

(Aus der Pathologischen Anstalt der Stadt Magdeburg.)

Kritik der Lehre von der cellularen und der humoralen Reizung der Hautstrombahn.

Von

Ernst Reinhardt und Gustav Ricker.

(Eingegangen am 2. Oktober 1932.)

Inhaltsübersicht.

- A. Aufgabe der Abhandlung. Morphologische und physiologische Vorbemerkungen über die Hautstrombahn. S. 394—396.
- B. Das physiologische Verhalten der Hautstrombahn. S. 396—398.
- C. Das pathologische Verhalten der Hautstrombahn. S. 398—419.
 - I. Versuche mit mechanischer Beeinflussung. S. 398—409.
 - 1. Die weiße Dermatographie. S. 398—400.
 - 2. Die rote Dermatographie. S. 400—404.
 - 3. Die mechanische Beeinflussung kleinster Strombahngebiete ohne Verletzung der Epidermis. S. 404—405.
 - 4. Die mechanische Beeinflussung kleinster Strombahngebiete mit Verletzung der Epidermis. S. 406—407.
 - 5. Die Wirkung der Drosselung und ihrer Aufhebung. S. 407—409.
 - II. Versuche mit chemischer Beeinflussung. S. 409—415.
 - 1. Versuche mit Adrenalin. S. 409—412.
 - 2. Versuche mit Histamin. S. 412—415.
 - III. Versuche mit mechanischer und mit chemischer Beeinflussung von mechanisch und von chemisch erzeugten Kreislaufänderungen. S. 415—419.
- D. Theoretischer Teil. S. 419.
 - I. Allgemein-theoretischer Teil.
 - 1. Wirkung der Reizung im cerebrospinalen System. S. 420—428.
 - 2. Wirkung der Reizung von Nervenstämmen. S. 420—422.
 - 3. Wirkung der örtlichen nervalen Reizung. S. 423—424.
 - II. Speziell-theoretischer Teil. S. 424—428.
 - 1. Die Reize. S. 428—429.
 - 2. Die Erregung. S. 429—434.
 - a) Herd und Hof, Zone und Saum. S. 429—432.
 - b) Die zweiphasische Reaktion. S. 432—434.
 - c) Die erhöhte Constrictorenregbarkeit. S. 434—439.
 - d) Die Summation der Erregungen. S. 439—440.
 - e) Das Akrische. S. 440.
 - 3. Zusammenfassung. S. 441—443.
- E. Kritischer Teil. S. 443—452.
- F. Anhang: Versuche mit Histamin in der Regio pancreatica des Kaninchens. S. 452—454.

A. Aufgabe der Abhandlung. Morphologische und physiologische Vorbemerkungen über die Hautstrombahn.

Die hier vorliegende Mitteilung, die sich auf sehr zahlreiche Untersuchungen im Laufe von $1\frac{1}{2}$ Jahren an etwa 150 zumeist oft untersuchten Personen stützt und deren Ergebnisse in größter Kürze wiedergegeben werden müssen, geht davon aus, daß man zwar die Innervierung der Hautstrombahn mit Constrictoren und Dilatatoren allgemein anerkennt, daneben aber ein Angreifen der Reize auch an den Zellen der Strombahnwand vertritt; ferner davon, daß man die Reize als flüssige durch Zellalteration entstehen läßt. Der Prüfung dieser cellular- und humoralphysiologischen Auffassungen haben die Versuche gegolten.

Die erste Aufgabe ist, das normale Verhalten der Hautstrombahn morphologisch und physiologisch zu charakterisieren; in physiologischer Hinsicht kann dies in diesem einleitenden Teile nur bis zu einer gewissen Grenze geschehen. Da bei der mikroskopischen Betrachtung im auffallenden Lichte die Strombahnwand unsichtbar ist, sind nur der Gehalt an roten Blutzellen (die Dicke des Blutfadens) und ihre Geschwindigkeit verwendbar, die sich nach dem Bau und nach der Farbe des Blutfadens beurteilen läßt.

Wir unterscheiden die Papillarkörperstrombahn, den subpapillaren Plexus und den oberen Coriumplexus als makroskopisch und mikroskopisch im lebenden Körper beurteilbar; die Plexus sind arterial-venale, so wie auch der untere Coriumplexus, der, nicht mehr Gegenstand der makroskopischen und mikroskopischen Untersuchungen im lebenden Körper, unberücksichtigt bleiben wird. Die drei Teile der Hautstrombahn, mit denen wir uns beschäftigen werden, erhalten Blut und führen es ab durch benachbart verlaufende Arterien und Venen, die annähernd senkrecht durch das Corium treten und nach Verästelung, die mikroskopisch infolge des senkrechten und schrägen Verlaufes der Äste nur in günstigen Fällen und stets mangelhaft beurteilt werden kann, in die Schlingen der Papillarkörperstrombahn übergehen. Dieses Teilsystem kann, wie wir zeigen werden, durchströmt sein, wenn der subpapillare und obere Coriumplexus nicht durchströmt sind: wir nennen es die *Hauptbahn*. Von dieser — vertikal verlaufenden — Hauptbahn zweigen sich der subpapillare und der obere Coriumplexus ab: die horizontal verlaufende *Nebenbahn* (der wir auch den unteren Coriumplexus zurechnen). Insgesamt wird jede Einheit, bestehend aus Papillarkörperstrombahn, subpapillarem und oberem Coriumplexus, als terminales Strombahngebiet bezeichnet werden. Die terminalen Strombahngebiete sind der Gegenstand unserer mikroskopischen Untersuchungen in ihrem Verhalten als Bestandteile des lebenden Körpers gewesen.

Unter normalen Bedingungen der Umgebung und des Körpers sind an den sichtbaren Papillarschlingen, wie bekannt, zu unterscheiden: der engere aufsteigende Schenkel, das weitere Schaltstück und der absteigende Schenkel, der weiter als jener und enger als dieses ist. Da, was wir bestätigen werden, sich der aufsteigende Schenkel wie eine Arteriole, das Schaltstück wie eine Capillare, der absteigende Schenkel wie eine Venula verhält, haben wir es in jeder Papillarschlinge mit einem kleinsten, vereinfachten terminalen Strombahngebiet zu tun, das, im Gegensatz zu denen anderer Organe rein capillaren Baues, den Spitzenteil des oben unterschiedenen weitergefäßten terminalen Strombahngebietes darstellt, und zwar seiner Hauptbahn. In ihm fließt das Blut im aufsteigenden engen Schenkel schneller als im absteigenden und vollends im Schaltstück. Diesen Zustand der Weite der Strombahnteile und der Geschwindigkeit des Blutes in ihnen bezeichnen wir, hier zunächst nur morphologisch, als den *peristatischen Zustand*; er ist in der Papillar-

körperstrombahn der normalen Haut in seinem schwächsten Grade verwirklicht; aller Grade fähig hat er seinen Namen davon, daß Verschluß des aufsteigenden Schenkels zur Stase in den sich anschließenden stärkst erweiterten Strecken führt. Wie der Augenschein unzweideutig lehrt, sind es rein mechanische (hämodynamische) Beziehungen zwischen Weite und Geschwindigkeit, um die es sich handelt; es wird nach den alsbald anzugebenden Merkmalen ein schwacher, mittlerer, starker und stärkster Grad des peristatischen Zustandes unterschieden werden, der, wie gesagt, in der Stase gipfelt.

Als ebenfalls unter normalen Bedingungen vorhanden ist an anderen Papillarschlingen der normalen Haut festzustellen eine enge und verengte Beschaffenheit der drei Abschnitte, die dabei ihre im peristatischen Zustande bestehenden Unterschiede der Weite vermissen lassen. Wir sprechen von Ischämie der Papillarschlinge, aus der — durch Übergang der Enge über Verengerung unter gleichzeitiger Verkürzung in Verschluß — die Anämie derselben hervorgehen kann, die auch unvermittelt aufzutreten vermag. Anämische Papillarschlingen sind als blutleer unsichtbar. Bei genügend starkem Grade der Ischämie ist — aus mechanischer Ursache — die Bewegung der Blutkörperchen verlangsamt, während sie in geringeren Graden rasch ist.

Die Papillarschlingen, der akrische Teil der Hauptstrombahn, eine Gruppe von ihnen, setzen sich ohne scharfe Grenze fort in die, wie gesagt, schräg und senkrecht verlaufenden Äste der vertikalen Coriumgefäß. Diese Äste, wenn sie bei Strombahnänderungen sichtbar sind, verhalten sich wie die Schenkel der Papillarschlingen: sind diese eng oder verschlossen, so sind es auch jene; dasselbe gilt von den übrigen Weiteänderungen. Das gleiche ist, nach dem Verhalten in denjenigen Körperteilen, die besser, nämlich im durchfallenden Licht zu untersuchen sind, für die Stämme dieser Äste, die intrakorialen Gefäße, zu erschließen.

Von der horizontalen Strombahn, der Nebenbahn, ist die ohne Scheitelstück ineinandergehende arteriale und venale Teilstrecke des subpapillären Plexus keineswegs immer beobachtbar. Jene ist enger und liegt der Epidermis näher als diese, die weiter ist. Aus unseren Versuchen ist hervorgegangen, daß die arteriale Strecke verengt, die venale Strecke erweitert und — infolge der vorgesetzten Verengerung — verlangsamt durchströmt sein kann; in diesem Falle handelt es sich um ein relativ selbständiges Reagieren des Plexus, das mit dem peristatischen Zustand eines vollständigen Strombahngebietes vergleichbar ist. Daneben ist beobachtet worden, daß sowohl die arteriale als die venale Strecke erweitert sind und beide verlangsamt durchströmt werden; die Verlangsamung wird in diesem Falle von der Verengerung der vertikalen Arterie bewirkt. Schließlich sind Ischämie und Anämie des subpapillären Plexus festzustellen. Die Schwierigkeit der Beobachtung des subpapillären Plexus hat zur Folge, daß wir in der Regel nur von Ischämie und Anämie und von Hyperämie (verschiedenen Grades) des subpapillären Plexus sprechen können, einer Hyperämie, die wir jedoch nach dem Gesagten dem Wesen nach dem peristatischen Zustand zurechnen dürfen und als solchen bezeichnen wollen.

Den obersten Coriumplexus kann man mikroskopisch nur nach der Farbe des Untergrundes beurteilen, auf dem die Papillarkörperstrombahn und, wenn er erkennbar ist, der subpapillare Plexus erscheint. Wenn der Untergrund rein weiß ist, ist auf Anämie jenes Plexus zu schließen, der Rötung bis zum dunklen Rot gegenübersteht. Wir schließen nach Analogie des Verhaltens des subpapillären Plexus, daß der obere koriale wie dieser reagiert, insbesondere im erweiterten Zustande verlangsamt durchströmt wird, wenn die vertikale Arterie verengt ist.

Aus dem Gesagten ergibt sich erneut, daß wir — in Übereinstimmung mit allen Untersuchern, die sich hiermit beschäftigt haben — nur mechanische Ursachen der Geschwindigkeit des Blutes anerkennen als in Enge

und Weite der Hautstrombahn und ihrer Teile bestehend. Es sind morphologische Merkmale des Blutfadens: seine Dicke in den verschiedenen Abschnitten der Strombahn, das homogene, gestrichelte, gekörnte Aussehen des Inhaltes, und Farbmerkmale, die Farben zwischen einem hellen Gelb und einem dunklen Rot, Merkmale, die vereint ein Urteil über die Geschwindigkeit des Blutes in Strombahnstrecken, insbesondere in den verschiedenen Graden des peristatischen Zustandes, ermöglichen; das zweite unserer Erfahrung nach sehr wichtige Merkmal der Farbe des Blutfadens kann nur bei Beobachtung mit weißem Licht benutzt werden. Die Verwendung dieser Kennzeichen erlaubt es im folgenden einen geringen, einen mittleren, einen starken und stärksten Grad des peristatischen Zustandes der terminalen Strombahngänge zu unterscheiden, den wir nunmehr, ihn der Ischämie und Anämie gegenüberstellend, als *peristatische Hyperämie* bezeichnen werden.

Die makroskopische Blässe oder Röte der Haut hängt von der Weite der Nebenbahn, der beiden oberen Plexus, insbesondere des oberen Coriumplexus, ab, nicht von dem Blutgehalt der Hauptbahn, insbesondere nicht von dem ihres akrischen Teiles, der Papillarschlingen: die blasse Haut kann durchströmte Papillarschlingen aufweisen. Makroskopisch kommt bei Verlangsamung der Blutströmung der erweiterten Plexus zum Rot ein je nach dem Grade dieser Verlangsamung bläulicher oder blauer Farbton hinzu, der mikroskopisch nicht bemerkt wird.

Um eine Grundlage zu gewinnen, geben wir unsere Beobachtungen über das physiologische Verhalten der Hautstrombahn ausführlicher wieder als es für die pathologischen Befunde, die sich als lediglich quantitative Änderungen herausstellen werden, möglich sein wird.

B. Das physiologische Verhalten der Hautstrombahn.

- Bei idealen äußeren Betrachtungsbedingungen, einer mittleren Zimmer temperatur und horizontaler Lage der untersuchten Hautpartie, findet sich makroskopisch eine ganz leicht, unscharf und undeutlich gefleckte Haut, in der mehrere Millimeter bis mehrere Zentimeter große, vielgestaltige und unregelmäßig begrenzte blaue und leichtrosa gefärbte Hautbezirke ungefähr gleichmäßig miteinander abwechseln. Mikroskopisch wird in den blassen Teilen vorwiegend Anämie mit Verschluß der Papillarschlingen und blassem Untergrund festgestellt, in den hellrosa gefärbten ein leichter Grad peristatischer Hyperämie der terminalen Strombahngänge: enger arterieller Schenkel mit gelblichem Blutfaden ohne deutliche Unterbrechung, weites bis leicht erweitertes Scheitelstück und weiter venaler Schenkel mit rötlichem Blutfaden und im Scheitelstück zuweilen erkennbarer Strichelung desselben, bei gelblichem Untergrund mit zuweilen erkennbaren weiten, meist schnell durchströmten horizontalen Strombahnen. In einzelnen Schlingen oder auch in Gruppen von solchen beobachtet man, häufig um die Mündungen von Haarfollikeln und Schweißdrüsengängen, einen mittleren Grad peristatischer Hyperämie: leicht verengter arterieller Schenkel mit hellem gelblichem Blutfaden, erweitertes Scheitelstück und leicht erweiterter venaler Schenkel mit rotem Blutfaden, der im Scheitelstück deutlich, im venalen Schenkel leicht gestrichelt ist, bei leicht rötlich-gelblichem Untergrund mit zuweilen erkennbaren weiten bis

leicht erweiterten horizontalen Strombahnen mit rotem gestricheltem Blutfaden; oder auch einen starken Grad dieses Zustandes: starke Verengerung des arterialen Schenkels mit ganz hellem, häufig unterbrochenem Blutfaden, stark erweitertes Scheitelstück, das zuweilen erheblich verlängert und geschlängelt sein kann, mit dunkelrotem körnigem Blutfaden und erweiterter venaler Schenkel mit rotem, deutlich gestricheltem Blutfaden, bei kräftig rot gefärbtem Untergrund, in dem horizontale Strombahnen mit Erweiterung und rotem, deutlich gestricheltem bis körnigem Blutfaden erkennbar sein können. Ebenso im Nagelfalz, in dem hyperämische Schlingen vorwiegen und ischämische — gleichmäßig verengte und dabei gleichzeitig mehr oder minder stark verkürzte — vorkommen.

2. Bei kühler Zimmertemperatur verschwinden die hellrosa Flecken mehr oder weniger vollständig; die mikroskopische Beobachtung ergibt eine Anämie der terminalen Hautstrombahngebiete; nur vereinzelte Schlingen um die Mündungen der Haarfollikel weisen einen starken Grad peristatischer Hyperämie auf. Besteht eine der Versuchsperson unangenehm kalte Temperatur des Raumes, so zeigt die Haut häufig eine bläulichblaue Marmorierung; mikroskopisch finden wir Anämie der terminalen Hautstrombahngebiete in den blassen, einen starken Grad peristatischer Hyperämie der Papillarkörperstrombahn in den leicht bläulich gefärbten Teilen, während der Untergrund teils überwiegend blaß, teils mit verlangsamt durchströmten, erweiterten horizontalen Strombahnen versehen ist, so daß also hier ebenfalls ein starker Grad peristatischer Hyperämie vorliegt.

3. Bei längerem Aufenthalt in einem sehr oder übermäßig warmen Zimmer oder bei längereem Verweilen der Hand oder des Unterarmes in warmem (36—40°) Wasser wird die Marmorierung der Haut deutlicher, die Größe der rosa gefärbten Teile nimmt zu, ihre Farbe wird intensiver; die blassen Teile sind verkleinert, aber infolge des stärkeren Kontrastes deutlicher als vorher sichtbar und schärfer begrenzt. In den blassen Teilen wird Anämie, in den rosa Teilen überwiegend ein mittlerer Grad peristatischer Hyperämie der terminalen Hautstrombahngebiete beobachtet.

4. Im erhobenen Arm überwiegen die blassen Flecken mit dem Befund einer Anämie der terminalen Hautstrombahngebiete an Ausdehnung über die hellrosa Flecken mit einem leichten Grade peristatischer Hyperämie; im Nagelfalz wird eine größere Zahl von Schlingen mit Ischämie gefunden, in denen eine schnelle homogene Strömung besteht. Bei stärkerer Beugung oder Senkung des Armes wird ein ähnlicher Befund festgestellt, wie er durch längeren Aufenthalt in einem übermäßig warmen Zimmer hervorgerufen wird.

Aus diesen zwar kurzen, aber sich auf zahlreiche Untersuchungen stützenden Angaben geht hervor, daß in der Haut des Menschen unter Bedingungen, die in der Breite der Norm liegen, zwei Formen des örtlichen Kreislaufes¹ vorkommen: Ischämie-Anämie und die peristatische Hyperämie des angegebenen Charakters in verschiedenen Stärkegraden. Es fehlen die anderen Organen eigene fluxionale Hyperämie und die andere experimentell erzeugbare Form der peristatischen Hyperämie; beide bestehend in gleichmäßig weiter oder erweiterter Beschaffenheit der gleichmäßig schnell durchströmten Strombahn, beide also morphologisch übereinstimmend, indessen durch Funktionsprüfung unterscheidbar. Da wir uns hiervon auch im Laufe unserer Untersuchungen — bei

¹ Über diesen vgl. Ricker, Gustav: Pathologie als Naturwissenschaft (Relationspathologie) (Berlin, 1924) und: Angriffsort und Wirkungsweise der Reize an der Strombahn, Krkh.forsch. 1 (1925).

Erhebung des Ausgangsbefundes — immer wieder überzeugt haben, ist es als nachgewiesen zu betrachten, daß nur Ischämie-Anämie und peristatische Hyperämie (diese in dem geschilderten Typus und seinen Stärkegraden) vorkommen, — daß also in dieser Beschränkung, insbesondere dem Fehlen der in einer Reihe anderer Organe physiologisch vorkommenden fluxionalen Hyperämie das Merkmal des normalen Verhaltens der Hautstrombahn besteht.

Das beschriebene Verhalten der Hautstrombahn ist für uns zunächst der Ausgangszustand, in den unsere Versuche, über die wir im folgenden berichten werden, ändernd eingegriffen haben; erst nach Mitteilung und Verwertung der Erfahrungen kommen wir auf jenes zurück.

In der gebotenen Kürze können wir unsere Darstellung nicht so gestalten, wie es uns erwünscht wäre: die Versuchsguppen einzeln erläuternd zu behandeln und an jeder die Sätze zu gewinnen, die die Beobachtungen erklären. Wir müssen vielmehr so verfahren, daß wir einige Thesen vorausschicken, deren Inhalt wir als durch die Forschung gesichert ansehen.

Diese Thesen lauten:

1. Die Hautstrombahn ist von Constrictoren und Dilatatoren innerviert.
2. Als innerviert ist sie direkt (areflektorisch) und indirekt (reflektorisch) erregbar.
3. Die nervale Erregung kann sich über den Bezirk hinaus erstrecken, in dem die Reizung angreift.
4. Die Wiederholung von nervaler Reizung kann die Wirkung verstärken.

Diese Sätze betrachten wir als die von der allgemeinen und speziellen Physiologie des Nervensystems gelegte Grundlage, von der wir schon im beschreibenden Teil, wie gesagt zur Abkürzung, an einigen Stellen Gebrauch machen werden; diese Grundlage wird im theoretischen Teil als bestehend und ausreichend nachzuweisen sein.

C. Das pathologische Verhalten der Hautstrombahn.

I. Versuche mit mechanischer Beeinflussung.

1. Die weiße Dermatographie.

Die durch leichtes Streichen erzeugbare strichförmige weiße Dermatographie entsteht und läuft in folgender Weise ab.

Bei Anwendung sehr geringer Kraft sieht man während der Ausführung des als Berührung empfundenen Striches keine Blässe oder nur Andeutung einer solchen auftreten, vielmehr erst nach Ablauf einer gewissen Zahl von Sekunden (bis zu 20 Sek.); der gleiche Vorgang des Abblassens tritt in der gleichen Zeit auf, wenn die Einwirkung ein wenig stärker gewesen war und als solche im Augenblick der Berührung blutverdrängend gewirkt hatte. Die Blässe betrifft nicht allein den berührten, sondern auch einen angrenzenden etwa 2 mm breiten, den berührten Bezirk allseitig umgebenden Streifen, der als schwächer mechanisch beeinflußt aufgefaßt werden kann; dieser Streifen kann 1 cm breit ausfallen. Die Dauer der Blässe schwankt in normaler Haut zwischen 3 und 8 Min., und zwar nicht nur in

den Grenzen des physiologisch variierenden Ausgangszustandes (vorwiegender Anämie, die verkürzend, vorwiegender Hyperämie der Haut, die verlängernd wirkt), sondern von Person zu Person und abhängig vom Lebensalter: bei Jugendlichen ist sie ausgeprägter hervorzurufen als bei Alten.

Die entstehende Blässe, mikroskopisch sofort nach dem Ende der mechanischen Beeinflussung als in Anämie der terminalen Gebiete bestehend nachzuweisen, kann nicht auf Verdrängung des Blutes und ihr Fortwirken zurückgeführt werden, da sie auch auftreten kann, ohne daß eine Verdrängung annehmbar ist, die bei schwächster mechanischer Beeinflussung nicht in Betracht kommt. Sie kann auch deswegen nicht direkt-mechanisch erklärt werden, weil die umgebende blasse Zone, in der Regel nur einige Millimeter breit und in diesem Fall noch auf die hier schwächer ausgefallene direkte mechanische Reizung zurückführbar, auch 1 cm breit sein, ferner weil sie in Gestalt von Flecken in der Umgebung des unmittelbar mechanisch beeinflußten Bezirkes auftreten kann: dies hat *O. Foerster*¹ nachgewiesen, der gezeigt hat, daß die weiße Dermatographie sich inselförmig über das ganze cyanotische Gebiet ausbreiten kann (und verlängert anhält), das nach Unterbrechung des Nervus medianus bestand. Hat es sich hierbei um eine unter besonderen Umständen erfolgte Erhöhung der Wirkung gehandelt, die uns später ausführlich beschäftigen wird, so ist auch im normalen Körper die Dauer derselben in ihren großen Schwankungen nicht anders verständlich; es darf die längere Dauer der in vorwiegend hyperämischer Haut, die kürzere Dauer der in vorwiegend anämischer Haut angestellten weißen Dermatographie nicht mechanisch (hämodynamisch) erklärt werden, da man dieselben Schwankungen der Dauer bei den beiden Ausgangszuständen der zum Versuch benutzten Haut feststellen kann.

Wenn also die mechanische Erklärung den Beobachtungen nicht gerecht wird, so muß die Wirkung auf einen vitalen Vorgang zurückgeführt werden. Als solcher kommt nur Erregung der Constrictoren mit Anämie als Folge in Betracht. Als vorhanden und erregbar müssen sie zur Erklärung verwandt werden. Die Constrictorenerregung als nervaler Einfluß ist geeignet, das Überschreiten der Wirkung über das gereizte Gebiet zu erklären, desgleichen die individualen Eigentümlichkeiten des Ausfalls der Versuche.

Aus unseren einleitenden Angaben über das Verhalten der normalen Hautstrombahn geht hervor, daß die weiße Dermatographie die anämischen Schlingen der Papillarkörperstrombahn in ihrem Zustande beläßt und daß sie auf die in leichter peristatischer Hyperämie befindlichen verschließend wirkt. Es ergibt sich hieraus, daß die Constrictoren dieser hyperämischen Schlingen erregbar sind und daß ihre maximale Erregung durchschnittlich einige Minuten währt. Diese Erregung betrifft sowohl den aufsteigenden Schenkel, dessen Constrictoren, in einem bestimmten

¹ *Foerster, O.:* Handbuch der Neurologie, Erg.-Bd., 2. Teil, S. 1468. Berlin 1929.

Grad erregt, seine Enge unterhalten, als die der beiden sich anschließenden Strecken, deren größere Weite auf einen schwächeren Grad von Constrictorenerregung schließen läßt.

Im vorhergehenden haben wir festgestellt, daß nicht allein im Gebiet der direkten mechanischen Reizung, sondern auch in einem angrenzenden schmalen (oder breiten) Streifen Anämie auftritt: beide Wirkungen, die am Ort der Reizung und seiner unmittelbaren Umgebung auftretenden, fassen wir als *Herd* zusammen; der schmale peripherische Streifen des Herdes, in dem eine direkte Reizung nicht stattfindet, und der mit der naheliegenden Annahme einer leichteren mechanischen Beeinflussung, einer Dehnung, erklärt worden ist, muß indessen besonders berücksichtigt werden; hierfür gebrauchen wir den Ausdruck (peripherische) „Zone“ des Herdes. Wir haben gesehen, daß die Zone sich fortsetzen kann in Gebiete, die, ebenfalls anämisch geworden, zweifellos nicht mechanisch gereizt worden sind, und zwar sich fortsetzen kann sowohl kontinuierlich als diskontinuierlich, nämlich in Gestalt von Flecken: für beides wenden wir den Ausdruck circumfokale oder *Hof*-Wirkungen an.

Die weiße Dermatographie ist also durch den gleichen Ausfall der Reaktion, Anämie, im Herd (auch seiner peripherischen „Zone“) und im Hof gekennzeichnet. Der schwache Grad der Reizung erzeugt den schwachen Grad der Hautdurchströmung.

2. Die rote Dermatographie.

a) Etwas stärkeres und längeres einmaliges Streichen, das eine stärkere, unangenehme, fast schmerzhafte Empfindung der Versuchsperson vermittelt, ruft sofort nach dem Verschwinden der während des Streichens bestehenden Blässe einen mittleren Grad peristatischer Hyperämie im papillären Plexus im Bereich der betroffenen Stelle hervor; erst nach 5—10 Sek. erkennt man infolge des nunmehr auftretenden mittleren Grades peristatischer Hyperämie des subpapillären Plexus, in dem vorher die Anämie angehalten hatte, makroskopisch einen hellroten Streifen: in den gesamten terminalen Hautstrombahngebieten wird jetzt der Befund eines mittleren Grades peristatischer Hyperämie erhoben. Besonders ausgeprägt bei jugendlichen, übererregbaren Personen stellt sich wenige Sekunden später ringsum eine zunehmend deutlicher werdende, mehrere Millimeter breite blasse Zone mit Anämie der terminalen Hautstrombahngebiete ein, Folge der peripheriewärts schwächeren Wirkung der mechanischen Reizung. Um diese anämische Zone entstehen danach als Hof, besonders bei jugendlichen und übererregbaren Personen, häufig für 5—10 Min. einige rötliche, 1—2 mm im Durchmesser haltende Flecken, in denen ein leichter Grad peristatischer Hyperämie erkennbar ist; der Unterschied gegen die normalen, den gleichen Befund aufweisenden makroskopisch nur leicht rosa gefärbten Hautstellen liegt allein in der größeren Zahl der in der gleichen Art veränderten Strombahnen. Die mittlere Dauer dieser Gesamtreaktion beträgt 15—20 Min.; sie kann jedoch, abhängig von der Stärke der Reizung und von der individual verschiedenen Erregbarkeit, auch bis zu 1 Stunde bestehen bleiben.

