

# Über Gewebsreizung und Gefäßreaktion<sup>1)</sup>.

Von  
U. Ebbecke.

(Aus dem Physiologischen Institut in Göttingen.)

Mit 1 Textabbildung.

(Eingegangen am 20. Februar 1923.)

Als Gefäßreaktionen, welche die reichlichere Durchblutung eines stärker beanspruchten Gewebes gewährleisten, lassen sich drei Gruppen unterscheiden, funktionelle Hyperämie, Reizhyperämie und entzündliche Hyperämie. Eine Störung des Gleichgewichts wird beantwortet durch eine reichlichere Ernährung des betreffenden Bezirkes, welche die Störung ausgleicht. Ist auch der Mechanismus der Gefäßreaktionen in den drei Fällen der gleiche, und gelingt es uns, zwischen der normalen Funktion, der künstlichen Reizung und der Entzündung die Verbindung herzustellen? Bei der Hyperämie, welche die Arbeitsleistung eines Muskels oder einer Drüse begleitet, ist die Leistung des spezifisch tätigen Gewebes das primäre, wesentliche, so daß die Gefäßreaktion nur als Hilfsaktion erscheint. Bei der Hyperämie, die etwa durch eine mechanische Reizung entsteht, wird dagegen gewöhnlich nur die Wirkung auf Gefäßnerven und Gefäßmuskeln ins Auge gefaßt, ohne daß eine Beteiligung des Gewebes berücksichtigt wird. Bei der Entzündung, wo sich zwischen flüchtiger entzündlicher Röte und tiefgreifender, langdauernder Gewebsnekrose alle Übergänge vorfinden, ist, entsprechend der praktischen Wichtigkeit der Erscheinung, der Streit der Meinungen am lebhaftesten, da die einen die Erscheinungen an den Gefäßen, die anderen die Nervenwirkungen in den Vordergrund stellen und neuerdings wieder, in Anknüpfung an die alte *Virchowsche* Lehre, den Vorgängen im Gewebsparenchym besondere Aufmerksamkeit zugewandt wird. Es empfiehlt sich wohl, die drei Gruppen von Gefäßreaktionen zugleich zu beachten, um das Gesamtbild durch Vergleich bald von dieser, bald von jener Seite ergänzen zu können. Von ihnen sind die Fälle von künstlicher Reizhyperämie dem Experiment am leichtesten zugänglich und am übersichtlichsten.

Als ein Weg zur Kenntnis der Gefäßreaktionen hatte sich die Untersuchung der klinisch als „Dermographismus“, von mir als „lokale vaso-

<sup>1)</sup> Nach einem Vortrag auf der Naturforscherversammlung Leipzig 1922.

motorische Reaktion“ der Haut bezeichneten Erscheinungen erwiesen<sup>1)</sup>. (Der veränderte Name war nötig geworden, um der Erscheinung das Pathologische zu nehmen, das mit dem Worte Dermographismus verknüpft ist, und durch den Befund, daß andere Organe als die Haut in gleicher Weise reagieren; es kann nicht gut von einem Dermographismus der Leber, Niere oder des Pankreas gesprochen werden.) Durch Reizung der Haut sind Experimente über Gefäßreaktionen am Menschen möglich ohne tiefere Eingriffe und Störungen in einer der Beobachtung ohne weiteres zugänglichen Weise. Die folgende Arbeit soll die damals angeführten Beobachtungen durch einige weitere Beiträge ergänzen. Die hierbei aufzuwerfenden und zu entscheidenden Fragen waren einmal, welchen Anteil haben die Arterien und welchen die Capillaren an den Gefäßreaktionen? und es stellte sich heraus, daß die Capillaren mit ihrer selbständigen Fähigkeit, ihre Weite zu verändern, größeren Anteil haben, als man früher angenommen hatte. Die andere Frage war: Welchen Anteil haben die Nerven und welchen die Stoffwechselprodukte an den Gefäßreaktionen? Man wird die Frage nicht mehr so stellen, ob das eine oder das andere die Ursache sei. Denn obgleich es Autoren gibt, die, wie *Ricker*, Gefäßreaktionen und Entzündung fast ausschließlich auf vasomotorische Nerven zurückführen wollen, ist doch sowohl die Wirksamkeit vasomotorischer Nerven als die gefäßerweiternder Stoffwechselprodukte einwandfrei festgestellt. Aus den Arbeiten der letzten Zeit sei hier nur auf den Aufsatz von *Kauffmann* und *Winkel*<sup>2)</sup> über Entzündung und Nervensystem verwiesen, der die Bedeutung der Nervenversorgung an der Jodentzündung eines hypästhetischen Bezirks illustriert, auf die Untersuchungen von *Fleisch*<sup>3)</sup> und *Harris*<sup>4)</sup> über die gefäßerweiternde Wirkung von Kohlensäure und Milchsäure, auf die Beobachtungen von *Gessler*<sup>5)</sup> über den Sauerstoffverbrauch bei der lokalen vasomotorischen Reaktion, sowie auf die eigenartigen Befunde von *Krawkow*<sup>6)</sup> über das Gefäßverhalten isolierter überlebender Organe. Ohne den Nervenanteil verringern zu wollen, beschäftigt sich doch diese Arbeit in erster Linie mit dem Anteil der Stoffwechselprodukte an der vasomotorischen Reaktion. Denn da die Stoffwechselprodukte den tätigen, gereizten oder entzündeten Organen entstammen, gibt der vom Nerveneinfluß unabhängige Anteil der Gefäßreaktion umgekehrt wiederum einen Indicator für die noch vielseitigere Gewebs-

1) *U. Ebbecke*, Die lokale vasomotorische Reaktion der Haut und der inneren Organe. *Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol.* **169**, 1. 1917.

2) *Kauffmann* und *Winkel*, *Klin. Wochenschr.* **1**, 13. 1922.

3) *A. Fleisch*, *Zeitschr. f. allg. Physiol.* **19**, 269. 1921.

4) *D. I. Harris*, Active hyperaemia. *Proc. of the roy. Soc. of London B* **93**, 384. 1922.

5) *H. Gessler*, *Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol.* **91**, 366 und **92**, 273. 1922.

6) *P. Krawkow*, *Zeitschr. f. d. ges. exp. Med.* **27**, 127. 1922.

reaktion, was besonders für die Fälle von Vorteil ist, wo sich nicht wie beim Muskelgewebe die Veränderung des Funktions- und Stoffwechszustandes durch andere äußerlich sichtbare Zeichen verrät.

*Die L.V.R. des Nagelbetts.*

Die einfache Erscheinung, die hier als Beispiel einer Reizhyperämie beschrieben werden soll, ist folgende. Drückt man eine stumpfe Spitze, etwa des Federhalters, mit genügendem Druck auf einen Fingernagel, so ist unmittelbar nach dem Abheben der drückenden Spitze ein stark geröteter, scharf abgesetzter kreisförmiger Fleck am Nagelbett zu sehen, umgeben von einem weißlichen, sich unscharf in die Umgebung verlierenden Saum; die Reaktion ist schon nach wenigen Minuten verschwunden. Die Erscheinung ist gleichartig wie an den anderen Hautstellen, nur weit lebhafter, rascher und auffälliger. Vermutlich ist die größere Lebhaftigkeit der Reaktion dadurch bedingt, daß hier der Reiz eine sonst durch den Panzer des Nagels geschützte, selbst nicht verhornte Epidermis trifft. Hat man den Druck auf Handrücken oder Unterarm ausgeübt, so ist die gedrückte Hautstelle zunächst eingedellt und weißlich, erst allmählich gleicht sich die Vertiefung aus und erscheint an Stelle des blassen Fleckes ein rötlicher Kreis, der sich längere Zeit hält. Achtet man auf die Färbung der Matrix, die durch den verhornten Nagel durchscheint, so fällt zuweilen schon, ohne daß ein künstlicher Reiz voraufgegangen war, eine Ungleichmäßigkeit der Färbung auf, die sich hiernach leicht erklären läßt. Denn das bloße Aufdrücken der Fingerbeere gegen eine Unterlage, wie es bei jedem festen Zugreifen geschieht, genügt, um die Matrix gegen den Nagel zu pressen und das Blut aus einem halbmondförmigen Bezirk am vorderen Nagelbett herauszudrücken; hört der Druck auf, so erscheint eine tiefröte schmale Sichel proximal vom freien Nagelrand, die nach der Basis zu von einem breiteren weißlichen Bezirk begrenzt ist. Die Druckröte des Nagelbetts, die nebenbei die Angabe früherer Autoren widerlegt, daß der Dermographismus an der Hand fehle, eignet sich nun deswegen besonders zum Experimentieren, weil an ihr der Einfluß von Nervenversorgung und Blutversorgung sich leicht und deutlich zeigen läßt.

