Ueber intravenöse Nikotineinspritzungen und deren Einwirkung auf die Kaninchen-Aorta.

Von Dr. J. Adler und Dr. O. Hensel in New York.

In den „Archives générales de Médecine“ vom 1. November 1904 erwähnt Josue, daß er im Anschluß an seine mit Adrenalin gemachten Versuche auch intravenöse Einspritzungen von Nikotin bei Kaninchen ausgeführt, die Einspritzungen bis zu sechs Monaten fortgesetzt, aber damit keine positiven Resultate erzielt habe.

Ohne von diesen Tatsachen zu wissen, haben wir uns schon seit etwa einem Jahre mit Nikotineinspritzungen bei Kaninchen beschäftigt und positive Resultate erhalten. Zur Verwendung kam das chemisch reine Nikotin von Merck in einer Verdünnung von 1:200. Von dieser Lösung erhielten die Tiere $\frac{1}{3}$ ccm = $1\frac{1}{2}$ mg Nikotin in die Ohrvene eingespritzt.

Es ist wahrscheinlich, daß Josue deshalb keinen Erfolg mit Nikotin hatte, weil er zu kleine Gaben verwendete. Er gab als Einzeldose 0,3 mg, also genau $\frac{1}{5}$ der von uns gebrauchten Dosis. Es muß auch beachtet werden, daß die Nikotinlösung sich nicht allzulange hält, und daß nur kleine Quantitäten hergestellt und vorrätig gehalten werden dürfen. Sobald die Lösung auch nur einen geringen Tabakgeruch entwickelt, ist sie untauglich und muß wieder frisch bereitet werden. Wir haben an einigen Tieren versucht, noch größere Gaben zu gebrauchen, fanden dies aber allzugesährlich und ohne besonderen Vorteil, und sind deshalb gleichmäßig bei allen Tieren bei $1\frac{1}{2}$ mg Nikotin als Einzeldosis geblieben.

Etwa zehn Sekunden nach der Einspritzung treten regelmäßig und ausnahmslos typische allgemeine Konvulsionen auf, welche drei bis fünf Minuten dauern. Sobald die Tiere sich davon erholt haben, sind sie anscheinend durchaus gesund und munter bis zur nächsten Einspritzung. Bei keinem unserer Tiere haben wir Zeichen von sich allmählich ausbildender Toleranz oder Gewöhnung an das Gift in der verabreichten Dosis irgendwie konstatieren können. Mit jeder Einspritzung wiederholen sich dieselben Erscheinungen in gleicher Intensität und mit genau demselben Verlauf, gleichgültig, ob zehn oder hundert Einspritzungen vorausgegangen sind. Eine Anzahl der Tiere geht zugrunde, ehe die Zahl der ausgeführten Einspritzungen groß genug ist, um zu ausgesprochenen Gewebsveränderungen zu führen. Sie sterben teils an interkurrenten Krankheiten, teils — und zwar recht häufig — an multiplen kleinen Lungeninfarkten, welche vielleicht auf die Nikotineinspritzungen zurückzuführen sind. Hirnblutungen, wie solche so häufig bei Adrenalininjektionen vorkommen, haben wir bei unseren Tieren nie beobachtet.

Es scheint nun, daß hier und da — mit welcher relativen Häufigkeit läßt sich bis jetzt noch nicht bestimmen — vereinzelte Individuen sich tatsächlich immun, wenigstens soweit es makroskopische Veränderungen betrifft, gegen das Nikotin verhalten. Während bei vielen Tieren schon nach 18 Einspritzungen deutliche Veränderungen sichtbar und nach 50 Einspritzungen Veränderungen schwersten Grades zu sehen sind, haben wir bei einem Tiere nach 60, bei einem andern sogar nach 110 Injektionen keine mit bloßem Auge nachweisbaren Veränderungen gefunden, trotzdem auch bei diesen Tieren, wie bei allen andern die typischen Konvulsionen regelmäßig eintraten. Es sei hier aber bemerkt, daß unsere Versuche noch lange nicht abgeschlossen sind, und daß diese Angaben, da die mikroskopische Untersuchung noch nicht genau durchgeführt ist, sich bloß auf das makroskopische Verhalten beziehen.