Hieraus ergibt sich, daß eine stärkere mechanische Reizung nicht Anämie, sondern eine peristatische Hyperämie (mittleren Grades) bewirkt, die stärkere Reizung die höhere Stufe der örtlichen Kreislaufs-

änderung; ferner, daß im Bereich der schwächeren mechanischen Reizung als Zone des Herdes die schwächere Stufe, Anämie, auftritt; schließlich, daß als Hof Flecken mit peristatischer Hyperämie leichten Grades auftreten. Dieser stärkeren Erregung kommt eine längere Dauer zu.

Da die peristatische Hyperämie in verschiedenen Stärkegraden durch Eingriffe, die ausschließlich am Nervensystem angreifen, bewirkt wird¹, ebenso wie die Anämie, haben wir keinen Anlaß davon abzugehen, den als rote Dermatographie bezeichneten Komplex von Vorgängen an der mit Constrictoren und Dilatatoren versehenen Hautstrombahn anders als nerval zu erklären. In dieser Eigenschaft stimmen also weiße und rote Dermatographie miteinander überein, es handelt sich bei jener um die schwächere Wirkung schwächerer Reizung, bei dieser um die stärkere Wirkung stärkerer Reizung. In beiden Fällen wirken individuelle Einflüsse mit.

b) Wird mehrmals stark mit einem stumpfen Gegenstand über die Haut eines Menschen von mittlerer Erregbarkeit — besonders über die Rückenhaut — oder bei einer Person mit erhöhter Erregbarkeit einmal stark gestrichen, so daß ein intensives Schmerzgefühl empfunden wird, so entsteht im Bereich der betroffenen Hautstelle sofort ein starker Grad peristatischer Hyperämie der Papillarkörperstrombahn, nach 5–10 Sek. eine nunmehr makroskopisch sichtbare, sich um einige Millimeter ringsum ausbreitende dunkle Rötung, weil jetzt, mikroskopisch erkennbar, nach vorangegangener Anämie zunächst in dem zentralen Teil, dem Herd, dann in dem (schwächer gereizten) peripherischen Teil, der Zone, ein starker Grad von Hyperämie auch des subpapillären Plexus auftritt. Einen einheitlichen oder aus Flecken bestehenden rötlichen Hof von sehr wechselnder Breite mit einem leichten Grade peristatischer Hyperämie erkennt man nach 20–30 Sek.; es kommen auch rote und weiße Flecke nebeneinander vor. Nach etwa 2 Min. beginnt sich im Bereich des Herdes und seiner Zone eine Quaddel zu bilden, indem, wie die rechtzeitige mikroskopische Untersuchung lehrt, in der Papillarkörperstrombahn eine plötzliche Abschwächung des starken Grades peristatischer Hyperämie durch geringe Abnahme der Verengerung der arterialen Schenkel und infolgedessen eine Abnahme der Verlangsamung der Strömung in den noch erweiterten Scheitelstücken und venalen Schenkeln zu beobachten ist; gleichzeitig trübt sich die Umgebung der Papillarschlinge, in der dieser Vorgang stattgefunden hat, grau: es ist *Liquordiapedese* aufgetreten. Dieser Befund „mit Liquordiapedese einhergehender Grad peristatischer Hyperämie“, wie wir diesen Zustand im folgenden bezeichnen werden, ist nacheinander oder auch gleichzeitig an allen Papillarschlingen zu beobachten. Makroskopisch nimmt die Höhe der Quaddel bis zur 8. Min., die Breite bis zur 12. Min. zu; dann wird sie, mit Abnahme der Liquordiapedese und Zunahme der Resorption, flacher, erst weißgelblich, dann rötlich. Nach etwa 40 Min. kann infolge der beginnenden Aufhellung, die die Abnahme der exsudierten Flüssigkeit mit sich bringt, wieder ein Einblick in den Zustand der terminalen Strombahngebiete dieses Bezirkes des Herdes gewonnen werden und es wird jetzt als Folge der weiteren Abschwächung ein geringerer Grad als der mit Liquordiapedese einhergehende, ein mittlerer Grad peristatischer Hyperämie der terminalen Hautstrombahngebiete, der 3–6 Stunden anhält, gefunden; während des Höhestadiums der Quaddel besitzt auch der rötliche Hof seinen größten Durchmesser, meist 3, aber auch 5 und 6 cm, und ist von einem mehrere Millimeter breiten blassen Streifen

¹ Koch, Eberhard u. Martin Nordmann: Z. exper. Med. 61 (1928). — Klink, Heinrich: Z. exper. Med. 67 (1929); 82 (1932).

scharf, aber unregelmäßig ringsum begrenzt, den wir „*Saum*“ des Hofes nennen wollen. Dort besteht ein leichter Grad peristatischer Hyperämie, hier eine Anämie der terminalen Strombahngebiete. Der blonde Streifen, Saum genannt, löst sich peripheriwarts in ein gesprenkeltes, rosaweiß geflecktes Gebiet auf, in dem mikroskopisch teils Anämie, teils ein leichter Grad peristatischer Hyperämie gefunden wird. Nach etwa 40 Min. besteht um den leicht erhabenen roten Herd als Hof von 1—2 cm Durchmesser eine rötliche Tüpfelung; allmählich verschwindet der Befund.

Die stärkere mechanische Beeinflussung ruft als Herd, auch in seiner peripherischen Zone, einen stärkeren („starken“) Grad der peristatischen Hyperämie hervor, und zwar im subpapillaren Plexus erst nach vorausgegangener kurzer Anämie; wir haben hier das erste Beispiel einer *zweiphasischen Reaktion* vor uns, die uns im späteren noch oft begegnen wird. Hierzu tritt, wie auf geringere Einwirkung, der kontinuierliche oder diskontinuierliche Hof mit einem leichten Grade peristatischer Hyperämie. Was diesen Grad der roten Dermatographie auszeichnet, ist der Umstand, daß sich im Herd und seiner Zone Exsudation von (sehr schwach leukocytenhaltiger) Flüssigkeit einstellt, so daß die Quaddel entsteht.

Über das Verhalten der Strombahn während des Entstehens, Bestehens und Vergehens der Quaddel haben unsere Untersuchungen, die wir unter sehr zahlreichen Mißerfolgen so lange fortgesetzt haben, bis uns günstige und hinreichend ausgiebig untersuchbare Objekte einen Einblick verschafft haben, der bisher infolge des die Strombahnbeobachtung in der Regel verhindernden Einflusses des Ödems gefehlt hat, ergeben, daß die Exsudation von Flüssigkeit einer Phase des Strombahnverhaltens zugeordnet ist, die aus dem starken Grade der peristatischen Hyperämie, der ohne Exsudation verläuft, plötzlich durch Abschwächung hervorgeht und eine Weile bestehen bleibt; danach erfolgt unter abormaliger ebenfalls rasch einsetzender, allmählich zunehmender Abschwächung der Hyperämie die Resorption des Exsudats. Im stärksten Grade seiner Ausbildung ist die Strombahn tatsächlich und vollkommen der Beurteilung entzogen; es gibt indessen seltene Fälle, in denen die Exsudation sich eine kurze Zeit auf vereinzelte Schlingen beschränkt und in diesen so schwach bleibt, daß man durch die grau erscheinende Flüssigkeit die erweiterte Blutbahn und ihren Inhalt undeutlich begrenzt erkennen kann. Was an Lücken in der Beobachtung bleibt, füllen wir mit dem Schluß aus, daß auch in der Zeit der Liquorexsudation peristatische Hyperämie besteht, und nicht etwa Anämie, die im Verlaufe des Abnehmens von peristatischer Hyperämie nicht auftritt und vorgetäuscht wird durch das makroskopische Aussehen der voll entwickelten Quaddel, die blaß erscheint, weil das Rot des Blutes durch die Menge der farblosen Flüssigkeit unwirksam wird. Aus zahlreichen Untersuchungen an einem günstigen, insbesondere im durchfallenden Licht beobachtbaren Objekt, dem Bauchfell, wissen wir, daß Ödem selbst stärksten Grades nicht mechanisch-anämisierend wirkt.

An dieser Stelle ist es nun noch nötig darzutun, daß Liquordiapedese, nachweislich an Hyperämie gebunden, die nach unseren Untersuchungen eine peristatische eines bestimmten Grades ist, durch Reizung, die nur am Nervensystem angreift, entstehen kann. Wir müssen uns auf kürzeste Angaben beschränken.

*C. Bruck*¹ hat in seinen beachtungswerten Beiträgen zur Pathogenese der Urticaria nachgewiesen, daß umschriebene Hyperämie und Ödem der Zunge (des Frosches) durch Reizung des Nervus glossopharyngeus erzeugt werden können.

Die Durchschneidung der Vagi bewirkt sehr rasch, lange ehe die Fremdkörper eintreffen, peristatische Hyperämie mit Liquordiapedese in die Alveolarlumina, wie wir aus eigenen, später zu veröffentlichten Versuchen an der Lunge des lebenden Kaninchens wissen, in Bestätigung und Ergänzung zahlreicher Angaben des Schrifttums. Auf dieselbe Weise entsteht das sog. Lungenödem durch Adrenalin in geeigneter Dosierung, einen chemischen Reiz, der am Nervensystem der Strombahn angreift.

Durchschneidung des Nervus ischiadicus bewirkt peristatische Hyperämie und Ödem der Muskulatur².

Ein Hirnbluterguß kann sehr rasch (peristatische) Hyperämie und Ödem der Haut und des Unterhautfettgewebes in der gelähmten Körperhälfte nach sich ziehen.

Durch starke mechanische, chemische oder thermische Reizung der sensiblen Nerven der Cornea, eine kürzeste Reizung, die so vorgenommen wird und so ausfällt, daß sie streng auf das Zentrum des Organs beschränkt bleibt, kann man peristatische Hyperämie und Ödem auch der entferntesten Teile der Conjunctiva, insbesondere der Übergangsfalte, in kürzester Zeit herbeiführen³.

Hierher gehört auch die Erwähnung der Urticaria psychisch-cerebralen Ursprungs, deren Vorkommen nicht bestritten werden kann. Es sei ferner auf den Herpes zoster und das Quinckesche „angioneurotische“ Ödem hingewiesen, schließlich auf das „traumatische Ödem“ des Hand- und Fußrückens, über das, als ein neurogenes, die Abhandlung *W. Braeuckers*⁴ unterrichtet.

Schon das Beispiel der psychogenen Entstehung der Quaddel genügt vollständig zu beweisen, daß es neurogene Hyperämie (peristatische, eines bestimmten Stärkegrades) ist, die die Exsudation mit sich bringt; jene ist als Ursache dieser anzusehen. Die anderen Tatsachen, deren Zahl sich vermehren ließe, bestätigen, daß die Exsudation von Blutflüssigkeit von peristatischer Hyperämie nervalen Ursprungs eines bestimmten Grades abhängig ist; sie tritt bei keiner anderen Form von Hyperämie, geschweige denn bei Ischämie, auf, unabhängig von der Natur der Reizung, die in unserem Fall eine örtlich angreifende mechanische ist: grundsätzlich in keiner Weise verschieden bei der Reizung eines Nervenstammes und der nervalen Endorgane⁵.

¹ *Bruck, C.:* Arch. f. Dermat. **96** (1909).

² *Ricker, G. u. J. Ellenbeck:* Virchows Arch. **158** (1899).

³ Erfahrung der hiesigen Anstalt. Vgl. hierzu: *Ricker, G. u. P. Regendanz:* Virchows Arch. **231**, 110—121 (1921).

⁴ *Braeucker, W.:* Mschr. Unfallheilk. **38** (1931).

⁵ Die Erklärung von Exsudation mit „erhöhter Durchlässigkeit“ ist eine Tautologie, deren man sich nicht schuldig machen sollte.

c) Wird, am besten bei einer übererregbaren Person, in Kreuzform stark über die Haut gestrichen, so daß ein intensiver Schmerz entsteht, so tritt an der zweimal gereizten Kreuzungsstelle keine Quaddel auf, sondern nur an den Stellen, die durch die einmalige Reizung getroffen worden sind. Die mikroskopische Untersuchung der zweimal gereizten Stelle ergibt das Auftreten eines sehr starken Grades peristatischer Hyperämie, hier aber als eines Zustandes, der sich erst allmählich in wesentlich längerer Zeit, nämlich in etwa 24 Stunden, abschwächt; die plötzliche Abschwächung des starken Grades peristatischer Hyperämie zu einem schwächeren, der mit Liquordiapedese einhergeht, bleibt aus.

Aus dieser Beobachtung geht hervor, daß abermals gesteigerte mechanische Reizung, die an der Kreuzungsstelle der Striche doppelt so stark ausfällt als im übrigen Verlaufe derselben, die peristatische Hyperämie verstärkt und daß dieser stärkere Grad beim Abnehmen nicht auf derjenigen Stufe der Hyperämie verharrt, die Liquordiapedese nur in den minder stark gereizten Strichen außerhalb der Kreuzungsstelle hervorbringt. Es ist nicht nur vorstellbar, sondern anzunehmen, daß auch in der Kreuzungsstelle die allmählich und sehr langsam abnehmende Hyperämie nach dem stärkeren Grade der Reizung denjenigen Grad der peristatischen Hyperämie durchläuft, der mit Liquordiapedese verbunden ist, indessen ohne das Andauern derselben auf der Stufe, auf der die Ausbildung einer Quaddel erfolgt.

d) In seltenen Fällen entstehen auf dasselbe einmalige starke Streichen andere Änderungen der terminalen Strombahngebiete; so beobachteten wir bei einem Manne mit Urticaria unbekannten Ursprungs, der aus dem Garten in das wärmere Untersuchungszimmer gerufen wurde, im Unterarm auf leichten Streichen Anämie, auf starkes Streichen den stärksten Grad der peristatischen Hyperämie mit Diapedesisblutungen aus den stärkst erweiterten, stärkst verlangsamt durchströmten Scheitelstückchen; nach zunehmender Erwärmung der Haut jedoch — einige Minuten später — sowohl auf leichten als auch starkes Streichen anderer Stellen einen mittleren Grad peristatischer Hyperämie.

e) Nach *Thomas Lewis*¹ zitieren wir eine Beobachtung *Renauts*, nach der durch starkes Streichen der Haut Nekrose hervorgerufen wurde, was wir auf Dauerstase zurückführen.

3. Die mechanische Beeinflussung kleinster Strombahngebiete ohne Verletzung der Epidermis.

Diese Angaben über das, was man Dermatographie nennt, ergänzen wir durch Wiedergabe der Beobachtungen, die wir nicht mit Anwendung der mechanischen Reizung auf große Gebiete der Haut, die sich während der Reizung mikroskopisch nicht beobachten lassen, gewonnen haben, sondern mit Reizung möglichst kleiner Stellen so, daß von Anfang an die mikroskopische Untersuchung möglich war.

Die Ergebnisse dieser Versuche lassen sich folgendermaßen zusammenfassen.

a) Leichte Berührung der Haut über einer kleinsten Schlingengruppe mit Ischämie bewirkt Anämie auf einige bis zu 20 Sek., woran sich auf 1–5 Min.

¹ *Lewis, Thomas*: Die Blutgefäße der menschlichen Haut und ihr Verhalten gegen Reize. Berlin 1928, S. 42.

ein leichter Grad peristatischer Hyperämie anschließt. Hierauf kehrt nach 1—5 Min. der Ausgangsbefund zurück.

b) Wiederholung der gleichen Reizung oder einmalige stärkere, nicht unangenehm empfundene Berührung verkürzt die auftretende Anämie (auf weniger als 1 Sek.) und verlängert die peristatische Hyperämie leichten Grades auf 30 Min. und mehr.

c) Leichte Berührung über Schlingen mit leichter peristatischer Hyperämie bewirkt kürzeste Anämie (Dauer weniger als 1 Sek.), worauf der Ausgangszustand wiederkehrt.

In diesen Fällen verläuft die Reaktion somit *zweiphasisch*: die 1. Phase besteht in Anämie, die 2. in peristatischer Hyperämie; jene Phase fällt um so kürzer aus, je stärker die Reizung ist und ist auf peristatische Hyperämie wesentlich kürzer wirksam als auf Ischämie. Demgemäß sind die folgenden Reaktionen einphasisch, die mit peristatischer Hyperämie verlaufen.

d) Stärkere Berührung mit einer Nadelspitze, als unangenehm, fast schmerhaft empfunden, macht aus der leichten peristatischen Hyperämie des Ausgangszustandes einen mittleren Grad derselben; noch stärkere, als schmerhaft empfunden, verwandelt die leichte peristatische Hyperämie in eine starke; in der nächsten Umgebung können Schlingen in einen mittleren Grad von peristatischer Hyperämie versetzt werden, meist nach vorausgegangener kürzester Anämie, was wir als Zone (Teil des Herdes) auffassen.

e) Leichte oder auch stärkere, stichförmige Berührung der Haut über einer Gruppe von Schlingen mit einem (irgendwie erzeugten) starken Grade peristatischer Hyperämie hat keine deutlich erkennbare Wirkung; ein stärkerer, als nur sehr kurzer Schmerz empfundener Stich ruft häufig für einige Sekunden Stillstand oder Stase im Scheitelstück und dem absteigenden Schenkel zusammen mit Verschluß des aufsteigenden Schenkels hervor; danach Rückkehr des Ausgangszustandes.

f) Wird in einem möglichst kleinen Hautbezirk mit 20—30 Schlingen, in denen Ischämie, Anämie oder ein leichter Grad der peristatischen Hyperämie besteht, mit einer stumpfen Nadel eine etwa 5—8 malige Stichelung so vorgenommen, daß jeder einzelne Stich ein unangenehmes, fast schmerhaftes Gefühl, die Wiederholung eine Steigerung der Schmerzempfindung bis zu einem Höhepunkt hervorruft, so tritt in dem von der Reizung betroffenen Gebiet sofort ein starker Grad peristatischer Hyperämie der Papillarkörperstrombahn und, nach etwa 5—10 Sek. anhaltender Anämie als 1. Phase, Hyperämie (2. Phase) des subpapillären Plexus auf, die sich nach etwa 2 Min. plötzlich zu dem mit Liquordiapedese einhergehenden Grade peristatischer Hyperämie abschwächt. Bis zur 8. oder 12. Min. nehmen Höhe und Größe der Quaddel zu; dann, mit zunehmendem Abflachen, wird sie erst gelblich, dann rötlich, bis nach etwa 40 Min. in den wieder sichtbaren Strombahnen ein mittlerer Grad peristatischer Hyperämie festgestellt wird, der noch 3—6 Stunden anhält. Ein Hof erscheint in 20—30 Sek. in Form von rötlichen Fleckchen, die bis zur 12. Min. an Größe zunehmen, verschmelzen und jetzt einen einheitlichen 1—2 cm im Durchmesser haltenden Hof mit einem leichten Grade peristatischer Hyperämie bilden; der Hof verschwindet unter allmählicher Verkleinerung vor Ablauf 1 Stunde.

g) Setzt man die Stichelung weiter fort, wobei das Schmerzgefühl stetig abnimmt und ein taubes Gefühl entsteht, so tritt sofort ein dunkelroter Flecken mit dem Befund eines starken und stärksten Grades peristatischer Hyperämie, häufig mit Diapedesisblutung, mit Stillstand und Stase des Blutes verbunden, in dem gereizten Bezirk auf; in einer 1 mm breiten Zone der direkten Umgebung besteht in den ersten 40 Min. nach der Reizung ein mittlerer Grad peristatischer Hyperämie. Ein Hof fehlt. Liquordiapedese tritt nicht auf. Der anfangs beobachtete Strombahnzustand schwächt sich allmählich, in 24—48 Stunden, zur Norm ab.

Wir verschieben die Zusammenfassung auf eine nahe spätere Stelle.

4. Die mechanische Beeinflussung kleinster Strombahngänge mit Verletzung der Epidermis.

Diese Formen der mechanischen Reizung wurden deshalb angewandt, weil mit Hilfe der durch sie hervorgerufenen leichten Verletzung (nur) der Epidermis in den späteren Versuchen das Eindringen wassergelöster Chemikalien ermöglicht wurde; die Wirkungen solcher Verletzungen mußten also bekannt sein.

a) Selbst leichteste Ritzung oder Punktion ruft stets ein unangenehmes, fast schmerhaftes Gefühl hervor. Es tritt stets ein mittlerer Grad peristatischer Hyperämie auf, im Gebiet der Papillarkörperstrombahn sofort im Anschluß an die Reizung oder nach kurzdauernder Anämie, im subpapillaren Plexus nach etwa 10 Sek. anhaltender Anämie, so daß eine makroskopische Rötung erst nach dieser Zeit erkennbar wird (*zweiphasische Reaktion*). Eine blasses Zone um diesen Herd mit dem Befunde der Anämie der terminalen Hautstrombahngänge fehlt häufig; ein Hof, der aus einigen rötlchen Fleckchen mit einem leichten Grade peristatischer Hyperämie besteht, ist meistens nach 5 Min. deutlich vorhanden. Der Hof verschwindet in etwa 10 Min., der Kreislaufszustand im Herd schwächt sich in 15 bis 60 Min. zur Norm ab.

b) Auf starke Ritzung oder Punktion entsteht in der Papillarkörperstrombahn sofort, im subpapillaren Plexus nach 5–10 Sek. anhaltender Anämie (*zweiphasische Reaktion*) ein starker Grad peristatischer Hyperämie, der sich — unter Steigerung des auftretenden Schmerzgefühls — nach etwa 2 Min. plötzlich zu dem mit Liquordiapedese einhergehenden Grad abschwächt. An Stelle des anfangs vorhandenen dunkelroten Fleckes erscheint jetzt eine an Höhe und Größe in 8–12 Min. zunehmende Quaddel, die von einem in Form von rötlchen Flecken nach 30 Sek. aufgetretenen und zunehmend größer gewordenen roten Hofs mit einem leichten Grade peristatischer Hyperämie, dessen Durchmesser nach 12 Min. etwa 2–3 cm beträgt und der von einem weißen Saum mit Anämie begrenzt sein kann, umgeben wird. Dann flacht sich die Quaddel ab, wird erst gelblich, dann rötlch, bis nach 40 Min. die mikroskopische Untersuchung einen mittleren Grad peristatischer Hyperämie ergibt, der noch 3–6 Stunden anhält. Der Hof ist vor Ablauf 1 Stunde unter zunehmender Verkleinerung verschwunden.

c) Auf mehrmalige starke Ritzung oder Punktion oder eine Bohrung der Haut nach Art des *Pirquetschen* Verfahrens entsteht sofort eine dunkle Rötung; mikroskopisch wird sofort ein starker bis stärkster Grad peristatischer Hyperämie der terminalen Strombahngänge beobachtet, in denen es, besonders bei der Bohrung, die eine lang anhaltende stärkste Reizung darstellt, häufig nach vorangegangener Diapedesisblutung (aus den Scheitelstücken), zu Stase in der Papillarkörperstrombahn kommt. Eine schmale Zone von höchstens 1 mm Breite mit dem Befund eines mittleren Grades peristatischer Hyperämie umgibt den direkt gereizten Hautbezirk. Die Empfindung der Versuchsperson auf diese Art der Reizung ist im Beginn ein heftiger Schmerz, der im Laufe dieser längere Zeit währenden Reizung allmählich geringer wird. Die Reaktion der terminalen Strombahngänge der Haut hält unter allmählicher Abschwächung 24 Stunden und länger an.

Wir geben nun eine Übersicht über die bisher mitgeteilten Beobachtungen an der normalen und der durch mechanische Reizung beeinflußten Haut.

1. In der normalen Strombahn kommen nebeneinander Ischämie-Anämie und peristatische Hyperämie leichten Grades vor.

2. Es sind quantitative, zunehmende Unterschiede der Reizung, die Ischämie-Anämie und die peristatische Hyperämie in ihren Stärkegraden bewirken und zugleich die — mit der Stärke der Reizung zunehmende — Dauer bestimmen.

3. Die in Anämie bestehende weiße Dermatographie kann mit der roten, in peristatischer Hyperämie bestehenden, die dieser konstant zukommende Form gemeinsam haben: den Herd, der durch direkte Reizung entsteht, die ihn umgebende bis 2 mm breite Zone, die ebenfalls durch direkte Reizung erklärt werden kann, also ein Teil des Herdes ist, den Hof, der durch indirekte Reizung zustande kommt. Während in diesen drei Teilen bei der weißen Dermatographie Anämie entsteht, ist bei der roten Dermatographie im Herd die fokale Rötung eine peristatische Hyperämie mittleren Grades, die Zone anämisch, der Hof ein leichter Grad peristatischer Hyperämie; demgemäß ist die Zone Produkt einer schwächeren, (ebenfalls direkten) Reizung als der Herd, die Hofhyperämie, Folge indirekter Reizung, eine schwächere als die Herdhyperämie, da jene physiologische Stärke hat und in ihrem Bereich nur die anämischen Schlingen der normalen Haut fehlen. Ist im Herd die peristatische Hyperämie — durch stärkere Reizung — stark, so tritt als Zone nicht Anämie, sondern peristatische Hyperämie in geringerem oder sogar desselben Grades wie im Herd auf. Der Hof (mit leichter peristatischer Hyperämie) kann einen schmalen anämischen Saum aufweisen und sich peripherie-wärts in rote und weiße Flecke auflösen.

4. Von Exsudationsvorgängen sind — nur im Herd — beobachtet worden a) Liquor-, b) Erythrodiapedese: jene verursacht von Hyperämie starken Grades, sofern sie plötzlich auf eine schwächere Stufe herabsinkt und auf dieser eine gewisse Zeit, die der Quaddelbildung, verharrt, um dann weiter abzunehmen; diese als Produkt des stärksten peristatischen Zustandes, vor der Stase.

5. Auf schwache und auf mittelstarke Reizung verläuft die Strombahnwirkung in zwei Phasen: der 1. Phase der Anämie folgt die 2. der peristatischen Hyperämie. Dieser zweiphasische Ablauf ist auf den subpapillaren Plexus beschränkt, wenn in der Papillarkörperstrombahn der starke Grad der Reizung eine starke peristatische Hyperämie (unmittelbar) hervorbringt; in diesem Falle reagiert die Papillarkörperstrombahn vor dem subpapillaren Plexus. Mit dem steigenden Grade der Reizung nimmt die 1. Phase an Dauer ab.

6. Es besteht ein Parallelismus zwischen den Gefühlen, die die Reizung erzeugt: Berührungsgefühl, unangenehmes, schmerhaftes Gefühl verschiedenen Grades, Taubheitsgefühl — und den Graden der Wirkung der Reizung auf die Strombahn von Anämie über die verschiedenen Grade der peristatischen Hyperämie bis zur Stase, und zwar in bezug auf Herd und Hof.

