Aus dem Laboratorium der Chirurgischen Universitätsklinik
in Berlin. (Direktor: Geh. Med.-Rat Prof. Dr. Bier.)

Ueber Wirkungen des Fibrins.

Von Dr. Salo Bergel in Hohensalza.

Schon vor längerer Zeit¹⁾ habe ich darauf aufmerksam gemacht, daß dem Fibrin, im wesentlichen einem Abkömmling der weißen Blutkörperchen, im Körperhaushalte eine überaus bedeutsame Rolle als Schutz- und Heilmittel zuzuschreiben ist. Ich habe darauf hingewiesen, daß bei allen denjenigen entzündlichen und fieberhaften Prozessen, die mit einer reaktiven Hyperleukozytose verbunden sind, auch eine vermehrte Fibrinbildung zu konstatieren ist, die *Crusta phlogistica* der alten Aerzte, daß dagegen andere krankhafte Zustände, bei denen es zu solchen Reaktionserscheinungen des Organismus nicht kommt, keine Vermehrung, meist eine Verminderung der Fibrinbildung zeigen.

Ebenso wie die seröse Entzündung eine Abwehrmaßregel des erkrankten Körpers gegenüber den Infektionsstoffen darstellt, ist auch die andere Form der Entzündung, die fibrinöse, sowohl eine Folgeerscheinung der spezifischen Einwirkung bestimmter Krankheitserreger auf die betreffenden Organe, als auch prinzipiell, innerhalb gewisser Grenzen und unter den obwaltenden Verhältnissen, eine heilsame Reaktion des Organismus gegenüber den Krankheitskeimen. Von diesem Gesichtspunkte aus sind schon die Vorgänge bei der Wundheilung, ist die Mandelentzündung, die Pneumonie, die Arthritis, die Pleuritis, die Peritonitis etc. gleichzeitig die natürliche, anatomische Folge der Krankheitsursache und ein physiologischer Weg, den gesetzmäßig die Schutzkörper des pathologisch veränderten Organismus beschreiten, um die Verletzung heilen, die Infektion nach Lage der Dinge wirksam bekämpfen zu können. Auch hier gilt also der Satz, daß die Schädigung eines Körperteils gleichzeitig die Ursache für die Beseitigung dieser Schädigung abgibt. Wir sehen ferner, daß überall da, wo die Intima der Gefäße, das Endothel der synovialen und serösen Häute, die Alveolarzellen des Lungengewebes etc. alteriert sind, das Fibrin gewissermaßen die Schäden ausflückt, entstandene Gewebsläsionen repariert. Eiterherde, deren sich der Organismus auf andere Weise nicht zu entledigen vermag und die, in die Blutbahn gelangt, den ganzen Körper verseuchen würden, drohende Perforationen von Brust- und Bauchorganen, Fremdkörper können durch fibrinöse Verklebungen, Verwachsungen und Einkapselungen auf ihren Herd beschränkt und relativ unschädlich gemacht werden. Die pathologisch-anatomischen Befunde lassen erkennen, daß jede Fibrinablagerung von einer Hyperämie, serösen Durchtränkung des Gewebes, einer Leukozytose und Bindegewebsneubildung, also von relativ heilsamen Reaktionserscheinungen begleitet wird.

Aber nicht bloß in allen diesen Prozessen kommt dem Fibrin die Bedeutung einer Schutz- und Heilsubstanz zu, sondern seine hervorragende, bestimmende Rolle tritt ganz besonders bei der natürlichen Wundheilung in allen ihren Formen zutage. Nach meiner Auffassung hat das Fibrin hierbei nicht bloß den Zweck, durch Verstopfung der Gefäße die Blutung zum Stehen zu bringen und die Wundränder miteinander zu verkleben, sondern ich sehe die wesentliche und aktive Bedeutung des Fibrins gerade auch bei der Wundheilung in seiner bakteriziden, leicht hyperämisierenden, leukotaktischen, granulations- und bindegewebsneubildenden Fähigkeit, mit deren Hilfe also in dem Wundbereich die heilenden Faktoren konzentriert werden. Die auf der Wundoberfläche eingetrocknete Kruste, im wesentlichen gleichfalls aus Fibrin und Serum bestehend, bildet einen mechanischen und, da sie in trockenem Zustande einen sehr schlechten Nährboden für Krankheitserreger darstellt, gleichzeitig einen chemischen Schutz für die Wunde, repräsentiert also gewissermaßen einen aseptischen Verband.

