

XIX.**Zur Antiphlogose.**

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

Crotonisirt man das eine Ohr eines Kaninchens und steckt das andere Ohr in kühles Wasser von 15°C . und darunter, so tritt während der ganzen Dauer dieser Immersion des gesunden Ohres auf dem crotonisirten Ohr keine Entzündung ein. Ich habe dieses Experiment von Morgens 8 bis Abends 8 also 12 Stunden fast continuirlich mit einer Mittagspause von einer halben Stunde fortgesetzt, ohne dass in dieser Zeit Entzündung oder auch nur eine Entzündungserscheinung auf dem crotonisirten Ohr aufgetreten wäre.

Die Entzündungserscheinungen nach Crotonöl treten bei Zimmerwärme sonst nach einigen Stunden auf. Nur auf Zimmerwärme gegen und über 18°C . passen die Angaben Cohnheim's (Gesammelte Abhandlungen S. 438): „werden auf die äussere und innere Fläche des Ohres ein paar Tropfen Ol. crotonis verrieben, so bemerkt man nach 70—80 Minuten eine leise Andeutung einer allgemeinen Röthung am Ohr, auch beginnen jetzt die Gefässcontouren ein wenig an Schärfe und Deutlichkeit zu verlieren; allmählich werden dann die Erscheinungen auffälliger, die Röthung stärker, die Schwellung ausgesprochener, doch ist selbst zwei Stunden nach der Einreibung die rhythmische Pulsation noch sehr deutlich, und auch vom Venenstrom, den man durch Wegdrücken und vorübergehende Compression einigermaassen prüfen kann, nichts Unregelmässiges zu constatiren; erst eine, zwei Stunden später, ist das Ohr lebhaft und diffus geröthet, dabei heiss, ziemlich stark geschwollen und jetzt bemerkt man auch diverse feine rothe Sprenkelungen in Gestalt von Punkten und kleinen Strichen, die nichts anderes sind, als punktförmige Hämorragien, theils in der Haut, theils im Unterhautgewebe“. — Diese Zeitangaben treffen aber nur bei warmer Aufenthaltstemperatur zu; bei 15°C . Lufttemperatur sah ich erst

nach 5 Stunden die allerersten vasculären Veränderungen eintreten, und je niedriger die Lufttemperatur, desto später tritt, wie ich längst nachgewiesen, die Crotonentzündung auf und desto unbedeutender wird sie auch.

Zur sicheren Controle dieses Fundamentalversuches ist es daher zweckmässig, in demselben Raume noch ein anderes Thier zu halten, dem genau gleichzeitig mit dem der Immersion unterworfenen Thiere ein Ohr in gleicher Weise crotonisirt wird. Der Versuch ist ein sehr einfacher. Abrasirung der Haare oder Depilation durch Calciumsulphhydrat schicke man wie bei all diesen Ohrversuchen voran. Jedes Ohr muss sich in vollster Integrität befinden. In seine obere Hälfte reibt man dann mit einem Glasstabe zwei Tropfen unter sorgfältiger Verreibung ein. Das Controlthier lässt man nun ganz ungestört. Bei dem Experimentalthier legt man das nicht crotonisirte, ganz unversehrte Ohr in ein Gefäss mit kaltem Wasser und hält das Ohr am einfachsten sanft mit der Hand fest. Bei $+15^{\circ}$ C. Wasserdampf sträuben sich die Thiere wenig. Je kälter die Wassertemperatur genommen wird, also zu $+5^{\circ}$ C. unter Beimischung von Eis bis $+2^{\circ}$ herunter, desto unangenehmer wird ihnen das Bad und desto mehr sträuben sie sich. Die Thiere hocken in ihrer sonst gewohnten Stellung. Von Fesselung habe ich Abstand genommen. Eine Fesselung, welche das Thier verhindern könnte, das Ohr aus dem Wasser mehr oder weniger weit herauszuziehen, wäre nur bei Rückenlage und Narkose durchzuführen, die bei Stunden langer Dauer auf die Eigenwärmes des Thieres wirken müssen. Ohne Aufsicht könnte aber das Thier auch dann nicht bleiben, denn auch da würden Verschiebungen des Ohres nicht ausgeschlossen sein, abgesehen davon, dass das Wasser permanent unter 15° erhalten werden müsste. Das einfache von mir eingeschlagene Verfahren hat den Vortheil der unmittelbaren Controle, hat aber den Nachtheil, viel Zeit zu kosten. Es ist sehr langweilig, 6—8 und gar bis 12 Stunden zu sitzen, um ein Kaninchenohr in kaltem Wasser zu halten. Aber dafür ist auch jedes einzelne Experiment in Vergleichung mit dem Controlthiere höchst schlagend. Kann man mit zuverlässiger Assistenz abwechseln, so wird das Opfer noch geringer. Ausser der halbstündigen Esspause kann man übrigens auch auf