5. Die Wirkung der Drosselung und ihrer Aufhebung.

Unter Drosselung der Gefäße verstehen wir ihre Beeinflussung durch zirkuläre Umschnürung des Oberarmes mit der Gummibinde der *Riva - Rocci*schen Apparatur zur Messung des Blutdruckes, und zwar des Grades, der weit über den hinausgeht, der zur Messung des systolischen Blutdrucks benutzt wird. Wir vermeiden die Ausdrücke Abdrosselung, Absperrung (Sperre), weil es sich, wie bereits nachgewiesen ist¹ und wir bestätigen werden, nicht um eine Aufhebung der Blutströmung handelt.

a) Wird der Druck in der um den Oberarm gelegten Manschette in der genannten Stärke plötzlich eingestellt und die nun bestehende Drosselung mehrere bis 25 Min. angehalten, so treten folgende Erscheinungen auf: in wenigen Sekunden nimmt die Haut des Gliedes unterhalb der Binde eine schmutziggraue, blasse Farbe an,

¹ *Magnus, Georg:* Arch. klin. Chir. 120 (1922). — *Heimberger, Hermann:* Z. exper. Med. 53 (1926).

die durch sofortiges Auftreten einer Anämie des subpapillären Plexus und eines starken Grades peristatischer Hyperämie der Papillarkörperstrombahn bedingt ist. In dieser fließt das Blut — in normaler Richtung — infolge der vorgeschalteten Verengerung des arterialen Schenkels im stark erweiterten Scheitelstück und venalen Schenkel stark verlangsamt. Mechanische Reizung in den ersten 5 bis 10 Minuten der Drosselung ist ohne Wirkung auf die so beschaffenen terminalen Hautstrombahngebiete. Nach dieser Zeit ruft leichter oder starker Druck mit einer Nadel Anämie der direkt berührten Strombahnen, später auch der benachbarten hervor, zunächst für einige, später für 20—40 Sek. Nach etwa 12 Min. langem Bestehen der Sperre tritt auf eine gleichstarke Reizung Anämie der berührten und angrenzenden Papillarschlingen für die ganze weitere Dauer des Bestehens der Sperre ein; aber auch spontan verschließen sich für die Dauer der Sperre kleinere und größere Bezirke der Papillarkörperstrombahn, so daß am Nagelfalz große Lücken, am Unterarm an Größe zunehmende blaße Flecken, die sog. „*Bierschen Flecken*“ entstehen, die sich durch ihre rein weiße Farbe, bedingt durch eine Anämie der gesamten terminalen Hautstrombahngebiete, von der übrigen Haut deutlich abheben.

b) Bei einigen Individuen kann sich der starke Grad peristatischer Hyperämie zu einem stärksten Grade derselben und zu Stase steigern. In diesen Fällen tritt der erst auf Reizung, dann spontan erfolgende vorübergehende oder dauernde Verschluß der Strombahnen der Papillarkörperstrombahn nicht auf, auch wenn man die Drosselung 20 Min. bestehen läßt. Das gleiche Fehlen *Bierscher Flecken* oder auf Reizung auftretender Anämie war dort festzustellen, wo starke Reize mechanischer oder chemischer Natur einen stärksten Grad peristatischer Hyperämie im gedrosselten Gebiet hervorgerufen hatten.

c) Sofort nach Lösung der Drosselung tritt eine leuchtende Rötung im ganzen, nunmehr der vollen Blutzufuhr wieder eröffneten Bezirk auf; mikroskopisch wird ein mittlerer Grad peristatischer Hyperämie der terminalen Strombahngebiete der Haut festgestellt. Dieser Zustand nimmt allmählich, proximal-distalwärts fortschreitend, ab und verschwindet ungefähr in einer halb so langen Zeit wie die Drosselung bestanden hatte. Makroskopisch und mikroskopisch ist jetzt der Ausgangsbefund zurückgekehrt.

Nach der grundlegenden, von uns wie gesagt nur bestätigten Erkenntnis, daß die Drosselung die Blutströmung nicht aufhebt, sondern abändert, insbesondere so, daß nur die (eingangs gekennzeichnete) Hauptbahn durchströmt wird, erhebt sich die Frage, welche Reizung es ist, die die Änderung in der angegebenen Form bewirkt. Als Reiz ist zunächst zu nennen der mechanische in Druck bestehende der Strombahnnerven im Bereich der schnürenden Binde, derselbe, der es bewirkt, daß sich, wie wir uns überzeugt haben, — reflektorisch — der allgemeine Blutdruck, gemessen im anderen Arm, während der Drosselung zuweilen erhöht¹; es ist ferner diejenige Änderung der Durchströmung als Reiz anzuführen, die die Verengerung der Arterie und die sicherlich stärker ausfallende der Vene des Gliedes mit sich bringt. Es handelt sich also um mechanische Reizung; demgemäß ist es gerechtfertigt, daß die Beobachtungen den dermatographischen angefügt worden sind. Wir haben während der Drosselung eine Kreislaufsform als Wirkung beobachtet, die im Vergleich zu der dermatographisch im wörtlichen und im weiteren

¹ Vgl. hierzu *Klink, Heinrich*: Dtsch. Arch. klin. Med. **172** (1931).

Sinne herbeigeführten nichts Neues bietet: die peristatische Hyperämie in einem starken, zuweilen stärksten Grad in der auch hier stärker reagierenden (akrischen) Papillarkörperstrombahn, Anämie als schwächere Wirkung im subpapillaren Plexus. Auch das Auftreten der anämischen Bezirke, Strombahngebiete, in denen in der Papillarkörperstrombahn die Reizung auf die niedrigere Stufe tritt, so daß anämische Flecke entstehen, ist uns bereits früher entgegengetreten, als wir es mit dem Bestehen solcher im Hof der roten Dermatographie zu tun hatten; das Nähere und die für das Verständnis dieser weißen Flecke wichtige Tatsache, daß sie dann ausbleiben, wenn die peristatische Hyperämie einen stärksten Grad erreicht hatte, können uns erst dann beschäftigen, wenn wir unsere Erfahrungen über die Erregbarkeit der Constrictoren bei der peristatischen Hyperämie der Haut werden mitgeteilt haben. Hier ist nur noch anzufügen, daß sich die Abschwächung und das Verschwinden der Wirkung der Drosselung befriedigend aus der Beseitigung der mechanischen Reizung erklären.

II. Versuche mit chemischer Beeinflussung.

Es gibt keine Methode, gelöste Stoffe so wie es die Untersuchung der Wirkung verlangt, nämlich rasch und in derselben Konzentration, in der sie auf die Epidermis gebracht werden, durch diese auf einen kleinen Teil der terminalen Strombahngebiete zu befördern, ohne daß diese durch das Verfahren der Einführung der Stoffe eine Änderung erfahren. Das beste Verfahren ist die Ritzung oder Punktierung der Epidermis. Es werden bei Ausführung im kleinsten Rahmen und schwächster Form nur wenige Papillarschlingen, wie oben gezeigt, in peristatische Hyperämie mittleren Grades versetzt; hierzu tritt nach Anämie peristatische Hyperämie geringen Grades im subpapillaren Plexus in sehr kleiner Ausdehnung; womit, Produkt einer zweiphasischen Reaktion, die makroskopisch gerötete kleinste Stelle erscheint, die einer Zone entbehrt und zur Zeit der dann folgenden Applikation der gelösten chemischen Stoffe keinen Hof mehr besitzt. Eindringend wirken sie also zugleich auf jenes kleinste hyperämische Gebiet und auf die mikroskopisch normal erscheinende Strombahn der Umgebung, die wir auch als in ihrer Erregbarkeit unverändert ansehen.

1. Versuche mit Adrenalin.

Die im folgenden referierten Versuche sind mit 0,1% iger Adrenalinlösung angestellt worden.

a) In der Haut des Rumpfes und der Arme mit Ausnahme des Nagelfalzes wird in dem durch die mechanische Reizung alterierten Gebiet die bestehende peristatische Hyperämie mittleren Grades zunächst in eine solche starken Grades verwandelt; hieran schließt sich zwischen der 5. und 30. Min. eine Anämie der terminalen Gebiete oder allein des subpapillaren Plexus, nach der die peristatische Hyperämie wiederkehrt und in etwa 12 Stunden allmählich verschwindet.

In der als normal bezeichneten Umgebung wirkt die Lösung so, daß nach 2—3 Min. in der Papillarkörperstrombahn auf etwa 48 Min., im subpapillaren Plexus auf etwa 65 Min. Anämie entsteht. An diese 1. Phase der Wirkung schließt sich sofort in jedem der beiden Plexus die 2. an, bestehend in peristatischer Hyperämie mittleren Grades, die allmählich, in Stunden, verschwindet. Eine Zone ist nicht zu erkennen. Ein 1—2 cm breiter Hof als rötliche Flecken von 1—2 mm Durchmesser besteht etwa so lange wie die Anämie dauert, mit peristatischer Hyperämie leichten Grades.

b) In der Haut des Nagelfalzes, in der, wie früher bemerkt, normalerweise die starke peristatische Hyperämie vorherrscht und stärker ist als in den übrigen Teilen der Haut, steigert die mechanische Reizung sie auf einen stärksten Grad. Nach 2—3 Min. blaßt das umgebende, als normal anzusehende Gebiet ab, wie das Mikroskop zeigt dadurch, daß Anämie des subpapillaren Plexus eintritt; die Schlingen der Papillarkörperstrombahn, soweit sie beim Eintreffen des Adrenalin im Zustande stärkerer peristatischer Hyperämie sind, erfahren zunächst eine kurze Verstärkung derselben, worauf sie über Ischämie anämisch werden: dies vollzieht sich in 2—5 Minuten. Nach 8—12 Min. werden die Schlingen wieder sichtbar: es herrscht jetzt in ihnen ein stärkerer Grad peristatischer Hyperämie als er — in einem großen Teil derselben — vor dem Eingriff bestanden hatte. Wesentlich länger, nämlich 45 Min., währt die Anämie des subpapillaren Plexus. Etwa ebenso lang ist der Hof zu beobachten, dessen Beschaffenheit sich nicht von der unterscheidet, die für die übrige Haut angegeben worden ist. Auch im subpapillaren Plexus schließt sich an die Anämie derselbe Grad peristatischer Hyperämie an wie in der Papillarkörperstrombahn. Die peristatische Hyperämie der terminalen Gebiete bleibt einige Stunden bestehen.

c) Die *Wiederholung* des Versuches mit derselben Lösung an derselben Stelle des Rumpfes oder Unterarmes in Zwischenzeiten von 24 Stunden hat ergeben, daß bei der 1. Wiederholung die im vorausgegangenen Versuche durch die mechanische Reizung erzeugte peristatische Hyperämie in mittlerem, bei der 2. und den späteren Wiederholungen in starkem Grade noch bestand, als die neue Punktation vorgenommen wurde: diese hat sie auf den stärksten Grad gesteigert (Wiederholung des Versuchs am 3. Tag), dazu verlängert, und am 4. Tage (4. Applikation des Adrenalin) Stase bewirkt, so daß — durch Dauerstase — ein kleinerster Epidemisschorf entstand. Dagegen war die Umgebung auch mikroskopisch normal, als am 2. und 3. Tage je eine Wiederholung des Versuches vorgenommen wurde. Es ergab sich für diese normale Umgebung, daß die 1. Phase, die der Anämie, schon am 2. Tage später begann und wesentlich verkürzt ausfiel, während die 2. Phase, die der peristatischen Hyperämie, sich beträchtlich verlängerte und verstärkte. Wie im erstmaligen Versuch hat in der Papillarkörperstrombahn die Anämie kürzer angehalten als im subpapillaren Plexus. Am 3. Tage hat sich dasselbe: Verkürzung der 1. Phase, die später einsetzte, Verlängerung und Verstärkung der 2. Phase, ausgesprochener bemerkbar gemacht; wieder hat die Anämie im papillären Plexus kürzer angehalten als im subpapillären. Diese angegebenen Veränderungen fallen in dem inneren Teile des Reaktionsgebietes, das die mechanisch verletzt gewesene Stelle umgibt, stärker aus als in dem peripherischen Teil derselben.

Bei der 4. Reizung sind diese beiden Wirkungsringe deutlich geschieden: in dem inneren fehlt die 1. Phase vollständig, es tritt sofort die 2. Phase mit einem stärksten Grade peristatischer Hyperämie mit Diapedesisblutungen und vereinzelten Stasecapillaren auf, während in dem äußeren, bei relativ schwächerem (mittlerem) Grade peristatischer Hyperämie vorübergehend Anämie, wenn auch erheblich verkürzt und verspätet, auftritt. Am 5. Tage ist dieser peripherische Ring häufig in einen verschieden reagierenden inneren und äußeren Teil zu trennen: dort besteht

ein starker Grad peristatischer Hyperämie, nur kurz von einer (partial) auftretenden Anämie des subpapillären Plexus unterbrochen, hier der gleiche Befund wie in dem ganzen peripherischen Teil des Reaktionsgebietes am 4. Tage.

Mit der Zahl der Wiederholungen der Reizungen sinkt der Umfang der beschriebenen Wirkungen.

Da wir die Umgebung der mechanisch verletzten vom Adrenalin mitbeeinflußten Stelle als den Herd der Adrenalinwirkung auf die normale Hautstrombahn ansehen müssen, ergibt sich also, daß mit zunehmender Zahl der Wiederholung der Reizung der Herd eine „Zone“ und schließlich 2 „Zonen“ erhält; in diesen Zonen gestaltet sich die Wirkung auf die Strombahn schwächer als im inneren, zentralen Teil des Herdes, der seinerseits den Wirkungsbereich des Adrenalins auf die mechanisch gereizte Stelle umgibt.

In bezug auf den Hof — mit fleckiger Hyperämie leichten Grades — hat sich mit jedem Tage zunehmend eine Abnahme der Größe und Deutlichkeit der roten Flecken ergeben; die angegebene Reaktion am 4. Tage ist ohne Auftreten eines Hofs abgelaufen.

Hierzu ist ergänzend zu bemerken, daß in der 2. Phase der Adrenalinreaktion da, wo die peristatische Hyperämie — in dem Herdteil der bei Anstellung des Versuches normal erschienenen Umgebung der Punktionsstelle — stark ausfällt, eine Quaddel auftreten kann: wie wir uns auch in dieser Versuchsgruppe überzeugt haben dadurch, daß die starke peristatische Hyperämie sich plötzlich — nach zunehmend starkem Brennen mit gleichzeitigem Auftreten eines erst fleckigen, dann kontinuierlichen roten Hofs mit seinem leichten Grade peristatischer Hyperämie — abschwächt, wie wir bereits erwähnt haben, auf denjenigen Grad derselben Hyperämie, der mit Liquordiapedese einhergehend die Quaddel entstehen läßt; worauf, ihr Verschwinden bewirkend, unter Verschwinden des Hofs die Hyperämie weiter abnimmt und vergeht. Diese Phase, die bei langsamem allmählichem Abnehmen von stärkster Hyperämie ausbleibt, kann sowohl bei einmaliger als bei mehrmaliger Anwendung des Adrenalins auftreten.

Weiter ist nachzutragen, daß die, wie erwähnt, stärker hyperämischen Schlingen, die normalerweise um die Drüsennähte und die Haarfollikel anzutreffen sind, auf die Adrenalinreizung kürzer mit Anämie antworten und früher die Anämiephase vermissen lassen als die übrigen Schlingen; in jenen Schlingen tritt die 2. Phase der Adrenalinwirkung verstärkt auf.

Schließlich ist zu erwähnen, daß in den Fällen, in denen Hyperämie der Papillarkörperstrombahn und Anämie des subpapillären Plexus bestand, die Haut blaß aussah und sich kaum merklich von der Haut unterschied, in der beide Teile der Hautstrombahn verschlossen waren.

d) Wir haben auch wesentlich schwächere Lösungen angewandt (bis zu einer solchen von 1:10 Millionen) und damit dieselben Wirkungen erzielt; Fluxion wurde vermiedt. Stärkere Lösungen (1%ige und 3,6%ige Lösung, diese als blutisotonische von Adrenalinborat) haben ergeben, daß der innere Teil der unveränderten Umgebung der mechanisch gereizten Stelle als Herd in starke oder stärkste peristatische Hyperämie versetzt wurde, die erst in 12 Stunden abnahm und verschwand, und daß ihr nur im äußeren Teil des beobachteten Gebietes, in der Zone des Herdes, Anämie vorausging, in der gleichen Weise und Dauer wie bei Anwendung der schwächeren Lösungen im ganzen Gebiet.

Die wichtigsten Ergebnisse der Versuche mit Adrenalin stellen wir in folgenden Sätzen zusammen:

1. Adrenalin in submaximalen Dosen wirkt auf den normalen Kreislauf zweiphasisch; auf die 1. Phase der Anämie folgt die 2. der peristatischen Hyperämie.

2. Die 1. Phase fällt in der akrischen Papillarkörperstrombahn kürzer aus als im subpapillaren Plexus.

3. Die Stärke und Dauer der Phasen hängen ab:

a) von dem Ausgangszustande der Strombahn in seinem physiologischen Verhalten (Strombahn der übrigen Haut und des Nagelfalzes, der Umgebung der Drüsenausführungsgänge und Haarfollikel) und in seinem durch mechanische Reizung alterierten Zustand: in dem Sinne, daß mit dem stärkeren Grade der peristatischen Hyperämie die 1. Phase sich verkürzt bis zum Ausbleiben und die 2. — durch Addition — sich verlängert und verstärkt;

b) von der Wiederholung der Adrenalinapplikation, die in demselben Sinne wirkt; hierzu kommt eine mit der Zahl der Wiederholungen abnehmende Verringerung des Umfanges der Gesamtreaktion.

Was die Empfindungen (psychische Vorgänge also) angeht, die die physischen begleiten, so sind sie vorhanden und übertreffen die durch Applikation von physiologischer Kochsalzlösung (auch die intracutane) hervorbringbare deutlich; indessen sind sie schwächer als bei der Anwendung von Histamin, über dessen Wirkungen wir nun berichten werden, wobei auch der individualen Eigentümlichkeiten des Ablaufes der Reaktion gedacht werden wird, die in den Adrenalinversuchen gezeigt gewesen sind.

2. Versuche mit Histamin.

Der Kürze halber verzichten wir darauf, die Befunde, die wir an dem durch die mechanische Reizung veränderten Strombahnbezirk erhoben haben, wiederzugeben; sie haben sich grundsätzlich nicht von dem unterschieden, was soeben erwähnt worden ist. Die folgenden Angaben beziehen sich also nur auf die unveränderte Umgebung der Impfstelle; sie sind so kurz wie möglich gehalten.

a) Schwache Lösungen: 1:10 Millionen bei Jugendlichen, Lösungen von 1:10 Millionen bis 1:100 000 bei älteren Personen von normaler Erregbarkeit in der Haut des Rumpfes und der Extremitäten (mit Ausnahme der Haut des Fingernagelfalzes) bewirken nach einer 1. Phase: Anämie, die im papillären Plexus kürzer ausfällt als im subpapillären, in dem sie etwa 1 Min. währt, als 2. Phase einen mittleren Grad peristatischer Hyperämie, die in 10—15 Min. allmählich verschwindet. Um diesen Herd, der einer Zone entbehrt, entstehen im Laufe der ersten Minuten einige rötliche, etwa 2 mm im Durchmesser haltende Flecken und verschwinden mit dem Herd; in den Fleckchen leichter Grad der peristatischen Hyperämie. Unmittelbar vor dem Auftreten des Hofs tritt ein unangenehmes, fast schmerhaftes Gefühl auf und verschwindet mit ihm.

b) Stärkere Lösungen (Lösungen von 1:1 Million bis 1:25 bei jugendlichen, 1:10 000 bis 1:25 bei älteren Personen) erzeugen ebenda, wieder bei Personen von normaler Erregbarkeit, in etwa 10 Sek. eine weiter als im Versuche mit den schwächeren Lösungen, nämlich bis auf 6—8 mm sich erstreckende dunkle Rötung mit starker peristatischer Hyperämie, der als 1. Phase eine Anämie vorausgeht, die in der Papillarkörperstrombahn kürzer anhält, als im subpapillären Plexus, wo sie 10 Sek. dauert. Während der Entstehung wird ein brennendes Gefühl empfunden, das in den ersten 2—3 Min. seinen Höhepunkt erreicht. Gleichzeitig mit diesem zunehmenden Gefühl entsteht der Hof mit einer Breite von 0,5 bis 2,5 cm als rötliche Fleckchen mit leichter peristatischer Hyperämie, die nach 8 Min. durch Vergrößerung zu einem einheitlichen Hof, der 3—8 cm breit wird,

verschmelzen. Im Herd wird mikroskopisch wahrgenommen, daß sich 2 Min. nach seinem Bestehen die starke peristatische Hyperämie plötzlich abschwächt, wobei Flüssigkeit austritt, die während ihrer Anwesenheit in größerer Menge die Beobachtung der Schlingen verhindert. Die so durch Liquordiapedese, und zwar unter zunehmendem Juckgefühl entstandene Quaddel, deren Höhe in 8 Min., deren Durchmesser bis zur 12. Min. zunimmt, nimmt den früheren dunkelroten Bezirk ein. Um den sich an die Quaddel unmittelbar anschließenden Hof, der als zunächst fleckig, dann gleichmäßig leicht gerötet oben erwähnt ist, findet sich von der 8.—12. Min. nach dem Auftropfen der Lösung besonders bei Jugendlichen, bei denen er größer ausfällt, ein blässer Saum von 3—10 mm Breite mit Anämie; dieser ist in der gleichen Zeit von einem Gebiet umgeben, das einige Millimeter breit aus blassen (anämischen) und rötlichen (leicht peristatisch-hyperämischen) Flecken besteht.

Von der 12. Min. nach Auftropfen des Histamins nimmt die Quaddel an Höhe und Durchmesser allmählich ab, wird zunächst gelblich, dann rötlich. In etwa 40 Min. wird sie ganz flach und nimmt die gleiche rote Farbe an, wie sie der jetzt stark verkleinerte, nur noch 1—1,5 cm im Durchmesser haltende rote, jetzt wieder, wie im Beginn, fleckige Hof aufweist. Im Bereich der früheren Quaddel sind die papillären Schlingen wieder mikroskopisch erkennbar geworden: es besteht hier ein mittlerer Grad, im roten Hof ein leichter Grad peristatischer Hyperämie der terminalen Strombahngebiete; jener hält noch etwa 3—6 Stunden an, dieser verschwindet in 10—20 Min.

c) Durch Reizung der terminalen Strombahngebiete des Nagelfalzes durch 0,1%ige Histaminlösung entsteht in einem 2—3 mm breiten Bezirk um die Punktionsstelle sofort ein starker bis stärkster Grad peristatischer Hyperämie. Erst in 3—5 Min. erfolgt unter geringem Brennen eine Abschwächung dieses Grades peristatischer Hyperämie zu dem mit Liquordiapedese einhergehenden, jedoch nur in den Schlingen der Papillarkörperstrombahn, die nicht schon vor Anwendung des Reizes im Sinne eines starken Grades peristatischer Hyperämie verändert waren. Auch in den übrigen Schlingen hält die Liquordiapedese kürzere Zeit, höchstens 4 Min., an. Die sichtbare Quaddel ist flach, rötlich und beginnt schon etwa 8 Min. nach der Reizung abzuflachen. Die Abschwächung der bestehenden Strombahnveränderungen zum Ausgangsbefund erfolgt allmählich in 12—24 Stunden. Um diesen Bezirk entsteht etwa 3 Min. nach Auftropfen des Histamins für etwa 20 bis 30 Min. ein nur mikroskopisch erkennbarer kleiner roter Hof mit einem leichten Grade peristatischer Hyperämie.

d) Bei einem 30 Jahre alten, kräftig gebauten psychisch-depressiven (hysterischen?) Manne (Schiffer von Beruf) mit einer luischen Psoriasis¹, der selbst bei leichtester Berührung der Haut einen starken Schmerz empfand, bei Berührung besonders der veränderten Hautstellen, aber auch der makro- und mikroskopisch unveränderten Haut, rief Auftropfen von 0,1%iger Histaminlösung auf unveränderte Haut ohne vorherige Ritzung die folgenden Erscheinungen hervor: sofort nach dem Auftropfen schrie der Kranke vor Schmerz laut auf; der Schmerz ließ in einigen Sekunden nach, die gereizte Stelle wurde unempfindlich. Gleichzeitig wurde in diesem Bereich von 1—2 mm Durchmesser ein stärkster Grad peristatischer Hyperämie, in dem nach Diapedesisblutung Stase auftrat, und in der Umgebung ein starker Grad peristatischer Hyperämie, der sich in 2 Min. zu dem mit Liquordiapedese einhergehendem Grade plötzlich abschwächte, beobachtet. Der entstandene Quaddelwall umgab die zentrale Blutung und verschwand in der üblichen

¹ Dem Herrn Direktor der Städtischen Hautklinik Dr. Lennhoff danken wir für die Zuweisung dieses Kranken und anderer Personen, deren Untersuchung in seiner Klinik er auf das Freundlichste gefördert hat.

Zeit ebenso wie der aufgetretene Hof, während die zentrale Blutung und der stärkste Grad peristatischer Hyperämie noch über 24 Stunden sichtbar blieben.

e) Die Versuche, die wir (in der Haut der Streck- und Beugeseite des Vorderarmes) mit *Wiederholung* des Aufträufelns der 0,1%igen Lösung auf dieselbe geritzte Stelle in 24 stündigen Zwischenzeiten angestellt haben, können zu der gebotenen Abkürzung nicht ausführlich, sondern nur in folgenden Sätzen referiert werden, die die wichtigsten Beobachtungen wiedergeben. Die Versuche sind an Personen von nicht erhöhter Erregbarkeit angestellt worden.

1. Nach 2—3maliger Anwendung starker Konzentrationen (1:1000) auf die gleiche Hautstelle werden prinzipiell die gleichen Kreislaufsänderungen wie bei der 1. Anwendung festgestellt, jedoch mit größerem Umfange des Herdes und Hofes und stärkerer Schmerzempfindung; die Dauer des Bestehens des verfrüht auftretenden mit Liquordiapedese verbundenen Grades peristatischer Hyperämie ist verlängert.

2. Durch 4—5malige Anwendung starker Konzentrationen (1:1000) auf die gleiche Hautstelle treten für etwa 24 Stunden Kreislaufsänderungen im Herd, der einen kleineren Umfang besitzt, auf, und zwar ein starker Grad peristatischer Hyperämie, der sich nur in der peripherischen Zone, und zwar verspätet zu dem verkürzte Zeit bestehen bleibenden mit (geringer) Liquordiapedese einhergehenden Grade abschwächt, während er sich in der zentralen Zone, dem inneren Teile des Herdes, in längerer Zeit (24 Stunden und mehr), ohne plötzliche Abschwächung und Liquordiapedese, allmählich zurückbildet; der Hof mit einem leichten Grade peristatischer Hyperämie ist in verminderter Umfange vorhanden, während der sich zunehmend steigernde Schmerz verspätet und geringer als bei einmaliger Applikation empfunden wird.

