

ALLERGIEPROBLEME BEIM KEUCHHUSTEN

Von

W. OSWALD
Zürich, Schweiz.

Der Ablauf des Keuchhustens zeigt bekanntlich beim Fehlen vom Komplikationen eine auffallende Gesetzmässigkeit. Nach einer Inkubationszeit von 8-10 Tagen beginnt die Krankheit in Form eines unspezifischen Katarrhs der oberen Luftwege (Stadium katarrhale), das nach weiteren 8-10 Tagen in das Stadium convulsivum übergeht. Dieses ist durch krampfhaftes Hustenanfälle gekennzeichnet, die von einem krähenen Inspirium gefolgt sind und sehr häufig unmittelbar nacheinander auftreten (Reprise). Nach 2-6 Wochen nehmen die Anfälle sowohl an Häufigkeit wie auch an Intensität ab (Stadium decrementi), um schliesslich ganz zu verschwinden, doch kann noch lange eine Neigung zu Hustenanfällen verbunden mit einer Bereitschaft zum Erbrechen bestehen bleiben und durch alle möglichen Reize, insbesondere durch solche psychischer Natur, ausgelöst werden.

Die Aetiologie des Keuchhustens ist schon seit langem absolut gesichert, gelang es doch *Shibley* 1934 (12) die Krankheit mit einem Stamm des von *Bordet & Gengou* (1) beschriebenen Bazillus zu erzeugen, der bereits 60 Agarpassagen hinter sich hatte.

Trotz dieser scheinbaren Klarheit bietet aber die Krankheit noch so viel Rätselhaftes, dass sich seit *Seligmann* (9) immer wieder Stimmen erhoben, die vor einer zu starken Simplifizierung warnten, die Problematik mehr in den Vordergrund rückten und schliesslich sogar an der aetiologischen Bedeutung des Bazillus *Bordet* und *Gengou* zu zweifeln begannen. Eine

kurze Darstellung der Tatsachen mit besonderer Berücksichtigung des besonders auffälligen Antinomien zeigt folgendes:

Die Infektion mit dem Bazillus *Bordet-Gengou* verläuft beim Menschen und bei den Anthropoiden anfänglich unter dem Bilde eines leichten unspezifischen Katarrhs. Das Sputum enthält ausserordentlich viele Bazillen, der Kranke ist stark infektiös. Brochoskopische Befunde liegen von diesem Stadium ebenso wenig vor wie autoptisch gewonnenes Material. Nach einigen Tagen treten Antikörper auf, die mittels der Agglutination, der Komplementbildung und Cutireaktionen nachgewiesen werden können, ungefähr gleichzeitig vermindert sich auch die Anzahl der Bazillen, die im Sputum oder auf der Hlstenplatte nachweisbar sind, beträchtlich, ja in einzelnen Fällen entziehen sie sich dem Nachweis zur Gänze. Zugleich ändert sich der allgemeine Charakter der Krankheit. Die geringfügige Beeinträchtigung des Allgemeinzustandes macht einer schweren Erkrankung Platz und der Husten, der bisher durch nichts von dem Husten einer geringfügigen Bronchitis zu unterscheiden war, ändert sich völlig. Es kommt zu Anfällen und in völliger Dyspnoe hört man ein krähenes Inspirium. Das wiederholt sich in mehreren Reprisen. In denselben Tagen zu Beginn des Stadium convulsivum in denen die mittelst Agglutination und Komplementbindung nachweisbaren Antikörper noch eine starke Zunahme zu erfahren pflegen, kommt es gleichzeitig zum Absinken der Tuberkulinreaktivität, als Symptom einer sich progressiv ausbildenden Anergie des Organismus (*Hamburger, v. Pirquet*). Um aber diesem an und für sich schon verblüffenden Antinomien die Krone aufzusetzen, muss hier noch eine Beobachtung Edward Jenners zitiert werden, nach dem Kinder, die kürzlich gegen Pocken vakziniert worden waren, trotz Kontakt nicht an Keuchhusten erkranken.

Eine Unzahl von Untersuchungen hat völlig zweifelsfrei ergeben, dass weder die Schwere der Krankheit, noch der Eintritt der Heilung mit dem Auftreten der Antikörper oder der Hautreaktionen in irgendeine positive oder negative Relation gebracht werden kann; dagegen ist ebenso zweifelsfrei erwie-

sen, dass durch spezifisch immunisatorische Massnahmen (Vakzine), durch die Antikörper erzeugt werden, das Auftreten des Keuchhustens mit grosser Sicherheit individuell verhindert werden kann, und die individuelle klinische Beobachtung zeigt täglich, dass durch die Anwendung der spezifischen Vakzine im Stadium katarrhale oder zu Beginn des Stadium convulsivum die schweren Allgemeinerscheinungen entweder völlig verhindert, oder doch wesentlich verkürzt werden können.

