

## Experimentelle Beiträge zur Ätiologie und Pathogenese der Urticaria.

Von

**Dr. Carl Bruck,**  
Oberarzt der Klinik.

---

Wenn wir den in der neuesten Zeit wieder von *Wolters* eingenommenen Standpunkt vertreten, daß in den Begriff: „Urticaria“ jegliche Erscheinung einzureihen sei, welche als Primäreffloreszenz die Quaddel zeigt, so stellen wir uns in einen gewissen Gegensatz zu *Jarisch* und *Wolff*. *Jarisch* bezeichnet als Urticaria nur diejenige Erkrankung der Haut, welche mit einer universellen Eruption von Quaddeln und mit heftigem Jucken einhergeht; *Wolff* stimmt dem bei, und beide Autoren schließen daher jene Erscheinungen von Quaddelbildung, die nichts anderes als die örtliche, spezifische Reaktion des Organismus auf örtliche mechanische oder toxische Insulte darstellen, von dem Begriff „Urticaria“ aus. Vom rein klinischen Standpunkt aus hat diese Auffassung gewiß ihre Berechtigung; denn es ist in der Tat etwas mißlich, eine durch äußere Ursachen (Flohstich, Brennessel) erzeugte Einzeleffloreszenz in eine Reihe zu stellen mit einer mit Quaddelbildung einhergehenden Allgemeinerkrankung. Aber mit Recht hebt *Wolters* hervor, daß auch bei derartigen, durch äußere Reize entstandenen Urticariaformen ein spezifischer, vielleicht krankhafter Allgemeinzustand vorliege, denn die individuelle Reaktion auf den örtlichen Reiz schwankt innerhalb sehr weiter Grenzen, so daß man wohl von einer sich hier als Idiosynkrasie äußernden Krankheit auch in solchen Fällen sprechen darf.

Wir halten es jedenfalls für vorteilhafter, die dasselbe pathologische Substrat, die Quaddel, darbietenden Formen nicht zu scheiden und wenigstens den Versuch zu machen, alle Urticariaformen unter einem einheitlichen Gesichtspunkte zu betrachten. Daß dies ungemein schwierig ist, muß ohne weiters zugegeben werden. Denn wenn wir dieselbe Erscheinung bei dem einen Menschen durch jeden Kältereiz hervorgerufen sehen, bei einem andern durch Genuß bestimmter Speisen, bei dem dritten durch mechanische Einwirkungen, bei einem vierten durch Arzneimittel, bei einem fünften eine gleichzeitig bestehende Gicht verantwortlich machen müssen, so fällt es in der Tat schwer, die Fäden zu finden, die alle diese Formen zu verbinden imstande sind. Wenn wir als die Ursachen der Urticaria, wie später erörtert werden soll, einesteils eine Reizwirkung und andernteils eine Labilität des Gefäßnervensystems annehmen, so dürfte es am zweckmäßigsten sein, die Urticaria in eine endogene und exogene einzuteilen. Es wäre dann als exogene Urticaria diejenige zu verstehen, die durch jene mechanisch-toxischen Insulte (Insektenstich, Brennessel etc.) erzeugt wird, Einflüsse, die zwar einen „spezifischen“, aber von der individuellen Disposition sehr abhängigen Effekt auszulösen vermögen. Als endogene Formen wären dann alle die zusammenzufassen, die zwar durch exogene Momente hervorgerufen werden können, die aber stets innere Körperanomalien, oder wenn wir es ganz allgemein ausdrücken wollen, „Umstimmungen“ im Organismus biophysikalischer oder — chemischer Natur voraussetzen. Es würden also unter diese Rubrik zu fassen sein alle die sogenannten „Idiosynkrasien“ gegenüber gewissen Stoffen pflanzlicher oder tierischer (Erdbeeren, Pilze, Schattiere etc.) oder medikamentöser Art (Chinin, Copaivabalsam, Morphinum etc.); dem schließen sich an die bei Magen-darmstörungen, Vergiftungen, bei Diabetes und Gicht vorkommenden Urticariaeruptionen. Endlich gehören hierher diejenigen Fälle, die auf Störungen des Nervensystems beruhen (Reflex-, psychische, autosuggestive Urticaria usw.). Als Übergangsformen wären dann schließlich die U. factitia und die Kälteurticaria einzureihen. Diese haben stets eine exogene Gelegenheitsursache und ein endogenes Moment zur Bedingung, nämlich

den mechanischen oder thermischen Reiz einerseits und die angeborene oder erworbene Labilität des Nervensystems andererseits. Wie entsteht nun die Urticaria?

Bei der Beurteilung dieser Frage dürfte es notwendig sein, die Ätiologie der Hauteruption und Pathogenese der einzelnen Quaddel scharf zu trennen. Es sind also zwei Fragen gesondert zu behandeln: 1. Welches sind die Ursachen der Urticaria? und 2. wodurch kommt die anatomische Erscheinung der Urticariaquaddel zu stande?

Als die Ursachen der Urticaria hat man bisher zwei Faktoren ansprechen müssen, die Wirkung von Reizen (chemisch-toxischer, mechanischer und thermischer Natur) einerseits und Störungen von Seiten des Nerven- bzw. Gefäßnervensystems andererseits. Man hat hierbei immer hervorgehoben, daß als Ursachen der Urticaria beide Faktoren gemeinschaftlich wirken können und in der Tat meist wirken, daß aber auch jeder Faktor für sich allein in Betracht kommen kann. Als reinste Form der „toxischen Urticaria“ wäre also z. B. eine exogen durch Insektenstiche oder endogen durch Tánien bedingte, als reinste Form der nervösen, eine Urticaria psychica zu nennen.