3. Auf 6malige und häufigere Anwendung starker Konzentrationen (1:1000) auf die gleiche Hautstelle entstehen in einem kleinsten Umfange als Herd Kreislaufsänderungen stärksten Grades für 48—72 Stunden und auch längere: ein stärkster Grad peristatischer Hyperämie mit Ausgang in Stase nach Diapedesisblutung und folgender Leukodiapedese, umgeben von einer peripherischen Zone, in deren innerem Teil ein starker Grad peristatischer Hyperämie, in deren äußerem Teil ein mittlerer besteht, die sich allmählich in etwa 24—48 Stunden abschwächen, ohne daß Liquordiapedese auftritt. Ein Hof fehlt; die gereizte Hautstelle ist hyp- oder analgetisch (Taubheitsgefühl).

Dem Angeführten entnehmen wir folgende Sätze:

1. Histamin in den als schwach bezeichneten Lösungen wirkt *zweiphasisch*: die 1. Phase besteht in Anämie, die in der Papillarkörperstrombahn kürzer ausfällt als im subpapillaren Plexus, die zweite Phase in peristatischer Hyperämie mittleren Grades der ganzen terminalen Strombahngebiete; hierzu ein Hof mit Flecken leichter peristatischer Hyperämie.

2. Stärkere Lösungen bringen eine kürzere 1. Phase der Anämie, eine längere und stärkere 2. Phase mit peristatischer Hyperämie hervor, deren Absinken und Verharren auf einer schwächeren Stufe die Quaddel entstehen lässt. Der Hof ist komplizierter beschaffen, er besteht aus anämischen und leicht hyperämischen Teilen.

3. Eine 0,1%ige Lösung, zu den stärkeren gehörig, indessen als auf die intakte Haut gebracht in sehr schwacher Konzentration wirksam geworden, hat in der überempfindlichen Haut eines Mannes den stärksten Grad der peristatischen Hyperämie, der sich zu Stase steigerte, als Anfangswirkung hervorgebracht.

4. Es haben sich beträchtliche — quantitative — Unterschiede des Ausfallen der Reaktion und der zu ihr nötigen Dosen gemäß dem Lebensalter, der Hautregion und der persönlichen Erregbarkeit ergeben. So wirkt auf die Nagelfalzstrombahn — mit ihrem physiologischerweise stärkeren („starken“) Grade peristatischer Hyperämie — Histamin in schwacher Lösung wie eine starke Lösung des Stoffes (Fortfallen der 1. Phase, kleinerer Umfang der Quaddel).

5. Wiederholte Anwendung von Histamin verstärkt und verlängert den zugleich umfangreicher werdenden Ausfall der Reaktion; fortgesetzte Wiederholung verstärkt zwar den Grad, vermindert aber den Umfang der Wirkung.

6. Die Histaminreaktionen gehen mit starken psychischen Begleitvorgängen einher; die stärkste, indessen verkleinerte Wirkung auf den Kreislauf, die durch Wiederholung herbeigeführt wurde, verläuft häufig ohne Empfindungen.

III. Versuche mit mechanischer und mit chemischer Beeinflussung von mechanisch und von chemisch erzeugten Kreislaufsänderungen.

Wir geben zuerst kurz den Ausgangszustand an, sowie die Reize, durch die er entstanden ist; danach werden die Wirkungen, die wir Reaktionen nennen wollen, der daraufgesetzten Reizungen beschrieben werden. Als Reaktionsreize haben wir folgende verwandt: 1. leichtes Streichen der Haut, das normalerweise das Gefühl der deutlichen Berührung und eine 3—8 Min. anhaltende Anämie hervorruft, 2. eine Adrenalinreaktion mit 0,1%iger Lösung und 3. eine Histaminreaktion mit einer Lösung gleicher Konzentration. Das Eindringen der Lösungen, deren Wirkung auf die Strombahn der normalen Haut im vorangegangenen Abschnitt beschrieben ist, wurde wieder durch leichte Ritzung der Epidermis ermöglicht.

a) Stärkster Grad peristatischer Hyperämie der terminalen Strombahngebiete der Haut: entsteht durch stärkste Reizung, einmalige oder wiederholte Anwendung starker und stärkster mechanischer oder chemischer Reize; während der Reizung nimmt das anfänglich starke Schmerzgefühl ab und es tritt ein Gefühl der Taubheit der gereizten Hautstelle ein. Der beobachtete Befund verstärkt sich zuweilen nach Auftreten von Diapedesisblutung zu Stase.

Reaktionen: Leichtes Streichen hat keine Wirkung; bei der Adrenalin- und Histaminreaktion tritt weder eine Anämie, noch eine Quaddel auf, sondern infolge von Summation der in peristatischer Hyperämie bestehenden Reizwirkungen in fast allen Strombahnen nach vorangegangener spärlicher Diapedesisblutung Stase und ein auf mehrere Tage verlängertes Bestehenbleiben der als Ausgangszustand beobachteten Kreislaufsänderung.

b) Starker Grad peristatischer Hyperämie der terminalen Strombahngebiete der Haut: auf Grund verschieden starker Reizung werden nach der Dauer ihres Bestehens und der Art ihres Abklingens verschiedene Formen des gleichen Zustandes unterschieden. und zwar:

1. Durch Wiederholung starker mechanischer oder chemischer Reizung, wobei nach maximalem Schmerzgefühl eine Herabsetzung der Empfindung auftritt, bleibt dieser Zustand lange bestehen und schwächt sich erst allmählich in 24 Stunden zur Norm ab.

2. Allein in der Papillarkörperstrombahn wird ein derartiger Zustand durch mechanische Drosselung der Blutgefäße für die Dauer der bestehenden Reizung bei Anämie des subpapillären Plexus beobachtet (Durchströmung nur der Hauptbahn).

3. Durch einmalige starke Reizung mechanischer oder chemischer Art, die ein maximales Schmerzgefühl hervorruft, ist dieser Zustand in den ersten 2 Min. in den terminalen Strombahngebieten festzustellen; nach 2 Min. kommt es zu einer plötzlichen Abschwächung des bestehenden Zustandes, zu dem mit Liquordiapedese einhergehenden Grade peristatischer Hyperämie, der allmählich in 3—6 Stunden zur Norm abklingt.

Reaktionen zu 1: Leichtes Streichen ist wirkungslos. Adrenalin ruft nach 8—12 Min. zuweilen in einigen kleinsten Bezirken, also partial, eine bis 8 Min. in der Papillarkörperstrombahn, bis 22 Min. im subpapillaren Plexus anhaltende Anämie, zuweilen auch keine Anämie hervor. Es folgt ein stärkster Grad peristatischer Hyperämie, der sich erst in 48—72 Stunden allmählich abschwächt. Histamin verstärkt den bestehenden starken Grad peristatischer Hyperämie zu einem stärksten Grade; eine Quaddel tritt nicht auf.

Reaktionen zu 2: Es wurde schon erwähnt, daß nach 8 Min. langem Bestehen der Drosselung auf mechanische Reizung geringen Grades (Nadelreize und leichtes Streichen) und spontan in großen Strombahngebieten eine sehr lange Anämie auch der Papillarkörperstrombahn entsteht, eine Tatsache, die die durch Drosselung hervorgerufene peristatische Hyperämie von anderen gleichen Grades auffällig unterscheidet.

Einen ähnlichen Unterschied bietet die Adrenalinreaktion dar: während in dem mechanisch gereizt gewesenen Gebiet, wie auch sonst bei einem gleichen Zustand, ein stärkster Grad peristatischer Hyperämie mit Ausgang in Stase nach voraufgeganger Diapedesisblutung auftritt, wird in der peripherischen Zone nach 2 Min. für etwa 48 Min. in der Papillarkörperstrombahn und etwa 65 Min. im subpapillaren Plexus eine Anämie in einem gegenüber der Norm sehr viel größeren Hautbezirk beobachtet, die die Drosselung überdauert.

Die Histaminreaktion läuft verschieden ab, und zwar abhängig von der Gesamtdauer der Drosselung und der der Drosselung folgenden peristatischen Hyperämie mittleren Grades, die abhängig von jener verschieden lange anhält. Während der Dauer der Drosselung wird als Folge der chemischen Reizung nur der stets zu beobachtende bläulichrote Flecken in der Ausdehnung der späteren Quaddel mit einem starken Grade peristatischer Hyperämie der terminalen Hautstrombahngebiete mikroskopisch festgestellt.

Wird die Drosselung frühzeitig, nach längstens 5 Min., aufgehoben, so entsteht nach plötzlicher Abschwächung des starken Grades peristatischer Hyperämie am Orte der Reizung in 2 Min. infolge von Liquordiapedese eine in ihrer Größe und ihrem Ablauf völlig normale Quaddel, um welche nach Abklingen der Drosselung folgenden peristatischen Hyperämie mittleren Grades ein roter Hof mit einem leichten Grade peristatischer Hyperämie sichtbar wird. Die plötzliche Abschwächung des starken Grades peristatischer Hyperämie zu dem mit Liquordiapedese einhergehenden Grade konnte auftreten, da innerhalb von 2 Min. die von der Drosselung als Reiz wirkende peristatische Hyperämie mittleren Grades („reaktive Hyperämie“) bereits geschwunden war. Nach Abbrechen der Drosselung nach 8—10 Min. langem Bestehen hält die Hyperämie etwa 4 Min. an. Die Abschwächung des starken Grades peristatischer Hyperämie erfolgt jetzt langsamer, die bei der Abschwächung auftretende Liquordiapedese ist geringer, so daß erst nach etwa 3—4 Min., nachdem die durch den Reiz der Drosselung gesetzte Reizungswirkung, zu der die Histaminreizung sich addierte, vorübergegangen ist, eine flache, kleine rötliche Quaddel erkennbar wird, die sich nach etwa 4 Min. langem Bestehen abflacht. Der nach Abklingen der Drosselung folgenden peristatischen Hyperämie mittleren Grades sichtbar werdende rote Hof um die Quaddel besitzt eine dem Umfange derselben entsprechende geringere Größe mit einem leichten Grade peristatischer Hyperämie. Auf späteres Abbrechen der Drosselung (nach 15—20 Min.) folgt ein mittlerer Grad peristatischer Hyperämie von 8—10 Min. Dauer. Während des Bestehens

dieses Zustandes schwächt sich der während der Drosselung auf Histaminreizung entstandene Zustand peristatischer Hyperämie starken Grades infolge von Addition der Reizungswirkungen nur allmählich ab; Liquordiapedese und das Entstehen einer Quaddel werden nicht beobachtet, ebenso fehlt meistens ein Hof.

Reaktionen zu 3: Nur während der ersten 2 Min. besteht bei dieser Art der Reizung ein starker Grad peristatischer Hyperämie. Die in dieser Zeit vorgenommenen Reaktionen verlaufen so, wie es für den gleichen Zustand (Reaktionen zu 1) beschrieben wurde: leichtes Streichen ist wirkungslos; bei der Adrenalinreaktion wird der bestehende Zustand zu einem stärksten Grade peristatischer Hyperämie verstärkt, so daß eine plötzliche Abschwächung des bestehenden Zustandes zu dem mit Liquordiapedese einhergehenden Grade nicht eintreten kann, eine Quaddel also ausbleibt.

Werden die Reaktionen nach Ablauf der ersten 2 Min. angestellt, und zwar sobald Liquordiapedese infolge der plötzlichen Abschwächung des bestehenden starken Grades peristatischer Hyperämie aufgetreten ist, hat Adrenalinapplikation folgende Wirkung. Die Quaddel entwickelt sich nicht zur vollen Größe und Höhe. Das Verschwinden der Quaddel — Abflachen zum natürlichen Hautniveau — findet in sehr kurzer Zeit statt, häufig schon in 5 Min. nach Auftröpfen des Adrenalins. 6—8 Min. nach Beginn der Einwirkung dieses Mittels tritt im Gebiet der nunmehr völlig verschwundenen Quaddel eine intensive Blässe — Anämie der terminalen Strombahngänge — für 15 Min. in der Papillarkörperstrombahn, für 35 Min. im subpapillären Plexus auf. Die der anämischen Phase folgende Phase der Rötung klingt in etwa 3—6 Stunden ab. Auf leichtes Streichen wird keine Veränderung beobachtet.

c) Mittlerer Grad peristatischer Hyperämie der terminalen Strombahngänge der Haut: wird durch Reize mittlerer Stärke, die ein unangenehmes, fast schmerhaftes Gefühl hervorrufen, mechanischer, chemischer Art oder durch längeres Verweilen in einem sehr warmen Untersuchungszimmer erzeugt und wird regelmäßig im Verlaufe der Abschwächung der im vorangehenden beschriebenen Strombahngangzustände beobachtet.

Reaktionen: Auf leichtes Streichen entsteht keine Anämie. Adrenalin ruft erst in etwa 3 Min. Anämie der terminalen Strombahngänge der Haut hervor, die im Gebiet der Papillarkörperstrombahn nur 25—30 Min., im Gebiet des subpapillären Plexus nur 50 Min. bestehen bleibt. Die 1. Phase der Adrenalinreaktion ist also verkürzt; dagegen ist die 2. Phase mit einem mittleren Grad peristatischer Hyperämie über die Norm hinaus auf etwa 3 Stunden verlängert. Auf Histamin tritt unter verminderter Brennen verspätet, erst nach 3 Min., eine kleinere Quaddel auf, die nur etwa 4 Min. an Größe und Höhe zunimmt und deutlich röthlich bleibt; mikroskopisch tritt die Abschwächung des anfangs bestehenden starken Grades peristatischer Hyperämie zu dem schwächeren, mit Liquordiapedese einhergehenden verspätet, vermindert und nur in einem — allerdings großen — Teil der Papillarschlingen auf; die Trübung des mikroskopischen Gesichtsfeldes ist keine vollständige. Die nach Abflachen der Quaddel an ihrer Stelle bestehen bleibende Rötung wird länger beobachtet als in der Norm. Der rote Hof tritt in geringerer Größe und nur fleckig auf, die Dauer seines Bestehens unterscheidet sich jedoch nicht von dem Hof einer auf normaler Haut durch Histamin hervorgerufenen Quaddel.

d) Leichter Grad peristatischer Hyperämie der terminalen Strombahngänge der Haut: Entsteht als Hof um einen Hautbezirk, der durch einen unangenehmen, fast schmerhaften oder durch einen schmerhaften Reiz beeinflußt wurde, und bei Wiederholung schwächerer mechanischer Reizung von Einzelschlingen.

Reaktionen: Leichtes Streichen im derartig veränderten Strombahnganggebiet des Hofs ruft Anämie der terminalen Strombahngänge der Haut hervor, die wesentlich länger besteht als in der experimentell nicht gereizten Hautstrombahn, nämlich bis zu 15 Min. statt 3 Min. bis 8 Min. Adrenalin und Histamin wirken wie in der normalen Haut.

e) Anämie der terminalen Strombahngebiete der Haut: entsteht auf schwächste Reizung mechanischer Art oder durch Einflüsse der im Untersuchungszimmer vorhandenen Temperatur, mäßige Kälte, die nicht als unangenehm empfunden wird.

Reaktionen: Leichtes Streichen eines derartigen Hautbezirkes verläuft entweder wirkungslos oder es ruft einen mittleren Grad peristatischer Hyperämie im berührten Bezirk hervor. Adrenalin- und Histaminanwendung unterscheiden sich in ihrer Wirkung nicht von der auf die im idealen natürlichen Reizungszustand befindlichen Haut.

Die Ergebnisse der Reaktionsversuche sind geeignet zu einem tieferen Einblick in die vorher beschriebenen Kreislaufsformen zu verhelfen. Es lassen sich ihnen folgende Sätze entnehmen, die vor allem der näheren Kennzeichnung der peristatischen Hyperämie der Haut in den verschiedenen Stärkegraden dienen.

1. Im stärksten Grade peristatischer Hyperämie sind die Constrictoren der erweiterten Teile durch mechanische Reizung unerregbar. Unter Ausbleiben der 1. constrictorischen Phase der zweiphasisch wirkenden Mittel tritt durch Addition der 2. Phase zu der bestehenden peristatischen Hyperämie deren allerstärkster Grad, Stase ein und wird verlängert.

2. Im starken Grade peristatischer Hyperämie sind die Constrictoren der erweiterten Teile durch mechanische Reizung unerregbar. Die 1. Phase der zweiphasisch wirkenden Reagenzien — mit Constrictorenenerregung als 1. Phase — ist nahezu aufgehoben, die 2. Phase, die der peristatischen Hyperämie, addiert sich zu der bestehenden peristatischen Hyperämie, so daß ein stärkster Grad dieser in verlängerter Form entsteht.

3. Im mittleren Grad peristatischer Hyperämie sind die Constrictoren mechanisch unerregbar. Die 1. Phase der Wirkung des Adrenalins tritt verspätet ein und fällt verkürzt und abgeschwächt aus, die 2. — durch Addition — leicht verlängert und verstärkt. Auch die durch Histamin zu erzeugende peristatische Hyperämie fällt — durch Addition — verstärkt und verlängert aus, so daß sich bei ihrem Abnehmen die Quaddelzeit verkürzt.

4. Im leichten Grade peristatischer Hyperämie wirkt die mechanische Reizung der Constrictoren verlängert; die zweiphasisch wirkenden Mittel wirken wie auf die normale Hautstrombahn.

Für die Wirkung der Drosselung gelten folgende Sätze:

1. In der während der Drosselung bestehenden peristatischen Hyperämie starken Grades nur der Papillarkörperstrombahn wirkt mechanische Reizung verlängert; auch „spontan“ stellt sich in einzelnen Strombahngebieten Constrictorenenerregung ein. Auch die 1. (constrictorische) Phase der Adrenalinwirkung kommt zustande, in derselben Dauer dieser Phase, die in der normalen Haut zu beobachten ist, dazu mit vergrößertem Umfang.

2. Während des Bestehens der Drosselung ruft Histamin sofort den starken bis stärksten Grad der peristatischen Hyperämie hervor; Liquordiapedese tritt nicht auf, sondern nur dann, wenn die der Drosselung nachfolgende peristatische Hyperämie mittleren Grades, Abschwächung der vorher vorhanden gewesenen stärkeren Kreislaufwirkung, in kurzer Zeit vorübergeht, und zwar bei etwa 2 Min. anhaltender peristatischer Hyperämie mittleren Grades ohne Unterschied gegenüber der an normaler Haut vorgenommenen Reizung, bei 4—5 Min. anhaltender verspätet und verkürzt.

3. Reaktionsreize während der der Drosselung folgenden peristatischen Hyperämie mittleren Grades wirken bei genügend langer Dauer ihres Bestehens wie bei einem durch andere Reizung erzeugten gleichen Zustand, bei sehr kurzer Dauer wie in normaler Haut.

In der Darstellung der Wirkungen chemischer Reize haben wir von den vorausgeschickten einwandsfreien Thesen, insbesondere von der letzten, Gebrauch gemacht, die besagt, daß sich die Wirkungen nervaler Reizung durch Wiederholung verstärken können. Dabei haben sich viele und, wie wir sehen werden, wichtige Einzelheiten herausgestellt. Das Nähtere kann nur im theoretischen Teil erörtert werden, dem wir uns nun zuwenden.

D. Theoretischer Teil.

Den Standpunkt, von dem aus wir die Befunde verknüpfen und erklären werden, haben wir bereits zu erkennen gegeben, indem wir in dem praktischen Teil unsere 3 Thesen vorausschickten und zur Vorbereitung des theoretischen Kapitels Erfahrungen der experimentellen und klinischen Methode der Forschung einflochten, aus denen hervorgeht, daß ein Teil der Beobachtungen, der umstrittenste, die mit Liquordiapedese einhergehende Kreislaufsänderung, vom Nervensystem aus entstehen kann. Wir hätten den gleichen Beweis leicht auch für die mit Erythrodiapedese verlaufende stärkere und die stärkste Kreislaufsänderung, die Stase, einführen können; es ist zur Abkürzung unterblieben: es sei hier nur auf die reiche Literatur über die Entstehung des runden Magengeschwürs hingewiesen, aus der klar hervorgeht, daß Eingriffe in das Nervensystem Infarzierung und Stase hervorrufen, was auch für die Lunge gilt. Es hätten auch weitere Erfahrungen der klinischen Methode der Pathologie Platz finden können, z. B. über die Raynaudsche Krankheit, die in langen Jahren zweiphasisch verläuft: mit einer ersten schwächeren Phase, der Anämie, einer zweiten stärkeren Phase, der peristatischen Hyperämie, die in Stase ausgeht, Dauerstase, der Nekrose als Wirkung der Sequestration vom Blute folgt. Mit Leukodiapedese haben wir es in unserem Gebiete nur in kleinstem Maße zu tun gehabt: wir verweisen hierzu und in bezug auf die anderen Formen der Kreislaufsänderungen und die von ihnen abhängigen Exsudationen ergänzend nur auf eine jüngste Mitteilung, die von *Fr. Ploos*, aus der hervorgeht, „daß eine lokale entzündliche Kreislaufsstörung (mit Ödem, Leuko-, Erythrodiapedese, Stase) durch Vermittelung der Gefäßnerven eintreten kann, ohne daß eine primäre Einwirkung auf das Gewebe, die Gefäßwand und den Gefäßinhalt stattgefunden hat“¹. *Ploos* hat dies für den Ciliarkörper nach Halssympathicusdurchschneidung einwandfrei nachgewiesen und mit Abbildungen belegt; es sei nachdrücklich auf diese Abhandlung auch in vielen anderen Hinsichten aufmerksam gemacht, vor allem deshalb, weil sie dazu beiträgt, das teleologische Vorurteil von der „primären Ge websschädigung“ als Ursache von Kreislaufsänderungen zu widerlegen.

¹ *Ploos, Fr.:* Graefe's Arch. 127 (1931). Kursivdruck des Originals.

Es ist nun unsere Aufgabe, nach diesen wie gesagt vorbereitenden Angaben ausführlich zu zeigen, daß es von dem eingenommenen Standpunkt, dem des Angreifens der Reize am Nervensystem, aus gelingt, die Befunde zu erklären, die wir durch örtliche Reizung hervorgebracht haben. Wir bestreiten nicht im entferntesten, daß örtliche Beeinflussung auch auf die Zellen (und etwa auch auf das Blut) wirkt, daß z. B. Wärme die chemischen Vorgänge beschleunigt, Kälte sie hemmt, indessen sind diese Wirkungen im ganzen als unbekannt zu bezeichnen, insbesondere ist niemals nachgewiesen worden, worauf es hier allein ankommt, daß Einwirkung nur auf die Zellen oder das Blut eines Ortes die Kreislaufsänderungen hervorbringt, die uns beschäftigen.

I. Allgemein-theoretischer Teil.

Auf unserem Wege zu dem Ziele sehen wir im folgenden von der Teilnahme der Hautstrombahn größten, allgemeinen Umfanges, wie sie z. B. Reizung des Oblongatazentrums, des Nervus depressor mit sich bringt, ab und beschränken uns auf die Erörterung der Hautkreislaufsänderungen von mehr oder minder großer Ausdehnung, umschriebenen also, da wir es nur mit solchen im experimentellen Teil zu tun gehabt haben. Auf eine Annäherung an die wünschenswerte Vollständigkeit der Angaben muß selbstverständlich verzichtet werden; desgleichen kann die Angabe der Quellen häufig unterbleiben, da wo wir Autoren heranziehen werden, deren Werke in jeder handbuchsmäßigen Darstellung der Physiologie des Kreislaufes leicht zu finden sind. Es werden im folgenden die am Menschen gewonnenen Beobachtungen in den Vordergrund gestellt werden.

Unter Aufgabe der üblichen, unseres Erachtens unhaltbaren Einteilung in animalisches und vegetatives (Strombahn-) Nervensystem unterscheiden wir die Reizung im cerebrospinalen System und die der peripherischen Nerven, und fügen als 3. ein besonderes Kapitel hinzu, das dem, was wir örtliche Reizung nennen, gewidmet sein wird, als einer solchen, die in der äußersten Peripherie des Strombahnnervensystems angreift, da, wo in unseren Versuchen am Menschen die Reizungen gesetzt worden sind.

Da im vorhergehenden der Nachweis enthalten ist, daß in der Haut fluxionale Hyperämie nicht vorkommt, und da ihr Vorkommen von anderer Seite bisher nicht dargetan worden ist, werden wir im folgenden jede Hyperämie als peristatische (verschiedenen Grades) auffassen.

1. Wirkung der Reizung im cerebrospinalen System.

In erster Linie sind es psychische, d. h. nichtphysische Reizungen, die als physisch auf das Strombahnnervensystem wirkend zu berücksichtigen sind. Daß bei Schreck, einem plötzlich einsetzenden und kurz dauernden Affekt, Anämie der Gesichtshaut, wie wir gesehen haben, die

schwächste Reizungswirkung eintritt, bei Zorn oder Scham, länger dauernden Affekten, die, wie von uns gezeigt, stärkere Reizungsform: peristatische Hyperämie (leichteren Grades) in der Haut des Gesichts und Halses, auch in Fleckenform oder rumpfwärts in Fleckenform aufhörend, kann nicht anders denn als Beweis der nervalen Entstehung dieser Typen der Hautdurchströmung aufgefaßt werden. Daß auch stärkere, umschriebene Kreislaufsänderungen, Quaddeln, durch psychische Reizung entstehen können, kann nicht bestritten werden; wir haben es an einer Ärztin von ruhigem Wesen zu beobachten Gelegenheit gehabt, die bei den täglichen Demonstrationen von anatomischen Präparaten vor den übrigen Mitgliedern der Pathologischen Anstalt rote Flecke des Gesichts und Nackens zu bekommen pflegte, indessen bei derselben Tätigkeit vor einem größeren, ungewohnten Kreis unter unseren Augen ebenda Quaddeln erhielt, die wir kommen und gehen sahen. In diesem Zusammenhange muß auch der Ergebnisse *K. Kreibichs*¹ gedacht werden, der noch schwerere Hautveränderung, z. B. „*Pemphigus neuroticus gangraenosus*“ als durch Suggestion, also auf psychischem Wege, entstanden beschrieben hat: peristatische Hyperämie des mit Liquordiapedese einhergehenden Grades mit Steigerung zu Stase mit Gewebsnekrose als Wirkung der Sequestration von strömendem Blute. Wir verwerten diese Beobachtungen nicht, da uns weitere Beweise notwendig zu sein scheinen, daß es sich nicht um Artefakte handelt. Auch die Stigmatisationen, Ergebnis psychischer Reizung des Strombahnnervensystems besonders stark autosuggestibler namentlich weiblicher und jugendlicher Personen katholischen Glaubens, mit stärkster peristatischer Hyperämie, die mit Diapedesisblutung einhergeht, sind nur unter der Bedingung des künftigen, technisch möglichen Nachweises hierher zu rechnen, daß das auf die Hautoberfläche austretende Blut aus Drüsen-(Schweißdrüsen-)Ausführungsgängen stammt, da ein Durchtreten durch die Epidermis gegen die Erfahrung verstößt.

