

(Aus der Infectionsabtheilung des Rudolf Virchow-Krankenhauses. Dirigirender Arzt: Privatdocent Dr. G. Jochmann.)

Ueber die Bedeutung des proteolytischen Leukocytenfermentes im Lochialsecret und im Colostrum sowie über den Antitrypsingehalt im Serum der Wöchnerinnen.

Von

G. Jochmann.

I.

Bei meinen Studien über die Bedeutung des proteolytischen Leukocytenfermentes und seines Antifermentes für den menschlichen Organismus mussten auch einige Fragen berührt werden, die specieller ins Gebiet der Gynäkologie fallen und die ich deshalb zusammenfassend hier besprechen möchte, zugleich mit einigen neuen Beobachtungen über das Antitrypsin.

An der Hand unserer Methode (1) zum Nachweis tryptischer Fermentwirkungen (Dellenbildung auf der Serumplatte bei 55°) konnte ich die Thatsache feststellen, dass das Lochialsecret ein sehr stark wirksames proteolytisches Ferment enthält, das in seiner Einwirkung auf coagulirtes Eiweiss dem Leukocytenferment gleicht und offenbar mit ihm identisch ist, da ja die Leukocyten zu den Hauptbestandtheilen der Lochien gehören. In 25 Lochialsecreten, die ich der Güte von Herrn Professor Koblanck verdanke, wurde dieses eiweissverdauende Ferment nachgewiesen. Dabei zeigte sich, dass es in stärkster Intensität zur Wirkung kam am 12.—14. Tage, zu einer Zeit also, wo am meisten Leukocyten, theils noch gut erhalten, theils mehr oder weniger zerfallen im Lochialsecret mikroskopisch zu sehen sind und wo wir dementsprechend von Lochia alba sprechen. Aber auch schon am zweiten Tage war das Ferment deutlich nachweisbar; mit jedem weiteren Tage waren grössere

Mengen davon vorhanden. Dass es nicht schon am ersten Tage bei Verwendung unserer Methode gezeigt werden könnte, ist dadurch bedingt, dass einmal der Leukocytengehalt am ersten Tage noch relativ gering ist und dass ferner noch zu viel Blutserum beige-mischt ist, dessen Antifermentgehalt eine hemmende Wirkung auf das Ferment ausübt.

Diese hemmende Wirkung des im menschlichen Blutserum enthaltenen Antifermentes konnten wir bekanntlich auf sehr einfache Weise (2) dadurch veranschaulichen, dass wir Eiter aus Kokkenabscessen oder Furunkeln mit menschlichem Blutserum und zum Vergleiche mit physiologischer Kochsalzlösung verdünnten und solche Verdünnungen tröpfchenweise mit der Platinöse auf erstarrte Serumplatten brachten, wo sie nach 24 Stunden Bebrütung bei 55° die verdauende Wirkung des Fermentes durch Dellenbildung bemerkbar macht, während das Ausbleiben dieser Dellenbildung auf eine Hemmung durch das Serum schliessen lässt. Bei dieser Versuchsanordnung übte der Eiter bisweilen noch bei 80facher Verdünnung mit Kochsalzlösung deutliche Verdauungswirkung aus, während der gleiche Eiter mit menschlichem Serum verdünnt schon in einer Verdünnung von 1 zu 4 die Verdauungswirkung verlor.

Die im Lochialsecret nachgewiesene Fermentwirkung kommt zu Stande durch den Zerfall grosser Leukocytenmassen. Will man die Anwesenheit dieses so stark eiweissverdauenden Fermentes vom teleologischen Standpunkt betrachten, so müssen wir annehmen, dass das Ferment bei der Lösung der Placenta und namentlich bei der schnellen Reinigung der Placentarstelle eine nicht unwesentliche Rolle spielt. Blutcoagula, Fibrin, Deciduareste können durch das Ferment schnell verflüssigt werden, so dass ihre Entfernung von der Placentarstelle theils durch mechanische Ausstossung, theils durch Resorption schneller in die Wege geleitet wird.