Schon die anatomischen Befunde bei den verschiedenen Entzündungsprozessen der serösen Häute etc., bei der Thrombose, der Wundheilung, der Transplantation von Geweben sprechen, biologisch betrachtet, in hohem Maße für meine Auf-

¹⁾ Medizinische Klinik 1907, No. 3 und Deutsche medizinische Wochenschrift 1908, No. 9.

fassung; auch die Tatsache, daß bei denjenigen entzündlichen und fieberhaften Zuständen, bei denen eine Tendenz zur Selbstheilung offensichtlich ist, eine Vermehrung des Fibrins vorhanden ist, gibt wesentliche Stützpunkte für meine Anschauung ab, daß gerade dem Fibrin, dem bisher fast gar nicht beachteten Bestandteile des Blutes, die genannten Eigenschaften zuzuschreiben sind. Es fehlte aber doch noch der experimentelle Nachweis für die Richtigkeit meiner Behauptung, daß dem Fibrin wirklich jene Eigenschaften zukommen, daß es tatsächlich die Ursache jener heilsamen Reaktionserscheinungen ist.

Die folgenden Untersuchungen bezwecken deshalb, die Wirkungen des Fibrins im Tierkörper experimentell festzustellen und die feineren anatomischen Vorgänge nach der Injektion von Fibrinemulsionen mikroskopisch zu verfolgen. Als Grundlage für die Untersuchungen dienten Fibrinpräparate von Pferden und Rindern, die nach meinen Angaben neben Serumpräparaten von der Firma E. Merck in Darmstadt zur therapeutischen Verwendung, insbesondere in der Chirurgie hergestellt werden. Sollten sie praktisch ihren Zweck erfüllen, so mußten sie steril, dauernd haltbar, stets gebrauchsfertig sein, wie es das pulverförmige Präparat auch ist. Auf die praktische Anwendung komme ich in kurzem ausführlicher zurück. Zur Nachprüfung meiner Untersuchungen sowie für klinische Zwecke stelle ich ebenso wie die Fabrik Interessenten Versuchsmengen bereitwilligst zur Verfügung.

Die nachfolgenden Experimentaluntersuchungen sind fast ausschließlich mit diesen Präparaten gemacht. Dort, wo ich, ähnlich wie früher¹⁾, frische Fibrinemulsionen bzw. frisch gewonnenes Fibrin zur subkutanen oder intraperitonealen Einverleibung verwandt habe, ist es besonders angegeben.

Als Versuchstiere wurden Meerschweinchen und Kaninchen benutzt, die Injektionen wurden meist subkutan oder intraperitoneal gemacht, die Menge des injizierten Fibrins schwankte zwischen einer jedesmaligen Dosis von 0,1, 0,2, 0,3 bis 0,5 g, aufgeschwemmt in 1–2 ccm physiologischer Kochsalzlösung. Um gleichzeitig auch hierbei die bakterizide Wirkung des Fibrins zu erproben, wurde später in den meisten Fällen auf Asepsis keine Rücksicht genommen, d. h. weder Spritzen noch Injektionsstellen wurden vorher desinfiziert. Nur bei den ersten Untersuchungen und späterhin von Zeit zu Zeit wurde zur Kontrolle unter aseptischen Vorkehrungen gearbeitet, um eine sichere Gewähr dafür zu haben, daß z. B. die leukotaktische Wirkung allein auf das Fibrin und nicht auf etwa miteingeführte Infektionserreger oder dgl. zu beziehen sei. Von der Keimfreiheit des trockenen Fibrins habe ich mich, abgesehen davon, daß die Fabrik dafür bürgt, wiederholt selbst überzeugt. Die Tiere wurden dann nach 1, 2, 4, 6 oder mehr Tagen getötet und die betreffenden Gewebe makroskopisch oder mikroskopisch untersucht.

