

Misc 110/36

Immunität und Allergie der Haut.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Medizinischen Doktor-Würde

der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Albert-Ludwigs-Universität

Freiburg im Breisgau

vorgelegt

von

Fritz Stern

aus Trier.



Druck von Karl Henn in Freiburg i. Br.
1926.

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät
der Universität Freiburg i. Br.

Dekan:
Prof. Dr. Knoop.

Referent:
Priv.-Dozent Dr. Rost.

E. Hoffmann glaubt, auf Grund klinischer Erfahrungen annehmen zu dürfen, dass die Haut bei Syphilis und Tuberkulose dem übrigen Körper Schutzstoffe liefere. Der Autor geht hierbei von eigentümlichen Begleitumständen bei Nervensyphilis aus. Er betont das häufige Fehlen auch anamnestic von Hauterscheinungen bei Tabes und Paralyse. Zu einer Zeit, in der man keine Immunkörperlehre kannte, begegnet man ganz ähnlichen Auffassungen. Es gab Zeiten, in denen es als Kunstfehler angesehen wurde, die syphilitischen Erscheinungen an der Haut zu unterdrücken. Damals galt die Syphilis, die schwere Hautveränderungen herbeiführte, sich an der Haut „ausgetobt“ hatte, für prognostisch günstig. Gleichen Verhältnissen begegnet man bei der Tuberkulose. *R. Volk* bespricht eine an der Jadasohn'schen Klinik aufgestellte Statistik, aus der hervorgeht, dass bei gutartiger Hauttuberkulose eine schwere Erkrankung der inneren Organe speziell der Lungen so gut wie nie vorkommt. Neben solchen scheinbar für Immunkörperbildung in der Haut sprechenden Erfahrungen beobachtet man beiden erwähnten und bei den verschiedensten durch Pilze hervorgerufenen Hauterkrankungen sogenannte allergische Phänomene. Leider ist nun mehr oder weniger bewusst bei manchen Autoren Allergie und Immunität gleichgesetzt oder wenigstens nicht scharf unterschieden worden, sodass es darnach möglich erscheinen könnte, Allergie gleich Immunkörperbildung, Esophylaxie (*Hoffmann*) zu setzen. Aus diesem Grunde ist es vielleicht mit angezeigt, beide Begriffe zu besprechen.

Allergie ist ein Begriff, der ursprünglich ohne teleologische Schlüsse aus klinischen Beobachtungen

geprägt wurde. Immunität ist ein rein teleologischer Begriff. Die von *Ehrlich* aufgestellte Seitenkettentheorie ist nicht mehr unangegriffen. Humorale und zelluläre Erklärungsversuche stehen einander gegenüber. *Böhme* weist auf die oft fast spekulativ erscheinenden Immunitätstheorien in aller Schärfe hin. Schon aus diesen Ueberlegungen heraus dürfte es schwierig erscheinen, beide Begriffe zusammenzubringen. *Plummer* gibt folgende Definitionen für beide Begriffe: Nach *von Pirquet* bezeichnet man ursprünglich Allergie als die klinische Aenderung der Reaktionsfähigkeit des Organismus ohne jedes bakteriologisches, pathologisches oder biologisches Vorurteil, Immunität nach *Kolle-Hetsch* als Unempfindlichkeit gegenüber einer Infektion, an der unter gleichen Bedingungen andere Individuen derselben Art und Rasse erkranken. Diese Definitionen sind naturgemäss nicht unbestritten. Doch bieten sie bei ihrer Gegenüberstellung ein eindeutiges Bild, in welchen entgegengesetzten Denkrichtungen sich auch alle anderen Definitionen bewegen. Diese ganzen Ueberlegungen würden durchaus nicht befriedigend wirken, wenn die Klinik in anderer Richtung entscheiden würde.

