XIII.

Aus dem Laboratorium der Psychiatrischen Klinik in Heidelberg.
(Direktor: Prof. Dr. F. Nissl.)¹⁾

Experimentelle und histologische Studien über Arterienerkrankung nach Adrenalininjektionen.

von

Dr. W. Erb jun.

(Mit 4 Abbildungen im Text und Tafel VIII.)

Zu der weitverbreiteten Anschauung, daß die menschliche Arteriosklerose eine allmählich durch das Zusammenwirken sehr verschiedenartiger und schwer zu trennender Faktoren entstehende Abnutzungskrankheit des Gefäßsystems darstellt, haben die geringen Erfolge, die die experimentelle Forschung auf diesem Gebiet bisher zu verzeichnen hatte, nicht wenig beigetragen. War es doch bis vor kurzem niemals gelungen, durch Anwendung irgend einer isolierten Schädlichkeit, wie z. B. durch chronische Vergiftung mit Alkohol oder Blei oder durch Blutdrucksteigerung, Nervenläsionen und andere Methoden beim Tiere eine Arterienerkrankung hervorzurufen, die mit der menschlichen Arteriosklerose verwandt oder gar identisch gewesen wäre. Es mag genügen, auf die umfassende Darstellung von Jores²⁾ und die Referate von Marchand und Romberg³⁾ hinzuweisen, durch deren Ausführungen die Sachlage im April 1904 klargelegt wurde.

1) Ich habe diese Arbeit begonnen im Winter 1903/04 als Assistent am Pathologischen Institut in Heidelberg und nach halbjähriger Unterbrechung wieder aufgenommen im Laboratorium der Irrenklinik im Winter 1904/05. Ich spreche an dieser Stelle Herrn Geheimrat Arnold und Herrn Professor Nissl meinen herzlichsten Dank aus für die reiche und anregende Förderung meiner Untersuchungen.

2) Wesen und Entwicklung der Arteriosklerose, Wiesbaden, J. F. Bergmann 1903.

3) Verhandlungen d. 21. Congr. f. innere Med. 1904.

Kurz vorher aber war die überraschende Mitteilung von Josué¹⁾ erschienen, daß es ihm mit einer sehr einfachen Methode gelungen sei, bei Tieren ein typisches „Atherom der Aorta“ zu erzeugen. Er hatte Kaninchen wiederholte intravenöse Einspritzungen von Adrenalin gemacht und beobachtet, daß die Tiere bereits nach wenigen Wochen multiple Verkalkungsherde und Dilatationen der Aorta bekamen. Vor ihm hatte zwar schon Jores²⁾, in der Hoffnung, durch häufig wiederkehrende Steigerungen des Blutdrucks anatomische Veränderungen der Gefäßwand zu erzeugen, Hunde und Kaninchen mit Nebennierentabletten gefüttert, aber mit negativem Ergebnis. Erst Josué, der auf den glücklichen Gedanken kam, die wirksame Substanz der Nebennieren intravenös einzuverleiben, gelangte zum Ziele.

Auf Anregung von Herrn Professor Nissl habe ich die Angaben Josué's nachgeprüft und meine histologischen Präparate, obwohl ich damals erst über ein beschränktes Versuchsmaterial verfügte, dem Kongreß für innere Medizin in Leipzig vorgelegt³⁾, der die Arteriosklerose zum Hauptthema seiner Verhandlungen gemacht hatte. Inzwischen haben außerdem B. Fischer⁴⁾ und v. Rzentkowski⁵⁾ die Beobachtungen Josué's bestätigt⁶⁾, und man darf sagen, daß wir in den intravenösen Adrenalininjektionen eine zuverlässige Methode besitzen, um beim Kaninchen eine ganz bestimmte, oft schwere Erkrankung der Aorta und bisweilen auch anderer großer Gefäße zu erzeugen.

Das Ziel der vorliegenden Untersuchungen soll nun sein, die Methodik und Symptomatologie der chronischen Adrenalinvergiftung beim Kaninchen kurz zu schildern und die Erkrankung der großen Arterien histologisch zu analysieren, um dadurch, wenn möglich, einen Einblick in die Pathogenese des eigenartigen Prozesses zu gewinnen und ferner eine gewisse Grundlage zu einem Vergleich mit der menschlichen Arteriosklerose zu schaffen.

Soweit es die bisherigen Versuchsergebnisse erlauben, sollen auch die an den übrigen Organen auftretenden anatomischen Veränderungen beschrieben und eine Reihe pharmakologischer Fragen be-

1) La Presse médicale 18. Nov. 1903.

2) l. c. S. 113.

3) W. Erb jun., Verhandl. des 21. Kongresses f. innere Med. April 1904.

4) B. Fischer, Münch. med. Woch. 1905. S. 46.

5) C. von Rzentkowski, Berlin. klin. Woch. 1904. S. 830.

6) (Anm. bei der Korrektur.) Inzwischen sind noch weitere Mitteilungen über den vorliegenden Gegenstand gemacht worden, u. a. von L. Braun, Münch. med. W. 1905 S. 533, A. Sturli, ibid. S. 630.

rührt werden, die sich an das allgemeine Verhalten der Versuchstiere knüpfen. Selbstverständlich konnten an den in erster Linie zu pathologisch anatomischen Zwecken behandelten Versuchstieren nicht stets eine oder mehrere Blutdruckbestimmungen vorgenommen werden, da die dazu erforderliche Operation das Leben der Tiere stets gefährdet und vor allem eine Infektionsmöglichkeit setzt, die die Versuchsergebnisse nicht einwandfrei erscheinen läßt. Ich habe mich daher an anderen Tieren über das Verhalten des Blutdrucks orientiert und nur an einigen meiner eigentlichen Versuchstiere den Blutdruck bestimmt ¹⁾; ich betrachte daher meine Untersuchungen in dieser Hinsicht ebenso wie in verschiedenen anderen Punkten noch keineswegs als abgeschlossen.

Ich führe zunächst eine Reihe der wichtigsten Versuchsprotokolle und Sektionsbefunde an.

Kaninchen I. Körpergewicht 2,6 kg. Erhält vom 10. I. 04 bis 31. I. 04 jeden zweiten Tag 0,1 mgr Adrenalin in 1 %₀₀ Lösung in die Ohrvene. Nach jeder Injektion scheint die Respiration momentan zu stocken, dann tritt leichte Dyspnoe ein; sonst keine Reaktion. Am 31. I. 04 macht das Tier ca. 2 Minuten nach der Injektion plötzlich einen Satz, sinkt zusammen, verfällt in Streckkrämpfe und verendet rasch. Hat 10 Injektionen zu 0,1 ccm = 1,0 mgr Adrenalin in 20 Tagen erhalten.

Sektion: In der Aorta ein stecknadelkopfgroßer, leicht eingedrückter verkalkter Herd. Rechter Ventrikel und Körpervenen stark gefüllt. Sonst nichts abnormes.

Kaninchen II. Körpergewicht 3,1 kg. Erhält vom 15. I. 04 bis 2. III. 04 jeden zweiten Tag 0,1 mgr Adrenalin intravenös. Reaktion nach jeder Injektion minimal. Keine Gewichtsabnahme. Wird am 2. III. 04 durch Injektion von 2,0 mgr Adrenalin getötet. Nach dieser Injektion starke Dyspnoe, dann langsames Umsinken, vergebliche Versuche sich wieder aufzurichten, schließlich nach etwa 1 Viertelstunde Aufhören der Atmung, Exitus. Hat 22 Injektionen zu 0,1 mgr, zusammen 2,2 mgr Adrenalin in 45 Tagen erhalten.

Sektion: In der Aorta zahlreiche kleine verkalkte Adrenalinherde, ferner vereinzelte streifenförmige Verdickungen; daneben hellere, weißliche Stellen, an denen die Wand verdünnt erscheint. Auf der Intima-seite der rechten Nierenarterie zwei typische eingezogene und deutlich verhärtete Stellen. — Lungenoedem, haemorrhagische Infarkte der Lunge. — Hyperaemie von Darm und Nieren.

Kaninchen III. Gewicht 2,9 kg.

Erhielt vom 15. III. 04 bis 2. III. 04 ungefähr jeden zweiten Tag 0,1 mgr Adrenalin intravenös. Anfangs nach jeder Injektion kurz-dauernder apathischer Zustand, leichte Dyspnoe, nach voraus-

1) Die Blutdruckversuche habe ich im hiesigen Pharmakologischen Institut vorgenommen und bin den Herrn Professoren Gottlieb und Magnus für ihre gütige Unterstützung bei diesen Versuchen zu grossem Danke verpflichtet.

gegangenen Aussetzen der Respiration. Später waren diese Erscheinungen kaum noch zu bemerken.

Das Tier wurde am 3. III. 04 getötet.

Endgewicht 2,7 kg (— 0,2).

Hat 23 Injektionen von 0,1 mgr, zusammen 2,3 mgr Adrenalin in 46 Tagen erhalten.

Sektion: In der Aorta mehrere beetartige Intimaverdickungen von weißlicher Farbe und harter Konsistenz. An den andern großen Arterien keine makroskopisch sichtbare Veränderung.

An den Organen nichts besonderes.

Kaninchen IV. Gewicht 4,5 kg.

Erhielt vom 13. II. 04 bis 24. II. 04 täglich 0,2 mgr Adrenalin intravenös. Wurde sofort nach der Injektion kurzatmig, speichelte stark, blieb ohne Bewegung sitzen, reagierte auf nichts. Nach einer Viertelstunde waren alle Zeichen wieder verschwunden,

Vom 24. II. bis 7. III. täglich 0,3 mgr Adrenalin. — Langsame Abnahme des Körpergewichts.

Vom 7. III. bis 5. IV. 0,3 — 0,4 mgr täglich. Die Erscheinungen, die im Anfang sofort nach der Injektion auftraten, zeigten sich vom 8. III. an nicht mehr regelmäßig und nur mehr andeutungsweise.

Am 9. III. langsam sich entwickelnde Paraplegie der Hinterbeine. Konnte Urin und Kot nicht mehr halten. Sorgsamste Pflege verhinderte Decubitus. Nach einigen Tagen gingen die paraplegischen Erscheinungen fast vollständig zurück, traten dann aber wieder auf und waren bis zum Ende nachweisbar.

Vom 6. IV. bis 12. IV. täglich 1,0 mgr Adrenalin ohne besondere Erscheinungen. Es war jedoch nicht sicher, ob jedesmal die ganze Pravazspritze in die Vene entleert wurde, da die Haut des Ohres schon verdickt war. Am 15. IV. 04 wurde das Tier durch Erhängen getötet.

Hatte 60 Injektionen von 0,2—1,0 mgr, zusammen ungefähr 18 mgr Adrenalin in 61 Tagen erhalten. Endgewicht 3,1 kg (— 1,4).

Sektion. Hypertrophie des Herzens. Die Aorta zeigt enorme Wandveränderungen in ihrer ganzen Länge. Am auffallendsten sind eine Reihe fast bohnen großer aneurysmatischer Ausbuchtungen mit weißlicher, pergamentartiger und verhärteter Wand. Daneben zahllose kleinere und größere verkalkte Adrenalinherde. Auch im oberen Teil der Art. iliaca deutliche Veränderungen. Beide Nierenarterien bis dicht an den Hilus hochgradig erkrankt, Lumen klaffend und stellenweise erweitert. Die Carotiden und Darmarterien erscheinen auffallend starr und dickwandig. Im linken Occipitallappen des Gehirnes eine bräunliche, leicht eingesunkene apoplektische Narbe. Auf einem Frontalschnitt zeigte sich eine ältere Blutung im rechten Thalamus und mehrere kleine Herde in der Rinde.

Kaninchen V. Gewicht 3 kg.

Vom 24. X. bis 28. X. 5 Injektionen zu 0,2 mgr Adrenalin. Vom 29. X. bis 4. XI. 5 Injektionen zu 0,3 mgr. Reaktion nicht auffallend stark. Am 5. XI. 0,4 mgr injiziert. Einige Minuten später springt das

Tier unruhig umher, bricht dann zusammen und verendet rasch. Nach vollkommenem Atemstillstand schlägt das Herz noch kurze Zeit weiter.

Hat 10 Injektionen zu 0,2—0,3 mgr, zusammen 2,5 mgr Adrenalin in 12 Tagen erhalten.

Sektion: In der Aorta thoracica einige ziemlich große konfluierende Adrenalinherde, in der Bauchaorta ein kleinerer Herd. — In der linken Nierenarterie einige deutlich prominente Streifen und verkalkte Näpfchen. In der rechten Nierenarterie eine circumscripte weißlich-diaphane Ausbuchtung der Wand. — In der Bauchhöhle ziemlich viel blutig seröse Flüssigkeit, frische Bluteoagula. — Därme und Nieren sehr blutreich. — Gehirngefäße stark injiziert.

Kaninchen VI. Gewicht 1,30 kg. (Junges Tier.)

Vom 18. XI. bis 26. XI. 04 6 Injektionen zu 0,1 mgr Adrenalin.

Vom 28. XI. 04 bis 8. I. 05 26 Injektionen zu 0,2—0,3 mgr Adrenalin.

Das Tier reagierte ziemlich stark, besonders nach 0,2 oder 0,3 mgr. Es schien nach der Injektion kurze Zeit garnicht oder kaum merklich zu atmen, wurde dann sehr dyspnoisch und saß $\frac{1}{4}$ — $\frac{1}{2}$ Stunde in zusammengesunkener Stellung wie ermattet auf einem Fleck. Dabei häufig Kaubewegungen, anscheinend wegen starker Speichelabsonderung. Eine Blutdruckbestimmung in der Carotis ergab 100—104 mm Hg.

