

(Aus der Experimentell-biologischen Abteilung des Pathologischen Instituts der
Universität Berlin [Vorsteher: Prof. A. Bickel].)

Über Beziehungen der Avitaminose zur Wundheilung.

Von

Dr. B. Ishido (Chosen, Japan).

(Eingegangen am 18. Juni 1922.)

Mit 8 Textabbildungen.

Wenn die Auffassung richtig ist, daß die avitaminöse Ernährungsstörung auf einer herabgesetzten Assimilation oder einer gesteigerten Dissimilation der Zellen beruht, dann muß diese Störung alle Vorgänge im Körper beeinflussen, denen Neubildungsvorgänge im Zelleben zugrunde liegen. A. Bickel¹⁾ hat auf Grund der Stoffwechselversuche, die Tsuji²⁾ und Miyadera³⁾ im hiesigen Laboratorium an vitaminfrei ernährten Hunden anstellten, gezeigt, wie der Vitaminentzug aus der Nahrung eine gesteigerte Umsetzung zunächst der Fette und Kohlehydrate, dann aber auch des Eiweißes herbeiführt, wobei nicht nur das mit der Nahrung zugeführte Material, sondern auch das Körperbestandmaterial fortschreitend zersetzt wird. Die avitaminöse Wachstums- hemmung junger Tiere erklärt sich aus diesen Versuchen ohne weiteres; denn Wachstum ist eine über die Aufrechterhaltung des jeweiligen Körpergewichtes und speziell des Protoplasmas hinaus gesteigerte Assimilation von Nährmaterial.

Wachstum liegt aber auch allen Vorgängen der Wundheilung zugrunde. So führt die konsequente Fortführung der oben entwickelten Gedanken über das Wesen der avitaminösen Ernährungsstörung zu dem Schlusse, daß bei der Avitaminose die Wundheilung notleiden muß.

Der experimentellen Prüfung dieses Schlusses habe ich mich auf Veranlassung von Herrn Prof. Bickel unterzogen und will im folgenden über meine Versuche berichten. Sie ergeben die Richtigkeit dieser Folgerung und zeigen zugleich, daß der vielfach von Chirurgen vertretene

¹⁾ A. Bickel, Experimentelle Untersuchungen über den Einfluß der Vitamine auf Verdauung und Stoffwechsel und die Theorie der Vitaminfunktion. Klin. Wochenschr. 1922, Nr. 3.

²⁾ M. Tsuji, Über den Stoffwechsel bei vitaminfreier Ernährung. Biochem. Zeitschr. 129, H. 1/2. 1922.

³⁾ K. Miyadera, Über die Beziehungen der Vitaminfunktion zum Kalkstoffwechsel. Biochem. Zeitschr. 1922.

Lehrsatz, daß es keine gute und keine schlechte „Heilhaut“ gebe, nicht zu Recht besteht, ein Satz, der auch schon durch die die Wundheilung störende Nachwirkung der Röntgenstrahlen am lebenden Gewebe erschüttert worden war.

Meine Versuche stellte ich an Meerschweinchen und Ratten an. Ich hatte drei Gruppen von Meerschweinchen: die Gruppe A (acht Tiere) wurde reichlich mit normalem Futter ernährt, die Gruppe B (vier Tiere) wurde mit normalem Futter unterernährt, die Gruppe C (12 Tiere) erhielt trockenen Hafer und Wasser. Die Nahrungszufuhr bei der Gruppe B wurde so reguliert, daß die Gewichtsabnahme bei dieser Gruppe ungefähr der Gewichtsabnahme bei der vitaminfreien Gruppe C entsprach. Sobald die Tiere der Gruppen B und C 20% ihres Körpergewichts verloren hatten, wurde unter aseptischen Kautelen ein Schnitt durch die Rückenhaut und die lange Rückenmuskulatur parallel zur Wirbelsäule gemacht, die Wunde vernäht und mit einem Wattekollodiumverband geschützt.