Fragen wir uns also, berechtigten klinische Erfahrungen ein Gleichsetzen von Allergie und Immunität? Würde dies der Fall sein, so müssten wir unter anderem verlangen können, dass Immunitätstiter und Stärke der Allergie immer relativ gleich hoch seien. Dem ist oft so. Aber nicht immer besteht diese Parallelität. Bei der Impfung mit Kuhpockenlymphe tritt die Umstimmung der Haut zur gleichen Zeit ein, in der die Immunität einsetzt. Die Umstimmung scheint gleichlange anzuhalten wie die Immunität, gleichmässig wie diese zu sinken und gleichmässig und gleichzeitig mit ihr verloren zu gehen. Bei der Syphilis scheinen die Dinge schon anders zu liegen.

Zu früheren Zeiten glaubte man, dass ein Syphilitiker gegen eine Neuinfektion vollständig immun sei. Neuere Ergebnisse haben die Allgemeingültigkeit dieser Vorstellung widerlegt. Man findet auch in Stadien höchster Allergie keine absolute Immunität. In einem Zustand, bei dem der Körper auf relativ geringe Spirochätenmengen mit grosszügigen Reaktionen aufwartet, ist eine Neuinfektion wohl möglich. Das heisst, ein Tertiärsyphilitiker reagiert auf Superinfektion beispielsweise mit einem Gumma. Und bei weniger hoher Allergie erfolgt eine Neuinfektion scheinbar ebensoleicht. Nur besteht der Unterschied, dass der Primäraffekt eine der entsprechenden Periode zugehörige Effloreszenz zeigt. Hier fehlt also die Parallelität. Wie liegen die Dinge bei den einzelnen Formen der Hauttuberkulose? Bei dem relativ gutartigen Lupus, bei dem wir einen guten Immunitätszustand annehmen müssen, finden wir eine relativ gleichhohe Allergie. Bei hohem Immunitätstiter wie bei dem Erythema induratum Bazin eine hohe allergische Reaktionsbereitschaft. Dagegen ist die Umstimmung relativ sehr niedrig beim tuberkulösen Lichenoid. Da es sich bei diesem um eine grosszügige Aussaat von Tuberkelbazillen handelt, und so gut wie nichts geschieht sind wir gezwungen, einen hohen Stand der Abwehrmechanismen anzunehmen, Gleiche Bilder findet man beim Lichenoiden Trychophytied, bei den wir analoge Verhältnisse annehmen müssen. Da wir nun aus diesen wenigen Beispielen ersehen, dass von einer absoluten Parallelität zwischen dem Grade der Umstimmung und der Höhe der Immunität nicht die Rede ist, müssen wir diesen Umstand gegen eine Gleichstellung beider Begriffe verwerten.

Was bietet uns das Experiment an Material? Besteht hier eine Tatsache, die sich für eine Gleichsetzung bewerten liesse? Wir gehen davon aus, dass

bei Impfungen mit Tuberkulin, Luetin und Trichophyтин bei gebräuchlicher Dosierung beim Normalen keinerlei Reaktion auftritt. Beim Hauttuberkulösen, Syphilitiker bezw. Pilzerkrankten tritt eine verschieden starke lokale Impfreaktion auf, von Herd- und Allgemeinreaktion abgesehen. Ganz spezifisch sind diese Reaktionen nicht. Es bestehen sogenannte Gruppenreaktionen. Es kann z. B. ein Tuberkulöser auf Trichophyтин reagieren u. a. m. Als weitere Ausnahmen sind solche Individuen anzusehen, die *Storm van Leeuwen* als Allergiker bezeichnet. In spezifischen allergischen Impfreaktionsprodukten hat *Fellner* bei Tuberkulösen sogenannte Prokutine nachweisen können. Diese Prokutine haben die Eigenschaft, beim allergischen Menschen und Tier noch unwirksame Allergenmengen zu wirksamen Körpern zu gestalten. Grössere Prokutinemengen können mit Allergen zusammengebracht auch beim Normalen eine allergische Reaktion erzeugen. Die Prokutine sind nicht unumstritten. Während *Martenstein* und *Schapiro* ähnliche Körper auch bei Trichophytie gefunden haben wollen, lehnen *Klemperer* und *Peschic* sie ab. Die beiden ersten Autoren kommen zu dem Schluss, ebenso wie *B. Bloch*, die Haut sei der Hauptsitz von „Immunkörpern“! Sind denn Protukine als Schutzkörper anzusehen? Man kann das ohne weiteres verneinen. Wenn Prokutine überhaupt bestehen, so sind sie als sensibilisierende Körper anzusehen. Mit ihnen ist keinerlei passive Immunisierung möglich gewesen. Dagegen bilden sie für den Gesunden aus einem indifferenten Allergen einen toxischen Körper. Hypothetisch wurde eine solche Substanz von *Wolff-Eisner* als sogenanntes Tuberkulopyrrin bezeichnet. *Lewandowski* hat einen solchen toxischen Körper in vitro entstehen lassen. Er liess Epidermisstückchen trichophytiekranker Tiere mit lebenden Sporen 24 Stunden bei 37° im Brutschrank stehen.