*Reizröte am anästhesierten Finger.*

Man kann einen Finger temporär von seinem Zusammenhang mit dem Zentralnervensystem isolieren, indem man ihn durch Leitungsanästhesie unempfindlich macht, wie es der Chirurg etwa bei Panaritiumoperationen tut. Zu diesem Zweck wird unter aseptischen Kautelen rechts und links von der Fingerbasis die Hohnadel in die Mittelhand eingestochen und eine reichliche Menge (gegen 10 ccm) Novocainlösung in die Tiefe injiziert; dann bringt innerhalb einiger Minuten die in die

Fingernerven hineindiffundierende Lösung die Anästhesie zustande. Wiederholt man nun den Druckversuch, so tritt die Reizröte des Nagelbetts nach der Anästhesie so gut wie vor der Anästhesie ein. Sie ist also von den sensibeln und von den vasomotorischen Nerven unabhängig, und es kann sich nur um eine periphere Regulierung der Gefäßweite handeln, wobei es zunächst dahingestellt bleibt, ob kurze Axonreflexe oder chemische Gewebsprodukte die Regulierung bewirken.

Zugleich kann der Versuch die Unabhängigkeit der Capillarweite von der Arterienweite zeigen. Hat die Versuchsperson bei Vornahme der kleinen Operation durch angespannten Gefäßtonus kühle Finger, so wird beim Eintreten der Anästhesie der gelähmte Finger deutlich wärmer als die anderen, ohne aber deswegen röter zu werden. Die Temperaturzunahme erklärt sich durch die lokale Ausschaltung des zentralnervösvermittelten Gefäßtonus und vermehrte arterielle Durchblutung; die Färbung aber hängt von Weite und Zahl der durchbluteten Capillaren ab, und diese ist trotz Arterienweiterung nicht verändert worden.

*Reizröte am anämisierten Finger.*

Über die Natur der peripheren Reizhyperämie gibt die Variation der Blutversorgung nähere Auskunft. Schiebt man, ähnlich wie bei der Gärtnersehen Blutdruckmessung, einen engen festen Gummiring über den Finger, so verdrängt der Ring das Blut aus dem Finger vor sich her und umschließt den Finger so fest, daß kein neues Blut eindringen kann. An dem so anämisierten und abgeschnürten Finger gibt der Druckversuch nach wie vor die lebhafteste lokale Rötung, die von der Leichenblässe des übrigen Fingers um so auffälliger absticht und nach längerem Bestehen der Abschnürung einen bläulichen Farbton hat. Wäre es bei normal durchblutetem Finger noch möglich, die stärkere Füllung der Capillaren aus einer Erweiterung der zuführenden Arterien zu erklären, so schließt dieser Befund, der dem 1914 erhobenen Befund an der überlebenden Kaninchenleber und ausgeschnittenen Kaninchenniere entspricht<sup>1)</sup>, eine solche Erklärung aus. Dadurch daß auch bei aufgehobenem Kreislauf die geringe Blutmenge infolge des noch vorhandenen, wenn auch verringerten Gefäßtonus unter einem gewissen Druck steht, weicht das Blut bei lokaler Capillarerweiterung an die Stelle des geringsten Drucks aus, wird „angesaugt“ und bleibt dort solange als die Druckdifferenz besteht. So gibt die Druckröte am Nagelbett des abgebundenen Fingers eine einfache deutliche Demonstration der aktiven lokalen Capillarerweiterung. Sie unterscheidet sich aber von der Reaktion am durchbluteten Finger in einem Punkte. Während bei erhaltenem Kreislauf die Reaktion innerhalb 1—3 Minuten abgelaufen ist, hält sie sich bei aufgehobenem Kreislauf etwa  $\frac{1}{4}$  Stunde und blaßt

<sup>1)</sup> Vortrag auf dem dtsh. Physiologentag 1914. Zentralbl. f. Physiol. 28, 725.

erst dann ganz allmählich, wohl infolge der auch an den anderen Gefäßen durch Anämie eintretenden Erweiterung, ab. Auch wenn der Druck auf das Nagelbett erst dann ausgeübt wird, wenn der Finger durch eine längerdauernde Abschnürung cyanotisch geworden war, tritt die Druckröte, wenn auch mit bläulicher Verfärbung, eben so deutlich auf. Die Capillaren „wehren sich“ also nicht, wie seinerzeit *Bier* meinte, gegen eindringendes venöses Blut. Diese Meinung haben auch *Rehberg* und *Carrier*<sup>1)</sup> neuerdings durch besondere Versuche widerlegt. Wird am abgeschnürten Finger in der Nähe eines kleinen roten Druckflecks am Nagelbett ein zweiter kräftiger Reizpunkt gesetzt, so kommt nun der zweite Fleck zum Vorschein, während der erste verschwindet. Das bedeutet natürlich nicht, daß sich nun die Capillaren des ersten Bezirks zusammengezogen haben, sondern daß die sich erweiternden Nachbargefäße das Blut aus ihnen herausgesaugt haben. Ein ähnlicher Grund liegt wohl vor, wenn nach dem Überschieben des anämisierenden Gummiringes noch einige bluthaltige Fleckchen an der Fingerhaut übrig geblieben sind, und diese nach einiger Zeit während der Abschnürung von selbst verschwinden, indem sich allmählich die in der Nachbarschaft und in der Tiefe gelegenen Gefäße erweitern, so daß auch in diesem Fall nicht eine während der Anämie eintretende Kontraktion angenommen zu werden braucht. Die längere Dauer der Reizröte am abgeschnürten Finger könnte man sich dadurch verursacht denken, daß sich der rote Fleck von der umgebenden Blässe deutlicher abhebt als am durchbluteten Finger. Führt man aber zunächst am abgeschnürten Finger die Reizröte herbei, läßt dann für zwei Minuten das Blut einströmen und schiebt wiederum den Gummiring über den Finger, so ist jetzt von dem roten Fleck nichts mehr zu sehen; er ist von der reaktiven Hyperämie sozusagen weggespült. Zusammen mit früher angeführten Gründen<sup>2)</sup> (scharfe Begrenzung, Abhängigkeit von der Temperatur, Sensibilisierung) spricht der Versuch gegen eine periphere Regulierung durch Axonreflexe. Für einen Axonreflex wäre nicht einzusehen, warum er bei ausgeschalteter Durchblutung länger dauert. So aber bedürfen die Capillaren der normalen Ernährung und der Wegschwemmung angehäufeter chemischer Substanzen, um ihren anfänglichen Tonus wiederzugewinnen.

Ein gleichzeitig anämisierter und anästhesierter Finger, der weder durch die Blutbahn noch durch die Nervenbahn mehr mit dem übrigen Körper in Zusammenhang steht und doch die Reizröte des Nagelbetts zeigt, entspricht in seinen Lebensbedingungen einem überlebenden amputierten oder Leichenfinger, was zu näherer Untersuchung auffordert:

1) *Rehberg* u. *Carrier*, Skand. Arch. f. Physiol. **42**, 250. 1922.

2) *U. Ebbecke*, Regulierung der Blutverteilung in den Capillaren. Naturwissenschaften **9**, 629. 1921.

