

## XXI.

Aus der I. medicinischen Klinik in Wien.

### Ueber die Beziehung des Fibrinfermentes zur Entstehung des Fiebers.

Von

Dr. Albert Hammerschlag.

Nachdem Billroth<sup>1)</sup> im Jahre 1864 durch zahlreiche Thierversuche nachgewiesen hatte, dass nach Injection von fauligen Substanzen Fieber entsteht, hat sich eine Reihe von Forschern mit der Frage nach der Natur der „pyrogenen“ Substanz beschäftigt. Während nun einige derselben auf Grund von chemischen Untersuchungen und von Thierexperimenten die Fähigkeit Fieber zu erzeugen, bestimmten Stoffwechselproducten von Bakterien zuschrieben (so Senator<sup>2)</sup>, Klebs und Tiegel<sup>3)</sup>, Schmiedeberg und Bergmann<sup>4)</sup>), gelangten andere durch weitere Versuche an Thieren und Beobachtungen an Menschen zu dem Schluss, dass es überhaupt keine eigentliche pyrogene Substanz gebe, sondern dass der Anstoss zur Entstehung des Fiebers in Veränderungen des Blutes gelegen sei, welche letztere durch die verschiedensten Eingriffe bewirkt werden können.

Es hatte sich nämlich bei weiteren Untersuchungen ergeben, dass auch Flüssigkeiten, welche keinerlei Stoffwechselproducte von Bakterien enthielten, so z. B. Hämoglobinslösungen (H. Köhler<sup>5)</sup>), Blut gesunder Thiere (Freese<sup>6)</sup>), Hydrocelenflüssigkeit und reines Blutserum (Billroth<sup>7)</sup>), destillirtes Wasser in grösseren Quantitäten (Stricker und Albert<sup>8)</sup>, Billroth, l. c.) u. s. w. bei intravenöser Injection Temperatursteigerung hervorrufen. Das an Menschen nach Bluttransfusionen häufig beobachtete Fieber liess sich gleichfalls nicht auf Bakterienwirkung zurückführen. Vollständig ausgeschlossen erscheint letztere bei dem von v. Volkmann und Genzmer<sup>9)</sup> zuerst beschriebenen aseptischen Fieber. Wenn bei nicht complicirten Knochenbrüchen, schweren Gelenkcontusionen oder nach Resorption von grösseren Blutextravasaten (bei Fehlen jeder äusseren Verletzung), in Fällen also, wo von aussen keinerlei schädliche Substanzen einge-

drungen sein können, Fieber auftritt, so kann man „den Grund desselben nur darin suchen, dass Producte des acuten Gewebszerfalles in reichlicher Menge in die Säftemasse des Körpers aufgenommen werden“ (Cohnheim).

Nach diesen Beobachtungen konnte es nicht mehr zweifelhaft erscheinen, dass auch ohne Mitwirkung der sogenannten „pyrogenen Substanzen“ Fieber auftreten könne, und es musste die Frage auftauchen, ob nicht bei allen Formen des Fiebers der Vorgang ein ähnlicher sei, wie bei dem aseptischen, ob nicht die Wirkung der verschiedenen pyrogenen Substanzen darauf zurückzuführen sei, dass sie zunächst im Blute eine Zerstörung von Blutkörperchen bewirken, und dass die dabei frei werdenden Zerfallsproducte den Anstoss zur Entstehung des Fiebers geben. — Die letzterwähnte Ansicht fand besonders warme Vertreter in einer Reihe von Schülern A. Schmidt's, welche das Fieber mit dem Auftreten von freiem Fibrinferment\*) im Blute in Zusammenhang brachten. Bekanntlich hat A. Schmidt angegeben, dass das Gerinnungsferment im normalen Blute nicht frei vorkomme, sondern in den farblosen Blutkörperchen gebunden sei. Die Versuche, freies Ferment in die Blutbahn zu bringen, zeigten nun\*\*), dass bei grösseren Mengen Tod der Versuchsthiere infolge allgemeiner Thrombose erfolgt, bei geringeren Mengen jedoch regelmässig eine Temperatursteigerung auftritt. Diese Versuchsergebnisse mussten die Frage nahe legen, ob nicht der Anstoss zur Entstehung des Fiebers stets in dem Auftreten von freiem Ferment im Blute gelegen sei, mag dasselbe nun durch ein Trauma (wie beim aseptischen Fieber) oder durch Bacterienwirkung (wie beim septischen Fieber) veranlasst sein.