Die Veränderungen nun, welche an der Kaninchenaorta nach Nikotineinspritzungen auftraten, sind im großen und ganzen durchaus jenen ähnlich, wie sie von sämtlichen Beobachtern bei der intravenösen Behandlung mit Adrenalin und von Fischer¹⁾ auch für Digalen beschrieben sind. Schon nach 18 Einspritzungen sind meistens Veränderungen, wenn auch geringen Grades, im Bereiche des Bulbus und Arcus Aortae nachzuweisen. Nach etwa 38 Einspritzungen sind fast immer schon recht bedeutende, über einen großen Teil der Aorta sich erstreckende Veränderungen zu sehen; in späteren Stadien ist oft die ganze Aorta bis in die Iliacae hochgradig verändert.

Die pathologischen Erscheinungen an der Aorta lassen sich ungezwungen in zwei Gruppen teilen: 1. die aneurysmatischen Erweiterungen und 2. die Vorsprünge, Rauigkeiten und Plaques, welche durch mehr oder weniger massige Kalkablagerungen bedingt sind. Die gelben Flecke und Herde fettiger Entartung, wie sie so konstant bei der Atheromatose des Menschen gefunden werden, haben wir bei unseren Tieren trotz eifrigsten Suchens mit den verschiedensten Methoden stets vermißt. Die aneurysmatischen Erweiterungen können sich in allen Teilen der Aorta vorfinden, in wechselnder Zahl und wechselnder Ausdehnung. Es scheint, als ob nie der ganze Umfang des Gefäßes davon betroffen wird. Immer handelt es sich um einen größeren oder kleineren Abschnitt der Zirkumferenz, sodaß auf dem Querschnitt ein Teil des Gefäßes anscheinend normal in Dicke und Struktur sich darstellt, der daran anschließende Abschnitt aber hochgradig verdünnt und ausgebuchtet ist (Fig. 1). Betrachtet man einen solchen Querschnitt mit schwacher Vergrößerung und mit Hämatoxilin-Eosinfärbung, so erscheint der nicht verdünnte Abschnitt der Aorta ganz normal. Die Intima ist in keiner Weise verändert, die Media von normaler Dicke und die elastischen Fasern in regelmäßiger Anordnung und zierlich gekräuselt. Obgleich nun makroskopisch keine Verkalkung nachweisbar war, zeigte sich aber selbst bei schwacher Vergrößerung im verdünnten Teil die Media von einem fast gleichmäßig durch dieselbe im ganzen Bereiche des Aneurysmas sich hinziehenden Streifen von Kalkablagerungen durchsetzt, und das Gefäß ist hier bis auf ein Drittel und selbst noch weniger seiner normalen Dicke reduziert. Bei stärkerer Vergrößerung läßt sich nun ganz deutlich nachweisen, daß auch in dem anscheinend normalen Abschnitt des

¹⁾ Kongreß für innere Medizin 1905, S. 280, und Deutsche medizinische Wochenschrift 1905, No. 43.

Fig. 1.

Querschnitt durch die Aorta nach 47 Nikotineinspritzungen. Ganz schwache Vergrößerung. Links anscheinend normale Gefäßwand, rechts hochgradig verdünnte und ausgedehnte Partie. Der schwarze Streifen zeigt die Verkalkung der Media. (Hematoxilineosinfärbung).

kerer Vergrößerung (Fig. 2), so sehen wir, daß in großer Ausdehnung die Muskelzellen der Media vollkommen geschwunden sind, und ihre Stelle durch diffuse Kalkablagerungen eingenommen wird.

