

ander verbundene Muskelfasern gehandelt haben, welche an der Berührungsstelle eine Kapillare einschlossen. Die Kapillare liegt in solchen Fällen, wie man am besten an menschlichen, mit Berlinerblau und Leim injizierten Muskeln feststellt, in der Dicke der aus dem verschmolzenen Sarkolemm zweier Muskelfasern gebildeten Membran. Bei nicht sehr eingehender Untersuchung aber scheint sie im Innern einer einheitlichen Muskelfaser zu liegen.

---

#### Tafelerklärung (Taf. VIII).

- Fig. 1. Längsschnitt des Musculus gastrocnemius der Kröte nach Injektion der Blutgefäße mit Formalinlösung. Vergr. 120.  
 Fig. 2. Querschnitt des Musculus gastrocnemius von *Rana temporaria*. Auf den Querschnitten der einzelnen Muskelfasern sind außer den Kernen die Querschnitte der Primitivfibrillen wahrnehmbar. Alkoholinjektion der Blutgefäße. Hämatoxylin-Eosin. Kanadabalsam. Vergr. 337.  
 Fig. 3. Muskelfaserquerschnitte bei fibrinös-eitriger, metastatischer Myositis. Dunkle Färbung der Sarkolemmaschläuche. f, Fibrin. Hämatoxylin-Eosin. Vergr. 350.

---

### XIV.

#### Einige Bemerkungen zur Frage: Arteriosklerose nach Adrenalin-Injektionen.

(Aus dem Boerhaave-Laboratorium, Direktor Prof. Dr. N. Ph. T e n d e l o o, Leiden.)

Von

Dr. N. W a t e r m a n.

---

Bekanntlich haben zwei Theorien über das Wesen der Arteriosklerose in hohem Maße die Aufmerksamkeit gefesselt: die Theorie von T h o m a, welche die Wucherung der Tunica intima (das wesentlichste anatomische Substrat der Arteriosklerose) als eine k o m p e n s a t o r i s c h e ansieht, als eine Herstellung des normalen Lumens des Gefäßes, erweitert und gereckt durch die vielen Schädlichkeiten des Lebens, und die Theorie von J o r e s, welche, gestützt auf genauere Kenntnisse der histologischen Beschaffen-

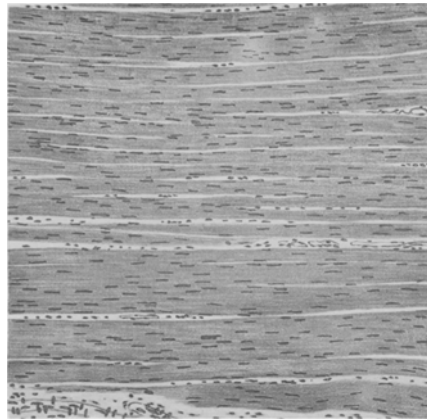


Fig. 1.

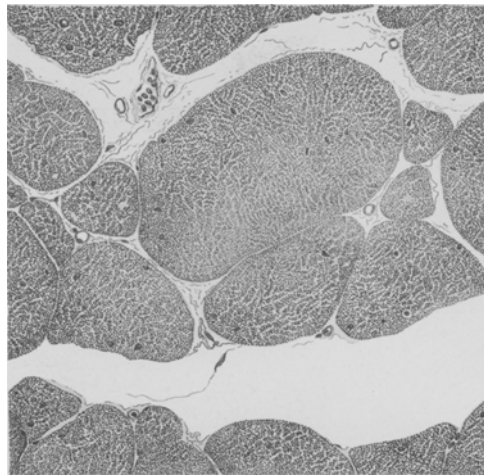


Fig. 2.

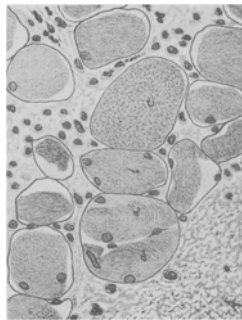


Fig. 3.

heit dieser Intimawucherung, dieselbe mehr als eine Hypertrophie, die Folge einer andauernden Blutdruckerhöhung, auffaßt.