Durchgängig wurden die Fibrineinspritzungen unter die Haut und in die Bauchhöhle, auch die höher dosierten und häufig wiederholten, von allen Tieren sehr gut vertragen, sie zeigten dieselbe Munterkeit und Freßlust wie vor den Injektionen, und toxische Symptome bzw. Zeichen von Ueberempfindlichkeit nach mehrfachen Einspritzungen der gleichen Fibrinart wurden nicht beobachtet. Bei den Tieren tritt ebenso, wie ich es beim Menschen habe konstatieren können, in den meisten Fällen eine leichte, ziemlich schnell, spätestens nach zwei Tagen vorübergehende Temperatursteigerung ein, die, ganz im Sinne des aseptischen Fiebers, das Allgemeinbefinden durchaus nicht stört. Schon bei meinen früheren Untersuchungen konnte ich nach subkutanen oder intraperitonealen Injektionen von Fibrinemulsionen makroskopisch eine leichte seröse Durchtränkung und Hyperämie der Umgebung konstatieren, und trotzdem bei den sehr vielen Injektionen keine Rücksicht auf Asepsis genommen wurde, war niemals eine Eiterung zu beobachten.¹⁾

Einen Tag nach den subkutanen Einspritzungen fühlt und sieht man eine ganz leichte ödematöse Schwellung der kaum oder garnicht sichtbar geröteten Haut. Bei der Inspektion des Unterhautzellgewebes findet man außer dem geringen Oedem eine Hyperämie in der Umgebung der Injektionsstelle. Das schwache Oedem ist meist schon am zweiten oder spätestens dritten Tage gänzlich geschwunden, und man fühlt die injizierte Fibrinmasse deutlich abgegrenzt durch. Oft sieht man schon makroskopisch nach zwei bis drei Tagen das Fibrin von einem membranartigen Gewebe umgeben und vaskularisiert. Heftigere entzündliche Erscheinungen mit bedeutendem Oedem, starker Hyperämie und hohen Temperatursteigerungen mit schweren Allgemeinerscheinungen, wie sie nach

Einführung infektiöser oder toxischer Stoffe vorkommen, oder Eiterungen wurden nie beobachtet.

Benutzte man frisch gewonnenes Fibrin, z. B. vom Rind, das allerdings nicht gänzlich von Serum und roten Blutkörperchen befreit war, zur subkutanen Einverleibung, so zeigte sich schon makroskopisch sichtbar nach ein bis zwei Tagen ein etwas sulziges bis gelblich-sulziges Oedem, jedenfalls von den Nebenbestandteilen herrührend.

Bei der mikroskopischen Untersuchung beobachtet man bereits nach 24 Stunden die Einwanderung von zuerst meist polynukleären, später auch einkernigen Leukozyten in die Fibrinmasse hinein, und schon nach 48 Stunden kann man an einzelnen Stellen auch Fibroblasten, die bekannten, durch Wucherung des benachbarten Bindegewebes entstandenen spindelförmigen, geschwänzten, verzweigten Zellen, in das Fibrin hineinwachsen sehen. Während die Leukozyten im weiteren Verlaufe an Zahl immer abnehmen bis zum gänzlichen Verschwinden, werden die Zellager von Fibroblasten immer umfangreicher, sie dringen, durchzogen von neugebildeten, weiten Kapillarschlingen, immer weiter in das Fibrin vor, dessen einzelne Schollen sie sehr oft in mehrfachen Reihen konzentrisch umlagern. Oft sind die Leukozyten schon in einem Stadium verschwunden, wo noch Reste von Fibrin übrig sind, die dann nur von Fibroblasten durchwachsen werden. Sehr häufig ist eine schmale freie Schicht zwischen den Fibroblasten und dem umgebenden Teile der Fibrinschollen sichtbar. Das Fibrin wird weniger, schwindet allmählich ganz, und an seine Stelle ist junges Granulationsgewebe getreten, die injizierten Fibrinmassen sind durch junges Keimgewebe, das sich später in Bindegewebe umwandelt, substituiert. Injiziert man frisches Blutfibrin unter die Haut, so ergibt die mikroskopische Untersuchung dieselben Veränderungen, wie ich sie nach der Injektion von konserviertem Fibrin geschildert habe, nur schien die erste Leukozyteneinwanderung um ein geringes stärker. Ist die Menge des eingespritzten Fibrins nur gering, so ist der Ersatz durch Granulationsgewebe bereits nach sieben bis acht Tagen eingetreten. Bei größeren Massen dauert es natürlich länger, bis das ganze Fibrin durch junges Keimgewebe substituiert ist. Das Fibrin übt also einen leukotaktischen, hyperämisierenden und insbesondere fibroblastischen Reiz aus, ohne Eiterung zu verursachen; es regt eine aseptische Entzündung, Granulations- und Bindegewebsbildung an.