In Verfolgung dieses Gedankens prüfte Birk<sup>10)</sup> bei Thieren, welche durch Injection von Eiter oder Jauche in das Blut septisch gemacht worden waren, vor und nach Eintritt der Temperaturerhöhung das Blut auf seinen Gehalt an freiem Ferment und fand in der That während des Fiebers eine sehr bedeutende Vermehrung desselben. Zu demselben Resultate gelangte auch Köhler<sup>11)</sup>.

Edelberg<sup>12)</sup> untersuchte bei 2 Patienten mit Wundfieber das Blut auf seinen Gehalt an freiem Fibrinferment und konnte dasselbe

\*) Gegen die A. Schmidt'sche Fermenttheorie hat vor kurzer Zeit Dr. E. Freund in Wien eine Reihe von Einwänden erhoben, und es ist zweifelhaft, ob wir überhaupt noch berechtigt sind, von einem Blutgerinnungsferment zu sprechen. Da es jedoch für die vorliegenden Untersuchungen gleichgültig ist, welcher Natur die gerinnungserregende Substanz im Blute ist, und da in allen Arbeiten, auf welche ich mich zu beziehen habe, von einem Gerinnungsferment gesprochen wird, so will ich im Folgenden der Einfachheit halber diesen Ausdruck beibehalten.

\*\*) Edelberg, Dieses Archiv. XII. Bd.

darin nachweisen, während es im Blute nicht fiebernder Menschen nach seiner Angabe fehlt. Einige der Schlussbemerkungen seiner Arbeit seien im Folgenden angeführt.

„Reagirt der Organismus gegen solche Störungen“ — Auftreten von freiem Fibrinferment im Blute — „nicht vielleicht durch jenen Symptomencomplex, den wir Fieber nennen? Der Organismus wehrt sich gegen das Fibrinferment, und dadurch entsteht Fieber. Sind diese Vorstellungen richtig, so drängen sie zur Frage, ob der pathologische Zustand des Fiebers nicht stets mit dem Auftreten von nachweisbaren Mengen Fibrinferment im Blute verknüpft ist u. s. w.“

Dieser Anschauung schliesst sich auch Bonne<sup>13)</sup> an, der von einer „in vielen Fällen ungeheueren Vermehrung des Fibrinfermentes im Blute Fiebernder, besonders Septicämischer“ spricht und in der durch das Fieber bedingten Vermehrung der Kohlensäure des Blutes das Mittel erblickt, durch welches sich der Organismus gegen die schädlichen Folgen der Fermentintoxication schützt. — So geeignet diese von manchen Seiten acceptirte Theorie wäre, um die verschiedenen Formen des Fiebers auf eine gemeinschaftliche Entstehungsursache zurückzuführen, so zeigt sich doch bei näherer Prüfung, dass die für dieselbe angeführten Beweismomente noch ziemlich mangelhaft sind.

Vor Allem war es fraglich, ob man die bei einigen ganz speciellen Formen des Fiebers gewonnenen Resultate auf das Fieber im Allgemeinen ausdehnen dürfe. —

Es schien daher von Interesse und Wichtigkeit zu sein, bei der häufigsten Form des Fiebers, dem Infectionsfieber, das Verhalten des Fibrinfermentes im Blute näher zu untersuchen.

Die Anordnung der Versuche, die an der Klinik des Herrn Hofrathes Nothnagel ausgeführt wurden, war folgende: Das durch eine Venaesection entnommene Blut (ca. 10 ccm) wurde direct aus der Vene in der 10fachen Menge absoluten Alkohols aufgefangen, der Niederschlag nach 8—10tägigem Stehen abfiltrirt, mit Alkohol gewaschen, im Vacuum getrocknet und pulverisirt. Dann wurde 1 g dieses Pulvers mit 10 ccm Wasser verrieben und nach 1stündigem Stehen abfiltrirt. Als Probeflüssigkeit diente Schmidt'sches Salzsplasma, welches dadurch gewonnen wird, dass man Pferdeblut direct aus der Vene in gesättigter Lösung von schwefelsaurer Magnesia aufhängt (3 Theile Blut auf 1 Theil  $MgSO_4$ -Lösung) und, nachdem sich die Blutkörperchen zu Boden gesenkt haben, die klare Flüssigkeit abhebt. Um diese stark salzhaltige Flüssigkeit gerinnungsfähig zu machen, muss man sie mit destillirtem Wasser auf das 7fache ver-

dünnen. ¶Dieses verdünnte Salzplasma gerinnt spontan erst nach ca. 1½ Tagen, nach Zusatz von Blutserum in wenigen Stunden.