*Lokales Reizödem durch punktförmige galvanische Reizung.*

Wie die Druckröte des Nagelbetts ein Beispiel für die Reizhyperämie gab, so dient für die folgende Stufe der Reaktion, die funktionelle Lymphorrhöe oder das entzündliche Ödem, als einfaches und charakteristisches Beispiel die Quaddelbildung durch galvanischen Strom. Daß bei galvanischer Durchströmung der Haut Quaddeln auftreten können, ist eine alte Erfahrung der Elektrotherapie, galt aber nur als unerwünschte und zu vermeidende Nebenerscheinung bei Anwendung zu starker Ströme und wurde als kataphoretische Flüssigkeitsansammlung physikalisch gedeutet. Nachdem sich eine vorhergehende Arbeit mit der elektrischen Hautreizung<sup>1)</sup> beschäftigt hatte, ist hier eine Versuchsanordnung gewählt, die als Elektroden unter Verzicht auf die Unpolarisierbarkeit spitze Stahlnadeln verwendet, ähnlich wie sie neuerdings *Trendelenburg, Rehn, Oppenheimer, Straub* zur Ableitung von Aktionsströmen und Elektrokardiogrammen benutzen. Es genügt eine gewöhnliche Stecknadel, die an einem Zuleitungsdraht angelötet, durch einen isolierenden Kork gesteckt und in ein schraubbares Stativ geklemmt wird. In einer nach Abschluß meiner Versuche erschienenen Arbeit verwendet *v. Frey*<sup>2)</sup> eine besonders zweckmäßige Form von Nadelelektroden. Die Versuchsperson nimmt eine große Metallhülse als indifferente Elektrode in die Hand oder taucht die Hand in ein Wassergefäß, dem durch ein großes Blech oder eine Kohlenplatte der Strom zugeleitet ist; auf eine Stelle des fixierten, mit der Beugeseite nach oben gerichteten Unterarms wird mittels Stativ die Nadel als differente Elektrode vorsichtig aufgesetzt; als Stromquelle dienen zwei Akkumulatorzellen von 4 Volt Spannung. Wird dann der schwache Strom, der mittels *Pohlscher* Wippe gewendet werden kann, geschlossen, so ist die Wirkung ganz verschieden, je nachdem die Nadel Anode oder Kathode ist. Im ersten Fall ist die am Mikroampèremeter gemessene Stromstärke äußerst gering, etwa  $4 - 8 \times 10^{-6}$  A, nimmt anfangs durch Polarisierung noch etwas ab und hält sich dann konstant, ohne daß die Versuchsperson etwas von der Durchströmung merkt. Ist aber die Nadel Kathode, so ist der Strom nur anfangs schwach und unmerklich, um dann, zuweilen nach einer Pause von einigen Sekunden, mit einer explosiven Plötzlichkeit zuzunehmen und innerhalb 15 Sekunden ein Maximum von  $70 - 100 \times 10^{-6}$  A zu erreichen, auf dem sich die Stromstärke hält. Dieses rasche Anwachsen des Stromes ist für die Versuchsperson von einem Jucken, Brennen und lebhaft stechendem Schmerz begleitet, der nach Erreichen des Maximums allmählich nachläßt. Hebt man nach 15 Sekunden dauerndem Stromfließen die Nadel-

<sup>1)</sup> *U. Ebbecke*, Über elektrische Hautreizung. *Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol.* **195**, 300. 1922.

<sup>2)</sup> *v. Frey*, *Zeitschr. f. Biol.* **76**, 1. 1922.

kathode von der Haut ab, so sieht man die winzige Austrittsstelle des Stroms ein wenig glatter als die Umgebung, vielleicht etwas glasig oder eine Spur bräunlich verfärbt; im Ganzen ist ihr kaum etwas anzusehen. Allmählich aber rötet sich die Stelle, und nach  $1\frac{1}{2}$ –2 Minuten fängt eine Quaddel an aufzuwachsen, die höher und breiter wird, bald 3–4 mm Durchmesser erreicht und von einem schmalen roten Saum umgeben ist, sodaß sie einem Insektenstich oder einer Brennesselquaddel zum Verwechseln ähnlich ist. Nach 1–2 Stunden ist die völlige Rückbildung bis zu einer kaum noch erkennbaren Rötung vollzogen.

An diesem typischen, bei den verschiedensten Versuchspersonen wiederkehrenden und leicht reproduzierbaren Verlauf, bei dem nur die zur Erzielung der Kathodenwirkung nötige Spannung individuell etwas schwankt, sollen nun einige Punkte näher ins Auge gefaßt werden.

Bei der Analyse der beschriebenen Erscheinung fällt zunächst der deutliche Unterschied von Anoden- und Kathodenwirkung auf. Bei Benutzung der punktförmigen Spitzenelektrode ist die Kathodenwirkung, — Anwachsen der Stromstärke und Abnahme des Widerstands bei unveränderter Spannung — viel stärker als bei Benutzung einer Flächenelektrode; eine widerstandherabsetzende Anodenwirkung aber ist hier schwach oder fehlt. Bei der Punktelektrode ist der kathodische Widerstand etwa ein Zehntel, bei der Flächenelektrode etwa die Hälfte des anodischen Widerstands. Bei gleicher Spannung ist die Stromstärke mehrfach größer, wenn eine Punktkathode als wenn eine Flächenelektrode der Haut aufliegt, während doch sonst die Regel gilt, daß bei

gleicher Spannung die Stromstärke mit der Zunahme der Elektrodenfläche wächst. Die Erklärung hierfür gibt das Verhalten der Stromdichte, die durch nebenstehendes Schema veranschaulicht sei. Unmittelbar unter der Punktelektrode ist die Stromdichte sehr groß, die Wirkung ist auf die oberflächlichsten Schichten der Haut konzentriert; nach der Tiefe hin nimmt aber die Wirkung sehr rasch ab, da die Stromlinien sich sogleich nach allen Seiten ausbreiten und verteilen. Unter einer kreisförmigen Flächenelektrode splittert sich das säulenförmige Stromlinienbündel beim Eindringen in die Haut zwar auch an seinen Rändern sogleich auf, bleibt aber in seiner Mitte noch eine Strecke weit mit einigermaßen parallelen Stromlinien eng zusammengehalten, bevor es sich auch dort aufsplittert. Da nun überall dort, wo der Strom in eine Zelle eintritt oder aus ihr austritt, physiologische Anoden und Kathoden liegen, so ist unter einer physikalischen Anode von flächenhafter Ausbreitung die Stromdichte an den physio-

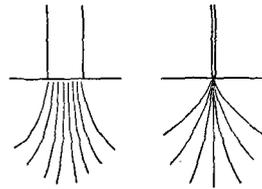


Abb. 1. Schematische Darstellung von Stromfäden und Stromdichte unter einer Flächenelektrode und einer Spitzenelektrode.

logischen Kathoden verhältnismäßig groß und wirksam, während unter einer Punktanode die physiologischen Kathoden gegenüber den physiologischen Anoden zurücktreten. Mit anderen Worten, es kommt bei Benutzung der Punktelektrode die polare Wirkung des Stromes auf die Haut isolierter und reiner für sich zum Vorschein, als bei Benutzung von Flächenelektroden. (Natürlich liegen die Verhältnisse anders, wenn, wie bei elektrischer Reizung menschlicher Muskeln und Nerven, eine gewisse Tiefenwirkung erfordert wird.) Wenn es zunächst den Anschein hatte, daß die widerstandsherabsetzende Reizwirkung des elektrischen Stroms in Abweichung von der *Pflügerschen* Regel sowohl an der Anode wie an der Kathode stattfände, so ist nunmehr die Angabe dahin zu berichtigen, daß dieses Verhalten an der Haut durch die Wirksamkeit physiologischer Kathoden bedingt, und, wie sich bei Benutzung der Punktelektrode herausstellt, *die Widerstandsherabsetzung eine reine Kathodenwirkung* ist.

Die Gegensätzlichkeit der Anodenwirkung läßt sich noch auf andere Weise demonstrieren. Verwendet man statt der Nadeln unpolarisierbare Flüssigkeitselektroden (Thonelektroden, eintauchend in eine weitere mit Kochsalzlösung gefüllte Röhre), bei denen die der Haut aufliegende Glasröhre zu einer Spitze von 2 mm Durchmesser ausgezogen ist, so ist der Erfolg im wesentlichen der gleiche wie bei den Nadelelektroden, nur daß das Verhältnis der anodischen zur kathodischen Stromstärke kleiner ist, etwa 1:5 gegenüber 1:10, und das Anwachsen des Stroms und das Erreichen eines konstanten Niveaus langsamer geschieht. Hierbei wird nun das nach Aufhören der Kathodenwirkung sich allmählich vollziehende Wiederanwachsen des Hautwiderstandes durch anodische Durchströmung beschleunigt. So gab beispielsweise in einem Fall die anodische Durchströmung mit 15 Volt einen Strom von 40, die kathodische einen Strom von 200 Mikroampere (= 0,2 Milliampere). Nach 1 Minute Stromunterbrechung ließ dieselbe Hautstelle unter der Kathode einen Strom von 150 Mikroampere durch; nach Erreichen von 200 wurde der Strom gewendet und fiel nun in einer Minute bis auf 70. Zugleich zeigt dieser Versuch mit den unpolarisierbaren, spitz ausgezogenen Flüssigkeitselektroden, daß die Verschiedenheit der Anoden- und Kathodenwirkung nicht etwa durch die Polarisierbarkeit der Nadelelektroden vorgetäuscht wird.