Diese Anschauung von einer toxisch-nervösen Ätiologie der Urticaria hat sicher etwas Bestechendes; sie litt nur an einem Fehler, daß sie nämlich gewisse Urticariaformen, die ätiologisch gerade das größte Interesse verdienen, gar nicht zu umfassen scheint. Es sind dies diejenigen Eruptionen, die durch Stoffe hervorgerufen werden, welche nicht als „Gifte“ angesprochen werden können, z. B. Erdbeeren, Krebse, gewisse Fleischarten etc. Es ist das Verdienst von Wolff-Eisner, einen Weg gezeigt zu haben, der geeignet scheint, das über diesen Urticariaformen schwebende Dunkel zu klären, indem er die Erfahrungen der modernen Immunitätslehre für diese Frage zu verwerten sucht. W.-E. bringt nämlich in einer geistvollen Abhandlung die Urticariaerscheinungen in Parallele zur Serumkrankheit und zum Heufieber und stellt — ohne allerdings Beweise zu bringen — die Hypothese auf, daß die Urticaria im großen und ganzen ein Krankheitsbild mit einer einheitlichen Ätiologie darstellt, nämlich einer

Überempfindlichkeit oder Anaphylaxie gegenüber körperfremdem Eiweiß. Nach dieser Auffassung sind nicht nur die Urticariaeruptionen nach Brennesseln und Insektenstichen, nach dem Platzen einer Echinococcusblase „toxisch“, sondern auch die sogenannte Urticaria ex ingestis würde sich leicht mit einer erworbenen Überempfindlichkeit gegen artfremdes Eiweiß erklären, wenn man bedenkt, daß gerade diesen Formen häufig Magen- und Darmstörungen vorausgehen, die einen Übertritt von nicht abgebauten Eiweißstoffen zulassen, welche letztere dann leicht anaphylaktisierend wirken könnten. Der Zustand der Anaphylaxie beruht nun, wie wir wissen, auf der Wirkung toxischer Substanzen und somit wäre auch die Urticaria ex ingestis leicht in die toxischen Formen einzureihen. Denn ob die toxischen Stoffe von innen oder von außen an die Hautgefäße herantreten, ist im Prinzip gleichgültig und ist, wie wir aus der Lehre der Arzneiexantheme wissen, mehr eine Quantitätsfrage. Bei sehr empfindlichen Menschen genügen die minimalen, durch die Blutbahn herangeführten Mengen, bei weniger empfindlichen sind große, direkt-örtlich einwirkende Dosen notwendig. Wenn Wolff-Eisner auch die Urticariaformen nach Arzneien und die Menstruationsurticaria mit Anaphylaxiephänomenen in Zusammenhang zu bringen sucht, so ist dies vielleicht etwas weit gegangen, die Möglichkeit eines derartigen Konnexes ist aber durchaus nicht von der Hand zu weisen.

Wir haben nun diese Hypothese vom Zusammenhang gewisser Urticariaformen mit Überempfindlichkeitsvorgängen insbesondere für diejenigen Fälle experimentell zu stützen versucht, wo sie uns am aussichtsreichsten zu sein schienen, und wo wir — nach dem oben Ausgeführten — eine Erklärung am ehesten bedürfen. Es sind dies die durch nicht toxische Stoffe bedingten Quaddelausbrüche, also z. B. nach Erdbeeren, Krebsen oder gewissen Fleischarten.

Das Studium der Überempfindlichkeit (Anaphylaxie) hat in den letzten Jahren insbesondere wegen des Interesses dieser Gesetze für die sogenannte „Serumkrankheit“ eine eingehende Bearbeitung erfahren. Richet war der erste, der zeigte, daß Tiere, denen an und für sich nicht toxische Dosen eines Ex-

traktes aus Aktiniententakeln einverleibt wurden, nach einem Zeitraum von 3 Wochen auf Einspritzungen kleinster, für gesunde Tiere völlig unschädlicher Mengen desselben Extraktes, so empfindlich geworden sind, daß sie akut unter Erbrechen, Diarrhoen, Dispnoe zu Grunde gehen. Hatte Richet diese „Anaphylaxie“ mit einem toxischen Körper (Aktinienextrakt) erzeugt, so wies Arthus in seinem berühmt gewordenen Versuch nach, daß ein an sich völlig ungiftiges Agens wie normales Pferdeserum dieselbe Erscheinung auszulösen vermag. Behandelte Arthus Kaninchen mit kleinen Dosen Pferdeserum vor, und injizierte nach ca. 3—4 Wochen größere, für normale Kaninchen völlig unschädliche Dosen Pferdeserum intravenös, so traten akute Krankheitserscheinungen auf. Die Tiere wurden unruhig, die Respirationsfrequenz stieg, die Haare sträubten sich, die Tiere legten sich auf die Seite, bekamen Diarrhoen und häufig erfolgte schon in der ersten Stunde der Exitus. Arthus und fast gleichzeitig von Pirquet und Schick zeigten dann weiter, daß diese Anaphylaxie genau den Gesetzen der Spezifität gehorcht, daß also das sogenannte Arthussche Phänomen auf einer spezifischen gegen artfremdes Eiweiß gerichteten Überempfindlichkeit des Organismus beruht. Im Verfolg dieser Arbeiten haben dann Nicolle und besonders Otto die wichtige Tatsache festgestellt, daß es gelingt, durch Einspritzung von Serum eines anaphylaktischen Tieres ein normales Tier überempfindlich zu machen, daß also die Anaphylaxie der vorbehandelten Tiere auf die Anwesenheit einer im Serum befindlichen Substanz beruht (anaphylaktischer Reaktionskörper), der passiv übertragbar ist. Inwieweit nun anaphylaktischer Reaktionskörper und das zur Erzeugung der Überempfindlichkeit verwendete Serum aufeinander einwirken, inwieweit die Zellen des Organismus hierbei beteiligt sind, ist noch strittig. Das eine geht aber, besonders aus den Untersuchungen Besredkas und Steinhardts zur Evidenz hervor, daß das artfremde Serum im Körper des aktiv oder passiv anaphylaktischen Tieres zu einem Gifte umgewandelt wird, das in erster Reihe die Zellen des Zentralnervensystems angreift. Dies geht zunächst daraus hervor, daß es bei Tieren durch intrazerebrale Injektionen gelingt, den

anaphylaktischen Zustand mit Dosen hervorzurufen, die bei subkutaner und intraperitonealer Injektion noch wirkungslos sind. Auch die Tatsache, daß die Anaphylaxie durch Äthernarkose unterdrückt werden kann, spricht für die ausschlaggebende Rolle des Zentralnervensystems bei diesem Phänomen. Besredka stellt ja sogar die Hypothese auf, daß im Organismus unter dem Einfluß kleinster Serummengen ein „Sensibilisin“ gebildet wird, das sich an die Zellen des Gehirns verankert. Bei der Reinjektion großer Serumdosen erfolge dann eine plötzliche Losreißung des Sensibilisins von den Zellen, eine „Desensibilisierung“, die als „Anaphylaxie“ zum Ausdruck kommt.