Die gleiche Operation war auch an den Tieren der Gruppe A gemacht worden. Alsdann wurde an bestimmten Tagen nach der Operation immer je ein Tier jeder Gruppe getötet, die operierte Haut- und Muskelpartie excidiert, in Formol gehärtet, in Paraffin eingebettet und zur mikroskopischen Untersuchung geschritten. Bei den Rattenversuchen hatte ich zwei Gruppen; die Gruppe D (vier Tiere) wurde mit Normalfutter ernährt, die Gruppe E (6 Tiere) erhielt vitaminfreies Futter, bestehend aus gekochtem polierten Reis und Zugabe eines Salzgemisches von der Zusammensetzung 250 Kochsalz, 100,0 Calcium lacticum, 100,0 Magnesium citricum, 25,0 Ferrum citricum und 5,0 Jod-Jodkali-lösung. Bei allen Ratten wurde dieselbe Operation wie bei den Meerschweinchen gemacht, und es wurde im übrigen in gleicher Weise wie dort weiter verfahren.

I. Versuche an Meerschweinchen.

1. Protokoll.

Je ein Meerschweinchen der Gruppen A, B und C, das am 2. Tage nach der Operation getötet wurde.

a) Meerschweinchen der Gruppe A.

Makroskopischer Befund: Hautwunde gut verklebt, darüber eingetrockneter Blutschorf. Zwischen der Hautwunde und der Muskulatur keine Lücke. Untere Wundfläche mit fibrinösem Überzug.

Mikroskopischer Befund: Bindegewebswucherung an der unteren, der Muskulatur aufliegenden Stelle der Hautwunde, die die Hautwunde gegen die Muskulatur abschließt und die beiden Hautränder verbindet. Leichte Hyperämie in den unteren Partien der Hautwunde, keine Flüssigkeitsansammlung am Hautwundboden. Die oberen Partien sind durch fibrinartige Massen verklebt.

b) Meerschweinchen der Gruppe B.

Makroskopischer Befund: Hautwunde verklebt, mit trockenem Blutschorf bedeckt, untere Wundfläche mit fibrinösem Überzug.

Mikroskopischer Befund: Bindegewebswucherung am Wundboden, besonders im Unterhautbindegewebe. Nirgends Flüssigkeitsansammlung am Wundboden. Die Wundränder sind durch fibrinähnliche Massen verklebt. Etwas Hyperämie, hier und da kleinzellige Infiltration an den unteren Partien.

c) Meerschweinchen der Gruppe C.

Makroskopischer Befund: Hautwunde oben durch trockenen Blutschorf bedeckt. Die oberen Wundränder sind etwas in den Spalt hineingezogen. Die untere Wundfläche hat keinen fibrinösen Überzug. Zwischen dem Boden der Hautwunde und der Muskulatur eine Höhle entlang der Schnittlinie, die mit gelblich gefärbter, fast klarer Flüssigkeit gefüllt ist.

Mikroskopischer Befund: Die Wundränder sind nekrotisch. Gefäßthrombose. Keine Verklebung des Wundspaltes durch fibrinartige Masse. Ziemlich starke kleinzellige Infiltration an beiden Wundrändern und am Wundboden. Keine Bindegewebswucherung. Die unteren Wundränder klaffen.

2. Protokoll.

2 Meerschweinchen der Gruppe C, die am 5. Tage nach der Operation getötet wurden.

a) *Makroskopischer Befund:* Hautwunde stark eingetrocknet, teilweise klaffen die Wundränder auseinander. Am Wundboden sieht man eine dicke, grauweiße Eitermasse (Absceßbildung).

Mikroskopischer Befund: Wundränder teilweise nekrotisch, starke Rundzelleninfiltration.

b) *Makroskopischer Befund:* Hautwunde gut verklebt, darüber eingetrockneter Blutschorf und Watte-Kollodium. Bei einem zur Nahtlinie senkrecht gemachten Schnitt sieht man zwischen der Hautwunde und der Muskulatur eine deutliche Lücke, in der gelblich klare Flüssigkeit enthalten ist. An den unteren Wundrändern kein Überzug.

Mikroskopischer Befund: An den Wundrändern keine Nekrose. Rundzelleninfiltration, Höhlenbildung des Wundbodens, an der Wandung der ersteren Rundzelleninfiltration. Wenig bindegewebige Neubildung der Wundränder.