Eine baktericide Wirkung, die etwa einer putriden Zersetzung der Lochien vorbeugen könnte, kommt dem Leukocytenferment im Lochialsecret nicht zu. Zur Prüfung dieser Frage war der Gedanke massgebend, dass bei der Vernichtung der Bakterien durch die Phagocytose zweifellos zwei verschiedene Vorgänge eintreten müssen: eine Abtödtung der aufgenommenen Bakterien und eine Verdauung. Meine Untersuchungen (5) ergaben, dass die baktericide Kraft der Leukocyten nicht identisch ist mit dem Verdauungsferment derselben. Die Leukocyten enthalten einmal baktericide Stoffe, durch welche die phagocytirten Bakterien abgetödtet werden und zweitens das proteolytische Ferment, das die abgetödteten Bakterienleiber verdaut.

Die Anwesenheit des Leukocytenfermentes im Lochialsecret

trägt meines Erachtens zum Zustandekommen einiger von der Norm abweichender klinischer Symptome der Wöchnerinnen bei, ich meine zum Entstehen der Peptonurie, sowie gewisser Fieberbewegungen. Nach Fischel tritt am 1. bis 7. Tage Pepton im Harn von Wöchnerinnen auf. Nach dem 12. Tage sistirt diese Ausscheidung vollkommen. Man hat diese Peptonurie mit der Rückbildung des puerperalen Uterus in Verbindung gebracht und es hat die Erklärung viel Wahrscheinliches, dass das zerfallene Muskeleiweiss den Uebertritt von Pepton ins Blut herbeiführt. Ich halte es jedoch für sehr wahrscheinlich, dass auch das Leukocytenferment im Uterus einen gewissen Antheil daran hat, analog den bekannten Fällen von Peptonurie bei der Resorption leukocytenreicher Exsudate.

Weiterhin ist das im Lochialsecret enthaltene Leukocytenferment, wie ich annehme, die Ursache gewisser Fieberbewegungen. Ich konnte experimentell feststellen (3), dass die intravenöse Einführung von reinem Leukocytenferment in die Blutbahn von Thieren Fieber verursacht. Ebenso wie das Fibrinferment steigert das Leukocytenferment bei Kaninchen, Hunden und Meerschweinchen in wenigen Stunden die Temperatur um mehrere Grade. Ich konnte dementsprechend die Anwesenheit des Leukocytenfermentes zur Erklärung des aseptischen Fiebers und einiger anderer Fieberbewegungen heranziehen. Aber nicht nur die directe durch die Anwesenheit des Fermentes bedingte Fieberwirkung kommt bei diesen Fieberarten in Betracht, sondern vermuthlich auch noch eine indirecte. Bekanntlich erzeugen Albumosen, wenn sie in die Blutbahn gelangen, Temperatursteigerungen, wie das Krehl nachgewiesen hat. Das Leukocytenferment spaltet dort, wo es seine verdauende Wirksamkeit entfaltet, also z. B. in grossen Eiterhöhlen, die vorhandenen Eiweissstoffe; dabei entstehen u. A. auch Albumosen, die bei ihrer Resorption Veranlassung zu Fieber geben können. Auf solcher, theils directer, theils indirecter Fermentwirkung, beruhen aller Wahrscheinlichkeit nach auch jene Fiebersteigerungen, die bisweilen bei stockendem Lochialsecret auftreten. Wenn ein Eihautfetzen den Cervixausgang verstopft oder ein anderer Umstand eine zeitweilige Verhaltung der Lochien herbeiführt, Compression durch die Blase, Abknickung des Corpus gegen die Cervix, so tritt wenige Stunden nach Versagen des Lochialflusses Frösteln, Unbehagen und Anstieg der Temperatur bis auf 39° auf. Wird dann bei geeigneten Maassnahmen eine grössere

Menge Secret entleert, so fällt die Körperwärme am nächsten Tage bereits zur Norm herab.

