

# Einige Bemerkungen über Urticaria artificialis.

Von

Privatdozent Dr. **Rudolf Winternitz**,

Leiter der Hautabteilung an der deutschen Universitätspoliklinik in Prag.

---

Das Problem der Urticaria kann in zwei Fragen zerlegt werden, von denen die eine sich auf die örtlichen Ursachen und Verhältnisse der Quaddelbildung, die andere auf den Zusammenhang der letzteren mit inneren Vorgängen bezieht. Bei der Ähnlichkeit der durch äußere und innere Ursachen entstandenen Quaddeffloreszenzen liegt es nahe, den Entstehungsmodus beider zu identifizieren und mit Philippsen (1), Török und Hari (2) das wichtigste Moment in der Anwesenheit eines reizenden Stoffes zu suchen, der von außen oder durch den Blutstrom zugeführt als Produkt einer entzündlichen Gefäßwandalteration die Quaddel erzeugt. Eine Stütze für diese recht bestechende Anschauung haben die genannten Autoren mit dem Nachweise geliefert, daß eine größere Reihe von Stoffen, deren Anwesenheit im Blute man in Fällen von Urticaria sicher annehmen kann (gewisse Substanzen des normalen Organismus, Ptomaine, Toxine, Antitoxine, Medikamente) nach ihrer Einführung ins Corium tatsächlich Quaddeln hervorbringt. Der durch Wägung [Török und Vas (3)] und refraktometrisch [Kreibich und Polland (4)] erhobene größere Eiweißgehalt des Quaddelblaseninhaltes könnte in gleichem Sinne gedeutet werden: das Quaddelödem sei kein einfaches Transsudat, sondern ein entzündliches Exsudat. Und diese Beweisführung

könnte durch Philippson als vollständig geschlossen angesehen werden, dem es gelang, durch Injektion einiger Stoffe ins periphere Arterienende im zugehörigen Hautgebiete Urticaria hervorzurufen.

Der einfachen Übertragung dieser experimentellen Ergebnisse auf die Erklärung der Urticariagenese ist jedoch auch in neuerer Zeit [Jadassohn (10), Jarisch (5), Wolff (6), Kreibich (7)] widersprochen worden und dürfte gegenwärtig eine kombinierte Erklärung, welche die toxisch reizenden Eigenschaften der eingeführten Stoffe und die eigentümliche Reaktion der Gefäßnerven gleichzeitig berücksichtigt, die meiste Geltung beanspruchen.

Ich (8) habe bereits vor längerer Zeit (1890—94) behufs Prüfung entzündungserregender Eigenschaften eine größere Reihe von Stoffen subkutan eingeführt, darunter auch solche, welche die früher genannten Forscher für Quaddelerzeugung benutzt haben; es erschien mir daher von Interesse, unsere Resultate, soweit mit ähnlichen Stoffen erhalten, zu vergleichen und so gewissermaßen der urticariogenen Wirkung mancher Substanzen an der Haut die entzündungserregende am Unterhautzellgewebe gegenüberzustellen. Behufs eigener Information habe ich manche Quaddelversuche angestellt. Ich begnüge mich hier mit der Angabe meiner Resultate und mit einer kurzen Beurteilung ihrer Verwertbarkeit für die Urticariafrage. Nach Abschluß noch im Gange befindlicher Versuche hoffe ich, später eingehender berichten zu können.

Bezüglich des Methodischen sei erwähnt, daß Philippson und Török ihre Versuchsstoffe mit feinsten Glaskapillaren in die Cutis eingeführt haben, — Török verwendete konzentrierte Lösungen, — die Kapillare  $\frac{1}{2}$ —1 Minute daselbst beließen, so daß nur minimale Mengen in die Haut gelangten. Diese Versuche habe ich in gleicher Weise bei einigen Personen und bei Hunden angestellt, wobei ich mich auch öfter bemühte, durch möglichst flache Einführung mit der Kapillare in der Epidermis selbst zu bleiben.

