

## XIII.

# Über die durch Adrenalininjektionen zu erzeugende Aortenverkalkung der Kaninchen.

Von

Dr. Eduard Scheidemandel,

Assistenzarzt am Allgemeinen Krankenhaus Nürnberg (Sektionshaus).

Die stattliche Zahl von Arbeiten, die sich mit der experimentellen Erforschung der Pathogenese und Ätiologie der Arteriosklerose beschäftigt hat, ist vor zwei Jahren durch eine Mitteilung des französischen Forschers Josué<sup>1</sup> bereichert worden, welcher die Angabe machte, daß es ihm gelungen sei, durch eine dauernde Erhöhung des Blutdruckes mittels lang fortgesetzter intravenöser Injektionen von Adrenalin eine künstliche Atheromatose der Aorta bei Kaninchen zu erzeugen.

Soweit sich aus der mir vorliegenden kurzen Originalarbeit des genannten Autors ersehen läßt, bildeten sich bei den Versuchstieren, je nachdem sie kürzere oder längere Zeit in der angegebene Weise behandelt waren, in der Brustaorta oder im oberen Teile der Aorta abdominalis, bald einzelne, bald zahlreichere, kleine, scharf abgesetzte oder unregelmäßige, glänzende und zum Teil durch Beimengung von Blutpigment bräunlich verfärbte Kalkplatten aus, welche eine harte, zerbrechliche Beschaffenheit hatten und zuweilen unter Wirkung des Blutdruckes becherförmig bis zu bohnengroßen Aneurysmen ausgebuchtet waren.

Diese Befunde, die in so vielen Punkten dem bekannten makroskopischen Verhalten der menschlichen Arteriosklerose zu entsprechen schienen, riefen in Hinblick darauf, daß man auch für diese die Erhöhung des Blutdruckes als hervorragenden ätiologischen Faktor angeschuldigt hat, ein berechtigtes Interesse bei den Klinikern und pathologischen Anatomen hervor, so daß zunächst Erb<sup>2</sup> die Experimente von Josué einer Nachprüfung unterzogen hat.

Derselbe stellte auf dem letzten Kongreß für innere Medizin in Leipzig die Aorta eines Kaninchen vor, das zwei Monate hindurch täglich mit einer bis zu 1,0 ccm steigenden Dosis

einer 1<sup>0</sup>/oo Lösung von Adrenalin behandelt worden war; auch er bemerkt, daß es möglich sei, auf diese Weise eine der menschlichen Arteriosklerose sehr ähnliche Aortenerkrankung mit Bildung von multiplen, kleinen Kalkplatten, diffusen Wandverdickungen und starren, weißlich gefärbten linsen- bis bohnen-großen Aneurysmen zu erzeugen.

Über den histologischen Charakter dieser eigenartigen Gefäßveränderungen finden sich jedoch in dem Vortrage von Erb nur unvollständige und kurz gehaltene Bemerkungen vor, aus denen sich ergiebt, daß es sich bei diesen experimentellen Aortenveränderungen im wesentlichen um eine Verkalkung der Media, partielle Verdickungen derselben durch herdförmige, zellige Infiltrate und starke Verdickungen der Intima über den degenerierten Mediateilen in Form einer Wucherung des Endothels und der feineren, elastischen Fasern ohne erkennbare sekundäre Degenerationsprozesse gehandelt hat.

Obwohl Marchand schon in der Diskussion zu dem Erb-schen Vortrage die kurze Bemerkung machte, daß sich die von Josué und Erb erzeugten Aortenerkrankungen in verschiedenen Punkten von den gewöhnlichen Bildern der Arteriosklerose unterscheiden, so daß auch diese bemerkenswerten Versuche uns keine definitive Klärung über das Wesen der Arteriosklerose vermittelt haben, so glaubte ich doch, daß ein weiterer Ausbau speziell der histologischen Seite dieser Aortenerkrankungen manches Interessante bieten würde, so daß ich unter Zugrundelegen eines größeren Materials, als des bisher benützten an die Bearbeitung derselben herangegangen bin.

Bevor ich auf die Resultate dieser Versuche selbst eingehet, will ich die Anordnung derselben kurz skizzieren.

Als Versuchstiere dienten Kaninchen von durchschnittlich 2½ bis 4½ Pfund. Als Injektionsmaterial wurde bei den Versuchen im Anfang Adrenalin-Takamine 1:1000, später auch Epirenan-Beyk 1:1000 und Paraneprin 1:1500 verwandt. Es hat sich jedoch, wie ich gleich an dieser Stelle bemerken möchte, keine wesentliche Abweichung zwischen diesen drei Substanzen weder in der klinischen noch pathologisch-anatomischen Wirkung ergeben. Von sämtlichen Präparaten wurden in die Ohrvenen anfangs 3, nach acht Tagen 6 und später 10 Tropfen in 0,5 ccm physiologischer Kochsalzlösung injiziert. Die Injektion gelingt, wenn man gleichzeitig in der Nähe des Schädelns die Venen komprimiert, leicht. Bei

aseptischer Behandlung treten niemals Entzündungserscheinungen und Schwellungen an den Ohren auf, wie sie in ziemlich hochgradiger Weise von Erb beobachtet worden sind, wohl aber thrombosieren bei längerer Versuchsdauer einige kleinere venöse Gefäßäste, was für die Beurteilung mancher später zu erwähnenden Lungenerkrankungen von Wichtigkeit ist. Bemerkenswert ist, daß besonders im Beginne meiner Versuche, ähnlich wie bei den Experimenten von Josué und Fischer<sup>4</sup> einige Kaninchen, wenn auch nur drei Tropfen Adrenalin injiziert waren, unmittelbar nach der Einspritzung zugrunde gingen, indem sie unruhig wurden, plötzlich aufsprangen und den Kopf gegen den Nacken zogen, wobei sich auch blutiger Schaum aus ihrem Munde entleerte. Anfangs war ich geneigt, die Ursache für diese Erscheinungen in der starken blutdruckerhöhenden Wirkung des Adrenalins und in der Lähmung des Atemzentrums zu suchen; später jedoch, als bei möglichst langsamer und vorsichtiger Injektion die plötzlichen Todesfälle vollständig ausblieben, kam ich zur Überzeugung, daß es sich bei den ersten Versuchen wohl um Luftembolien gehandelt hat. Sehen wir von solchen Zufälligkeiten ab, denen fünf Tiere sofort nach der ersten Injektion erlagen, so gingen mir von den sämtlichen übrigen zwanzig länger behandelten Tieren nur vier spontan unter langsam sich steigernden Erscheinungen von seiten der Respirationsorgane, denen bei der Sektion regelmäßig akute, bronchopneumonische Prozesse zugrunde lagen, ein. Im übrigen wurden die Injektionen von den Tieren durchwegs gut vertragen und dieselben nach verschiedenen Zeiträumen nach 2 bis 110 Tagen getötet.