kurze Zeit dem Sträuben des Thieres nachgeben, doch nicht so lange, dass das Ohr wieder trocken wird. Die geduldigen Kaninchen finden sich in der Regel leicht in dies unfreiwillige Bad.

Das der Immersion unterworfene Ohr wird kalt, seine Blutgefässen werden eng, Arterie wie Venen dünn, letztere etwas bläuerlicher wie in der Norm, die rhythmischen Pulsationen hören auf. Es bedarf kaum der Angabe, dass alle diese Erscheinungen desto ausgeprägter sind, je kälter das Wasser ist; über 15° C. darf es nicht sein. Die andere, die crotonisirte Seite ist kühl, aber nicht kalt, die Gefässe nicht erweitert, aber durchaus nicht so eng, wie auf der eingetauchten Seite, die rhythmischen Contractionen und Dilatationen hören nach einiger Zeit auf. Das ölgetränktes Ohr bleibt sonst durchaus normal. Während der Dauer der andersseitigen Immersion stellt sich weder die arterielle Congestion auf dem crotonisirten Ohre ein, noch auch die itio in partes, die ich nach der Crotonapplication als erste Erscheinung bei kalter Luft, nach Unterbindung der Arteria carotis oder auricularis beobachtet habe. Die Rectumtemperatur sinkt wohl, doch nicht ohne anfängliche Steigerung in einzelnen Fällen. Das Sinken der Temperatur tritt auch erst nach längerer Immersion ein, also nicht in den ersten Stunden und der Abfall im Rectum ist unregelmässig. Der Ausfall der Entzündung ist, wie der Controlversuch beweist, jedenfalls eine weit frühere Erscheinung, als der Abfall der Blutwärme, der Zusammenhang ist also kein nothwendiger. Der Abfall beträgt auch nach längerer Dauer der Ohrimmersion hier höchstens 3°. Hört man mit der Immersion auf, so hängt es ganz und gar von der Lufttemperatur ab, in die nunmehr das Thier versetzt wird, zu welcher Zeit die Crotonentzündung eintritt. Denn sie tritt unfehlbar nachträglich ein, insofern das Crotonöl nicht etwa in der Zwischenzeit abgewischt oder entfernt worden ist. In der Regel tritt nun die Entzündung so ein, dass der arteriellen Congestion die itio in partes in den Venen vorangeht. In den Venen, besonders häufig an ihren Theilungsstellen, sieht man helle runde Körperchen, die wie blasser Luftbläschen aussehen, aber nichts anderes als Klümpchen von Leukocyten sind; sie lassen sich hin und her schieben, auch in grössere Venen überführen; ungestört, bleiben sie lange Zeit an derselben Stelle nisten. Sind diese Leukocytenklümpchen klein, so werden sie