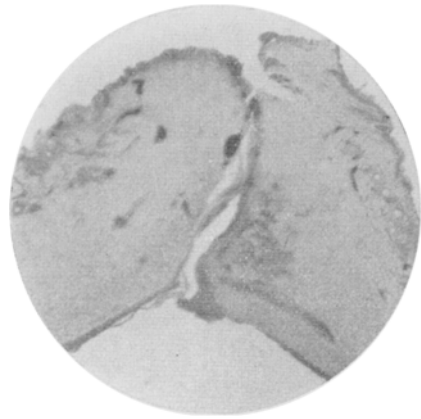


Abb. 1. 1. Protokoll. Meerschweinchen der Gruppe C.

3. Protokoll.

Je ein Meerschweinchen der Gruppe B und C, das am 6. Tage nach der Operation getötet wurde.

a) Meerschweinchen der Gruppe B.

Makroskopischer Befund: Hautwunde gut verklebt, untere Wundfläche durch rötlichen, dicken, bindegewebigen Überzug gut bedeckt. Nahtlinie kaum sichtbar; zwischen der Hautwunde und der Muskulatur keine Flüssigkeitsansammlung.

Mikroskopischer Befund: Beide Wundränder durch neugebildetes Bindegewebe fest vereinigt, am Wundboden sieht man viele neugebildete Bindegewebszellen in die Wundspalte hineingewachsen.

b) Meerschweinchen der Gruppe C.

Makroskopischer Befund: Hautwunde mit Wattekollodium gut bedeckt, untere Schnittwunde mit ganz dünnem Überzug bedeckt, aber Schnittlinie deutlich sichtbar, ein Teil der Wundlinie klafft sogar auseinander.

Mikroskopischer Befund: Wundränder teilweise verklebt. Spärliche neugebildete Bindegewebszellen an beiden Wundrändern; keine Nekrose, am Wundboden Blutcoagula. An den beiden Wundrändern Rundzelleninfiltration.

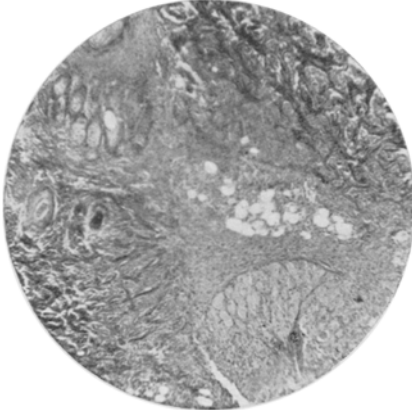


Abb. 2. 3. Protokoll. Meerschweinchen der Gruppe B. (Schwache Vergrößerung.)

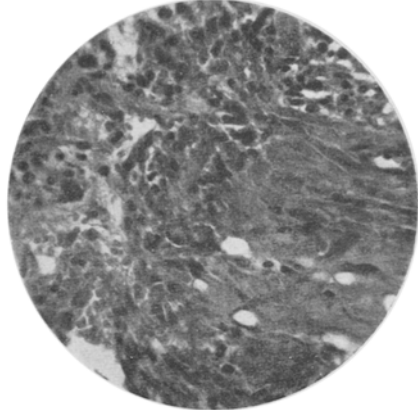


Abb. 3. 3. Protokoll. Meerschweinchen der Gruppe B. (Starke Vergrößerung.)

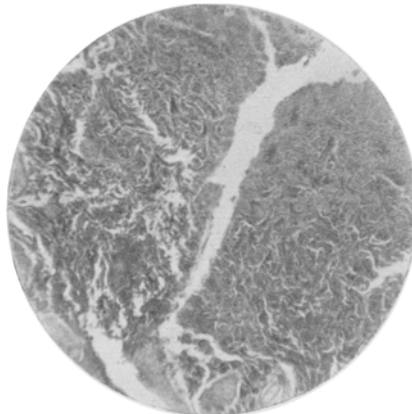


Abb. 4. 3. Protokoll. Meerschweinchen der Gruppe C. (Schwache Vergrößerung.)

