XXXVIII.

Aus dem Kgl. Institut für Infectiouskrankheiten zu Berlin.

Ueber die durch Suprarenin experimentell erzeugten Veränderungen.

Von

Dr. Julius Citron.

(Mit 2 Figuren im Text.)

Die blutdrucksteigernde Wirkung, die der von Takamine zuerst rein dargestellten wirksamen Substanz der Nebenniere eigen ist, führte dazu, Experimente in der Richtung anzustellen, ob sich nicht künstliche Arterienveränderungen hierdurch erzielen lassen. Jores¹⁾ verfütterte Nebennierentabletten, ohne indessen bei seinen Versuchsthieren positive Resultate erzielen zu können. Mit mehr Erfolg operirte Josué²⁾, dem es durch mehrwöchentliche intravenöse Injection kleiner Dosen von Adrenalin gelang, ausgedehntere arteriosklerotische Veränderungen zu erzeugen.

Diese Angaben, die zuerst mit einer gewissen Skepsis aufgenommen wurden, sind inzwischen mehrfach nachgeprüft und bestätigt worden.

So haben Erb jun.³⁾ und Nissl, v. Rzentkowski⁴⁾ und Fischer⁵⁾ bei Kaninchen im Wesentlichen die gleichen Veränderungen gefunden.

Auf Veranlassung von Herrn Prof. Wassermann habe ich seit dem Sommer 1904 zahlreiche Kaninchen mit intravenösen Suprarenininjectionen behandelt. Die Kaninchen erhielten viele Wochen hindurch täglich 3 bis 4 Tropfen Suprarenini hydrochloric. 1 : 1000 (Höchstes Farbwerke) in die Ohrvene injicirt. Die ersten Dosen wurden von den Thieren oft schlecht vertragen. Es stellten sich Krämpfe, Lähmungen, Zwangsbewegungen und oft acuter Tod ein, wobei einige Male blutiger Schaum aus Nase und Mund trat. Andere Thiere dagegen, sogar kleine und wenig kräftig

1) Jores, Wesen und Entwicklung der Arteriosklerose. Wiesbaden 1903.

2) Josué, Athérome aortique expérimental par injections répétées d'adrénaline dans les veines. C. R. de la Société de Biologie. 14. Nov. 1903.

3) Erb jun., 21. Congress f. innere Medicin in Leipzig. 1904.

4) v. Rzentkowski, Berl. kl. Wochenschr. 1904.

5) Fischer, Sitzung des psychiatrischen Vereins d. Rheinprovinz zu Bonn. 21. Nov. 1904. Autoreferat. Medic. Kl. 1905.

gebaute, vertrugen die Injectionen ohne irgendwelche sichtbare Reaction. Nach kurzer Zeit bereits trat eine Gewöhnung an das Gift ein, so dass ich allmählich bis auf mehr als das Zehnfache der Anfangsdosis gehen konnte. Da es sich bei dem Nebennierengift um ein thierisches Gift handelt, welches freilich im Gegensatz zu anderen Toxinen in seiner chemischen Structur bekannt ist, so bedarf die Frage weiterer Untersuchung, ob es sich bei dieser Gewöhnung um eine active Immunisirung handelt, oder ob hier eine Erscheinung vorliegt, die in Analogie zu der Morphin- und Arsenikgewöhnung zu setzen ist.

Die durch intravenöse Suprareninjectionen erzielten Veränderungen waren im Wesentlichen conform der Behandlungszeit. Ich konnte sowohl Aneurysmabildung, als auch Trübungen der Arterienwandung, atheromatöse Geschwüre in der Aorta, Klappenveränderungen und Kalkablagerungen erzielen. In einem Falle war eine ausserordentliche Herzhypertrophie das hervorstechendste Merkmal. Das Herz war etwa doppelt so gross als normal.

Um diese Wirkung des Adrenalinus resp. Suprareninus zu erklären, wiesen die ersten Autoren auf die blutdrucksteigernde Eigenschaft desselben hin. Allein diese Erklärung ist eine ungenügende. Das Adrenalin entfaltet im Organismus eine so vielgestaltige Wirkung, dass es nicht angängig ist, die Blutdrucksteigerung allein herauszugreifen, um die anatomischen Veränderungen der Arterien zu erklären.

Hierzu kommt, dass die Blutdrucksteigerung, wie Langlois¹⁾ und Battelli²⁾ u. A. nachgewiesen haben, schon nach maximal 3—4 Minuten vorübergeht.

Josué³⁾ spricht sich in einer neueren Publication ebenfalls dahin aus, dass ausser der vermehrten Arterienspannung ein speciell schädigendes Moment da sein müsse, da wiederholte Nicotiningaben, welche gleichfalls eine Blutdrucksteigerung zur Folge hätten, keine Spur von Atheromatose erzeugten. Braun⁴⁾ hat in einer vorläufigen Mittheilung über Versuche berichtet, in denen er Kaninehen eine Combination von Adrenalin + Amylnitrit injicirte. Trotzdem die Blutdrucksteigerung ausblieb, seien arteriosklerotische Veränderungen eingetreten.