In technischer Beziehung bemerke ich, daß die einzelnen Organe der getöteten Tiere, wie üblich, in Formalin resp. Formol-Müller fixiert, in Alkohol gehärtet und in Paraffin eingebettet wurden, während als Färbungsflüssigkeiten Hämatoxylin-Eosin, die van Giesonsche Lösung, die Sudan-Fettfärbung und die Weigertsche Farbflüssigkeit zur Darstellung der elastischen Fasern in Verwendung kam; waren die Aortensysteme stärker verkalkt, so wurde eine 6% wässrige Salpetersäurelösung zur Entkalkung benutzt und mit Hilfe des Gefrier-Mikrotoms das Aortenstück zerlegt.

Kehren wir nach diesen kurzen Vorbemerkungen über die technische Bearbeitung des Materials wieder zu unserem Hauptthema zurück, so möchte ich, um eine geschlossene Darstellung desselben ermöglichen zu können, noch in Kürze die Mitteilung über einige sonstige nach den Adrenalininjektionen beobachtete Organveränderungen vorausschicken, da dieselben für die Vervollständigung des pathologisch-anatomischen Sektionsbefundes doch von einem gewissen Interesse sind.

In dieser Hinsicht habe ich zunächst in Bestätigung der Angaben von Josué hervorzuheben, daß bei den meisten

Tieren, gleichgültig, ob ihre Aortenveränderungen geringfügig waren oder einen stärkeren Grad erreicht hatten, eine Vergrößerung des Herzens angetroffen wurde, die im wesentlichen durch eine Hypertrophie des linken, daneben auch durch eine Erweiterung des rechten Ventrikels hervorgerufen war.

An zweiter Stelle sind vor allem die Veränderungen in den Lungen interessant, die von den bisherigen Experimentatoren wohl infolge eines zu kleinen Versuchsmaterials noch nirgends beschrieben worden sind. Hier wären besonders die mit ziemlicher Regelmäßigkeit bei fast allen Tieren vorhandenen keilförmigen und oft den größten Teil eines Lappens einnehmenden, braunroten, hämorrhagischen Infarcte zu erwähnen, die offenbar auf die Verschleppung von Gerinnungsmaterial aus den vielfach thrombosierten Ohrvenen zurückzuführen sind.

Neben diesen Infarcten fanden sich in einigen Fällen auch zum Teil recht weit vorgeschrittene endarteriitische Prozesse in den Pulmonalarterienästen vor, die das Maß der schon in normalen Kaninchenlungen vorkommenden Intimaverdickungen (Jores) ganz erheblich übertrafen, so daß es sich hier um eine pathologische Veränderung gehandelt haben muß; auf welche Ursachen diese Endarteritiden zurückzuführen sind, ließ sich nicht entscheiden, doch glaube ich, daß in unseren mit Lungeninfarcten verbundenen Fällen die Möglichkeit einer von den verstopften Lungenarterienästen ausgegangenen und in die offenen Gefäßbezirke fortgeleiteten Endarteritis nicht ausgeschlossen ist. Als weitere interessante und in meinen Versuchsserien nur einmal beobachtete Veränderung habe ich noch zu erwähnen, daß bei einem schon seit einem Jahr aus anderweitigen Gründen nephrektomierten und neuerdings auf 32 Tage mit Adrenalin behandeltem Kaninchen neben der ungewöhnlich hochgradigen Verkalkung der Aorta auch eine umfangreiche, ringförmige Mediaverkalkung in den Ästen der Pulmonalarterie nachzuweisen war. Ob für diese ungewöhnlich starken Verkalkungsvorgänge, die sich auch in der restierenden Niere fanden, die gleichzeitige Nephrektomie anzuschuldigen war, läßt sich schwer entscheiden.

Was die Leber betrifft, so wies dieselbe in den meisten Fällen nur einen starken Blutreichtum auf, während cirrhotische

Veränderungen, wie sie Rzentkowski<sup>3</sup> bei einer Versuchszahl von vier Tieren zweimal bemerkt haben will, mir nicht begegnet sind. Zwar gingen die Lymphocytenanhäufungen in den Pfortadergefäßscheiden mitunter über das Maß des Gewöhnlichen hinaus, doch muß ich betonen, daß sich diese Veränderungen selbst im Falle einer stärkeren Expansion sehr erheblich von den Bildern der üblichen Lebercirrhose unterscheiden, so daß ich das Vorkommen derselben bei der chronischen Adrenalinvergiftung bestreiten muß. Immerhin gebe ich zu, daß die Oberfläche der Leber manchmal eine körnige Beschaffenheit besitzt, ohne daß aber auch diesen Veränderungen eine Cirrhose des Lebergewebes zu Grunde liegt. Dagegen traf ich in solchen Lebern mikroskopisch in einem dieser Fälle in dem im übrigen vollständig normalen Lebergewebe eigenartige, im allgemeinen runde und scharf abgesetzte kernlose, inselförmige Bezirke vor, deren histologisches Aussehen sich bei ihren stark aufgequollenen und schollig versinterten Zellkomplexen am besten mit den bekannten Bildern einer circumscripten Amyloidentartung der Leber vergleichen ließ, obwohl die Färbung auf Amyloid ein negatives Resultat ergab. Bemerkenswert ist, daß in diesen inselartigen Nekrosebezirken, gegen welche sich die anstoßenden Leberzellbalken meistens in haarscharfer Linie begrenzten, bei der Weigertschen Fibrin-Färbung ein zierliches Fibrinnetz zwischen den hyalinen und öfters knorrig verschmolzenen Leberzellbalken nachzuweisen war, während in einem anderen Falle die im übrigen ähnlich beschaffenen Nekroseherde einen mehr oder weniger hämorrhagischen Charakter besaßen. Die weitere Durchsicht der Präparate ergab, daß es an manchen dieser Stellen in den abgestorbenen Zellen überdies zu einer anfangs dem radienförmigen Verlauf der Leberzellbalken entsprechenden, später mehr unregelmäßigen, klumpigen Kalkablagerung gekommen war. Die Ursache dieser Nekrosen resp. fleckigen Hämorragien glaube ich nach den histologischen Bildern in Gefäßverschlüssen, und zwar durch arterielle Embolie aus den in beiden Fällen gleichzeitig vorhandenen Lungeninfarcten suchen zu dürfen, in gleicher Weise wie der von mir in einem anderen Falle gefundene ausgedehnte hämorrhagische Darminfarct vermutlich auf embolische Vorgänge

zurückzuführen ist. Ob der von Erb gefundene apoplektische Herd im Gehirn eines Versuchstieres gleichfalls auf embolischen Wege entstanden ist, geht aus seiner Mitteilung nicht hervor.