Wir haben nun zur Klärung der oben erwähnten Frage, ob die bei der Urticaria ex ingestis zu beobachtende „Idiosynkrasie“ gegen artfremdes Eiweiß den Gesetzen der Anaphylaxie unterliegt, zuerst den Versuch gemacht, ob sich gerade mit denjenigen Stoffen, die erfahrungsgemäß häufig die Ursache derartiger Urtikariaformen sind, eine Überempfindlichkeit experimentell im Tierversuch hervorrufen läßt.

Erster Versuch. Drei Kaninchen der Serie A werden vorbehandelt durch je eine subkutane Injektion von 0·05—2·0 Schweineserum. Nach 28 Tagen wird jedem Tier je 5 ccm Serum entnommen und dieses Serum intraperitoneal 3 normalen Kaninchen der Serie B injiziert; 2 dieser B-Tiere a) und b) erhalten 24 Stunden post injectionem 5 ccm inaktiven normalen Schweineserums intravenös; das dritte Kaninchen c) 5 ccm inaktives Hammelserum; Kan. a) und b) zeigen nach ca. 10 Minuten die typischen Erscheinungen der Anaphylaxie (Haarsträuben, Dyspnoe, Diarrhoe); Kan. a) stirbt nach 40, b) nach 70 Minuten; c) bleibt völlig gesund.

2 Tiere der Kaninchenreihe A erhalten nunmehr je 5 ccm inaktiven Schweineserums intravenös; das dritte ebensoviel inaktives Hammelserum. 1 und 2 gehen akut anaphylaktisch zu Grunde; 3 bleibt gesund.

Zweiter Versuch. Es wird unter möglichst sterilen Kautelen frisch getöteten Flußkrebsen die Muskulatur entnommen, dieselbe fein zerkleinert und durch 24stündiges Schütteln mit 0·5% Karbol enthaltender physiologischer Kochsalzlösung ein Extrakt bereitet; nach Zentrifugieren erhält man eine leicht rötliche opake Flüssigkeit.

Bei der subkutanen Injektion in Dosen bis 10 ccm entsteht auf dieses Extrakt nach 24 Stunden ein ziemlich bedeutendes Ödem bei Kaninchen und Meerschweinchen, das nach einigen Tagen unter Zurückbleiben eines leichten Infiltrates verschwunden ist. Irgendwelche Ver-

giftungserscheinungen wurden an den Tieren nicht beobachtet. Das Ödem erweist sich histologisch als ein entzündliches. Eosinophile Elemente sind in dem zelligen Exsudate nicht nachweisbar. — Intravenöse Injektionen von 3 *ccm* des Extraktes an Kaninchen lösen keinerlei Symptome aus; bei 4 *ccm* erkrankt das Tier unter heftigen, aber nach 15 Minuten vorübergehenden Krämpfen, bei 5 *ccm* tritt unter Krämpfen nach 5 Minuten der Exitus ein, ohne daß bei der Sektion irgendwelche nachweisbaren Veränderungen zu konstatieren gewesen wären. Eine hämolytische Wirkung auf Kaninchenblut übte das Krebsmuskelextrakt nicht aus.

Es wurden mit diesem Krebsmuskelextrakt folgende Versuche gemacht:

Meerschweinchen I. 5 *ccm* Extrakt subkutan; nach 28 Tagen 5 *ccm* intraperitoneal. Anaphylaxie. Tod nach 45 Min.

Meerschweinchen II und III 2 *ccm* Extrakt subkutan; nach 28 Tagen 5 *ccm* intraperitoneal, beide anaphylaktisch, II erholt sich, III Tod nach 1 St. 10 Min.

Kontrolle: kein Extrakt vorher, nach 28 Tagen 5 *ccm* intraperitoneal: gesund.

Kaninchen I	$\left. \begin{array}{l} 10 \text{ ccm} \\ \text{Extrakt} \\ \text{subkutan} \\ \dots \dots \dots \end{array} \right\}$	$\left. \begin{array}{l} \text{nach} \\ 28 \\ \text{Tagen} \end{array} \right\}$	0.5 Extrakt intravenös: leichte Anaphylaxie.
„ II			1.0 Extrakt intravenös: schwere Anaphylaxie, Tod nach 40 Min.
„ III			2.0 Extr. intrav.: schw. Anaphyl., erholt sich wieder.
„ IV			2.0 Karbolkochsalzl.intrav.: gesund.
„ V			3.0 Extrakt intraven.: gesund.

Den Kaninchen I—V wird vor diesem Versuch je 5 *ccm* Serum entnommen und dieses Serum passiv auf normale Meerschweinchen intraperitoneal übertragen; nach 24 Stunden Prüfung mit steigenden Dosen Extrakt: 2 der Meerschweinchen wurden anaphylaktisch (eins gest. nach 70 Minuten), das andere bleibt wie die Kontrolltiere gesund.

Aus diesen Versuchen geht hervor, daß, wie ja zu erwarten war, Tiere mit Schweineserum leicht zu anaphylaktisieren sind und ferner, daß der Krebsmuskel eine im Tierversuch leicht toxische Substanz enthält, gegen die ebenfalls eine typische Überempfindlichkeit bei Kaninchen und Meerschweinchen erzielt werden kann.

Wir haben somit gewisse Grundlagen für die Hypothese gewonnen, daß die nach Aufnahme von Schweineeiweiß, Krebsen etc. zu beobachtenden Krankheitserscheinungen auf anaphylaktischen Prozessen beruhen können, und es fragt sich nun, ob man auch beim Menschen den Beweis für die Richtigkeit der genannten Hypothese

führen kann. Die Tatsache, daß im Tierversuch die Anaphylaxie auf parenteralem Wege erreicht wurde, schließt die Möglichkeit nicht aus, daß derselbe Prozeß auch vom Darm aus erfolgen kann und es sei hier an die Untersuchungen von Rosenau und Anderson erinnert, die Meerschweinchen durch Fütterung mit Pferde- und Rinderfleisch anaphylaktisch gegen Pferde- und Rinderserum machen konnten.

Es ist uns nun gelungen, am Menschen den Beweis zu erbringen, daß die *Urticaria ex ingestis* in der Tat auf Anaphylaxiereaktionen beruht.