leicht übersehen. Während nach Crotonisirung bei Arterienunterbindung das Phänomen so stark ausgebildet ist, dass an den verschiedensten Stellen einer jeden Vene die itio in partes sich zeigt, — wie ich längst nachgewiesen, wird hier die Erscheinung nur dem geübten Auge klar, doch ist sie meist ohne Loupe nachweisbar. Mit der consecutive Ausbildung der arteriellen Congestion treten nun alle Entzündungserscheinungen allmählich auf, meist in geringem Grade und also mit günstigem Ausgang. Doch habe ich auch Fälle in Stase endigen sehen, als auf eine zehnständige Immersion Aufenthalt in kühler feuchter Atmosphäre folgte. Unter diesen Umständen trat wohl die itio in partes in den Venen ein, zu spät aber die für die Vollendung der Entzündungserscheinungen unentbehrliche arterielle Congestion. Doch dies sind Ausnahmsfälle, die sehr selten sind. Als Gesamtresultat dieses Fundamentalversuches haben wir festzuhalten: wird ein Ohr crotonisiert, so wird die sonst in einigen Stunden unausbleibliche Entzündung durch die Kaltwasserimmersion des anderen Ohres hinten angehalten. Direct beobachtet ist dies bis auf 12 Stunden, doch ist bei dem Befunde nach 12 Stunden und der alsdann nachweisbaren vollen Integrität des Ohres nicht abzusehen, weshalb die Entzündungslosigkeit nicht bei länger dauernder Immersion noch länger fortduern sollte, vorausgesetzt immer, dass die Erwärmung des Wassers, eventuell durch häufigen Wechsel, durch Eisstückchen verhindert wird. Dass durch directe Kältewirkung auf das crotonisierte Ohr, sei es Luft-, Wasser- oder Eiskälte, die Entzündung verzögert und vermindert werden kann, ist bekannt, dass aber eine Erkaltung des gesunden Ohres genügt, um die Entzündung des anderen Ohres zu hindern, ist ein rätselhaftes Novum.

Zur Erklärung dieser Beobachtung liegt es zunächst nahe, an eine Reflexwirkung zu denken. Bei der Innigkeit der reflectorischen Verhältnisse zwischen beiden Ohren kann man den Gedanken hegen, dass durch die Erkältung des gesunden Ohres die sensiblen Nerven dieses Ohres erregt werden und ihre Erregung auf die Vasomotoren der anderen crotonisierten Seite übertragen. Durch diese Uebertragung könnte es dann zu einer Arterienenge kommen, welche das Zustandekommen der Entzündung hemmt. — Schon nach unseren früheren

Beobachtungen ist diese Deutung unstatthaft. Die Arterienenge, selbst solche Arterienenge, wie sie nach Unterbindung der Arterie auftritt, hindert die *itio in partes* nicht. Auch diese *itio in partes* ist aber hier nicht nachweisbar; und eine derartige Gefässenge weist das crotonisirte Ohr gar nicht auf. Die ganze Argumentation lässt sich aber auch direct widerlegen. Der Reflex der sensiblen Nerven trägt keine Schuld. Durchschneidet man auf dem Ohr, das in kaltes Wasser getaucht werden soll, den *N. auricularis major* und *minor*, so hat man zwar nicht alle, aber doch die wichtigsten sensiblen Nerven des ganzen Ohres und bestimmt die sensible Innervation der Ohrspitze hinweggenommen. Es lässt sich aber nicht nachweisen, dass nun die Erkaltung des anästhetischen Ohres schwächer wirkt, als bei Erhaltung der sensiblen Nerven. In beiden Fällen bleibt die Entzündung in gleicher Weise aus. Auch die andere Hälfte des Beweises gelingt. Hinderte die reflectorische Verengung das Zustandekommen der Entzündung, so müsste sie doch eintreten, wenn es zu einer solchen Verengung, wie nach Sympathicuslähmung auf der crotonisirten Seite gar nicht kommen kann. Aber nach Sympathicuslähmung auf der crotonisirten Seite bleibt die Entzündung bei Erkaltung der gesunden Seite genau so aus, wie ohne Sympathicuslähmung, mit dem Unterschiede allein, dass in jenem Falle die Arterie erweitert, in diesem verengt ist. Von Entzündung ist in beiden Fällen keine Spur, denn Congestion ist keine Entzündung, bewirkt allein nie Entzündung, sondern trägt nur bei der für die Entzündung charakteristischen Alteration der Gefässwände zur Ausprägung der vasculären und exsudativen Erscheinungen bei. Eine reflectorische Verengung der Blutgefässe auf dem crotonisirten Ohr hat also an dem Ausbleiben der Entzündung keine Schuld, da die beiden beim Reflex nothwendigen Momente, die Reizung der sensiblen Nerven des erkalteten Ohres und die consecutive Reizung der Vasomotoren des crotonisirten Ohres experimentell ohne Aenderung des Resultates ausgeschaltet werden können.