Will man die Pathogenese des Keuchhustens erklären, so darf man sich nicht auf eines der angeführten Details versteifen, da diese sich ja gegenzeitig zu widersprechen scheinen und eben durch diesen scheinbaren Widerspruch die unbefangene Beurteilung erschweren, wenn nicht unmöglich machen. Infolgedessen muss man davon ausgehen, dass jede Erklärung der Einzelphaenomene umfassend sein muss, das heisst, dass sie für alle diese scheinbaren Paradoxa zu gelten hat. So ist es z.B. abwegig mit *Spatz* (10) anzunehmen, dass die Keuchhustendotoxine eine Laesion in der Gegend des Hustenzentrums setzen und dass deshalb die Hustenanfälle eine zentrale Genese haben. Wäre dem nämlich so, so müsste entweder im Stadium convulsivum eine wesentlich grössere Menge von Bazillen vorhanden sein wie im Stadium katarrhale oder die im Stadium convulsivum vorkommende Form des Keuchhustenzitobakteriums müsste wesentlich toxischer sein, oder wir müssten Anhaltspunkte dafür haben, dass das Keuchhustentoxin im Organismus kumuliert und dass die Schädigung des Hustenzentrums durch diese Kumulation des Toxins bedingt ist. Für alle diese Alternativen bestehen aber nicht die geringsten Anhaltspunkte.

Dem gegenüber reihen sich aber alle beobachteten Erscheinungen völlig zwanglos zu einer lückenlosen Kette von Indizien aneinander, wenn wir annehmen, dass die Pathogenese des Keuchhustens dem Schwartzmanphaenomen (10, 6) entspricht. Diese bereits 1928 beschriebene Erscheinung wird im Tierexperiment bekanntlich so ausgelöst, dass 20–24 Stunden nach einer intrakutanen, präparativen Injektion einer antigenen Substanz die Auslösung des Phaenomens durch ein

Toxin auf intravenösem Wege erfolgt. Es besteht in einer haemorrhagischen Nekrose am Ort der Präparation, deren pathologisch anatomisches Bild eines der stärksten Indizien für einen Zusammenhang zwischen Pertussis und dem Schwartzman'schen Phaenomen darstellt. Es bildet sich an der vorpräparierten Stelle eine Ausweitung der Kapillaren, die mit Blut sozusagen angeschoppt sind, daneben profusen Haemorrhagien, venösen Thrombosen und perivaskulären Infiltrationen der Gefässwände mit Leukozyten. Dieses Bild, das unter andern von *Gerber* und *Gross* (3) für das Schwartzmanphaenomen entworfen worden ist, treffen wir bei *Rhea* (8) sowie bei *Mallory* und *Horner* (5), die Befunde von Keuchhusten beschreiben, wieder.

Die eigentliche Pathogenese des Keuchhustens hätte man sich also so zu denken, dass während des Stadium katarrhale die Vermehrung der Pertussisbazillen im Trachealepithel stattfindet. Dadurch wird dieses sensibilisiert. Diese Sensibilisierung ist allergischer Natur, wie das die zum gleichen Zeitpunkt positiv werdende Cutireaktion wahrscheinlich machen. Daneben kommt es auch zu immunisatorischen Vorgängen als deren Ausdruck die mit verschiedenen Methoden im Serum nachweisbaren Antikörper nachweisbar sind. Mit der Erlangung der Immunität gelingt es dem Organismus, eine grössere Anzahl von Bazillen zu vernichten, was den „Bazillenschwund“ in diesem Zeitpunkt der Krankheit erklärt. In Zusammenhang damit werden Toxine frei, die resorbiert werden, analog wie die Auslöseinjektion beim Schwartzman'schen Phaenomen wirken und die Nekrosenbildung in Gang setzen. Die Nekrosen nun sind es, die die typischen Keuchhustenanfälle durch Reizung der Trachealschleimhaut wie Fremdkörper verursachen und nicht irgendeine Toxinproduktion der zu diesem Krankheitszeitpunkt eben kaum mehr vorhandenen Bazillen. Dadurch sind aber auch die übrigen scheinbaren Paradoxa geklärt mit denen sich sonst jeder Interpret der Keuchhustensfragen herumschlagen muss. Wir wissen, dass durch eine präventive Immunisierung mit dem sensibilisierenden Antigen sowohl Keuchhusten wie auch Schwartzmanphaenomen unter-

drückt werden kann. Wir wissen, dass das Schwartzmanphaenomen meistens zu einer sehr lang andauernden Anergie des Organismus führt so wie wir sie auch beim Keuchhusten beobachten können und wir wissen, dass umgekehrt Prozesse die eine Anergie des Organismus bewirken, wie etwa eine Kuhpockenimpfung oder eine Blockierung des Redikuloendothelialsystems die Auslösung des Schwartzman'schen Phaenomens meistens ebenso zu verhindern pflegen, wie den Ausbruch eines Keuchhustens.

