

XX.

Ueber eine Art von Immunität nach überstandener Croton-Entzündung.

Von Prof. Dr. S. Samuel in Königsberg i. Pr.

Hat ein Kaninchenohr eine Crotonölentzündung völlig überwunden, so reagirt dieses Ohr gegen alsbald erneute Crotonölapplication wesentlich anders, weit milder als ein gesundes Ohr. Das Endresultat ist so gering, dass, wenn man nur das Endresultat und nicht auch den Verlauf in Betracht zieht, man wohl von einer Immunität sprechen kann. Dies Resultat tritt am eclatantesten zu Tage, wenn man bei demselben Thiere einerseits ein gesundes Ohr in seiner oberen Hälfte täglich crotonisirt, andererseits ein Ohr, das eine Crotonentzündung bereits hinter sich hat.

Es hält nicht schwer, ein ursprünglich gesundes Ohr durch 4—5tägige täglich erneute Crotonapplication zu einer intensiven Entzündung nicht nur, sondern zu einer gangränösen Entzündung zu bringen. Wenn man täglich 2 Tropfen des Oeles kräftig einreibt, so entsteht schliesslich eine ganz lückenlose Entzündungsfläche von anfangs gleichmässig hellrother, später dunkelrother Färbung. Mit diesen vasculären Erscheinungen ist eine sehr starke Exsudation und Blasenbildung verbunden, die mit Verschorfung endigt. Bei dünnen Ohren junger Thiere erstreckt sich die Verschorfung in der oberen Ohrhälfte auf das Ohr in seinem ganzen Durchmesser, so dass schliesslich die obere Hälfte des ganzen Ohres brandig abfällt. Bei dicken Ohren kräftiger älterer Thiere bleibt die Nekrose auf die Oberhaut beschränkt, greift nur an den Rändern über, nur bei äusserer und innerer Crotonisirung zugleich kommt es hier zu vollem Brande der ganzen Ohrpartie. Das auch hier wie bei der Verbrühungsentzündung nie fehlende Entzündungsödem in der unteren Ohrhälfte bildet sich in kurzer Zeit, in ein bis zwei Tagen wieder zurück. Sobald Verschorfung erst eingetreten, ist die Fortsetzung der

Crotonisirung zwecklos, da die gleichmässige Schorfdecke einer weiteren Wirkung des Crotonöls Schranken setzt. So ausnahmslos der Endausgang in oberflächliche oder totale Nekrose beim vordem unversehrten Ohre.

Anders bei dem Ohre, welches die Crotonentzündung überwunden hatte. Ein Kaninchenohr, das an seiner oberen Hälfte eine Crotonentzündung überstanden hat, bietet alsdann, je nachdem die Entzündung eine oberflächliche und leichte, oder eine tiefere und schwerere gewesen war, einen verschiedenen Anblick dar. Nach Ablauf leichter Entzündungen, also solcher nach nur einem Tropfen Crotonöl oder nach mehreren in der Kälte, schuppt sich nur allein die oberste Epidermisschicht in mehr oder minder zusammenhängenden Fetzen ab oder kann mit Leichtigkeit schmerzlos abgezogen werden. Die Haare, soweit sie nicht vorher depilirt waren, bleiben erhalten. An der dünneren Oberhaut, an der leichteren Sichtbarkeit der Blutgefässe erkennt man alsdann auf den ersten Blick den Umfang des stattgefundenen oberflächlichen epidermoidalen Substanzverlustes. Keine, auch nicht die leiseste Spur einer floriden Entzündung darf aber noch nachweisbar sein, die Atonie der Venen und Capillaren muss der gewohnten Gefässenge Platz gemacht haben. Die bekannten rhythmischen Gefässundulationen scheinen unregelmässiger, seltner und minder ergiebig, besonders in der Dilation zu sein, doch sind dies auch physiologisch in hohem Grade schwankende Erscheinungen und besonders von der Umgebungstemperatur abhängige. Durch Reibung lässt sich jedenfalls eine ganz starke Gefässcongestion erzielen, nicht minder wie bei gesunden Thieren. Crotonisirt man nun diese Fälle mit ganz oberflächlichem Substanzverlust von neuem mit 2—3 Tropfen Crotonöl und reibt man dieselben mit dem Glasstabe gehörig in die Haut ein, so zeigt sich in den nächsten Stunden nicht blos Hyperämie der grossen Gefässe, sondern auch eine diffuse Hyperämie der kleinen Gefässe. Auch eine geringe oberflächliche exsudative Trübung ist bemerkbar. Zunächst scheint also kein Unterschied vorhanden zu sein, ja der Entzündungseffect scheint eher rascher aufzutreten, was bei der geringeren Dicke der vom Crotonöl zu durchdringenden Epidermisschichten wohl verständlich ist. Doch bleiben nunmehr alle diese Erschei-