Am 9. I. 05. Injektion von 0,3 mgr Adrenalin. Kurz darauf begann das Tier allmählich umzusinken, die Atmung wurde immer langsamer und angestrongter unter starker Beteiligung der Nasenflügel, hörte dann ganz auf, während das Herz noch kurz weiter schlug. Exitus ca. 6 Min. post. inj.

Hat 27 Injektionen zu 0,1—0,3 mgr, im Ganzen 5,6 mgr Adrenalin in 52 Tagen erhalten. Endgewicht 1,55 kg (+ 0,25).

Sektion: In der Aorta bis zum Abgang der Mesenterialarterien zahlreiche konfluierende Herde, nach unten an Zahl und Ausdehnung abnehmend. Die Herde sind relativ wenig verkalkt; die Aorta ist streckenweise stark dilatiert. Der Stamm der Art. mesenterica deutlich verdickt. An den andern großen Gefäßen keine mikroskopisch sichtbaren Veränderungen. — Oedem und haemorrhagische Infarkte der Lunge. Herz schlaff, nicht vergrößert. — In der Bauchhöhle etwas seröse Flüssigkeit. — Pfortadergebiet strotzend mit Blut gefüllt. Starke Gefäßinjektion an Magen, Darm, Nieren.

Kaninchen VII. Gewicht 1,32 kg. (Junges Tier.)

Vom 12. XI. bis 6. XII. 04 16 Injektionen zu 0,1—0,2 mgr Adrenalin.

Vom 9. XII bis 9. I. 05 14 Injektionen zu 0,3 mgr Adrenalin.

Das Tier sass nach der Injektion meist $\frac{1}{4}$ Stunde in dyspnoischem und ermattetem Zustand da und machte häufige Kaubewegungen. Diese Reaktion trat bei den letzten Injektionen viel heftiger auf als bei Beginn des Versuchs.

Am 10. I. 05 Injektion von 0,3 mgr; nach einigen Minuten sank die hintere Körperhälfte des Tieres zur Seite. Es entwickelte sich eine schlaaffe Paraplegie der Hinterbeine. Heftige Dyspnoe etwa $\frac{1}{4}$ Stunde lang. Die Lähmung ging nicht zurück. Exitus 6 Stunden später.

Hat 31 Injektionen zu 0,1—0,3 mgr, zusammen 6,8 mgr Adrenalin in 59 Tagen erhalten.

Endgewicht 1,40 (+ 0,08) kg.

Sektion: In der Bauchhöhle wenig blutigseröse Flüssigkeit. Am großen Netz hängen zahlreiche Blutcoagula. Beim Vorwälzen von Magen, Milz und Därmen zeigt sich das Peritoneum der hinteren Bauchwand oberhalb der Nieren blutig suffundiert. Die Präparation ergibt, daß das retroperitoneale Bindegewebe hinter dem Magen, der Milz und an der Radix Mesenterii von einer zusammenhängenden Blutmasse durchtränkt ist. Die Aorta ist unterhalb des Zwerchfells bis zum Abgang der Nierenarterien nicht sichtbar, sondern ebenso wie ihre zum Darm führenden Äste in das Blutcoagulum eingebacken. Weiter unten liegt die Aorta als collabierter blutleerer Strang neben der prallgefüllten Vena cava inferior. Diese und die Pfortader lassen sich in ihrem Verlauf präparieren und sind offenbar an der Blutung unbeteiligt.

In den Pleurahöhlen ein blutig seröser Erguß. An der hinteren Brustwand, besonders längs der Aorta, zahlreiche Blutungen.

Am Herzen und dem arcus aortae nichts besonderes. Die Brust-aorta dagegen zeigt eine dunkelblaurote Färbung, die oben mit scharfer Grenze beginnt; oberhalb dieser Grenze ist das Gefäß schlaff und von normaler Weite, unterhalb bis zum Zwerchfell prall gefüllt und stellenweise buckelförmig aufgetrieben. Nach erfolgter Härtung in Formol ergibt ein Querschnitt durch die Aorta schon makroskopisch, daß es sich um ein Aneurysma dissecans handelt; das von der äußeren Wand abgesprengte Lumen der Aorta liegt säbelscheidenförmig in der Mitte, begrenzt von der Intima und der größeren Hälfte der Media; dann folgt eine kompakte Blutmasse; diese wird von einer gespannten Haut, die von der äußeren Schicht der Media und der Adoventitia gebildet wird, nach außen begrenzt. Lumina der Darm- und Nierenarterien frei, Wandungen nicht verändert. — Leber und Nieren hochgradig anämisch.

Kaninchen VIII. Gewicht 4,0 kg. Vom 12. X. bis 14. X. 3 Injektionen von 0,2 mgr Adrenalin. Vom 17. X. bis 24. X. 6 Injektionen von 0,3 mgr Adrenalin.

Das Tier lag nach der Injektion stets $\frac{1}{4}$ Stunde äußerst rasch und heftig atmend auf dem Bauch.

Vom 25. X. bis 7. XI. 10 Injektionen von 0,4—0,5 mgr. Es wurde öfters einen Tag mit der Injektion pausiert, da das Tier an Gewicht abnahm, schlecht fraß und weniger munter war. Vom 8. XI. bis 15. XI. 6 Injektionen von 0,6 mgr. Am 17. XI. 1 Injektion von 0,7 mgr. Sehr heftige und langdauernde Reaktion, daher Rückgang mit der Dosis.

Am 19. XI. Injektion von 0,5 mgr

"	21. XI.	"	"	0,5	"
"	23. XI.	"	"	0,3	"
"	25. XI.	"	"	0,1	"

Selbst nach 0,1 mgr schon heftige Reaktion, entschieden stärker als zu Beginn des Versuchs nach 0,2—0,3 mgr! Freßlust jedoch wieder normal. Geringe Gewichtszunahme.

Am 1. Dezember Bestimmung des Blutdrucks in der rechten Carotis. Anfangsdruck im Mittel 160 mm Hg. Nach Injektion von 0,2 mgr Adrenalin steigt der Blutdruck auf 260 mm, fällt nach ca. 8 Minuten auf 58 mm, um sich dann langsam auf 120 mm zu erheben. Starke Dyspnoe.

Das Tier erholte sich anfangs ganz gut, ging dann aber plötzlich 1 Stunde nach dem Eingriff zugrunde.

Hatte 30 Injektionen von 0,2—0,7 mgr, zusammen 12,8 mgr Adrenalin in 48 Tagen erhalten. Endgewicht 3,8 kg (— 0,2).

Sektion: Hypertrophie und Dilatation des Herzens. In der Aorta bis zum Abgang der Darmarterien hochgradige Adrenalinveränderungen. Alle übrigen Gefäßstämme frei. — Oedem und blutige Infarkte in den Lungen. — Hyperämie des Gehirns. — Die Leber zeigt eine eigentümliche Sprenkelung auf Oberfläche und Querschnitt.

Ich gebe zur Übersicht eine Tabelle dieser Versuche, in der sie nach der Zahl der Injektionen geordnet sind:

Ver- such	Zahl der Injek- tionen	Dosen (mgr)	Gesamt- menge Adrenalin (mgr)	Versuchs- dauer	Aorta	Nieren- arterien	Besondere Bemerkungen	
I.	10	0.1	1.0	20 Tage	+	— —	—	
V.	10	0.1—0.4	2.5	10 „	+	+	+	—
II.	22	0.1	2.2	45 „	+	+	+	—
III.	23	0.1	2.3	46 „	+	—	—	—
VI.	27	0.1—0.3	5.6	52 „	+	—	—	—
VIII.	30	0.2—0.7	12.8	48 „	+	—	—	Leberveränderung
VII.	31	0.1—0.3	6.8	59 „	+	—	—	Aneurysmatissecans
IV.	60	0.1—1.0	18.0	61 „	+	+	+	Apoplektische Nar- ben im Gehirn.

Methodik und Symptomatologie.

Bei der Methodik der Adrenalininjektionen handelt es sich lediglich darum, den Kaninchen Wochen und Monate hindurch täglich oder alle 2—3 Tage wässrige Adrenalinlösung in die Ohrvenen zu spritzen.

Man verwendet am besten große Hasen von über 2 kg Gewicht mit gut entwickelten Ohrvenen. Die Flüssigkeit strömt weiter, ohne lokal eine sichtbare Wirkung auszuüben. Wenn das Tier bei der Injektion ruhig gehalten hat, so kann man oft am nächsten Tag genau an derselben Stelle wieder injizieren. Schwierigkeiten wegen Thrombosierung der Venen stellen sich erst nach 20—30 Injektionen ein. Eine Entzündung oder Vereiterung habe ich niemals beobachtet.

Verwendet habe ich fertige im Handel befindliche Adrenalinlösungen von Parke, Davis & Cie. in London, die nach folgendem Rezept zusammengesetzt sind: Rp. Adrenalin. hydrochlor. (Takamine) 0.1, Natr. chlorat. 0.7, Chloreton. 0.5, Aqu. dest. 100.0. Außerdem kam „Adréraline Clin“ und Suprarenin-Hoechst zur Anwendung.

Letzteres Präparat wird nach Öffnen der Flasche bräunlich und scheint an Wirksamkeit abzunehmen.

Die Dosen variieren in den angeführten Versuchen zwischen 0.1 und 1.0 cem einer Adrenalinlösung von 1:1000, was 0.1 bis 1.0 mgr Adrenalin entspricht. Josué hat Kaninchen von 2 kg „3 Tropfen“ injiziert, was man 0.15—0.2 cem = ca. 0.1 mgr pro Kilo gleichsetzen kann, und berichtet, daß 4 Tropfen schlecht vertragen würden. Lesage ¹⁾ gibt 0.1—0.2 mgr pro Kilo als letale Dosis für Kaninchen und Hunde an.

Ich habe die Erfahrung gemacht, daß die Kaninchen verschieden empfindlich gegen das Gift sind und daß man — wenigstens bei intravenöser Injektion — nicht gut von einer allgemein gültigen letalen Dosis sprechen kann.

Es ist mir recht häufig vorgekommen, daß ein Tier kurz nach der Injektion einer sehr kleinen Dosis (ca. 0.05 mgr pro Kilo) plötzlich in Krämpfe verfiel und rasch verendete, ohne daß sich bei der Sektion jedesmal eine Todesursache feststellen ließ. Ich habe diesen Tod sowohl bei nicht vorbehandelten Tieren beobachtet, als auch bei solchen, die bereits einige Wochen Adrenalin bekommen und die gleiche Dosis ohne abnorm heftige Erscheinungen öfters vertragen hatten. Andererseits blieben einige Kontrolltiere am Leben, nachdem sie 0.3 mgr pro Kilo (nahezu eine ganze Pravazspritze einer Lösung von 1:1000) als erste Injektion erhalten hatten.

Bezüglich der charakteristischen Reaktionserscheinungen, welche die Tiere nach der Injektion zeigen, verweise ich auf meine Versuchsprotokolle und die grundlegenden Arbeiten von Oliver und Schäfer ²⁾, Cybulski und Szymonowicz ³⁾, und R. Gottlieb ⁴⁾. Ich habe mich mehrfach davon überzeugt, daß bei den von mir verwendeten Dosen wenige Sekunden nach Beginn der Injektion der Blutdruck rapid um 80 bis 100 mm Hg ansteigt, nach 1 bis 5 Minuten aber wieder zur Norm herabsinkt.

Die erwähnten plötzlichen Todesfälle können durch akutes Erlahmen des linken Ventrikels oder durch Respirationslähmung verursacht sein; auf letztere Möglichkeit weist das mehrmals von mir beobachtete Weiterschlagen des Herzens nach völligem Atemstillstand hin. In den Fällen mit Oedem und blutiger Infiltration der Lunge wäre daran zu denken, daß die auf der Höhe der Adrenalinwirkung eintretende enorme Plethora der Lunge („Lungenstarre“) zum Tode geführt hat.

1) Arch. int. d. Pharmacodynam. XIII. 1904.

2) Journal of Physiol. Bd. XVIII. S. 230. 1895.

3) Pflüger's Archiv Bd. 64. S. 97. 1896.

4) Dieses Archiv Bd. 38, 1897 u. Bd. 43, 1900.

Im weiteren Verlauf der Behandlung trat nun bei einigen Tieren eine unverkennbare Abnahme der Reaktionserscheinungen, d. h. der Apathie und Dyspnoe ein, besonders deutlich bei Versuch IV. Diesem Tiere konnte schließlich 1.0 mgr, des zehnfache der Anfangsdosis, täglich injiziert werden, ohne daß die Symptome die anfängliche Intensität wieder erreicht hätten. In anderen Fällen — z. B. Versuch VIII — beobachtete ich jedoch das Gegenteil: Das Tier reagierte von Tag zu Tag heftiger auf die gleiche, sowie auf erheblich kleinere Dosen, als es vorher erhalten hatte. Es scheint also manchmal, aber nicht regelmäßig, bei längerer Behandlung eine Art Gewöhnung an die Giftwirkung des Adrenalins einzutreten.