erzielte dabei eine toxische Substanz, mit der er seine Tiere teilweise gegen Trichophytie immunisieren konnte. Diese Tiere wurden also ohne Ueberstehen einer Pilzkrankung immunisiert. Was sagt das? Es wurde mit einer toxischen Substanz, die scheinbar dasselbe war wie beispielsweise das Tuberkulopyrrin, eine Immunisierung erzielt. Das sagt, dass irgend ein hypothetischer Immunkörper gebildet wurde. Aber das sagt noch nicht, dass er in der Haut gebildet wurde.

Aus den erfolgten Darlegungen erhellt also, dass bei allergisch Umgestimmten eine Uebertragung von eigentümlichen Körpern möglich sein soll. Es erhebt sich nun die Frage, ob diese Uebertragung mit einer passiven Immunisierung zu identifizieren ist, oder welche sonstigen Resultate sich aus einer Gegenüberstellung ableiten lassen, Hierbei kann man von zwei Gesichtspunkten ausgehen, erstens vom Uebertragungsmodus, zweitens vom Resultat. Die Uebertragung von Protukinen oder allgemeiner gesagt von Allergien erfolgt einerseits aus Gewebssaft, andererseits, Erfolg vorausgesetzt, nicht für sich allein, sondern mit Allergen gemischt. Die Uebertragung von Immunkörpern erfolgt gewöhnlich ebenfalls parenteral aber im Serum. *Jadasohn, Wolff-Eisner, Martenstein, Schapiro* und andere wollen zwar prokutinähnliche Körper auch im Serum nachgewiesen haben. Jedoch widersprechen sich die Angaben insofern, als einmal reaktionsverstärkende, andererseits auch reaktionsabschwächende Körper gefunden wurden, deren Uebertragbarkeit eine unregelmässige war. Die Angaben erscheinen weiter sehr fraglich, weil *Moral* und *Srbadhikary* gleiche Effekte erzielten, wenn sie Hühnereiweißlösungen auf Allergen einwirken liessen. Was nun den Erfolg anbetrifft, den man erzielen kann, so fallen zwei Vergleichspunkte ins Auge. Erstens, welche Resultate erzielt man, zweitens, wie ist der Effekt zeitlich be-