Es gibt weitere wie die Urticaria psychischen Ursprungs vor jeder Anzweiflung geschützte Beweise dafür, daß durch im Gehirn entstehende und angreifende Reizung die Kreislaufsänderungen in der Haut auftreten können, mit denen wir uns beschäftigt haben: Anämie und peristatische Hyperämie bis zu dem Grade, der mit Diapedesisblutung einhergeht. Diese Beweise werden, wie bekannt und bereits kurz erwähnt, von Menschen geliefert, die eine Hirnblutung erfahren mit Lähmung einer Körperhälfte als Wirkung. In der Haut der gelähmten Glieder können Blässe, „blasse Cyanose“ und ausgesprochene Cyanose vorkommen; auch Ödem (Liquordiapedese) ist beobachtet worden. Wir verdanken Herrn Dr. *Heinrich Klink*, Assistenzarzt der Medizinischen Klinik des hiesigen Altstädtischen Krankenhauses, die Mitteilung,

¹ *Kreibich, K.*: Die angioneurotische Entzündung, Monographie. Wien: Moritz Pabs 1905.

daß bei einem älteren Manne mit Hemiplegie kurz nach ihrem Eintreten die weiße Bettwäsche mit zahllosen kleinsten Blutflecken besät vorgefunden worden ist: Blutaustritten durch Diapedese, die an den stärksten Grad der peristatischen Hyperämie gebunden nur aus den Schweißdrüsen hatten stattfinden können. Hierzu heben wir hervor, daß es meist ältere Personen sind, die von Hirnblutung betroffen werden und zu einem Teil von den abhängigen Kreislaufänderungen: ältere, vollends alte Personen besitzen nur ausnahmsweise eine konstitutional erhöhte Erregbarkeit ihrer innervierten Hautstrombahn, so daß die Mitwirkung einer solchen in der Regel nicht herangezogen werden kann.

Wir beschäftigen uns nicht des genaueren mit den Beziehungen der von *Friedrich Goltz* nachgewiesenen, segmentär angeordneten spinalen Kreislaufzentren zur Haut und verweisen nur auf die Kenntnisse, die über die Hyperämie der Hautstrombahn mit vermehrter Wärmeabgabe als Wirkung vorliegen, die nach Rückenmarksdurchtrennung um so stärker auftritt, je höher diese liegt; ferner auf die Tatsache der in Stase nach Infarzierung (Erythrodiapedese stärksten Grades) eintretenden Decubitalveränderung der Haut, die nach unseren zahlreichen Erfahrungen an der Leiche auf die Haut sich beschränken und der, als Ausdruck eines schwächeren Grades von peristatischer Hyperämie, Liquordiapedese, die zu Hautblasen führt, vorausgehen kann. Es handelt sich hier um peristatische Hyperämie spinalen Ursprungs, die durch akzidente Reizung, Druck, auf den höchsten Grad gesteigert wird, zu Dauerstase mit Nekrose als Wirkung.

Indem wir zu den Strombahnnerven übergehen, die in den Wurzeln des Rückenmarks verlaufen, so sind gesichert die efferenten constrictorischen Fasern in den vorderen Wurzeln, die anscheinend nur solche, dagegen keine dilatatorische Fasern enthalten. Gesichert sind ferner seit *S. Strickers* Nachweis die vasodilatatorischen Fasern in den hinteren Wurzeln; hat man früher die zentrifugale Leitung zu der Strombahn als „antidrome“ (*W. M. Bayliss*) in die sensiblen Fasern verlegt, so ist es heute gerechtfertigt, efferente zentrifugale Fasern als dilatatorische Strombahnnfasern in den hinteren Wurzeln anzunehmen.

Wir verweisen hierzu auf die Darstellung *O. Foersters*¹ der Dilatatoren in den hinteren Wurzeln, *Foersters*, der das Verdienst hat, sie auch im lebenden Menschen nachgewiesen zu haben mit den die Ergebnisse der Tierversuche überschreitenden Ergänzungen, daß sie in allen hinteren Wurzeln, auch nach seiner Auffassung als zentrifugale, enthalten sind und daß ihr Wirkungsgebiet mit dem der sensiblen Fasern in der Haut, den metamerischen Dermatomen, zusammenfällt, wie des genaueren, kann am angegebenen Orte nachgesehen werden, an dem auch die lange Dauer der durch Reizung jener Fasern entstehenden Hyperämie mit Nachdruck hervorgehoben wird.

¹ *Foerster, O.:* Dtsch. Z. Nervenheilk. 107—108 (1929).

2. Wirkung der Reizung von Nervenstämmen.

Die Strombahnenfasern der vorderen und die der hinteren Wurzeln, von denen jene mit Ganglien des sympathischen Grenzstranges in Verbindung treten, was für diese (von Bayliss) bestritten worden ist, verlaufen in den sensiblen und den gemischten Nervenstämmen weiter. Die nach Durchschneidung dieser vorgenommenen Reizung des proximalen und die des distalen Stumpfes hat, wie bekannt, viele Kenntnisse über die Innervation auch und vor allem der Hautstrombahn erbracht; hiervon soll nur das Wichtigste angeführt werden.

Es ist zuerst der Lovénsche Reflex zu nennen: Reizung des zentralen Stumpfes des sensiblen Nerven ergibt unmittelbar oder nach vorausgegangener Verengerung (in diesem Fall als zweiphasische Reaktion wie in unseren Versuchen) eine Hyperämie; was zuerst für die Haut des Kaninchenoehrlöffels festgestellt worden ist, hat sich in der Folge für viele andere Körperregionen nachweisen lassen. Diese Hyperämie kann auch in der korrespondierenden Region der anderen Körperseite auftreten, z. B. im anderen Ohrlöffel mit intakt gelassenem Nervensystem, und hier stärker ausfallen. Zahlreich sind im Laufe der Zeit die Beobachtungen geworden, aus denen hervorgeht, daß auf diesem Wege, nämlich reflektorisch, örtliche Kreislaufsänderungen von jeder beliebigen Stelle der wie bekannt mit zentripetalen Nerven versehenen Strombahn an jeder beliebigen anderen Stelle erzeugt werden können.

Die Reizung des peripherischen Stumpfes von Nervenstämmen hat diejenigen Ergebnisse gezeitigt, auf denen die Lehre vom Strombahnnervensystem ruht, dessen Constrictoren und Dilatatoren mit dieser Methode entdeckt worden sind. Wir brauchen nur die Namen der Forscher zu nennen: Claude Bernard (1851), Charles Édouard Brown-Séquard (1852), Moritz Schiff (1855), Friedrich Goltz (1874); es bedarf hier nicht der Anführung ihrer Versuche und Beobachtungen, wohl aber des Hinweises darauf, eine wie große Rolle die Untersuchung der leicht zugängigen Haut in diesem grundlegenden Forschungen gespielt hat, desselben Körperteils, der auch das bevorzugte Feld eines späteren auf diesem Gebiete hochverdienten Forschers, J. N. Langley's, gewesen ist.

Aus den vielen weit zurückreichenden Erfahrungen, die am Menschen nach der Durchtrennung eines Nervenstabmases in der Haut gesammelt worden sind, erwähnen wir nur die, zu denen der Weltkrieg Gelegenheit geboten hat. Es herrscht unter den Autoren Übereinstimmung darin, daß alsbald nach der Durchtrennung starke Hyperämie der Haut (mit Hyperthermie) beobachtet wird; für die Dauer dieses Zustandes gehen die Angaben auseinander, was nur beweist, daß er sehr verschieden lange anhalten kann.

Diese Hyperämie, die wir nach unseren Untersuchungen des Verhaltens der Hautstrombahn nicht als eine fluxionale (sog. aktive), sondern als eine peristatische leichten Grades ansehen müssen, für die

aber auch, wenn *O. Foersters*¹ capillarmikroskopische Beobachtungen zutreffen, die oben unterschiedene, von uns als in der Haut vorkommend nicht beobachtete peristatische Hyperämie 1. Grades in Betracht kommt, kann einem 2. Stadium Platz machen, das, als das der Cyanose bezeichnet, unzweideutig, nach *O. Foersters* ebenfalls capillarmikroskopisch gewonnenen Angaben, eine peristatische Hyperämie (starken Grades) ist, mit Hypothermie einhergehend; es bevorzugt wie jenes die akrischen Teile der Glieder, Hand und Fuß, und kann hier nach Diapedesisblutung in Stase ausgehen, wie man sehr gut mehrere Wochen nach Ischiadicus-durchschneidung beim Kaninchen feststellen kann, dessen Zehen auch dann, wenn sorgsamste Pflege die Wirkungen akzederter Reizungen auf die Strombahn ferngehalten hatte, häufig durch Stase der Mumifikation verfallen. Zugleich sind in der Regel ischämische oder anämische Bezirke der Haut des Menschen vorhanden, die wir den *Bierschen Flecken* an die Seite stellen in dem später angegebenen Sinne. Das Ganze hält sich an das Gebiet der Ausbreitung der sensiblen Nerven des durchtrennten Stammes, z. B. des Medianus, im engeren oder im weiteren Sinne des Begriffes der Ausbreitung.

Wir merken noch an, daß nach *O. Foerster* (l. c.) die nach der Nervendurchtrennung auftretende Hyperämie mit „urticariaartiger Anschwellung“ häufig verbunden ist; unserem Nachweis zufolge unvereinbar mit fluxionaler Hyperämie und nur mit dem starken Grade peristatischer Hyperämie — in minder stark hyperämischer Umgebung — zu erklären.

Es unterliegt also keinem Zweifel, daß durch Beeinflussung eines Nervenstamms durch Reizung, zu der wir auch die Durchtrennung und ihre Nachwirkung auf den Nerven rechnen, alle die Kreislaufänderungen hervorgebracht werden können, die den Gegenstand dieser Abhandlung bilden und in ihr als nervalen Ursprungs aufgefaßt werden. Wir verweisen zur Bestätigung und zur Ergänzung auf den später folgenden Abschnitt, der der erhöhten Erregbarkeit der Constrictoren bei peristatischer Hyperämie gewidmet ist.

3. Wirkung der örtlichen nervalen Reizung.

Hier ist zunächst zu bemerken, daß alles, was von den Wirkungen der Reizung von Nervenstämmen gesagt worden ist, von Reizungen die am proximalen oder distalen Stumpf vorgenommen werden, im Prinzip für die örtliche Reizung von intakten feinsten Nervenstämmchen gilt, mögen sie marklos oder markhaltig sein; dies geht aus den zahllosen Versuchen hervor mit Reizen, die allgemein als nervale aufgefaßt auch dann wirken, wenn sie z. B. durch Injektion (Infiltration) in das Gewebe gebracht werden. Unsere Abtrennung der örtlichen Reizung ist also in dieser Hinsicht eine künstliche, didaktischen Charakters; sie hat aber auch einen sachlichen Wert, wie sich sofort ergeben wird.

¹ *Foerster, O.:* Handbuch der Neurologie, Erg.-Bd. 2. Teil, S. 1463. Berlin 1929.

Die Reizung kann nämlich so eingerichtet werden, daß die reflektorische Beeinflussung der Strombahn völlig wegfällt (wessen man bei Experimenten im Tierkörper und vollends für den Menschen, wie wir sehen werden, nicht leicht ganz sicher ist), so daß es sich nur um direkte Reizung handelt, die an den feinsten circumadventitialen Nervenstämmchen und an den (marklosen) adventitialen Plexus der Gefäße und den Plexus ebenfalls markloser Fasern der Capillaren angreift. Wir weisen besonders auf die Versuche von *Georg Magnus*¹ hin, die an exstirpierten Bruch- und Hydrocelensäcken angestellt ergeben haben, daß die Strombahnen der äußersten Peripherie, auch die der Haut einer amputierten Zehe, auf Reizungen antworten: z. B. verschlossen angetroffene Capillaren eines Bezirks sich auf mechanische Reizung (Stich) erweitern und mit Blut füllen. Die in den Versuchen festgestellte Ausbreitung der Erregung über den gereizten Ort hinaus kann unseres Erachtens nicht anders denn als Beweis der nervalen Natur der Erregungsvorgänge aufgefaßt werden.

Es dürfen hier auch die so zahlreichen Untersuchungen an der Strombahn isolierter Organe angeführt werden, soweit sie mit Reizen angestellt worden sind, an deren Angreifen am Nervensystem, seinen sog. Endorganen — unseren Nervenplexus —, berechtigte Zweifel nicht möglich sind. Auch diese mannigfaltigen Strombahnwirkungen erfolgen areflektorisch; die Ergebnisse der Beobachtungen, gewonnen zum kleinen Teil auch an der Haut (des Kaninchenohrlöffels), in dem sonst nur noch die perichondrische Strombahn vorhanden ist, dürfen als Stütze der Behauptung dienen, daß das Nervensystem der äußersten Peripherie der Strombahn areflektorisch erregbar ist mit denselben Wirkungen, die wir in der Haut des Menschen beschrieben haben und nur quantitativ geändert sind, wenn der Reflex ausgeschaltet ist, sowohl der von den zentripetalen Nerven der Strombahn als auch der von anderen zentripetalen Nerven, z. B. denen der Haut, ausgelöste.

Wir kennen nur Reflexe, die über das Zentralnervensystem verlaufen. Die Lehre vom sog. Axonreflex kann hier unberücksichtigt bleiben, nachdem bereits im Jahre 1921 *G. Ricker* und *P. Regendanz*² nachgewiesen haben, daß die Begründung dieser Hypothese durch *Alexander Ninian Bruce* gegen die mikroskopisch zu erhebenden, von diesem Autor unerhoben gelassenen Befunde verstößt.

Es gelingt somit nicht, durch Abtrennung vom Körper, die mit Durchtrennung sämtlicher Nerven einhergeht, ein Strombahngebiet zu „entnerven“. Mit Entschiedenheit muß also dagegen protestiert werden, daß man nach Durchschneidung der im intakten Körper erreichbaren Nerven, die niemals alle sind, von „Denervierung“ des Organs oder einer Extremität spricht, wie es leider gebräuchlich geworden ist. Der Eingriff ändert die Beeinflussung der Strombahn durch das Nervensystem, er hebt sie nicht auf. Daß dem so ist, soll uns nunmehr beschäftigen.

¹ *Magnus, Georg:* Arch. klin. Chir. **120** (1922).

² *Ricker, G. u. P. Regendanz:* Virchows Arch. **231**, 136—137 (1921).

Die Geschichte der Physiologie berichtet von dem Experiment eines Meisters der Forschung auf dem Gebiete des extrakardialen Kreislaufes, von dem wir ausgehen wollen: *Fr. Goltz* hat mit *J. R. Ewald*¹ nachgewiesen, daß noch 6 Monate nach der Exstirpation des Rückenmarkes und der Durchschneidung des Nervus ischiadicus (mechanische) Reizung des peripherischen Stumpfes dieser Nerven Hyperämie der zugehörigen Strombahn (der Haut des Fußes), vermehrte Pulsation und eine Temperaturerhöhung um 7° auf mehrere Tage bewirkt. Dieses Versuchsergebnis, niemals widerlegt, von anderen, insbesondere von *Hans Friedenthal*², der dazu beide Vagi oberhalb der Kardia und beide Splanchnici durchschnitten hat, bestätigt, beweist, daß der Stamm des gemischten Nerven erregbare Strombahnenfasern enthält nach Abtrennung vom Zentralnervensystem und nach voller Ausbildung der nach diesem Eingriff auftretenden morphologischen Änderung der Nervenfasern, die sich bis in die äußerste Peripherie erstreckt.

Was uns an dieser Stelle besonders interessieren muß, ist das Verhalten der peripherischen Strombahn, die in den Grenzen des Erreichbaren vom zentralen Nervensystem lange Zeit abgetrennt gewesen ist, auf örtliche Reizungen. Wir beschränken uns darauf, 2 prägnante, am Menschen gewonnene Beobachtungen aus der Gegenwart anzuführen:

O. Foerster (1928)³: Vollständige Durchtrennung (nach Trauma) der drei unteren Wurzeln des Plexus brachialis distal von den *Rami communicantes*, Reizung des Spinalnerven (*Nervus digitalis volaris*): totale Anästhesie der Haut. Reizung der freigelegten *Arteria digitalis* des 5. Fingers: heftiger Schmerz.

R. Leriche und *R. Fontaine*⁴ (1929): Metatraumatische totale Rückenmarksquerschnittsläsion mit allen Symptomen, insbesondere Lähmung der Beine und Anästhesie ihrer Haut. Den in den Beinen nicht merklich herabgesetzten Blutdruck („Tonusrückkehr“) steigerte Adrenalin (subcutan gegeben). Adrenalin, intracutan gegeben, wirkte wie in der normalen Haut. Eiskaltes Wasser vermittelte zwar keine Kälteempfindung, aber ein unangenehmes Gefühl; es bewirkte erst Ischämie, dann Hyperämie.

Beide Autoren schließen aus ihren Beobachtungen auf Unversehrtheit des (sensiblen und motorischen) *Plexus* der Strombahn, trotzdem seit den Läsionen die Zeit weit überschritten worden war, in der die „Degeneration“ der Nerven zustande kommt.

Hieran reihen wir den Hinweis auf die Erfahrungen *O. Foersters*⁵, die er an Kriegsverletzten mit totaler Unterbrechung von Nervenstämmen gewonnen hat, Erfahrungen an mit anästhetischer Haut versehenen Gliedmaßen, die sicherstellen, daß durch Reizung, und zwar durch Reizung beliebiger Art Ischämie-Anämie und peristatische Hyperämie ent-

¹ *Goltz, Fr. u. J. R. Ewald*: Pflügers Arch. **63** (1896).

² *Friedenthal, Hans*: Arch. f. Physiol. **1905**.

³ *Foerster, O.*: Handbuch der Neurologie; ferner Dtsch. Z. Nervenheilk. **106** u. **107** (1928).

⁴ *Lériche, R. et R. Fontaine*: Revue neur. **36 I** (1929).

⁵ *Foerster, O.*: Handbuch der Neurologie.

stehen. Auf die hochwichtigen in diesen Versuchen gewonnenen Beweise für die bestehende erhöhte Erregbarkeit der Constrictoren kommen wir später zu sprechen, da wo wir diese Tatsache im Rahmen der von uns gewonnenen, im experimentellen Teil dieses Aufsatzes enthaltenen Angaben zur Stütze der nervalen Genese der Kreislaufsänderungen verwenden werden.

Der peripherische Kreislauf wird, dies geht aus dem Angeführten bestimmt hervor, durch Abtrennung vom Zentralnervensystem abgeändert, auch in seinem Verhalten auf örtliche Reizung. Es bleibt die Frage offen, ob die Abtrennung tatsächlich immer eine vollständige ist, wenn die Berechtigung zu dieser Annahme gegeben ist: wir erinnern sowohl an die Lehre *O. Foersters* von der Nebenbahn des Strombahnnervensystems¹ [Fasern, die aus den sympathischen Ganglien unmittelbar zu den (großen) Gefäßen treten und in deren Plexus weiter bis zur äußersten Peripherie verlaufen], als auch an die jedem Untersucher von großen mit Methylenblau gefärbten Flächenpräparaten auffallenden feinsten Bündel markloser Nervenfasern, die langen Verläufe Strombahnpulvinen verbinden und etwa aus dem Medianus- in das Ulnarisgebiet reichen könnten. Wir glauben, daß die gesicherte Tatsache, daß der reflektorisch entstehende Hof, der nach „Abtrennung“ des peripherischen Gebietes auftreten kann, die auf die eine oder die andere der beiden Weisen zu erklärende Unvollständigkeit der Abtrennung beweist, die vollständig verwirklicht ihn verhindert.

Nach vollständiger oder nahezu vollständiger Abtrennung vom zentralen Nervensystem der Strombahn bleibt somit diese erregbar mit quantitativ abweichenden Wirkungen der Erregung im Vergleich zu denen, die auf Reizung bei intaktem Zustande des Gesamtnervensystems eintreten. An dieser Stelle beschränken wir uns darauf zu schließen, daß da die Vorgänge an der Strombahn bei intakter Beschaffenheit des Nervensystems nervalen Ursprungs sind, dies auch von den Erregungsvorgängen an der vom Zentralnervensystem getrennten Strombahn angenommen werden muß, für die das Fortbestehen des Nervensystems zu erschließen ist. Die Plexus nehmen teil an der Trophik der Strombahnwand, den Beziehungen zwischen dem Blut im Lumen und dem Blut in der adventitiaten Strombahn, die in der hiesigen Anstalt *Fritz Lange*² für die Arterien, *Maximilian Natus*³ für die Capillaren als in der Beziehung zu dem in ihnen fließenden Blut bestehend ermittelt hat.

Da es kein Verfahren gibt, die Plexus mit ihren zentrifugalen und zentripetalen Bestandteilen mechanisch (operativ) oder chemisch vollständig auszuschalten und dadurch einen Zustand herzustellen, der allein den Namen des denervierten führen dürfte, ist festzustellen, daß Aussagen

¹ *Foerster, O.:* Dtsch. Z. Nervenheilk. **107** (1928) u. a. a. O.

² *Lange, Fritz:* Virchows Arch. **248** (1924).

³ *Natus, Maximilian:* Virchows Archiv **202**, 456 (1910). Seitdem oft bestätigt.

über das Verhalten der nerverlos gedachten Strombahn unter physiologischen und pathologischen Bedingungen nicht gemacht werden können.

Dem Einwande, daß nach Abtrennung vom zentralen Nervensystem mit seinen Ganglienzellen als „trophischen Zentren“ das peripherische schwindet, begegnen wir mit dem Hinweis darauf, daß aus dem Fehlen der Färbbarkeit nicht auf den Schwund der marklosen Nervenfasern geschlossen werden darf¹, so wenig wie aus dem Mißlingen der Färbung von Nerven in diesem oder jenem Organ die Abwesenheit von Nerven hergeleitet werden kann. Wir begnügen uns mit dieser kurzen Bemerkung, da wir es in unseren Experimenten, zu deren Erläuterung wir nun übergehen und bei der wir uns auf den nun beendeten allgemeinen Teil der theoretischen Darstellung stützen werden, mit dem intakten Strombahnnervensystem zu tun hatten.

Aus diesem Teil ist hervorgegangen:

1. daß durch Reizung des Nervensystems alle die Kreislaufsänderungen in der Haut bewirkt werden können, die uns in dieser Abhandlung beschäftigen;

2. daß über anerval entstehende und ablaufende Kreislaufsänderungen nichts bekannt ist, mithin eine Erklärung von Kreislaufsänderungen ohne Berücksichtigung des Nervensystems unmöglich ist.

II. Speziell-theoretischer Teil.

1. Die Reize.

Es sind zunächst einige Worte den Reizen zu widmen.

Mechanischer und chemischer Natur haben sie ihren Charakter als Nervenreize zunächst dadurch bewiesen, daß sie am zentripetalen Nervensystem des beeinflußten Ortes als Nervenreize gewirkt und so die Empfindungen — von der geringsten, der der Berührung, bis zum stärksten Schmerz — hervorgerufen haben, auf physisch-psychischem Wege. Es ist bestimmt anzunehmen, nicht nur durch einen Analogieschluß, daß sie auch auf die Strombahnnerven des Ortes — als Reize — eingewirkt haben, da jede beliebige (physische oder chemische) Änderung der Umgebung der Achsenzyylinder, sofern sie einen gewissen Schwellenwert erreicht, einen Leitungsvorgang im Nerven hervorbringt, der das Innervierte beeinflußt. Die Experimente auf dem Gebiete der Physiologie des Nervensystems lassen darüber keinen Zweifel; unsere

¹ Vgl. Ricker, Gustav: Pathologie als Naturwissenschaft, S. 29. Berlin 1924. Ferner: Bethe, Albrecht: Allgemeine Anatomie und Physiologie des Nervensystems, 14. Kapitel, Leipzig 1903. Hier darf auch auf die Angabe W. Braeuckers hingewiesen werden, die lehrt, daß nach Durchschneidung der Rami communicantes der Hohlhand ihre cutanen Nervengeflechte *unverändert färbbar* befunden worden sind: Dtsch. Z. Nervenheilk. 106 (1928). — Braeucker hat einen neuen Beweis für das Erhaltenbleiben der circumcarotischen Plexus (630 Tage) nach Abtrennung von ihren sog. trophischen Zentren erbracht: Verh. dtsch. Ges. Kreislaufsforsch., 5. Tagg 1932, 348 (Anm. b. d. Korrektur).

literarischen Belege, so kurz sie gehalten sein mußten, genügen dem Leser die allgemein-physiologische Auffassung unserer Eingriffe als Nervenreize in Erinnerung zu bringen. Da dem so ist, daß die Eingriffe nervale Reize sind, solche, die durch Erregung der Constrictoren und Dilatatoren das Strombahnverhalten zu beeinflussen geeignet sind, müssen im folgenden die nervalen Vorgänge auf Schritt und Tritt zur Erklärung der Wirkungen benutzt werden. Diese sind an der Strombahn sichtbar, von jenen sind im lebenden Körper nicht einmal die Träger der Erregungen, die Nervenplexus, sichtbar zu machen, geschweige denn die Erregungen irgendwie nachzuweisen. Dies darf nichts daran ändern, daß an dem Nervenvorgang als dem von den Reizen unmittelbar Hervorgerufenem festgehalten werden muß zur Erklärung der beobachtbaren Vorgänge an der Strombahn, die sich an die Reizung anschließen. Jene sind die Ursache, diese die Wirkungen; aus diesen wird wie im Gesamtgebiete der Physiologie und Pathologie des Nervensystems so auch in unserem Teilgebiet auf die nervalen Vorgänge zurückgeschlossen.

2. *Die Erregung.*

a) Herd und Hof, Zone und Saum.

In diesem zwingenden Gedankengang ergibt sich zunächst, daß das Nervensystem der Strombahn für den ganzen Umfang der Kreislaufsänderungen zur Erklärung verwandt werden muß, insbesondere auch für den Herd, d. h. denjenigen Teil, der von den Reizen unmittelbar beeinflußt wird. Da, wie wir gesehen haben, das örtliche Strombahnnervensystem durch Reizung direkt-areflektorisch und indirekt-reflektorisch erregt wird, ist der Herd, in dem die Reize unmittelbar angreifen, das Ergebnis direkter und zugleich indirekter, also additiver, stärkerer, der Hof, in dem die Reize mittelbar angreifen, das Ergebnis nur indirekter, als solcher schwächerer Erregung des Strombahnnervensystems. Hiermit steht im Einklang, daß, wie insbesondere Selbstbeobachtungen, deren wir zahlreiche angestellt haben, aber auch die Angaben der Versuchspersonen lehren, daß die Empfindungen im Herd auftreten, nicht im Hof, in dem es nur zu im Herd durch Reflex hervorgerufenen Kreislaufsänderungen kommt, die die Endorgane der sensiblen Nerven nicht merklich reizen.

Wenn unsere Auffassung richtig ist, daß Herd und Hof durch nervale Reizung entstehen, so muß der Forderung Genüge geleistet werden, daß sie in der geringen Anzahl von Sekunden aufzutreten beginnen, die die allgemeine Physiologie des Nervensystems als Latenzzeit der nervalen Reizung kennt. Daß dies zutrifft, daß zwischen Reizung und Erregung in der Tat nur jene kurze Zeitspanne liegt, haben wir durch mikroskopische Untersuchung des zeitlichen Einsetzens der Reizungswirkungen bewiesen. Die lange Latenzzeit, die gegen das nervale Angreifen ins Feld geführt worden ist, besteht nur für den, der die mikroskopische

Untersuchung, die zur Untersuchung mikroskopischer Gebilde geboten ist, unterläßt und sich auf die Betrachtung mit dem unbewaffneten Auge beschränkt, von der wir gezeigt haben, daß ihr die ersten Wirkungen entgehen. Die mikroskopische Beobachtung muß mit der Setzung des Reizes beginnen und ergibt dann, daß beispielsweise bei Reizung geringsten Grades eines kleinen Bezirks, die unter der Frontlinse des Objektivs vorgenommen wird, peristatische Hyperämie der wenigen gereizten Papillarschlingen sofort auftritt; sie ist makroskopisch nicht wahrnehmbar; und daß sich erst danach, und zwar nach kurzer, makroskopisch ebenfalls unbemerkt bleibender Anämie die peristatische Hyperämie auch im subpapillären Plexus einstellt: dann erst ist eine Rötung vorhanden, die das unbewaffnete Auge erkennt und irrtümlich als Anfang der Reaktion ansieht, die zu spät begonnen habe, als daß sie nervalen Ursprungs sein könnte. Die Reaktion hat in allen unseren Versuchen sofort begonnen, d. h. nach einigen Sekunden, im Herd um diejenige kurze Zeit früher, als die rein reflektorisch entstehende Reaktion im Hof zu ihrem Auftreten braucht.

