

**41. Herren Nathan und Sack-Frankfurt a. M.: Über entzündungserregende Wirkung von Extrakten aus normaler und pathologisch veränderter Haut beim Meerschweinchen.**

Eine Anzahl neuerer Untersuchungen, die sich insbesondere an die Namen von Bloch, Lewandowsky, Peter, E. Hoffmann knüpfen, hat ergeben, daß der Haut im Geschehen des Organismus weitgehende biologische Funktionen verschiedener Art zukommen. Hoffmann hat den gesamten Komplex dieser in verschiedenster Weise zur Geltung kommenden Funktionen in dem Begriff der „Esophylaxie“, einer nach innen gerichteten Schutzfunktion der Haut, zusammengefaßt. Dabei wurde von Hoffmann auch die Frage einer inneren Sekretion der Haut einer erneuten Diskussion unterzogen. In eigenen Untersuchungen über das Verhalten des Blutbildes bei Hauterkrankungen konnte der eine von uns (Nathan) dann zeigen, daß es bei toxischen Dermatitis in der Haut selbst zur Bildung eosinotaktisch wirkender Substanzen kommt, deren Entstehung wahrscheinlich mit einer quantitativ gesteigerten oder qualitativ abnormen Sekretion der Retezellen der Epidermis bzw. mit dem Auftreten bestimmter eosinotaktisch wirkender Abbauprodukte in der Haut in Beziehung zu bringen ist. Damit ergab sich als weitere, einer experimentellen Bearbeitung zugängliche Problemstellung die weitergefaßte Frage einer Bildung von toxischen Produkten in der Haut unter bestimmten pathologischen Umständen, eine Frage, die für die Klärung gewisser Hautkrankheiten oder krankhafter Reaktionen und Zuständen der Haut von großer Bedeutung ist. Zwar ist der experimentelle Nachweis von toxischen Substanzen in der Haut verschiedenfach bearbeitet worden, doch scheint das Problem von prinzipiellen Voraussetzungen allgemeinbiologischer Art ausgehend auf breiter experimenteller Basis noch nicht in Angriff genommen worden zu sein. Einen ersten Beitrag aus dem größeren Fragenkomplex, mit dessen experimenteller Bearbeitung wir begonnen haben, stellen die Versuche dar, über die wir uns im folgenden zu berichten erlauben.

Maßgebend für unsere Untersuchungen mußten zunächst vor allem die experimentell-biologischen Arbeiten sein, die sich mit den sog. Organextraktgiften befaßten und als wesentlichstes Resultat ergeben haben, daß es unter bestimmten Umständen gelingt, aus den verschiedensten normalen Organen durch einfache Extraktion mit physiologischer NaCl-Lösung toxisch wirkende Extrakte zu gewinnen. Dabei geschah die Prüfung der Toxizität dieser Extrakte fast ausschließlich mittels intravenöser Injektion im Tierversuch.

Wir haben nun zunächst begonnen, das Verhalten von Extrakten aus normaler und pathologisch veränderter Haut im Tierversuch zu bearbeiten, wobei wir — und das scheint uns von dermatologischen Ge-

sichtspunkten aus prinzipiell wesentlich — die Prüfung der Toxizität der Hautextrakte mittels intracutaner Injektion bei Tieren der gleichen Art vornahmen.

Dabei verfahren wir derart, daß wir von der rasierten Bauchhaut von Meerschweinchen 10—20 proz. Extrakte in physiologischer Kochsalzlösung mit  $\frac{1}{2}$  proz. Karbolzusatz herstellten. Die Digestion geschah verschieden lang, im allgemeinen 24 Stunden im Eisschrank. Diese Extrakte aus normaler Meerschweinchenhaut wurden auf ihre Toxizität derart geprüft, daß wir sie Meerschweinchen in die 24 Stunden vorher rasierte Bauchhaut entweder intracutan oder subdermal in Menge von 0,1—0,2 ccm injizierten. Als Kontrollen wurden gleichzeitig Injektionen von steriler Karbolkochsalzlösung vorgenommen.