Die Reflexhypothese, die sich bei dem bilateralen Consensus der Blutgefässe beider Ohren zunächst von selbst aufdrängt, tritt aber völlig in den Hintergrund durch den Nachweis, dass nach Crotonisirung eines Ohres nicht blos bei Erkaltung des ande-

ren Ohres die Entzündung ausbleibt, sondern auch bei continuirlicher Erkaltung der Extremitäten. Die Einsetzung eines Kaninchens nach Crotonisirung eines Ohres in ein Kaltwasserbad von 5—6 cm Höhe ist ein für den Experimentator weit bequemerer Versuch, aber auch ein für das Wohlsein und das Leben des Thieres weit gefährlicherer. Der Experimentator hat nur all die Zeit hindurch die häufigen Fluchtversuche der Thiere aus dem ihnen sehr unangenehmen Fussbade von 15° C. zu hindern, immerhin weit bequemer, als das permanente Eintauchen des Ohres in das kalte Bad. Andererseits ist hier natürlich die Wärmeentziehung eine weit stärkere. Zunächst hängt sie von der Höhe des Thieres ab. Je kleiner, niedriger das Thier, desto mehr bespült das Wasser Oberschenkel und Bauch. Aber auch bei grösseren Thieren tritt schon bei diesen Temperaturen meist nach 6 Stunden eine Art Kältestarre ein, so dass das Thier die Kraft über seine Extremitäten mehr und mehr verliert und sich immer mehr platt hinlegt. Stunden lang hält es noch die Schnauze in die Höhe, so dass die Athmung ganz ungestört stattfindet. Das Wasser in dem Zinkbadewannchen muss häufig auf seine Temperatur untersucht und bei erheblichem Ansteigen über 15° gewechselt werden. Bei diesem Sitzen des Kaninchens im Kaltwasserbade sinkt nun die Rectumtemperatur mit der Zeit ganz enorm. Nicht früh zunächst, aber als dann in sehr raschem Tempo. In einem Versuche maass ich im Rectum um 8½ Uhr Morgens vor dem kalten Bade 40,2°, dann aber um 1½ 38,7, um 3½ 37,5 und 7 Uhr Abends 30,5°. Sehr früh schon hören unter dem Einfluss der Erkaltung des Blutes die rhythmischen Pulsationen in beiden Ohren auf, das Thier bekommt zeitweise Schaudern und Zittern, wird je länger, desto schwächer und kraftloser. Von Ohrentzündung in dieser ganzen Zeit keine Spur, nicht einmal von itio in partes, das Ohr bleibt blass, kalt. Wird das Thier aus der Badewanne herausgenommen und in einen warmen Aufenthalt gebracht, so ist nach einigen Stunden schon itio in partes zu beobachten. Es braucht kaum ausgeführt zu werden, dass schwächere kleinere Thiere, wenn die Bluterkaltung die obigen Grade erreicht, mitunter sich nicht mehr zu erholen vermögen und sterben. Der Versuch ist schlagend. Er beweist, dass die Erkaltung anderer ferner

Theile, die gar nicht wie die bilateral-symmetrischen in einem vasculären und nutritiven Consensus mit einander stehen, genügt, um während 12stündiger Dauer das Zustandekommen der Entzündung hintenan zu halten. Damit aber gewinnt unser Experiment eine grosse allgemeine pathologische und therapeutische Bedeutung.

Bei diesem Versuche liegt der Gedanke besonders nahe, dass die Bluterkaltung an der Verzögerung der Entzündung Schuld hat. Die Bluterkaltung ist hier in diesen Fällen in hohem Grade nachweisbar und sie ist auch in hohem Grade wirksam. Aber wir wiederholen, es braucht noch nicht zur nachweisbaren Bluterkaltung zu kommen. Bei der Immersion des Ohres in Wasser von 15° kommt es oft zu gar keiner Erkaltung, mitunter sogar zu einer leichten Temperatursteigerung und die Entzündung bleibt dennoch aus und auch beim Temperaturabfall ist das Ausbleiben der Entzündung — dem gesunden Kaninchen gegenüber weit früher zu constatiren als der Temperaturabfall. Der Temperaturabfall, wenn auch wirksam, ist also nicht nothwendig und unerlässlich. —

Kaltwasserinfusion in die Ohrvenen, wenn auch von Zeit zu Zeit wiederholt, retardirt nur wenig den Eintritt der Crotonentzündung. Dasselbe gilt von der subcutanen Kaltwasserinfusion. In beiden Fällen ist offenbar die Kältewirkung eine zu rasch vorübergehende und daher nur wenig wirksame.