In den übrigen Organen, wie Milz, Nieren, Nebennieren und Lymphdrüsen traf ich, soweit meine Untersuchungen ein Urteil gestatten, keine auffällige pathologische Veränderungen an.

Nach Darlegung dieser verschiedenen Organveränderungen, die nur zur kurzen Vervollständigung des Sektionsbefundes bei den mit Adrenalin vergifteten Kaninchen dienen mögen, wollen wir nun zu unserem eigentlichen Thema, den Veränderungen in der Aorta übergehen.

Hier habe ich zu bemerken, daß ich im Gegensatz zu Rzentkowski, der bereits nach drei Injektionen von je drei Tropfen Adrenalin eine Veränderung der Aorteninnenfläche gefunden haben will, die ersten makroskopisch sichtbaren Abweichungen in Gestalt von zwei stecknadelkopfgroßen, runden und weiß gekörnten Stellen erst bei einem Kaninchen angetroffen habe, das in elf Tagen sieben Injektionen erhalten hatte.

Dagegen fielen bei einem anderen Tiere, das in vierzehn Tagen achtmal injiziert worden war, schon bei der Herausnahme der Aorta an der Außenseite derselben mehrfache halbkugelige Ausbuchtungen auf, denen an der eröffneten Aorta vielfache kahnförmig eingezogene Partien, kreisrunde und napfförmige Einsenkungen von Schrotkorngröße oder linsen- bis bohnengroße, kalkig inkrustierte Aneurysmen mit wallartig erhabenen Rändern entsprachen. Neben diesen Ausbuchtungen, die gewöhnlich nahezu durchsichtig und auf ihrem Grunde meistenteils durch längs- und quer verlaufende, kleine Vorsprünge gitter- oder fächerförmig gestaltet waren, fanden sich wiederum, wie in dem ersten Falle, mehrfache zarte, weiße, stippchenförmige Verfärbungen oder band- resp. strichförmige, leicht vorspringende Wandverdickungen vor, die eine teils glatte, teils gekörnte Oberfläche besaßen. Dabei zeichneten sich sowohl die erhabenen wie die eingesunkenen Partien durch ihre eigenartige, opake, mattweiße Farbe gegenüber der normalen Intimaumgebung aus und fühlten sich auch weit härter und rauer als dieselbe an. Trotz dieser starken Deformierungen habe ich

aber thrombotische Auflagerungen auf der Aorteninnenfläche nie gesehen und waren nur in einem Falle die aneurysmatischen Erweiterungen bräunlich pigmentiert.

Die Intensität der geschilderten Veränderungen ist nun, wie ich im Gegensatz zu Josué betonen möchte, bei den einzelnen Versuchstieren sehr verschieden und der Behandlungsdauer nicht proportional. Während einzelne Aorten nach verhältnismäßig wenig Injektionen von Adrenalin bereits eine ausgiebige Verkalkung ihrer Wandung und eine ausgedehnte Bildung von kleinen multiplen Aneurysmen zeigten, wiesen andere Tiere, obwohl sie das drei- bis vierfache an Injektionen erhalten hatten, selbst nach einer Behandlungsdauer von fünfzehn Wochen oft nur einige, kaum sichtbare Körnelungen an der Aorteninnenfläche auf. War es zu einer stärkeren Verkalkung der Aortenwand gekommen — und eine solche haben wir in extremen Grade nur bei einem gleichzeitig nephrektomierten Tier nach fünfwöchentlicher Adrenalininjektion gesehen — so wies schon die Außenseite der verkalkten Aorta ein eigenartiges Verhalten auf, indem dieselbe im Falle des Bestehens von gleichzeitigen, stärkeren Aneurysmabildungen in ein rigides, ganz unregelmäßig ausgebuchtetes und manchmal geradezu rosenkranzförmig gestaltetes Rohr verwandelt war, welches sich am besten mit den bekannten Bildern einer stark verkalkten, gänsetracheenartigen Femoralarterie des Menschen vergleichen läßt. Wenn auch solche hochgradige Veränderungen erwähntermaßen sehr selten waren, so fanden sich die geringeren Grade derselben doch häufiger vor, so daß die Aorta dann bei der Eröffnung knirschte und ihr Lumen klaffte.

Die gleiche Verschiedenheit, der wir im Grade der Aortenerkrankung begegnen, treffen wir auch bezüglich des Sitzes und der Verteilung der geschilderten Veränderungen vor.

Hier sei zunächst erwähnt, daß mit Ausnahme der scheinbar bevorzugten Gegend über der rechten Aortenklappe, wo sich die kleineren, stippchenförmigen, weißen Punkte in der Intima noch am ehesten einzustellen pflegten und dem etwas häufigeren Vorkommen der aneurysmatischen Vertiefungen an der vorderen Seite der Aorta thoracica keine besondere Prädisposition der einzelnen Aortenbezirke für den Erkrankungs-

prozeß vorhanden war und daß speziell die bei der menschlichen Arteriosklerose bevorzugten Abschnitte des Aortensystems, wie das Gebiet des Aortenbogens und die Abgangsstellen der größeren und kleineren Seitenäste in keiner irgendwie ersichtlichen Weise bei der Adrenalinvergiftung bevorzugt waren. Im Gegensatz zur menschlichen Arteriosklerose, welche auch häufiger auf die Aorta abdominalis und die Arteriae iliacaें übergreift, hören die Aortenveränderungen bei der Adrenalinvergiftung auch meistenteils an der Durchtrittsstelle der Aorta durch das Zwerchfell wieder auf, so daß die Bauchaorta nebst den Art. iliacaें selbst im Falle einer ausgedehnten Verkalkung der übrigen Aorta, abgesehen von ganz geringen napfförmigen Vertiefungen, in der Regel eine ganz normale Beschaffenheit der Oberfläche besitzt.