grenzt? Bei passiver Immunisierung handelt es sich im Prinzip um die Absättigung eines toxischen Körpers. Bei Allerginübertragung um die Toxifizierung eines indifferenten Körpers. Vom Zweckmässigkeitsstandpunkt betrachtet im ersten Falle also um ein positives Resultat, im zweiten Falle um ein negatives Resultat. *Martensteins* Angaben, dass mit dem Reaktionskörper, der aus Allergen-Allergin-Gemisch besteht, nach längerer Behandlung eine Immunisierung resultiert, lassen vermuten, dass erst nach Einverleibung der toxischen Substanz eine aktive Immunkörperbildung einsetzt. *Moros* Ansicht, in toxischen Hauttuberkuliden geschähe eine aktiv-passive Autoimmunisierung entspricht dieser Anschauung. Doch glauben wir, es als verfrüht ansehen zu müssen, dass im Impfherde die Bildung von Immunkörpern stattfindet. Für das Vorausgesagte besteht folgende Vergleichsmöglichkeit: Eine passive Immunisierung ist z. B. die Injektion von Diphtherie-antitoxin. Die Einverleibung des Allergen-Allergin-Gemisches kommt der Injektion von Diphtherietoxin gleich. Hieraus dürfte hervorgehen, dass die Annahme, in allergischer Haut würde eine „Schutzkörperbildung“ stattfinden, „die Haut sei der Hauptsitz bei Immunkörperbildung“ (es handelt sich um Trichophitie, *Bloch-Martenstein*), ihres Beweises noch harft. Auch in dieser Hinsicht rechtfertigt sich also die Vermengung der Begriffe Immunität und Allergie keineswegs. In Bezug auf die zeitliche Dauer unterscheidet sich der Effekt, der nach Uebertragung von Immunkörpern einerseits oder Allerginen andererseits eintritt, ebenfalls. Sofortiges Einsetzen der Wirkung, wenn auch vorläufig unsichtbar, dürfen wir in beiden Fällen annehmen. Dagegen hält sich die passiv übertragene Immunität bedeutend länger als die passive Allergisierung. Letztere behält auch nur lokalen Umfang.

Ausser Ueberimpfungsversuchen des Allergen-Allergin-Gemischs bzw. eines aufgeschlossenen Toxins bewegen sich die Versuche von Uebertragungen bei mit Allergie einhergehenden Erkrankungen in zwei Richtungen. Erstens die Serumübertragung, zweitens Transplantationsversuche allergischer Haut. Die erstere Möglichkeit hat folgende theoretischen Grundlagen. Bei Hauttuberkulose und Trichophytie finden sich ausser den bereits erwähnten abschwächenden bzw. allergenverstärkenden Körpern besonders bei Trichophytie Praezipitine und Komplement-ablekende Körper im Serum. Nach Injektion eines solchen Serums war der Erfolg sowohl in Bezug auf allergische wie auch auf immunisatorische Phänomene ein negativer. Darüber wird sich niemand wundern, der die Ausführungen *Böhme's*, die schon erwähnt wurden, über Immunitätsprobleme kennt. Die zweite Art der Allergieübertragung bewegt sich auf dem viel umstrittenen Gebiet der Homoioplastik. Der einzige in der Litteratur dastehende gelungene Versuch *Bloch's*, allergische Haut zu überpflanzen, bietet zu wenig Sicherheit, um ihn zu verwerten. Wenn man nun darauf zurückkommt, was und besonders welche Gewebselemente bei einer allergischen Reaktion in Funktion treten, so ist es gegeben, eine rein dermatotrope Infektionskrankheit wie die Trichophytie (*J. Saeves*) ins Auge fassen. Klinisch kann man die Trichophytie in solche Formen einteilen, bei denen einmal nur die Epidermis erkrankt ist oder solche, bei denen auch die Cutis bzw. Subcutis erkrankt ist. Bei der rein epidermidalen Form fehlen auch bei noch so langer Dauer sowohl Zeichen von Allergie, als auch Immunität. Erst bei Tiefergreifen des Krankheitsprozesses treten allergische und immunisatorische Phänomene zu Tage. Wir konstatieren also, dass solche Erscheinungen erst bei Erkrankung des Binde-