Vincent¹⁾, Cybulski (l. c.), Herter und Wakeman²⁾ haben ebenfalls bei wiederholten Adrenalininjektionen eine steigende Toleranz gegen die Giftwirkung beobachtet. Man kann aber höchstens von einer partiellen Immunität gegen das Adrenalin reden, da eine Abnahme der blutdrucksteigernden Wirkung nicht eintritt. Ich habe bei Versuch VIII nach 30 intravenösen Injektionen und bei einem andern Tier (Versuch IX auf S. 204), das 50 intraperitoneale Injektionen erhalten hatte, festgestellt, daß 0.2 bzw. 0.1 mgr Adrenalin intravenös genau denselben Effekt auf den Blutdruck ausübt, wie bei nicht vorbehandelten Tieren.

Eine sehr weitgehende Toleranz gegen hohe Adrenalin-dosen konnte ich bei folgenden Versuchen erzielen:

Versuch XXI: Kaninchen von 1.45 kg erhält am 17. II. 5 intravenöse Injektionen von je 0.15 mgr Adrenalin in Pausen von 2—3 Stunden.

Am 18. II. erhält es 2 Injektionen von 0.3 mgr, abends eine solche von 1.0 mgr ohne Schaden. Das Tier erholte sich wieder trotz heftiger Reaktionserscheinungen. Es hat also schließlich 0.7 mgr pro Kilo „vertragen“.

Versuch XXII³⁾: Kaninchen von 2,2 kg. Erhält am 1. III. 4 intravenöse Injektionen von je 0.2 mgr Suprarenin.

Am 2. II. erhält es, während die Carotis mit dem Manometer verbunden ist, 0.2 mgr, 1 Stundespäter 1.0 mgr, wieder 1 St. später 2,5 mgr Suprarenin in die Vena jugularis injiziert. Jedesmal trat starke und der Dosis entsprechend lang dauernde Blutdrucksteigerung ein. Das Tier erholte sich vollständig wieder, hatte also 1,1 mgr pro Kilo in einer Injektion vertragen.

1) Journal of Physiol. Bd. 22. S. 111.

2) Virchow's Archiv. Bd. 169 S. 479. 1902.

3) Die Versuche XXII. u. XXIII. hat Herr Dr. Plenge im hiesigen physiologischen Institut in meinem Beisein vorgenommen und war so liebenswürdig, mir die Protokolle, die ich im Auszug wiedergebe, zu überlassen.

Versuch XXIII: Kaninchen von 3,35 kg; erhielt am 10. III., nachdem die Carotis mit dem Manometer verbunden war, 1.0 mgr = 0.3 mgr pro Kilo, eine Stunde später 2,5 mgr Adrenalin in die Vena jugularis injiziert. Beide Male entsprechende Blutdrucksteigerung. Das Tier erholte sich vollständig wieder, nachdem es mehr als 0.7 mgr erhalten hatte.

Nach diesen wenigen Versuchen läßt sich bereits folgendes sagen:

1. Es kommt vor, daß Kaninchen primär 0.3 mgr Adrenalin pro Kilo Körpergewicht vertragen (Versuch XXIII). Wenn also bei Versuch IV. nach wochenlanger Adrenalinbehandlung schließlich 1,0 mgr = ca. 0.3 pro Kilo ohne Schaden gegeben wurden, so ist daraus nur mit großer Vorsicht auf eine Gewöhnung zu schließen.

2. Kaninchen vertragen 0.7 mgr (Versuch XXI) und sogar bis 1.1 mgr (Versuch XXII.) pro Kilo, wenn sie an demselben Tage bereits eine oder mehrere intravenöse Adrenalininjektionen erhalten haben, ohne daß dabei die Blutdrucksteigerung und die Wirkung auf die Atmung geringer würden.

Die Bedingungen, unter denen diese eigentümliche Toleranz gegen das mitunter so gefährliche Gift eintritt, müssen noch genauer erforscht werden, ehe man über ihre Ursachen diskutieren kann.

Den Urin habe ich nur bei einigen meiner Versuchstiere täglich untersucht; ich fand niemals Eiweiß darin. Zucker ließ sich gelegentlich — aber keineswegs regelmäßig — im Anschluß an die Adrenalininjektion nachweisen.

Das Körpergewicht der Versuchstiere zeigte eine langsam fortschreitende Abnahme besonders dann, wenn die Injektionen täglich vorgenommen wurden. Zum Teil ist dies gewiß durch eine Abnahme der Freßlust verursacht. Bei Versuch VI und VII trat sogar eine Gewichtszunahme ein, da die Tiere während der Versuchsdauer noch wuchsen. Bei der Sektion meiner sämtlichen Tiere, auch derer, die an Gewicht abgenommen hatten, fand ich ein gut entwickeltes Fettpolster und keine auffallenden Zeichen von Kachexie. Auf irgend welche Ernährungsstörung die sich auch unabhängig von der Beeinflussung der Nahrungsaufnahme entwickelt, kann ich keine weiteren Schlüsse ziehen.

1) Deutsch. Archiv f. klin. Med. Bd. 71. S. 146. 1901 und Pflüger's Archiv Bd. 90. 1902.

2) Berl. klin. Wochenschr. 1901. S. 1209.

3) Münch. med. Wochenschr. 1902. S. 478.

4) Journal of Physiol. Bd. 29. S. 268. 1903.

5) Virchow's Arch. Bd. 169. S. 479. 1902.

Von gelegentlich bei den Tieren beobachteten schwereren Symptomen möchte ich die bei Versuch VII 6 Stunden vor dem Tode eingetretene Lähmung der hinteren Körperhälfte erwähnen; sie läßt sich aufs beste durch das bei der Sektion gefundene Aneurysma dissecans erklären. Der Bluterguß in die Aortawand hatte das Lumen des Gefäßes so komprimiert, daß die Zirkulation in der Bauchaorta zum mindesten stark vermindert, wenn nicht ganz aufgehoben war. Daraus folgte dann die Lähmung der beiden hinteren Extremitäten, wie wir sie auch bei experimenteller Ligatur der Bauchaorta beobachten.

Die Paraplegie der Hinterbeine, die sich bei Versuch IV entwickelte, ist nicht auf die Adrenalinbehandlung, sondern auf andere unbekannte Ursachen zurückzuführen; sie trat gleichzeitig bei mehreren Tieren unseres Stalles auf. Eine Blutung im Rückenmark fand sich bei der Sektion nicht, und die Gehirnblutungen können natürlich nicht für die Paraplegie verantwortlich gemacht werden.

Die anatomischen Veränderungen.

Der Sektionsbefund zeigte bei den Tieren, die im Anschluß an eine Adrenalininjektion zu Grunde gingen (Vers. I. II. V. VI. VII.) — abgesehen von der Erkrankung der Aorta — eine Reihe von Erscheinungen, die schon von verschiedenen Autoren als charakteristisch für die akute Adrenalinvergiftung bezeichnet worden sind ¹⁾, und die ich an zahlreichen Kontrolltieren zu beobachten Gelegenheit hatte.

Am häufigsten fand sich Oedem und haemorrhagische Infarzierung der Lunge, blutig seröser Erguß in der Bauch- und Brusthöhle, Hämorrhagien in den serösen Häuten. Wechselnd war der Befund am Herzen: Manchmal war es in toto schlaff, öfters aber war der linke Ventrikel leidlich kontrahiert, das rechte Herz jedoch strotzend mit Blut gefüllt und so prominent, daß sich eine Furche längs des Septum ventricul. bildete; daran schloß sich starke Überfüllung im ganzen Venensystem.

Der wichtigste und interessanteste Befund war nun die nach längerer Versuchsdauer regelmäßig bestehende Erkrankung der Aorta. Schneidet man die Aorta auf, so bieten die über die Gefäßwand in wechselnder Ausdehnung hingestreuten Erkrankungs-herde ein so charakteristisches Bild, daß man, solange es nicht gelingt mit anderen Substanzen dieselben Veränderungen zu erzeugen, mit vollem Rechte von einer spezifischen Adrenalinerkrankung reden kann.

1) Vergl. u. a. S. Amberg, Pflüger's Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 90. 1902.

Josué gibt in seiner zweiten Mitteilung ¹⁾ an, daß die Aorta dilatiert und ihre Wand bedeckt sei mit „plaques calcaires“ von wechselnder Größe, die glatt und glänzend aussehen, ein etwas eingesunkenes Zentrum und scharfe Grenzen besitzen und vielfach zu Herden von großer Ausdehnung konfluieren. Er bezeichnet den ganzen Prozeß als typisches „Atherom der Aorta“.

Wenn man die Aorta eines mittelschwer vergifteten Tieres (Versuch IV, VIII.) unaufgeschnitten in situ betrachtet, so erscheint sie besonders im Brustteil nicht mehr als glattes zylindrisches Rohr, sondern zeigt mehrfache $\frac{1}{4}$ bis 1 cm lange, unregelmäßig begrenzte Erweiterungen, die aber nicht zirkulär das ganze Lumen umfassen, sondern sich als niedrige, buckelförmige Auftreibungen der Wand darstellen. Die Kuppe dieser Erhebungen fühlt sich hart an, läßt sich aber leicht eindrücken. Beim Aufschneiden der Aorta charakterisieren sich die schon von außen erkennbaren zirkumskripten Ausbuchtungen leicht als parietale Aneurysmen. Die größeren Aneurysmen sind offenbar entstanden durch Konfluenz einer Reihe kleinerer und ganz flacher näpfchenförmiger Herde, die sich vereinzelt und in Gruppen auch an anderen Stellen der Intima finden. Es sind dies die „plaques calcaires“ Josué's, stecknadelkopfgroße, rundliche bis ovale, scharf begrenzte Herde, mit oft leicht prominentem Rand und dellenförmig eingesunkenem Zentrum, von weißlicher Farbe und ziemlich harter Konsistenz. Werden sie größer, so erscheint die Wand schließlich ganz dünn und pergamentartig. (Vergl. hierzu Fig. 1, Seite 186.)

Außer diesen typischen Herden findet man Stellen ohne nachweisbare Verhärtung, an denen kleinste napfförmige Impressionen in Beeten zusammenliegen; sie sehen eigentlich nur wie rundliche Substanzverluste in der Intima aus. Eine dritte Form der Veränderungen besteht in weißlichen harten Stippchen, die wie kleine Kalksplitter der Intima aufliegen, und streifenförmigen Rauigkeiten, die oft reihenweise zusammenstehen.

Daß derartige Veränderungen bei normalen Kaninchen vorkommen, darf als ausgeschlossen gelten; ich habe eine große Anzahl Aorten mit völlig negativem Ergebnis darnach durchmustert. Vergleichen läßt sich aber das makroskopische Aussehen der Herde bis zu einem gewissen Grade mit den Verkalkungen der Aorta, die v. Eiselsberg ²⁾ bei einem Schafe 7 Monate nach Totalexstirpation der Schilddrüse beobachtete; die Abbildung zeigt deutlich ganze Beete von näpfchenartigen Herden auf der Intima.

1) Athérome artériel et Artériosklérose. La Presse méd. No. 36. 4. Mai 1904.

2) Die Krankheiten der Schilddrüse, Deutsche Chirurgie: Lief. 38. S. 47. 1901.

Der Hauptsitz der beschriebenen Erkrankung ist die Brust-aorta; hier zeigt sich der Prozeß stets am meisten ausgedehnt. Kleinere und weniger zahlreiche Herde findet man meist in der Bauch-aorta; bei Versuch VIII, einem der am energischsten vergifteten Tiere, blieb sie merkwürdigerweise ganz frei, während bei Versuch V schon nach 10 Injektionen ein ziemlich großer Herd unterhalb des Abganges der Darmarterien zu finden war.

Die Ausdehnung und Schwere der Aortenerkrankung erwies sich bei meinen Versuchen im allgemeinen als abhängig von der Zahl der Adrenalininjektionen und der Höhe der injizierten Dosen, d. h. also im wesentlichen von der Gesamtmenge Adrenalin, die injiziert wurde.

Das Minimum der Veränderungen erhielt ich bei Versuch I nach 10 Injektionen von 0,1 mg; bei einem Tier, das 7 Injektionen von 0,1—0,2 mg erhalten hatte, fand ich noch keine makroskopischen Läsionen, ebenso bei einem andern Tier, das nach 16 Injektionen von 0,1—0,2 mg getötet wurde! Da außerdem Rzentkowski (l. c.) schon nach 3 (bezw. 2) Injektionen von ca. 0,2 mg innerhalb 4 Tagen kleine Verkalkungsherde auftreten sah, so ergibt sich, daß die untere Grenze für das Auftreten der Erkrankung für verschiedene Tiere eine sehr verschiedene ist.¹⁾

Die stärkste Erkrankung wurde in meinen bisherigen Versuchen bei Tier IV erreicht, das 60 Injektionen innerhalb 61 Tagen, zusammen etwa 18,0 mg Adrenalin erhielt.

Die Aorta, deren Brustteil ich in umstehender Abbildung (Fig. 1) photographisch wiedergebe, ist in ihrer ganzen Länge mit zahllosen kleineren und größeren Verkalkungsherden bedeckt und zeigt die oben beschriebenen wandständigen Aneurysmen in schönster Ausbildung.

