Aus dem Hygiene-Institut der Universität in Zürich.
(Direktor: Prof. Silberschmidt.)

Ueber die physiologischen Grundlagen der Blutstillung und über ein neues Blutstillungsmittel (Thrombosin).

Von L. Hirschfeld und R. Klinger.

Die Verhütung größerer Blutverluste bei ausgedehnten oder schwer zugänglichen Gefäßverletzungen gehört noch heute zu den schwierigeren Aufgaben der Medizin. Trotz mancher auch auf diesem Gebiete gemachten Fortschritte kommt es nicht selten vor, daß eine Blutung erst nach Stunden oder Tagen zum Stehen gebracht wird, sodaß eine beträchtliche Schwächung des Kranken, ja selbst Tod durch Verblutung nicht verhindert werden kann. Es dürfte daher von Interesse sein, die Möglichkeiten einer rationellen Blutstillung, welche sich namentlich auf Grund der neueren Forschungen über das Wesen des Gerinnungsvorganges ergeben, hier kurz zu besprechen.

Die Blutstillung kann durch physikalische (mechanische) oder durch chemische Mittel erreicht werden. Zu den ersteren gehört die Ligatur, welche in radikaler Weise größere Gefäße verschließt, ferner Kompression und Tamponade, wodurch ein vorübergehender Druck auf die blutenden Gefäße ausgeübt und die Blutung solange herabgesetzt wird, bis durch die physiologischerweise einsetzende Gerinnung ein Verschluß der Gefäße eingetreten ist.

Mit dieser Gruppe, speziell mit der vorübergehenden Kompression eines Gefäßes oder Gefäßbezirkes nahe verwandt ist lokale Kälteapplikation, ferner eine Reihe pharmakologischer Blutstillungsmittel, wie Adrenalin, Kokain, Novokain etc., welche durch Wirkung auf die Muskulatur der betreffenden Gefäße eine Verengerung des Lumens hervorrufen und so die Blutdurchströmung derselben herabsetzen oder zeitweilig unterdrücken. Der Effekt ist somit der gleiche wie bei vorübergehender Kompression, wenn auch anders geartete Kräfte ihn herbeiführen. Hier wie dort wird die Blutgerinnung selbst, welche doch immer den endgültigen Gefäßverschluß zustandebringen muß, garnicht beeinflusst. Darin äußert sich die schwache Seite dieser Verfahren; es besteht die Gefahr, daß nach Aufhören des ausgeübten Druckes resp. des Gefäßkrampfes die Blutung von neuem einsetzt.

Eine andere Art der Blutstillung bewirken Substanzen, welche eiweißfällende Eigenschaften haben; hierher gehören Salze mancher Schwermetalle, wie Eisenchlorid, ferner Hitze (Thermokauter). Diese Mittel bringen eine sofortige und massive Koagulation des Blutes zustande, ihre ätzende und nekrotisierende Wirkung trifft aber nicht nur die Gefäße, sondern die ganze umliegende Wundfläche. Diese Blutstillung kann daher vom physiologischen Standpunkt aus nicht als eine günstige bezeichnet werden. Die koagulierten Eiweißkörper wirken wie Fremdkörper, die gebildeten Thromben werden schlechter organisiert, lösen sich leicht von den geschädigten Gefäßwandungen und geben zu Nachblutungen Anlaß. Auch dürfte die Widerstandsfähigkeit der die Wunde umgebenden, mehr oder weniger alterierten Gewebe gegenüber Infektionen herabgesetzt sein. Der natürliche Gerinnungsvorgang (speziell die Thrombinbildung) wird dagegen durch solche Mittel nur ungünstig beeinflusst; so läßt sich im Gerinnungsversuch nachweisen, daß z. B. Zusatz von Eisenchlorid schon in sehr kleinen Mengen die Thrombinbildung vollständig verhindert.

Die bisher erwähnten Mittel können nur lokal (am Orte der Blutung selbst) angewendet werden. Sie stehen daher in einem gewissen Gegensatz zu jenen Substanzen, welche eine Erhöhung der Gerinnbarkeit des Gesamtblutes und dadurch eine günstige Beeinflussung von Blutungen bewirken. Bis vor kurzem kannte man von solchen Mitteln bloß die Gelatine, die als 10 %ige Lösung intravenös, meist jedoch nur subkutan verabreicht wird und angeblich gerinnungsbefördernd wirkt. Worauf diese Wirkung der Gelatine beruht, ist noch nicht genügend untersucht, der relativ hohe Kalkgehalt (0,6 %) dürfte allein wohl kaum eine befriedigende Erklärung geben, da Ca-Ionen in ausreichender

Menge im Blute zur Verfügung stehen; eher könnte der sehr hohe Gehalt an Eiweißabbauprodukten eine Rolle spielen.