#### Beobachtung.

Ein 24jähriger gesunder Mann sucht die Poliklinik auf und gibt an, daß er seit 2 Jahren, im Anschluß an einen damals gemachten Diätfehler beim Genuß von Schweinswürsten, kein Schweinefleisch mehr essen könne. Jedes Mal bekomme er einen stark juckenden Nesselausschlag über den ganzen Körper. Vor drei Tagen habe er seit längerer Zeit wieder einen Versuch mit Schweinefleisch gemacht und sofort sei der Ausschlag wieder aufgetreten. Derselbe sei jetzt zwar schon wieder im Rückgang, jucke aber noch stark. Befund: Zahlreiche zum Teil schon ablassende Urtikariaeffloreszenzen (zum Teil in Form der *Urticaria gyrata*) am Stamm und Extremitäten, besonders aber am Rücken. Sonst keinerlei krankhafte Symptome, insbesondere nicht von Darm oder Nervensystem. Keine *Urticaria factitia*. Unter alkoholischen Waschungen und Puder verschwindet der Ausschlag schnell; Haut nach zwei weiteren Tagen völlig normal. Es wird nun mit Erlaubnis des Patienten ein Aderlaß gemacht und 35 *ccm* Serum gewonnen. Ein Teil des Serums wird nun mittels Komplementablenkung und Präzipitation in seinem Verhalten gegenüber Schweineserum geprüft. Resultat negativ. Das Serum enthielt keine Präzipitine gegen Schweineeiweiß.

Der Rest des Urtikariaserums wird nun inaktiv in Dosen von je 10 *ccm* 3 (I–III) Meerschweinchen subkutan injiziert.

Meerschweinchen IV–VI erhalten gleichzeitig je 10 *ccm* normales Menschenserum subkutan.

Nach 24 Stunden intraperitoneale Injektion von:

Meerschweinchen	I	5 <i>ccm</i>	inakt. Schweineserums; Resultat: typische Anaphylaxie nach 5 Min., Tod nach 80 Min.	
"	II	5 "	inakt. Schweineserums; Resultat: Anaphylaxie typisch, erholt sich aber.	
"	III	5 "	inaktiven Hammelserums; Resultat: bleibt gesund.	
"	IV	5 "	inaktiven Schweineserums	} bleiben gesund.
"	V	5 "	" "	
"	VI	5 "	" Hammelserums	



Es ergibt sich also, daß das Serum des gegenüber Schweinefleisch mit Urtikaria reagierenden Patienten einen spezifischen anaphylaktischen Reaktionskörper enthielt, der im Stande war, die typische Überempfindlichkeit auf normale Tiere zu übertragen. Es beruht also bei unserem Patienten die eigenartige „Idiosynkrasie“ gegenüber Schweinefleisch auf einer experimentell nachweisbaren spezifischen Anaphylaxie gegen Schweineeiweiß.

Dieser Befund ist so evident, daß es nicht zu gewagt erscheint, auch die durch andere ingesta hervorgerufenen Urtikariaeruptionen als auf anaphylaktischen Prozessen beruhend zu kennzeichnen. Somit haben wir aber dann eine einheitliche Auffassung von der Urtikariaätiologie gewonnen. Hatten wir oben die Reizwirkung eines Giftes, an dessen Stelle bei gewissen Formen (U. factitia, Kälteurtikaria) ein mechanischer oder thermischer Reiz treten kann, und Störungen im Nervenapparat (in getrennter oder kombinierter Wirkung) als die ursächlichen Momente bei der Urtikariaentstehung bezeichnet und schien die Urticaria ex ingestis aus dem Rahmen dieser Ätiologie völlig herauszufallen, so wissen wir jetzt, daß dies nicht der Fall ist. Auch bei der auf „Idiosynkrasie“ gegen Genußmittel bestehenden Nesselsucht handelt es sich um die Wirkung eines im vorher überempfindlich gewordenen Organismus entstehenden, experimentell nachweisbaren Giftes, und ferner wissen wir aus den oben erwähnten Arbeiten Besredkas und Steinhardts, daß dieses Gift seine Angriffspunkte gerade an demjenigen Organ findet, dem eine prinzipielle Bedeutung bei der Urtikariaentstehung zukommt, dem Nervensystem.<sup>1)</sup> Heben

<sup>1)</sup> Nach Fertigstellung dieser Arbeit erhalten wir von einer soeben (Wien. kl. Woch. 1909. II.) erschienenen Abhandlung von Biedl und Kraus Kenntnis. Diese Autoren kommen nach ihren Studien über Anaphylaxie zu dem Schluß, daß der anaphylaktische Zustand durch eine bei der Reinjektion eintretende typische Blutdrucksenkung charakterisiert ist, die ihre Ursache in einer Verringerung des peripheren Gefäßwiderstandes, in einer hochgradigen peripheren Vasodilatation findet. Es entsteht also bei der ersten Injektion eines artfremden Eiweißes eine Vorstufe eines „Vasodilatins“, die bei der

wir also nochmals die Giftwirkung und die spezifische Reaktionsfähigkeit des vasodilatatorischen Nervenapparates als die ursächlichen Momente hervor, so haben wir eine für alle Urtikariaformen ausreichende ätiologische Erklärung gefunden:

Wir haben in erster Linie als toxisch bedingte Formen alle diejenigen von sogenannter „idiopathischer“ Urtikaria (Wolters) anzusprechen, bei denen wir die zur Wirkung kommenden Giftstoffe ja genau kennen (Reizstoffe der *Urtica urens*, der Insektenspeicheldrüsen, Ameisensäure der Prozessionsraupenhärchen etc.). Es müssen ferner als toxisch bedingt die Urtikariaformen nach Medikamenten und nach Vergiftungen inkl. Autointoxikationen aufgefaßt werden. Auch für die letzteren haben wir durch die Untersuchungen von Finger, Freund, A. Pick und Anderer einen experimentellen Anhaltspunkt für toxische Noxen gewonnen (Steigen des Indikangehaltes und der Ätherschwefelsäure im Harn; Beeinflussung durch Darmdesinfektion). — Dem schließen sich, wie wir jetzt wissen, auch die bisher rätselhaften Urticariaformen ex ingestis an; auch hier handelt es sich um Giftwirkungen, die durch die gemeinsame Aktion vom anaphylaktischen Reaktionskörper und seinem spezifischen Antigen ausgelöst werden. Hier wären also die bekannten Erscheinungen nach Genuß von Krebsen, Fischen, Schweinefleisch, Erdbeeren, Eiern etc. zu nennen. Auch die Urtikariaeruptionen nach dem Platzen von Echinococcusblasen möchten wir mit Wolff-Eisner als durch Anaphylaxie bedingt ansehen, wenn auch die Möglichkeit einer direkt toxischen Wirkung durch die Experimente von Debove, der durch subkutane Injektion von