Von größtem Interesse ist nun die Frage, ob die Erkrankung sich auch auf die Zweige der Aorta und die kleineren Arterien fort setzt. Josué macht hierüber keine Angaben. Ich habe bis jetzt nur im Stamm der Nierenarterien Verkalkungsherde gefunden und zwar nur bei drei Versuchstieren. Das Übergreifen der Erkrankung auf die Nierenarterien scheint aber nicht — jedenfalls

1) Leider erst nach Abschluss des Manuscriptes erhob ich bei einem Kaninchen folgenden höchst überraschenden Befund: Das Tier hatte eine einmalige Injektion von 0,3 mgr. Adrenalin erhalten und ging 14 Tage später zu Grunde; die Sektion ergab eine enorme über die gesamte Gefäßwand ausgedehnte Erkrankung der Aorta. Dieser noch weiter zu untersuchende Befund steht einstweilen nicht im Widerspruch mit den in dieser Arbeit entwickelten Anschauungen über die Entstehung der Adrenalin-erkrankung.

nicht allein! — von der Versuchsdauer und der Adrenalinmenge ab hängig zu sein, da ich es bei 2 Tieren (Versuch II und V) nach 10 Injektionen in 12 Tagen und 20 Injektionen in 45 Tagen beobachtete, während sich bei Versuch VI, VII und VIII nach 27, 31 und 30 Injektionen noch keine Veränderungen an den Nierenarterien

Fig. 1.

Vers. IV. Aorta eines Kaninchens nach 60 intravenösen Adrenalininjektionen, aufgeschnitten, von der Innenseite gesehen. Vergrößerung 2:1

bei a großes Aneurysma mit zahlreichen Verkalkungsherden am rechten Rande.

bei b flache verkalkte Ausbuchtung der Wand.

nachweisen ließen. Die stärkste Erkrankung trat wiederum bei Versuch IV auf. Beide Nierenarterien waren in starre, stellenweise dilatierte Röhren umgewandelt und bis in die beiden ersten Endzweige am Hilus der Nieren erkrankt. Die Nierenarterien scheinen demnach nächst der Aorta ein Prädilektionssitz der Erkrankung zu sein; der Zufall kann aber auch dabei mitgespielt haben, und es liegt einstweilen kein Grund gegen die Möglichkeit vor, daß sich dieselben Veränderungen auch gelegentlich an den Karotiden und anderen großen Arterienstämmen finden werden.

Da ich nun, wie ich gleich hier bemerken will, in den kleinen Körperarterien, speziell innerhalb der Organe, bis jetzt keine Erkrankung gefunden habe, so muß ich meine auf dem Kongreß für innere Medizin (l. c.) geäußerte Meinung über die Wirkungsweise der Adrenalininjektionen in diesem Punkte rektifizieren.

Ich habe damals unter dem Eindruck der gerade erfolgten Sektion von Tier IV, bei dem sich schwere Veränderungen in der Aorta und den Nierenarterien, ferner zahlreiche apoplektische Herde im Gehirn vorfanden, gesagt, daß wir mit intravenösen Adrenalininjektionen eine hochgradige Erkrankung „der Körperarterien speziell der Aorta“ erzeugen können. Diese Behauptung läßt sich in ihrer Allgemeinheit nicht aufrecht erhalten, denn aus dem bisher von mir untersuchten Material geht hervor, daß die schwere Arterienerkrankung bisweilen zwar auf einen Zweig der Aorta übergreift, stets aber am Hilus der Organe Halt macht.

Histologische Untersuchungen.

Zum Zweck der histologischen Untersuchung wurden die Aorten und die Organe in 10 Proz. Formalinlösung oder 96 Proz. Alkohol, gelegentlich auch in Sublimat gehärtet, in Paraffin oder Celloidin eingebettet, oder direkt mit dem Gefriermikrotom geschnitten.

Als Färbemethoden wurden vorwiegend angewendet: Die van Gieson'sche Methode in der von Weigert¹⁾ angegebenen Modifikation, die äußerst prägnante und für mikrophotographische Aufnahmen sehr geeignete Präparate liefert, ferner Hämatoxylin-Eosin, Elastikafärbung mit Resorcinfuchsin nach Weigert, Protoplasmafärbungen mit Toluidinblau, Chresylviolett oder polychromem Methylenblau und außerdem die meisten der zum Nachweis von Kalk, Eisen und Fett üblichen Methoden.

Um ein möglichst getreues Bild des ganzen Prozesses zu liefern, habe ich eine Reihe Mikrophotographien im Laboratorium der psychiatrischen Klinik angefertigt und dieser Arbeit beigegeben. Ich habe in erster Linie typische Bilder ausgewählt und besonders Übergangsstellen berücksichtigt, die den direkten Vergleich mit dem normalen Gewebe ermöglichen. Im Text werde ich mich auf die betreffenden Abbildungen beziehen.

Untersucht man einen der oben beschriebenen, etwa stecknadelkopfgroßen Plaques in der Aorta auf einem mit Hämatoxylin-Eosin oder nach van Gieson gefärbten Querschnitt, so sieht man mit schwacher Vergrößerung, daß sich ausgesprochene Veränderungen in der Media entwickelt haben (vergl. Tafel VIII, Fig. 1). Die Media, die ja den überwiegenden Hauptteil der Gefäßwand bildet, erscheint in der Mitte des Herdes um ein Geringes verschmälert, eigentlich nur wie zusammengepreßt, an seinem Rande dagegen leicht gegen das Gefäßlumen vorgewölbt, so daß eine angedeutet wallartige Begrenzung gegen die umliegende Gefäßwand entsteht. In diesem Gebiet sind nun besonders die mittleren Schichten der Media hochgradig verändert: an Stelle der mit den elastischen Lamellen alternierenden Kernreihen, liegen kernlose, höchst unregelmäßige, oft eckig begrenzte Schollen, die mehrfache Lücken zwischen sich lassen. Diese scholligen Massen färben sich mit Eosin rosa, nach van Gieson gelb, oder nehmen stellenweise dunklen Hämatoxylinton an und erweisen sich somit als nekrotisches, wahrscheinlich in Verkalkung begriffenes Gewebe. Nur die glänzenden elastischen Lamellen sind als Reste der normalen Struktur in den meisten Schollen erhalten. Die Muskelkerne fehlen innerhalb des nekrotischen Gewebes ganz, zeigen sich in der näheren Umgebung stark pyknotisch und degeneriert und in den innersten und äußersten relativ normalen Schichten der Media als sehr schmale, dicht aneinander gerückte, dunkel gefärbte Stäbchen.

Die einfache Endothellage, die die Intima der Aorta repräsentiert,

1) Zeitschr. f. wissenschaftl. Mikroskopie. Bd. 21. 1904. S. 1.

ist an dem abgebildeten Herd nicht verändert; ich bemerke aber, daß ich sie in diesem Stadium öfters schon verdickt gefunden habe. An der Adventitia und den Vasa vasorum sieht man keine Veränderungen.

Die elektive Färbung der elastischen Gewebsbestandteile

Fig. 2.

Vers. IV. Querschnitt durch die Aorta eines Kaninchens nach 60 Adrenalininj. (Haematox. Eosinfärbung, Zeiss Planar ohne Ocular).

Von a bis b normale Aorta; von b bis c aneurysmatische Ausbuchtung der Wand mit grossen Kalkplatten in der Media, links verdickte Intima.
d: Grenze zwischen Media und Intima.

mit Weigerts Resorcinfuchsin liefert ein sehr eigenartiges Bild, das ich auf Fig. 2 der Tafel wiedergebe. Das Präparat stammt nicht von der gleichen Stelle wie Fig 1, sondern von einem ganz analogen, aber vor der Untersuchung entkalkten Herd, der der Größe nach schon etwas weiter entwickelt war, dagegen eine relativ geringere Zerstörung der Media erkennen läßt.

Fig. 3.

Versuch IV. Querschnitt durch die Wand eines Aortenaneurysmas beim Kaninchen nach 60 Adrenalininjektionen.

(Färbung des elastischen Gewebes mit Orcein, ohne Kernfärbung, Zeiss Planar, ohne Ocular.)

i Intima, stark verdickt, m Media, verschmälert: die elastischen Lamellen gestreckt, aneinandergerückt, degeneriert u. zerfallen.

Die elastischen Lamellen verlaufen im Bereich des Herdes in den mittleren Schichten der Media vollständig gestreckt und liegen dichter als unter normalen Verhältnissen beisammen; jen-

seits des Herdes zeigen sie sehr starke Kräuselungen und gehen unvermittelt, oft mit steiler Knickung in den gestreckten Verlauf über. An einzelnen Stellen lassen sie scharfe, aber nur kurze Unterbrechungen ihrer Kontinuität, und im übrigen Verlauf deutliche, aber nicht hochgradige Degenerationerscheinungen erkennen; sie sind schwächer lichtbrechend, weniger scharf begrenzt, ungleichmäßiger gefärbt und häufig wie aufgesplittert. Das feinere zwischen den Hauptlamellen aufgespannte Netz von elastischen Fasern zeigt an wenigen Stellen gröbere Defekte, ist aber im ganzen gut erhalten.

Die beiden beschriebenen Herde stellen ein häufig beobachtetes Anfangsstadium der Aortenerkrankung dar und illustrieren sehr deutlich den herdförmigen Charakter des Prozesses.

Untersucht man bei länger behandelten Tieren Schnitte durch größere Verkalkungsherde, die sich bereits aneurysmatisch auszubuchten beginnen, so findet man den Prozeß wesentlich nach drei Richtungen weiter entwickelt: Die Media ist erheblich verdünnt, die nekrotischen Partien sind in größere stark verkalkte Schollen und Platten umgewandelt und die Intima ist beträchtlich gewuchert. Die Media kann schließlich bis auf $\frac{1}{3}$ ihrer ursprünglichen Dicke reduziert sein und die Intima den größeren Teil der Gefäßwand ausmachen. In Figur 2 auf voriger Seite ist ein Querschnitt durch eine solche Stelle reproduziert, der etwa die Hälfte der Aortenwand umfaßt; hier ist die Media wie gepanzert mit großen, sich übereinander schichtenden Kalkplatten und nach innen und außen von diesen auf ein ganz schmales Band reduziert. Um die Kalkplatten findet sich in diesem vorgeschrittenen Stadium eine Ansammlung von Zellen, auf die ich später zurückkommen werde.

Ein mit Orcein gefärbtes Präparat von derselben Stelle (Fig. 3 S. 188) läßt wiederum die elastischen Lamellen in geradegestrecktem Verlauf, dicht und vollkommen parallel aneinanderliegend erkennen; dabei sind sie fleckweise hochgradig zerstückelt oder ganz verschwunden. Die Intima enthält ein Netz von elastischen Fasern, in das die Kerne meist spindelförmiger Zellen (s. später!) eingebettet sind.

Die Verkalkungsherde finden sich jedoch nicht allein in der Wand der Aneurysmen, sondern man trifft sie oft an makroskopisch nur verdickt aussehenden Stellen vor in Gestalt von kleineren in die Media eingebetteten Klumpen, die — bei länger vergifteten Tieren — von starken Zellansammlungen umgeben sind. Ein anderes Bild entsteht, wenn die Verkalkung ausschließlich die innersten Schichten der Media befällt; makroskopisch imponieren solche Stellen als flächenhafte Rauigkeiten der Intima und wölben sich nach der Härtung stark convex in das Lumen vor.

In einem gewissen Gegensatz zu den bisher geschilderten Veränderungen stehen nun einige Befunde an Stellen, die makroskopisch entweder gar nicht auffallen, oder nur eine geringe Verdünnung und weißliche Verfärbung erkennen lassen. An einem Querschnitt durch eine solche Stelle ist von einer herdförmigen Verkalkung nichts zu sehen, sondern es springen zwei Dinge in die Augen: die Verschmälerung der Aortenwand auf ein Drittel bis die Hälfte ihrer Dicke, und ein über große Strecken des Umfangs verbreiteter Kernschwund.

Van Gieson-Präparate und Protoplasmafärbungen lassen erkennen, daß die Kerne der Muskelzellen in den mittleren Schichten der Media absolut verschwunden und nur noch nach außen und innen in ein bis zwei Reihen vorhanden sind. Normale Muskelkerne findet man jedoch auch in diesen Schichten nicht, sondern nur ihre sehr eigenartigen Degenerations- und Zerfallsprodukte. Auf Fig. 3 der Tafel ist ein derartige Stelle abgebildet.

Fig. 4.

Versuch V. Querschnitt durch die Aorta eines Kaninchens nach 10 Adrenalin-injectionen. (Sublimat, Alkohol, Paraffin, Färbung d. elast. Gew. nach Weigert. Zeiss AA mit Proj. ocul. 2. m Media, rechts relativ normal, links verschmälert. z Zone mit gestreckten, aneinander gerückten, degenerierten elast. Lamellen, entsprechend der Zone mit völligem Kernschwund.)

Die elastischen Lamellen sind entsprechend der Abnahme der Wanddicke in einer ziemlich breiten Zone weniger stark gekräuselt als normal, stellenweise auch gestreckt und so dicht aneinandergerückt, daß ein Zwischenraum kaum mehr erkennbar ist. Die Schicht der vollkommen parallel aneinandergedrängten Lamellen bildet eine im ganzen dunklere Zone der Gefäßwand, die in eigentümlichen großen Wellen verläuft (vergl. obenstehende Figur 4). Degenerationserscheinungen mäßigen Grades, im Sinn einer Abnahme der Lichtbrechung und schlechten unregelmäßigen Färbung sind deutlich nachweisbar.

Diese durch den ausgedehnten Kernschwund ausgezeichneten Veränderungen sind nicht so herdförmig abgegrenzt wie die verkalkten Partien, sondern gehen mehr diffus in normales Gewebe über. Sie sind äußerlich schwer zu entdecken und ich habe mehrfach Stellen, die mir verdächtig erschienen, vergeblich untersucht. Andererseits findet man kleinere kernlose Flecken recht häufig.

bei den hochgradig erkrankten Tieren, und am Rande der Verkalkungsherde läßt sich nicht selten eine Übergangszone gegen das normale Gewebe nachweisen, in der die Muskelkerne gänzlich fehlen. Wir werden sehen, daß uns vor allem diese Befunde über die Histopathogenese der Erkrankung Aufschlüsse geben können.