Die in Folge der Stauung übergrosse Ansammlung von Ferment veranlasst in solchen Fällen Temperatursteigerung. Dass natürlich bei solchen Stauungen auch andere Ursachen gelegentlich Fieber erzeugen können, wie z. B. dadurch, dass Eihautfetzen aus dem an sich sterilen Uterus in die keimreiche Scheide herabhängen und so den Weg für eine aufsteigende Infection bilden können, versteht sich von selbst.

Ich glaube auch, dass die leichten Temperatursteigerungen, wie sie häufig bei normalen Geburten beobachtet werden, auf Rechnung des Fermentes zu setzen sind, das in dem Wundsecret des Endometriums enthalten ist.

Auch die Thatsache von dem Gehalt des Colostrums an Leukocytenferment gestattet neue Erklärungen altbekannter Vorgänge. Wir konnten zweigen (2), dass kleinste Tröpfchen von Colostrum auf die Oberfläche von erstarrtem Rinderserum gebracht und bei 55 Grad gehalten, nach 24 Stunden starke Dellenbildung verursachen, also ein wirksames proteolytisches Ferment besitzen. Dass durch diesen Nachweis des Leukocytenfermentes im Colostrum die Czerny'sche Auffassung von den Colostrumkörperchen als Leukocyten eine Stütze bekam, sei nur nebenbei bemerkt.

Die Verdauungskraft des Colostrums beginnt ungefähr im 7. Monat, in den ersten Tagen des Wochenbettes ist sie am grössten. Noch bis zum 11. Tage des Wochenbettes konnte ich in den ersten aus der Brust ausgepressten Tröpfchen Ferment nachweisen. Ganz entsprechend dem Auftreten der Colostrumkörperchen verliert sich nach mehrtägigem Stillen die Fermentbildung; jedoch tritt sie sofort wieder auf, sobald das Stillen plötzlich sistirt wird. Es tritt also, ganz allgemein gesprochen, immer dann auf, wenn Milchbildung mit unterlassener Secretbildung zusammentrifft.

Es ist danach wahrscheinlich, dass die Leukocyten des Colostrums, als Träger eines proteolytischen Fermentes, die Eiweissstoffe der stagnirenden Milch abzubauen und der Resorption zugänglich zu machen haben. Da auch nach der Geburt der Albumingehalt der Milch ein besonders hoher ist, so wäre diese Eigenschaft der Colostrumkörperchen nicht ohne Wichtigkeit. Auch für die Ernährung des Kindes in den ersten Tagen könnte das Ferment von Bedeutung werden, indem es den Eiweissgehalt der Milch im Magen peptonisiren hilft, um so mehr, als die Ver-

dauungskräfte des Neugeborenen in dieser Zeit noch sehr wenig leistungsfähig sind.

Mit der Anwesenheit dieses Fermentes ist meiner Ansicht nach das in der Regel am 2. oder 3. Tage nach der Geburt auftretende sogenannte Milchfieber zu erklären, das mit den bekannten Erscheinungen: Anschwellung und Hartwerden der Brüste und schmerzhaft Reizung der Lymphdrüsen in der Achselhöhle einhergeht und in der Regel nicht über 38,5 hinaus zu gehen pflegt. Es ist sehr einleuchtend, dass kurz vor der beginnenden Milchabsonderung, wo also die Colostrummasse ihr Maximum erreicht hat, nicht unbeträchtliche Mengen des Fermentes resorbirt werden und zu Fiebersteigerungen Anlass geben. Landois erklärt diese Temperaturerhebungen als Effect einer lebhaften Erregung der Vasomotoren. Die eben angegebene Erklärungsweise dürfte etwas näher liegen.