Die Versuche an der Subcutis habe ich mit Pravazspritze und mehreren Kubikzentimetern der betreffenden Lösungen ausgeführt. (Die von mir angezogenen Versuchsprotokolle sind bisher nur zum Teile veröffentlicht worden).

Meinen nur auszugsweise angeführten Versuchen, welche bei chemisch einfacheren Stoffen beginnen, füge ich jene Töröks zum Vergleiche an.

### Versuche.

1. Subkutane Injektion von  $30\text{ cm}^3$  auf  $60^\circ\text{ C}$ . und darüber erwärmten Wassers ergab beim Hunde eine leichte Infiltration des subkutanen Gewebes (verdickte Hautfalte), die bald schwand.

2. Bei Injektion von je  $5\text{--}6\text{ cm}^3$   $0.6\text{--}5\%$ iger Kochsalzlösung fehlte in 4 Versuchen jede Localerscheinung; dagegen ergaben die in acht Versuchen gemachten Injektionen von konzentrierten Lösungen von Neutralsalzen ( $20\text{--}33\%$  Kochsalz,  $17\frac{3}{4}\%$  Natriumsulfat,  $35\%$  Natriumnitrat) in Mengen von  $2\text{--}4\text{ cm}^3$  leichte, mäßig ödematöse Schwellungen, welche in 24 Stunden spurlos schwanden. Zwei dieser Schwellungen ergaben bei der Inzision Zeichen von leichter Anätzung des Gewebes in Gestalt weißer Verfärbung; aus dem umgebenden ödematösen Zellgewebe entleerte sich, wie in einem Falle verzeichnet ist, seröse leicht getrübe Flüssigkeit.

Török sah nach heißem Wasser nur eine  $4\text{ mm}$  große flache Erhebung, bei  $25\%$ iger Kochsalzlösung an einzelnen Stellen eine Quaddel.

3. Mit Alkalien und Säuren ( $\frac{1}{10}\text{--}\frac{4}{10}$  Normalnatronlauge,  $\frac{1}{10}$  Normalsalpetersäure,  $\frac{1}{10}\text{--}\frac{1}{1}$  Normalmilchsäure, zusammen neun Versuche) erhielt ich Nekrosen und perinekrotische Entzündungserscheinungen.

Töröks diesbezügliche Resultate lauten nicht einheitlich, indem  $\frac{1}{10}\text{ N}$ . Kalilauge nicht anders wie destilliertes Wasser wirkt,  $30\%$ ige Kalilauge auch keine typischen Quaddeln erzeugt, ebenso eine  $\frac{1}{10}$  Normalsalzsäure; trotzdem verzeichnet Török unter den Substanzen, welche typische Urticariaquaddeln verursachen, Salzsäure (mit gesperrten Lettern.) Auch Milchsäure ist von ihm unter den urticariogenen Substanzen (ohne gesperrte Lettern) angeführt.

Also könnte man von Stoffen, welche ätzen und hiedurch Entzündung erregen (Alkali und Säure) nur aussagen, daß sie teils nicht, teils mehr oder weniger deutlich urticariogen wirken. (Salz- und Milchsäure.)

4. Von Proteinsubstanzen verzeichnete ich bei Eiereiweiß geringe, in 1 Tag schwindende Schwellung (ein Versuch von sechs), bei neutralisiertem Natriumalbuminat Schwellungen mit geringer oder größerer Schmerzhaftigkeit (3 Versuche), mit Pepton schmerzhaft,

weiche Schwellungen, die in 24 Stunden zurückgingen.

Török beobachtete bei Casein geringes Ödem (mit gesperrten Lettern); Pepton erzeugt nach ihm und Philippsen typische Urticariaquaddeln.

Proteinsubstanzen resp. das von uns beiden verwendete Pepton machen somit rasch vorübergehende Reizungen (seröse Entzündung) im Unterhautzellgewebe und externe Urticaria.