Bevor ich mich zur Besprechung der Pathogenese und der histologischen Details wende, sei auf die ganz analogen Veränderungen hingewiesen, die an den Nierenarterien auftreten können.

Die Nierenarterie des Kaninchens ist nach dem sogenannten muskulösen Typus gebaut; die sehr kräftig entwickelte muskulöse Media ist von zahlreichen feinen elastischen Fasern durchsetzt; nach innen ist sie begrenzt von der Lamina elastica interna und der einfachen Endothellage der Intima, nach außen von der sogenannten Lamina elastica externa, d. h. den mehrfachen starken elastischen Gewebszügen der Adventitia.

Das häufigste Bild ist wiederum das eines herdförmigen Prozesses in der Media.

Man sieht bei kurz behandelten Tieren (Versuch II, V) an nach van Gieson gefärbten Querschnitten eine kleinere dunkel mit Hämatoxylin gefärbte Platte in die Media parallel mit der Ringmuskulatur eingelagert. Nach dieser Platte zu konvergieren die umliegenden Gewebsbestandteile, die Muskelkerne, die elastischen und Bindegewebsfasern; die Lamina elastica interna ist an der darüberliegenden Stelle ein wenig eingezogen. Diese Einziehung ist fast immer von einer Verdickung der Intima ausgefüllt.

Der ganze Herd sieht — in seinen gröberen Umrissen — aus wie eine Narbe nach einer umschriebenen tiefliegenden Läsion des Mediagewebes. An den fortgeschrittenen Herden zeigen sich nun viel größere Strecken der Media in solche schmale, starr aussehende, diffus gefärbte Platten umgewandelt und die Gesamtdicke auf $\frac{1}{3}$ bis $\frac{1}{4}$ des Normalen reduziert; die etwa noch vorhandenen kernhaltigen Schichten der Media sind hochgradig komprimiert; die Intima ist ziemlich stark gewuchert. In Elasticapräparaten sieht man innerhalb der Platten zahlreiche vollkommen gestreckte elastische Fasern dicht aneinandergedrängt dahinziehen.

An anderen Stellen dieser Nierenarterien fand ich in der Wand einer circumscribten Ausbuchtung, eines typischen „Näpfchens“, größere, unzweifelhaft verkalkte Schollen in der Media, genau analog dem an der Aorta beobachteten Bilde.

Von großem Interesse ist, daß sich Partien mit vollkommenem Kernschwund ohne gleichzeitige Verkalkung auch an der Nierenarterie nachweisen ließen; die Media liegt in Kernpräparaten von diesen Stellen als ganz schmales helles Band zwischen Adventitia

und Intima, und läßt nur in der äußersten und innersten Schicht unförmliche dunkel gefärbte Kernreste erkennen.

Zu wie hochgradigen Veränderungen die Erkrankung führen kann, sieht man an einem Querschnitt durch die Nierenarterie des am stärksten vergifteten Tieres (Versuch IV), der in Fig. 7 der Tafel wiedergegeben ist.

Das Lumen der Arterie ist stark erweitert; nur etwa der vierte Teil des Umfangs zeigt noch relativ normales Mediagewebe. In der übrigen Peripherie ist die Media verschmälert und ausgebuchtet, von zahlreichen kernlosen Platten durchsetzt, in deren Umgebung sich massenhaft Zellen — z. T. Riesenzellen — angesammelt haben. Die hochgradige Wucherung der Intima läßt sich am schönsten an einem Elastica präparat (Fig. 6 der Tafel) sehen, das von einer erheblich dilatierten Partie desselben Gefäßes stammt. Die Lamina elast. interna ist an einigen Stellen ganz unterbrochen. Ich hebe noch hervor — was auf der Reproduktion nicht mit genügender Schärfe zum Ausdruck kommt, — daß in der Media fast überall, besonders in den Platten, die feinen elastischen Fasern noch erkennbar sind.

Histopathogenese.

Es fragt sich nun, welchen Aufschluß die genauere histologische Analyse über die eigentliche Natur des in seinen typischsten Erscheinungsformen bereits skizzierten Prozesses gibt.

Ohne Zweifel steht ja an den meisten und gerade makroskopisch sofort sichtbaren Herden die herdförmige Verkalkung der Media im Vordergrund des histopathologischen Bildes; sie allein wurde auch von Josué in seiner ersten Publikation als Ergebnis der mikroskopischen Beobachtung hervorgehoben. Bekanntlich tritt aber Verkalkung nur im geschädigten, absterbenden oder abgestorbenen Gewebe ein. Es handelt sich also darum, die Anfangsstadien des Prozesses und an diesen die primär durch die Adrenalinvergiftung geschädigten Elemente der Gefäßwand ausfindig zu machen.

Mit großer Deutlichkeit läßt sich nun schon bei der genauen Untersuchung der in einem beliebigen Stadium befindlichen Verkalkungsherde feststellen, daß das Muskelgewebe in erster Linie zu Grunde gegangen ist. Ich konnte weder in den oben beschriebenen scholligen Massen (Fig. 1 der Tafel) noch in den sich diffus mit Hämatoxylin färbenden Platten in der Nierenarterie, noch an den voll ausgebildeten Kalkeinlagerungen der Aorta irgendwelche nennenswerten Reste von Muskelzellen nachweisen. Im Gegensatz hierzu persistieren die elastischen Elemente — wenn sie auch große Veränderungen erkennen lassen — selbst in den ältesten von mir beobachteten Verkalkungsherden.

Sehr instruktiv sind in dieser Hinsicht die Bilder, die man nach vorausgegangener Entkalkung eines Herdes erhält, wenn man die van Gieson'sche mit der Weigert'schen Elasticafärbung kombiniert. In den Zwischenräumen der gestreckten, relativ gut gefärbten elastischen Lamellen bilden die feineren elastischen Fasern und die spärlichen, leuchtend roten Bindegewebszüge ein Netzwerk, dessen Maschen leer sind, da das Muskelgewebe vollkommen verschwunden ist.

Beweisend aber für die Annahme, daß eine bis zum Untergang führende Schädigung der Muskelelemente die primäre histologische Veränderung ist, sind nur die Stellen, an denen dieselbe isoliert nachweisbar ist. Ich habe eine Stelle, an der die Muskelkerne in großer Ausdehnung völlig verschwunden und — wo noch vorhanden — hochgradig degeneriert sind, bereits oben beschrieben und weise auf Fig. 3 der Tafel hin. Eine Verkalkung oder ein Ersatz der gestörten Muskelzellen — etwa durch Bindegewebe — ist nicht eingetreten, sondern die elastischen Lamellen sind entsprechend dem Ausfall an zwischenliegendem Gewebe aneinander gerückt, woraus die Verschmälerung der Gefäßwand resultiert. Es kann wohl kaum einem Zweifel unterliegen, daß wir an diesen Stellen Anfangsstadien des Prozesses vor uns haben.

Höchst mannigfaltig sind nun die Veränderungen, die sich an den noch vorhandenen Kernen nachweisen lassen. Es besteht ein derartiger Formenreichtum an Degenerations- und Zerfallsprodukten der Kerne oder — besser gesagt — an mit Kernfarbe tingierbaren Substanzportionen, daß ich auf eine genaue Beschreibung derselben verzichten muß. Es mag genügen, darauf hinzuweisen, daß man die Erscheinungen der Pyknose, Verzerrung und des Zerfalls, ebenso wie die der Quellung, Vacuolisierung und Auflösung in allen Stadien wahrnehmen kann. Manchmal trifft man auf intensiv gefärbte Gebilde von solcher Größe, daß man von „Riesenkernen“ sprechen könnte, wenn sich noch Andeutungen von Kernstruktur an ihnen nachweisen liessen.

Sehr schön lassen sich diese Veränderungen studieren an Alkoholpräparaten, die mit 1% Lösung von Toluidinblau oder Chrysylviolett gefärbt und mit 96% Alkohol differenziert sind. Die Kerne und ihre Degenerationsprodukte färben sich blau oder blauviolett, das umliegende Gewebe metachromatisch in rötlichem Ton. Ein Protoplasmaleib läßt sich an den hochgradig veränderten Kernen nur selten deutlich abgrenzen; die Kerngebilde scheinen vielmehr in ein faseriges, maschenartiges Gewebe eingebettet. Die elastischen Elemente bleiben ungefärbt und treten als glänzende Bänder deutlich hervor. Ich will nun keineswegs behaupten, daß alle Kerne und kernähnlichen Gebilde auf Muskelzellen zu beziehen sind; es finden sich gewiß auch Bindegewebszellen

und möglicherweise ganz vereinzelte hämatogene Elemente darunter obwohl mir der strikte Nachweis letzterer nicht gelungen ist.

Es wird eine Aufgabe für sich sein, diese Kernveränderungen genauer zu studieren, die leichteren von den schwereren zu trennen und etwaige gesetzmäßige Beziehungen zu dem ätiologisch wirkenden Agens festzustellen. Man darf aber wohl jetzt schon mit aller Wahrscheinlichkeit annehmen, daß dieselben als Vorstadien des vollkommenen Schwundes, d. h. einer Nekrose der Muskelzellen zu deuten sind. Von hier ist nur ein Schritt zu der Annahme, daß sich in oder an der Stelle der geschädigten, nekrotischen Muskelzellen Kalk ablagert und zur Entstehung der charakteristischen Adrenalinherde führt.

Zu Gunsten dieser Ansicht lassen sich verschiedene histologische Tatsachen anführen, auf die ich zum Teil schon hingewiesen habe.

Man findet nicht selten in der Media kleine „leere“ Stellen zwischen den elastischen Membranen, an denen die Kerne völlig verschwunden sind, die aber eine leichte, diffuse oder feinkörnige Färbung mit Hämatoxylin erkennen lassen. Man hat den Eindruck einer in Verkalkung begriffenen lokalen Nekrose. Ähnliche Bilder findet man am Rande der gröberen Verkalkungsherde, indem sich zwischen sie und das normale Gewebe eine Zone mit degenerierten und pyknotischen, stellenweise auch gänzlich fehlenden Kernen einschiebt; bisweilen setzt sich dann die rotviolette Färbung der verkalkten Massen diffus in die kernlosen Zwischenräume der elastischen Lamellen fort.

Die Deposition von Kalksalzen läßt sich an vielen Stellen direkt nachweisen, an anderen wenigstens höchst wahrscheinlich machen.

An denjenigen Herden, an welchen sich bereits gröbere, stark lichtbrechende Massen mit scharfen Bruchlinien abgelagert haben, erfolgt auf Zusatz von Säuren teilweise Auflösung, aber ohne Gasbildung. Bei Zusatz von verd. H_2SO_4 bilden sich Gipskristalle. Läßt man Schnitte nach v. Kóssa's Vorschrift¹⁾ einige Zeit in 1—5 % Lösung von Argentum nitricum bei Tageslicht liegen, so wird der ganze Herd schwarzbraun. Es handelt sich wohl wesentlich um phosphorsauren Kalk; ob auch fettsaurer Kalk auftritt, dessen Nachweis die neuerdings von F. Fischler²⁾ im Prinzip angegebene Methode erlaubt, habe ich noch nicht geprüft.

Weniger sicher gelingt der Nachweis in den Anfangsstadien, besonders an den kleinen Platten in der Nierenarterie, die als strukturelose, Gewebsschicht der Media eingelagert sind. Auf Zusatz von Säuren erfolgt höchstens eine ganz geringe Aufhellung; mit Schwefelsäure konnte ich auch bei Anwendung von 40 % Alkohol statt Wasser

1) Ziegler's Beiträge Bd. 29. 1901.

2) Centralbl. f. Allg. Pathol. u. Path. Anat. Bd. 15. S. 913. 1904.

(Schujeninow¹⁾) nur höchst selten Kristallbildung nachweisen. Bei Behandlung mit Silbernitrat erfolgt eine leichte diffuse Braunfärbung, wobei manchmal auch einige dunklere braune Körnchen sichtbar werden.

Daß wir eine sichere und elektive Färbung verkalkter Gewebe nicht besitzen, ist jüngst wieder von Aschoff (l. c.) hervorgehoben worden. Die intensive rotviolette Färbung mit Hämatoxylin erlaubt jedoch im Verein mit andern Kriterien, wie der Sprödigkeit, veränderten Lichtbrechung, der mangelnden Färbbarkeit mit Anilinfarben mit großer Wahrscheinlichkeit den Schluß auf ein in Verkalkung begriffenes Gewebe zu ziehen, falls der mikrochemische Nachweis nicht gelingen sollte. Eine Fehlerquelle kann dadurch entstehen, daß Gewebe, in denen sich Eisensalze deponiert haben, auch eine erhöhte Affinität zu Hämatoxylin besitzen.

Die schon mehrfach erwähnten homogenen kernlosen Platten in der Media der Nierenarterie zeigen meist eine diffuse sehr intensive Färbung mit Hämatoxylin, geben aber keine Eisenreaktion. Sie dürfen wohl in Übereinstimmung mit der zweifellosen Verhärtung als in Verkalkung begriffene Massen angesehen werden. Am Rande sieht man mit starker Vergrößerung, daß sich diese Massen gewissermaßen aufsplintern in eckige Brocken und Sparren, durch deren Konfluenz offenbar das größere Konglomerat entstanden ist. In den sehr alten Herden der Nierenarterie von Vers. IV (Fig. 7 der Tafel) färbten sich die Platten fast durchweg nicht mit Hämatoxylin, sondern erschienen als hyaline aber spröde Massen. Da sich Kalk, Eisen, Fett, Fibrin, Amyloid nicht nachweisen ließen, möchte ich eine in den späteren Stadien der Vergiftung eingetretene Resorption des Kalkes für möglich halten.