Mit der Anwesenheit des Leukocytenfermentes scheint mir weiterhin jene noch nicht sicher erklärte Thatsache im Zusammenhang zu stehen, dass im Harn Schwangerer nicht selten Pepton in geringer Menge erscheint, selbst schon 8 Wochen vor der Geburt. Es ist sehr wahrscheinlich, dass die in den Brustdrüsen enthaltenen Fermentmengen beim Zerfall der Colostrumkörperchen frei werden und durch Entfaltung ihrer peptonisirenden Eigenschaften zu dieser Peptonurie Anlass geben, und zwar um so mehr, je stärker die Colostrumbildung ist, also besonders in der allerletzten Zeit vor und kurz nach der Geburt.

II.

Ueber den Antitrypsingehalt des Blutes von Schwangeren und Wöchnerinnen sind in letzter Zeit mehrere Arbeiten erschienen, nachdem ich mit Müller zusammen die erwähnte Methode zum Nachweis des Antifermentes angegeben habe und Brieger und Trebing an der Hand dieser Methode den Antifermentgehalt des Serums bei verschiedenen Krankheiten genauer studirt haben. Gräfenberg (9) giebt an, dass der Antitrypsingehalt des Blutserums während der Schwangerschaft immer erhöht ist und noch im Wochenbett bis zum 8.—10. Tage gesteigert zu sein pflegt. Becker (8) fand bei Schwangeren 14 Mal das Hemmungsvermögen normal und 12 Mal erhöht. Dagegen fand er direct nach der Entbindung (bei 30 frisch Entbundenen) nur 4 Mal normalen Antitrypsingehalt, 5 Mal Vermehrung und 21 Mal starke Steigerung

der trypsinhemmenden Kraft. Den stärksten Antitrypsingehalt fand er im Serum Eklamptischer. Ich habe schon seit 1½ Jahren regelmässig das Blutserum der im Rudolf Virchow-Krankenhaus¹⁾ aufgenommenen Eklamptischen auf Grund nicht hierher gehöriger Ueberlegungen auf seinen Antitrypsingehalt untersucht und gefunden, dass dasselbe stets einen gesteigerten Hemmungstiter hatte. (Jochmann und Kantorowicz, Zeitschr. für klin. Med., Bd. 66, Heft 1 und 2).

Die Beobachtung Becker's findet also damit ihre Bestätigung. Aber auch bei einzelnen nicht eklamptischen Wöchnerinnen, die ich zufällig untersuchen konnte, habe ich gesteigerten Antitrypsingehalt festgestellt. Es ist also offenbar nach den übereinstimmenden Untersuchungsergebnissen von Becker, Gräfenberg und mir direct nach der Entbindung der Antitrypsingehalt der Wöchnerinnen gesteigert.

Die Anschauungen über die Ursache dieses gesteigerten antitryptischen Gehaltes sind noch nicht geklärt. Nachdem ich nachweisen konnte, dass die Einverleibung von Leukocytenferment sowohl wie von Pankreastrypsin bei Thieren nach vorübergehender Antifermentverminderung, die durch Absättigung eines Theiles des vorhandenen Antitrypsins bedingt ist, alsbald eine Steigerung der Antifermentmenge verursacht, und dass man die Steigerung durch öftere Wiederholung und steigende Dosen von Ferment nach Art eines Immunisierungsvorganges noch erheblich erhöhen kann, ist es klar, dass die Vorbedingung für die Bildung eines erhöhten Antifermentgehaltes das Vorhandensein einer bestimmten, die Norm übersteigenden Fermentmenge ist.

Zerfallen also aus irgend einem Grunde plötzlich eine grosse Menge Leukocyten, sodass proteolytisches Ferment in Menge frei wird, so wird zunächst eine Phase der Absättigung des vorhandenen Antifermentgehaltes, also eine Verminderung der Antifermentmenge beobachtet werden. Dieser Verminderung wird bald nachher eine Vermehrung des Antifermentes folgen.