5. Mit Staphylokokkentoxin erhielt ich bei subkutaner Injektion von 5—10  $cm^3$  eines (auf  $\frac{1}{3}$  eingengten) fraktioniert sterilisierten Filtrats unter 3 Versuchen einmal bedeutende Schwellung mit Ödem und Rötung der oberliegenden Haut, einmal leichtes, entzündliches Ödem; stärkere Einengungen (auf  $\frac{1}{12}$ ) machten bedeutend heftigere Entzündungserscheinungen — sehr schmerzhafte, über faustgroße Schwellungen — die aber nach 2 Tagen vollständig oder mit Rücklassung eines kleinen, knopförmigen Infiltrats schwanden.

Wie heftig, gewebssreizend dieses toxinhaltige Filtrat war, ergab sich aus der zum Teil nekrosierenden Wirkung von Alkohol- und Ätherextrakten des betreffenden Filtrats.

Mit staphylokokkentoxinhaltiger Bouillon hat Török typische Quaddeln erzeugt:

6. Morphin und Atropin. Diese Stoffe habe ich in Lösungen von 1:100 und 1:1000 in Kapillarversuchen, wie Philippsen, Török und Hari verwendet und kann die betreffenden Angaben bestätigen. Dabei war bei verschiedenen Personen bei möglichst gleichem Vorgehen die Größe der Quaddeln resp. ihre Ausbildung verschieden. An meinem eigenen Arm variierte dies so sehr, daß auf einander folgenden Tagen bei gleicher Konzentration Quaddeln entstanden, die so verschieden aussahen, daß sie von demselben Beobachter als echte Quaddeln oder als bloß flache Erhebungen hätten diagnostiziert werden können. Auch der Zusammenhang von Konzentration und Quaddelentwicklung war nicht immer ausgedrückt, indem z. B. nach 10fach geringerer Stärke der Morphinlösung eine weit schönere Quaddel entstehen konnte, als bei Verwendung der Mutterlösung (0.1:10).

7. *Urtica urens*. Typische Quaddeln wurden sowohl mit den an den Blättern als am Stengel sitzenden Brennhaaren erzeugt. [Außerdem versuchte ich, den eigentümlichen Reizstoff der Pflanze zu entziehen. Ich konnte beobachten, daß vollständiges Eintrocknen das Brennvermögen der Haare vernichtet, Aufquellenlassen der noch nicht ganz vertrockneten Pflanze dieses Vermögen wieder zum Teil herstelle.

Der Reizstoff ist nicht sehr flüchtig, denn nach einer mit physiologischer Kochsalzlösung vorgenommenen Erwärmung (Destillation im Vakuum) hatten die Haare der nicht vollständig untertauchten, resp. nachher wieder abgetrockneten Blätter ihr Brennvermögen nicht eingebüßt.

Durch Verreibung mit physiologischer Kochsalzlösung, *Ol. olivarium*, *Ol. vaselini* ließ sich der reizende Körper in Emulsion bringen und die Filtrate der letzteren gestatteten in typischer Weise die äußerliche Quaddelerzeugung. Extraktion der feinermahlenden Pflanzenteile mit 96%igem Alkohol ließ den Reizstoff absondern, der nach Abdunsten des Alkohols, in physiologische Kochsalzlösung oder Wasser aufgenommen, die gleichen Experimente gestattete, die bedeutend prägnanter ausfielen, als die Kontrollversuche mit physiol. Kochsalzlösung, verdünntem Alkohol, sehr verdünntem Ammoniak etc. Der Reizstoff scheint thermostabil zu sein, denn 5 Minuten langes Kochen der Extrakte zerstörte die Fähigkeit der Quaddelbildung nicht.] Durch intravenöse Injektion des Alkoholextraktes (in Wasser aufgenommen) war beim Hunde weder allgemeine *Urticaria* noch Reizung der Schleimhaut (Nießen) zu erzeugen (9). Die beobachtete Herzwirkung des *Urticaria*extraktes wurde als Kaliwirkung erkannt. Peripherwärts in eine Schenkelarterie eingespritzt, war der *Urticaria*extrakt wirkungslos.