Zugleich ist die Elastica in der Weise hochgradig verändert, daß die Fasern bis aufs äußerste gestreckt und ausgebuchtet sind. Auch die Intima ist hochgradig verändert. Während die normale Aortenintima des Kaninchens als äußerst feine Endotheldecke mit nur wenig darunterliegendem Gewebe sich schleierartig über die Elastica interna hinzieht, erscheint hier die Intima ganz kolossal verdickt und proliferiert. Es findet sich neben feinen elastischen Fäserchen massenhaft zelliges Material. Wir sind bis jetzt noch nicht imstande, uns mit Bestimmtheit über das Wesen dieser Zellproliferation auszusprechen. Ob es sich hauptsächlich um Endothelwucherungen oder um Bindegewebsproliferationen handelt, oder ob vielleicht hier elastisch-muskulöses Gewebe, wie es von Jores und andern für die menschliche Aortenintima beschrieben wird, vorliegt, ist vorläufig nicht zu entscheiden.

Etwas anders verläuft der Prozeß, wenn es zum Auftreten von hervorspringenden Rauigkeiten, Beeten und Plaques kommt. Nach unseren Erfahrungen sind dieselben nach Nikotineinspritzungen selten so massiv und ausgedehnt, wie nach Adrenalin.

Doch auch nach Nikotin haben wir die Plaques mit etwas über die Intima erhabenem Rande und dellenartigen Vertiefungen, vielfach auch leistenartige, nach den verschiedensten Richtungen hin verlaufende Erhebungen stets reichlich gefunden. Wir verfügen über eine Aorta, welche nach 77 Einspritzungen von ihrem Anfang bis weit in die Iliaca in ein fast ganz starres, mit nur wenigen geringfügigen aneurysmatischen Ausbuchtungen versehenes, kalkiges Rohr verwandelt war. Nie haben wir irgend welche Zeichen von Ulceration gefunden. Ausnahmslos zieht die Intima, ob normal oder verdickt, ununterbrochen über alle Erhebungen oder Senkungen hinweg. Auch bei diesen herdweisen Verkalkungen läßt sich bestimmt nachweisen, daß die allerersten Anfänge wieder in Nekrose der zirkulären Muskelfasern der Media zu finden sind. Die äußersten Muskelschichten, welche dicht an der Adventitia liegen und welche nach allgemeiner Auffassung als Längsfasern bezeichnet werden, haben wir stets intakt gefunden. Auf die Nekrose größerer Gruppen von Muskelzellen folgt sofort die Verkalkung, welche stets von mehr oder weniger bedeutender Schädigung des elastischen Gewebes begleitet ist. Während man in einiger Entfernung von dem Verkalkungsherd die elastischen Fasern annähernd oder gänzlich normal findet, sieht man dieselben innerhalb des Herdes und in dessen allernächster Umgebung auf die mannigfachste Weise verändert. Zum Teil haben sie ihre Schlängelung eingebüßt und sind geradlinig ausgedehnt (Fig. 3), zum Teil aber auf die verschiedenste Weise zerstückelt und zerfetzt (Fig. 4), wobei man aber den be-

Aortenquerschnitts schon Veränderungen stattgefunden haben, welche sich aber ausschließlich auf die inneren Lagen der Muskelzellen der Media beschränken. Selbst bei stärkster Vergrößerung und bei den verschiedensten Färbemethoden lassen sich hier keinerlei Veränderungen an den elastischen Fasern nachweisen. Die Muskelkerne dagegen büßen ihre Färbbarkeit ein und zerfallen, und schließlich zerfällt auch der ganze Zellkörper. Zunächst betrifft dieser nekrotische Prozeß bloß einzelne zerstreute Gruppen von Muskelzellen. Betrachten wir nun den aneurysmatischen Teil des Querschnitts mit stärker

Fig. 2.

Derselbe Schnitt (Zeiss 8 mm). Ein Teil der ausgedehnten Partie der Gefäßwand mit Verkalkung der Media, Gradstreckung und Ausbiegung der elastischen Fasern und starker Proliferation der Intima.

stimmten Eindruck hat, daß dies rein mechanisch zustande kommt. Nie haben wir eigentliche Degenerationserscheinungen, Veränderungen in der Färbbarkeit, granulären Zerfall oder ähnliches bei den elastischen Fasern nachweisen können. Auch Entzündungserscheinungen fehlen gänzlich. Allerdings findet sich des öfters in der unmittelbaren Peripherie eines solchen Verkalkungsherdes eine geringe Anhäufung von Leukocyten, doch ist dies sicherlich ganz sekundär und nichts für den Prozeß Wesentliches.

