenschr., 1902, Nr. 28.