---

Reinjektion in das endgültige Vasodilatin, dessen toxische Wirkung derjenigen des Wittepeptons analog ist, übergeführt wird. Durch diese den genannten Autoren zu dankende genaueren Kenntnisse von der Wirkungsweise des die Anaphylaxie bedingenden toxischen Agens haben unsere Urtikariauntersuchungen neue wichtige Stützen gefunden. Wenn unsere Versuche gezeigt haben, daß die Urticaria ex ingestis auf Anaphylaxie beruht und durch die Wirkung des bei der Anaphylaxie verursachenden Giftes ausgelöst wird, so lehren die Arbeiten von Biedl und Kraus, daß jenes Gift in erster Linie gerade diejenige Erscheinung hervorzurufen vermag, die für die Pathogenese der Urtikariaquaddel von ausschlaggebender Bedeutung ist, eine Vasodilatation peripherer Gefäße.

Blasenflüssigkeit Urtikaria erzeugt hat, gegeben ist. Alle diese Formen sind also in erster Linie durch uns bekannte und experimentell nachweisbare Giftstoffe bedingt.

Das zweite ätiologische Moment, die spezifische Erregbarkeit und Reaktionsweise des Gefäßnervenapparats kann hierbei mitspielen, braucht dies aber nicht. Wir wissen ja, daß zwar eine große Zahl der an den genannten Urtikariaformen leidenden Personen eine große Labilität des Gefäßnervensystems aufweist, daß dies aber durchaus nicht immer der Fall ist und daß es genug Patienten dieser Art gibt, bei denen weder das sogenannte vasomotorische Reizphänomen, noch das sonstige Nervensystem irgendwelche Steigerungen oder Veränderungen gegenüber der Norm darbietet.

In erster Linie als auf nervösen Störungen beruhend ist die Urticaria factitia zu nennen, an der nur sogenannte „angioneurotische“ Individuen leiden und die, wie auch Janowsky betont, stets an eine erhöhte Reizbarkeit der vasomotorischen Endorgane geknüpft ist; selbstverständlich ist, wie Neisser, Jarisch u. a. mit Recht hervorheben, die Reizbarkeit des Gefäßnervensystems zwar eine *conditio sine qua non*, aber es gehört noch der mechanische Insult dazu, die Erscheinung zur Auslösung zu bringen, der hier also die Wirkung eines toxischen Faktors ersetzt. — Am schwierigsten einzureihen sind die Fälle von reflektorischer und psychischer Urtikaria. Hier kennen wir nur einen, wohl sicher den wichtigsten Faktor, die Störung im nervösen Apparat. Ob in diesen Fällen aber nicht auch in zweiter Linie oder vielleicht präparatorisch, toxische Momente, Überempfindlichkeit machende mitspielen, ist noch völlig unbekannt. Vielleicht wird aber auch bei diesen Fällen ein experimenteller Nachweis der toxischen Hilfsursache möglich werden. So glaubt Wolff-Eisner z. B. die Möglichkeit einer anaphylaktischen Entstehung der bisher lediglich für reflektorisch angesehenen Menstruationsurtikaria nicht von der Hand weisen zu dürfen. Und ebenso weist Jarisch auf die etwaige Beteiligung von Giftstoffen bei den „reflektorischen“ Urtikariaformen nach Blutegelbissen (Scanzoni), bei Gallensteinkolik, Eingeweidewürmern etc. hin.

Ich komme nun zur Erörterung der zweiten Frage, nämlich nach der Pathogenese dieser Erkrankung. Die Frage: wie entsteht die Urtikariaquaddel? bildet seit langen Jahren Gegenstand angeregtester Diskussion! Vier Anschauungen sind es, die hier aufgestellt worden sind und die sich seit langem in Kontroverse befinden. Die älteste Hypothese stammt von Unna. Dieser Autor sieht in der Quaddel den Effekt einer krampfartigen Kontraktion kleiner Hautvenen. Die Quaddel soll „durch die bedingten Mißverhältnisse zwischen Blut-Zu- und Abfuhr — also einerseits durch Blutstauung, andererseits durch die gleichzeitige Störung in der Aufsaugung des vermehrten Transsudates von Seiten der kontrahierten Venen zu Stande kommen.“ Das Unhaltbare dieser Theorie — schon der alle Zeichen der aktiven Hyperämie tragende Charakter der Urtikariaeffloreszenzen spricht dagegen — ist von den verschiedensten Seiten eingehend gewürdigt worden und braucht daher hier nicht weiter erörtert zu werden.

Neisser faßt die Urtikaria als eine vasomotorisch-transsudative Neurose auf. Sie beruht auf einer durch Vasodilatatorenerregung beruhenden Gefäßerweiterung, die eine arterielle Kongestionshyperämie mit anschließender gesteigerter Serum- und Lymphausscheidung zur Folge hat. Neisser stützt sich dabei auf seine, in Analogie mit früheren Experimenten von Ostroumoff gemachten Versuche an der Hundezunge. Reizt man den vasodilatatorische Fasern führenden Nervus lingualis elektrisch, so entsteht sofort eine starke Schwellung und Rötung der entsprechenden Zungenhälfte. „Setzt man die Reizung längere Zeit fort, so nimmt die Schwellung sehr bedeutende Dimensionen an und dann nicht nur durch die Gefäßerweiterung, sondern auch durch das lymphatische, das Gewebe erfüllende und auseinander drängende Transsudat (akutes Ödem).“ Als zweites pathogenetisches Moment führt Neisser die von Heidenhain nachgewiesenen lymphagogen Eigenschaften der verschiedensten Substanzen (und zwar meist solcher, die gerade Urtikaria erzeugen) an, die eine Irritation der Gefäßendothelien beeinflussenden sekretorischen Fasern hervorrufen. Neisser faßt also die Urtikaria als eine gleichzeitig sensible und vaso-

motorisch-sekretorische Neurose an. Ihm schließt sich, insbesondere auf Grund von Versuchen bei Urticaria factitia, Jankovsky und bis zu einem gewissen Grade auch Jadasohn an.