Außer der polaren Gegensätzlichkeit der Stromwirkung läßt sich auch der Ort der Widerstandsherabsetzung mit Hilfe der Nadelelektroden sehr leicht demonstrieren. Schon die Überlegung, daß die Stromdichte unter der Punktelektrode nur an den oberflächlichsten Hautschichten groß genug ist, weist auf die Epidermis. Sticht man nun die Nadel durch eine nur ganz dünne Hautschicht des Arms intrakutan ein, so ist sofort der Widerstand klein, und es macht für die Stromstärke

keinen Unterschied mehr aus, ob die differente Nadelelektrode Anode oder Kathode ist. Werden für beide Elektroden Nadeln genommen, so ist bei 2 Volt Spannung und aufliegender Nadel der Strom minimal, bei eingestochenen Nadeln über 0,1 M.A., ganz wie wenn die Nadeln in physiologische Kochsalzlösung tauchen. Infolge Polarisierung der Nadelspitzen sinkt der Strom nach dem Schließen rasch ab und hinterläßt beim Öffnen einen kräftigen Polarisationsstrom. Der Körper verhält sich hierbei gegenüber dem konstanten Strom nach Ausschaltung der Epidermis wie ein gewöhnlicher Elektrolyt. Also haben sowohl der große Widerstand als die durch Kathodenwirkung eintretende Widerstandsherabsetzung ihren Sitz in der Epidermis. Der Versuch gibt eine einfache Bestätigung dessen, was in der Arbeit über die lokale galvanische Reaktion der Haut<sup>1)</sup> ausgeführt wurde.

Wie dort gezeigt, beruht die Kathodenwirkung auf die Epidermis auf einer Permeabilitätssteigerung der Epithelzellen. Dafür gibt auch die hier verwendete Methodik weitere Anhaltspunkte, indem sie die früher zur Erklärung angenommenen Änderungen der Blutversorgung oder der Hautdurchfeuchtung auszuschließen gestattet. Denn da die Widerstandsherabsetzung hier mit großer Plötzlichkeit innerhalb weniger Sekunden zustandekommt, können die erst nachträglich einsetzende Rötung oder Quaddelbildung nicht ihre Ursache sein, und ebenso ist durch die Länge der Zeit, die zwischen dem Aufhören der Durchströmung und dem Beginn der Quaddelbildung vergeht, ausgeschlossen, daß die Quaddel durch Kataphorese entstanden sei. Zugleich ist die Schnelligkeit, mit der die Membranänderung und Durchlässigkeitssteigerung einsetzt, bemerkenswert, da sie ganz dem Verlauf der elektromotorischen Reizreaktionen, den von *Waller* untersuchten „Flammströmen“ der Epidermis, entspricht. So wie Muskel und Nerv auf einen Reiz mit einer physiologischen Schwankung reagieren, die sich unter anderem im Auftreten von Aktionsströmen und Durchlässigkeitssteigerungen äußern, so treten auch an der Haut — und ebenso an Pflanzenzellen<sup>2)</sup> — Zellströme und Änderungen des elektrischen Widerstands auf, die beide ein Ausdruck der Membranänderungen sind.

Bezeichnenderweise gelingt der Versuch mit der Punktkathode nicht an der Haut der Handinnenfläche. Es kommt unter sonst gleichen Bedingungen weder zur Widerstandsherabsetzung noch zur Quaddelbildung, und der Widerstand der Handinnenfläche, der bei Verwendung von Flächenelektroden für kleine Spannungen geringer ist als an der Haut des Unterarms, ist bei Verwendung von Punktelektroden größer. Der negative Befund erklärt sich aus dem Vorhergehenden unter Be-

<sup>1)</sup> *Ebbecke*, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **190**, 230. 1921.

<sup>2)</sup> *Ebbecke* und *Hecht*, Über elektrisch gemessene Membranänderungen an Pflanzen. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **198**, 1923.

rücksichtigung des Umstands, daß die Leitfähigkeit der Handinnenfläche größtenteils auf dem Vorhandensein von „Nebenschließungen“ in Gestalt der Schweißdrüsenkanälchen beruht, während die dick verhornte Epidermis für den elektrischen Strom weniger zugänglich und vielleicht auch weniger empfindlich ist. Zugleich widerlegt der negative Befund die Möglichkeit, daß die elektrische Widerstandsherabsetzung durch kataphoretische Hautdurchtränkung zustande käme.

Die Analyse des beschriebenen Versuchs ergibt somit als erste Wirkung des Kathodenreizes eine Zellreizung oder Gewebsreizung, die sich in einer Herabsetzung des elektrischen Widerstands bemerkbar macht. Als zweite, erst später einsetzende Wirkung zeigt sich die Änderung der Gefäßweite und die Entstehung eines lokalen Ödems, und es fragt sich, welche Beziehungen zwischen diesen Erscheinungen bestehen. Die Frage, wie weit bei der Entstehung des Ödems Nerven, Reflexe oder Axonreflexe beteiligt sind, läßt sich durch Versuche mit Lokalanästhesie entscheiden. Anästhesiert man einen Hautbezirk durch Infiltrationsanästhesie oder auch durch elektrische Einführung von Cocain (3 Minuten langes Durchströmen mit 1 M.A. und einer mit 1 proz. Cocainlösung gefüllten Flüssigkeitselektrode als Anode) und nimmt dann die Kathodenreizung vor, so bleibt nun der die Quaddel sonst umgebende rote Hof aus, die Quaddel selbst aber kommt ungehindert zustande. Auch nach Einwirkung von Chloroform auf die Haut bleibt die punktförmige Kathodenreizung nach wie vor wirksam. Der rote Hof, der die Quaddel umgibt und durch Cocain ausgeschaltet wird, ist ein Reflexerythem, das durch Reizung von Schmerznerve entsteht, die lokale Rötung und Quaddelbildung dagegen kommt auch ohne Mitwirkung von Nerven oder Axonreflexen zustande. Wenn nach *Bruce* an der Bindehaut des Kaninchens die Ausschaltung der Axonreflexe die Ausbildung der Entzündung (Senfölechemosis) verhindert, so ist, wie hieraus hervorgeht, die Erfahrung auf andere Organe und auf den Menschen nicht ohne weiteres übertragbar. Nach Ausschluß der Gefäßnerven könnte das lokale Ödem entweder die Folge einer direkten elektrischen Gefäßreizung oder die Folge der Epidermisreizung sein. Die erste Möglichkeit ließe unerklärt, warum der elektrische Reiz, der sonst contractile Elemente zur Kontraktion zu bringen pflegt, hier eine Erschlaffung hervorruft. Für die zweite Möglichkeit spricht schon die lange Zwischenzeit, die zwischen der Reizung und der Entstehung der Quaddel eingeschoben ist.