Die Meinung Jores' nun hat die Experimente mit Adrenalin zur Folge gehabt, in der Absicht, durch Erhöhung des Blutdruckes mittels dieses Stoffes bei Versuchstieren Arteriosklerose hervorzurufen. Und es ist allbekannt geworden, daß es Josué gelang, durch intravenöse Injektionen von 3 gutt. Adren.  $\frac{1}{1000}$  wirklich Arterienveränderungen zu bekommen. Soviel ich weiß, hat nur Kaiserling in Berlin<sup>1)</sup> diese vielfach bestätigten Ergebnisse in Abrede gestellt und gegen dieselben Zweifel erhoben. Ich meine, daß Kaiserling im Unrecht ist. Wenn er z. B. sagt, daß es ihm nicht gelungen sei, diese Resultate zu erzielen, so kann man dem entgegenhalten, daß schon Josué selbst, und später auch viele andere Untersucher, neben schönen Erfolgen auch Mißlingen erwähnen, obwohl das Gelingen die Regel ist. Ich kann deshalb nur annehmen, daß Kaiserling besonders unglücklich gewesen ist, und möchte ihn bitten, seine Experimente zu wiederholen. Auf seine anderen Einwände werde ich nicht eingehen.

Wenn ich nun zu meinen eigenen Versuchsergebnissen komme, wie ich sie in meiner Dissertation genauer beschrieben habe, darf ich anfangen zu sagen, daß dieselben im allgemeinen mit denjenigen anderer Forscher übereinstimmen. Daher werde ich sie in kurzem mitteilen und nur die abweichenden Befunde näher erläutern.

Es wurden Einspritzungen vorgenommen (jeden dritten Tag 3 gutt. Adren.  $\frac{1}{1000}$ ) in die Ohrvenen von Kaninchen. Ich fand dann nach fünf bis sechs Injektionen am frühesten das Auftreten „pergamentähnlicher Stellen“ in der Aorta, welche bei Fortsetzung der Injektionen sich zu deutlichen „Dellen“ und aneurysmaähnlichen Gefäßerweiterungen ausbildeten.

Mikroskopisch fanden sich dann<sup>2)</sup> Nekroseherde in der Tunica media, Streckung der elastischen Fasern an diesen Stellen, Auflösung der Muskelsubstanz, Kalkeinlagerung an diesen Stellen und örtliche Gefäßerweiterung. Die nekrotischen Herde bestehen im Anfang aus einzelnen nekrotisch gewordenen glatten Muskel-

<sup>1)</sup> Berliner Klinische Wochenschrift Januar 1907. Nr. 2.

<sup>2)</sup> Vier Abbildungen sind in meinem „Proefschrift“ der Universität Leiden, 1907, zu finden.

zellen, welche sich mit v a n G i e s o n s Farbstoff statt braungelb mehr graurötlich tingieren. Die Muskelkerne in der Nähe des Herdes sind pyknotisch.

Auffallend ist die ganz örtliche Streckung der elastischen Fasern, welche vorher noch nie an diesem Gewebe wahrgenommen worden ist. Die elastischen Fasern selbst bleiben sehr lange intakt.

Es finden sich keine Erscheinungen von Entzündung: weder Leukocyteninfiltration noch Proliferationen.

Auch die Tunica intima zeigt Veränderungen; und während nun meine Befunde bisher im allgemeinen mit denen anderer Forscher übereinstimmen, möchte ich, was die Intimawucherungen anbelangt, mich auf einen etwas andern Standpunkt stellen und mich hierüber, der Wichtigkeit wegen, etwas näher aussprechen. Denn bei allen Tierversuchen herrscht doch die Absicht vor, Anhaltspunkte für die Beurteilung krankhafter Vorgänge beim Menschen zu gewinnen, in casu die Ergebnisse der Adrenalininjektionen beim Kaninchen für die Kenntnis der Arteriosklerose zu verwerten. Und bei der Arteriosklerose des Menschen beherrscht, v o m a n a t o m i s c h e n S t a n d p u n k t e a u s , die Intimawucherung das Krankheitsbild.

In meinen Präparaten nun ist die Intimawucherung keine einheitliche. Man muß zwei Formen unterscheiden:

a) eine Wucherung von Intimazellen, den Stellen entsprechend, wo die Muskelhaut des Gefäßes nekrotisch geworden ist, wo das Gefäß lokal erweitert ist. Die Wucherung ist da am stärksten, wo die Einsinkung der Gefäßwand am stärksten ist.

Die Neubildung besteht aus parallel gerichteten, nebeneinander gelagerten, langgestreckten Zellen. Die Form dieser Zellen, ihre runden, blasigen Kerne charakterisieren sie als junge Bindegewebszellen.

Die W e i g e r t s c h e Elastinfärbung weist nur unbedeutende elastische Fäserchen auf.