An den älteren Herden der Aorta färbten sich die Platten und Brocken meist nur am Rande intensiv mit Hämatoxylin, was auf weit vorgeschrittene Verkalkung hindeutet. An diesen Herden fiel jedoch auch die Eisenreaktion mit Ferrocyankalium-Salzsäure positiv aus; es hat sich also im weiteren Verlauf der Adrenalinvergiftung eine erhöhte Affinität des geschädigten Gewebes sowohl gegen Kalk- als auch gegen Eisensalze gebildet. Diese Tatsache gewinnt besonderes Interesse dadurch, daß E. Giercke²⁾, dem wir die eingehendsten Untersuchungen über den Eisengehalt verkalkter Gewebe verdanken, gerade an menschlichen arteriosklerotischen Gefäßen niemals das Auftreten von Eisen beobachten konnte.

Von sonstigen Eigentümlichkeiten möchte ich eine eigenartige Schichtung der Kalkmassen erwähnen. Es läßt sich mit aller Schärfe, besonders an den Bruchlinien, nachweisen, daß die verkalkte Gewebsmasse aus dünnen, übereinanderliegenden, stark lichtbrechenden Schichten besteht, die in der Ebene des Querschnitts, also senkrecht zum Verlaufe des Gefäßes, liegen. Man glaubt geradezu eine Reihe geschichteter kristallinischer Plättchen vor sich zu sehen; da aber im Polarisationsmikroskop zwischen gekreuzten Nikols keine Aufhellung des Gesichtsfeldes eintritt und somit keine größeren, freiliegen-

1) Cit. nach Aschoff, Verkalkung, in Lubarsch-Ostertag, Erg.-Bd. VIII. 1902

2) Virchow's Archiv, Bd. 167. S. 318. 1902.

den doppeltbrechenden Kristalle von Ca-salzen vorhanden sein können, so könnte die Ursache der Schichtung in der Struktur des nekrotischen und verkalkten Gewebes gesucht werden. Eine in dieser Ebene verlaufende zusammenhängende Gewebsschicht ist aber in der Gefäßwand nicht vorhanden; ob die Verlaufsrichtung der Ringmuskelzellen etwa für die Schichtung verantwortlich zu machen ist, muß ich dahingestellt sein lassen. Ich konnte diese, sozusagen „horizontale“ Schichtung übrigens auch an verkalkten Stellen einer menschlichen Aorta nachweisen.

Wenn ich weiter oben die Nekrose der Muskelzellen als das Vorstadium der Verkalkung bezeichnet habe, so soll damit nicht gesagt sein, daß sich nur da Kalk ablagert, wo bereits völliger Kernschwund eingetreten ist. Man sieht nicht nur an den Übergangszonen oft kleine Kalkbrocken dicht neben Kernen liegen, sondern man findet auch Herde, bei denen der Kalk durchweg in kleinen stark glänzenden Körnern zwischen den noch deutlich erkennbaren Muskelkernen liegt; konstant zeigen aber diese Kerne Degenerationerscheinungen, besonders im Sinne einer Pyknose. Es spricht sich in dieser Erscheinung wieder die große Neigung aus, die beim Kaninchen — wohl wegen des hohen Ca-gehaltes des Blutes — zur frühzeitigen Verkalkung geschädigter Gewebe besteht.

Daß der Prozeß keineswegs immer nach dem Schema: Nekrose der Muskelzellen mit nachfolgender Verkalkung verläuft, beweist auch die sehr merkwürdige, man kann sagen knorpelartige Umwandlung des Mediagewebes, die ich bei einem Tiere gefunden habe, das 28 Injektionen von sehr kleinen Dosen in 7 Wochen erhalten hatte. Ich gebe ein Präparat der Stelle auf Fig. 4 der Tafel photographisch wieder. Makroskopisch war nur eine leichte Verdickung der Wand und Unebenheit der Intima wahrzunehmen.

Man wird bei Betrachtung des Bildes zugeben, daß der in der Media befindliche Herd an Knorpelgewebe erinnert. Das Gewebe zwischen den elastischen Lamellen ist diffus und dunkel mit Hämatoxylin gefärbt, läßt aber ganze Reihen von hellen, rundlichen Höfen erkennen, in denen je eine Muskelzelle liegt; oft kann man außer dem Kern den mit Eosin gefärbten Protoplasmaleib der Zelle deutlich unterscheiden. In Übereinstimmung mit der Knorpelgrundsubstanz färbt sich das homogene Gewebe auch intensiv mit Weigerts Resorcinfuchsin.

Beim Weiterverfolgen dieser eigentümlichen Stelle traf ich einen typischen Verkalkungsherd in der Media, der sich eng an das knorpelartige Gewebe anschloß; dieses erschien somit als periphere Übergangszone zwischen normalem und verkalktem Gewebe. So ausgesprochen habe ich ein derartiges Bild nur einmal gefunden, konnte aber Andeutungen davon in der Umgebung der Adrenalinherde besonders an Längsschnitten wahrnehmen.

Außer den bisher geschilderten Befunden konnte ich bei zwei sehr lange behandelten Tieren (Versuch III und IV) (45 und 60

Tage) starke Ansammlungen sehr verschiedenartiger Zellen um die Kalkeinlagerungen in der Aorta und Nierenarterie nachweisen.

Bei starker Vergrößerung lassen sich zunächst mächtige Riesenzellen erkennen (vgl. Fig. 5 der Tafel), die sich den verkalkten Platten dicht anschmiegen; sie zeigen mannigfache Formen und viele runde in Haufen zusammengeballte Kerne. Mehrmals sah ich noch größere protoplasmatische Massen mit gleichmäßig verteilten Kernen, die die Platten eng umgreifen und den Eindruck syncytialer Bildungen machen. Daneben findet man große polygonale einkernige Elemente mit relativ hellem blasigem Kern, deren reichliches Protoplasma sich mit Anilinfarben dunkel tingiert. Sie stehen meist in Häufchen oder Reihen zusammen längs der Verkalkungsherde. Weiterhin trifft man oft ganze Nester von Zellen, deren bizarre Formen dem Verständnis Schwierigkeiten bereitet; vielleicht darf man sie als neugebildete und degenerierte Muskelzellen ansprechen. An anderen Stellen scheint es sich lediglich um Granulationsgewebe zu handeln. Typische Plasmazellen fehlen. In den benachbarten Schichten der Adventitia lässt sich eine geringe Vermehrung der Zellen nachweisen, ohne daß jedoch ähnliche Formen wie in der Media auftreten.

Die ganze Erscheinung läßt sich wohl am ehesten erklären als eine Reaktion des Gewebes auf das Vorhandensein verkalkter Einlagerungen, die als „Fremdkörper“ wirken. Die Bildung von Riesenzellen spricht sehr für diese Auffassung. Den Eindruck entzündlicher Zellinfiltrate, wie wir sie bei einer echten Mesarteriitis finden, machen die Herde nicht; auch konnte ich keine Vaskularisation nachweisen.

Einer kurzen Erwähnung bedarf das Verhalten des Bindegewebes, das in der normalen Media nur in Gestalt feiner zwischen den Muskelzellen und längs der elastischen Lamellen hinziehender Faserzüge anzutreffen ist.

Man sieht im allgemeinen an van Gieson-Präparaten in der Peripherie der Adrenalinherde der Aorta eine ausgedehntere Rotfärbung des Gewebes; man darf aber daraus nur auf eine relative Vermehrung des Bindegewebes schließen, die durch den Schwund der Muskulatur und die Verschmälerung der Gefäßwand verursacht ist. Nur in den vorgeschrittenen Stadien kann man von einer geringen bindegewebigen Wucherung in der Umgebung der Herde sprechen; stärkere sclerosierende Vorgänge fehlen nach meinen Erfahrungen in der Media gänzlich.

Auf das Verhalten der elastischen Elemente der Gefäßwand muß ich noch etwas näher eingehen. Das reihenweise Aneinanderücken und die Streckung der großen elastischen Lamellen der Aorta ist die natürliche Folge des Ausfalles der dazwischen liegenden Muskelzellen. Tritt nun eine Verkalkung des Herdes ein, so werden die elastischen Lamellen dadurch in ihrer physiologischen

Lage geradezu fixiert und daher in genähertem und gestrecktem Verlauf am Präparat wahrgenommen. Da sie während des Lebens schon an der normalen Arterie auf der Höhe der Pulswelle gestreckt — oder sicher nahezu gestreckt — verlaufen, was besonders von Mönckeberg¹⁾ klargelegt worden ist, so ist es selbstverständlich, daß an einer durch Zerstörung der Muskulatur geschwächten Stelle die Wand durch den Blutdruck gedehnt wird, und dabei die elastischen Lamellen nicht nur völlig gestreckt, sondern auch gedehnt werden. Diese abnorme Dehnung der Gefäßwand, die schon durch den normalen Blutdruck, besonders aber durch die häufige Adrenalinwirkung verursacht wird, ist wohl sicher von einer Ernährungstörung und einer Änderung der physikalischen und chemischen Beschaffenheit der elastischen Substanz gefolgt; dies äußert sich histologisch in Abnahme der Lichtbrechung, Verwaschensein der Konturen und mangelhafter Färbbarkeit und erklärt hinreichend die Tatsache, daß die so charakteristische Kräuselung auch an den nicht verkalkten Herden sich nach dem Tode nicht mehr entwickelt. Daß es unter diesen Umständen zu häufigen Zerreißungen der Elastika kommt, bedarf keiner besonderen Begründung.

Ob dabei eine primäre durch die Giftwirkung verursachte Degeneration der Elastika eine Rolle spielt, läßt sich schwer entscheiden. Eine isolierte Schädigung der elastischen Lamellen habe ich nie gesehen, und daß sie, ebenso wie die feinen Fasern der Nierenarterie, selbst noch in den ältesten Herden relativ gut erhalten sind, habe ich schon mehrfach hervorgehoben.

Einen völligen, fleckweisen Ausfall der elastischen Elemente habe ich nur an der Aorta des am längsten behandelten Tieres gefunden (Versuch IV), da, wo sich die erwähnten Zellnester und Riesenzellen in der Umgebung der Kalkablagerungen angesammelt hatten. An denselben Stellen zeigten sich die noch erhaltenen elastischen Lamellen auch deutlich mit glänzenden Körnchen besetzt, die sich mit Haematoxylin dunkel rotviolett färbten. Sie scheinen also in den höheren Stadien der Erkrankung, auch von der Verkalkung ergriffen zu werden.

Neben den soeben geschilderten degenerativen Veränderungen lassen sich nun erhebliche Wucherungsvorgänge an den einzelnen Elementen der Gefäßwand nachweisen, die — kurz gesagt — zum Bilde einer proportional mit dem Alter der Herde wachsenden Intima verdickung führen.

In den Anfangsstadien handelt es sich meist nur um Wucherung des Endo-

1) Virchow's Arch. Bd. 171 S. 141. 1903.

thels, später aber findet man breite Züge quer und längs verlaufend der Muskelzellen, die von einem Netz elastischer Fasern umspinnen sind. (Vergl. hierzu Fig. 4—7 der Tafel und 2 u. 3 im Text!) Diese zweifellos neugebildeten Zellen stammen sicher nicht allein von den nur spärlich in der Intima praexistenten Muskelzellen ab, sondern wuchern — wie ich gelegentlich direkt nachweisen konnte — aus der gesunden Media über die degenerierten Partien hinweg. Manchmal grenzt eine starke neugebildete *Elastica interna* das muskulöse Gewebe von der innersten Endothelschicht ab. Im übrigen erinnert das Verhalten der elastischen Fasern an das, was Jores (l. c.) als „regenerative Neubildung des elastischen Gewebes“ bezeichnet. Fibröse Umwandlung, fettige Degeneration und Verkalkung konnte ich in der verdickten Intima bis jetzt nirgends finden.

Diese progressiven Veränderungen müssen als eine Art Heilungsprozeß aufgefaßt werden. Man könnte hierin ein Beispiel einer im Sinne Thoma's¹⁾ entstandenen „kompensatorischen“ Intimawucherung erblicken, die sich zum Ausgleich einer Schwächung der Media und lokalen Erweiterung der Strombahn entwickelt. Jedenfalls vermag die an den erkrankten Stellen erfolgende Dehnung und Lockerung der Gefäßwand schon eine genügende Ursache zur Proliferation der Endothel- und Muskelzellen abzugeben. Daß sogar eine Zerreißung der Intima bei der durch das Adrenalin bewirkte Blutdruckerhöhung stattfinden kann, wird durch das in Versuch VII entstandene Aneurysma dissecans bewiesen. Ich habe diesen Befund in Sektionsprotokoll auf Seite 178 geschildert und erwähne nur noch, daß nach dem Ergebnis der histologischen Untersuchung der Blutsack sich in den äußersten Schichten der Media gebildet hatte und eine tödliche Ruptur nach außen erfolgt ist.