Herd und Hof, jener als stärkere, durch direkte und durch indirekte Reizung, dieser durch indirekte, schwächere Reizung zustande kommend, entstehen, wie aus unseren Beobachtungen hervorgegangen ist, nicht durch Reizung von beliebiger Stärke; ihr gemeinsames Auftreten in der angegebenen Form ist an einen mittleren Grad derselben gebunden. Wir haben die Wirkung schwächster mechanischer Reizung, der Berührung kleinster Bezirke der Haut, beschrieben, die ohne Hof verlief: in diesem Fall ist die Wirkung, der Herd, als rein reflektorisch entstehend aufzufassen; desgleichen im Falle der schwach vorgenommenen weißen Dermatographie, in der der Herd (mit seiner Zone) und der Hof den gleichen Grad der Kreislaufsänderung aufweisen. Während hierzu nichts weiteres bemerkt werden kann, bedürfen die hierhergehörigen Beobachtungen über die Wirkung stärkster und sehr starker Reizung einer ausführlichen Erklärung, insbesondere in der Richtung, wie sich direkte und indirekte Reizung und Erregung zueinander verhalten.

Hierzu ist zunächst von der Tatsache auszugehen, daß auch im — nach Möglichkeit — areflektorisch (und anästhetisch) gemachten oder gewordenen Hautgebiet Reize stärksten Grades dieselbe stärkste Wirkung auf die Strombahn ausüben wie in einem mit erregbaren zentripetalen Nerven versehenen Hautgebiet: hieraus geht hervor, daß reflektorische Reizung nicht notwendig ist zum Zustandekommen der stärksten Kreislaufwirkung, daß sie allein durch direkte nervale Reizung entstehen kann. Daß tatsächlich stärkste Reizung allein areflektorisch wirkt und einen Reflex als mitwirkend nicht hervorbringt, dürfen wir daraus schließen, daß jene Reizung stärksten Grades entweder keinen Schmerz erzeugt, sondern sofortige Herabsetzung oder Aufhebung der Empfindung, oder nach maximalem Schmerz im Augenblick der Reizung eine

gleichzeitig mit der Kreislaufsänderung einsetzende Herabsetzung oder Aufhebung der Empfindung bewirkt; daraus dürfte hervorgehen: stärkste Reize wirken auf die zentripetalen Nervenfasern so stark ein, daß sie entweder sofort oder nach der stärksten möglichen Erregung die reflektorische Leitung ausschalten, die zentripetalen Nervenfasern nicht erregen, sondern lähmen, was einen nur quantitativen Unterschied bedeutet. In dem gleichen Sinne spricht deutlich die Tatsache, daß nicht der Grad, aber der Umfang der stärksten Reizungswirkung geringer ausfällt als der einer schwächeren Reizungswirkung; ferner, daß jene keinen Hof hervorbringt. Wir dürfen also schließen, daß stärkste örtliche Reizung allein oder zum mindesten ganz vorwiegend das Strombahnnervensystem direkt erregt. Die geringere Ausdehnung dieser stärksten Reizungswirkung ist also, wie aus dem Gesagten hervorgeht, eine Eigentümlichkeit des Herdes, wenn er areflektorisch bedingt ist.

Haben wir im vorhergehenden erkannt, daß die Entstehung des Herdes nicht immer auf Addierung der direkten und indirekten nervalen Reizung zurückgeführt werden kann, und daß schwächste Reizung als nur indirekt wirkend und stärkste Reizung als nur direkt auf das Strombahnnervensystem wirkend ihn hervorzubringen vermögen, so sind das Ausbleiben und das Auftreten der Quaddel geeignet einen weiteren Einblick zu verschaffen.

Die Quaddel bleibt aus, wenn beobachtungsgemäß ein stärkster oder starker peristatischer Zustand allmählich und gleichmäßig in langer Zeit abnimmt und erlischt; sie tritt auf, wenn ein initialer starker Grad peristatischer Hyperämie — schwächer als der obengenannte — nach geringer Zeitdauer seines Bestehens sich plötzlich um ein geringes abschwächt: hierbei setzt die Liquordiapedese ein, worauf nach einer Zeit des Bestehens von der abermals in einen schwächeren Reizungszustand getretenen Strombahn das Exsudat resorbiert wird. Jener stärkste Grad der peristatischen Hyperämie geht, wie wir gezeigt haben, ohne Hofbildung einher, die in dem mit Liquordiapedese verbundenen schwächeren Grade der Reizungswirkung als deren reflektorischer Anteil auftritt, um bei der weiteren Abschwächung zu verschwinden.

Die kombinierende Würdigung dieser Beobachtungstatsachen ergibt im Verein mit dem, was von dem Fehlen der reflektorischen Komponente in der Entstehung des durch stärkste Reizung entstehenden Herdes gesagt wurde, daß für die Entstehung jener Stufe der abnehmenden peristatischen Hyperämie, die durch Liquordiapedese die Quaddel liefert, das Verhalten des reflektorischen Anteiles bestimmend ist, der neben dem direkten, areflektorischen Anteil der schwächeren Form der Reizung von Anfang an zukommt. Diese Auffassung wird dadurch gerechtfertigt, daß die Zeit der Entwicklung und des Verschwindens der Quaddel nahe mit der Zeit zusammenfällt, in der der Hof — reflektorischen Ursprungs — vorhanden ist. Mit dieser allgemeinen Feststellung müssen wir uns begnügen. Es sei noch angemerkt, daß, wenn die

Quaddel in einem Hautbezirk auftritt, dessen sensible Fasern — für die üblichen Prüfungen — als insensibel gelten müssen, dies ebenso aufgefaßt werden muß, wie das oben erörterte Entstehen des Hofes unter der gleichen Bedingung.

Hieran knüpfen wir eine Betrachtung dessen, was wir „Zone“ oder Zonen des Herdes und „Saum“ des Hofes genannt haben.

Wir haben von der (peripherischen) Zone des Herdes dann gesprochen, wenn im Herd nicht nur am Orte der Reizung, sondern auch in seiner unmittelbaren Umgebung Kreislaufsänderungen in verschiedener, meist geringer Breite gleichen oder geringeren Grades aufgetreten waren, die wir glaubten von dem — rein reflektorisch entstehenden — Hofe trennen zu müssen, vor allem deswegen, weil für das Auftreten der Zone die direkte Reizung in Betracht gezogen werden mußte (mechanische Reizung z. B. läßt sich nicht strengstens lokalisieren), ferner deswegen, weil sich das Kreislaufsverhalten von dem im unzweideutig durch indirekte Reizung zustande kommenden Hof unterschied. Es hat keine Schwierigkeit, auch dann wenn eine unexakte Begrenzbarkeit der direkten Reizung nicht in Betracht kommt, die Zone des Herdes mit Irradiation der nervalen Erregung zu erklären, die als areflektorische und als reflektorische den Herd entstehen läßt, mit Irradiation also beider sich im Herd kombinierender Erregungsformen, wobei der Irradiation des reflektorischen Anteils die größere Rolle — der Ausdehnung, nicht dem Grade nach — zukommen dürfte. Hierzu paßt, daß die Zone des Herdes im allgemeinen um so breiter wird, je größer der Hof ausfällt; ferner, daß sie bei Jugendlichen in größerer Breite auftritt als bei Alten. Auf der anderen Seite kann für die äußerst schmale, nur mikroskopisch und nur durch funktionale Prüfung erkennbare Zone von Herden mit stärkster Kreislaufsänderung die Mitwirkung von Irradiation reflektorischer Erregung deshalb nicht herangezogen werden, weil, wie wir gesehen haben, diese an der Entstehung stärkster Kreislaufsänderungen nicht oder nicht merklich teilnimmt: hier muß es sich also um eine räumlich sehr geringe Irradiation der direkten Erregung handeln.

Für den weißen Saum des Quaddelhofes kommt nur Irradiation in abgeschwächter Form der reflektorischen Erregung in Betracht.

Wir müssen uns mit diesen Angaben bescheiden und empfehlen die Beachtung insbesondere dessen, was wir Zone des Herdes genannt haben — ihrer zwei Formen, der vorwiegend areflektorischen und der reflektorischen —, nicht nur auf dem hier behandelten, verschwindend kleinen Teilgebiete der Physiologie und Pathologie der Haut.

b) Die zweiphasische Reaktion.

Wir gehen dazu über, das in unseren Versuchen durch die allein maßgebende mikroskopische Beobachtung ermittelte zweiphasische Reagieren der innervierten Strombahn zu erörtern, das in den Beschreibungen,

auf die wir verweisen, eine große Rolle spielt. Es ist ihnen — in kürzester Form — zu entnehmen, daß es dann auftritt, wenn die Reizung und ihre Wirkung weder maximal sind noch den schwächsten Grad darstellen; und besteht darin, daß der 1. Phase der Anämie die 2. der peristatischen Hyperämie folgt. Es ist unsere Aufgabe, dieses zweiphasische Reagieren als im Nervensystem begründet nachzuweisen.

Wir verfahren dazu wieder so, daß wir Belege dafür bringen, daß durch Eingriffe im Nervensystem, die weit entfernt von den terminalen Gebieten stattfinden, in diesen das zweiphasische Reagieren in derselben Form zustande kommt. Dieser Nachweis ist auch in diesem Falle der mikroskopischen Untersuchung der terminalen Gebiete als mikroskopischer Gebilde und der Erfüllung der Forderung zuzuschreiben, daß die Untersuchung, wie das unerlässlich ist, im Augenblicke der Reizung beginnt.

Auf diese Weise hat in unserer Arbeitsstätte *Heinrich Klink*¹ nachgewiesen, daß der Zuckerstich, eine mechanische Reizung, in der angegebenen Form zweiphasisch wirkt auf die Strombahn der Leber und der Niere, zu denen in späteren, nicht publizierten Versuchen die des Pankreas getreten ist; ferner, daß Splanchnicidurchschneidung, ebenfalls eine mechanische Reizung, ebenso wirkt auf die Strombahn der Leber und der Niere, denen ebenfalls in späteren Versuchen die des Pankreas angereicht worden ist. Die 2. Phase, die der Hyperämie, hat sich nach beiden Eingriffen durch die zur Charakterisierung notwendige Funktionsprüfung als peristatische nachweisen lassen, nicht etwa als fluxionale.

Die zweiphasische Reaktion kann also durch Eingriffe, Reizungen am zentralen und am peripherischen Nervensystem hervorgebracht werden. Zur Bestätigung verweisen wir noch auf die Wirkung der *Leriche*schen Operation am Menschen, die, wie bekannt, häufig als in der angegebenen Form in den terminalen Gebieten zweiphasisch sich vollziehend beschrieben worden ist, was bei genauer Beobachtung regelmäßig der Fall sein dürfte, wenn wir nach unseren Erfahrungen von der Wirkung der sog. Sympathikektomie beim Tier auf die Wirkung des gleichen Eingriffes beim Menschen schließen dürfen.

Wer sich von *Rudolf Bischoff* und *Gustav Ricker*² in ihrer jüngst erschienenen Mitteilung über das Verhalten der Muskelstrombahn davon überzeugen läßt, daß diese in ihrem ganzen Umfang innerviert ist und daß das Nervensystem die — nicht durch chemische Reizung „humoralphysiologisch“ zustande kommenden — Erregungstypen bestimmt, findet unter diesen die zweiphasische Reaktion der innervierten Strombahn (amechanischen Ursprungs) sehr ausgesprochen vertreten, sowohl in der in der Haut beobachteten Form als auch in anderer Form auftretende.

Schließlich ist darauf aufmerksam zu machen, daß für die zahlreichen Autoren, die mit uns das Adrenalin am Strombahnnervensystem angreifen lassen, die Wirkung des Mittels als in dem hier gebrauchten Sinne zweiphasisch eine Bestätigung seines

¹ *Klink, Heinrich*: Z. exper. Med. 67 (1929); 82 (1932).

² *Bischoff, Rudolf u. Ricker, Gustav*: Z. exper. Med. 82 (1932).

Angreifens am Strombahnnervensystem ist, eine Bestätigung, die sich auf die hier herangezogenen Beweisgründe für die nervale Natur der Reaktionsform stützt.

Es ist hier nicht der Raum zu erörtern, wie die Reizung zuerst der Constrictoren, danach die dem peristatischen Zustande zugrunde liegende Reizung der Constrictoren und der Dilatatoren zustande kommt; wie viele andere hier mitgeteilte oder zur Erläuterung herangezogene Beobachtungen ist auch die zweiphasische Reaktion ein Teil der allgemeinen Physiologie des Strombahnnervensystems, der im Rahmen der allein an der Haut gewonnenen Erfahrungen nicht behandelt werden kann. Uns darf genügen, daß dieses von uns als in so weitem Maß an der Hautstrombahn verwirklicht nachgewiesene Verhalten nur mit ihrem Nervensystem erklärt werden kann, dessen direkte und indirekte Reizung in Betracht gezogen werden muß.

c) Die erhöhte Constrictorenregbarkeit.

Die zweiphasische Reaktion, zustandgebracht an der Strombahn der normalen Haut und an der durch Eingriffe wie angegeben abgeänderten, hat sich uns als ein Mittel herausgestellt, das die Bedeutung des Strombahnnervensystems nachdrücklich bestätigt.

Wir behandeln in dieser Hinsicht zuerst das, was die Setzung der 1. Phase lehrt, zunächst für die normale Hautstrombahn, und müssen dazu weit ausholen.

Während Adrenalin in geeigneter Konzentration als stärkster Constrictorenreiz wirkend auf die in Fluxion befindliche Strombahn der Organe, in denen sie vorkommt und zu denen, wie nachgewiesen, die Haut nicht gehört, die durch Dilatatorenreizung in ihren 3 Teilen (Arteriolen, Capillaren, Venulae) weiten terminalen Gebiete, da die (uneregten) Constrictoren voll erregbar sind, verschließt (z. B. in der Niere¹ auf 10—15 Min., im Pankreas² auf 20 Min., im Skelettmuskel³ auf 28—60 Min.), wirkt es in der Leber⁴, einem Organ, in dem wie in der Haut Fluxion nicht vorkommt und (leichte) peristatische Hyperämie der (funktionale) Strombahntypus ist, nur 1—5 Min. verschließend. Dieselbe Verkürzung der 1. constrictorischen Phase der Adrenalinwirkung ist der Strombahn eigen, wenn in einem Organ auf experimentellem Wege, durch örtliche Reizung mit beliebigen Mitteln von geeigneter Stärke, eine leichte peristatische Hyperämie hervorgebracht wird, als für das Organ pathischer Zustand der Strombahn. Bei leichter peristatischer Hyperämie ist also die Erregbarkeit der Constrictoren der Strombahn der terminalen Gebiete so abgeändert, daß

¹ Strache, Egbert: Mikroskopische Beobachtungen an der Niere des mit Sublimat vergifteten lebenden Kaninchens. Diss. Breslau 1920.

² Natus, Maximilian: Virchows Arch. **199** (1910).

³ Bischoff, Rudolf u. Gustav Ricker: Z. exper. Med. **82** (1932).

⁴ Loeffler, L. u. M. Nordmann: Virchows Arch. **257** (1925).

die von ihnen durch akzidente maximale Reizung herbeigeführte Anämie verkürzt ausfällt; sie ist also in diesem Sinne herabgesetzt.

Dem steht die durch Adrenalin in den leicht peristatisch-hyperämischen Strombahnen der normalen Haut des Rumpfes und der Gliedmaßen (mit Ausnahme der des Nagelfalzes, dessen quantitative Eigenstellung später berücksichtigt werden soll) gegenüber mit einer Dauer der 1. constrictorischen Phase für den papillären Plexus von 48, für den subpapillären Plexus von 65 Min., untere Werte, die besonders im subpapillären Plexus überschritten werden können.

Man muß somit für die Strombahn der Haut unterscheiden zwischen den Erregungszuständen der Strombahnnerven und ihrer Erregbarkeit durch eine akzidente Reizung, als welche wir an dieser Stelle eine solche maximaler Stärke der Constrictoren berücksichtigen. Für die Hautstrombahn ergibt sich aus der vergleichenden Verwertung der angeführten Minutenzahlen, daß in auf nervalem Weg unterhaltener peristatischer Hyperämie (leichten, physiologischen Charakters) die Erregbarkeit der Constrictoren stark verlängert, in diesem Sinne erhöht ist.

Dieses Kennzeichen geht, wie wir gesehen haben, der Leberstrombahn ab, in der (bei der Hepatographie) kein Hof zu erzielen ist (auch keine Quaddel)¹. Es liegt nahe, beide Tatsachen unter dem Gesichtspunkte zu betrachten, daß auf örtliche Reizung die Strombahn der Leber nicht, die der Haut sehr ausgesprochen reflektorisch erregbar ist. Daher darf in Betracht gezogen werden, daß die erhöhte Erregbarkeit der Constrictoren in dieser Eigenschaft der Hautstrombahn begründet ist, nämlich so, daß es ihre zentripetalen Fasern sind, die die erhöhte Erregbarkeit der Constrictoren unterhalten und wirksam werden lassen. Diese hypothetische Erklärung darf auch auf das Adrenalin angewandt werden, einen Reiz, der die zentripetalen Fasern nur so erregt, daß schwache Empfindungen entstehen, der sie aber soweit und derart in den Plexus in Reizung versetzen könnte, daß reflektorisch die Erregbarkeit der Constrictoren gesteigert wird.

Für diese Eigenschaft des Adrenalins spricht auch seine Wirkung auf eine irgendwie entstandene peristatische Hyperämie mittleren Grades als der (S. 411) beschriebene „dreiphasische“ Ablauf: als Erstwirkung, Folge der örtlichen Erregung, tritt sofort — durch Addition — ein starker Grad peristatischer Hyperämie auf, der nach etwa 5 Min. von Anämie abgelöst wird, die, nur verkürzten Bestehens, wieder einem starken Grade peristatischer Hyperämie Platz macht. Wie beim Entstehen der Quaddel tritt also in diesem Falle die reflektorische Erregung erst wesentlich später auf als die örtliche Erregung, deren Ablauf von jener auf eine Reihe von Minuten unterbrochen wird.

Die bei leichter peristatischer Hyperämie gesteigerte Erregbarkeit der Constrictoren ist, wie aus unseren Angaben hervorgeht, im mittleren, starken und stärksten Grade dieser Hyperämie nicht vorhanden; schon

¹ Loeffler, L. u. M. Nordmann: Virchows Arch. 257 (1925).

im normalen Nagelfalz als in einem Hautgebiete mit stärkerer peristatischer Hyperämie ist sie, wie wir gesehen haben, schwächer ausgebildet. Wir erinnern daran, daß peristatische Hyperämie auf Constrictorenregung der zuführenden Strombahnstrecke, auf Erweiterung der sich anschließenden Strombahnstrecken beruht, der Nachlassen der Constrictorerregung (und Reizung der — länger erregbar bleibenden — Dilatatoren) zugrunde liegt. Während in jenem Falle, dem der leichten peristatischen Hyperämie, die akzidente maximale Constrictorerregung auf die gesamte Strombahn — verlängert — wirkt, wirkt sie in diesen Fällen, in den stärkeren Graden der peristatischen Hyperämie, so, daß die constrictorische Phase kürzer wird und schließlich wegfällt; und die 2. Phase mit ihren Eigentümlichkeiten sich zu der beim Eintreffen des Adrenals bestehenden peristatischen Hyperämie addiert, so daß sie stärker und maximal ausfällt. Mit anderen Worten, es erlischt die erhöhte Erregbarkeit der Constrictoren und es macht sich — durch Addition — die Erregung der Constrictoren verstärkt bemerkbar, die für den arterialen Teil zum Wesen der peristatischen Hyperämie gehört, dieselbe, die je nach ihrem Grade den Grad der Verlangsamung im sich anschließenden erweiterten Teil der Strombahn bestimmt, eine Verlangsamung, die durch Verschluß des arterialen Teiles zum Stillstand oder zur Stase jenseits desselben führt. Es ist schon erwähnt worden, daß peristatische Hyperämie um so langsamer — dabei, als stärkste, gleichmäßig — abnimmt, je stärker ihr Grad ist.

Was wir soeben in bezug auf die verlängerte Constrictorerregung bei leichter peristatischer Hyperämie auseinandergesetzt haben, gilt nur für die stärkste akzidente Constrictorenreizung, wie sie — neben vielen anderen Reizen — das von uns benutzte Adrenalin ausübt; gegen leichte constrictorische Reizung, als welche wir in den Versuchen mit möglichst kleinem Felde leichte mechanische Reizung angewandt haben, verhält sich auch die schwache peristatische Hyperämie in der Haut wie in anderen Körperteilen, die dieselbe Kreislaufsform aufweisen.

Ehe wir daran gehen, die nervale Natur der erhöhten Constrictorenregbarkeit zu beweisen, ist des quantitativ eigenartigen Verhaltens derselben während der Drosselung der Armgefäß zu gedenken. Es hat sich gezeigt, daß im — allein durchströmten — papillaren Plexus die erhöhte Erregbarkeit der Constrictoren besteht, trotzdem es sich, wie wir gezeigt haben, nicht um einen schwachen, sondern um einen starken Grad peristatischer Hyperämie handelt, und daß sie auch auf leichte mechanische Reizung sich zur Geltung bringt, sowie „spontan“ in Gestalt der *Bierschen Flecke*. In diesem Beobachtungsfeld ist der vergrößerte Umfang der durch Adrenalin erzeugbaren verlängerten Anämie anschaulicher zu beobachten als in den kleinen Hautgebieten, mit denen wir es bisher zu tun gehabt haben.

Wir haben oben kurz angegeben, wie wir uns die durch die Drosselung entstehende Reizung vorstellen, die neben der Anämie des subpapillären jene Hyperämie des papillären Plexus erzeugt: aus der Tatsache, daß — reflektorisch — der allgemeine Blutdruck abgeändert wird, aus den abnormen Empfindungen, die unterhalb der Schnürbinde entstehen, beides Erscheinungen, die ihr Druck auf die Nervenstämmen bewirkt, haben wir auf eine reflektorische Entstehung der Kreislaufänderung unterhalb des Schnürbandes geschlossen, und daneben als örtlichen Reiz die Verminderung der Blutzufuhr und die Hemmung des Blatabflusses herangezogen, Einflüsse, die als reflektorische und als direkte Nervenreize zu gelten haben und auf deren Bedeutung unsere Angaben über die Beobachtungen an der Hautstrombahn des erhobenen und des gesenkten Armes deutlich hinweisen.

Wenn also angenommen werden muß, daß die Strombahn unterhalb der Binde vorwiegend auf reflektorischem Weg umgestellt wird, und es auf Grund der auftretenden Empfindungen der Versuchspersonen nicht zweifelhaft ist, daß sie in dem neuen Zustande reflektorisch erregbar bleibt, so ist es erlaubt, die erhöhte Constrictorenregbarkeit als im Rahmen dieser reflektorischen Beeinflussung und Beeinflußbarkeit gelegen aufzufassen, mit anderen Worten, sie als eine reflektorisch entstehende und manifest werdende erhöhte Erregbarkeit anzusehen. Zugunsten dieser Auffassung verwerten wir das „spontane“ Auftreten von anämischen Bezirken (der *Bierschen Flecken*): als Reize sehen wir die temperierte Luft an, deren Einfluß, eben auf Grund der bestehenden erhöhten Erregbarkeit, in diesen und jenen aus irgendeiner Ursache besonders erregbaren Strombahnprovinzen zur Geltung kommt; ferner die Tatsache, daß sehr schwache mechanische Reizung anämisierend wirkt, für die, wie wir gesehen haben, nur reflektorische, nicht auch direkt nervale Reizung in Betracht kommt. Wir weisen erneut darauf hin, daß Adrenalin ein Reiz ist, der auch reflektorisch die Strombahn beeinflußt.

Soviel über die erhöhte Erregbarkeit der Constrictoren bei leichter peristatischer Hyperämie der terminalen Gebiete der Haut beliebigen Ursprungs und bei starker des papillären Plexus unter Drosselung der Gefäße. —

Wir stehen nun, auch an dieser Stelle, vor der Aufgabe, die erhöhte Erregbarkeit der Constrictoren als nervaler Natur dadurch zu begründen, daß sie durch Eingriffe allein am Nervensystem, Eingriffe, die nicht wie unsere Experimente örtliche sind, erzeugbar ist.

Wir teilen das Hierhergehörige ein in das am Versuchstier und das am Menschen Gewonnene.

Schon *T. G. Brodie* und *W. E. Dixon*¹ betonten auf Grund ihrer an Katzen vorgenommenen Versuche, daß 4 Tage bis 3 Monate nach Durchschneidung der zur hinteren Extremität verlaufenden Nerven die Strom-

¹ *Brodie, T. G. and W. E. Dixon: J. of Physiol. 30 (1904).*

bahn mindestens ebenso empfindlich gegen Adrenalin war als vorher. *S. J.* und *Cl. Meltzer*¹, *L. Lichtwitz* und *C. Hirsch*² fanden später, daß nach Halssympathicusdurchschneidung die Ohrstrombahn des Kaninchens eine gesteigerte Adrenalinempfindlichkeit aufwies, eine Tatsache, die später von *S. A. Pissem斯基*³ und *Kenmatsu Shimidzu*⁴ bestätigt wurde. Wir merken hier an, daß in viel höherem Maß als die Strombahn die Pupillenmuskulatur nach jenem Eingriff eine erhöhte Erregbarkeit aufweist, wie *S. J. Meltzer* und *Cl. Meltzer-Auer*⁵ und *T. R. Elliot*⁶ dargetan haben. Für andere Strombahngebiete gelang die Erzeugung einer erhöhten Erregbarkeit der Constrictoren gegenüber Adrenalin *Elliot* (l. c.) am Splanchnicusgebiet der Katze durch Herausnahme der Bauchganglien, *R. G. Pearce*⁷ an der Schwimmhaut des Frosches nach Ischiadicusdurchtrennung. In der hiesigen Anstalt hat jüngst *Heinrich Klink* festgestellt, daß nach Splanchnicidurchschneidung in der Regio pancreatica (Pankreas und Mesenterium) Adrenalin eine lähmende Anämie bewirkt, während sie im normalen Tier 15—20 Min. anhält.

Was den Menschen angeht, so beschränken wir uns darauf, die Mitteilungen *O. Foersters*⁸ heranzuziehen, die, an der Haut der Gliedmaßen nach Nervendurchtrennung in zahlreichen Fällen gewonnen, die an früherer Stelle hier verwerteten Angaben des Autors über das Kreislaufverhalten dadurch bereichern, daß sie die gesteigerte Erregbarkeit der Constrictoren aufs deutlichste und vielseitigste beweisen. Wir erwähnen diese Darstellung besonders gern deshalb, weil sie Nachdruck darauf legt, daß es beliebige Reize sind, die jene Wirkung haben; auch wir haben in diesem Aufsatze keine speziellen (spezifischen, qualitativen) Eigenschaften der physikalischen und chemischen Einflüsse als Reize anerkennen können, sondern einzig und allein quantitative.