Andererseits werden durch die wirksame Substanz der Nebenniere sehr weitgehende Stoffwechselstörungen verursacht. Blum⁵⁾, Zuelzer⁶⁾ und Metzger⁷⁾, Loeper und Crouzon⁸⁾ haben nachge-

1) Langlois, Thèse de la faculté des sciences de Paris. 1897.

2) Battelli, Société de biologie. 27. Dec. 1902.

3) Josué, Pathogénie de l'athérome artériel. Le bulletin méd. 1904. No. 88. S. 956.

4) Braun, Sitzungsbericht der k. k. Gesellschaft der Aerzte zu Wien. Münch. med. Woch. 1905. No. 11.

5) F. Blum, Deutsch. Archiv f. klin. Med. Bd. 71.

6) Zuelzer, Berl. klin. Woch. 2. Dec. 1901.

7) Metzger, Münch. med. Woch. 25. März 1902.

8) Loeper und Crouzon, Arch. d. méd. expér. 1904.

wiesen, dass 20 Minuten nach einer intravenösen Injection von 6 Tropfen Adrenalin 1 : 1000 eine Glykosurie eintritt, die 3,25—4,5 g pro Liter Urin betragen kann. Ed. Aronsohn¹⁾, Richter²⁾, Ellinger und Seelig³⁾ haben die Beziehungen dieser Glykosurie zum Fieber und zu anderen Stoffwechselstörungen genau untersucht und haben interessante Zusammenhänge aufgedeckt.

Während Zuelzer und Metzger die Glykosurie auf eine temporäre Hyperglykämie zurückführen, die ihren Ursprung in einer Steigerung der amylolytischen Thätigkeit der Leber (Zuelzer) findet, sehen Lépine und Boulud⁴⁾ das ursächliche Moment in einer Verminderung der inneren Pankreassecretion.

Gegen diese Annahme sprechen Versuche von D. N. Paton⁵⁾, der Adrenalinglykosurie auch bei Thieren erzeugte, denen das Pankreas entfernt worden war.

Loeper und Crouzon (l. c.) fanden ferner Verminderung der Lipase und Amylase, Verringerung der Zahl der Erythrocyten, Veränderungen an den blutbildenden Organen und Hypertrophie der Nebennieren.

Dem entspricht es, dass pathologische Veränderungen bei langdauernder Adrenalinbehandlung auch ausserhalb des Gefässsystems auftreten können. Das Phänomen der Glykosurie lenkte meine Aufmerksamkeit auf die Leber, und ich fand hier in der That starke Veränderungen.

Zwei Typen lassen sich hier unterscheiden, indem die Veränderungen sowohl vom interstitiellen Bindegewebe als auch vom Parenchym ausgehen können. Nach wenigen Injectionen bereits zeigt das interstitielle Bindegewebe, besonders wenn mit der Suprareninmenge schnell gestiegen wird, Neigung zur Wucherung. Die Leberläppchen treten dadurch deutlicher hervor, ohne dass zunächst das Parenchym selbst geschädigt wird. Nur die Stauungserscheinungen seitens der Vena centralis sind bemerkenswerth (s. Figur 1). Diese Veränderungen, die an eine beginnende Lebercirrhose erinnern, sind bisher nicht genügend gewürdigt worden. v. Rzentkowski (l. c.) beschreibt zwar in seinen Protokollen ähnliche Befunde, zieht aber keinerlei Schlüsse daraus. Noch schwerer als die eben beschriebenen Veränderungen sind die des parenchymatösen Typus.

Ein besonders charakteristischer Fall betrifft ein Kaninchen, das in der Zeit vom Juni bis August 1904 täglich 0,2 Suprareninhydrochlor. 1 : 1000 intravenös injicirt bekam. Die Injectionen wurden stets gut vertragen. Ende August wurden die Injectionen ausgesetzt. Anfang October starb das Thier spontan. Die Section ergab mächtigen Ascites (4—5 Liter Flüssigkeit), Hydrothorax und Hydropericard. Keine besondere Herzhypertrophie, eine verkalkte Stelle in dem Aortenbogen, geringgradiges

1) Ed. Aronsohn, Virchow's Archiv. Bd. 174. 1903.

2) Richter, Berl. klin. Woch. 1903. No. 37.

3) Ellinger u. Seelig, Münch. med. Woch. 1905. No. 11.

4) C. R. de l'Acad. d. Sciences. 12. Jan. 1903.

5) D. N. Paton, Journ. of Physiology. XXXII. 1904.

Aneurysma der Aorta thoracica, starke Milzvergrößerung und auffallend kleine Leber. Die mikroskopische Untersuchung der Leber zeigte an manchen Stellen stärkste Bindegewebswucherung. Das Bindegewebe war in die Leberacini hineingewuchert und hatte kleine Parenchyminseln gebildet. An anderen Stellen dagegen war von Bindegewebe fast nichts zu sehen. Hier beherrschten die parenchymatösen Degenerationen durchaus das Bild (s. Fig. 2). Nur kleine Reste normalen Gewebes waren noch in der Peripherie vorhanden. Die Vena centralis zeigte nur mässige Stauung. Diese parenchymatöse Leberdegeneration ist zu einem Theil sicher Stauungswirkung, andererseits lässt sich der Gedanke doch nicht von der Hand weisen, dass hier noch eine spezifische Schädigung hinzu-

Fig. 1.