Wir sehen, daß es mit den Fibrinpräparaten gelingt, dieselben Erscheinungen künstlich hervorzurufen, wie sie bei der Heilung von Wunden, von Substanzverlusten der Haut, bei der Resorption bzw. Substitution fibrinöser Exsudate und von Blutergüssen nach Knochenbrüchen, wo sich unter Mitwirkung des Periostes das neugebildete Bindegewebe später in Knochengewebe umwandelt, ferner bei der Organisation von Thromben, bei der Anheilung transplantierten Gewebes oder bei der Heilung unter dem Blutschorf nach Schede beobachtet und nach meiner Ansicht eben durch das Fibrin verursacht werden. Wir erkennen gleichzeitig daraus die Richtigkeit unserer Voraussetzung, daß das Fibrin es ist, welches den Reiz für die heilsame Reaktion abgibt. Das Fibrin ist eben bei den verschiedenen pathologischen Zuständen, immer innerhalb gewisser Grenzen, nicht als störender Fremdkörper zu betrachten und passiv beteiligt, sondern es ist eine natürliche Folgeerscheinung der Krankheitsursache und gibt gleichzeitig aktiv oder reaktiv in hervorragendem Maße den Anreiz zum Zustandekommen der Heilung, es löst die Reaktion aus, indem es vermöge seiner chemischen Eigenschaften Leukozyteneinwanderung und Fibroblastenbildung verursacht; es ist somit die notwendige Vorbedingung für den Eintritt der Wundheilung.

Injektion von Fibrinemulsion in die Bauchhöhle ruft eine ganz leichte seröse Exsudation mit vermehrtem Austritt von weißen Blutkörperchen hervor. In vielen Fällen habe ich nach einiger Zeit die Fibrinflocken in der Bauchhöhle nicht mehr vorgefunden, die Serosa der inneren Organe war überall glänzend, niemals Verwachsungen, niemals Eiterung. In anderen Fällen, vielleicht besonders dann, wenn die Serosa der Bauchorgane durch irgendwelche Ursachen verletzt wurde und wenn gleichzeitig Staphylokokken eingepflanzt wurden, lagerten sich an einzelnen Stellen Fibrinmassen auf dem serösen Ueberzuge ab, und hier vollzog sich dann derselbe Prozeß, wie wir ihn nach der subkutanen Injektion von Fibrin oben geschildert haben. Zunächst eine Einwanderung von Leukozyten in die Randschichten des Fibrins, allmähliches Verschwinden der weißen Blutkörperchen, inzwischen Auftreten von großen Mengen von Fibroblasten, die, oft in mehrfachen Lagen um die einzelnen Fibrinschollen konzentrisch angeordnet, das Fibrin durchwachsen,

1) Deutsche medizinische Wochenschrift 1908, No. 9.

gefäßhaltig werden, mit ihrer eigenen steten Vermehrung ein allmähliches gänzliches Verschwinden der Fibrinmassen und einen Ersatz derselben durch junges Keimgewebe hervorrufen.

Wenn ich durch diese Untersuchungen die leukotaktische, hyperämisierende, granulationsbefördernde und bindegewebsneubildende, also aseptische Entzündung erregende Fähigkeit des Fibrins glaube erwiesen zu haben, so bleibt noch der Beweis dafür übrig, daß dem Fibrin auch bakterizide bzw. bakterienhemmende Eigenschaften zukommen.