Dabei ergab sich, daß es bei streng intracutaner Injektion bei einem Teil der Versuche zur Entwicklung eines rundlichen, deutlich prominenten, palpatorisch ziemlich derben, oft, jedoch nicht immer, leicht geröteten Infiltrats kam, das sich ziemlich deutlich von der umgebenden Haut absetzte, nach etwa 48 Stunden seinen Höhepunkt erreichte und dann in weiteren 24 Stunden unter feiner, kleinförmiger, lokal begrenzter Schuppung, die oft noch mehrere Tage anhielt, wieder abklang. Dabei entwickelte sich gelegentlich an der abklingenden Papel eine leicht glänzende Oberfläche, die sich von der umgebenden Haut ziemlich deutlich differenzieren ließ. Gelegentlich kam es nicht zur Entwicklung eines klinisch nachweisbaren Infiltrats oder einer Papel, sondern es trat nach 24—48 Stunden an der Injektionsstelle lediglich eine feine, kleinförmige Abschuppung auf. An der Kontrollstelle mit Kochsalzlösung zeigten sich diese Veränderungen nicht.

Die verschiedenen geprüften Extrakte aus der normalen Meerschweinchenhaut waren in ihrer Einwirkung auf die normale Haut eines Meerschweinchens recht ungleichwertig, und die Intensität des erzielten Impfeffektes schwankte recht beträchtlich bei den verschiedenen Extrakten.

Jedenfalls ergibt sich aus diesen Versuchen, daß es oft, wenn auch nicht immer, gelingt, aus der normalen Haut beim Meerschweinchen Extrakte zu gewinnen, die an der normalen Haut bei intracutaner Injektion im Sinne einer Entzündungserregung wirken.

Damit war nun eine Basis geschaffen, um auch die Verhältnisse in entzündeter Haut einer experimentellen Untersuchung zu unterziehen. Als einfachsten Eingriff, eine Entzündung der Bauchhaut des Meerschweinchens hervorzurufen, benutzten wir die Bestrahlung der Haut mit der Quarzlampe. Dabei genügte eine Bestrahlung von 3—5 Minuten Dauer, um eine scharf umschriebene Entzündung der Haut mit Rötung, Infiltration und Schwellung zu erzielen.

Aus der derart entzündeten Haut wurden nun auf dem Höhepunkt der Entzündung, d. h. im allgemeinen 24 Stunden nach der Bestrahlung, in der vorher beschriebenen Weise Extrakte mit Karbolkochsalzlösung hergestellt. Gleichzeitig wurde aus einem gleichgroßen Stück des nicht bestrahlten und nicht entzündeten Teils der Bauchhaut ein Kontroll-extrakt bereitet. Beide Extrakte, der aus der entzündeten sowie der aus der nichtentzündeten Haut, wurden nun auf ihre entzündungs-erregende Wirkung durch intracutane Injektionen an der Bauchhaut eines normalen Meerschweinchens geprüft. Dabei ergab sich, daß

1. die Extrakte aus der entzündeten Haut fast konstant zu Entzündungserscheinungen führten, während dies die Extrakte aus der normalen Haut nur zum Teil taten; und daß

2. die Extrakte aus der entzündeten Haut schneller und zu intensiveren Entzündungserscheinungen führten als die Extrakte aus der nichtentzündeten Haut. Diese stärkeren Entzündungserscheinungen dokumentierten sich außer der Bildung der entzündlichen Papel durch das Auftreten eines roten Hofes bzw. von strahlenförmig von der Papel ausgehenden roten Streifen und in stärkerer, lamellöser Abschuppung. Gerade das Auftreten dieser verstärkten Schuppung als Reaktion auf die Injektion von Extrakten aus entzündeter Haut scheint mir dermatologisch nicht ohne Interesse zu sein. Über die näheren histologischen Befunde werden wir an anderer Stelle berichten.