Wenn ich das bisher über die Histopathogenese Gesagte kurz zusammenfasse, so stelle ich mir die Entwicklung des Prozesses folgendermaßen vor: Die intravenösen Adrenalininjektionen führen zu einer meist herdförmigen Zerstörung der glatten Muskelzellen der Media mit rasch eintretender Verkalkung und charakteristischen Veränderungen an den elastischen Gewebsbestandteilen. Daraus resultiert eine Verschmälerung und Elastizitätsabnahme der Media, die gefolgt ist von einer kompensatorischen, aus neugebildeten elastischen Fasern, Muskel- und Endothelzellen bestehenden Verdickung der Intima. Schließlich kommt es zur Entwicklung multipler aneurysmatischer Ausbuchtungen der Gefäßwand. Die Adventitia

1) cit. nach Gores l. c.

und vasa vasorum scheinen — rein histologisch — an dem Prozeß unbeteiligt.¹⁾

Angesichts dieser Definition des histologischen Gesamtbildes der Adrenalinerkrankung wird wohl niemand, der mit der pathologischen Anatomie der menschlichen Arteriosklerose vertraut ist, daran zweifeln, daß von einer Identität beider Prozesse nicht die Rede sein kann. Marchand²⁾ hat die bei der menschlichen Arteriosklerose auftretenden anatomischen Veränderungen kurz als „Atherosklerose“ der Arterien bezeichnet; bei der Adrenalinerkrankung finden wir nun weder eine primäre Sklerose, d. h. Wandverlickung durch Intimwucherung noch eine Atherombildung, d. h. degenerative, zur Höhlenbildung führende Prozesse in dem neugebildeten Gewebe. Die Bezeichnung „Atherom“ kann für die Adrenalinerkrankung nur dann eine gewisse Berechtigung haben, wenn man unter „Höhlenbildung“ eben ganz allgemein auch die „Aneurysmenbildung“ versteht, ohne dabei die ausschlaggebende Rolle, die den einzelnen Wandschichten der Aorta dabei zukommt, zu berücksichtigen.

Dagegen läßt sich wohl eine Parallele ziehen mit der beim Menschen vorkommenden Mediaverkalkung der großen Extremitäten-Arterien, die von Marchand³⁾ und Mönckeberg⁴⁾ als ein ziemlich geschlossenes Krankheitsbild von der allgemeinen Arteriosklerose abgetrennt wird. In der durch Verkalkung der Media bedingten Konfiguration der Arterienwand, ferner in der die entstandenen Niveau-Differenzen ausgleichenden Intimawucherung und besonders dem Verhalten der elastischen Lamellen, wie es von Mönckeberg eingehend analysiert wird, findet sich eine große Übereinstimmung mit den oben beschriebenen Verhältnissen beim Kaninchen. Nur tritt beim Menschen nicht diese primäre und isolierte Nekrose der Muskelzellen auf, sondern die Kerne behalten, wie Mönckeberg ausdrücklich hervorhebt, in den verkalkten Partien noch auffallend lange ihre Tinktionsfähigkeit.

Die von Gilbert und Lion⁵⁾ durch wiederholte Injektion von Bakterien bzw. Bakterientoxinen erzeugte herdförmige Aortitis scheint nur sehr entfernte Verwandtschaft mit der Adrenalinerkrankung

1) Soviel ich aus dem kurzen Referat (Münch. med. W. 1905. S. 46) ersehen kann, ist Fischer im wesentlichen zu derselben Auffassung der Aortenerkrankung gelangt.

2) Referat auf dem 21. Kongreß für innere Medizin 1904.

3) Marchand, Artikel „Arterien“ in Eulenburg's Realencyclop. Bd. II. 1894.

4) Virchow's Arch. Bd. 171. S. 141. 1903.

5) Arch. d. Méd. exp. XVI. 1. Jan. 1904.

zu besitzen. Die von den genannten Autoren veröffentlichten Abbildungen zeigen eine bukelförmige Verdickung und Kalkablagerung in der Media. Die Beschreibung lässt am ehesten an einen lokalen Entzündungsprozess in der Media denken, der unter Sklerosierung und Verkalkung ausgeheilt ist. Immerhin muß ich erwähnen, dass einem der Präparate, die ich zugleich mit meiner vorläufigen Mitteilung reproduziert habe, eine gewisse Ähnlichkeit mit den Befunden von Gilbert und Lion zukommt. Es handelte sich um einige sehr kleine Verkalkungsherde in der mittleren Schicht der Media, die aber einem sehr lange behandelten Tiere entstammten und infolgedessen schon stärkere Ansammlungen von Zellen, fleckweisen Ausfall der elastischen Lamellen und beträchtliche Intimawucherung erkennen liessen, so daß eher eine Verdickung als die sonst so charakteristische Verdünnung der Gefäßwand resultierte.¹⁾ Es ergibt sich daraus, daß dieselbe primäre histologische Veränderung, je nach der Intensität der hinzutretenden Reaktionen des umliegenden Gewebes, gelegentlich sehr differente Bilder — ich erinnere an die Knorpelstelle! — hervorrufen kann, und daß die weitere systematische Untersuchung der Gefäße von mit Adrenalin behandelten Kaninchen wahrscheinlich noch manche atypischen Befunde ergeben wird.

Befunde an anderen Organen.

Die schwersten anatomischen Veränderungen traten — allerdings bis jetzt nur bei einem meiner Versuchstiere — am Gehirn auf. Es fand sich eine große apoplektische Narbe in der rechten Occipitalrinde, eine fast ebensogroße Blutung im Thalamus und zahlreiche kleinere Herde in der Rinde und den Stammganglien. Die histologische Untersuchung hat ergeben, daß es sich um ältere Blutungen handelt, die im Verlauf der Behandlung entstanden sein müssen, ohne sich durch irgendwelche schwereren Symptome bemerkbar zu machen. Primäre Gefäßveränderungen, die auf die chronische Adrenalinvergiftung zu beziehen wären, haben sich selbst bei Untersuchung von Serienschnitten durch einen der Herde nicht mit Sicherheit nachweisen lassen. Eine genauere histopathologische Beschreibung dieser immerhin selten bei Tieren beobachteten Befunde werde ich an anderer Stelle geben.²⁾

Das Herz fand ich bei 2 Tieren auffallend groß, die Wand des linken Ventrikels abnorm stark entwickelt, so daß ich eine Hypertrophie des Herzens anzunehmen geneigt bin. Das eine der Tiere (Versuch IV) hatte 60 Adrenalininjektionen in 61 Tagen, das andere 30 Injektionen in 48 Tagen erhalten. Bei letzterem fand sich kurz vor dem Tode einen Blutdruck von 160 mm Hg. (in der Carotis gemessen), der nach dem Urteil von Herrn Professor Gottlieb und der von

1) Speziell auf diese für die Adrenalinerkrankung, wie wir gesehen haben, keineswegs typische Stelle beziehen sich wohl auch die Schlußbemerkungen der Herren Marchand und Romberg, die eine Ähnlichkeit mit dem Befund der französischen Autoren und mit der Aortitis bei mechanischen Läsionen hervorheben.

2) Ziegler's Beiträge, Festschrift f. Julius Arnold 1905.

H. Meyer¹⁾ für den normalen Blutdruck des Kaninchens angegebenen Tabelle als abnorm hoch zu bezeichnen ist.

Da mir in beiden Fällen daran gelegen war, das Herz mit der hochgradig erkrankten Aorta als anatomisches Präparat in toto zu konservieren, habe ich auf eine Wägung des Herzens bzw. einzelner Abschnitte desselben verzichtet. Die schätzungsweise angenommene Herzhypertrophie und der erhöhte Druck in der Carotis lassen sich aber verständlich machen, wenn man berücksichtigt, daß durch die Abnahme der Kontraktilität und Elastizität, d. h. der funktionellen Leistungsfähigkeit der Aortenwand und durch die vermehrten Kreislaufwiderstände (Aneurysmenbildung, Wirbelströmungen!) die Herzarbeit vergrößert wird. Dazu kommt noch die erregende Wirkung des Adrenalins auf die nervösen Apparate des Herzens²⁾ selbst und die häufig wiederkehrende Bewältigung der durch die Adrenalinwirkung eminent — wenn auch nur kurz — vermehrten peripheren Widerstände. Weitere Beobachtungen von sehr lange behandelten Tieren werden darüber wohl Aufschluß geben, ob durch das Zusammenwirken dieser Faktoren öfters eine Herzhypertrophie entsteht.

Ausgesprochen degenerative Veränderungen im Herzmuskel — abgesehen von kleinen Blutungen — konnte ich nicht nachweisen.

In den Lungen fanden sich vorwiegend akute Veränderungen, die auf die letzte zum Tode führende Adrenalininjektion zu beziehen waren. Ödem, hämorrhagische Infarzierung und Hyperämie der Kapillaren waren die häufigsten Befunde. Daneben ließen sich noch in einigen Fällen frische, perivaskuläre Blutungen im adventitiellen Bindegewebe der größeren und mittleren Lungengefäße nachweisen. Dieser letztere Befund ist wohl eine direkte Folge der schon erwähnten Überfüllung des Lungenkreislaufs.

Die Leber bot bei einem Tier (Versuch VIII) ein sehr eigenartiges Bild. Es fanden sich unter der Kapsel und im Parenchym, ohne Bevorzugung bestimmter Zonen der Acini, zahlreiche kleine frische und ältere Blutungen und umschriebene Nekrosen der Leberzellen. In der Umgebung dieser Herde waren die Leberzellen stark verfettet. Die Kapsel zeigte sich über diesen Stellen nicht nur fibrös verdickt, sondern auch etwas eingezogen; außerdem gingen fibröse Stränge von ihr aus ins Gewebe zwischen die einzelnen Leberzellen, sodaß diese voneinander abgetrennt in dem Bindegewebe lagen. In dem interstitiellen Gewebe um die Gallengänge schienen die Kerne vermehrt zu sein. Eine gewisse Ähnlichkeit mit einer beginnenden Lebercirrhose läßt sich diesem Bilde nicht absprechen. Diese Veränderungen traten aber — abgesehen von den mehrmals konstatierten Blutungen — nur in einem Falle auf und fehlten vollständig bei dem am längsten behandelten Tiere, lassen also keine verallgemeinernden Schüsse zu.³⁾

1) Dieses Archiv, Bd. 14. 1881.

2) R. Gottlieb, dieses Archiv, Bd. 43. S. 286. 1899.

3) (Anm. bei der Korrektur). Daß nach Adrenalinvergiftung gelegentlich Nekroseherde in der Leber entstehen, ist bereits von Drummond, Journal of Physiol. Bd. 31, S. 81, 1904 gefunden worden. Auch J. Citron hat vor kurzem

Ebensowenig bestimmt kann ich mich noch über die manchmal und in wechselnder Ausdehnung von mir beobachtete Verfettung und über die feineren Veränderungen an Kern und Protoplasma der Leberzellen aussprechen. Man kann nach Alkohohlärtung bei Färbung mit Toluidinblau und anderen Anilinfarben fast regelmäßig Veränderungen der färbbaren Substanz der Leberzellen im Vergleich mit normalen Verhältnissen wahrnehmen. Ob dieselben aber in Beziehung zu der Giftwirkung des Adrenalins stehen oder etwa nur verschiedenen Funktionszuständen der Zellen entsprechen, vermag ich nicht zu entscheiden.

Die Nieren erwiesen sich, abgesehen von hyperämischen Zuständen wechselnden Grades, in allen Fällen als normal, nicht verfettet und in keiner Weise „arteriosklerotisch“ verändert.

Auf die Befunde an den Nebennieren gehe ich einstweilen nicht ein, da sie bis jetzt zu einem eindeutigen Resultat nicht geführt haben.

Herr Kollege Schreiber war so liebenswürdig, die Augen bei einigen Tieren ophthalmoskopisch zu untersuchen.

Bei Tier VII, das am 30. Tage der Behandlung gespiegelt wurde, fiel am rechten Auge auf, daß die Retinalarterien sehr eng und ziemlich stark geschlängelt waren. Reell oberhalb der Pupille zeigte sich eine auffallende Sprenkelung durch kleine dunkelrotbraune Fleckchen, die deutlich die Chorioidealgefäße bedecken und den Eindruck älterer Blutungen machten, zumal dieselben bei der zweiten Untersuchung 6 Tage später anscheinend etwas kleiner und dünner gefunden wurden. Auf einigen Celloidinschnitten durch den Bulbus ließen sich keinerlei Gefäßveränderungen feststellen. Eine systematische mikroskopische Untersuchung, die von vornherein wenig Aussicht auf Erfolg versprach, unterblieb aus äußeren Gründen.

Zusammenfassend läßt sich über den Zustand der Organe sagen, daß sich nirgends auch nur annähernd so konstante und so charakteristische Veränderungen entwickelt haben, wie an der Aorta. Am häufigsten sind Blutungen, ohne daß ihnen jedoch bis jetzt nachweisbare schwerere anatomische Läsionen der Gefäßwände vorausgehen. Da diese Blutungen ja auch bei der akuten Adrenalinvergiftung ganz gesunder Tiere auftreten, so liegt ein Zusammenhang mit der jähen und hohen Steigerung des Blutdrucks auf der Hand; wahrscheinlich spielt aber auch die „toxische“ Schädigung der Gefäßwände dabei eine Rolle.

Von großer Wichtigkeit ist nun die Frage, ob sich aus den vorliegenden Untersuchungen auf einen definierbaren Zusammenhang zwischen der blutdrucksteigernden Wirkung des Adrenalins und der Arterienerkrankung schließen läßt.