Zur Neisserschen Auffassung setzt sich Philippson in stärksten Widerspruch. Philippson leugnet strikte die Annahme einer Angioneurose für die Urtikariaentstehung und faßt diese Erkrankung auf als einen durch Embolie toxischer Produkte und nachfolgender Schädigung der Gefäßwand entstandenen, der Entzündung nahestehenden Prozeß. Die Anschauung von Philippson wird gestützt durch die Untersuchungen von Török-Vas und Török-Hari. Philippson hatte bereits gezeigt, daß es eine Reihe von Stoffen gibt (Atropin, Morphin, Pepton, Paraphenyldiamin), mit denen man auf der menschlichen und Hundehaut Urtikaria hervorrufen kann und zwar auch, wenn man durch Schnitt des Hals-sympathikus oder durch Ausreißen des ganzen Bauchstranges den Nerveneinfluß auszuschalten vermag. Ferner zeigte er, daß dieselben Stoffe in das periphere Ende von Arterien injiziert ebenfalls Urtikaria hervorrufen. Török und Hari prüften dann noch eine ganze Reihe derartiger Stoffe und ziehen den Schluß, „daß die unter pathologischen Verhältnissen zur Beobachtung gelangende Urtikariaquaddel durch die direkte Einwirkung dieser oder ähnlicher Substanzen auf die Blutgefäße der Lederhaut hervorgerufen wird“. Die Urtikaria ist also auch nach ihnen keine Angioneurose, sondern ein durch lokale Einwirkung hervorgerufenenes entzündliches Reizphänomen.

Eine vermittelnde Stellung zwischen der Neisserschen und Philipppson'schen Anschauung nimmt nach seinen Versuchen Winternitz ein. Bei seinen Experimenten über die entzündungserregende Wirkung gewisser quaddel-erzeugender Stoffe kam er zu dem Schluß, daß diese Wirkung nicht immer mit der urtikariagenen parallel geht. „Es scheint somit, daß nicht einmal für jede Art von äußerer Quaddelbildung die Entzündung als solche als ausschließliches resp. primäres Moment in Frage kommt. Bei Zirkulation einigermaßen konzentrierter Lösungen reizender Substanzen im Blute

ist aber mindestens ebensofrüh eine Reizwirkung auf zentrale und periphere vasomotorische Apparate als auf das Wandgewebe der Gefäße zu erwarten.“ Winternitz gibt also die Möglichkeit einer Beeinflussung der Gefäßwand zu, ohne diejenige einer Nervenreizung zu leugnen. Auf einen ähnlichen Standpunkt hatte sich übrigens vor Winternitz Julius Baum in seinen Studien über das durch Äthylenglykol auf der Froschzunge hervorgerufene Ödem gestellt (ein Vorgang, den Baum den bei urtikariellen Prozessen stattfindenden identifiziert, da das Äthylenglykol auch auf der Menschenhaut Urtikaria hervorruft). Baum hatte entgegen der Unnaschen Theorie gezeigt, daß von einem Venenspasmus nicht die Rede ist, daß dagegen eine gesteigerte arterielle Zufuhr und zunächst eine Erweiterung der Kapillaren erfolgt. Dann kommt es zum Austritt von Serum aus den Gefäßen und das ausgetretene Serum komprimiert wieder die Kapillaren. Nirgends zeigt sich eine Exsudation von weißen oder roten Blutkörperchen. Ob der Austritt von Serum eine entzündliche (akute seröse Exsudation) oder eine Kapillarsekretion (Heidenstein) ist, ob ein Exsudat oder Transsudat vorliegt, läßt Baum dahingestellt.

Als letzte Anschauung ist endlich diejenige Kreibichs zu nennen. Nach seinen Versuchen bei der neurotischen Gangrän ist die Quaddel als angioneurotisches Ödem aufzufassen, das durch Nerveneinfluß entsteht. Die Urtikariaeffloreszenz beruht also auf einer dilatatorischen Hyperämie und einem Ödem; sie sei demnach keine Entzündung, stellt aber einen Übergang dar zur angioneurotischen Entzündung. „Auf die Quaddel kann echte Entzündung folgen, diese kann ihren Grund entweder in der direkten Schädigung der Gefäßwand durch ein Toxin haben, welches anfangs durch Einwirkung auf den Gefäßnerv die Quaddel verursachte (Urticaria externa), oder sie kann die Folge der ersten intensiven Nervenregung sein (Urticaria interna).“ Wie wir sehen, weicht die Ansicht Kreibichs, was die Urtikariafrage anbelangt, nicht allzuweit von jener Neissers ab. Beide lassen die Urtikariaquaddel als Entzündung nicht gelten, beide führen ihre Entstehung auf

Nerveneinfluß zurück. Während aber Neisser die Ödemflüssigkeit der Urtikariaquaddel als aus Transsudat bestehend ansah, konnte Kreibich durch seine refraktometrischen Untersuchungen zeigen, daß dieselbe vielmehr dem Blutplasma nahe verwandt, zwar nicht der Effekt einer exsudativen Entzündung, aber auch keine Lymphe und kein Transsudat sei. Kreibich nähert sich hier also den Resultaten von Török und Vas, die bei ihren Eiweißbestimmungen urtikarieller Ödemflüssigkeiten Werte erhielten, die sie zur Annahme von Exsudaten veranlaßten.

Der Neisser-Kreibichschen Auffassung von der nicht entzündlichen, auf Nerveneinfluß beruhenden Natur der Urtikariaquaddel steht nun die Philippson-Töröksche von den entzündlichen auf Gefäßwandschädigung beruhenden schroff gegenüber. Die letztere Anschauung hat nun in neuerer Zeit eine starke Stütze gefunden an den Mitteilungen von Gilchrist, der bei seinen histologischen Untersuchungen bei Urticaria factitia ein akut entstehendes, äußerst reichliches, besonders aus eosinophilen Elementen bestehendes Leukocytenexsudat gefunden hat. Diese Angaben mußten umsomehr überraschen, als bisher bei allen Untersuchungen frischer Urtikariaquaddeln (und auch von den Anhängern der Entzündungstheorie) zellige Exsudate vermißt worden waren.