Die Versuche zeigen also, daß aus der entzündeten Haut konstanter und intensiver wirkende Extrakte gewonnen werden können als aus der normalen Haut des Meerschweinchens; es scheint also in der entzündeten Haut fast konstant zur Bildung von Entzündungsprodukten zu kommen, die extrahierbar sind, und die bei einem unvorbehandelten Tier im Sinne einer Entzündungserregung wirken, und die sich durch die größere Konstanz und Intensität ihrer Wirkung von den aus der normalen Haut extrahierbaren entzündungserregenden Substanzen deutlich unterscheiden.

Diese experimentellen Befunde sind nicht ohne Interesse für die Erkenntnis des Wesens biologischer und pathologischer Vorgänge bei verschiedenen kranken Zuständen der Haut. Verwiesen sei unter anderem nur auf die Bedeutung dieser Befunde für verschiedene Fragen aus der Pathologie des Ekzems und der Dermatitis sowie für die Theorie der Schuppung. Doch möchten wir uns an dieser Stelle mit der Mitteilung der Ergebnisse unserer bisherigen Untersuchungen, die in verschiedener Richtung fortgesetzt werden, bescheiden und auf eine eingehende theoretische Diskussion unserer Versuche verzichten. Nur auf eine sich aus unseren Untersuchungen ergebende Konsequenz sei noch kurz hingewiesen. Vor einiger Zeit erschienene Untersuchungen von Fellner haben ergeben, daß der Gewebssaft von Pirquetschen

Tuberkulinpapeln bei seinem Zusatz zu an sich unwirksamen Tuberkulinmengen eine Tuberkulinreaktion an der Haut hervorrufen, bei Zusatz zu wirksamen Tuberkulinmengen die Tuberkulinreaktion an der Haut verstärken kann. In der Papelsubstanz der Pirquetschen Reaktion sollen also, wie Fellner annimmt, die Hautreaktion verstärkende oder sogar auslösende Substanzen, sogenannte Prokutine, enthalten sein. Ob diese Substanzen allerdings, wie Fellner annimmt, spezifisch und von Ambozeptorcharakter sind, scheint uns noch nicht erwiesen. Vielmehr könnten sie auch identisch sein mit den von uns nachgewiesenen entzündungserregenden Substanzen, eine Frage, die aber noch weiterer experimenteller Klärung bedarf. Dabei müßte man natürlich annehmen, daß die extrahierbaren und bei ihrer Übertragung im Sinne einer Entzündungserregung wirkenden toxischen Funktionen der Haut sowohl bei spezifischen, durch Antigen-Antikörperreaktionen bedingten, als auch durch unspezifische Momente verursachten Hautentzündungen (Lichtentzündung) entstehen könnten, oder mit anderen Worten, daß die bei den verschiedenartigen Entzündungen der Haut entstehenden übertragbaren entzündungserregenden Substanzen an sich einer Spezifität entbehren, also im Sinne der Immunitätslehre unspezifischer Natur sind, daß aber der Mechanismus, der bei entzündlichen Prozessen in der Haut zu ihrer Entstehung führt, sowohl bei einer spezifischen Reaktion der Haut (Antigen-Antikörperreaktion) als auch bei unspezifischer Reaktion der Haut (Lichtentzündung) gegeben sein dürfte. Experimentelle Untersuchungen darüber sind im Gange.

#### Diskussion.

Herren **Bloch**-Zürich, **Meirowsky**-Köln, **Lewandowsky** † -Basel.

Herr **Buschke**-Berlin. Bezüglich der Frage der Entstehung des Herpes und ähnlicher Affektionen, die auf invisible Kontagien zurückgeführt werden, möchte ich darauf hinweisen, da es scheinbar auch nichtorganisierte Stoffe gibt, die Infektionskrankheiten vermitteln können. Solche werden von Erwin Baer für die Weißflockenkrankheit der Pflanze angenommen, bei der nur Pflöpfung die Übertragung der Krankheit vermittelt, während sie durch den Samen nicht übertragen wird. Vielleicht gehört auch die Mosaikkrankheit des Tabaks hierher.