Den kleineren Gefäßen habe ich zwar weniger Aufmerksamkeit in bezug auf deren makroskopisches Verhalten geschenkt, doch ist mir in den meisten Fällen an den Mesenterialgefäßen und den abdominalen Seitenästen der Aorta, speziell den Nierenarterien, im Einklang mit Erb ein stärkeres Klapfen derselben bei dicker Wandung aufgefallen. Verkalkungsprozesse derselben sowie der Coronargefäße habe ich nicht gesehen.

Hiermit wäre wohl das Wichtigste erschöpft, was ich zur Charakterisierung der makroskopischen Eigentümlichkeiten der Aortenerkrankung bei der Adrenalinvergiftung zu erwähnen hätte, so daß wir in dem folgenden Abschnitt zu den histologischen Befunden derselben übergehen können. In dieser Hinsicht sei zunächst hervorgehoben, daß die ersten mikroskopischen Veränderungen schon zu einer Zeit, wo wir mit bloßem Auge noch keine krankhaften Veränderungen an der Innenfläche der Aorta sehen können, ihren Anfang nehmen, und zwar derart, daß es an einer kleinen Strecke zu einer Dehnung der elastischen Mediafasern kommt, so daß dieselben im gehärteten Schnitte aus ihrem üblichen halskrausenförmigen Verlaufe bald scharf, bald mehr allmählich in vollkommen gerade gestreckte Linien übergehen. Gleichzeitig mit diesen Veränderungen, welche sich zunächst nur auf die oberflächlichsten elastischen Faserschichten erstrecken, tritt eine leichte

Vertiefung der Aorteninnenfläche auf, so daß dieselbe im Bereich der gestreckt verlaufenden elastischen Fasern, an denen überdies zuweilen schon in Weigert-Präparaten eine leichte Abblässung und Körnchenbildung zu erkennen ist, ganz flach vertieft und muldenförmig eingesunken ist.

Bei einer weiteren Steigerung dieser Wandveränderungen sehen wir, wie zunehmend immer größere Strecken der Aortenwandung ausgebuchtet werden, wobei im Bereich dieser Stellen wiederum die so charakteristische, aber jetzt in erheblichem Grade zugenommene Streckung der elastischen Fasern mit ihrer immer deutlicher werdenden bogenförmigen Verdrängung nach außen zu bemerken ist. In diesem Stadium treten außer der bereits erwähnten tinktoriellen Abblässung und dem körnchenförmigen Zerfall der elastischen Fasern auch noch sonstige Veränderungen an denselben auf, die ich mir auf Grund der histologischen Bilder nicht anders als im Leben entstandene Zerreißungen derselben deuten kann. Für diese Ansicht, welche auch jüngst von Fischer<sup>4</sup> vertreten wurde, scheint mir vor allem die Beobachtung zu sprechen, daß man in unmittelbarer Nähe solcher Zerreißungsstellen, wenn auch selten, ausgesprochene Fremdkörperriesenzellen finden kann, so daß ich unter Ablehnung einer postmortalen oder artifiziellen Entstehung dieser Discisionen, die sich bald in der Mitte der Vertiefung, bald am Rande derselben finden, behaupten möchte, daß diese Zerreißungsvorgänge an den elastischen Fasern tatsächlich als im Leben entstandene Veränderungen aufzufassen sind, wobei man für den Eintritt derselben, abgesehen von der zunehmenden mechanischen Spannungszunahme der elastischen Fasern auch das bereits berührte Vorkommen von Degenerationsprozessen an denselben (körnige Entartung, mangelhafte Färbbarkeit) beschuldigen kann.

Bemerkenswert ist, daß mir in manchen Präparaten außer den bisher geschilderten Veränderungen auch ein eigenartiges, ganz unregelmäßiges Auseinanderweichen und eine korbgeflechtartige Auffaserung der elastischen Faserringe im Bereich dieser eingesunkenen Wandpartien aufgefallen ist, die bald nur in der oberen Hälfte der Media, bald in der ganzen Breite der Vertiefung zu bemerken war. Da die anstoßenden, gesunden,

elastischen Fasernetze meistenteils an solchen Stellen eine sehr starke Schlägelung erkennen ließen, die auf einen stark gesteigerten Kontraktionszustand derselben hinzudeuten scheint, so möchte ich vermuten, daß dieses eigenartige, uns im fixierten Präparate entgegentretende Auseinanderweichen der elastischen Fasern vorwiegend als Effekt einer stark gesteigerten letzten Kontraktion der anstoßenden elastischen Fasern aufzufassen ist, wobei das Vorkommen der erwähnten Discisionen vielleicht noch eine weitere Steigerung im Auseinanderweichen der elastischen Fasern begünstigt hat. In Weigertschen Präparaten, die gleichzeitig der Alaunkarminfärbung unterzogen wurden, läßt sich weiterhin feststellen, daß auch die zwischen den elastischen Fasern gelegenen muskulösen Elemente, welche, wie ich im Gegensatz zu Fischer hervorheben möchte, in den Anfangsstadien der elastischen Faserspannung noch keine Abweichung vom normalen Zustand zu zeigen brauchen, einer zunehmenden Degeneration verfallen, indem dieselben tinktoriell verblassen und vacuolär entarten. Immerhin sei doch betont, daß diese Veränderungen an den Muskelzellen keineswegs der Spannungsintensität der elastischen Fasern parallel verlaufen, so daß außer den Druckwirkungen von seiten der bogenförmig nach außen auseinander gedrängten elastischen Fasern vielleicht auch noch andere uns unbekannte (direkt toxische?) Momente für den bald frühzeitigen, bald verzögerten Untergang der Muskelemente zu beschuldigen sind. Ich weise darauf hin, daß auch Mönckeberg<sup>5</sup> ein ähnliches Verhalten bei seinen Untersuchungen über die Mediaverkalkung der peripherischen menschlichen Arterien gesehen hat.