Wir haben deshalb auf Veranlassung von Herrn Geheimrat Neisser die Bearbeitung der alten Streitfrage von der entzündlichen oder nicht entzündlichen Natur der Urtikariaquaddel in einigen Punkten wieder aufgenommen. Zunächst sei erwähnt, daß bei 2 Fällen von Urticaria factitia, die zur histologischen Untersuchung gelangten, die Angaben von Gilchrist keine Bestätigung finden konnten. Es zeigte sich keine Spur eines zelligen Exsudates, sondern das histologische Bild entsprach genau dem von Unna ausführlich geschilderten. (Interstitielles Ödem der Cutis und des Papillarkörpers, mäßiges Ödem der Stachelzellen, starke Füllung und Hyperplasie der Gefäße mit hauptsächlichlicher Beteiligung der Arterien.)

Wenn somit die Angaben Gilchrists in der Literatur vereinzelt dastehen und vielleicht für einige seiner Fälle die Intensität des auslösenden mechanischen Reizes („rather sharply“) für den histologischen Befund verantwortlich gemacht werden muß, so ist andererseits die Frage nicht ohne Berechtigung, ob denn nun überhaupt jeder Austritt weißer Blutkörperchen, der ohne jede nachweisbare Schädigung der Gefäßwand stattfindet und der nach so kurzer Zeit einem völlig normalen Bilde weicht, in das Gebiet der Entzündung gerechnet werden muß. „Wenn man einen mit Sand gefüllten elastischen durchwirkten Schlauch dehnt und hierbei einige Körner durchsickern und bei Aufhören der Dehnung auch die Durchlässigkeit sofort schwindet, so kann diese Erscheinung keineswegs identifiziert werden mit der, die entsteht, wenn der Schlauch auf irgend eine Weise Löcher bekommt, der Sand hindurchtritt und man nachher ein dauernd geschädigtes Gewebe zurück behält“ (Neisser). Es läßt sich in der Tat darüber streiten und ist individuellem Ermessen anheimgegeben, bei diesem Prozeß den Punkt zu bestimmen, wo das transitorische Ödem aufhört und die Entzündung anfängt. Nur muß man sich dabei bewußt bleiben, daß man sich von einer allgemein gültigen pathologischen Auffassung trennt, die mit der zelligen Emigration nun einmal den Entzündungsbegriff verbindet und die stets betont hat, daß unter einer entzündlichen „Alteration“ der Gefäßwand nicht immer eine morphologisch nachweisbare Veränderung zu verstehen ist (Klemensiewicz). Daß eine Zellschädigung vorhanden sein kann, ohne daß dieselbe schon histologisch nachweisbar ist, geht wohl am schönsten aus den bekannten Littenschen Versuchen hervor, der an der nach länger dauernden Unterbindung der Nierenarterie sofort ektomierten Niere nicht die geringsten pathologischen Veränderungen nachweisen konnte, während der entsprechende Kontrollversuch zeigte, daß auch zu dieser Zeit bereits eine nur noch nicht nachweisbare Schädigung des Gewebes vorhanden gewesen sein muß.

Wir haben weiter geprüft, inwieweit bei einem der Urtikaria analogen Prozeß, dessen Abstufung wir künstlich zu regulieren im stande sind, dasjenige pathologisch-anatomische



Bild zu erzielen ist, das wir Entzündung nennen. Der oben erwähnte Ostroumoffsche Lingualisversuch ist nicht nur — das dürfte allseitig zugegeben werden — urtikariellen Prozessen ähnlich, sondern das entstehende Ödem ist unserer Ansicht nach völlig identisch mit dem beim Quinkeschen Ödem zu beobachtenden klinischen Bilde. Wir haben uns deshalb die Frage vorgelegt: Ist durch länger dauernde oder konstante Reizung der vasodilatorischen Fasern an der Zunge eine ödematöse Schwellung zu erzielen, die den Charakter einer entzündlichen trägt?

Die Versuche wurden nicht wie von Neisser beim Hunde, sondern am Frosch ausgeführt. Durch Reizung des beim Frosch vasodilatorische Fasern führenden N. glosso-pharyngeus gelingt es ein nicht so ausgesprochenes Ödem zu erzielen wie beim Hundeversuch, aber jedenfalls eine deutliche, von aktiver Hyperämie begleitete Schwellung der entsprechenden Zungenhälfte, die zum Studium der in Rede stehenden Frage ausreicht.

1. Reizung des rechten Glossopharyngeus mittels faradischem Strom: 5 Minuten.

Es tritt nach ca. einer Minute eine Rötung der rechten Zungenhälfte ein, die nach 2 Minuten von einer deutlichen Schwellung gefolgt ist. Die Zunge wird excidiert und in Zenker-Formol fixiert.

Histologische Untersuchung ergibt: interstitielles Ödem; Erweiterung der Gefäße, insbesondere der Arterien; keinerlei zellige Emigration.

2. Dieselben Versuche mit 10, 15 Min. und halbstündiger Reizung: Dasselbe Resultat.

3. Der rechte Glossopharyngeus wird freigelegt, mit einem Seidenfaden umschlungen und letzterer leicht angezogen, so daß ein leichter, aber konstanter Reiz auf den Nerven ausgeübt wird.

Nach 24 Stunden: deutliche Schwellung der rechten Zungenhälfte. Excision etc.

Histologisches Präparat: wie bei 1. Keinerlei Symptome eines zelligen Exsudates.

Wir müssen also sagen, daß auch bei diesem der Urtikariaquaddel analogen, experimentell zu erzeugenden Ödem die pathologischen Symptome der Entzündung völlig fehlen, selbst wenn der die Erscheinung verursachende Reiz lange Zeit einwirkt.