Herr **Lipschütz**-Wien. Meine Ausführungen beziehen sich nur auf die Bemerkungen Blaschkos, und da möchte ich anführen, daß vor wenigen Tagen in der Gesellschaft der Ärzte in Wien Mitteilung über Filtrierbarkeit des Impfmateriales des Herpes febrilis von Luger und Lauda berichtet worden ist. Nach allen unseren Kenntnissen über das Wesen filtrierbarer Stoffe, die im Tierexperiment charakteristische klinische Affekte erzeugen und in Passagen immer dasselbe Bild auftreten lassen, dürfte es sich hier mit größter Wahrscheinlichkeit um belebte Infektionserreger handeln und nicht etwa um Toxine u. dgl. Auch die Experimente Beijerincks über die Tabakmosaikkrankheit dürfen nicht im Sinne eines *Virus animatum fluidum* gedeutet werden und noch weniger im Sinne eines vielleicht fermentartigen Stoffes, was ich mit Rücksicht auf die Bemerkung Buschkes über die Pflanzenversuche (Baers) anführen will. Meines Erachtens dürfen die Versuchsergebnisse Nathans mit meinen Untersuchungsergebnissen über die Krankheiten der Herpesgruppe nicht in Parallele gezogen werden.

**Herr Nathan-Frankfurt a. M.: Schlußwort.**

Die lebhafteste Diskussion, die sich im Anschluß an die von mir mitgeteilten Versuche entsponnen hat, zeigt, welch großem Interesse heute der Versuch einer experimentell-biologischen Analyse von krankhaften Vorgängen und Zuständen der Haut begegnet. Dabei muß man — und damit stimme ich Herrn Professor Bloch völlig bei — in der Verwertung derartiger Untersuchungsergebnisse, wie ich sie vorgetragen habe, sehr kritisch sein und sich vor zu schnellen Verallgemeinerungen hüten. Die mitgeteilten Untersuchungen stellten ja auch nur den ersten prinzipiellen Versuch dar, auf neuartige Weise in den biologischen Mechanismus von sich in der Haut abspielenden Prozessen einzudringen, und werden nach verschiedenen Richtungen (Extraktion mit verschiedenen Extraktionsmitteln usw.) hin fortgesetzt. So waren auch von uns, um eine von einem der Herren Diskussionsredner gestellte Frage gleich zu erledigen, auch Versuche über den Entzündungsablauf beim aleucocyitären Tier geplant, konnten aber noch nicht zur Ausführung kommen. Herrn Professor Meirowsky danke ich für den Hinweis auf seine interessanten Versuche; doch gehen sie wohl von anderen Gesichtspunkten aus als meine Versuche, wenn auch daran zu denken ist, daß die wirksame Komponente der Extrakte in den Meirowskyschen Versuchen und die entzündungserregende Komponente meiner Versuche in naher Beziehung zueinander stehen könnten. Dem Einwand gegenüber, daß die Einwirkung der Kochsalzlösung bzw. des Karbolzusatzes nicht genügend berücksichtigt worden sei, weise ich darauf hin, daß wir selbstverständlich bei jeder Extraktinjektion gleichzeitig Kontrollinjektionen mit Kochsalzlösung bzw. Karbolkochsalzlösung mitgeführt haben. Aus diesen Kontrollen ergab sich, daß es bei den entzündlichen Reaktionen nach der Extraktinjektion sich nicht um traumatische Reaktionen gehandelt hat. Ebenso wurde natürlich die Sterilität der Extrakte bakteriologisch geprüft. Waren die Extrakte nicht steril, sondern bakteriell verunreinigt, so war übrigens das klinische Bild der Impfstelle ein ganz anderes; es kam rasch zur Bildung einer Pustel, die von der langsam verlaufenden Infiltration und Schuppung ja mit Leichtigkeit zu unterscheiden war. Was die Bemerkungen von Herrn Professor Lewandowsky betrifft, so scheint mir aus seinen Worten keine tatsächliche Meinungsverschiedenheit mit der von mir vorgetragenen Anschauung hervorzugehen. Ich wollte lediglich zunächst rein theoretisch betonen, daß ganz verschiedene Mechanismen, die an der Haut zu entzündlichen Reaktionen führen, in ihrem Verlauf zum Auftreten von gleichartig wirkenden entzündlichen Produkten in der Haut Anlaß geben könnten, wie wir sie mit der intracutanen Injektion nachgewiesen haben, daß diese Produkte aber an sich nicht charakterisiert sind durch den Modus ihrer Entstehungsweise. Ich möchte das kurz an einem Beispiel aus der Ana-