### Schlußbemerkungen.

Aus den vorliegenden, fremden und meinen Versuchen erhellt die somit leichte Möglichkeit, Effloreszenzen, welche man *Urticaria*quaddeln nennt, hervorrufen zu können. Hierbei ist ein Zusammenhang mit dem Reiz- oder Entzündungsmoment deutlich. Reize geringer Stärke, die man auch ganz vernachlässigen zu dürfen glauben könnte, sind im stande ein qualitativ gleiches, quantitativ geringeres Phänomen zu erzeugen. Mit der trockenen Kapillarspitze, mit der als indifferent geltenden physiologischen Kochsalzlösung erhält man, wie übrigens auch Török verzeichnet, nach etwas längerem Intervall, kleinere und rascher verschwindende Effloreszenzen, die man kaum anders denn als Quaddeln bezeichnen kann. Hierbei ist kurze Zeit nach dem Stich dieselbe sensible Reaktion der Haut, nämlich ein Kitzelgefühl zu verzeichnen, wie bei Versuchen mit wirksameren Substanzen, wenn auch viel schwächer und kürzer dauernd. Stärkere Konzentrationen solcher Stoffe und stark reizende, ätzende Substanzen, die

entweder selbst leicht diffusibel sind oder leicht lösliche Anteile enthalten, erzeugen schöne, typische Quaddeln. Letztere können jedoch insofern aus dem Rahmen der Quaddelcharakteristik treten, als sie in der Mitte der Quaddel tiefgehende Gewebsalterationen z. B. Nekrosen zeigen. Wie Török bei Verwendung der konzentrierten Karbolsäure nekrotische Spitzen der sonst typischen Effloreszenzen findet, so konnte ich sie bei Salz- und Essigsäure sehen und gerötete, entzündete Fleckchen waren noch nach mehr als 24 Stunden an den betreffenden Stellen vorhanden.

Es ist also bei Berücksichtigung dieses Parallelismus von Reizstärke (Konzentration) und Entwicklung von Effloreszenzen, die als verschieden große Quaddeln ohne oder mit rückbleibenden Veränderungen — Nekrose, Entzündung — sich präsentieren, gestattet die Quaddel als eine der Haut eigentümliche Reaktion auf Entzündungsreize anzusehen.

Doch ist dieser Gesichtspunkt selbst bei der *Urticaria artificialis* nicht ausschließlich festzuhalten. Auch Stoffe, die selbst in konzentrierter Gabe örtlich keine Entzündung, Eiterung oder Nekrose hervorrufen, gestatten in verdünnter Lösung Quaddeln zu erzeugen, so Morphin und Atropin.

Hiebei variiert Größe und Schönheit der Quaddelentwicklung bei an verschiedenen Personen gleich ausgeführten Versuchen, bei einer und derselben Person an verschiedenen Tagen. Auch die Konzentration der Lösung scheint nicht immer für die Schönheit der Quaddel maßgebend zu sein. Erwägt man die Faktoren, die in den Capillarversuchen bei der Morphinquaddel in Frage kommen, so ist der mechanische durch die Verletzung gesetzte Reiz derselbe, wie bei jeder indifferenten Kapillareinführung, der sensible aber stärker als bei der Einführung von physiologischer Kochsalzlösung. Ob diese Empfindlichkeit nicht doch auf eine stärkere Gewebsreizung im Sinne der Entzündung zu beziehen ist, vermag ich nicht zu entscheiden, möchte es aber bezweifeln, weil eine Entzündungswirkung des Morphin (und Atropin) auf das Gewebe unbekannt ist und es mir auch nicht gelungen ist, dieselbe durch direkte Versuche an der Schwimmhaut des kurarisierten Frosches nachzuweisen.

Es scheint somit, daß nicht einmal für jede Art von äußerer Quaddelbildung die Entzündung als solche als ausschließliches, resp. primäres Moment in Frage kommt.

Die Verwendung des Entzündungsmomentes, das bei der *Urticaria externa* im Vordergrund steht, als eines ausschließlichen und wichtigsten Faktors zur Erklärung der *Urticaria interna*, ist also schon deshalb nicht ganz gerechtfertigt. Konzentriertere Lösungen mit ausgesprochenen Lokalwirkungen zirkulieren gewiß nur zum geringeren Teile bei den klinischen Urticariafällen im Blutstrom. Die Wirkung träte dann gewiß mit jener annähernden Gleichmäßigkeit und Sicherheit bei allen Menschen auf, wie dies bei der *Urticaria artificialis* der Fall ist.