Diese lange Latenz wird durch einen anderen Versuch noch auffälliger, der hier kurz mitgeteilt sei. Schickt man unter Verwendung zweier mit Kochsalzlösung gefüllter Flüssigkeitselektroden von 1 cm Durchmesser einen Strom von  $1-1\frac{1}{2}$  M.A. drei Minuten lang durch die Haut des Unterarms, wobei durch anfangs rascheres, später lang-

sameres Herabsetzen der Spannung der sonst zunehmende Strom auf gleicher Stärke gehalten wird, so beschränkt sich der Erfolg gewöhnlich auf eine mäßige, bald vorübergehende Rötung. Wird aber statt der Kochsalzlösung 7—10 proz., ungefähr isotonische Rohrzuckerlösung in die Glasröhren gefüllt, wobei die Zuckerlösung durch geringe Beimengungen etwas leitend ist, so ist zwar bei und nach der Durchströmung nichts besonderes zu bemerken, nach längerer Zeit jedoch, wenn eine Wirkung schon nicht mehr erwartet wird, 4—5 Minuten nach der Durchströmung stellt sich, während die Kathodenstelle unverändert bleibt, an der Anodenstelle der Haut unter zunehmender Rötung ein mehrere Minuten dauerndes leichtes Jucken und Brennen, ähnlich wie von einem Brennesselstich ein. Zugleich wachsen ganz langsam ein oder zwei, dann einige, dann viele kleine Quaddelhöckerchen innerhalb der durchströmten Hautstelle hervor, die bei seitlich auffallendem Licht infolge der Licht-Schatten-Unterschiede am deutlichsten zu sehen sind und, an Größe und Breite zunehmend, schließlich teilweise miteinander zusammenfließen können. Auch in die Umgebung erstreckt sich eine leichte Röte. Die urticarielle Erhebung ist nicht sehr hoch, aber hart, wie knorpelig, und hat eine weißlichrötliche Färbung. Strafft man die Haut durch seitliches Ziehen an, so behält die normale Haut ihre gewöhnliche Farbe, die behandelte Hautfläche aber wird ganz weiß durch Auspressen des Blutes. Das zeigt an, daß der ödematös erhöhte Gewebsdruck nur noch einer kleinen weiteren Erhöhung durch das Straffziehen der Haut bedarf, um den capillaren Blutdruck zu überwiegen. Die Quaddel verliert sich nach 1—2 Stunden und hinterläßt eine langdauernde Röte.

Ebenso wie Rohrzuckerlösung wirkt Traubenzuckerlösung. Wird aber in der Trauben- oder Rohrzuckerlösung Kochsalz aufgelöst, so macht der Zusatz die Lösung unwirksam, entgiftet sie gleichsam. Das Verhalten erinnert an die bekannten Befunde von *Overton* über die Rohrzuckerwirkung am Muskel und an die neuen Untersuchungen von *Embsen*, *Adler*<sup>1)</sup> und *Vogel*<sup>2)</sup>, die mit Hilfe der Phosphorsäurebestimmung die Rohrzuckerwirkung auf eine Auflockerung und vermehrte Durchlässigkeit von Zellmembranen oder Grenzschichten zurückführten. Der Befund entspricht einer Angabe von *Skramlik*<sup>3)</sup>, der in einer Arbeit über Geschmacksreize und Zungenkreislauf feststellte, daß lokal applizierte 20—40 proz. Traubenzuckerlösung die Capillaren an Zunge und Magendarm des Frosches erweitert. Für unseren Zusammenhang ist am wichtigsten die Tatsache, daß der elektrophoretisch in die Haut eingeführte Rohrzucker eine Wirkung ausübt, die sich erst nach mehreren

1) *Embsen* und *Adler*, Zeitschr. f. physiol. Chem. **118**, 1. 1922.

2) *H. Vogel*, Ebenda S. 50.

3) *E. v. Skramlik*, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **12**, 50. 1921.

Minuten in der Gefäßwirkung äußert. Denn hier wird man die Latenz kaum anders deuten wollen, als daß man zwischen der ersten Einwirkung und dem Gefäßerfolg ein Zwischenglied, eben die Gewebsreizung oder Gewebsschädigung einschiebt. Wenn die Permeabilitätssteigerung etwas mit der Gefäßweiterung zu tun hat, so ist anzunehmen, daß auch die Narkotica, die zwar nicht in den kleinsten, sicher aber in stärkeren Konzentrationen die Durchlässigkeit vermehren, eine ähnliche Wirkung ausüben. In der Tat ist durch *Krogh*<sup>1)</sup> festgestellt, daß *Urethan* (25%), und durch *Jakob*<sup>2)</sup>, daß Veronalnatrium, auf Schwimmhaut oder Zunge eines Frosches gepinselt, starke Capillarerweiterung hervorruft. An der menschlichen Haut wirkt das Chloroform, mittels eines übergestülpten Gläschens auf eine Hautstelle des Unterarms gebracht und am Verdunsten gehindert, zunächst auf die sensiblen Nerven und erzeugt eine schmerzhaft, ausgebreitete, rein reflektorische Röte (arterielle Hyperämie). Läßt man es aber etwa 10 Minuten lang einwirken, so entwickelt sich unter Umständen eine starke Quaddel, freilich zugleich mit einer zu Verschorfung führenden und erst in mehreren Tagen abheilenden Hautschädigung.

Wenn wir die zwischen der mechanischen, chemischen oder elektrischen Reizung und dem Gefäßerfolg eingeschobene Gewebsreizung, in unserem Fall die Epidermisreizung, näher zu beurteilen versuchen, so ist von großem Vorteil, daß uns neben den objektiven Symptomen der Widerstandsänderung und Gefäßwirkung als ein drittes, subjektives Symptom die begleitenden Empfindungen von Jucken, Brennen, Stechen oder Schmerz zur Verfügung stehen, die, wie schon die Arbeit über elektrische Hautreizung zeigte, auf dieselbe Ursache der Epidermisreizung zurückgehen, und ist es besonders wichtig, daß *von Frey*, der schon seit längerer Zeit die Auffassung von der Auslösung des Schmerzes durch Zerfallsprodukte der Gewebe vertritt<sup>3)</sup>, hierfür kürzlich neue deutliche Belege erbracht hat<sup>4)</sup>. *von Frey*, dem es darauf ankam, zu zeigen, daß es spezifische Schmerznerve gibt, die nichts mit einer Berührungs- oder Druckempfindung zu tun haben, fand außer den chemischen Reizen (auf die Haut gebrachte Tröpfchen von Eisessig oder Ameisensäure) auch punktförmige, ganz oberflächlich wirkende mechanische und faradische Reize (Aufsetzen einer Stachelborste, Verwendung einer Nadelelektrode zur faradischen Reizung), die unter Umständen ganz ohne Berührungs- und Druckempfindung zu lokalen Schmerzempfindungen („heller Epidermisschmerz“) oder ihren geringeren

<sup>1)</sup> *A. Krogh*, Journ. of physiol. **53**, 399. 1919.

<sup>2)</sup> *W. Jakob*, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **86**, 49. 1920.

<sup>3)</sup> *v. Frey*, Sitzungsber. d. Ges. d. Wiss. Leipzig **46**, 290. 1894. Vgl. Vorlesung über Physiol., Kapitel Schmerzempfindung 1919.

<sup>4)</sup> *v. Frey*, Versuche über schmerzeregende Reize. Zeitschr. f. Biol. **76**, 1. 1922.

Graden, den Juckempfindungen, führen, wobei das Auftreten der Empfindungen zugleich eine Herabsetzung des elektrischen Widerstands anzeigt. Der Befund steht somit in bester Übereinstimmung mit dem Befund, der, mit anderer Fragestellung und Methode, unter Verwendung galvanischer Flächenreizung und Flüssigkeitselektroden gewonnen war. In beiden Fällen zeichnen sich die Empfindungen durch eine, bei schwelennahen Reizen unter Umständen viele Sekunden betragende, Verspätung des Auftretens und eine die Reizung überdauernde Nachwirkung aus. Wie von Frey ausführlich darlegt, beruht diese zeitliche Inkongruenz nicht auf einer Summation von Erregungen im Rückenmark oder anderen nervösen Zentren sondern auf einem Auslösungsvorgang, der in der Peripherie zwischen Reiz und Erregung eingeschoben ist, indem wahrscheinlich erst „Produkte des gestörten oder abwegigen Stoffwechsels“ eine genügende Konzentration erreichen müssen, um die intraepithelialen Endigungen der Schmerznerve zu reizen.

Da so die Analyse der Schmerzempfindung auf zwei verschiedenen Wegen zu derselben Folgerung führt wie die Analyse der Gefäßreaktion, so liegt es nahe, sich vorzustellen, daß es dieselben oder ähnliche Stoffe sind, die, von den gereizten Epithelien gebildet, im einen Fall, zu den Nervenendigungen gelangend, die Schmerznerve reizen, im anderen Fall, zur Cutis hin diffundierend, die Capillaren und kleinsten Gefäße erweitern und durch ihre Konzentration, einen größeren osmotischen Druck ausübend, eine Flüssigkeitsansammlung ins Gewebe hineinziehen.