nungen auf niedrigem Grade stehen. Die Exsudation bleibt so unbedeutend, dass es weder zu einer Blasenbildung im Heerde kommt, noch auch zu einem gehörigen Entzündungsödem im Hofe, in der unteren Ohrhälfte. Die Hyperämie der grossen Gefässe und insbesondere der Entzündungsrubor mit der ausgeprägten diffusen Capillarhyperämie pflegen am andern Morgen völlig verschwunden zu sein. Doch wenn auch noch geringfügige Entzündungserscheinungen vorhanden sind, man fahre nur ruhig mit der Cumulirung des Crotonöls fort und nicht bloss 4—5 Tage, sondern 8 Tage und immer weiter. Das öldurchtränkte Ohr wird trotz der offen daliegenden Gefässe nie gangränös. Höchstens bilden sich oberflächliche Plaques mit geringem eitrigem Inhalt. Hört man alsdann mit der Crotonisirung auf, so stösst sich dieser Inhalt in Schuppen ab und hinterlässt die fast unversehrte Gefässschicht. Von einer tieferen Gangrän, die nach Cumulirung des Croton auf gesunden Ohren nie ausbleibt, ist hier keine Spur zu sehen. Die gelbgefärbte Ohrfläche stösst bei der Abschuppung der oberflächlichen Epidermisschuppen auch das Crotonöl meist wieder ab.

Im Wesentlichen sind die Erscheinungen dieselben, wenn die vorangegangene Entzündung zu stärkerer tieferer Blasenbildung und Verschorfung geführt hatte. In solchen Fällen kann die ganze Oberhaut incl. der Haare wie ein Handschuhfinger abgestossen oder auch abgezogen werden. Im letzteren Falle präsentirt sich unmittelbar danach die subcutane Gefässschicht des Ohres hochgeröthet, nur von der ganz dünnen, vorerst kaum sichtbaren Keimschicht des Rete Malpighi bedeckt. Die anfangs sehr starke Röthung erblasst alsdann aber in den nächsten Stunden immer mehr und in weniger als 24 Stunden vollkommen und die Gefässschicht zeigt sich danach von einer ganz dünnen weissen strahlenförmigen Membran bedeckt. Mit der Crotonisirung thut man am besten, nur wenige Tage zu warten. Auch hier ist es zur Erzielung reiner Resultate nothwendig, dass jede floride Entzündung bis auf die letzte Spur geschwunden, dass nirgends eine Erosion, ein Geschwür, eine Pustel oder eine sonstige noch nicht abgelaufene Entzündungserscheinung zu constatiren ist. Die Bedingungen für die Einwirkung des Crotonöls sind hier die denkbar günstigsten, die Epidermis vermag

dem Eindringen desselben gar kein Hinderniss entgegen zu setzen.