Der Frage nach der keimtötenden Fähigkeit des Fibrins suchte ich dadurch näherzukommen, daß ich Staphylokokken mit jüngeren und älteren Fibrinemulsionen in vitro zusammenbrachte, bei Zimmertemperatur stehen ließ und nach 1, 2, 3 und mehr Tagen teils auf Nährböden überimpfte, teils Versuchstieren intraperitoneal injizierte. Kontrolltiere wurden natürlich mit denselben Staphylokokkenstämmen allein geimpft. Daß Fibrin ein schlechter Nährboden für Bakterien ist, daß der Fibrinemulsion bakterienfeindliche Eigenschaften innewohnen, konnte schon daraus geschlossen werden, daß sich die eingeimpften Staphylokokken nicht mit der Länge der Zeit progressiv vermehrten, sondern es konnte konstatiert werden, daß gewöhnlich nach einer gewissen Zeit proportional der Einwirkungsdauer der Fibrinemulsion auf die Staphylokokken die Zahl und vor allen Dingen die Virulenz der Krankheitskeime abnahm. Tiere, die intraperitoneal mit Staphylokokken geimpft wurden, welche länger als 2—3 Tage der Einwirkung der Fibrinemulsion ausgesetzt waren, zeigten im Gegensatz zu den Kontrolltieren keine reine Eiterung mehr, sondern in vielen Fällen nur eine sehr geringgradige seröse, manchmal eine stärkere seröse oder höchstens trübseröse Exsudation, wobei man öfter einzelne Fibrinflocken in der Flüssigkeit noch herumschwimmen sah. Meist wurden allerdings fibrinöse Beläge auf verschiedenen Organen, Magen, Darm, Leber, Milz gefunden, ohne daß aber das Allgemeinbefinden der Tiere merklich gestört war. Die mikroskopische Untersuchung dieser Beläge ergab außer einer stärkeren Durchsetzung des Fibrins mit Leukozyten dieselben Befunde, wie oben geschildert. In mehreren Fällen wurden Staphylokokken überhaupt nicht mehr angetroffen, in anderen Fällen nur vereinzelt.

Da in vitro durch die Einwirkung der Fibrinemulsion auf Staphylokokken zwar eine Verminderung der Keime, aber eine vollständige Abtötung meist nicht erfolgt und die bakterienhaltigen Gemische, Tieren injiziert, im Gegensatz zu den Kontrolltieren keine Eiterung, sondern höchstens trübseröse Exsudation, meist aber nur einen geringen serösen Erguß mit oder ohne Fibrinbeläge auf verschiedenen Organen veranlassen, Veränderungen, welche die Tiere überhaupt nicht ernstlich erkranken lassen, so muß eine bedeutende Abschwächung des Krankheitsgiftes erzielt worden sein.

Die Frage, ob nicht etwa jeder beliebige Fremdkörper dieselben Veränderungen im Organismus hervorrufen würde, wie das Fibrin, erübrigt sich schon aus dem Grunde, daß letzteres nicht glatt resorbiert oder eingekapselt wird, sondern daß es direkt substituiert wird, daß an seine Stelle ein anderes Gewebe tritt, dessen Produktion das Fibrin selbst veranlaßt hat. Aber selbst wenn man das Fibrin als einen Fremdkörper auffassen wollte, so würde das seinen Wert als Schutz- und Heilmittel in keiner Weise herabsetzen, da es ja infolge seiner chemischen Eigenschaften gerade diejenigen erwünschten Vorgänge hervorruft, durch welche der reaktionsfähige Organismus erfahrungsgemäß gewisse krankhafte Veränderungen zur Heilung bringt, ohne nach irgendeiner anderen Richtung hin schädlich zu wirken. Es verdiente aus diesem Grunde sogar einen Vorzug vor anderen fremdartigen chemischen Mitteln, da es auch den andern Ansprüchen, welche die Chirurgie an ein gutes Wundheilmittel stellen muß, entspricht; es ist nicht ätzend, nicht giftig, geruchlos und keimtötend bzw. abschwächend.

Das Fibrin ist also ein physiologisches Mittel, mit dem es gelingt, dem Endziele einer rationellen, physiologischen Wundbehandlung nahezukommen, insofern als man mit ihm dieselben physiologischen Wirkungen und Heilungsvorgänge nachzuahmen bzw. zu erzeugen vermag, mit Hilfe derer der reaktionsfähige Körper selbst die Heilung zustande bringt.

Zusammenfassung. Das Fibrin spielt im Körperhaushalt die Rolle eines Schutz- und Heilmittels. Es besitzt leukotaktische, hyperämisierende, fermentative, granulations- und bindegewebsbildende sowie bakterienhemmende Eigenschaften. Das Fibrin ist es, welches den Anreiz für die Wundheilung, für die Organisation von Thromben, für die Anheilung transplantierten Gewebes, für die Callusbildung bei Knochenbrüchen etc. abgibt. Fibrin ist also ein physiologisches Wundheilmittel, mit dem man dieselben Vorgänge erzeugt, wie sie bei der natürlichen Wundheilung etc. beobachtet werden. Daher praktische Verwendung von sterilem, haltbarem, gebrauchsfertigem, pulverförmigem Fibrin, besonders in der Chirurgie.