Auf Grund dieser Vorstellung sei versucht, ein Gesamtbild von dem Verlauf der Ereignisse bei einer Gewebsreizung zu entwerfen. Als Erfolg der verschiedensten, mechanischen, chemischen oder elektrischen Reizarten und auch bei der normalen Funktion tritt eine Auflockerung der Zellmembranen, eine Permeabilitätssteigerung von Grenzschichten ein. Sie äußert sich je nach der angewandten Beobachtungsmethode elektrisch im Auftreten eines Aktionsstromes oder Flammstroms oder in einer Abnahme des Gleichstromwiderstands, beides ein Zeichen dafür, daß eine den Ausgleich entgegengesetzt geladener Ionen verhindernde Zellschranke beseitigt ist. Bei contractilen Organen und Zellen können sich daran Bewegungserscheinungen anschließen. Aber auch dann, wenn wir den Zellen die Erregung nicht unmittelbar ansehen können, kommt es zugleich mit der den Austritt und Eintritt von Stoffen erleichternden Durchlässigkeitsänderung, die auch die Wirksamkeit intracellulär eingeschlossener Fermente begünstigt, zu einer Stoffwechselsteigerung, die bald durch den vermehrten Sauerstoffverbrauch und vermehrte Kohlensäurebildung, bald durch Konzentrationszunahme und Gefrierpunktserniedrigung oder durch Aciditätszunahme

der Gewebssäfte (*Schade*) nachweisbar wird. Infolge der Durchlässigkeitsvermehrung treten Stoffe des Zellinnern in der Umgebung der Zellen auf, die sich entweder wie bei der *Embdenschen* Phosphorsäureprobe chemisch nachweisen lassen oder sich durch ihre physiologische Wirkung auf die Umgebung verraten. Solche Wirkung kann sich auf benachbarte gleichartige Zellen oder auf Nerven erstrecken und betrifft andererseits die Zellen der Capillarwände, wobei die Folgen als Erweiterung des Capillarlumens, Vermehrung der Zahl durchbluteter Capillaren, Änderung von Druck und Strömungsgeschwindigkeit und bei höheren Graden als Austritt von Flüssigkeit aus der Blutbahn in die Gewebsspalten mikroskopisch und makroskopisch bemerkbar werden. Ist die Konzentration stark genug, oder treten bei tiefergreifender Zellschädigung wirksamere Zerfallsprodukte auf, so wirken diese Stoffe chemotaktisch anziehend auf Leukocyten. So kommt, im Sinne des *Pflügerschen* teleologischen Grundgesetzes, wonach infolge der organischen Selbstregulierung „die Ursache des Bedürfnisses zugleich die Ursache für die Befriedigung des Bedürfnisses“ ist, eine vermehrte Ernährung des vermehrt verbrauchenden tätigen, gereizten oder entzündeten Gewebes zustande, beispielsweise die capillare Hyperämie eines Muskels, der Arbeit leistet oder massiert wird (*Krogh*), und kommt es zu einer Verdünnung und Wegschwemmung ausgeschiedener Stoffwechselprodukte. Vielleicht auch geben derartige Stoffwechselprodukte und Eiweißzerfallsprodukte weiterhin einen Anstoß zu Wachstum (Aktivitätshypertrophie) und Zellteilung (entzündliche Wucherung, reparative oder regenerative Entzündung) nach Art von „Wundhormonen“. In diese primitive örtliche Regulierung greifen die Nerven modifizierend ein und setzen die Teile untereinander und mit dem Ganzen in geordnete Beziehung.

Schon verschiedentlich bei Gelegenheiten, wo ich die Auffassung von der primären Gewebswirkung und sekundären Gefäßwirkung vertrat, ist mir die Frage vorgelegt, warum es denn so wichtig sein sollte, den Umweg über die Gewebsreizung einzuschlagen, statt sich mit der einfacheren Annahme einer direkten Gefäßwirkung zu begnügen. Die Antwort ist wohl die, daß es nur auf diesem Wege möglich ist, zu einem zusammenhängenden Verständnis der innerlich verwandten Erscheinungen von funktioneller Hyperämie, Reizhyperämie und entzündlicher Hyperämie zu gelangen, die freilich meist stückweise unter die Lupe genommen werden. Sicherlich gibt es unter den chemischen Agentien manche, die vorwiegend eine direkte Capillarwirkung entfalten und so als Capillargifte wirken. Als ihr Hauptvertreter erscheint nach den neuen *Daleschen* Untersuchungen das Histamin, das den normalerweise vom Gewebe gebildeten capillarerweiternden Stoffen nahezu kommen scheint. Aber selbst für die chemischen Agentien erweist es

sich in vielen Fällen von Vorteil, an die Gewebsreizung zu denken. So finden *Läwen* und *Dittler*<sup>1)</sup> bei ihren Durchspülungsversuchen an Kaninchenohr, Froschschenkeln und Kaninchenhinterbeinen, daß die Bakterientoxine entgegengesetzt wirken, je nachdem sie von außen oder von innen an die Gefäße gebracht werden; extravasal machen sie Hyperämie, endovasal Verminderung der Ausflußmenge. Eine Erklärung der zunächst unverständlichen Erscheinung ergibt sich ohne weiteres, wenn wir berücksichtigen, daß einmal die Durchspülungsversuche nur die Summe der Veränderungen von Arterien, Capillaren und Venen anzeigen und Arterien und Capillaren sich sehr wohl entgegengesetzt verhalten können, und zweitens, daß die Bedingungen bei intravasaler und extravasaler Applikation durchaus verschieden sind, indem nur im ersten Falle die Bakterientoxine rein für sich auf die Gefäße wirken, im zweiten Falle aber die Wirkung durch die aus den toxisch geschädigten Zellen stammenden Stoffwechselprodukte vermittelt wird. Diese Überlegung gilt allgemein, denn auch Stoffe, die in ihrer direkten Gefäßwirkung so gut bekannt sind wie die Säuren, haben unter Umständen sekundären Einfluß. So wirkt beispielsweise bei Durchspülungen die Milchsäure, selbst ein Stoffwechselprodukt, nur in bestimmten Konzentrationen gefäßerweiternd, in allen größeren Konzentrationen verengend, während jede Säure, in beliebiger Konzentration ins Gewebe gebracht, stark hyperämisiert. Sicherlich wirkt dabei die Säure erst sekundär. Ähnlich ist es mit der Wirkung der Temperatur; denn obwohl unphysiologisch hohe Temperaturen glatte Muskeln und allgemein contractile Elemente zur Kontraktion bringen, tritt doch beim Eintauchen eines Armes oder eines Kaninchenohrs in heißes Wasser in allen Fällen eine capillare Hyperämie auf, unter Umständen freilich zugleich mit einer arteriellen Kontraktion. Da nun die Säuren immer eine primäre Gewebswirkung haben, hindert uns das daran, in der Wasserstoffionenkonzentration des Gewebssaftes, deren Bedeutung unlängst wieder die Versuche von *Fleisch*<sup>2)</sup> dargelegt haben, den allein maßgebenden Faktor für die Gefäßregulierung zu sehen, und veranlaßt uns, den Eiweißspaltprodukten besondere Aufmerksamkeit zuzuwenden. Derselbe Grund verhindert auch die von *Heubner*<sup>3)</sup> vorgeschlagene scharfe Trennung von entzündlichen Giften und Capillargiften, da es oft nur auf die Konzentration ankommt, ob ein und dasselbe Agens eine scheinbar reine Capillarwirkung oder zugleich eine auffällig sichtbare Gewebswirkung oder Stoffwechselwirkung ausübt. Der Schmerz kann dabei nicht das entscheidende Kri-

<sup>1)</sup> *Läwen* und *Dittler*: Experimentelle Beiträge zur Kenntnis der Wirkung der Bakterientoxine auf die Gefäßwand. Zeitschr. f. d. ges. Med. **1**, 3. 1913.

<sup>2)</sup> *Fleisch*, Zeitschr. f. allg. Physiol. **19**, 269. 1921.