Crotonisirt man nun ein solches Ohr regelmässig und systematisch acht Tage hindurch mit zwei bis drei Tropfen Crotonöl, so ist das Ergebniss im Wesentlichen dasselbe wie nach ganz oberflächlicher Abschuppung der Epidermis, obschon hier das Crotonöl noch einen viel freieren Spielraum für seinen Einfluss hat. Auch hier kommt es unter der anfangs eintretenden stärkeren Röthung und Trübung nur zu schwacher oberflächlicher Bildung von ganz flachen Plaques. Ohne dass irgend welche gewölbte Bläschen oder Blasen sich ausbilden, tritt in diesen kleinen Plaques schwache Eiterbildung auf. Die ganze Exsudation ist so gering, dass ausser dieser oberflächlichen Eiterbildung am Entzündungsheerde der Entzündungshof fast ganz unverändert bleibt, ein Entzündungsödem kaum auftritt. Mit der täglichen Cumulirung des Crotonöls erzielt man nun kaum mehr als eine ganz unerhebliche Zunahme der oberflächlichen Eiterung. Die Eiterbröckchen fallen meist ab. Von Stase in den Blutgefässen der fast frei liegenden Gefässschicht ist keine Rede, von umfangreicher Nekrose keine Spur. Durch die Exsudation tritt nur eine allgemeine Trübung ein, welche den Anblick und die Unterscheidung der einzelnen Gefässe hindert. So kann man Tage und Wochen fortfahren, ohne dass es zu irgend welcher Zerstörung des Parenchyms kommt. Hört man mit der Crotonisirung endlich auf, so tritt unter oberflächlicher Abschuppung und voller Klärung der Blutgefässe vollständige Heilung ein, gefolgt von rascher ja üppiger Wiederbehaarung der wochenlang crotonisirten Stelle. — War jedoch die vorangegangene Crotonentzündung nicht ganz verheilt gewesen, waren Geschwüre oder auch nur kleine Erosionen zurückgeblieben, in welche das Crotonöl eindringen konnte, so kann es an diesen Stellen zu Entzündungsexacerbationen kommen mit tiefer gehender Nekrose an dünnen Ohrpartien, mit Abstossung kleiner oberflächlicher nekrotischer Knorpelstückchen an den dickeren knorpeligen Ohrschichten.

Die Verschiedenheit der Resultate längerer Crotonisirung auf beiden Ohren ist so frappant als möglich. Am vordem gesunden Ohre erhält man Gangrän der Oberhaut bis zu voller Nekrose

der ganzen Ohrpartie, bei dem von der Crotonentzündung geheilten Ohre hingegen einen ganz oberflächlichen unbedeutenden Substanzverlust unter voller Erhaltung in Umfang, Gestalt und Behaarung.

Eine Allgemeinwirkung des Crotonöls sah ich auch in den Fällen nicht, in welchen nach umfangreichem Hautverlust die fast offenliegende Gefässschicht die Resorption besonders erleichterte.

Ueberlässt man nun eine von der Crotonentzündung geheilte Fläche ganz ungestört sich selbst, so stellt sich unter voller Regeneration der Epidermis und rascher Wiederbehaarung spätestens in 4—5 Wochen auch die frühere normale Entzündungsfähigkeit wieder her. Ganz allmählich nimmt die Reactionsfähigkeit wieder zu, schon nach 17 Tagen sind bei Crotonisirung die congestiven Erscheinungen stärker, als unmittelbar nach der Ueberstehung der Entzündung, doch bleibt in dieser Periode noch das Endresultat ein günstiges, bis allmählich die volle normale Wirkung wieder eintritt. Die Veränderungen, welche nach der Entzündung zurückbleiben und die Entzündungsfähigkeit modificiren, sind also an sich vorübergehender Natur und werden auf dem Wege der Ernährung bald wieder ausgeglichen.

Applcirt man aber das Crotonöl continuirlich immer weiter fort, Wochen hindurch und Monate, so kann man das Ohr immer weiter auf diesem relativen Immunitätsgrade erhalten. Nekrose entsteht nicht, auch nicht intensive Entzündung, es bleibt bei flacher oberflächlicher Eiterung mit rascher Heilungstendenz.