gewebsapparates, also des mesenchymalen Anteiles der Haut, auftreten. Wir bemerken aber ferner, dass Immunität erst dann eintritt, wenn der Gesamtorganismus in irgendeiner Form mitbeteiligt ist. Als hervorstechendste Zeichen hierfür führen wir Fieber und Leukozytose an. Wir stellen also fest, dass das Bindegewebe, und hier wieder der reticulo-endotheliale Apparat (*Bessau-Oeller*) mit Allergie irgend etwas zu tun haben muss. Bei der weiten Verbreitung dieser Gewebelemente im Organismus müssen wir uns die Frage vorlegen, ob oder inwiefern die Haut in Bezug auf Allergie eine Sonderstellung einnimmt. Allergische Reaktionen sind auch an Schleimhäuten sichtbar auszulösen. Ist also die Haut gewissermassen nur ein bequemes Testorgan? *E. F. Müller* stellt neben einer unerreichbaren Beeinflussung des vegetativen Nervensystems von der Haut aus fest, dass von der Cutis aus mit Aolan ganz bedeutend stärkere Reaktionen auslösbar sind als bei irgendwelcher Applikationsweise. Sind ähnliche Verhältnisse auch bei mit Allergie einhergehenden Krankheiten festgestellt worden? *Kusonoki, Martenstein* und andere haben in dieser Hinsicht interessante Feststellungen veröffentlicht. Bei Allergie ist diese im Krankheitsherd selbst am grössten. Die übrige Haut ist ebenfalls umgestimmt, aber hier sind folgende Unterschiede feststellbar. Wenn Allergie eben einsetzt, so ist sie zuerst in der Umgebung des Krankheitsherdes zu finden. Ferner ist die Cutis früher und länger umgestimmt als die Subcutis. Mit weit geringerer Allergenmenge sind später gleiche Effekte in der Cutis zu erzielen, als in der Subcutis. Da nun andere Gewebe sich noch weniger umgestimmt verhalten als die Subcutis, scheint es, als ob die gefässreiche Cutis in Bezug auf Allergie wenigstens eine Sonderstellung einnimmt.

Bei allergischen Reaktionen bezeichnet *Bessau*

speziell bei Tuberkulose gewisse histologische Elemente als Tuberkulozyten. Diese Abkömmlinge des retikulo-endothelialen Systems sollen aus dem Allergen ein sogenanntes „anaphylaktisches“ Gift freimachen. Der Autor will damit wahrscheinlich nicht Allergie gleich Anaphylaxie setzen. Da aber gewisse Aehnlichkeiten nicht wegzuleugnen sind, ist es vielleicht angebracht, kurz hierauf einzugehen. In der Literatur findet man öfters die Bezeichnung anaphylaktische Erscheinungen. Die passive Allergisierung ist schon früher erwähnt. Ganz im Gegensatz dazu steht die passive Uebertragbarkeit der Anaphylaxie mittels Serum eines Anaphylaktischen, *Wolff-Eisner*, *v. Pirquet*, und *Storm van Leeuwen* u. a. heben diesen Unterschied besonders hervor. Der letztgenannte Autor u. a. sehen grössere Aehnlichkeit zwischen Allergie einerseits und Arzneiexanthenen bezw. Speisentüberempfindlichkeit andererseits. Auch hier fehlen noch Beweise, die eine Gleichsetzung berechtigten. *Storm van Leeuwen* fasst ferner gewisse Krankheiten wie Heuschnupfen, Asthma bronchiale, spätexsudatives Ekzematoid und ähnliche, unter der Gruppe „allergische Krankheiten“ zusammen. Hier bestehen nun so grosse Aehnlichkeiten mit den mit Allergie einhergehenden Krankheiten, dass es sich doch lohnt, wenigstens einige gemeinsame Punkte zu erwähnen, ohne damit beide Gruppen zu einer einzigen verschmelzen zu wollen. Bei den sogenannten allergischen Krankheiten bedeutet die Ueberempfindlichkeit ein so hervorstechendes Symptom, dass wir fast darin allein die Krankheit sehen. Bei Tuberkulose usw. ist Allergie ein Begleitsymptom. Zur Krankheitsbekämpfung der beiden Gruppen von Erkrankungen besteht im Prinzip zwei Wege. Einmal die spezifische Therapie, über die zu sprechen sich erübrigt, andererseits die unspezifische. Die unspezifische Therapie kennt wiederum zwei verschiedene Wege, die