<sup>3)</sup> *Heubner*, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **56**, 370. 1907.

terium bilden, da es, wie etwa bei der Lichtwirkung, mechanischen und galvanischen Reizung, nur von der Reizstärke abhängt, ob eine deutliche, schmerzhaftige Dermatitis oder eine flüchtige, ganz schmerzlose Hyperämie zustande kommt; die Schwellenkonzentration liegt für die Capillaren niedriger als für die Schmerznerven. Auch das typische Capillargift Histamin macht bei seiner elektrophoretischen Einführung in die Haut lebhaftes Jucken und bei intracutaner Impfung scharfen Schmerz.

Um den Nutzen der hier vertretenen Anschauung von der Abhängigkeit der Gefäßreaktion von der Gewebsreaktion durch ihre Anwendung auf praktisch wichtige Fälle zu veranschaulichen, seien zum Schluß einige Beispiele angeführt.

Betrachten wir die von *Finsen* in die Therapie eingeführte Wirkung des Lichts, der chemisch aktiven Strahlen, so ist beim Lichterythem die Zeit, die zwischen der Einwirkung und dem Auftreten des sichtbaren Erfolgs vergeht, noch beträchtlich größer (mehrere Stunden) als bei der Wirkung der Rohrzuckeranode und ähnlich wie bei der Wirkung des als Kampfgas verwendeten Diphenylarsinchlorids<sup>1)</sup>. Wollte man dabei das Licht nur als ein gefäßerweiterndes Agens auffassen, so würde diese isolierte Betrachtungsweise dem Verständnis wenig förderlich sein. Abschilferung und Pigmentierung der Epidermis und noch früher histologisch die parenchymatöse Schwellung und Trübung der Epithelzellen (*Möller*) zeigen die Beteiligung der in erster Linie von den Strahlen getroffenen Epidermis. Doch ist hier das Verhältnis der in engem Konnex stehenden Gewebs- und Gefäßwirkung dasselbe wie bei der galvanischen und auch der mechanischen Reizung. Wenn der von der Rohrzuckeranode als Nachwirkung hinterlassene rote Kreis nach mehreren Stunden oder ein bis zwei Tagen wieder völlig verschwunden ist, so zeigt sich die Überempfindlichkeit der behandelten Stelle darin, daß ein Reiben der ganzen Armgegend den früheren Kreis deutlich in lebhafterer Röte vortreten läßt. Dasselbe ist an einer bestrahlten Hautstelle nach völligem Abblässen der Rötung und Pigmentierung der Fall und entspricht der hier histologisch nachgewiesenen, die Bestrahlung lange überdauernden gesteigerten Proliferations-tätigkeit der Zellen in der Epidermis<sup>2)</sup>. Sehen wir nun die Epidermis, in welcher ja auch die stärkste Absorption der Lichtstrahlen stattfindet, als die Stelle der primären Lichtwirkung an, so liegt darin zugleich eine Erklärungsmöglichkeit für die Heilwirkung der Bestrahlung. Den Sinn einer allgemeinen Höhensonnenbehandlung werden wir nicht mehr darin sehen, daß sie durch Gefäßerweiterung den Blutdruck herabsetzt, sondern darin, daß, wie das Erythem anzeigt, auf der ganzen Ober-

<sup>1)</sup> *F. Flury*, Zeitschr. f. exp. Med. **13**, 523. 1921.

<sup>2)</sup> Vgl. *A. Jesionek*, Lichtbiologie. Braunschweig 1910.

fläche eine vermehrte Ausscheidung von Stoffwechselprodukten der Epidermis stattfindet, die bei der Ausdehnung und dem Gesamtgewicht des Hautorgans eine beträchtliche Menge erreichen und, nach Art einer „Proteinkörpertherapie“, den allgemeinen Stoffwechsel beeinflussen. Nach den praktischen Erfahrungen über die Erfolge der Strahlenbehandlung ist es kaum zweifelhaft, daß nur die letztere Ansicht für die Erklärung in Betracht kommt. So legt die fast spezifische Heilwirkung der Sonnenbestrahlung auf Rachitis, bei der eine direkte Wirkung der Lichtstrahlen auf die Knochen physikalisch unmöglich ist, den Gedanken nahe, daß die Haut auf das Licht mit der Bildung und Ausscheidung von Stoffwechselprodukten reagiert, die, hormon- oder vitaminartig wirkend, die rachitische Stoffwechselstörung günstig beeinflussen. Bei der Verwandtschaft des mechanischen Erythems mit dem solaren Erythem, ist zu vermuten, daß auch die Wirkung einer allgemeinen ausgedehnten Massage für den Gesamtorganismus ähnlich sein wird.

Eine häufige praktische Verwendung erfahren die Hautgefäßreaktionen bei den Cutanproben nach *Pirquet, Moro* u. a., die für allerlei Infektionskrankheiten eine diagnostische Bedeutung haben und bei denen eine spezifische mit einer unspezifischen Wirkung zusammengeht. Obgleich schon der Name und die intracutane Art der Einführung auf die Beteiligung des Hautgewebes hindeuten, wird doch häufig von einer Überempfindlichkeit der Gefäße gesprochen oder gesagt, daß die Reaktion auf einer vermehrten Durchlässigkeit der Gefäße beruhe oder die Injektion eine Permeabilitätssteigerung der Gefäßwand bewirke. Bei einer solchen Erklärung bleiben viele Einzelheiten der Cutanproben unverständlich. So ist bekannt, daß kachektische Kranke anergisch sein können. Von den während und nach dem Krieg nach der Schweiz geschickten tuberkulösen Kindern hatten überraschend viele einen negativen Pirquet; bei schwer unterernährten Kindern trat gleichzeitig mit der Gewichtszunahme die Reaktion wieder auf oder verstärkte sich (*Bloch*). Bei schwerer Kachexie fehlt aber auch die unspezifische lokale vasomotorische Reaktion. Daß in marantischen oder kachektischen Zuständen die Capillaren mit stärkerem Tonus gegen Schädigungen widerstandsfähiger sein sollten, ist schwer einzusehen. Dagegen ist es vom Standpunkt der Gewebsreizung nur natürlich, daß Gewebe mit stark herabgesetzten Stoffwechselliveau auf einen Reiz nur mit einer geringeren Ausscheidung von Stoffwechselprodukten reagieren, ähnlich wie etwa Organe mit innerer Sekretion von schlecht ernährten Tieren eine geringere Ausbeute an wirksamer Substanz geben als von kräftigen Individuen. Gegenüber der Anergie erscheint die Sensibilisierung nach unseren Versuchen als ein Fall von Erregbarkeitssteigerung und Reizsummation, wie sie von anderen erregbaren Gebilden bekannt ist, wobei die Summationszeit, entsprechend der Träg-

heit der Reaktion, besonders lang ist. Ein Hautkreis, der von einer vorhergehenden Rohrzuckerkataphorese noch rot ist, ist für eine Widerholung der Rohrzuckeranode deutlich überempfindlich geworden; die Quaddelwirkung tritt rascher und stärker ein als zuvor. Ebenso entfaltet auf einem durch mäßiges Reiben geröteten und in seiner Permeabilität verändertem Hautfelde die Rohrzuckeranode eine gesteigerte und beschleunigte Wirksamkeit; es kommt zur konfluierenden Quaddel, wenn sonst die Höckerchen einzeln für sich bestehen bleiben, und die Quaddel ist in ihren Anfängen schon gleich beim Abheben der Elektrode vorhanden. Die Verhältnisse liegen hier einfacher als bei den Tuberkulin- und anderen anaphylaktischen Reaktionen, geben aber doch ein anschauliches Beispiel für eine „Herdreaktion“, bei der ein *locus minoris resistentiae* sich in einer langdauernden, oft kaum erkennbaren entzündlichen Veränderung befindet und sowohl für die Einwanderung als für die Wirkung eines in der ganzen Blutbahn verteilten Giftes oder Medikamentes besonders günstige Bedingungen bietet. So beschreibt beispielsweise Auer<sup>1)</sup>, wie an einem sensibilisierten Kaninchen die Reinjektion des betreffenden Eiweißes eine sonst harmlos verlaufende lokale Hautentzündung, die durch Xylol hervorgerufen war, in eine heftige mit Gewebszerfall einhergehende Schädigung verwandelt. Ganz wie bei der bestrahlten Hautstelle, deren Erythem und Pigmentierung schon abgelaufen ist, versetzt eine wenn auch leichte, äußerlich nicht merkliche Entzündung oder Funktionssteigerung das betreffende Gewebe in eine Entzündungsbereitschaft, und bei den nahen Beziehungen, die zwischen funktioneller und entzündlicher Veränderung bestehen, drückt sich eine „Heilentzündung“ unter Umständen als „unspezifische Leistungssteigerung“ aus.