Wie verhält sich nun ein derartiges gegen Crotonöl relativ immunes altes Crotonohr gegen andere Entzündungsursachen und speciell gegen die so ganz anders und weit vehementer eingreifende Verbrühung? Unterwirft man ein solches Ohr mit einem oberflächlichen oder tieferen Epidermoidalverlust einer Verbrühung von 54° C., so zeigt sich unmittelbar nach der Verbrühung eine sofortige entzündliche Gefässausdehnung mit exsudativer Trübung. Hier ist auch nach tieferem Epidermoidalverlust eine grössere Blasenbildung bemerkbar, doch ist dieselbe weit flacher, als sonst bei Verbrühung. Eine schwach gefüllte Blase bedeckt die verbrühte Ohrpartie. Die

zur weiteren Ausbildung der Entzündung unentbehrliche längere arterielle Congestion dauert auch hier weit kürzere Zeit an, die gesammte Exsudation ist erheblich geringer, als normal. Als Endausgang kommt es bei dicken Ohren nur zu oberflächlicher, bei dünnen Ohren partiell auch zu tieferer Nekrose. Wird die Verbrühungshitze aber nur sehr wenig über 54° C. genommen, oder waren noch Ulcerationen oder kleine Continuitätstrennungen im Ohre vorhanden, so kommt es unter solchen Umständen sehr leicht zu voller Stase in der ganzen afficirten Gefässschicht und zu gänzlichem Absterben der ganzen Ohrpartie.

Wenn auch die Verbrühung ganz anders als die Croton-entzündung wirkt und als vis major alle Blutgefässe sofort zu zwangsweiser Ausdehnung bringt, so bricht doch auch hier die Tendenz zur arteriellen Contraction, die Tendenz zur Gefässenge überhaupt so früh hervor, als die vis major der Verbrühung es nur irgendwie gestattet. Diese Tendenz bleibt erkennbar, wenn es nun auch unter den durch die Verbrühung veränderten Verhältnissen leichter zur Stase, zur Nekrose kommt.

Die hier mitgetheilte Beobachtung erweckt ein vielfaches Interesse. Wir haben hier eine Art von Immunität vor uns ohne jede bakterielle Ursache. Eine einfache Entzündung aus chemischer Ursache hinterlässt nach ihrer Heilung auf einige Wochen eine locale Veränderung, vermöge deren dieselbe Stelle gegen dieselbe Ursache nicht mehr in gleicher Weise, sondern erheblich schwächer reagirt. Ich meine nicht, dass diese Erfahrung mit der alten Beobachtung von Paget vor 40—50 Jahren in Parallele gestellt werden kann. Dieser fand an sich selbst, dass die durch Berührung mit Eiter entstandenen Geschwüre an seinen Händen wieder verschwanden, wenn er und trotzdem er längere Zeit operativ thätig blieb, dass sie aber grade nach einer Erholungspause von Operationen leicht wiederkehrten. Die Richtigkeit der Beobachtung bleibt ganz unbestritten, nur braucht ihre Erklärung viel weniger an das Homoion Homiois anzuklingen. Dass wohl eingeschlossene und abgegrenzte Abscesse einen Wall bilden können gegen neue Entzündungsursachen, wie Schmutz, zersetzte Secrete, mechanische Reibung sehen wir bei jedem vernachlässigten Geschwür alle Tage; das-

selbe kann trotz alledem von innen her heilen, ein absolutes Heilungshinderniss entsteht daraus nicht. Gesunde Theile können immerhin leicht durch dieselben Verhältnisse wieder in Entzündung versetzt werden. Bei unserem Versuche handelt es sich um etwas ganz Anderes. Nach überstandener Entzündung umgekehrt — nicht bei florider Entzündung stellt sich eine Art von Immunität gegen dieselbe Ursache selbst in Cumulativwirkung ein.