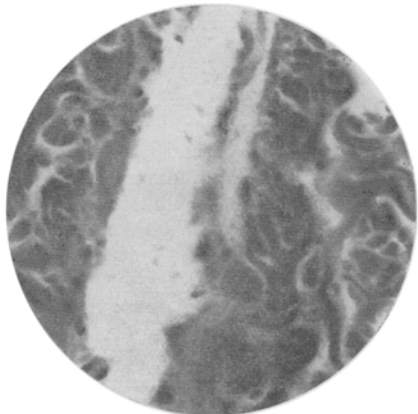


Abb. 5. 3. Protokoll. Meerschweinchen der Gruppe C. (Starke Vergrößerung.)

4. Protokoll.

2 Meerschweinchen der Gruppe C, am 7. Tage nach der Operation gestorben.

a) *Makroskopischer Befund:* Hautwunde gut verklebt, darüber eingetrockneter Blutschorf. Die oberen Wundränder sind etwas in den Spalt hineingezogen. Die untere Wundfläche nicht gut vereinigt, fast ohne Überzug, Wundrand schwarz verfärbt. Blutmasse auf der Muskulatur.

Mikroskopischer Befund: Am Wundboden Abszeßbildung, beide Wundränder klaffen auseinander, starke Rundzelleninfiltration an beiden Wundrändern.

b) *Makroskopischer Befund*: Hautwunde durch Wattekollodium bedeckt; die untere Wundfläche hat dünnen Überzug, Nahtlinie deutlich sichtbar.

Mikroskopischer Befund: An den Wundspalten spärliche Bindegewebsneubildung, keine Nekrose.

5. Protokoll.

Je ein Meerschweinchen der Gruppe A und B. 2 Meerschweinchen der Gruppe C, die am 8. Tage nach der Operation getötet wurden.

a) Meerschweinchen der Gruppe A.

Makroskopischer Befund: Hautwunde ganz fest geschlossen, mit eingetrockneter Kruste bedeckt. Unter der Kruste sieht man deutlich die Narbe. Die untere Wundfläche mit bindegewebigem Überzug gut bedeckt. Keine Höhlenbildung zwischen Wundboden und Muskulatur, sondern am Wundboden sieht man Unterhautbindegewebe mit Muskelgewebe fest verwachsen.

Mikroskopischer Befund: Neue Epidermisbildung, starke Neubildung von Bindegewebe an beiden Wundrändern durch neugebildetes Bindegewebe. Ziemlich starke Hyperämie an den Wundrändern, in die Wundspalte hineingewachsenes neugebildetes Unterhautbindegewebe. Hier und da spärliche Leukocytenansammlung in dem neugebildeten Gewebe der Wundränder.

b) Meerschweinchen der Gruppe B.

Makroskopischer Befund: Die obere Hautwunde verklebt, mit eingetrocknetem Blutschorf bedeckt. Die untere Wundfläche mit dünnem Überzug bedeckt, aber Nahtlinie noch deutlich sichtbar. An den Wundrändern keine Hyperämie, am Wundboden keine Flüssigkeitsansammlung.

Mikroskopischer Befund: Verklebung der Wundränder durch neugebildetes Bindegewebe. An der oberen Wundspalte spärliche Leukocytenansiedlung. Einwachsen der neugebildeten Unterhautbindegewebszellen in die Wundspalte.

c) 2 Meerschweinchen der Gruppe C.

1. *Makroskopischer Befund*: Hautwunde mit Blutschorf bedeckt, Umgebung der Schnittlinie etwas ödematös. Am Wundboden ziemlich große Absceßbildung mit gelblicher Eitermasse.

Mikroskopischer Befund: Bei einem mit Methylgrün-Pyronin gefärbten Schnitt sieht man massenhaft feine Stäbchen und Kokken.

2. *Makroskopischer Befund*: Hautwunde mit Kruste gut bedeckt. Die untere Wundfläche mit dünnem Überzug, aber Nahtlinie noch deutlich sichtbar. Umgebung der Schnittlinie hyperämisch.

Mikroskopischer Befund: An beiden Wundrändern keine neugebildeten Bindegewebszellen.

6. Protokoll.

Ein Meerschweinchen der Gruppe C, das am 11. Tage nach der Operation gestorben ist.