Die Intima auf der Höhe der Erhebungen und Leisten ist anscheinend normal, über den abhängigen Teilen dagegen und den vertieften Stellen ist dieselbe stark proliferierend. Warum es an einer Stelle der Aorta zu buckelförmigen Erhebungen mit ganz lokalisierter und sehr massiger Verkalkung kommt, an andern Stellen aber zu ausgedehnten diffusen, streifigen Mediaverkalkungen mit aneurysmatischen Erweiterungen, läßt sich vorläufig noch nicht sagen. Trotz sorgfältigsten Suchens haben wir keine Veränderungen an den Vasa vasorum gefunden, und auch die Adventitia stellt sich immer als normal und frei von jeglichen Entzündungserscheinungen dar.

Fig. 4.

Dieselbe Aorta, verschiedene Stadien und Formen der Verkalkung mit deren Wirkung auf die elastischen Fasern. In Fig. 4 starke Proliferation der Intima.

Wir unternommen haben, um darüber Aufschluß zu erlangen, sind noch nicht abgeschlossen. Daß verschiedene Faktoren dabei im Spiele sind, ist wahrscheinlich. Nikotin ist ebenso wie Adrenalin und Digalen ein den Blutdruck erheblich steigerndes Gift; es läßt sich aber kaum einsehen, wie die Blutdrucksteigerung allein, selbst wenn man noch einen — übrigens nicht erwiesenen — Krampf der Vasa vasorum annimmt, für die so ausgedehnten und komplizierten Veränderungen verantwortlich gemacht werden kann.

Daß direkt toxische Einflüsse, in erster Linie wohl auf die Muskelzellen, mit im Spiele sind, erscheint uns in hohem Grade wahrscheinlich. Der ganze Vorgang ist auf alle Fälle recht verwickelt und bedarf noch eingehender Untersuchung. Die wesentlichen Punkte, welche wir in bezug auf die Einwirkung von intravenösen Einspritzungen auf die Kaninchenaorta hervorheben wollen, sind folgende:

Das Nikotin bewirkt primär eine Nekrose der zirkulären Muskelfasern, der Media, teils zirkumskript, teils diffus über beträchtliche Strecken streifenartig ausgedehnt. Die Muskelzellen werden durch Kalkablagerungen ersetzt. Herde fettiger Degeneration sind nicht nachzuweisen. Die Rolle der elastischen Fasern scheint eine rein passive zu sein. Für sich allein und ohne die aktive Unterstützung des Muskelapparates scheinen sie nicht imstande, den auf sie einwirkenden Kräften zu widerstehen. Bei diffuser Nekrotisierung und Verkalkung der Muskelzellen kommt es zur Streckung und Ausbuchtung der elastischen Fasern, bei herdweiser und mehr massiger Kalkablagerung zu regelloser Zersplitterung und Zerstückelung derselben. Die Nekrotisierung und Verkalkung ist stets auf die Media und zwar auf deren innere Teile beschränkt. Wo aber

Fig. 3.

Schnitt von derselben Aorta. Großer Verkalkungsherd, geringe Leukocyteninfiltration, ausgesprochene Gradstreckung der elastischen Fasern und bedeutende Hypertrophie der Intima. (Safraninfärbung 8 mm.)

Welcher Art die feineren Vorgänge sind, durch die das Nikotin seine Wirkung auf die Aorta ausübt, ist noch eine offene Frage, und verschiedene Versuchsreihen, welche

durch diese Vorgänge es zu Erweiterungen des Gefäßlumens kommt, tritt stets eine im Vergleich zu dem Normalen sehr erhebliche Proliferation und Verdickung der Intima auf.