Bei der Verzögerung der Crotonölentzündung durch die Erkaltung des anderen Ohres oder entfernter Körpertheile handelt es sich um Verzögerung einer typischen Entzündung in statu nascendi. Die Crotonentzündung ist unter allen Umständen eine langsam, erst in einigen Stunden sich entwickelnde Entzündung, auf die daher jede Hemmung ihren vollen Einfluss zu entfalten vermag. Im vollen Gegensatz zu dieser langsam entstehenden Entzündung steht die fast momentan eintretende Verbrühung. Wieder wählen wir die uns aus früheren Versuchen (Samuel, Entzündungsheerd und Entzündungshof. Dieses Archiv Bd. 121. S. 273) wohlbekannte Verbrühung mit 54° C. Brüht man in Wasser von 54° C. 3 Minuten hindurch das eine Ohr und taucht man alsdann das andere continuirlich in Wasser von 15° C., so muss natürlich zunächst der Primäreffekt für das gebrühte Ohr

der gewöhnliche sein. Es treten sofort alle Erscheinungen der acuten Entzündung, die Ausdehnung aller grossen Gefässe und die diffuse atonische Capillarhyperämie mit Ecchymosen wie sonst auf. Auch die Schwellung durch den Eintritt der Exsudation fehlt natürlich nicht, kurzum wir haben zunächst das alte wohlbekannte Bild der Entzündung vor uns. Das Anfangsstadium ist gleich und muss ja auch gleich sein. Was aber noch nicht perfect ist, wird nicht perfect. Während sich sonst unter starker arterieller Congestion vom Entzündungshofe her die Verzweigungen der Arteria auricularis im Entzündungsheerde und dadurch auch alle anderen Blutgefässer immer mehr und mehr füllen und so die Exsudation bis zur Blasenbildung zunimmt, verengt sich hier der Stamm der Arterie je länger desto mehr im unteren Theile des Ohres, wodurch natürlich eine Verringerung des Blutzusses bedingt ist. Es kann jetzt kommen, dass das peripherische Ende der Arterie im Entzündungsheerde an der Spitze oben dilatirt, an der Basis unten im Entzündungshofe verengt ist, so dass ein frappanter Contrast zwischen dem engen Stämme und dessen weiter Fortsetzung klar zu Tage liegt. Hand in Hand mit der geringeren Füllung der durch die Verbrühung dilatirten Gefässe steht die Abnahme des Rubor und Calor, sowie die Verringerung der Exsudation. Der Vergleich mit einem gewöhnlichen Verbrühungsfalle von 54° C. ergiebt, dass die Entzündung trotz der Momentanwirkung langsamer sich ausbildet, auch meist dauernd schwächer bleibt. So weit es die bei der Verbrühung gänzlich veränderten Verhältnisse zulassen, sehen wir also auch bei diesem Entzündungstypus einen analogen hemmenden Effect des Kaltwasserbades auftreten.

Der Einfluss der Kälte auf das Entzündungsgebiet selbst gehört wohl zu den ältesten Erfahrungen der Medicin. Die Kälte ist unbestritten unser wichtigstes locales Antiphlogisticum in allen ihren Formen. Auf den Verlauf der Crotonentzündung des Kaninchenohres in Luftkälte speciell habe ich bereits im 40. Bande dieses Archivs S. 213 und im 51. Bande S. 81 und 204 genauer aufmerksam gemacht. Sie ist von besonderem Interesse dadurch, dass die itio in partes in den Venen vor jeder Congestion in der Arterie deutlich sichtbar gemacht werden kann. An letzterer Stelle habe ich die Antiphlogose

durch Luftkälte bei den verschiedensten Kaninchenohrentzündungen dargelegt.