Makroskopischer Befund: Hautwunde mit Blutschorf bedeckt, die untere Wundfläche ohne Überzug, Nahtlinie noch deutlich sichtbar. Wundumgebung hyperämisch. Am Wundboden eine kleine Lücke, darin spärliche Flüssigkeitsansammlung.

Mikroskopischer Befund: An den Wundrändern keine Neubildung von Bindegewebe. Im Unterhautbindegewebe findet man spärliche Bindegewebswucherung.

II. Versuche an Ratten.

1. Protokoll.

Je eine Ratte der Gruppe D und E, die am 2. Tage nach der Operation getötet wurden.

a) Ratte der Gruppe D.

Makroskopischer Befund: Hautwunde gut verklebt, darüber eingetrockneter Blutschorf. Die untere Wundfläche mit bindegewebigem Überzug gut bedeckt. Keine Hyperämie an den Wundrändern. Am Wundboden keine Höhlenbildung.

Mikroskopischer Befund: Die obere Wundspalte verklebt; an unteren Wundrändern Leukocytenansammlung; leichte Hyperämie.

b) Ratte der Gruppe E.

Makroskopischer Befund: Hautwunde gut verklebt. Die untere Wundfläche mit hyperämischem, dünnem Überzug bedeckt. Am Wundboden eine kleine Lücke, Wundrand nicht fest verschlossen, in der Lücke spärliche seröse Flüssigkeitsansammlung.

Mikroskopischer Befund: An Wundrändern Rundzelleninfiltration. Keine Bindegewebswucherung.

2. Protokoll.

Eine Ratte der Gruppe E, die am 5. Tage nach der Operation getötet wurde.

Makroskopischer Befund: Hautwunde gut bedeckt mit Wattekollodium, Nahtlinie mit eingetrocknetem Blutschorf bedeckt. Die untere Wundfläche teilweise mit dünnem Überzug bedeckt, teilweise kein Überzug. Umgebung der Wunde hyperämisch.

Mikroskopischer Befund: An Wundrändern starke Rundzellenanhäufung, hier und da nekrotische Massen, keine Bindegewebswucherung an Wundrändern.

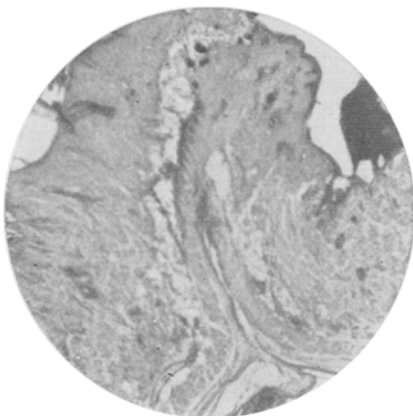


Abb. 6. 1. Protokoll. Ratte der Gruppe D.

3. Protokoll.

Je eine Ratte der Gruppe D und E, die am 7. Tage nach der Operation getötet wurden.

a) Ratte der Gruppe D.

Makroskopischer Befund: Hautwunde gut verklebt, mit trockenem

Blutschorf bedeckt. Die untere Wundfläche mit ziemlich dickem Überzug bedeckt.

Mikroskopischer Befund: Verklebung beider Wundränder durch Bindegewebszellen, wenig Leukocytenwanderung in die Wundspalten. Hineinwachsen der neugebildeten Bindegewebszellen in die Wundspalten.

b) Ratte der Gruppe E. Hautwunde klafft teilweise auseinander. Die untere Wundfläche hat keinen Überzug.

Mikroskopischer Befund: Vereiterung zwischen beiden Wundrändern, sogar Abszeßbildung zwischen beiden Rändern.

4. Protokoll.

Je eine Ratte der Gruppe D und E, die am 8. Tage nach der Operation getötet wurden.

a) Ratte der Gruppe D.

Makroskopischer Befund: Hautwunde unter Blutschorf, gute Narbe. Die untere Wundfläche mit bindegewebigem Überzug gut bedeckt; man kann nicht sehen, wo die Nahtlinie ist.

Mikroskopischer Befund: Durch neugebildetes Bindegewebe sind beide Wundränder vereinigt, die obere Wundfläche ist mit neuer Epidermis bedeckt.

b) Ratte der Gruppe E.

Makroskopischer Befund: Durch Absceßbildung klaffen beide Wundränder.