Um auch die histologischen Bilder einer experimentell auf der Tierhaut erzeugbaren Urtikariaquaddel zu studieren, haben wir folgende Versuche gemacht. Wir haben nicht, wie dies bisher die meisten Autoren getan haben, Stoffe auf die Haut gebracht (Morphin, Atropin etc.), mit denen man beim Tiere künstlich Quaddeln ähnliche Effloreszenzen hervorrufen kann — denn ein derartiger Versuch steht den beim Menschen in Betracht kommenden Prozessen ziemlich fern — sondern wir haben die bei unseren Anaphylaxieversuchen gewonnenen Erfahrungen in dieser Richtung verwertet. Es ist seit der grundlegenden Untersuchung von v. Pirquet und Schick bekannt, daß ein Hauptsymptom der sogenannten Serumkrankheit das Auftreten von Exanthenen darstellt, die alle Übergänge von der Urtikaria, Erythem — zum exsudativen Erythem zeigen. Im Tierversuch entsteht als Analogon beim anaphylaktischen Kaninchen bei subkutaner Injektion des entsprechenden Eiweißes nach 24 Stunden ein spezifisches Ödem. Dieses Ödem ist als der Effekt eines durch die Anaphylaxie bedingten toxischen Reizes aufzufassen. Da wir nun — wie oben auseinander gesetzt — auch die beim Menschen vorkommende Urticaria ex ingestis als auf Anaphylaxie beruhend erkannt haben, schien es uns den Verhältnissen beim Menschen am meisten entsprechend, die bei der Anaphylaxie im Tierversuch zu beobachtenden Hauterscheinungen histologisch zu prüfen. Bringt man mit der Technik von Török und Hari (Kapillarnadel) Schweineserum in die glattrasierte Bauchhaut eines normalen Kaninchens, so hat dieser Eingriff nicht den geringsten Effekt. Wiederholt man jedoch denselben Versuch an der Haut eines gegen Schweineserum anaphylaktisch gemachten Kaninchens, so entsteht nach ca. 5 Minuten eine Effloreszenz, die nur als eine „Quaddel“ bezeichnet werden kann. Diese Quaddel hält zirka eine Stunde an, verschwindet dann wieder und hinterläßt nur

einen leicht geröteten Fleck. Erst nach 20—24 Stunden entsteht an derselben Stelle ein intensiv gerötetes Knötchen (Pirquet-Papel). Die histologische Untersuchung der entstehenden Effloreszenzen ergibt nun, daß die bis zu einer Stunde sichtbare als Quaddel imponierende Effloreszenz lediglich nur die Erscheinungen eines parenchymatösen und interstitiellen Ödems darbietet; eine Emigration zelliger Elemente beginnt erst in der dritten Stunde, und erst nach 24 Stunden hat sich ein Prozeß entwickelt, der den Typus der Entzündung darstellt. Es ergibt sich also, daß der durch dieselbe Ursache bedingte Prozeß, den wir in einem frühen Stadium noch „nicht entzündlich“ nennen müssen, in einem späteren sich als ein typisch entzündlicher dokumentiert. Ob die Entzündung entsteht durch unmittelbare Schädigung der Gefäßwand oder durch Einwirkung auf die nervösen Gefäßzentren („angioneurotische Entzündung“), läßt sich mit Sicherheit natürlich nicht sagen. Möglich ist jedenfalls nach dem, was oben über die Einwirkung der die Anaphylaxie bedingenden Stoffe auf das Zentralnervensystem gesagt wurde, die letztere Annahme.

Allerdings muß hier nochmals bemerkt werden, daß Neisser derartige Formen, die sich klinisch also als „urtikarielle Erytheme“ oder auch „urtikarielle Ekzeme“ dokumentieren, nicht als graduelle Steigerung ein und desselben Vorganges (der Entzündung), sondern als eine Kombination zweier prinzipiell differenter Vorgänge auffaßt: 1. eines nicht entzündlichen, der auf Vasodilatation beruht, die mit keiner Gewebsschädigung der Gefäßwand, aber mit funktionell bedingter Durchlässigkeit einhergeht und 2. der mit Gewebsschädigung verbundenen Entzündung. Die letztere würde sich dann klinisch in den mehr oder weniger bleibenden Folgeerscheinungen äußern: langsam schwindende Infiltration, Epithelveränderung, Abschuppung, Symptome, die der typischen Urtikariaquaddel stets fehlen.

Kurz ich meine:

Wir müssen auch fernerhin mit Neisser und Kreibich die Urtikariaquaddel als durch Nerveneinfluß zentral oder peripher entstanden auffassen, und können mit Kreibich und im Gegensatz zu Philippson

und Török die Quaddel nicht als „Entzündung“ erklären, weil bei ihr eben das Charakteristikum der Entzündung, die zellige Emigration fehlt.

Daß die Urtikariaeffloreszenz entzündlichen Prozessen äußerst nahe steht, glaube ich persönlich zugeben zu müssen. Ob nun aber das „flüchtige Ödem“ und „Entzündung“ nur graduelle Abstufungen eines und desselben pathologisch-anatomischen Vorganges darstellen oder ob es sich um zwei prinzipiell differente Vorgänge handelt, ist eine Frage, die völlig von einer individuellen Auffassung des Entzündungsbegriffes abhängig ist und die daher experimentell nicht entschieden werden kann.

Herrn Geheimrat Neisser spreche ich für die reiche Anregung und das freundliche Interesse für diese Arbeit meinen ergebensten Dank aus.

### L i t e r a t u r.

1. Unna. Monatsh. f. pr. Derm. 1887.
2. Ders. Histopathologie.
3. Neisser, A. Urticaria cf. Ebstein-Schwalbe.
4. Ders. Das Jucken etc. Deutsche Klinik.
5. Ders. Deutsche dermat. Ges. I. Kongreß 1889.
6. Jadassohn. Ibid. IV. Kongr. 1894.
7. Philippson, L. Arch. f. Derm. 1900.
8. Ders. Ibid. 1903.
9. Török und Vas.
10. Török und Hári. Arch. f. Derm. 1903.
11. Baum, Julius. Berl. klin. Woch. 1905.
12. Winternitz, Rudolf. Arch. f. Derm. 1907.
13. Ders. Festschr. f. A. Neisser. 1907.
14. Kreibich. Die angioneurotische Entzündung. Wien. 1905.
15. Wolff-Eisner, A. Derm. Zentralbl. 1907.
16. Wolff, A. Pražeks Handbuch.
17. Jarisch. Hautkrankheiten. 1908.
18. Wolters. Med. Klinik. 1909.
19. Richet. Bull. soc. biol. 1902, 1907. Annales Pasteur. 1908.
20. Arthus. Soc. biol. 1903.
21. v. Pirquet und Schick. Wiener klin. Wochenschr. 1903. Die Serumkrankheit. 1907.
22. Otto. Leuthold Gedenkschrift 1906. Münch. med. Woch. 1907.
23. Besredka-Steinhardt. Ann. Past. 1906 u. 1907.
24. Rosenau-Anderson. Bull. of Hyg. lab. Washington 1906.