In dem folgenden Stadium, welches wir als dasjenige der Verkalkung bezeichnen wollen, sehen wir, wie zunächst zwischen den elastischen Fasern eine krümelige und sich in Hämatoxylin-Eosin-Präparaten bläulich färbende Masse abgelagert wird, in der die Kerne der Muskelfasern vorläufig noch zu erkennen sind. Mit zunehmender Verdichtung dieser blauen Niederschläge, die sich nach dem Ausfall der chemischen Prüfung als kohlensaurer Kalk erweisen, sieht man, wie dieselben immer mehr und mehr zu streifenförmigen und unregelmäßig klumpigen Bändern konfluieren, die in paralleler

Schichtung zwischen den elastischen Faserzügen angeordnet sind. Wenn man Schnitte aus solchen Stadien einer gleichzeitigen elastischen Faserfärbung nach Weigert unterwirft, so läßt sich konstatieren, daß die elastischen Lamellen im Bereiche der Verkalkungszonen im Vergleiche zu denen der Umgebung, abgesehen von ihrer schon erwähnten Streckung, mehr oder weniger verschmälert und anscheinend auch noch sonst im Sinne einer Abnahme ihrer tinctoriellen Eigenschaften verändert sind. Ob sich auch sonst noch Anomalien an denselben finden, wie wir sie an früherer Stelle schon hervorgehoben, und ob dieselben eine weitere Steigerung erfahren haben, das läßt sich in diesen Stadien bei ihrer innigen Umhüllung durch die kalkigen Massen schwer entscheiden; doch sei erwähnt, daß mir vor allem die Sudanfärbung auf Verfettung kein positives Resultat ergeben hat und daß ich mich von einer Verkalkung der elastischen Fasern selbst, wenigstens im Anfangsstadium des Prozesses, im Gegensatz zu Marchand (sub. 2) nicht überzeugen konnte.

Im vorgesetztenen Stadium der Kalkablagerung bilden sich dann schließlich ganz gleichmäßig dunkelblau gefärbte Spangen oder Reifen aus, in denen, abgesehen von einzelnen durchscheinenden Stücken der elastischen Fasern, schließlich so gut wie gar nichts mehr von den Bestandteilen der Gefäßwand nachzuweisen ist.

Wenn wir noch einige Bemerkungen bezüglich der Lage und Begrenzung dieser verkalkten Mediapartien anfügen wollen, so sei zunächst darauf hingewiesen, daß die Verkalkungsvorgänge mit Vorliebe von den mittleren Schichten der Media ihren Ausgang nehmen, so daß in der Regel zwischen der verkalkten Zone und der Elastica interna des Gefäßes noch eine mehr oder weniger breite Schicht von stark gestreckt verlaufenden elastischen Fasern ohne oder mit erst beginnender Kalkablagerung übrig bleibt. Nur in einem Falle, wo sich schon makroskopisch die Erscheinungen von streifigen und beutförmig erhabenen Wandverdickungen wie bei der menschlichen Arteriosklerose zeigten, traten verschiedene kleinere Kalkherde auch bis fast an die Elastica interna heran, doch wurde auch in diesem Falle diese Grenze niemals überschritten,

so daß aus diesem regelmäßigen Verschontbleiben der innersten Gefäßabschnitte und der Integrität des endothelialen Überzuges das vollständige Fehlen von thrombotischen Auflagerungen auf die Gefäßwand zu erklären ist.

Entzündliche Veränderungen habe ich im Gegensatz zu Erb und Fischer, der geradezu von mesarteriitischen Entzündungsherden spricht, nie gesehen; nach meinen Beobachtungen kann ich also das Fehlen derselben wohl als die Regel betrachten. Lediglich in einem Falle, welcher ein Kaninchen betraf, das im Verlaufe von sechs Wochen zwanzig Injektionen erhalten hatte, fanden sich im Bereiche einer sattelförmigen aneurysmatischen Ausbuchtung zwischen den stark aufgelockerten und an manchen Stellen zu kleineren Bruchstücken zerfallenen und abgebläßten, elastischen Fasern ziemlich ausgedehnte Ansammlungen von kleineren oder größeren, runden oder spindelförmigen, zelligen Elementen vor, wobei es auch an mehreren Stellen zur Bildung von ausgesprochenen Fremdkörperriesenzellen gekommen war.

Von sonstigen Veränderungen, die ein regeres Interesse bieten, habe ich gleich Erb hervorzuheben, daß schon im Beginne der Dehnung der elastischen Fasern, noch deutlicher aber bei zunehmender Verkalkung, an den betreffenden Stellen eine mehr oder weniger erhebliche Verschmälerung der Media zu bemerken ist. Mönckeberg, der die analoge Beobachtung bei der Verkalkung der menschlichen Extremitätenarterien machte, ist der Ansicht, daß diese scheinbare Reduktion der Mediabreite dadurch zustande kommt, daß die Verkalkung an degenerierten, also nicht mehr kontraktionsfähigen und erschlafften Muskelfasern vor sich gehe.

In analoger Weise dürften auf Grund des histologischen Befundes auch die an früherer Stelle schon erwähnten gitterförmigen Leisten und Erhabenheiten, wie man sie so häufig schon makroskopisch auf dem Grunde der Ausbuchtungen sieht und wie man sie in ähnlicher Weise auch bekanntlich bei der Mediaverkalkung der menschlichen Extremitätenarterien findet, durch eine unregelmäßige Verteilung der Verkalkungszonen zu erklären sein, derart, daß die eingesunkenen Partien als die verkalkten, und die prominierenden Leisten als die von der Verkalkung frei gebliebenen Wandabschnitte aufzufassen sind.

Im Gegensatz zu diesen eingreifenden Veränderungen, durch welche allein und in hervorragendem Maße die Media betroffen wird, sind diejenigen in der Intima und der Adventitia nur gering. Während an der letzteren, abgesehen von spärlichen perivasculären Infiltraten, überhaupt so gut wie gar nichts Abweichendes zu bemerken ist, läßt sich gelegentlich an der Intima, und zwar im Bereiche der etwas größeren und tieferen aneurysmatischen Ausbuchtungen eine Verdickung derselben konstatieren, die auf den ersten Blick vielleicht im Sinne von Thoma als eine kompensatorische Erscheinung imponieren könnte; doch spricht dagegen, daß man sie in vielen Fällen, selbst bei ganz hochgradigen Ausbuchtungen, vermissen kann, und auf der anderen Seite möchte ich bemerken, daß diese Intimaverdickungen, die wir in ähnlicher Weise auch bei der Mediaverkalkung der menschlichen Extremitätenarterien finden, im Gegensatz zu den echten arteriosklerotischen durch den völligen Mangel an degenerativen Veränderungen ausgezeichnet sind.