Bei Zirkulation einigermaßen konzentrierter Lösungen reizender Substanzen im Blute ist aber mindestens ebenso früh eine Reizwirkung auf zentrale und periphere vasomotorischen Apparate als auf das Wandgewebe der Gefäße zu erwarten, da die nervösen Apparate auf jede Änderung des Gasgehaltes des Blutes, auf jede physikalische Änderung — Kälte, Wärme u. a. — promptly reagieren.

Einige Substanzen, die *Urticaria* erzeugen, weisen schon durch ihre bekannte Wirkung auf nervöse Apparate und Vorgänge auf diese Erklärungsmöglichkeit hin, wie beispielsweise Morphin und Atropin. Bei anderen ist neben örtlich reizenden Eigenschaften, die Fähigkeit, eine Gefäßerweiterung in der Peripherie herbeizuführen, bekannt, so bei der Salizylsäure und Antipyrin, worauf auch die antipyretische Wirksamkeit dieser Stoffe beruht. Aber noch mehrere Momente, wie die Idiosynkrasie bestimmter Individuen für ganz bestimmte Stoffe, die begünstigende Wirkung gewisser Nervenreize, wie Abkühlung und Erwärmung der Hautoberfläche, auf das Auftreten der *Urticaria*, das sogenannte reflektorische Auftreten von *Urticaria*, ihre Häufigkeit bei nervösen Erkrankungen, rücken die Wichtigkeit der Beeinflussung der Gefäßnerven durch die im Blute zirkulierenden Substanzen in den Vordergrund. Mit einer bei empfindlichen Personen besonders leicht eintretenden Erweiterung der Hautgefäße ist auch die Möglichkeit einer bedeutenderen Anhäufung der die Gefäßwand reizenden oder schädigenden

Substanzen gegeben. Von der Art der Stoffe muß dann die Intensität der Gefäßwand- und Gewebsläsion abhängen und je nachdem die betreffenden Substanzen auch in anderen Geweben die verschiedenen Grade der Entzündung vom einfachen entzündlichen Ödem bis zur Eiterung und Nekrose erzeugen, werden sie dies nach ihrem Austritt aus den erweiterten Gefäßen in der Haut bewirken.

Daß im allgemeinen nicht sehr reizende Stoffe in sehr verdünnten Konzentrationen aus den erweiterten Gefäßen austreten und bald aufgesaugt werden, erklärt den leichten Entzündungsgrad und die Flüchtigkeit der Erscheinungen bei der Urticaria; heftiger auch schon in sehr verdünntem Zustande wirkende oder schwer lösliche Stoffe, wie Toxine, Terpene u. a. können länger dauernde und tiefere Entzündungen an der Haut hervorrufen.

---

### Literatur.

1. Philippson. Über Embolie und Metastases in der Haut. Arch. f. Dermat. u. Syph. LI. p. 33.
  2. Török und Hari. Experimentelle Untersuchungen über die Pathogenese der Urticaria. Ebenda. LXV. p. 21.
  3. Török und Vas. Über den Eiweißgeh. des Inh. verschiedener Blasen etc. Festschrift für Kaposi.
  4. Kreibich und Polland. Refraktometrische Unters. exsudat. Dermat. Arch. f. Derm. u. Syph. LXXV. 1. H.
  5. Jarisch. Hautkrankh. 1900. p. 163.
  6. Wolff. Capit. Urtic. in Mraček's Handbuch. 1902. I. p. 583.
  7. Kreibich. Die angioneurot. Entzünd. 1902. p. 62.
  8. Winternitz, R. Über Allgemeinwirk. örtl. reiz. Stoffe, Arch. f. exp. Path. u. Ph. XXXV. p. 77.
  9. Perret, A. H. Recherch. d. poissons pruritans dans les veget. Compt. rend. Soc. biol. Bd. LIX. 36. p. 602.
  10. Jadassohn. Berl. klin. Woch. 1904.
-