Da sich das Plasma nicht lange brauchbar hält, so wurde immer eine grössere Anzahl Blutproben trocken aufbewahrt und dann gemeinschaftlich mit derselben Probeflüssigkeit geprüft. Zu 10 ccm des verdünnten Salzplasmas wurden jedesmal 3 ccm des oben erwähnten wässrigen Blutextractes hinzugefügt, und wurde dann beobachtet, nach welcher Zeit Gerinnung auftrat. — In der folgenden Tabelle sind die Resultate dieser Versuche kurz zusammengestellt:

	Temp.	
Typhus . . . .	39,8	vollst. Gerinnung nach 2 Stunden.
Typhus . . . .	38,5	keine Gerinnung.
Pneumonie . . . .	39,5	keine Gerinnung.
" . . . .	39,1	unvollst. Gerinnung nach 10 Stunden.
" . . . .	40,0	unvollst. Gerinnung nach 10 Stunden.
" . . . .	39,1	vollst. Gerinnung nach 13 Stunden.
" . . . .	39,6	unvollst. Gerinnung nach 12 Stunden.
" . . . .	38,8	leichte Gerinnungsbildung.
" . . . .	39,7	leichte Gerinnungsbildung.
" . . . .	39,3	keine Gerinnung.
" . . . .	39,2	keine Gerinnung.
" . . . .	39,9	unvollst. Gerinnung.
Pleuritis . . . .	38,7	keine Gerinnung.
Pleuritis . . . .	40,0	keine Gerinnung.
Influenza . . . .	39,9	vollst. Gerinnung nach 3 Stunden.
Tubercul. pulm. . . .	39,0	keine Gerinnung.
Tubercul. pulm. . . .	39,3	vollst. Gerinnung nach 13 Stunden.
Sepsis . . . .	38,3	vollst. Gerinnung nach 13 Stunden.
Parotitis . . . .	39,1	vollst. Gerinnung.
<hr/>		
Lumbago . . . .	36,8	keine Gerinnung.
Tumor cerebri . . . .	36,8	leichte Gerinnung.
Comotio cerebri . . . .	37,0	fast vollst. Gerinnung.
Myelitis chron. . . .	36,6	keine Gerinnung.
Sclerosis multiplex . . . .	36,7	vollst. Gerinnung.

Von 15 Fiebernden zeigten also 12 freies Fibrinferment im Blute, 7 keines, während von 5 Nichtfiebernden 2 freies Ferment im Blute hatten. Daraus geht wohl mit Sicherheit hervor, dass von einem constanten Vorkommen von freiem Fibrinferment im Fieberblute nicht gesprochen werden kann, und dass daher die früher besprochene Theorie von der Entstehung des Fiebers nicht als allgemeine Fiebertheorie aufgestellt werden kann. Ob es ein „Fermentfieber“ überhaupt giebt, kann nach den vorliegenden Versuchen selbstverständlich nicht entschieden werden. Eine Reihe der früher erwähnten

Beobachtungen und Experimente sprechen zu Gunsten dieser Annahme, durch welche dann ein wesentlicher Unterschied zwischen dem aseptischen und dem Infectionsfieber gegeben wäre. Zur sicheren Entscheidung dieser Frage wäre es nothwendig, an einer grösseren Anzahl von Kranken mit aseptischem Fieber Untersuchungen anzustellen, zu welchen mir leider das Material nicht zur Verfügung stand. Jedenfalls kann man mit Sicherheit sagen, dass eine constante Beziehung zwischen dem Vorkommen von freiem Fibrinferment im Blute und dem Auftreten von Fieber nicht besteht.

---

#### Literaturverzeichniss.

1. Langenbeck's Archiv. II. Bd. S. 325; VI. u. XIII. Bd.
  2. Medicinisches Centralbl. 1873. S. 84.
  3. Citirt nach d. med. Centralbl. 1871.
  4. Med. Centralbl. 1868.
  5. Dissert. Dorpat 1877. Citirt nach dem med. Centralbl. 1878.
  6. Virchow's Archiv. 40. Bd.
  7. Langenbeck's Archiv. XIII. Bd.
  8. Med. Jahrbücher. Wien 1871.
  9. Volkmann's Vorträge. Nr. 121.
  10. Das Fibrinferment im lebenden Organismus. Diss. Dorpat 1880.
  11. Med. Centralbl. 1878.
  12. Deutsche Zeitschr. f. Chirurgie. 1880 und dieses Archiv. XII. Bd.
  13. Bonnet, Ueber das Fibrinferment. Würzburg 1889.
-