Außer den bisher besprochenen Veränderungen, welche für die durch Adrenalinvergiftung hervorgerufene Aortenerkrankung charakteristisch sind und welche sich bei allen Aorten, abgesehen von graduellen Differenzen, in der gleichen Weise finden, sind mir in zwei Fällen von den bisher beschriebenen Veränderungen abweichende Befunde aufgefallen, die ich noch kurz erwähnen will. In diesen beiden Fällen handelt es sich um Tiere, die im Gegensatz zu den anderen kräftiger und auch älter waren und von denen das eine  $14\frac{1}{2}$ , das andere  $7\frac{1}{2}$  Wochen mit täglichen Einspritzungen mit der angegebenen Adrenalinlösung behandelt war. Die Aorten dieser beiden Tiere boten schon makroskopisch bei der Sektion ein wesentlich anderes Verhalten als das beschriebene dar, und zwar fiel an ihnen als wesentliche Veränderung eine ziemlich gleichmäßige Verdickung der Aortenwandung auf, die sich über die gesamte Länge des Aortenrohrs erstreckte, während sonst nicht die geringste Abweichung und insbesondere keine Verkalkung, Aneurysmabildung usw. makroskopisch, wie an den vorigen Tieren, nachzuweisen war; vielmehr war die Intima dieser beiden Aorten völlig glatt. Auch mikroskopisch ließ sich

konstatieren, daß in diesen beiden Fällen jede Spur von Kalkablagerung in der Aortenwandung fehlte. Dahingegen fand sich in den beiden Fällen eine schwielige Bindegewebsentwicklung in der Media vor, in deren Bereiche sich an Stelle der spezifischen Mediaelemente ein auffallend kernarmes, schwach fibrilläres oder wie hyalin aussehendes Bindegewebe fand. Diese bindegewebigen Partien waren nun entweder mehr umschrieben und stellten dann kleine, meistens in den oberflächlichen Schichten der Gefäßwand gelegene, fleckige Verdichtungszonen dar oder waren mehr in diffuser Weise ausgebreitet, so daß sich dann besonders deutlich in den van Giesonschen Präparaten eine reichliche Durchflechtung der gelblich abgetönten Muscularis von dem rot gefärbten fibrillären Bindegewebe konstatieren ließ. An manchen Stellen war dieser bindegewebige Ersatz der Media auch so erheblich vorgeschritten, daß dieselbe hier auf einige wenige, der Adventitia begrenzte Muskellagen eingeschmolzen war. Bei dieser Gelegenheit möchte ich bemerken, daß mir in einem dieser Fälle auch in der so veränderten Gefäßwand an einigen Stellen eigenartige, knorpelzellenähnliche Herde aufgefallen sind, die ohne irgendwelche Abkapselung unvermittelt in der Media lagen. Wie diese eigenartigen Herde, die außer Erb auch Gilbert und Lion<sup>6</sup> bei ihren experimentell erzeugten Atheromatosen nach intravenösen Bakterieninjektionen gefunden haben, zu erklären sind, läßt sich schwer entscheiden, doch wurde mir von Jores, der die Liebenswürdigkeit besaß, die eigenartigen Stellen anzusehen, mitgeteilt, daß diese knorpelzellenähnlichen Komplexe wohl als quergetroffene und degenerierte Muskelfasern aufzufassen sind.

Wenn wir von diesem eigenartigen, aber nebensächlichen Befunde Abstand nehmen, so haben wir uns die weitere Frage vorzulegen, warum in diesen beiden Fällen ein so erhebliches Abweichen von den Befunden, die wir sonst erhoben haben, eingetreten ist. Der Umstand, daß das eine von den Tieren, bei welchem auch schon makroskopisch die stärkste diffuse Verdickung der Aorta angetroffen wurde, auch dasjenige gewesen ist, welches am längsten, nämlich 14½ Wochen unter der dauernden Wirkung der Adrenalininjektionen gestanden hatte, läßt daran denken, daß diese bindegewebigen Substitutionsvorgänge

in der Media vielleicht als Abschluß des gesamten Erkrankungsprozesses aufzufassen wären, wobei man sich dann vorzustellen hat, daß nach erfolgter Resorption des Kalkes eine bindegewebige Ausheilung der entarteten Partien eingetreten wäre. Hiergegen spricht jedoch, daß es sich erstens in den beiden anderen Fällen um Tiere gehandelt hat, bei denen die Dauer des Versuches den Zeitraum von fünf Wochen nicht überschritten hatte, und zweitens wären diese bindegewebigen Schwielen auch nur dann in dem gedachten Sinne zu erklären, wenn sich konstatieren ließe, daß es in den Spätstadien der Verkalkung auch zu deutlichen Resorptionsvorgängen und als Einleitung einer schwieligen Verheilung zur Bildung eines Granulationsgewebes käme. Da wir ein solches, im Gegensatz zu Erb und Fischer, aber stets vermißt haben — nur in einem Falle fanden sich ganz geringe zellige Infiltrate zwischen den degenerierten elastischen Faserstrecken vor —, so wäre es zur Entscheidung der oben aufgeworfenen Frage nötig, daß man noch eine größere Reihe von Tieren aus den späteren Vergiftungswochen bezüglich des Vorkommens eventueller reaktiver entzündlicher Prozesse an den Entartungsherden untersuchen würde.