Neben dieser Form nun findet man bisweilen eine andere:

b) Nicht lumenwärts, sondern gerade grenzend an den Stellen, wo die Muskelhaut nekrotisch geworden, tritt eine Intimawucherung auf: große, runde Zellen, viele mit pyknotischen Kernen; viele dieser Zellen selbst auch Vakuolen zeigend: degenerierende Zellen also. Es gelang mir nicht, nachzuweisen, w e l c h e D e -

generation dies war, weil die Präparate schon vorher mit absolutem Alkohol behandelt wurden; wahrscheinlich fettige Degeneration.

Außerdem treten hier auch sehr starke, aus der Lamina elastica interna sich abzweigende elastische Fasern hervor, welche die genannten Zellen netzartig umschließen.

Man merkt sich leicht den Unterschied mit der sub a beschriebenen Intimawucherung.

Diese letzte Form ist meines Wissens noch von keinem der zahlreichen Untersucher beschrieben worden.

Wenn wir nun diese Intimawucherung zu deuten suchen und vergleichen sie mit der Intimawucherung, welche man beim Menschen beschrieben hat, so muß es auffallen, daß die sub a genannte Form ganz und gar der regenerativen Wucherung im Sinne Thomas zu vergleichen ist.

Dies hat auch schon Kurt Ziegler bemerkt<sup>1)</sup>. Denn wie schon im Anfang gesagt, faßt Thomas die Intimawucherung beim arteriosklerotischen Prozesse als eine Kompensation, als eine regenerative Herstellung des normalen Gefäßlumens auf.

Andererseits muß es auffallen, daß die sub b beschriebene Form in vielen Beziehungen der hyperplastischen Wucherung im Sinne Jores' entspricht. Wenn ich meine Präparate mit den Bildnissen und Erläuterungen Jores' vergleiche, ist die Ähnlichkeit überraschend.

Und so muß ich konkludieren, daß, wenn auch die Gefäß-erkrankung beim Kaninchen nach Adrenalininjektionen nicht der menschlichen Arteriosklerose völlig gleichzustellen ist, wir doch viele Analoga mit diesem Prozesse auffinden können und darum umgekehrt wieder schließen können, daß sich sowohl in der Meinung Thomas wie Jores' viel Wahres befinden muß.

Die Möglichkeit der regenerativen Intimawucherung ist hier sicher bewiesen und der Modus ihrer Entstehung sehr begreiflich; denn es ist nicht schwer, sich vorzustellen, wie durch eine Einsinkung der Wand die Intimazellen verzogen und gedehnt werden und auf diese Weise ein Reiz auf die Zellen ausgeübt wird, infolgedessen sie sich zu mehrern anfangen.

Die sub b genannte Form, die im Sinne Jores', bereitet der Erklärung größere Schwierigkeiten. Man kann hier an zwei

<sup>1)</sup> Kurt Ziegler, Zieglers Beiträge Bd. 38, 1906.

Möglichkeiten denken: erstens an direkte Reizung der elastischen Fasern durch das Gift Adrenalin, zweitens an eine wirkliche Hypertrophie, vielleicht als Reaktion gegen erhöhten Blutdruck.

Da nun, wie wir gesehen haben, die Arterienveränderung nach Adrenalininjektion große Ähnlichkeit mit der Arteriosklerose des Menschen zeigt, erscheint es mir nützlich, die Pathogenese dieser Veränderungen noch etwas näher zu studieren. Man kann dann an drei ätiologische Momente denken, deren zwei schon soeben genannt sind:

1. den erhöhten Blutdruck,
2. chemische Einwirkung des Adrenalines auf die Gefäßwand (Muskelgift),

3. anämische Nekrose durch Kontraktion der Vasa vasorum.

Die sub 1 angenommene Möglichkeit war von vornherein nicht wahrscheinlich, weil schon fünf oder sechs Injektionen genügen, um die Veränderungen herbeizuführen. Um diese Möglichkeit auszuschließen, lag es nun auf der Hand, Adrenalin einzuführen und zu gleicher Zeit seine blutdruckerhöhende Wirkung durch eine antagonistisch wirkende Substanz zu neutralisieren. Ich wählte dazu Amylnitrit.