Wenn also die uns beschäftigende erhöhte Erregbarkeit der Constrictoren vom Nervensystem aus hervorgebracht werden kann — durch akzidente Reizung bei bestehender peristatischer Hyperämie —, so muß angesichts der Tatsache, daß die Strombahn innerviert ist, geschlossen werden, daß die in unseren Versuchen festgestellte erhöhte Erregbarkeit nervaler Natur ist. Ebenso zwingend ist der Schluß, daß auch die Addition der — engst an die 1. Phase geknüpften — 2. Phase der zweiphasischen Reaktion in dem der Summation von Reizungswirkungen fähigen Nervensystem begründet ist. Dieses Additionsergebnis bringt es mit sich, daß die durch sie verstärkte peristatische Hyperämie,

¹ *Meltzer, S. J. and Cl.: Amer. J. Physiol.* **9** (1903), **11** (1904).

² *Lichtwitz L. u. C. Hirsch: Dtsch. Arch. klin. Med.* **99** (1910).

³ *Pissem斯基, S. A.: Arch. f. ges. Physiol.* **156** (1914).

⁴ *Shimidzu, Kenmatsu: Arch. f. exper. Path.* **104** (1924).

⁵ *Meltzer, S. J. and Cl. Meltzer-Auer: Amer. J. Physiol.* **11** (1904).

⁶ *Elliot, T. R.: J. of Physiol.* **32** (1905).

⁷ *Pearce, R. G.: Z. Biol.* **62** (1913).

⁸ *Foerster, O.: Handbuch der Neurologie*, S. 1467.

wie hier noch einmal erwähnt sei, länger anhält und gleichmäßig abnimmt, ohne auf der Stufe, die mit Liquordiapedese einhergeht, zu verharren. Eine erhöhte Erregbarkeit der Dilatatoren ist daher nicht in Betracht zu ziehen.

d) Die Summation der Erregungen.

Im vorhergehenden haben wir es an mehreren Stellen, so noch zuletzt, mit der Addierung von Strombahnvorgängen, insbesondere von peristatischer Hyperämie verschiedener Grade zu tun gehabt; da wir die Strombahnvorgänge als nervalen Ursprunges ansehen, ist auch die Addition im Nervensystem begründet, gelegen im Rahmen dessen, was man Summation der Nervenerregungen nennt. Es liegt uns nicht daran, hier die sämtlichen übrigen Beispiele von Summierung zu erörtern; es sei im folgenden nur noch einer Seite derselben gedacht, die bei Berücksichtigung nur des makroskopischen Befundes und ohne Würdigung des nur mikroskopisch Beobachtbaren unseren Satz umwirft, daß die beobachteten Kreislaufstypen in ihren verschiedenen Stärkegraden durch lediglich quantitative Wirkungen der qualitativ verschiedenen Reize hervorgebracht werden.

Wir gehen von dem einfachen Versuch aus, über den berichtet worden ist, daß starkes Streichen der Haut in Kreuzform Liquordiapedese und Hof nur außerhalb der Kreuzungsstelle, außerhalb also des Ortes der verdoppelten mechanischen Reizung, hervorbringt, die in diesem ausbleiben. Der eindrucksvolle Anblick der Quaddelstreifen einerseits, das Fehlen der Quaddel am Orte der stärksten Reizung, in dem das unbewaffnete Auge nur eine unscheinbare Rötung erkennt, scheinen zu beweisen, daß in diesem Falle schwache Reizung stärker wirkt als starke Reizung. Das Mikroskop klärt darüber auf, daß dem nicht so ist, daß in der Kreuzungsstelle, dem Orte der verdoppelten Reizung, ein stärkerer Grad der Kreislaufwirkung vorliegt, entweder ein sehr starker Grad peristatischer Hyperämie, der Stunden besteht und sich nicht nach 2 Min. zu dem mit Liquordiapedese einhergehenden Grade abschwächt; oder sogar der stärkste Grad mit Ausgang in Stase, die, wie viele Beispiele auch aus unserer Mitteilung lehren, die stärkste örtliche Kreislaufsänderung ist, die es gibt, diejenige, der keine Exsudation von Liquor, Liquordiapedese, in sichtbarer Form zugeordnet ist und der Exsudation von Erythrocyten, Erythrodiapedese, unmittelbar — im stärksten Grade der peristatischen Hyperämie — vorausgehen und folgen kann, dies wenn die Stase sich löst und in den stärksten Grad der peristatischen Hyperämie übergeht. Der Schein trügt also den, der sich bei der Beurteilung des Versuchsergebnisses mit der gänzlich unzulänglichen Methode der makroskopischen Beurteilung der Hautstrombahn begnügt und ein „refraktäres“ Verhalten der Strombahn da konstatiert, wo es sich um eine verstärkte Reizungswirkung handelt. Nur das Mikroskop enthüllt die Vorgänge an Gebilden von mikroskopischen

Dimensionen, Vorgänge, deren gesetzmäßige Beziehungen zu den experimentell herstellbaren Reizquanten notwendig und, wie wir glauben gezeigt zu haben, möglich ist. Die Berücksichtigung dieser Beziehungen und die Einsicht in die jedem Typ der Kreislaufsänderung eigenen Formen der Ausbreitung und der Exsudation können allein davor schützen, die Quaddel derart in den Mittelpunkt der Hautpathologie zu stellen, wie es geschehen ist und geschieht, und sie als „dreifache Reaktion“ (*Th. Lewis*) (Herdröte, Hofröte, Ödem) zu charakterisieren, eine Auffassung, die drei Merkmale als „drei voneinander unabhängige Reaktionen“ (*Lewis*) nebeneinander stellt — während es sich doch um Hyperämie, unserem Nachweis gemäß nervalen Ursprungs, eines bestimmten Grades und von diesem auch in bezug auf die Exsudation abhängigen Verlaufes handelt, neben der das für diesen so bezeichnende, von niemandem bestrittene Merkmal der Reizung der zentripetalen Fasern nicht mit Stillschweigen übergegangen werden darf.

Unser Beispiel in seiner so eindrucksvollen Sprache könnte uns der Aufgabe entheben, weiteres über die Unstimmigkeit makro- und mikroskopischer Befunde zu sagen und über die in ihr begründete Gefahr, die quantitativen Beziehungen der ansteigenden Reizungsgrade zu den quantitativ ansteigenden Strömungstypen zu erkennen. Wir weisen indessen noch hin auf etwas bereits Besprochenes: die mit der Stärke der Reizung sehr starken Grades abnehmende Stärke nicht des Grades der Kreislaufsänderung, aber der Ausdehnung des Herdes, zu der das Ausbleiben des Hofs gehört.

e) Das Akrische.

Was uns noch übrig bleibt zu erörtern, ist die (quantitative) Sonderstellung des akrischen Teiles der Hautstrombahn, die der papillare Plexus ist. Wir stellen nicht die Tatsachen zusammen, aus denen klar hervorgeht, daß er nicht auf Ischämie-Anämie erzeugende Reizungen, die schwächeren, sondern auf die peritastische Hyperämie (submaximalen Grades) erzeugenden Reizungen früher und stärker antwortet als der subpapillare Plexus; hierin prägt sich deutlich die relative Selbständigkeit der beiden Teile aus, die wir mit den oberen korialen Gefäßen als terminale Strombahngebiete zusammengefaßt haben. Es darf genügen, darauf hinzuweisen, was leicht zu beweisen wäre, daß die sich ergebende erhöhte Erregbarkeit der akrischen Teile der Strombahn ein Phänomen von allgemeiner Gültigkeit ist; nicht nur der Hautstrombahn eigentlich kann es nicht mit deren besonderen Merkmalen, etwa morphologischen, erklärt werden. Der Vorstellung, daß die Capillarzellen die Träger der erhöhten Erregbarkeit sind, ziehen wir — auf der gelegten Grundlage — die andere vor, daß es die Nerven ihrer Strombahn sind, die — aus unbekannter Ursache — gegen Reizung empfindlicher sind, und zwar sowohl gegen von außen als gegen von innen, vom Blute her angreifende Reize.

3. Zusammenfassung.

Diesen theoretischen Ausführungen schließen wir eine Zusammenfassung der Ergebnisse an, in die wir ergänzende Bemerkungen einflechten.

Ausgehend von der Tatsache der Innervierung der Hautstrombahn und unter dem sich aus ihr ergebenden methodologischen Zwange, daß ein nachgewiesener Gewebsbestandteil berücksichtigt und so lang auf Schritt und Tritt berücksichtigt werden muß, bis seine Ausschaltung, im Falle des Nervensystems durch Lähmung, einwandfrei erwiesen ist, haben wir den Einfluß des Nervensystems der Strombahn, seines zentrifugalen und seines zentripetalen Teiles, mit dem Ergebnis verfolgt, daß ihre sämtlichen Vorgänge durch Reizung des Nervensystems erklärt werden können. Dabei haben wir erkannt, daß für die angewandten Reize und die beobachteten Reizungswirkungen allein die Menge bestimmend ist: der Art nach verschiedene Reize bewirken gemäß ihren Mengen nur dem Grade nach verschiedene Kreislaufänderungen in Typen und in Graden derselben, die einzeln den Reizmengen zugeordnet sind. Es sind lediglich Gradunterschiede in der Reizung, die z. B. in der geringeren und stärkeren Reizung der zentripetalen Fasern durch Adrenalin und durch Histamin bestehend sich in den Strombahnvorgängen quantitativ bemerkbar machen.

Obwohl unser Satz, daß das Nervensystem auf Schritt und Tritt berücksichtigt werden muß allein deswegen, weil es vorhanden ist, als Grundlage genügt hätte, haben wir in der Überzeugung, daß das Verhalten der innervierten Strombahn der Haut, wie es sich in unseren eng begrenzten Versuchen darstellte, nur im Rahmen der Kenntnisse über das Verhalten desselben unter abweichenden Bedingungen und in anderen Körperteilen nutzbringend untersucht und mit Vorteil erklärt werden kann, die Erfahrungen vieler Forscher und eigene ausgiebig herangezogen. Es hat sich herausgestellt, daß alle grundlegenden Züge des von uns gezeichneten Bildes der innervierten Hautstrombahn durch Reizung des Nervensystems hervorgebracht werden können: die beiden unserem Nachweis zu folge in der Haut allein vorkommenden Typen der Kreislaufänderung, die von uns ermittelte zweiphasische Reaktion, die Erhöhung der Erregbarkeit der Constrictoren, um nur das Wichtigste zu nennen. Es ist anzuerkennen, daß man nicht z. B. Urticaria erzeugen kann, indem man einen Nervenstumpf hernimmt und ihn auf diese oder jene Weise reizt: indessen haben wir nicht behauptet, daß die beobachteten Kreislaufänderungen durch örtliche Reizung eines Nervenstammes entstehen, sondern durch Reizung des zentrifugalen und zentripetalen Nervensystems der Strombahn, das uns ein Ganzes ist und von der Großhirnrinde bis zu den Plexus der terminalen Gebiete reicht. Es ist dieses Gesamtnervensystem der Strombahn der Haut, das durch Reizung erregt wird, mag diese im Großhirn areflektorisch (durch psychische oder physische Reizung), mag sie in einem Bezirk der Haut entstehen, der

örtlicher Reizung unterworfen wird. Die psychogene und die Histaminquaddel sind ein und dasselbe, in allen Einzelheiten mit Ausnahme der Natur der Reize, die dem Wesen nach denkbar verschieden dem Grade nach dieselbe Wirkung haben.

Da dem so ist, da es insbesondere nicht bestritten werden kann, daß in der Haut örtlich gesetzte Reizung eine nervale Reizung ist, bleibt nur noch der verbreiteten Anschauung zu gedenken, daß jene „auch“ am nichtnervalen Teile der Strombahnwand angreift. An dieser Stelle haben wir als Ergebnis unserer Beweisführung zu wiederholen, daß über das Verhalten (die Reizbarkeit, die Reizung und die Erregungswirkungen) der entnervten Strombahn nichts bekannt ist; als unbekannt kann es nicht in Rechnung gestellt werden. Erst nachdem es gelungen wäre, die Strombahn zu entnerven, könnte an das damit geschaffene Problem herangetreten werden, die Interferenz der Wirkungen der Reizung des nervalen und des nichtnervalen Teiles der Strombahnwand zu untersuchen. Wir vermuten, daß nach der zur Zeit und auf absehbare Zeiten unmöglichen Entnervung die Strombahn allein ihre physikalischen Eigenschaften betätigen und alles dessen entbehren würde, was nachweislich vom Nervensystem aus in ihr abläuft. Noch einmal sei darauf aufmerksam gemacht, daß die peristatische Hyperämie, auch die stärksten Grades, nicht auf „Lähmung“, der Strombahnnerven der terminalen Gebiete, geschweige denn auf „Denervierung“ derselben beruht: es sind nur die Nerven der erweiterten Teile, insbesondere der Capillaren, gelähmt, die der Arterien aber in einem Reizungszustande, dessen Ort auch weit von den terminalen Gebieten und von den diesen vorgesetzten ebenfalls gelähmten Arterien liegen kann.

Es bedarf unserer Überzeugung nach nur eines folgerichtigen Beharrens im Denken und Schließen auf einer unerschütterlichen Grundlage, der der Innervierung der Strombahn, um die Vorgänge an ihr mit Hilfe der Kenntnisse der Physiologie des Nervensystems so zu erklären, wie es hier geschehen ist in den Grenzen des Erreichbaren, die nur Fortschritte in der Physiologie des Nervensystems weiter hinausschieben können. Nur auf diesem Weg ist es auch möglich, dem gerecht zu werden, was wir — in der vom verfügbaren Raum gebotenen Beschränkung — berichtigend und erklärend gewürdigt haben: den psychischen, andersartigen, indessen in unbekannter Form an die physischen Vorgänge gebundenen Erlebnissen der Versuchspersonen und ihrer psychisch-physischen, z. B. vom Lebensalter abhängigen Individualität, Einflüssen, denen schon die Berücksichtigung des Nervensystems der Strombahn der besprochenen als örtlich bezeichneten Vorgänge den Charakter des Örtlichen nimmt und sie in den Rahmen der Physiologie des Gesamtkörpers stellt, deren Nachbargebiet die Psychologie ist.

Im Sinne einer solchen nicht organhaft gebundenen Dermatologie möchten wir unsere Mitteilung verstanden wissen, zugleich als eine

solche, die nicht als neurophysiologische oder -pathologische angesehen und bezeichnet werden darf, da wir die Nervenvorgänge nicht als das Wesentliche, sondern als ein Glied, als das — der Zeit, nicht dem Range nach — erste Glied in einer Kette von Vorgängen ansehen, die im Geiste der Relationsphysiologie und -pathologie von der innervierten Strombahn über das Blut und die aus ihm stammende Gewebsflüssigkeit zum außerhalb der Strombahn gelegenen Gewebe und allen seinen physiologischen und pathologischen Vorgängen führt, die so auf funktionalem Wege ihre rein causale Erklärung finden können.

E. Kritischer Teil.

Wir haben uns nun noch zu den beiden im Titel genannten allgemeinen Anschauungen kritisch zu äußern. Es kann nur in großen Zügen geschehen, ohne Eingehen auf manche spezielle Beweisgründe der Autoren; wir glauben auch zur Kritik dieser die Grundlage gelegt zu haben, auf der wir uns künftigen Erörterungen nicht entzicken werden.

Wenige Worte brauchen nach dem bereits Gesagten der cellular-theoretischen Erklärung der Strombahnvorgänge gewidmet zu werden. Sie wendet den Lehrsatz *Rudolf Virchows* auf die Strombahnnwand an, daß ihre Zellen (sofern und soweit es sich um solche handelt), als welche die Muskelfasern der Gefäße, die Endothelzellen derselben und die Capillarzellen in Betracht kommen, direkt reizbar sind; die Wirkung der funktionalen Reizung, in Verengerung oder Erweiterung der Strombahn bestehend, ist Leistung der aktiven Zellindividuen.

Es ist hier nicht der Ort zur Cellulartheorie ausführlich Stellung zu nehmen. Es darf genügen darauf hinzuweisen, daß schon ein Jahrfünft vor dem Erscheinen der „Cellularpathologie“ *Virchows* aus weit zurückreichenden schwachen Anfängen die Physiologie des Strombahnnervensystems in die kräftige Entwicklung getreten ist, in der sie steht; ihr sind später nachgefolgt die Kenntnisse der Histologie des Strombahnnervensystems, in deren Ausbau wir uns befinden, Teil der großen Leistungen der derzeitigen Epoche der histologischen Forschung auf dem Gebiete der Innervierung von Körperteilen, die früher als nervenlos gegolten hatten. Es scheint uns nicht genügend tief in das Bewußtsein der Zeitgenossen eingedrungen zu sein, daß jeder einzelne Nachweis der Innervierung, mag er durch das Experiment oder durch Färbemethoden erbracht sein, den physiologischen Begriff der Zelle als eines Individuums, das als solches sich auf an ihm angreifende Reizung aktiv betätigt, unanwendbar macht; diese Nachweise sind mittlerweile so zahlreich geworden, daß schon aus diesem einzigen Grunde die Cellulartheorie den Ansprüchen der Physiologie, in der sie niemals Geltung erlangt, und denen der Pathologie, in der sie viele Jahrzehnte geherrscht hat, heute nicht mehr genügt. Die Strombahn verengt und erweitert sich nicht, weil sich die Zellindividuen ihrer

Wand auf funktionale Reizung betätigen, sondern deswegen, weil sie von nervalen Reizungen getroffen wird. Dies ist die vom Fortschritte des Wissens, den wir skizzieren haben, gebotene und zu einem ersten kausalen Verständnis der Strombahnvorgänge ausreichende Auffassung, die die heute übliche teleologische: das Nervensystem „regere“ oder „steuere“ die Tätigkeit der Strombahnzellen und das Versagen dieser „Regulation“ verschulde die dysteleologischen pathischen Kreislaufsänderungen, als naturwissenschaftlich unbrauchbar ablehnen darf. Indem wir auf die Bemerkungen an anderen Stellen dieser Schrift zu diesem Thema zurückdeuten, insbesondere auf unseren Nachweis, daß vom Verhalten einer nerverfreien Strombahnwand nichts bekannt ist, daß insbesondere nicht nachgewiesen ist, daß ohne das Nervensystem die beobachtbaren Kreislaufsvorgänge entstehen und ablaufen können, lehnen wir die Erklärung der Kreislaufsänderungen mit Zelleistungen ab. Es handelt sich lediglich um die Anwendung der heute nicht mehr genügenden allgemeinen Cellulartheorie auf den Kreislauf, eine Anwendung, die für dieses Teilsystem des Körpers unbegründet gelassen worden ist und schon deswegen auf den Rang einer brauchbaren Theorie keinen Anspruch hat. —

Wir gehen zu dem über, was man auf unserem Gebiete der „Humoralphysiologie“ zurechnet, nicht ohne im voraus zu bemerken, daß wir mit hoffentlich zahlreichen Lesern von der Daseinsberechtigung einer derzeitigen Humoralphysiologie nichts wissen und den Begriff ablehnen, da er einen Bestandteil des Körpers, den flüssigen, als beherrschendes Merkmal behandelt, der nur in Relationen zu den übrigen, logisch gleichwertigen Bestandteilen untersucht und beurteilt werden kann.

Zunächst ist als sehr wichtig festzustellen, daß wir nun aus dem Gebiete der Reizung und Erregung in das der Reize eintreten; hat uns jenes im vorhergehenden ausführlich beschäftigt, so haben wir in kurzer Begründung diese in aller ihrer qualitativen Verschiedenheit als die quantitativ wirkenden Faktoren hingestellt, die den Nervenvorgang hervorbringen. Es ist uns also der mechanische Reiz nichts anderes gewesen wie der chemische, das Histamin oder Adrenalin; und dieser Stoff dasselbe wie jener. Da wir überzeugt sind nachgewiesen zu haben, daß die Reize am Nervensystem der Strombahn angreifen, auch das Histamin, könnten wir uns ohne diesen Nachweis zu gefährden sehr wohl der Beantwortung der Frage entziehen, ob die Reize so wie sie sind unmittelbar wirken (was wir zugrunde gelegt haben), oder ob sie es mittelbar tun, nämlich, im Sinne der sog. Humoralphysiologie auf dem Umwege, daß sie flüssige Stoffe, z. B. Histamin, aus dem Gewebe freimachen, die als Reize wirken. Mit anderen Worten: das Problem der Beschaffenheit der Reize ist gänzlich unabhängig von dem des Angriffsortes der Reize, als welchen wir das Nervensystem nachgewiesen haben, worauf es uns mehr ankommt als auf die Natur der Reize. Wer

an der humoralen Vermittlung der Reizung trotz der Einwände, die wir im folgenden in Kürze bringen werden, festhält, ist also nicht der Pflicht enthoben, unseres Nachweis des Angreifens der Reize am Nervensystem als mißlungen darzutun und an seine Stelle das anerval-cellulare Zustandekommen und Ablauen der besprochenen Kreislaufsvorgänge überzeugend zu begründen.

Nach dieser Klärung der Sachlage und unseres Standpunktes, von dem aus wir sie betrachten, beginnen wir mit der Prüfung jener humorophysiologischen Hypothese. Es sei vorausbemerkt, daß wir von flüssigen Reizen sprechen werden, ohne auf ihre chemische Natur mehr als in allgemeinster Form einzugehen, ohne im besonderen das Histamin als den flüssigen Reiz anzuerkennen, da sein chemischer Nachweis bisher an den Reizsorten nicht erbracht worden ist.

Wir fragen also: sind die von anderen und uns zur Erzeugung von Strombahnvorgängen angewandten Eingriffe geeignet, chemische Stoffe aus den Zellen (des unverhornten Teiles der Epidermis) frei zu machen, die an der Strombahn wirksam werden? Und zwar so wirksam werden, daß sie das Kreislaufsverhalten, so wie es beobachtet wird, erklären, nicht nur die Hyperämie, sondern auch die Anämie, was gefordert werden muß, soll die Hypothese der Beachtung wert sein.

Die vorwiegend in Betracht gezogenen Stoffe, Histamin und die sog. Histaminsubstanz als ihre Prototypen, sind dadurch charakterisiert, daß sie die Produkte tiefgreifenden Abbaues von Eiweißkörpern des Zellplasmas darstellen. Hieraus geht zunächst hervor, daß der physiologische Begriff der Sekretion, den man herangezogen hat, als der Quelle dieser Stoffe nicht anwendbar ist. Histaminähnliche Stoffe sind für keinen physiologischen Vorgang als entstehend nachgewiesen, insbesondere für keinen sekretorischen; nicht davon zu reden, daß es unzulässig ist, von Sekretion der Epidermis zu sprechen. Es kann also nur die Glaubhaftigkeit der denn auch bevorzugten Annahme geprüft werden, daß die Eingriffe Zellen der Epidermis zerstören, und zwar so, daß die flüssigen Zerstörungserzeugnisse wirksam werden.

Es liegt auf der Hand, daß leichte Berührung, geeignet, wie wir gesehen haben, Kreislausänderung hervorzurufen, dazu gänzlich unangemessen ist. Die humoralphysiologische Hypothese kann sie nicht erklären, kann z. B. die weiße Dermatographie nicht erklären, von der wir gezeigt haben, daß sie in allen wesentlichen Punkten mit der roten übereinstimmt, von der sie sich nur dem Grade nach unterscheidet. Auch die rote Dermatographie kann durch mechanische Beeinflussung eines so geringen Grades erzeugt werden, daß dem, der die humoralphysiologische Hypothese vertritt, der Nachweis zufällt, daß bei ihr Zellen zerstört werden. Selbst durch wesentlich stärkere Eingriffe, Nadelstiche, die die Haut durchsetzen, Schnitte, die sie durchtrennen, werden nach den Erfahrungen der histologischen Methode die mit dem Instrument in

Berührung gekommenen Zellen zunächst nicht aufgelöst, sie werden mindestens $\frac{1}{4}$ Stunde in ihrer Struktur ungestört angetroffen¹, d. h. noch zu einer Zeit, in der die Kreislaufsänderungen längst im Gange sind. Darauf folgt das Stadium, in dem die Zellen größer werden, was als Hyalinisierung bezeichnet und im Sinne des Begriffes der sog. Koagulationsnekrose mit Recht auf das Eindringen von Flüssigkeit (aus dem Exsudat der bereits bestehenden Strombahnänderung) in die mechanisch alterierten Zellen, auf eine „Quellung“ derselben bezogen wird, und darauf erst folgt in tagelanger Dauer das Abnehmen und Verschwinden der Zellen unter dem langsam Auftreten von flüssigen Zerfallsprodukten. Angesichts dieser Sachlage kann nicht behauptet werden, daß selbst irreparable Alteration von Zellen Stoffe in wirksamer Menge frei macht, in den wenigen Sekunden, die, wie wir als ausnahmslos gültig nachgewiesen haben, bis zum Eintritt der Kreislaufsänderung verstreichen². Es verrät ein sehr geringes Maß von Einsicht in das was man Schuppung der Epidermis nennt, wenn sie als nach genügend starker und langer Hyperämie der Haut auftretend als Beweis der initialen Wirkung der Zerfallsprodukte von Zellen auf die Strombahn angeführt wird.

Wir verweisen auf die zahlreichen Mitteilungen *Rickers* und seiner Mitarbeiter³, aus denen klar hervorgeht, insbesondere dadurch, daß sie möglichst frühe Befunde, insbesondere im lebenden Säugetier, erhoben und verwertet haben, daß das weit verbreitete, im letzten Grunde, wie bereits bemerkt, teleologische Vorurteil, daß die Gewebs-„Schädigung“ die Kreislaufsänderungen, insbesondere die sog. entzündlichen, bewirkt, mit den Beobachtungen unvereinbar ist.

Aus diesen kurzen Angaben, deren Gewicht sich erst aus der Prüfung der ihnen zugrunde liegenden Abhandlungen ergibt, geht klar hervor, daß die Vorstellung von der primären Zellalteration als der Quelle flüssiger Reize, die an der Strombahnwand angreifen, irrtümlich ist. Da das Schicksal der mechanisch alterierten Zellen, indessen nur maximal alterierter, demjenigen an die Seite gestellt werden darf, das sie bei ihrer (experimentellen) Autolyse erfahren, dürfen hier gegen die Vorstellung, daß jene Zellen, insbesondere ihre Eiweißkörper, sofort, sozusagen explosiv, in die Komponenten zerfallen, auch die Ergebnisse der chemischen Untersuchung von Autolysaten tierischer Organe herangezogen

¹ Brunn, Walter von: Ein Beitrag zur Kenntnis von den ersten Resorptionsvorgängen. Diss. Rostock 1899.

² Zur Bestätigung des *langsam* Entstehens von Zerfallsprodukten führen wir unsere experimentellen Erfahrungen an, daß frisches menschliches Blut auf die Haut der Beugeseite des Vorderarms antrocknend wirkungslos ist, während etwa 1 Tag altes Leichenblut rote Flecken (mikroskopisch: mittlerer Grad peristatischer Hyperämie) oder von den Histaminquaddeln ununterscheidbare Quaddeln bewirkt. Es handelt sich hierbei, wie aus dem Gesagten hervorgeht, um eine rein chemische Reizung, nicht dazu um mechanische des antrocknenden Blutes (vgl. Rössle, R.: Münch. med. Wschr. 1928, 1789).