Die therapeutischen Konsequenzen, die diese Theorie der Pathogenese postuliert, liegen auf der Hand. Einerseits sollte präventiv geimpft werden. Bei der Impfstoffherstellung wird man, im Gegensatz zur heutigen Impfstoffbereitung, darauf verzichten können, möglichst alle Pertussisantigene in der Vakzine zu konservieren. Man wird auf die toxischen zu Gunsten der die Sensibilisierung verhindernden verzichten können und damit einen Impfstoff schaffen der bei möglichst geringer Toxizität möglichst starke immunisatorische Qualitäten hat. Die Testung am Kaninchen kann ohne weiteres in Form eines Schwartzmanschen Versuches erfolgen, so dass eine vorausgehende Vakzinierung die lokale Sensibilisierung für eine 20 Stunden später folgende Auslösung durch eine intravenöse Toxininjektion verhindern müsste. Selbstverständlich sind gegenüber dem Stadium convulsivum des Keuchhustens immunisatorische oder antiallergische Massnahmen zwecklos, hier muss anders vorgegangen werden. Wieder eignet sich der Modellversuch des Schwartzmanphaenomens an der Kaninchenhaut ganz vorzüglich, (7) um Substanzen auf ihre Eignung zu prüfen, die Nekrosen zu schnellerer Abheilung anzuregen. Es sind vor allem Mischungen zwischen Stoffen mit Vitamin K-Wirkung und Pyridinderivate, die im Tierversuch die Nekrosen zu einer schnelleren Abheilung bringen. Und genau der Theorie entsprechend haben diese Mischungen auch in der Behandlung des Stadium convulsivum der Pertussis, die in sie gesetzten Erwartungen voll und ganz erfüllt, (2, 4, 13), das heisst, die Probe auf das Exempel ist bestanden und die Praxis hat die Theorie bestätigt.

ZUSAMMENFASSUNG

1. Pathologisch anatomische, klinische und immunbiologische Gesichtspunkte sprechen dafür, dass die Pathogenese des Keuchhustens ihre experimentelle Entsprechung im Schwartzman'schen Phaenomen hat.
2. Eine derartige Annahme ist geeignet, die vielen Antinomien die diese Krankheit bietet, zu erklären.
3. Die neue Theorie hat sich für die Therapie der Krankheit als durchaus fruchtbar erwiesen.

SUMMARY

1. The aspects of the anatomic pathology, of the symptomatology as well as of immunology indicate that the Schwartzman phenomenon is probably the experimental correlate of the pathogenesis of pertussis.
2. This assumption is likely to reconcile the various antinomias to be found upon studying the pathogenesis of pertussis.
3. The new theory has already proved to be very rewarding when applied to therapy.

LITERATUR

1. *Bordet, J. & Gengou, O.*: Ann. Inst. Pasteur. 21, 720, 1907.
2. *Brunschweiler, H.*: Schweiz. med. Wschr. 86, 383, 1958.
3. *Gerber, E. & Gross, M.*: J. Immunol. 48, 103, 1947.
4. *Giertymühlen, F.*: Aerzt. Praxis. 8, 40, 1956.
5. *Mallory, A. A. & Hornor, N. A.*: J. Med. Res. 115, 1912.
6. *Oswald, W.*: Neuralmedizin 4, 77, 1956.
7. *Oswald, W.*: Zeitschr. f. Immunf. 113, 227, 1956.
8. *Rhea, L. J.*: J. Med. Res. 471, 1915.
9. *Seligmann, E.*: Seuchenbekämpfung, Berlin 1928.
10. *Shwartzmann, G.*: Phenomenon of Local Tissue Reactivity New York: Hoeber 1937.
11. *Spatz, H. & Husler, J.*: Zeitschr. f. Kinderheilk. 38, Heft 5.
12. *Shibley, G. S.*: Proc. Sic. exp. Biola. Med. 31, 576, 1937.
13. *Weinmann, H., Baumgartner, H. & Dessin, U.*: Münch. med. Wschr. 100, 1491, 1958.

This document is a scanned copy of a printed document. No warranty is given about the accuracy of the copy. Users should refer to the original published version of the material.