Fassen wir die wichtigsten Ergebnisse unserer Beobachtungen kurz zusammen, so geht aus denselben hervor, daß bei der Mehrzahl der Kaninchen nach länger fortgesetzten intravenösen Adrenalininjektionen auffallende Veränderungen in der Aorta entstehen, die sich in leichten Fällen als streifige oder beutförmige weiße und kreidig aussehende Verdickungen der Innenfläche präsentieren, während es in vorgesetzten Fällen unter gleichzeitiger zunehmender Verkalkung daneben auch zu schüsselförmigen Einsenkungen und multiplen aneurysmatischen Erweiterungen der Aortenwandung kommt, so daß die Aorten dann das Aussehen starrer Röhren erhalten, an denen bei Vorhandensein von mehrfachen kleineren Aneurysmen in extremen Fällen geradezu eine perlenschnurartige Gliederung zu bemerken ist. Als Substrat für diese makroskopischen Veränderungen haben wir gefunden, daß in den Anfangsstadien der Erkrankung an umgrenzten Stellen ganz eigenartige Veränderungen der elastischen Mediafasern entstehen, die zunächst in einer starken Streckung und dann als weitere Folge der mechanischen Spannung

in körnigen Zerfallserscheinungen und ausgesprochenen Zerreißungen derselben ihren Ausdruck finden. Hand in Hand mit diesen Veränderungen treten auch verschiedenartige Degenerationsvorgänge an den Muskelementen auf, die zu einem Untergang derselben führen. In diesen Partien kommt es dann zu einer zarten und sich anfangs noch an die zwischen den elastischen Fasern gelegenen Spalten haltenden, späterhin so diffusen und intensiven Kalkablagerung, daß das Gefäßrohr im Bereich dieser Stellen geradezu in eine starre Kalklamelle umgewandelt wird. Wenn Fischer bezüglich der ersten Stadien des Erkrankungsprozesses behauptet, daß der Dehnung der elastischen Fasern eine primäre Nekrose an den betreffenden interelastischen Muskelementen vorauszugehen pflege, so bin ich vielmehr nach meinen Beobachtungen geneigt, die Dehnung und Streckung der elastischen Fasern als den primären und die Degeneration der Muskulatur zwischen den gestreckten und aneinandergerückten elastischen Zügen als den sekundären Vorgang zu betrachten. Es kommen Bilder, die mich zu dieser Ansicht führen, zwar selten zu Gesicht, doch sah ich unzweifelhaft in Weigert-Präparaten mit folgender Alaumkarminfärbung Stellen, wo bei bereits beginnender Streckung der elastischen Fasern die zwischen denselben gelegenen Muskelemente noch deutlich färbbar und völlig unverändert waren.

Als ätiologischen Faktor für die geschilderte Aortenerkrankung glaube ich die durch die Einwirkung des Adrenalin hervorgerufene hohe Blutdrucksteigerung im Aortensystem verantwortlich machen zu dürfen, da es nach pharmakologisch-experimentellen Untersuchungen bekannt ist, daß der Nebennierenextrakt durch Kontraktion der kleinen Arterien der Peripherie und der Mesenterialgefäße eine derartig starke Blutdruckerhöhung im arteriellen Kreislauf erzeugt, daß es z. B. schon nach einer Injektion von 0,1 ccm einer Lösung von 1:1000 zu einer Druckerhöhung um 95 mm, beim Kaninchen in diesem Fall von 85 Hgm zu 180 Hgm kommt. Wenn auch diese Drucksteigerung eine vorübergehende ist, so ist dieselbe doch so enorm, daß durch eine immer wiederkehrende derartige Erhöhung des Drucks eine starke mechanische Schädigung der elastischen Fasern der Gefäßwand hervorgerufen wird; es kommt infolge-

dessen sehr bald zu einer Überschreitung der Elastizitätsgrenze an einzelnen Stellen der Aorta, die, mit der Dehnung und Streckung der elastischen Fasern beginnend, zu ausgedehnten Zerreißungen derselben führen kann, und die weitere Folge ist dann die, daß es an diesen in ihrer Widerstandsfähigkeit geschwächten Bezirken der Aortenwandung zur Aneurysmabildung kommt.

Der Umstand, daß diese Veränderungen aber nicht an allen Stellen der Aorta in gleicher Weise aufzutreten pflegen und daß einige Tiere nach langer Behandlungsdauer kaum sichtbare, andere schon nach wenigen Injektionen vorgeschrittene Erkrankungsprozesse aufweisen, spricht dafür, daß neben lokalen Verhältnissen in der Gefäßwand auch vielleicht noch individuelle Verschiedenheiten für die Entstehung dieser Veränderungen in Betracht zu ziehen sind. Die Annahme, daß vielleicht ältere Tiere wegen geringer Elastizität ihres Gefäßsystems viel früher und stärker erkranken könnten, vermag ich nicht zu stützen, da meine Versuche zum größten Teil an jüngeren Tieren angestellt wurden. Auffallend ist, daß bei einem alten Kaninchen, das seit einem Jahr einseitig nephrektomiert geworden war, nach fünf Wochen so hochgradige Veränderungen vorhanden waren, wie ich sie in der gleichen Zeit bei jüngeren Tieren nie gesehen habe. Dieser Fall und die oben berührten Möglichkeiten irgendwelcher lokaler und allgemein individueller Verschiedenheiten bezüglich des Sitzes, der Ausdehnung und Schwere der Gefäßerkrankung scheinen doch darauf hinzuweisen, daß außer der Blutdruckerhöhung auch noch andere konkurrierende Schädlichkeiten bei der Entstehung dieser Gefäßveränderungen eine Rolle spielen. So glaubt z. B. Fischer auch der mit den Adrenalininjektionen einhergehenden Stoffwechselerkrankung, die sich in Glykosurie und kachektischem Verfall der Versuchstiere dokumentiert, einen großen Einfluß auf die Gefäßerkrankung einräumen zu müssen. Ich gebe diese Möglichkeit als solche zu, muß aber doch bemerken, daß mir ein so rapides Abmagern der Tiere, wie es Fischer sah, nicht aufgefallen ist. Einzelne Tiere magerten allerdings langsam ab, eine Reihe von anderen Tieren wies jedoch am Ende der Behandlung keine Gewichtsabnahme auf. Im übrigen pflegt

die Glykosurie — es handelt sich um die Ausscheidung von Glykose (Lewin, Fortschr. d. Med. 1905, Nr. 4) — schon drei Stunden nach der Injektion wieder verschwunden zu sein, so daß jedenfalls keine besonders schwere Stoffwechselkrankung bei den Versuchstieren vorzuliegen scheint. Hierüber sowie besonders über die Frage, ob auch direkt toxische Wirkungen dem Adrenalin zukommen, haben aber erst weitere Untersuchungen zu entscheiden.