denselben Erfolg bezwecken. Einmal handelt es sich um Eingriffe, sei es parenterale Eiweisseinverleibung, seien es Injektionen von Entzündung erregenden Substanzen, seien es Höhensonnenbestrahlungen, die sämtlich auf eine primäre oder durch Gewebszerfall entstandene praenterale Eiweisszufuhr herauskommen. Andererseits kommen Mittel in Frage, die eine Hebung des allgemeinen Kräftezustandes erstreben. Die Höhensonnenbestrahlung gehört natürlich auch zu letzteren. Indem hierbei das Gesamtbefinden ein besseres wird, steigen damit natürlich auch die Abwehrkräfte, es steigt dabei, wenn man so sagen will, die Immunität. Bei schlechtem Allgemeinzustand ist ebenso die Reaktionsfähigkeit in Bezug auf Allergie eine schlechte, wie die Gesamtfunktionen und damit auch die Abwehrmöglichkeiten. Hebt man den Allgemeinzustand, so steigen Abwehrkräfte und allergisches Reaktionsvermögen. Geht dieser Kräfteaufstieg weiter, so kann man auch zu dem Punkte kommen, dass Abwehrkräfte im Ueberfluss da sind, die allergische Reaktion aber fehlt. Das ist die positive Anergie im Gegensatz zur negativen, bei dem durch Darniederliegen der körperlichen Funktionen Reaktionsunfähigen.

Wir glauben damit folgende Punkte hervorgehoben zu haben.

Allergie und Immunität sind begrifflich verschieden.

Allergie und Immunität können, aber müssen nicht parallel gehen.

Allergie und Immunität sind beide abhängig vom Allgemeinzustand.

Allergie ist ein Prozess, der sich soweit die Haut in Frage kommt, am stärksten in der Cutis (reticulo-endothelialer Apparat) abspielt. Immunkörper sind bis jetzt in der Haut nicht nachgewiesen worden. Esophylaxie ist unbewiesen.

Allergie und Immunität sind verschiedene Prozesse.

Literatur.

- Bessau, Jahrb. f. Kinderheilk. 1915.
" Kl. Wo. 1925.
B. Bloch, Schweiz. Kor. Bl. 1917.
" M. M. Wo. 1915.
" Kl. Wo. 1922.
" u. Massini, Zeitschr. f. Hyg. 1909.
Besredka, Zeitschr. f. H. u. Geschl. Kht. 1922.
Blumenthal u. v. Haupt, D. Med. Wo. 1920.
B. Fellner, Wiener Kl. Wo. 1923.
Jessner, Kl. Wo. 1922.
" Archiv f. H. u. Geschlkrkht. 1922.
E. Hoffmann, D. Me. Wo. 1919.
F. Klemperer u. S. Peschic, D. Med. 1923.
Kusonoki, Arch. f. H. u. Geschlkrkht. 1912.
Lewandowski, " " " " " 1916.
Mayer u. Boehme, M. Med. Wo. 1924.
" " M. Med. Wo. 1926.
Moral u. Sarbadhikary, D. Med. Wo. 1924.
Moro, M. Me. Wo. 1922.
E. F. Müller, Bl. kl. Wo. 1919.
" " M. Med. Wo. 1926.
Martenstein, Arch. f. H. u. Geschlkrkht. 1921.
" " " " " 1923.
" u. Schapiro, D. Med. Wo. 1923.
E. Nathan, Dermat. Wo. 1923.
v. Pirquet, Allergie Verl. Springer.
Storm v. Leeuwen, Allergische Krankheiten Verl. Springer.
E. Sutter, Dermat. Zeitschr. 1917.
I. Saeves, Arch. f. Dermt. u. Syph. 1916.
Schade, M. Med. Wo. 1924.
Stahl, D. Med. Wo. 1924.
Selter, M. Med. W. 1924.
Jadasohn, Kl. Wo. 1020.
Klopstock, Kl. Wo. 125/3.
R. Volk, Wi. Kl. Wo. 1923/26 u. 27.

Herrn Professor Rost meinen herzlichsten Dank
an dieser Stelle für seine vielen Anregungen auszu-
sprechen, erachte ich als eine ebenso angenehme wie
dringende Pflicht.



44
11635

Lebenslauf.

Geboren 6. 4. 02 in Trier als Sohn des Kaufmanns Louis Stern. Dort Gymnasialjahre; Universitäten München, Freiburg, Frankfurt, Freiburg. Physikum in Frankfurt, Staatsexamen 1925 in Freiburg i. Br.