Näher steht unser Experiment den Reichel'schen Versuchen: „Immunität gegen das Virus von Eiterkokken (Bericht über die Verhandlungen der deutschen Gesellschaft für Chirurgie 1891 S. 75). Reichel fand nach Verimpfung von *Staphylococcus pyogenes aureus* und zwar sowohl der Reinculturen als der blossen Stoffwechselproducte durch Injection in die Peritonäalhöhle anfangs in kleinen Dosen, allmählich in 2—5 Tagen zu immer grösseren Dosen ansteigend, dass solche Thiere schliesslich enorme Mengen fast ohne Reaction ertragen, während nicht vorgeimpfte Controlthiere in gleichem Falle an diffuser septischer hämorrhagischer Peritonitis acut zu Grunde gehen. Die vorgeimpften Thiere zeigten nur eine geringe Menge eines kaum blutig gefärbten Exsudates, nur sehr wenige Ecchymosen, oft sogar ein völlig normales Peritonäum. Dauer der Immunität nicht mehr wie einige Wochen, doch erlaubt die geringe Zahl der bezüglichen Versuche keinen bestimmten Entscheid. Weniger gut gelingt die Immunisirung der subcutanen Gewebe, hier entsteht noch immer eine rasch in Resorption ausgehende Schwellung.“ —

Berührungs- und Differenzpunkte bei beiden Versuchen sind klar. Aehnlich ist beiden Versuchsreihen, dass die Empfindlichkeit gegen einzelne Ursachen erheblich abgestumpft wird. In meinem Falle nicht zu voller Immunität. Eine, wenn auch weit schwächere Reaction bleibt nachweisbar, doch wird dieselbe so gering, dass sie wohl an dem sichtbaren durchsichtigen Ohr, schwerlich aber an einer ungünstiger in der Tiefe gelegenen Stelle zu bemerken wäre. Aehnlich ist auch, dass die Minderempfänglichkeit vorübergeht, in meinen Versuchen bestimmt nach 4—5 Wochen vorübergegangen ist, vorausgesetzt, dass die normale Regeneration nicht durch weitere Cumulation der Ursache immer wieder gehemmt wird.

Verschieden in beiden Versuchsreihen ist, dass in der meinsten bereits durch einmalige Ueberstehung der Entzündung die Stelle gefeilt wurde. Doch musste die volle Ueberstehung abgewartet werden, sonst entsteht grade Cumulativentzündung und Brand. Ob in 2—5 Tagen eine primäre Peritonitis völlig geschwunden sein kann, bleibe dahingestellt. Eine volle Heilung auch der leichtesten Crotonentzündung tritt jedenfalls selten vor 8 Tagen ein. Eine allmähliche Heranerziehung durch anfangs kleine allmählich steigende Dosen war bei mir nicht nöthig. Die einmalige Entzündung konnte ganz schwach sein und schützte doch vor deletären Formen, ja schützte besser als die stärkeren Entzündungen mit grösseren Substanzverlusten und freierer Blosslegung der Gefässschicht. Dem fast normalen Peritonäum habe ich aber eine fast normale Haut nicht an die Seite zu stellen, geringe Entzündungserscheinungen in Congestion und Exsudation bleiben immer noch zu sehen.

Von allgemeiner Bedeutung ist, dass es sich in meinem Falle gar nicht um Infectionsstoffe handelt, weder um Reinculturen noch um irgend welche Stoffwechselproducte, dass damit die Immunitätsfrage aus einer bei den Infectionskrankheiten eigenthümlichen Erscheinung zu einer allgemein pathologischen Frage umgewandelt wird. Auch das Crotonöl hinterlässt eine gewisse Immunität gegen Crotonöl, damit ist dieser Frage der specifisch-infectiöse Charakter genommen. Das Ergebniss lautet jetzt: die Entzündungen, auch leichte ohne jede Narbenbildung können Veränderungen hinterlassen, die einer neuen Entzündung aus derselben Ursache mehr oder weniger Hindernisse in den Weg legen.

Damit ist man einen Schritt dem Problem näher gekommen, der Ursache ist die dominirende Bedeutung genommen, man kann sich mit der Wirkung beschäftigen, mit der eingetretenen Veränderung. An welche Elemente sind nun diese Veränderungen geknüpft, an das Parenchym oder an die Gefässe? Keine Frage, dass nach jeder Entzündung im Epidermoidalgewebe zunächst noch Veränderungen zurückbleiben, welche auf neue Entzündungen und deren Formen nicht ganz einflusslos bleiben können. Was Blasenbildung anbetrifft, so kann man wohl sagen, dass nach Abgang grosser epidermoidaler Schorfe