Ein Beispiel, bei dem die Permeabilitätssteigerung des Gewebes eine besonders wichtige Rolle spielt, sind die Nieren, die nur unter krankhaften Verhältnissen für Eiweiß durchlässig sind. Wenn da als Symptom eines dekompensierten Herzfehlers Albuminurie auftritt, die sofort wieder verschwindet, sobald die Kompensationsstörung durch irgendeine Medikation behoben ist, so wird niemand die Wirkung der ungenügenden Sauerstoff- und Blutversorgung nur in einer vermehrten Durchlässigkeit oder „Porenerweiterung“ der Gefäße und Capillarwände sehen wollen, sondern es erscheint als das Wesentliche die Wirkung auf das Nierenparenchym selbst. Ganz ähnlich liegen aber die Verhältnisse bei der „Albuminurie ins Gewebe“, die als lokale oder allgemeine Erscheinung aus den verschiedensten Ursachen zustandekommt. Es sind nicht die Gefäßwände allein, sondern wesentlich die Gewebszellen, die ihre Durchlässigkeit ändern und ihrerseits die Gefäße beeinflussen, die Capillaren weiter und die Endothelien

<sup>1)</sup> Auer, Journ. of exp. med. 32, 427. 1920.

durchlässiger machen. Auf diese Weise kommt es zu der hyperämischen oder ödematösen Schwellung eines Gliedes, das gestaut oder anämisiert war, und die Prüfung der Gefäßfunktion nach *Morawitz* und *Deneke* mißt in der individuell verschiedenen Eindickung des gestauten Blutes dieselben Verhältnisse.

Wenn nach *Eppinger* bei vielen Fällen von allgemeinem Ödem das Schilddrüsenextrakt sehr günstige Heilwirkungen entfaltet, so wird man wohl auch dafür nicht eine direkte Wirkung auf Capillarweite oder Capillardurchlässigkeit sondern die Gewebswirkung, die hormonale Anregung des oxydativ gestörten Stoffwechsels, verantwortlich zu machen haben.

Als letztes Beispiel für die Kombination von Gewebs- und Gefäßwirkung sei das Pepton angeführt, das als Vertreter eines Schockgiftes und Eiweißspaltproduktes bei lokaler Hautimpfung Rötung und Quaddelbildung hervorruft und entsprechende, nur durch ihren größeren Maßstab auffälligere Wirkungen ausübt, wenn es in den allgemeinen Kreislauf gelangt. Stellen wir die mannigfachen Wirkungen zusammen, die nach Injektion des Peptons in den Kreislauf beobachtet sind, so finden sich: Abfall des Blutdrucks, Capillarerweiterung, Eindickung des Blutes mit relativer Zunahme der Blutkörperchenzahl, Hämoglobinnmenge und Trockensubstanz, Austritt von Flüssigkeit in die Gewebsspalten (Ödem), vermehrter Lymphfluß, verzögerte Blutgerinnung, Albuminurie, Fieber und Stoffwechselsteigerung. Statt des Temperaturanstiegs kann bei höherer Konzentration der Temperatursturz im Schock eintreten. Das Pepton ist, je nach dem Standpunkt, von dem man es betrachtet, eine „depressorische Substanz“, deren Wirkung nicht nervös vermittelt ist, ein „Capillargift“, ein „Lymphagon erster Klasse“, ein „Schockgift“, dessen Wirkung dem anaphylaktischen oder auch dem traumatischen, nach den neueren Untersuchungen (*Cannon, Bayliss*) durch Gewebszertrümmerung und toxische Zerfallsprodukte verursachten Schock gleicht, oder eine „pyretische Substanz“ nach Art der von *Krehl* und *Matthes* angewendeten Albumosen oder der parenteralen Proteinkörper. Aber sicherlich ist es befriedigender, in diesen verschiedenartigen Symptomen Teilerscheinungen einer gemeinsamen Grundwirkung zu sehen. In vieler Beziehung gleicht die Wirkung des Peptons der des Histamins, doch fehlt bei dem Histamin der Einfluß auf die Gerinnungszeit, die Nieren und die Körpertemperatur; die Histaminwirkung ist also nur eine Teilwirkung von der des Peptons. Anaphylaktische Sensibilisierung bewirken weder Histamin noch Pepton. In anderer Beziehung gleicht die Peptonwirkung der Wirkung von intravenös injiziertem ölsauerm Natrium, Kochsalz, Schwefel, Kollargol und anderen Substanzen. Es würde hier zu weit führen, auf die nahe verwandte, heutzutage lebhaft diskutierte „Proteinkörpertheorie“ mit ihrer „omnicellulären“ Protoplasmawirkung einzugehen. Gerade

die chemische Heterogenität der Stoffe beweist, daß es sich nicht um eine direkte chemische Wirkung handeln kann, so wie auch der Gerinnungseinfluß des Peptons zum Unterschied vom Hirudin nicht im Reagenzglas demonstrierbar ist. Aber nach den vorangegangenen Ausführungen ist es nicht mehr schwer, die Grundwirkung in der allgemeinen Gewebsreizung oder Zellreizung zu erkennen, wobei die entstehenden Stoffwechselprodukte für die weiteren Folgen verantwortlich sind. So wie wir an der Froschschwimmhaut während einer durch Abschnüren des Oberschenkels bewirkten Erstickung oder während einer sich allmählich vollziehenden Austrocknung zugleich mit der Capillarerweiterung die zunächst reich verästelten Hautpigmentzellen (Melanophoren) des Gewebes sich immer mehr bis zu einem runden Klumpen zusammenballen sehen, so haben wir allen Grund, auch an den andern Gewebszellen, denen wir unmittelbar nichts ansehen können, ähnliche Veränderungen des Tätigkeits- und Stoffwechselzustandes vorauszusetzen. Und wenn auch der Physiologie der Begriff der „Zellreizung“ oder „Zellerregung“ weit ferner liegt als der Begriff von Muskel- und Nervenreizung, so erscheint es doch, schon aus praktischen Gründen, um so wichtiger, die Aufmerksamkeit auf die in ihren Folgen so mannigfaltige und in ihren Einzelheiten so wenig bekannte Zellreizung zu lenken, zu deren Analyse die vorliegende Arbeit beitragen möchte.

#### *Zusammenfassung.*

Funktionelle Hyperämie, Reizhyperämie und entzündliche Hyperämie werden im Zusammenhang betrachtet. Als Beispiel einer Reizhyperämie dient die lebhafte lokale Rötung, die am Nagelbett durch Druck auf den Fingernagel entsteht, auch wenn durch Leitungsanästhesie die Nervenversorgung und durch Gummiring die Blutversorgung ausgeschaltet ist. Hieraus geht die Selbständigkeit der Capillaren und die periphere Regulierung der Capillarweite hervor. Als Beispiel eines Reizödems dient die insektenstichähnliche Quaddel, die an normaler Haut durch einen Strom von wenigen Volt Spannung mittels einer Nadelelektrode erzeugt wird. Hierbei kommt es, auch in Lokalanästhesie, zuerst zu einer mit der Empfindung von Jucken und Stechen verbundenen, in wenigen Sekunden sich vollziehenden starken Herabsetzung des elektrischen Widerstands. Dieser primären Wirkung, die eine reine Kathodenwirkung auf die Epidermis darstellt, folgt späterhin die Gefäßwirkung. Der bekannten kathodischen Reizwirkung auf Muskel und Nerven wird die kathodische Reizung von Epithelzellen an die Seite gestellt. Überall, wo durch Tätigkeit, Reizung oder Entzündung die Zelldurchlässigkeit gesteigert ist, treten Stoffe aus dem Zellinnern aus, welche die Gefäßweite lokal regulieren und unter Umständen die Schmerznerve reizen. Die Anschauung wird durch Anwendung auf einige medizinisch wichtige Fälle erläutert.