Complicirter werden die Verhältnisse noch durch folgende Ueberlegung: Ich konnte nachweisen, dass die Einverleibung von Leukocytenferment nicht nur die Menge des Leukocytenantifermentes, sondern auch den Gehalt an Antipankreastrypsin steigert. Konnte

1) Herrn Prof. Koblank bin ich für die Ueberlassung des Materials zu Dank verpflichtet.

man schon hieraus auf die wahrscheinliche Identität der beiden Antifermente schliessen, so wurde die Annahme dieser Identität noch durch folgenden Versuch wahrscheinlicher gemacht: Sättigt man das eine Antiferment mit der genügenden Menge des entsprechenden Fermentes ab, sodass die entstehende Mischung weder verdauende noch hemmende Wirkung zeigt, so wird durch diese Absättigung auch die Wirksamkeit des anderen Fermentes aufgehoben. Es geht bei Absättigung des Pankreasantitrypsins auch die Wirkung des Antileukocytenfermentes verloren. Wir müssen also nach diesen Versuchen annehmen, dass der Antitrypsingehalt des menschlichen Blutserums nicht allein abhängig ist von dem Verhalten des Leukocytenfermentes, sondern auch von den Sekretionsverhältnissen des Pankreas. Ja es liegt sogar nach dem Bisherigen sehr nahe, dass die antitryptische Kraft des Blutes sich auch noch gegen andere proteolytische Kräfte im Körper richten könnte. Voraussetzung dabei ist freilich, dass diese proteolytischen Fermente sich nicht wesentlich in ihren chemischen Eigenschaften von den genannten beiden Fermenten unterscheiden; denn wäre dies der Fall, so würden auch ihre Antifermente verschieden sein.

Kehren wir nach diesen allgemeinen Betrachtungen zurück zu dem Versuch den Antitrypsingehalt im Blutserum der Wöchnerinnen nach der Geburt zu erklären, so kommt folgendes in Betracht: Einmal ist im Colostrum eine grosse Menge Leukocytenferment angehäuft, auf die der Organismus mit Antifermentbildung reagiren muss. Zweitens findet bei und nach der Geburt eine grosse Anhäufung von Leukocytenferment an der Placentarstelle statt, wie sich das post partum durch den Reichthum des Lochialsecretes an Leukocytenferment documentirt. Das sind schon hinreichende Gründe, um die Vermehrung des Antitrypsingehaltes im Serum der Wöchnerinnen zu erklären.

Ob auch das in den ersten 3 Monaten der Schwangerschaft durch Gräfenberg festgestellte proteolytische Ferment der Chorionzotten bei dieser Antifermentvermehrung als Reizcomponente mitwirkt, lasse ich dahingestellt, doch scheint ja nach den Untersuchungen Becker's die Mehrung des Antifermentes in den letzten Monaten der Schwangerschaft nicht so constant zu sein, wie direct nach der Entbindung. Ich möchte daher den erstgenannten Momenten die grössere Bedeutung zusprechen.

Interessant ist der Versuch von Becker, die Veit'sche Zotten-deportation als Erklärungsmöglichkeit für die erhöhte Antiferment-

menge heranzuziehen. Es ist durch Veit bekannt, dass in die Venen der Uterusumgebung Zottentheile verschleppt werden und so also Zellmaterial des Eies in den mütterlichen Blutstrom aufgenommen wird, wo das Eiweiss zerfällt und zur Resorption gelangt. Becker sieht nun hierin eine Analogie zu den Experimenten von Braunstein (7), der bei Meerschweinchen und Kaninchen, bei denen er einen gesteigerten Eiweisszerfall durch Phloridzin- und Phosphorinjectionen hervorrief und dabei einen stark erhöhten Antitrypsintiter fand. Braunstein hatte die Vorstellung, dass beim Zerfall von Eiweiss autolytische Fermente frei werden, die ihrerseits die Erhöhung des Antifermentgehaltes veranlassen. Ich möchte mich dieser Erklärungsmöglichkeit nicht anschliessen aus folgenden Gründen. Die Bildung des Antitrypsins kommt zu Stande als Reaction auf eine irgendwo im Körper erfolgte Aufnahme von Trypsin ins Blut. Es ist das ein ganz specifischer Vorgang; auf die Einführung von proteolytischem Ferment bildet sich antiproteolytisches Ferment, nicht aber z. B. Antilab oder Antidiastase. Also müssen wir auch bei der Entstehung der Antitrypsinmenge nach der Geburt das Vorhandensein vermehrten Trypsins als Reiz für die Antifermentbildung voraussetzen. Diese vermehrte Trypsinmenge finden wir im Colostrum und in den Lochien. Wir brauchen also nicht erst zu der Erklärungsmöglichkeit unsere Zuflucht zu nehmen, dass die bei der Zottendeportation durch den Eiweisszerfall frei werdenden doch sehr hypothetischen, autolytischen Fermente ihrerseits die Antitrypsinbildung veranlassen. Es scheint mir das um so weniger nöthig, als die zerfallenen Eiweissmassen doch relativ klein sind und vor allem, weil wir noch garnichts darüber wissen, ob jene autolytischen Fermente die Bildung der gleichen, durch unsere gebräuchlichen Methoden nachweisbaren Antifermente anregen wie das Leukocytenferment und das Pankreastrypsin.