³ Ricker, Gustav: Pathologie als Naturwissenschaft (Relationspathologie). Berlin 1924 [und spätere Mitteilungen, insbesondere Loeffler, L.: Virchows Archiv 265 (1927); 266 (1927)].

werden, die lehren, daß der Abbau des Eiweißes nicht sofort, sondern erst nach 4—5 Stunden beginnt, nach der „Latenzzeit bei der Autolyse“¹.

Wir zeigen nun an den wichtigsten speziellen Argumenten unserer Gegner, daß die humoralphysiologische Hypothese nicht haltbar ist und daß die Beobachtungen, auf die sie sich stützt, anders erklärt werden müssen.

Da ist zunächst die Hofbildung, die *Thomas Lewis* auf die Diffusion der im Herd entstehenden chemischen Stoffe in die Umgebung zurückführt. Es genügt darauf hinzuweisen, daß diese Annahme die so häufige fleckige Beschaffenheit des Hofs ebenso wenig erklärt, wie die Tatsache, daß die Flecken ebenfalls häufig durch Vergrößerung und Verschmelzung erst nachträglich zu einem gleichmäßigen Hof werden. Nach unserer Beweisführung entsteht der Hof im Herd, durch Reizung seiner zentripetalen Fasern, die als im Herd stattfindend durch die auf diesen beschränkten Empfindungen erwiesen wird; auf dieser Grundlage sind jene Formphänomene im Prinzip verständlich. Auch die nicht selten sehr große Ausdehnung des Hofs wird durch jene Diffusion nicht erklärt²: Diffusion von krystalloiden Stoffen, z. B. von Kochsalz, oder von kolloidalen, z. B. von Trypanblau findet, wie man sich leicht überzeugen kann, nur auf sehr kleine Entfernung in der in Betracht kommenden Zeit statt; dazu stets gleichmäßig, nicht so, daß je etwa trypanblaue Flecken in der Umgebung der Injektionsstelle entstehen.

Es ist ferner das „Bestehenbleiben der lokalen Röte bei aufgehobenem Kreislaufe“ zu berücksichtigen, woraus geschlossen wird, daß unter dieser Versuchsbedingung die Reizstoffe im Gewebe liegen bleiben, um erst nach der Wiederherstellung der Durchströmung in ihm wirksam zu werden.

Der Wert dieser sog. Occlusionsprobe (*Thomas Lewis*) muß deshalb bestritten werden, weil, wie wir gesehen haben, durch die Drosselung der Gefäße die Durchströmung keineswegs aufgehoben wird, sondern in der Papillarkörperstrombahn als dem akrischen Teil der Hauptstrombahn als starker Grad peristatischer Hyperämie fortbesteht. Es geht aus unseren beschreibenden Angaben, die wir aus Mangel an Raum nicht ausführlich besprochen haben und nun erst verwerten, klar hervor, daß die im unterhalb der Binde gelegenen Gebiete gesetzte Erregung sich zu dem bestehenden, von der Drosselung auf dem angegebenen Wege hervorgebrachten Erregungszustand addiert, so daß eine stärkere und als solche länger währende, die Aufhebung der Drosselung überdauernde Kreislaufänderung resultiert, deren Hofteil, nach unseren Ausführungen verständlich, erst nach der Beseitigung der schnürenden Binde und der nachfolgenden „reaktiven“ Hyperämie erscheint, um dann in

¹ Neuberger, A. u. H. Reinwein: Biochem. Z. 243 (1931).

² Anmerkung bei der Korrektur: O. Foerster berichtet die ihm unvergeßliche Beobachtung des Auftretens eines flammenden Erythems für Stunden auf Besteckung beliebiger Hautstellen in der ganzen gelähmten Körperhälfte bei Brown-Séquardscher Lähmung. (Handbuch der ärztlichen Erfahrungen im Weltkriege, Bd. 4, S. 275. 1922.)

der üblichen Zeit abzunehmen und zu verschwinden. Es sind also zwei unzutreffende Grundlagen: diejenige der Entstehung von chemischen Reizstoffen, diejenige der Aufhebung des Kreislaufes durch die Drosselung, auf denen die aus der sog. Occlusionsprobe gezogenen Schlüsse zugunsten der humoralphysiologischen Hypothese beruhen. Wir bemerken hierzu, daß auch für den Fall, daß die Drosselung die Durchströmung aufhebt oder eine — neurogene — Anämie der terminalen Gebiete herbeiführt (was wir nicht beobachtet haben, indessen nicht als unter Umständen vorkommend bestreiten), daß auch dann unsere Schlußfolgerungen gültig bleiben, da das nervale Reagieren der Strombahn nicht von ihrem Inhalt oder von seinem Fehlen beeinflußt wird. *O. Foerster*¹ hat bereits in diesem Gedankengange den Wert der „Occlusionsprobe“ abgelehnt, für die *Lewis* versäumt hat, auf dem einzigen möglichen Wege, dem der mikroskopischen Untersuchung, den Beweis der angenommenen Occlusion zu führen, obwohl die Tatsache des Fortbestehens einer Zirkulation lange vor dem Erscheinen seines Werkes literarisch festgelegt war.

Wir haben oben bereit bemerkt, daß die humoralphysiologische Hypothese alle Kreislaufphänomene erklären muß, nicht nur die von ihr ohne Recht fast allein berücksichtigte Hyperämie, deren Charakter ihr unbekannt geblieben ist und von der abermals betont sei, daß sie nicht allein auf „Lähmung“, sondern zugleich auf Reizung (Reizung der zuführenden Strecke) beruht. Sie muß auch die Unterschiede im Verhalten der Papillarkörperstrombahn und des subpapillaren Plexus, so eng sie benachbart sind, erklären, das zweiphasische Reagieren mit seinem plötzlichen Umschlag der Anämie in Hyperämie, die erhöhte Neigung zu Anämie bei Hyperämie, und vieles andere, das ihr in unvollständiger Einsicht in die Komplikation der Vorgänge verborgen geblieben ist. Sie dürfte dazu ebenso unfähig sein, wie zu der Erklärung der Tatsache, daß zwar in der Haut die Quaddel mit Hof entsteht, in dem Organ, dessen reflektorischen Teil des Strombahnnervensystems wir als von grundlegender Bedeutung erkannt haben, daß sie aber in der Leber beide ausbleiben², in einem Organ, dessen Strombahn auf örtliche Reizung reflektorisch nicht erregbar ist. Ist es glaubhaft, daß z. B. auf mechanische Beeinflussung zwar die vom Horn geschützten Epidermiszellen zerfallen und Histamin abgeben, nicht aber die von der äußerst dünnen Serosa des Versuchstieres gedeckten Leberzellen? Weder bei der Dermato- noch bei der — von *A. Vulpian* zuerst vorgenommenen — Hepatographie zerfallen Zellen und die Tatsache des bei jener auftretenden; bei dieser ausbleibenden Hofs müssen anders erklärt werden, desgleichen die Quaddel der Haut, die in der Leber kein Seitenstück hat.

Mit der „Wirkung der frei werdenden Stoffe auf den Gesamtorganismus bei Diffusion ins Blut“, dem letzten Hauptbeweismittel der humoral-

¹ *Foerster, O.:* Dtsch. Z. Nervenheilk. 107—108 (1929).

² *Loeffler, L. u. M. Nordmann:* Virchows Arch. 257 (1925).

physiologischen Hypothese, beschäftigen wir uns nur kurz. Bei überempfindlichen Personen, sei es, daß sie nur auf mechanische Reizung, sei es, daß sie auch auf andersartige Reizungen verstärkt antworten, tritt auf mechanische Reizung von Hautbezirken Hyperämie mit Hyperthermie derselben auch außerhalb der Reizungsstelle, besonders im Gesicht, auf; dazu kann sich der Blutdruck ändern (keineswegs nur sinken, sondern auch steigen), die Magensekretion zunehmen usw.: was alles mit der Annahme einer Allgemeinwirkung der am Orte der mechanischen Reizung angeblich entstehenden Stoffe erklärt und als Beweis für die Entstehung derselben im gestrichenen Hautbezirk ins Feld geführt wird unter Berufung darauf, daß kleine Histamindosen ins Venenblut injiziert dieselben Wirkungen ausüben.

Wir dürfen uns damit begnügen, darauf hinzuweisen, daß nach unseren Erfahrungen, Erfahrungen, die jeder aufmerksame Arzt bestätigen wird, alle möglichen therapeutischen Maßnahmen, insbesondere bei psychisch leicht erregbaren Personen, dieselben und schwerere Wirkungen (die intravenale Injektion z. B. Ohnmacht) haben können, was wir außer mit psychisch-physischen Momenten mit Irradiation des im Herd entstehenden Reflexes erklären, zumal wenn die Reizung so angelegt wird, wie es z. B. *Heinz Kalk*¹ getan hat, der 5 Min. lang die Haut des Rückens oder Oberschenkels von Kranken mit Urticaria factitia mit einer harten Bürste bearbeitet hat und dann verstärkte Magensekretion feststellte. Hier wie überall lehnen wir den Schluß auf Histaminwirkung, der sich auf die Übereinstimmung von beobachteten Erregungen irgendwelcher Organe mit den Wirkungen des experimentell angewandten Histamins gründet, unter anderem damit ab, daß dem Histamin keine spezifischen Fähigkeiten zukommen, die es erlauben würden, ihm die Bedeutung als Reizstoff zuzuschreiben.

Unsere Kritik hat ergeben, daß die humoralphysiologische Hypothese verworfen werden muß; unsere Versuche und ihre Verwertung haben gezeigt, daß die verwandten Reize, mechanische, chemische, unmittelbar wirken, Adrenalin in der gleichen Weise wie Histamin und Adrenalin nicht etwa dadurch, daß es Histamin frei macht. Wir haben ferner dargetan, daß die Reize allesamt am Nervensystem der Strombahn, dem zentrifugalen und dem zentripetalen, angreifen, mit reinen Gradunterschieden der Wirkung. Da das zentrifugale Nervensystem vom zentralen ausgeht und das zentripetale in ihm endigt, haben wir es mit dem Gesamt-nervensystem zu tun gehabt, dazu mit den psychischen Prozessen, die an es geknüpft sind: indem diese gebührend gewürdigt wurden, hat

¹ *Kalk, Heinz:* Klin. Wschr. 8, 64 (1929). Anmerkung bei der Korrektur: Nachweis der reflektorischen Entstehung der vermehrten Salzsäuresekretion durch Reizung der Haut der Regio epigastrica mit Senföl: *Antonio Marinello*, Ber. Physiol. 68, 708 (1932).

sich, das brauchte nicht breit dargelegt zu werden, ein Verständnis für die individualen — quantitativen — Eigentümlichkeiten der Wirkungen ergeben, das auf unserem Gebiete eine sehr beträchtliche Rolle — im rein quantitativen Sinne — spielt. Dieser Auffassung stellen wir ohne ein Wort der Kritik die humoralphysiologische von der individual verschiedenen Zerfallsbereitschaft der Epidermiszellen gegenüber.

Es bleibt nun noch übrig, unsere Ansicht auszusprechen, welchen Fehlern die humoralphysiologische Hypothese und ihre Verwertung zuzuschreiben ist.

Wir sehen den ersten, methodologischen Fehler darin, daß die mikroskopische Untersuchung unterblieben ist. Die terminalen Strombahngebiete, denen wir die Bedeutung beilegen, die die „Capillarphysiologie“ unzutreffend einem Teil jener, den Capillaren, zuschreibt, haben mikroskopische Dimensionen. Die Unterlassung und die unvollständige Anwendung des Mikroskopierens, das auch bei den notwendigen funktionalen Prüfungen nicht entbehrt werden kann, mußten Irrtümer zeitigen, die wir aufgewiesen und als schwerwiegend dargetan haben. Auf unvollkommen und unvollständig erhobenen Befunden kann eine brauchbare Theorie nicht aufgebaut werden. Die Arbeit der Physiologen auf dem Gebiete der örtlichen Strombahnaenderungen hat jene Fehlerquelle bisher nicht vermieden; sie haben sich mit Anwendung von Apparaten begnügt, die — von der *Ludwigschen* bis zur *Reinschen Stromuhr* — nur das Plus und Minus der Zufuhr zu den terminalen Gebieten registrieren, die ihrerseits vernachlässigt geblieben sind, obwohl in ihnen die Beziehungen zwischen Blut und Gewebe zustande kommen. *Gustav Ricker* und *Rudolf Bischoff* haben auf diesen Mangel der Methodik der Physiologen jüngst aufmerksam gemacht (l. c), der vermeidbar ist und vermieden werden muß.

Den zweiten Fehler erblicken wir in der fehlenden oder unvollkommenen Einsicht in die quantitativen Unterschiede der Formen des örtlichen Kreislaufsverhaltens in ihrer Abhängigkeit von den quantitativen Unterschieden der qualitativ verschiedenen Reize. Wir haben gezeigt, daß der durch Umfang und Fülle der Merkmale imponierenden sog. 3fachen Reaktion eine schwächere Kreislaufsänderung zugrunde liegt als dem kleinen Bezirk von stärkster peristatischer Hyperämie mit Ausgang in Stase des Blutes, einem unscheinbaren roten Fleckchen. Diese Erinnerung mag genügen, nachdem wir in unserer Darstellung ausführlich und nachdrücklich die quantitativen Beziehungen der Reize zu den Kreislaufstypen und dieser unter sich nachgewiesen haben.

Wir erwarten, daß den in dieser Hinsicht von uns beigebrachten Tatsachen auch auf dem hier nicht mehr berücksichtigten Gebiet Aufmerksamkeit geschenkt wird, in dem von Sensibilisierung und Desensibilisierung gesprochen wird in Anwendung von problematischen Be-

griffen, die aus anderen Gebieten der Forschung, insbesondere dem der Aphylaxielehre, wie wir glauben ohne genügende Rechtfertigung in das uns hier beschäftigende hineingetragen worden sind. Wir sprechen von problematischen Begriffen, und dürfen zur Begründung dieses Epithetons auf die Mitteilung *O. Homuths*¹ aus der hiesigen Anstalt hinweisen, aus der — in einem gänzlich anderen Sinne — die grundsätzliche Übereinstimmung der hier erörterten Vorgänge und der in der Aphylaxielehre behandelten hervorgeht, bei stärkster Verschiedenheit der Reizarten. In dieser Abhandlung findet der Leser unter anderen das zweiphasische Reagieren der Strombahn und die erhöhte Erregbarkeit der Constrictoren als Serumwirkungen beschrieben, die wir hier als im Nervensystem begründet nachgewiesen haben. —

In allgemeiner Betrachtungsweise, einer solchen, die wir nicht nur unserem Gebiete, sondern auch anderen widmen: der Lehre von der inneren Sekretion, dem, was man (teleologisch) Immunitätslehre nennt, den ebenfalls humorphysiologischen Vorstellungen, die — nicht zuletzt unter dem Einflusse der Dermatologie — neuerdings in der Lehre von der Hypertonie und der Nephritis aufgetreten sind (*Franz Volhard*²), bemerken wir noch folgendes, unter Bevorzugung der beiden chemischen Stoffe, mit denen wir uns beschäftigt haben und die uns nur Repräsentanten zahlloser anderer sind.

Adrenalin und Histamin, jener Stoff seit Jahrzehnten, dieser in neuerer Zeit auf ihre Herkunft und Wirkung von ungezählten Autoren aufs ausgiebigste untersucht, haben die wichtigsten Stützen derjenigen Richtung in der Physiologie und Pathologie geliefert, die sich die humorphysiologische nennt. Die Ergebnisse sind, was die Wirkungen im Körper angeht, wesentlich durch die Methode des Tierversuchs gewonnen worden; wir sind die letzten, die erkennen, daß hierbei das Wissen stark bereichert worden ist. Es fragt sich indessen, wieweit die Ergebnisse der Einführung jener Stoffe in den Körper geeignet sind, physiologische und pathologische Vorgänge des Menschen zu erklären, insbesondere in dem Sinne, daß die Stoffe im Körper als Reize wirken. Wir haben für unser Gebiet gezeigt, daß zwar im Experiment Histamin als Reiz wirkt, daß es aber außerhalb desselben nicht als solches in Betracht kommt; dasselbe gilt vom Adrenalin. Wir bemerken weiter, daß für keinen physio- oder pathologischen Prozeß einer der beiden Stoffe (oder sein Fehlen) als — ihrerseits der Erklärung bedürftige — Ursache nachgewiesen ist: beispielsweise entsteht die Arteriohypertonie nicht durch Vermehrung, die Arteriohypotonie nicht durch Schwund des Adrenalins im Blute; die Addisonsche Krankheit ist mit Aufhören der Adrenalinsekretion in das Blut ebensowenig zu erklären, wie der Shock

¹ *Homuth, O.: Z. exper. Med.* **73** (1930).

² *Volhard, Franz: Verh. dtsch. pharmak. Ges., Arch. f. exper. Path.*, **167** (1932).

nach Verwundung¹ oder der aphyiaktische Shock durch Vergiftung mit Histamin. Wenn das humoralphysiologische Denken zu diesen Erklärungen kam und sie, so unhaltbar sie sind, in weiten Kreisen noch heute festgehalten werden, so muß es eine Fehlerquelle in sich bergen. Wir sehen sie darin, daß es auf Grund von Tierversuchen den flüssigen Stoffen ihnen immanente Kräfte beilegt und diese zur Erklärung von physio- oder pathologischen Prozessen im menschlichen Körper verwendet, ohne sorgfältig zu prüfen, ob in diesem die im zweckmäßig angestellten Tierversuch gesetzten Bedingungen erfüllt sind: insbesondere die Anwesenheit des Stoffes in einer Menge, die die Wirkung erklärt, und sein — zu erklärendes — Auftreten vor dem Vorgang, den es zu erklären gilt. Ohne Erfüllung beider Bedingungen kann eine ursächliche Beziehung der Stoffe zu Körpervorgängen nicht als bewiesen gelten. Der ersten dieser Bedingungen kann theoretisch durch den chemischen qualitativen und quantitativen Nachweis des in Lösung befindlichen Stoffes Genüge getan werden und nur durch diesen Nachweis: es ist bekannt, daß dies praktisch nicht gelingt. Der Befriedigung der zweiten Forderung stehen unüberwindliche Schwierigkeiten im Weg, unter ihnen die, daß die Zusammensetzung des Blutes durch Kreislaufänderungen und die begleitenden oder abhängigen Gewebsveränderungen so alteriert wird, daß wirksame chemische Stoffe, schon aus dem normalen Blute gewinnbar, neu oder vermehrt entstehen können: auf das Tier oder den Menschen übertragen entfalten sie Wirkungen, die zur Erklärung von Prozessen verwandt werden, die ohne diese — sekundären — Einflüsse zustande gekommen sind, so daß nur eine additive Wirkung der Stoffe in Betracht kommt, die indessen nachgewiesen werden muß. Es bedarf für den denkenden Leser kaum des Zusatzes, daß ebensowenig wie der Nachweis der Gewinnbarkeit von Stoffen aus Körperbestandteilen die Ergebnisse der mit ihnen angestellten therapeutischen Experimente hinreichen darzutun, daß die Stoffe im Körper eine Rolle spielen.

Beziehen sich diese kritischen Bemerkungen auf die Humores als Reize, so ist auch an dieser Stelle zu betonen, daß es mit dem Nachweis der Reize nicht getan ist. Einer Forschungsrichtung, die ihre volle Befriedigung darin zu finden scheint, für jeden Teilvergäng einen spezifisch wirkenden Stoff zu suchen und zu finden, um ihn mit einem Terminus zu versehen, der geeignet ist, ihn als wohlcharakterisiert und spezifisch wirkend vorzutäuschen, stellen wir die andere gegenüber, die unter Berücksichtigung der dem Grade nach verschiedenen wirkenden Reize ihren Angriffsort und die von ihm ausgehende Kette kausal verbundener, gleichwertiger Teilvergänge zu ermitteln bestrebt ist, der nervalen, der humoralen und der cellularen.

¹ Vgl. u. a. gegen die Histaminhypothese des Shocks: Schneider, H.: Klin. Wschr. 11, Nr 27 (1932).

F. Anhang: Versuche mit Histamin in der Regio pancreatica des Kaninchens (Pankreas und Mesenterium).

a) Örtliche Anwendung (von Lösungen in 0,9%iger Kochsalzlösung).

1. Schwächste Gaben: 1 : 20 bis 1 : 5 Millionen rufen bei Blässe des (nicht-sezernierenden) Pankreas für die Dauer der Berieselung eine gleichmäßige Erweiterung aller Strombahnabschnitte hervor; nach Auftröpfen von 0,1%iger Adrenalinlösung verschließen sich die Arterien und Capillaren auf die normale Zeitdauer: fluxionale Hyperämie.

2. Schwache Gaben: 1 : 5 bis 1 : 1 Million bewirken Verengerung oder Verschluß der Arterien und Capillaren des blutreichen (in fluxionaler Hyperämie befindlichen, sezernierenden) Pankreas für die Dauer der Berieselung.

3. Von mittleren Gaben: 1:1 Million bis 1:1000 bewirken die schwächeren nach bis 17 Min. anhaltender Ischämie, als erster Phase der zweiphasischen Reaktion, die stärkeren sofort eine peristatische Hyperämie verschiedenen Grades und zwar so, daß sich an die verengt gebliebenen oder sich stärker verengenden Arterien erweiterte Capillaren (und Venen) anschließen, in denen das Blut je nach dem Grade der vorgeschalteten Verengerung verlangsamt fließt: peristatische Hyperämie. Die Grade der Verengerung der Arterien schwanken deutlich; auch sind an ihnen segmentale Unterschiede in der Verengerung festzustellen. Auf Adrenalin bleibt Verschluß der Capillaren und Venen aus und es tritt eine kurze Zunahme der Verengerung der Arterien mit Verstärkung der Verlangsamung in den erweiterten Teilen ein.

4. Stärkste Gabe (1 : 25) bewirkt, nach anfangs bestehender starker peristatischer Hyperämie und Steigerung zu stärkster mit Diapedesisblutung, Stillstand und Stase in den hinter verschlossenen Arterien gelegenen stärkst erweiterten Capillaren.

b) Allgemeine Anwendung (Einspritzung in Blutadern von 0,5—1 ccm der im folgenden genannten Lösungen).

1. Schwache Gabe (1:500 000) bewirkt einen 2 Min. anhaltenden Verschluß der Arteriolen und Capillaren: Anämie, nach deren Aufhören die gegen den Ausgangszustand nicht merklich erweiterte Strombahn auf Adrenalin reagiert wie eine normale.

2. Mittlere Gaben (1:100 000 bis 1:1000) rufen Verengerung der Arterien und verlangsame Strömung des Blutes in den erweiterten Capillaren und Venen hervor: peristatische Hyperämie. Adrenalin ist wirkungslos oder verstärkt die Verengerung der Arterien, wobei die Verlangsamung in den erweiterten Teilen der Strombahn zunimmt.

3. Starke Gaben: 1—2 ccm der 0,1%igen Lösung. Es tritt als 1. Phase eine Verengerung der Arterien, Capillaren und Venen auf: Ischämie. Nach einigen Minuten erweitern sich die Capillaren und Venen, in denen das Blut infolge der bestehenbleibenden oder zunehmenden Verengerung der Arteriolen in entsprechend verschiedenem Grade verlangsamt fließt: 2. Phase, der peristatischen Hyperämie. Gleichzeitig erweitern sich die größeren, extrapankreatischen (mesenterialen) Arterien stark; sie werden durch Adrenalin zum Verschluß gebracht.

Die starken Gaben bringen den sog. Histaminshock mit sich; die beiden Phasen des Verhaltens der Strombahn im Pankreas, die mit demselben in anderen Organen zusammenfallen dürften, sind geeignet, die 1. Phase der Blutdrucksteigerung und die 2. Phase der Blutdrucksenkung im Histaminshock verständlich zu machen; diese zweite durch die Ansammlung des Blutes in den erweiterten Capillaren und Venen sowie in den ebenfalls erweiterten vor den Arteriolen gelegenen „kleinen Arterien“. Die Verengerung der Arteriolen der peristatisch-hyperämischen Teile vermag offenbar diese Blutdrucksenkung nicht zu verhindern.

Im Anschluß an diese Mitteilungen, die einen weiteren Einblick in die Histaminwirkung auf die Strombahn gewähren, unter anderem das

zweiphasische Reagieren der Strombahn dartun, das oben als im Nervensystem der Strombahn begründet nachgewiesen ist, ziehen wir aus der Abhandlung von *G. Ricker* und *P. Regendanz*¹ die Angaben heran, aus denen hervorgeht, daß (in der *Regio pancreatica* des Kaninchens) schwache Gaben von Adrenalin Fluxion, mittlere Anämie, starke peristatische Hyperämie mit Ausgang in Stillstand oder Stase bewirken. Adrenalin und Histamin wirken also gleich; sie folgen dem Stufengesetz (der Beziehungen zwischen Reizungsstärke und Reizungswirkungen der innervierten Blutstrombahn), dessen Gültigkeit auch für die Hautstrombahn aus unseren Versuchen hervorgeht mit der Eigentümlichkeit, daß in der Haut — wie in der Leber — die 1. Stufe, die der Fluxion, fehlt, die dem Pankreas und anderen Organen zukommt.

Wir stellen erneut fest, daß es nicht die Art der Reize, sondern ihre Mengenunterschiede sind, denen die dem Grade nach verschiedenen Typen der Kreislaufsänderung gesetzmäßig zugeordnet sind; und fügen hinzu, daß in jedem Organ quantitative Eigentümlichkeiten des Verhaltens der gereizten Strombahn bestehen. Für die Haut (des Erwachsenen, nicht des Kindes, dem in dieser Hinsicht Untersuchungen zu widmen sind, Untersuchungen, denen unter anderem die wichtige Aufgabe zufällt zu ermitteln, ob die physiologische peristatische Hyperämie der Haut des Erwachsenen angeboren ist oder — durch die Reizungen des Lebens — erworben wird), sind in unserer Mitteilung die ihr zu kommenden Eigentümlichkeiten des Strombahnverhaltens mitgeteilt: in ihrem physiologischen und in einem Teil ihres pathologischen Verhaltens, die auch in ihr nur künstlich getrennt werden können. Die hier nicht besprochenen Kreislaufsänderungen der Haut liegen im Rahmen der erörterten. Wir dürfen somit den Anspruch erheben, den Kreislauf und seine Änderungen in der Haut in den Grundzügen dargestellt zu haben, mit dem Ergebnis, daß sie nervalen Ursprungs sind. Wir betrachten es als die Aufgabe der Zukunft, von ihnen als dem zuerst Entstehenden die später auftretenden Gewebsveränderungen der Haut abhängig zu machen, deren cellulartheoretische oder humoralphysiologische Erklärung nicht befriedigt.

Schrifttum.

Da es uns vorwiegend auf das Theoretische angekommen ist, werden nur die wichtigsten Abhandlungen allgemeinen Inhaltes angeführt, für die dem Thema Fernerstehenden und als zur Einführung in dieses genügend.

Ebbecke, U.: Gefäßreaktionen. *Erg. Physiol.* **22** (1923). — *Lewis, Thomas:* Die Blutgefäße der menschlichen Haut und ihr Verhalten gegen Reize. Berlin 1928. — *Török, Ludwig:* Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten, Bd. 6/2, 1928. — *Krogh, August:* Anatomie und Physiologie der Capillaren. Berlin 1929. — *Feldberg, W. u. E. Schilf:* Histamin, seine Pharmakologie und Bedeutung für die Humoralphysiologie. Berlin 1930.

¹ *Ricker, G. und P. Regendanz:* I. c. S. 108, 109.