Wenn wir uns nach Abschluß der makroskopischen und histologischen Beschreibung der Aortenveränderungen bei der Adrenalinvergiftung der Kaninchen die Frage vorlegen, inwieweit sich die von uns erhobenen Befunde auf die menschliche Arteriosklerose übertragen lassen, so kommen wir, gleich Marchand, Rzentkowski und Fischer, zu dem Resultat, daß zwischen beiden Affektionen, ungeachtet einiger makroskopischen Ähnlichkeiten, doch in histologischer Beziehung sehr gewichtige Unterschiede vorhanden sind.

Während das Charakteristische der menschlichen Arteriosklerose bekanntlich darin besteht, daß es bei ihr in erster Linie unter gleichzeitiger Neubildung von elastischen Fasern zu diffusen oder knotigen Intimaverdickungen kommt, die späterhin verschiedenen regressiven Metamorphosen, wie Verfettung, Verkalkung usw., mit konsekutiven geschwürigen Zerfallserscheinungen unterliegen, wobei die Media selbst in Fällen von hochgradigen Destruktionen der Intima in der Regel kaum verändert ist, sehen wir, wie bei der von uns erzeugten Aortenerkrankung in geradezu umgekehrtem Verhalten zuerst und in hervorragendem Grade die Media ergriffen und in starre Kalklamellen umgewandelt wird, während an der Intima entweder gar keine oder nur geringe und auf die Tiefe der aneurysmatischen Ausbuchtungen beschränkte Verdickungen ohne Neigung zu regressiven Metamorphosen vorhanden sind.

In diesem Verhalten prägen sich zwischen den beiden in Frage stehenden Gefäßerkrankungen so kardinale und prinzipielle Unterschiede aus, daß eine Identifizierung derselben unzulässig ist; dagegen glaube ich keinem Einwand zu begegnen, wenn wir die von uns erzeugte Aortenveränderung mit der bekannten Mediaverkalkung der Extremitätenarterien in Parallele

setzen, wie man sie so häufig bei älteren Individuen zu Gesicht bekommt.

Wenn es nun auch nicht gelungen ist, durch wiederholte Blutdrucksteigerung allein beim Kaninchen eine echte Arteriosklerose der Aorta zu erzeugen, so scheint es mir doch unstatthaft zu sein, wenn wir nach dem negativen Ausfall unserer Versuche die Bedeutung der Blutdruckerhöhung für die Pathogenese der menschlichen Arteriosklerose überhaupt bestreiten oder unterschätzen würden, zumal gewichtige klinische und pathologisch-anatomische Momente dafür sprechen, daß man gerade diesem Faktor neben anderen konkurrierenden Schädlichkeiten eine große Rolle bei der Entstehung der Arteriosklerose zuzusprechen hat.

Aus diesem Grunde meine ich auch, daß man sich durch die vorläufigen Fehlerfolge nicht abschrecken lassen soll, die Wirkung von blutdrucksteigernden Mitteln auf das Gefäßsystem auch weiterhin zu studieren, wobei man die Versuchsanordnung vielleicht in der Weise zu variieren hätte, daß man neben den blutdrucksteigernden Agentien auch noch gleichzeitig andere Schädlichkeiten auf die Gefäße wirken läßt und Tiere wählt, die im Gegensatz zum Kaninchen eine der menschlichen histologisch möglichst gleich gebaute Intima besitzen. Da aber weiterhin die Arteriosklerose des Menschen ein Leiden darstellt, das sich nicht plötzlich in einigen Wochen, sondern ganz allmählich im Laufe von Jahren entwickelt, wobei sich nach klinischen Beobachtungen eine ständige und dauernde Erhöhung des Blutdrucks konstatieren läßt, so glaube ich auch, daß man von den geschilderten Versuchen einen größeren Erfolg erwarten darf, wenn man unter möglichster Annäherung an die menschlichen Verhältnisse auch die Versuchszeit wesentlich verlängert und die Tiere unter dauernder Blutdruckerhöhung hält, da die Injektion von Adrenalin bekanntlich nur eine kurzdauernde und vorübergehende Erhöhung des Blutdrucks bewirkt. Inwieweit eine derartige Abänderung der Versuche zum Resultate führt, das haben dann weitere Untersuchungen zu entscheiden.

#### Literatur.

1. Josué, O., *Athérome aortique experimental par injections répétées d'adrénaline dans les veines*. La Presse médic. Nov. 1903.

2. Erb, W., Über experimentell erzeugte Arterienerkrankung beim Kaninchen. Verhandl. d. 21. Kongr. f. inn. Med., 1904.
  3. v. Rzentkowski, Atheromatosis aortae bei Kaninchen nach intravenösen Adrenalininjektionen. Berl. klin. Wochenschr. 1904, Nr. 31.
  4. Fischer, B., Experimentelle Arterienerkrankungen durch Adrenalininjektionen. Münch. med. Wochenschr. 1905, Nr. 1.
  5. Mönckeberg, Über die reine Mediaverkalkung der Extremitätenarterien und ihr Verhalten zur Arteriosklerose. Dieses Arch. 171.
  6. Gilbert und Lion, Arch. de Méd. expérим. et d'anatom. path. 1904, Nr. 1.
- 

## XIV.

### Über Aortenruptur und Arteriosklerose im Kindesalter.

Ein Beitrag zur Entstehung der Arteriosklerose.

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität Würzburg.)

Von

Dr. Rudolf Oppenheimer.

(Hierzu Taf. X.)

---

Obgleich sich die Pathologie seit langem mit dem Studium der Arteriosklerose beschäftigt, so sind doch die Ansichten über deren Entstehung keineswegs ungeteilt und die Frage nach der ersten Lokalisation der Erkrankung war bis in die neuere Zeit hinein Gegenstand lebhafter Diskussion. Während ein Teil der Autoren an der von Virchow vertretenen Auffassung festhält, daß die Intima den Ausgangspunkt der Erkrankung darstelle, sehen andere (Thoma, Birch-Hirschfeld) Dehnungen der Media als das Anfangsstadium des Erkrankungsprozesses an, indessen Köster und Trompeter auf die Veränderungen der Vasa nutritia das Hauptgewicht legten. Ferner sei noch der Untersuchungen von Recklinghausen und Helmstedter gedacht, welche bei Aortenaneurysmen ausgedehnte Zerreißungen der Media konstatieren konnten, Veränderungen, welche, wie der nachfolgend mitgeteilte erste Fall zeigt, auch den Beginn der Arteriosklerose darstellen können. Wenn demnach die Meinungen über den ersten Sitz des arteriosklerotischen Prozesses divergieren, so