Die Eiskälte wirkt auf das dünne Kaninchenohr sehr heftig ein. Wenn man nach einer Verbrühung von 54° C. auf 3 Minuten dasselbe Ohr dann 3 Stunden lang in Eis oder in eiskaltem Wasser von + 1 bis 2° C. hält, so ist der Endausgang meist volle Stase mit gänzlichem Untergang dieser Ohrpartie. Die nach der Verbrühung unmittelbar eintretende Entzündung mit Schwellung wird so lange diese starke Kältewirkung andauert, congestionslos. So weit die gesetzten Gefässerscheinungen durch den Mangel arterieller Congestion zurückgehen können, gehen sie sogar zurück. Nimmt man danach das Ohr aus dem Eiswasser heraus, so stellt sich alsdann schon in wenigen Stunden recht starke Congestion mit allen ihren Folgen ein. Es tritt dann eine scheinbar ganz reguläre Entzündung im Heerde mit einem erheblichen Entzündungsödem im Hofe auf. Doch nur selten kommt es weiter zu gröserer Blasenbildung und nach einigen Tagen zeigt es sich deutlich, dass die Blutcirculation durch die Kältewirkung doch stärker geschädigt worden ist, denn mehr und mehr bildet sich voller Blutstillstand aus mit gänzlichem Untergang der Blutcirculation und Brand. So die directe Eiswirkung. — —

Es ist nun eine ganz unerwartete Erweiterung unserer Kenntnisse, dass nicht blos durch die directe Kältewirkung auf Entzündungsflächen die Entzündung aufgehalten, verzögert und gemindert werden kann, sondern dass dazu auch eine Erkaltung anderer, selbst ganz ferner Körpertheile ausreicht. Diese Thatsache von grösster pathologischer und therapeutischer Wichtigkeit ist eine schwer verständliche. Auf Reflex ist sie nicht zurückzuführen. Wäre überall eine Verminderung der Bluttemperatur festzustellen, so könnte das Ausbleiben der Entzündung auf diese geschoben werden. Wir sagten jedoch schon, dass diese Verminderung nicht immer und auch nicht früh genug nachweisbar ist, um als alleiniger Grund gelten zu können. Die Kälte ist es aber, denn warmes Wasserbad wirkt ganz anders.

Alle Entzündungsscheinungen sahen wir ausbleiben, nicht blos die arterielle Congestion, sondern auch die itio in partes in den Venen, so lange die Kältewirkung andauert. Die itio in partes in den Venen hängt aber von den weissen Blut-

körperchen ab, während das Ausbleiben der arteriellen Congestion auf einer vasomotorischen Reizung beruht. Die Protoplasmenbewegungen farbloser Blutkörperchen hören bekanntlich bei niedern Temperaturen auf, unter $+5^{\circ}\text{C}$. liegen dieselben ganz still und starr. Es ist daher wohl daran zu denken, dass bevor noch das Gesammtblut eine Herabminderung seiner Temperatur erfährt, die tactile Reizbarkeit, die Motilität der Leukocyten gelitten haben kann, diejenige Eigenschaft dieser Körperchen also, durch die das Anhaften derselben an den Gefässwänden, die itio in partes, ihre Bewegung und Auswanderung aus den Blutgefässen bedingt ist. Es ist bekannt, dass die spontanen amöboiden Formveränderungen der Leukocyten durch Chinin, concentrirte Salzlösungen, auch durch 1,5 pCt. Kochsalzlösung vernichtet bzw. vermindert werden können. Hier würde es sich um eine zeitweise Verminderung dieser Eigenschaften handeln, dadurch hervorgebracht, dass das Blut mit seinen weissen Blutkörperchen durch erkaltete Körpertheile dauernd hindurchströmt.

Ob nun diese oder ob eine andere Erklärung dieser merkwürdigen Thatsache sich als richtig erweisen wird, jedenfalls eröffnen sich aus ihr für die Antiphlogose unerwartete neue Perspective. Es ist eine allgemeine Antiphlogose durch Fernwirkung möglich. Die Methode ist sehr einfach, kalte Hand- und Armbäder genügen. Temperaturgrade, Maass und Dauer der Anwendung können den mannichfachsten Modificationen unterliegen. Der Gebrauch kühler Bäder ist für die Antipyrese als heilkräftig lange erkannt, hier handelt es sich um Antiphlogose innerer Entzündungen besonders in statu nascendi. Doch sind die anderen durchaus nicht ausgeschlossen. In welchen Fällen und in welchem Umfang diese Antiphlogose bei sufficienten und excessiven Entzündungen vortheilhaft sein kann, muss der klinischen Beobachtung überlassen bleiben, ich habe nur die experimentellen Thatsachen zur Kenntniß zu bringen.