Josué meint, daß sich die Aortenerkrankung auf zweierlei

Weise erklären lasse, entweder durch die Blutdruckerhöhung als solche, oder durch eine elektive Giftigkeit des Adrenalins für die großen Arterien. Er hat, um diese Frage zu entscheiden, Kaninchen Monate lang stark blutdrucksteigernde Dosen von Nikotin eingespritzt, ohne dabei irgendwelche Erkrankung der Aorta erzielen zu können.¹⁾ Er neigt deshalb mehr der Annahme zu, daß dem Adrenalin eine spezielle Giftwirkung auf die Aortenwand zukomme.

Ich habe in der Absicht, die Blutdruckerhöhung des Adrenalins auszuschalten, das Gift intraperitoneal eingespritzt, nachdem ich mich überzeugt hatte, daß die auf diesem Wege einverleibten Dosen nicht blutdrucksteigernd wirkten.

Ich lasse die Versuchsprotokolle hier folgen:

Versuch IX. Kaninchen. Gewicht 2,0 kg. Erhielt vom 4. November bis 20. Dezember 1904 25 Injektionen von 0,3 mg Adrenalin in die Bauchhöhle. In den letzten Wochen der Behandlung magerte das Tier ab, fraß schlecht. Bekam großen Decubitus am Kreuzbein. Ging von selbst ein. Endgewicht 1,5 kg (— 0,5 kg), Hat 25 Inj. zu 0,3, total 7,5 mg Adrenalin intraperitoneal in 46 Tagen erhalten.

Sektion: Schlecht genährtes, anämisches Tier. In der Aorta ascendens eine weißliche fleckige Verdickung, die einem Adrenalinherd sehr ähnlich sieht. Sonst nichts Abnormes.

Versuch X. Kaninchen. Gewicht 1,5 kg. Erhielt vom 4. November 1904 bis 21. Februar 1905 jeden zweiten bis dritten Tag 0,2 bis 0,4 Adrenalin intraperitoneal eingespritzt. Wohlbefinden während der ganzen Versuchsdauer. Endgewicht 1,96 kg (+ 0,46 kg).

Am 22. Februar 1905 ergab Bestimmung des Blutdrucks in der Carotis 128 mm Hg. Auf intraperitoneale Injektion von 0,3 mg Adrenalin keine Blutdrucksteigerung. Auf intravenöse Injektion von 0,1 mg Adrenalin Blutdruck 224 mm Hg. Tod durch Verblutung.

Hat 50 intraperitoneale Injektionen von 0,2—0,4 total 14,8 mg Adrenalin in 113 Tagen erhalten.

Sektion: Auffallende beiderseitige Vergrößerung der Nebennieren. An der Aorta keine Adrenalinherde, aber einige leichte streifenförmige Verdickungen der Intima. Sonst nichts Abnormes.

Die mikroskopische Untersuchung der Aorten hat Folgendes ergeben:

Der makroskopisch sichtbare Herd zeigt im ganzen ein anderes Bild als die typischen Adrenalinherde. Es fehlt der charakteristische Ausfall der Muskelzellen, bezw. die plattenförmige Kalkeinlagerung und es fehlt die entsprechende Verdünnung der Media. Letztere ist im ganzen eher etwas verdickt und sehr kernreich; auch eine Vermehrung des Bindegewebes zwischen den elastischen Lamellen ist nachweisbar.

1) Archives gén. de Méd. 1. Nov. 1904. Bericht üb. den Französ. Kongress f. Med. in Paris. Oktober 1904.

Allerdings scheinen die meisten Kerne degenerierte Muskelkerne zu sein, und stellenweise sieht man eine Geradstreckung und Zerstückelung einiger elastischer Lamellen, die auf beginnende Verkalkung hindeutet. Die Intima ist nicht gewuchert. Einen der als typisch bezeichneten Adrenalinherde haben wir also nicht vor uns; er kann aber trotzdem auf Adrenalinwirkung zu beziehen sein, da ich bei meinen oben erwähnten Versuchen mit kurzdauernder, aber sehr intensiver Adrenalinbehandlung einige ganz ähnliche „atypische“ Herde gefunden habe. Leider ist der Versuch IX aber wegen der Möglichkeit einer Infektion vom Dekubitus aus nicht ganz rein.

Bei dem zweiten Tier fand ich an einer Stelle einen sicheren, wenn auch nicht sehr ausgedehnten Kernschwund in einigen Schichten der Media; die sonstigen charakteristischen Merkmale des Adrenalinherdes waren nicht vorhanden.

Ich habe also auf dem Wege der intraperitonealen Injektion nicht blutdrucksteigernder Dosen eine sehr geringe Aortenveränderung erzielen können, die wahrscheinlich — aber nicht völlig einwandfrei — auf eine rein toxische Adrenalinwirkung zurückzuführen ist.

Es läßt sich nun auf Grund einiger Überlegungen dartun, daß die Erkrankung der Aorta unmöglich durch mechanische Momente allein erklärt werden kann. Wie sollte es möglich sein, daß eine jedesmal nur 1—5 Minuten dauernde Blutdruckerhöhung in 10maliger Wiederholung innerhalb 1½ Wochen (Versuch V) eine so ausgesprochen herdförmige Erkrankung der Aortenwand hervorruft? An eine engumschriebene Zerreißung einiger Schichten der gesunden Aortenwand ist kaum zu denken, da hierdurch wohl andere histologische Bilder und schließlich öfters Rupturen der ganzen Wand entstehen müßten. Eine „funktionelle Überlastung“ kann durch die kurzen Drucksteigerungen auch noch nicht eingetreten sein und würde sich wiederum histologisch ganz anders äußern, nämlich in einer allmählichen Hypertrophie der Wandschichten. Man könnte ja noch an die Möglichkeit denken, daß sich unter dem Einfluß der Adrenalininjektionen sehr bald eine dauernde Blutdruckerhöhung entwickelt. Ich habe bei einigen Tieren, nachdem sie 12 bis 16 Injektionen erhalten hatten, den Blutdruck bestimmt und Werte zwischen 100 und 130 mm Hg. gefunden, die durchaus im Bereiche des Normalen liegen. In einer Zeit, in der sich schon beginnende anatomische Veränderungen nachweisen ließen, bestand also noch keine allgemeine Blutdruckerhöhung.

Wenn sich also das Zustandekommen der Arterienerkrankung durch die häufigen Blutdrucksteigerungen nicht erklären läßt, so wäre es wohl das nächstliegende, an eine durch die Kontraktion der

Vasa vasorum bedingte Ernährungsstörung der Gefäßwand zu denken. Es besteht aber kein Grund für die Annahme, daß das Adrenalin gerade diese Arterien in eine länger dauernde, krampfartige Kontraktion versetzt, während die übrigen peripheren Gefäße rasch wieder erschlaffen. Auch müßte erst experimentell bewiesen werden, daß überhaupt durch Unterbindung oder Zerstörung einiger Vasa vasorum eine umschriebene, den Adrenalinherden histologisch verwandte Degeneration der Gefäßwand entstehen kann. Gegen die Vorstellung, daß durch die Adrenalininjektion sozusagen regelmäßig Rupturen der Vasa vasorum mit nachfolgender Thrombose und Obliteration entstehen, spricht das Ergebnis der histologischen Untersuchungen. Man findet allerdings bei der Sektion bisweilen im perivaskulären Bindegewebe frische Blutungen, die auf die vorhergehende letale Adrenalindosis zu beziehen sind; ältere Blutungen in der Umgebung der Herde, oder thrombosierte kleine Gefäße habe ich bis jetzt nicht nachweisen können.

Wir werden also einstweilen zu der Annahme gedrängt, daß die Arterienerkrankung hervorgerufen wird durch eine direkte Giftwirkung auf die glatten Muskelzellen der Gefäßwand. Ohne Zweifel weist die histologische Analyse, wie oben gezeigt wurde, am entschiedensten auf diese Deutung hin, die aber keineswegs einer befriedigenden „Erklärung“ der Tatsachen gleichkommt. Denn rätselhaft bleibt, daß nur die größten Arterien von der Erkrankung ergriffen werden, die Organarterien aber — soweit sie bisher untersucht wurden — verschont bleiben, während doch gerade sie und die übrigen peripheren Gefäße durch das Adrenalin in eine den Blutdruck so eminent steigernde Kontraktion versetzt werden!

Weit entfernt bin ich jedoch, den Einfluß der blutdrucksteigernden Wirkung des Adrenalins auf die Entwicklung des ganzen Prozesses leugnen zu wollen, sondern ich glaube vielmehr dargetan zu haben, daß die ganze Konfiguration der erkrankten Arterienwand, insbesondere das Verhalten der elastischen Lamellen in hohem Maße vom Blutdruck mit bestimmt wird. Nur die einseitige Betonung der mechanischen Momente als primärer Ursache der Erkrankung möchte ich als gänzlich unzureichend hinstellen.

Welche Bedeutung den Adrenalinversuchen für die menschliche Pathologie zukommt, soll hier nicht erörtert werden. Der Zusammenhang, den französische Autoren zwischen anatomischen Veränderungen oder einer „Hypersekretion“ der Nebennieren und dem Atherom der menschlichen Aorta konstruieren, entbehrt einstweilen der hinreichenden für den Menschen geltenden Grundlagen.

Versuche an Affen.

Ich habe meine Versuche auch auf andere Tiere, zunächst auf Affen (*Macacus Rhesus*) ausgedehnt. Die wiederholten intravenösen Injektionen hatten große Schwierigkeiten, da jedesmal eine Operation nötig war. Die wenigen hinreichend weiten oberflächlichen Venen der Extremitäten thrombosierte sehr rasch und es mußte dann direkt in die Vena femoralis oder brachialis injiziert werden, was tiefe, schlecht heilende Wunden nach sich zog.

Affe I, Körpergewicht 2,1 kg, erhielt 10 Injektionen von 0,1 bis 0,3 mg Adrenalin in 30 Tagen.

Affe II, Körpergewicht 2,6 kg, erhielt 19 Injektionen (darunter 4 zweifelhaft) von 0,2 bis 0,4 mg Adrenalin in 35 Tagen.

Beide Tiere zeigten keine erheblichen Reaktionserscheinungen nach der Injektion, befanden sich in den ersten Wochen sehr wohl und gingen schließlich unter blutigen Diarrhoen in wenigen Tagen zugrunde (ebenso wie einige nicht mit Adrenalin behandelte Affen!). Bei der Sektion fanden sich an der Aorta und den großen Gefäßen keine nachweisbaren Veränderungen.

Heidelberg, im März 1905.

Erklärung der Abbildungen auf Tafel VIII.

Fig. 1. Versuch I. Querschnitt durch einen Herd der Aorta eines Kaninchens nach 10 Suprarenininjektionen. (Formol, Paraffin, Haematoxylin-Eosin. Zeiss' Planar, ohne Ocular.)

i Intimaseite, m Media, zwischen a und b nekrotischer Zerfall der Media.

Fig. 2. Versuch V. Querschnitt durch einen Herd der Aorta nach 10 Adrenalininjektionen. (Alkohol, Entkalkung, Paraffin, Färbung des elastischen Gewebes durch Weigert. Zeiss' Planar, ohne Ocular.)

i Intima secte, m Media. Zwischen a und b näpfchenförmige Ausbuchtung der Wand, die elastischen Lamellen gestreckt, genähert und stellenweise unterbrochen.

Fig. 3. Versuch V. Querschnitt durch die Aorta nach 10 Adrenalininjektionen. (Sublimat, Alkohol, Paraffin, van Giesonfärbung. Zeiss' AA mit Projekt.-Ocular 2.)

i Intima, m Media, z₁ und z₃ Zonen mit degenerierten Muskelkernen, z₂ Zone mit völligem Schwund der Muskelzellen.

Fig. 4. Versuch II. Querschnitt durch die Aorta nach 22 Adrenalininjektionen. (Formol, Gefrierschnitt, Haematoxylin-Eosin, Zeiss' AA mit Projekt.-Ocular 2.)

i gewucherte Intima, m Media mit einem dunkel hervortretenden Herd knorpelartigen Gewebes.

- Fig. 5. Versuch IV. Querschnitt durch die Nierenarterie nach 60 Adrenalininjektionen. (Formol, Celloidin, Haematoxylin-Eosin. Zeiss' Planar ohne Ocular.)

i verdickte Intima, m Media, a Adventitia. r Riesenzelle, darüber eine kernlose Platte p; zz Zellenansammlungen in der Media. (Vergl. Fig. 7.)

- Fig. 6. Versuch IV. Querschnitt durch die Nierenarterie nach 60 Adrenalininjektionen. (Formol, Gefrierschnitt, Färbung des elastischen Gewebes nach Weigert, ohne Kernfärbung. Zeiss' Planar ohne Ocular.)

m normale Media, l und a elastische Lamellen in normaler Krümmung. m₁ verschmälerte Media mit entsprechend verdickter Intima i, l₁ gestreckte Lamina elast. interna, l₂ dieselbe Lamelle schief getroffen von der Fläche gesehen, a₁ gestreckte Elastica der Adventitia.

- Fig. 7. Versuch IV. Querschnitt durch die Nierenarterie nach 60 Adrenalininjektionen. (Formol, Celloidin, Haematoxylin-Eosin; Zeiss' Planar ohne Ocular.)

m normale Media, p hyaline Platte in der Media, l eingezogene Lamina elastica interna, i verdickte Intima, zzz Zellenansammlungen in der Media (vergl. Fig. 5!), b Blutcoagulum im Lumen der Arterie.