Wie wichtig diese Befunde für die Theorie des Aneurysmas sind, ist ohne weiteres klar. Viel komplizierter liegen die Verhältnisse in bezug auf die Frage, inwieweit diese Befunde mit den Vorgängen bei der menschlichen Arteriosklerose in Beziehung gebracht werden dürfen. Fast alle Forscher, welche sich mit Adrenalineinspritzungen beschäftigt haben, scheinen der Ansicht zu sein, daß hier ein von der menschlichen Arteriosklerose gänzlich verschiedener Prozeß vorliegt. Man sieht hier eine reine Nekrose, während doch bei der Arteriosklerose Proliferationsvorgänge besonders in der Intima die Hauptrolle spielen sollen. Die älteren Ansichten, daß es sich bei der Arteriosklerose um eine Endarteriitis oder Mesarteriitis handle, sind wohl heute allgemein aufgegeben.

Thomas glänzende Versuche einer mechanischen Lösung des Problems erwiesen sich doch als ungenügend. Thomas selbst war gezwungen, eine primäre, wenn auch rein hypothetische Mediaerkrankung zu postulieren. Die neuesten Forschungen in diesen Fragen¹⁾ drängen immer mehr zu der Meinung, daß auch die menschliche Arteriosklerose ihrem Wesen nach ein degenerativer Prozeß sei. Allerdings soll es sich dabei vorwiegend um fettige Degeneration handeln, welche sich hauptsächlich in der Intima abspielen soll. Demgegenüber ließe sich wohl geltend machen, daß die frühesten Stadien der menschlichen Arteriosklerose wohl überhaupt noch nicht gesehen worden sind, und daß gerade an diesen Punkten das Tierexperiment einsetzen muß, um die Verhältnisse klar zu legen.

Was die Intima betrifft, so dürfte es besonders unter pathologischen Verhältnissen und in Anbetracht der namentlich von Jores beschriebenen Auffaserung und Zersplitterung der elastischen Fasern oft sehr schwer sein, mit Bestimmtheit zu sagen, wo die Intima anfängt und die Media aufhört. Auch haben wir ja gesehen, daß bei unseren Nikotintieren im Verhältnis zur normalen Dicke der Aorta ganz kolossale Intimaverdickungen vorkamen. Daß bei unsern Tieren keine fettige Degeneration zu finden war, mag vielleicht auf Stoffwechseleigentümlichkeiten der Herbivoren zurückzuführen sein. Hansemann hat schon längst darauf hingewiesen, daß diese Tiere ganz besonders zur Verkalkung neigen. Es sei auch noch an die bekannte Arbeit von Mönckeberg (Die reine Mediaverkalkung der Extremitätenarterien und ihr Verhalten zur Arteriosklerose (Virchows Archiv Bd. 171, S. 141) erinnert, zum Beweise dafür, daß auch bei menschlicher Arteriosklerose ganz reine Mediaverkalkungen beobachtet werden.

Nach alledem glauben wir uns zu der Ansicht berechtigt, daß die Veränderungen in der Kaninchenaorta, wie wir sie nach Nikotineinspritzungen beobachtet haben, wenn auch vielleicht mit der menschlichen Arteriosklerose nicht absolut identisch, derselben jedoch in vielen Beziehungen analog sind, und daß zu hoffen ist, daß die weitere Verfolgung und Ausbildung der Methode der intravenösen Behandlung mit den verschiedensten Substanzen geeignet sein dürfte, wichtige Beiträge zur Klärung der so schwierigen Verhältnisse bei der menschlichen Arteriosklerose zu liefern.

Schließlich sei noch bemerkt, daß wir über Befunde bei unseren Nikotintieren an Herz, Leber, Nieren und einigen anderen Organen in einer späteren Mitteilung berichten werden.

1) Jores, Wesen und Entwicklung der Arteriosklerose. Wiesbaden 1903. — Marchand, Ueber Arteriosklerose. Kongreß für innere Medizin 1904.