Figur 1. Kaninchenleberschnitt (Alkohol, Hämatoxylin-Eosinfärbung). 50fache Vergrößerung. (Photogr. v. Prof. Zettnow). 12 intravenöse Suprarenininjectionen zu 0,2 ccm $\frac{1}{1000}$. Stauungserscheinungen. Interstitielle Bindegewebswucherung. Parenchym zeigt keine stärkeren Veränderungen.

gekommen ist, dass hier eine Giftwirkung vorliegt. Langlois¹⁾ und Battelli²⁾ haben in dieser Hinsicht bemerkenswerthe Versuche angestellt, die zu dem Resultate führten, dass die Leber die Function hat,

1) Langlois, Société de biologie. 29. Mai und 12. Juni 1897.

2) Battelli, Soc. de biolog. 13. Decemb. 1902.

das Adrenalin seiner den Blutdruck erhöhenden Eigenschaft zu berauben.

Andererseits wissen wir von zahlreichen Giften, dass sie im Stande sind, ähnliche Leberdegenerationen zu bewirken, so vom Phosphor, Alkohol, Chloroform, kohlensaurem Ammon, karbaminsaurem Ammon, Toluylendiamin u. a. Auch die klinischen Erfahrungen sprechen dafür, dass zwischen Leber- und Arterienveränderungen ein gewisser ätiologischer Zusammenhang besteht, der wahrscheinlich in einer Noxe zu suchen ist, welche wie das Syphilisvirus und der Alkohol sowohl auf die Leber als auch auf die Arterienwandung spezifisch giftig wirkt. Neuere Untersuchungen haben andererseits auf die Häufigkeit der Arteriosklerose bei Glykosurie aufmerksam gemacht. Leider liegen bisher keine Beobachtungen

Fig. 2.

Figur 2. Kaninchenleberschnitt (Alkohol, Hämatoxylin-Eosinfärbung). 40fache Vergrößerung. (Photogr. von Prof. Zettnow.) 3 Monate hindurch tägl. intravenöse Suprarenininjectionen zu 0,2 ccm $\frac{1}{1000}$. Geringe Stauung. Keine Bindegewebswucherung stärkeren Grades. Nahezu vollständige Degeneration des Leberparenchyms. Nur in den Randbezirken normales Leberparenchym.

darüber vor, ob und eventuell in wie weit Nebennierenveränderungen (abnorme Hypersecretion von Nebennierengift) für die Aetiologie dieser Trias, Arteriosklerose, Glykosurie und Lebereirrhose resp. -Atrophie, beim Menschen in Frage kommen können.

Ebenso wie Leberveränderungen durch Gifte bewirkt werden können, ist dies auch experimentell von den Arterienveränderungen bewiesen worden. Aus den Arbeiten von Gilbert und Lion¹⁾, Crocq²⁾, Thérèse³⁾, Pernice⁴⁾ und Boinet und Romary⁵⁾ geht hervor, dass es durch intravenöse Injection von Bakterien und Toxinen, sowie von Harnsäure, Blei- und Quecksilberverbindungen gelingt, mikroskopische und geringgradige makroskopische Arterienläsionen hervorzurufen, welche unverkennbare Aehnlichkeit mit der Arterienatheromatose aufweisen. Die Wirkung dieser Gifte kann wesentlich gesteigert werden, wenn traumatische Verletzungen der Arterienwandung hinzukommen. In diesen Fällen haben die Autoren ausgedehnte Geschwüre und Kalkablagerungen beobachten können.

Diese Beobachtungen erklären uns die Wirkungsweise des Adrenalins ungezwungen dahin, dass in ihm die Combination der giftigen und der blutdrucksteigernden Gruppe den starken Effect bedingt. Die plötzliche Blutdrucksteigerung setzt kleine mechanische Läsionen der Arterienwandung und nun wirkt das specifische Protoplasmagift destruirend ein.

1) Gilbert u. Lion, Artérites infectieuses (C. R. de la Société de Biolog. 22. Oct. 1889. — G. Lion, Essai sur la nature des endocardites (Thèse de Paris 1890.) — Gilbert u. Lion, Note sur l'athérome expérimental. (Archive de méd. expér. 1904.)

2) Crocq, Contribution à l'étude expériment. Des artérites infectieuses. (Arch. de méd. expér. 1894.)

3) Thérèse, Thèse de Paris 1893.

4) Pernice, Ricerche intorno alla etiologia dell'arterite (Atti del R. Accad. Palermo 1895.)

5) Boinet u. Romary, Recherches expér. sur les aortites (Arch. de méd. exp. 1897.