Die Natur der bei der Autolyse der einzelnen Organe thätigen proteolytischen Fermente ist ja noch keineswegs ausreichend erforscht. Bei einer Reihe von Organen spielt, wie ich nachgewiesen habe, das proteolytische Leukocytenferment die Hauptrolle für die Autolyse, so bei der Autolyse der Milz, des Knochenmarkes, des Blutes und des Eiters. Ausserdem aber giebt es noch eine ganze Reihe bei der Autolyse thätiger proteolytischer Fermente, die zum Theil sogar recht verschieden zu sein scheinen, da sie auf das Eiweiss der einzelnen Organe specifisch eingestellt sind. So konnte Jakoby nachweisen, dass autolysirter Lebersaft die Eiweiss-

substanzen der Lunge nicht anzugreifen vermag. Stellen wir uns nun vor, dass bei dem durch die Zottendeportation bedingten Eiweisszerfall solche specifischen autolytischen eiweissverdauenden Fermente frei werden und dass sich nun als Reaction darauf Antitrypsine bilden, so ist es immer noch denkbar, ja sogar wahrscheinlich, dass auch diese Antifermente specifisch sind und sich nicht so ohne Weiteres durch unsere gebräuchlichen Verfahren nachweisen lassen. Es dünkt mich das um so wahrscheinlicher, als wir mit unseren Methoden heterolytische Trypsine bezw. Antitrypsine, nicht aber autolytische tryptische Fermente bezw. Antifermente nachweisen.

Ich meine also, so ohne Weiteres darf man die Annahme, dass beim Eiweisszerfall autolytische Fermente frei werden, nicht als Erklärung dafür heranziehen, dass bei Zuständen, wo Eiweiss im Organismus zerfällt, ein vermehrter Antitrypsingehalt gefunden wurde. Der vermehrte Antitrypsingehalt nach der Geburt erklärt sich meines Erachtens vollständig durch die Anwesenheit der grossen Leukocytenfermentmenge im Colostrum und in den Lochien.

L i t e r a t u r.

1. Müller u. Jochmann, Münchener med. Wochenschr. 1906. No. 26 u. 31.
 2. Jochmann u. Müller, Münchener med. Wochenschr. 1906. No. 41.
 3. Jochmann u. Kantorowicz, Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 66. H. 1 u. 2.
 4. Jochmann, Virchow's Arch. 1908.
 5. Jochmann, Zeitschr. f. Hygiene u. Infectionskrankheiten. 1908.
 6. Brieger u. Trebing, Berliner klin. Wochenschr. 1908. No. 22, 29, 51.
 7. Braunstein, Deutsche med. Wochenschr. 1909. No. 13.
 8. Becker, Münchener med. Wochenschr. 1909. No. 22.
 9. Gräfenberg, Münchener med. Wochenschr. 1909. No. 14.
 10. Jakob, Münchener med. Wochenschr. 1909. No. 22.
-