phylaxielehre erläutern. Bei der Anaphylaxie sehen wir, daß die zum anaphylaktischen Schock führende Noxe einmal bei den verschiedensten spezifischen Antigen-Antikörperreaktionen als klinisch gleichartig wirkendes Produkt entstehen kann, daß aber andererseits diese gleiche Noxe auch ohne Intervention eines Antikörpers, also unspezifisch, durch die verschiedensten Einflüsse (Bakterien, Stärke, Inulin usw.) im Serum sich bilden kann. Ich glaube, mit dem Hinweis auf dieses Beispiel die von mir vorgetragene Auffassung genügend erläutert zu haben, so daß zwischen Herrn Professor Lewandowsky und mir in diesen Fragen wohl keine prinzipielle Meinungsverschiedenheit mehr bestehen dürfte. Was endlich die Bemerkung von Herrn Professor Buschke betrifft, so hat Herr Lipschütz ja selbst schon darauf geantwortet. Ich möchte aber nochmals betonen, daß die Lipschützschen Untersuchungen zur Ätiologie der Herpesgruppe mit meinen Arbeiten in keiner Beziehung stehen. Denn in den Lipschützschen Versuchen handelt es sich prinzipiell um die experimentelle Erzeugung einer klinisch definierten und charakteristischen Hauterkrankung, in meinen Untersuchungen um die Erzeugung einer uncharakteristischen Infiltration und Entzündung.

#### 42. Herr Krebs-Leipzig: „Staphar“, eine Maststaphylokokkeneinheitsvaccine nach Prof. Strubell.

Nach kurzen einleitenden Worten über die Deycke-Muchsche Theorie der Partialantigene bei der Aufschließung des Tuberkelbacillus und deren sinngemäße Anwendung Strubells bei der Aufschließung der Staphylokokken und einer erklärenden Erläuterung des Vorganges zur Gewinnung der Maststaphylokokkeneinheitsvaccine, des Staphars, geht Redner dazu über seine Erfahrungen mit den therapeutischen Erfolgen, die sich auf einen Zeitraum von  $1\frac{1}{2}$  Jahren erstrecken, mitzuteilen. Er hat in diesem Zeitraum annähernd 150 Patienten mit allen Formen von Staphylomykosen: Furunkeln, Karbunkeln, tiefen Trichophytien, Tonsillarabscessen, Achsel- und Leistendrüsenerkrankungen, Panaritien usw. behandelt und hat geradezu zauberhafte therapeutische Erfolge erzielt, Erfolge, die andere Behandlungsmaßnahmen, besonders auch mit den nicht aufgeschlossenen Vaccinen (Opsonogen, Staphylogen usw.) weit in den Schatten stellen. Die oft unerträglichen Schmerzen bei größeren Furunkeln und Karbunkeln lassen bereits einige Stunden nach der ersten Injektion nach und sind nach der zweiten fast verschwunden. Eben beginnende Furunkel pp. kommen überhaupt nicht zur Einschmelzung, solche mit einem bereits vorhandenen Einschmelzungskern sind meist nach 2, spätestens nach 3 mal 24 Stunden völlig erweicht.