das Material zur Bildung grösserer Blasen nicht mehr so reichlich, wie früher vorhanden ist. Flache Blasen aber sahen wir auch jetzt nach Verbrühungen entstehen und nach blos oberflächlichen Epidermisabschuppungen fehlt das Material zu Blasenformationen ganz und gar nicht. Dennoch sehen wir hier die Blasenbildung ausbleiben. Noch weit überraschender ist es aber, dass es bei den vorhandenen Gewebsverlusten, insbesondere nach dem Abgang der handschuhfingerförmigen Schorfe nicht unter der Einwirkung des Crotonöls statt zur Blasenbildung zur Stase zur Gangrän kommt, während doch das Gefässnetz jetzt fast völlig entblösst daliegt. Die Schuld der geringen Reaction muss also an den Blutgefässen haften. An diesen Gefässen lässt sich nun folgende Differenz constatiren. Die Erweiterung der Arterie wie des ganzen Gefässnetzes findet zwar anfangs, wie sonst in Entzündungen statt, hat aber in diesen Fällen weit geringere Dauer und Stetigkeit. Die Gefässe contrahiren sich alsbald wieder leicht, Rubor und Calor schwinden ganz oder vermindern sich wieder, die Exsudation bleibt auf sehr geringem Grade stehen. Man könnte nun geneigt sein statt Gefässe blos Arterie zu setzen und die Verengungstendenz der anderen Gefässe blos als eine nothwendige Folge der Verminderung des arteriellen Blutes zu betrachten. Indess reicht diese Erklärung nicht aus. Auch nach gleichzeitiger Sympathicuslähmung, nach der es also an arteriellem Blute nicht fehlt, sind, wie ich fand, die beschriebenen Immunitätserscheinungen wesentlich die gleichen, wie ohne Sympathicuslähmung. Wir kommen also ohne Statuirung einer Veränderung in den Wandungen anderer Gefässe nicht aus.

Diese Veränderungen der Gefässwände beschränken sich aber nicht auf die Tendenz zur Gefässenge, welche immer wieder eintritt, die verminderte Alterationsfähigkeit, die verringerte Neigung zur Stasenbildung ist noch weit wichtiger. Die frühere Alterationsfähigkeit der Gefässwände stellt sich in einigen Wochen wieder her, wenn die Gefässe ungestört bleiben, sie bleibt aber vermindert, wenn die Crotonisirung andauernd fortgesetzt wird.

Mannichfaltig und wechsellvoll sind die Schicksale der Blutgefässe in der Entzündung. Zuerst Alteration mit arterieller Congestion unter Atonie aller Gefässwände, bei Neigung zur

Wucherung der Gefässe; später wieder, zu Ende der Entzündung spontane Verengung der erweiterten, spontane Schrumpfung eines grossen Theiles der neugebildeten Gefässe. Mit diesen Involutionsvorgängen der Blutgefässe dürfte die hier beschriebene Immunität in einem gewissen Zusammenhange stehen.

Virchow hat vor kurzem betont, dass im Collateralkreislauf dickwandig gewordene Collateralgefässe in höherem Grade geneigt sind, sich zu entzünden (Berliner klinische Wochenschrift 1891 No. 27 S. 594). Hier dürfen wir eine diametral entgegengesetzte Erscheinung constatiren: unmittelbar nach der Entzündung sind die Gefässe des Entzündungsgebietes in geringerem Grade geneigt sich zu entzünden. In all diesen Fällen handelt es sich um verborgene Eigenschaften der geheimnissvollen Gefässwände, um Eigenschaften, die aber vielleicht an dieser Versuchsstelle leichter wie an jeder andern der Forschung zugänglich sein werden.

Von nicht geringem Interesse ist es dabei, dass während dieser Immunitätsperiode die Ernährung im Uebrigen, wie die üppige Haarregeneration erweist, völlig ungestört verläuft. Die Immunität ist nur von kurzer Dauer, scheint aber einer beliebigen Verlängerung durch Cumulirung derselben Ursache fähig zu sein.