In vitro läßt sich übrigens eine Förderung der Gerinnung durch Gelatinepräparate (darunter das vom Berner Seruminstitut hergestellte, zur Blutstillung bestimmte sterile Präparat) (10 % Lösung), nach Neutralisierung in Mengen von 0,2—0,5 ccm einer 5 %igen Lösung angewendet, nur hemmende Eigenschaften, sowohl gegenüber der Thrombinbildung wie der Thrombinwirkung. Auch bei Injektion in den Tierkörper ist nach den spärlichen Angaben der diesbezüglichen Literatur sowie nach eigenen Versuchen (intravenöse Injektion von 5 ccm 10 %iger Gelatine bei Kaninchen, Prüfung der Gerinnbarkeit im Paraffinschälchen vorher, sowie 5 und 45 Minuten nachher) eine Beschleunigung der Gerinnung des Blutes nicht feststellbar.

Nach diesen Ergebnissen der experimentellen Prüfung ist ein hervorragender therapeutischer Effekt von Gelatineinjektionen kaum zu erwarten. Ganz unwahrscheinlich ist ein solcher jedenfalls bei deren Verabreichung per os oder per klisma, falls damit entfernte Blutungen beeinflusst werden sollen.

Gegenüber diesen Blutstillungsmitteln scheinen uns diejenigen eine wesentliche Verbesserung zu bedeuten, welche sich der im Organismus natürlich vorkommenden Faktoren der Blutgerinnung bedienen und durch deren Verstärkung den physiologischen Gerinnungsvorgang befördern.

Bevor wir auf diese neuen, auf den Ergebnissen der Gerinnungsphysiologie beruhenden Methoden der Blutstillung näher eingehen, müssen wir einige Worte über das Wesen des Gerinnungsvorganges vorausschicken. Die Gerinnung des Blutes erfolgt durch die Ausfällung des Fibrinogens, wodurch unter gleichzeitigem Einschluß der zelligen Elemente die ganze Flüssigkeit erstarrt. Der für das Zustandekommen dieses Vorganges wesentliche Faktor ist ein im Blutplasma vorhandener, wahrscheinlich in die Eiweißgruppe gehörender Körper, das Serozym (Prothrombin, Thrombogen). Nach dem Austritt des Blutes aus den Gefäßen entsteht aus dem Serozym unter Mitwirkung von Ca-Ionen (wie sie normalerweise in genügender Menge im Blute vorkommen) das Thrombin (Fibrinferment), welches das Fibrinogen füllt. Die Bildung des Thrombins kann durch gewisse Substanzen (Zytozyme) wesentlich beschleunigt und verstärkt werden. Als derartige, nach Art von Katalysatoren die Thrombinentstehung fördernde Zytozyme können Körper von ganz verschiedener Zusammensetzung funktionieren, wie Lipide, (Lezithine, Jekörine etc.), Seifen, bestimmte Eiweißabbauprodukte u. a. Ein gut wirksames Zytosym, z. B. eine Emulsion der mit Alkohol aus fast allen tierischen Organen extrahierbaren Lipide, vermag im Reagenzglasversuch die Thrombinbildung um das Hundertfache zu steigern und eine entsprechend schnellere Gerinnung einer Fibrinogenlösung herbeizuführen.

Eine rationelle Methode der Blutstillung muß in erster Linie darauf ausgehen, die Thrombinbildung zu verstärken. Wir wissen, daß bei Anwesenheit von reichlichem Thrombin die Gerinnung nicht nur schneller eintritt, sondern auch das gebildete Koagulum bedeutend fester wird.

Eine Steigerung der Thrombinbildung kann am besten durch Zufuhr der an ihr beteiligten Substanzen hervorgerufen werden. Das Serozym ist hierzu weniger geeignet, denn es ist ein zu labiler Körper, als daß an eine künstliche Zufuhr desselben von außen gedacht werden könnte; hingegen wäre es denkbar, daß Verbindungen gefunden werden — bis jetzt sind solche noch nicht sicher bekannt — welche, durch Injektion oder per os zugeführt, die Serozyymbildung im Blute anregen würden.

Ist somit vorläufig eine Verbesserung der Blutgerinnbarkeit durch Erhöhung des Serozymgehaltes nicht möglich, so war es um so naheliegender, sterile Zytosymlösungen für diesen Zweck zu versuchen, da die hierher gehörigen Stoffe der praktischen Anwendung wesentlich geringere Schwierigkeiten bereiten, im tierischen Organismus sehr verbreitet sind und in größerer Menge vorkommen.

Kocher und Fonio gebührt das Verdienst, zuerst diese wichtige Aufgabe in Angriff genommen zu haben. Zu dem nach ihren Angaben hergestellten Präparat „Koagulen“ werden Rinderblutplättchen verwendet, welchen zur Ver-