5. Protokoll.

Je eine Ratte der Gruppe D und E, die am 11. Tage nach der Operation getötet wurden.

a) Ratte der Gruppe D.

Makroskopischer Befund: Hautwunde ganz gut vernarbt, an der unteren Wundfläche kann man nichts mehr von der Schnittlinie sehen.

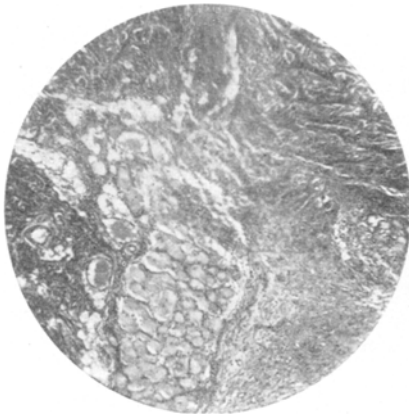


Abb. 7. 4. Protokoll. Ratte der Gruppe D.



Abb. 8. 5. Protokoll. Ratte der Gruppe E.

Mikroskopischer Befund: Beide Wundränder sind ganz gut vereinigt durch neugebildetes Bindegewebe.

b) Ratte der Gruppe E.

Makroskopischer Befund: Hautwunde noch mit Kruste bedeckt, unter der Kruste keine Narbenbildung. Die untere Wundfläche mit dünnem Bindegewebsüberzug, aber Schnittlinie noch deutlich sichtbar. Wundränder sind noch nicht fest verklebt; durch leichten Zug können sie leicht getrennt werden.

Mikroskopischer Befund: An beiden Wundrändern spärliche Bindegewebswucherung, hier und da Leukocytenwanderung. Im Unterhautbindegewebe wenig Bindegewebswucherung.

6. Protokoll.

Eine Ratte der Gruppe E, die am 18. Tage nach der Operation getötet wurde.

Makroskopischer Befund: Hautwunde mit Narbengewebe verklebt, an der unteren Wundfläche ist die Nahtlinie so schwer sichtbar wie bei der normal ernährten Ratte, die am 8. Tage nach der Operation getötet wurde.

Mikroskopischer Befund: Wundränder durch neugebildetes Bindegewebe ganz gut vereinigt; Wundfläche ist durch neue Epidermis geschlossen.

Schluß: Aus allen meinen Versuchen geht hervor, daß die vitaminfrei ernährten Tiere im Gegensatz zu den normal ernährten oder mit Normalnahrung unterernährten Tieren eine deutliche Tendenz zu ver-

zögerter Wundheilung zeigen. Das drückt sich schon in den ersten Tagen nach der Operation aus, indem hier bei dem vitaminfrei ernährten Tiere sowohl die Verklebung der Wundränder mangelhaft ist, wie auch eine nennenswerte Neigung zur Bindegewebsneubildung vermißt wird. Es kommt bei diesen letzteren Tieren leicht zur Flüssigkeitsansammlung am Wundboden, zu Höhlenbildungen und Nekrosen, und durch alles dies wird nicht nur die Heilung erschwert, sondern auch die Möglichkeit der Infektion begünstigt, wie in diesen Fällen es der Nachweis von Bakterien in den Schnitten bewies.

Schließlich verheilt auch einmal eine Wunde bei einem vitaminfrei ernährten Tiere. Aber diese Heilung tritt dann ganz beträchtlich später ein, fast doppelt so spät, als es bei dem normal ernährten Tiere der Fall ist.

So muß also als Resultat meiner Untersuchungen der Satz aufgestellt werden, daß bei der Avitaminose die Wundheilung verzögert ist. Dieses Ergebnis bestätigt die theoretische Deduktion, die zu dieser ganzen Fragestellung geführt hat. Die Neigung zur Wundeiterung, die die vitaminfrei ernährten Tiere zeigten, legt den Gedanken nahe, daß der vitaminfreie Körper obendrein auch nur ungenügend die Fähigkeit besitzt, die Kampfmittel gegen die Bakterien zu bilden; denn ich habe ja bei den Kontrolltieren keine Absceßbildung gesehen. Auch diese Frage verdient eine genauere experimentelle Prüfung.