Wie bekannt, entsteht nach intratrachealer Injektion von einigen Tropfen Amylnitrit bei Kaninchen sofort eine bedeutende Blutdruckerniedrigung, z. B. nach Einspritzung von 4 gutt. eine Erniedrigung von 40 bis 60 mm Hg, welche sofort nach der Injektion anfängt und ungefähr zwei Minuten anhält. Vergleicht man damit die blutdrucksteigernde Wirkung der Adrenalineinspritzung, so zeigt sich, daß auch diese Steigerung sofort nach der Einspritzung anfängt, auch ungefähr eine Höhe von 40 bis 60 mm Hg erreicht und auch etwa zwei Minuten anhält. Demnach wären Adrenalin und Amylnitrit vollkommene Antagoniste. Es wäre aber möglich, daß das Amylnitrit, bei gleichzeitiger Anwendung mit Adrenalin, auch die andern Wirkungen des zuletzt genannten Stoffes (z. B. durch Oxydation) vernichte. Wohl hatte G. Mellin gezeigt, daß die Wirkung des Adrenalin durch eine vorhergehende Injektion des Amylnitrit nicht beeinflußt wurde, aber bei gleichzeitiger Anwendung bliebe doch immer diese Möglichkeit. Daher entschloß ich mich, nur positive Resultate zu verwerten.

Ob wirklich bei gleichzeitiger Anwendung von Adrenalin und Amylnitrit der Blutdruck konstant bleibt, mußte der Versuch bestätigen. In der Tat erhielt sich bei intravenöser Injektion von 3 gutt. Adren.  $\frac{1}{1000}$  und 4 bis 5 gutt. Amylnitrit per tracheam der Blutdruck ungefähr auf gleicher Höhe. Zum Beispiel war der Blutdruck vor der kombinierten Injektion 94 mm Hg, nach der Einspritzung beider Substanzen fiel der Druck während einiger Sekunden auf 89 mm herab, stieg aber wieder sofort bis 103 mm Hg.

Dabei tritt aber als Nebenwirkung eine starke Vagusreizung auf, deren Folge eine Verlangsamung des Pulses (z. B. von 240 bis 55 Schläge) und Verstärkung der Herzkontraktionen ist.

Ich habe nun in der gewöhnlichen Weise meine Kaninchen mehrmals diesen kombinierten Injektionen unterworfen.

Die Tiere vertragen sie aber schlecht; vielleicht ist dieses der starken Vagusreizung zuzuschreiben. Nur ein Kaninchen hat dem Verfahren fünfmal widerstanden. Und wirklich fanden sich bei diesem Tiere dieselben Veränderungen wie bei den nur mit Adrenalin behandelten.

Wie ich neulich vernahm, hat auch Braun im Laboratorium Palt auf's ähnliche Resultate erhalten.

Nach diesen Ergebnissen dürfen wir es nun für bewiesen halten, daß die Arterienveränderungen durch Adrenalin nicht dessen blutdruckerhöhender Wirkung zuzuschreiben sind.

Ebenso wird die sub 3 genannte mögliche Entstehungsweise (die Muskelnekrose infolge zu starker Kontraktion der Vasa vasorum) hinfällig, denn es ist doch sehr wahrscheinlich, daß, wenn Adrenalin die Vasa vasorum zur Kontraktion anregt, auch Amylnitrit als Antagonist dieser Kontraktion entgegengetreten wird.

Es bleibt also nur die sub 2 genannte Möglichkeit übrig, es wirke Adrenalin als Muskelgift auf die Gefäßwand ein. Man kann sich eine direkte Tötung der Muskelzellen durch Gift vorstellen; allein das herdweise Auftreten der Erkrankung bleibt unaufgeklärt. Die Intimawucherung, besonders die von uns „kompensatorisch“ genannte, kann man sich entweder als auf mechanischem Wege entstanden vorstellen, wenn man eine Reizung der Intimazellen durch Dehnung und Streckung infolge der lokalen Erweiterung des Gefäßes annimmt oder als Folge einer direkten Reizung

der Intimazellen durch das Gift. Wir persönlich ziehen die erste Erklärungsweise vor.

Was die zweite, die hyperplastische Form der Intimawucherung anbelangt, so ist hierfür die Hypothese hinfällig geworden, welche den erhöhten Blutdruck zur Erklärung heranzieht. Es bleibt dann übrig, daß man sich diese Wucherung durch chemische Reizung entstanden denkt.

Man braucht auch hier indessen die Idee einer durch mechanische Einflüsse entstehenden Intimawucherung noch nicht aufzugeben. Denn es wäre vielleicht noch zu bedenken, daß die Stellen der Gefäßwand, welche sich neben den Einsinkungen befinden (und diese Stellen zeigen eben die hyperplastische Intima) besonders großen Gewalten ausgesetzt sein müssen und daß die hyperplastische Intima vielleicht als Reaktion gegen diese Insulten anzusehen ist. Dies möge dahingestellt bleiben.

## XV.

### Studien über Gefäßerkrankungen durch Gifte.

Von

Privatdozent Dr. med. A. Bennecke, Frauenarzt,  
Rostock in Mecklenburg.

Mit 19 Figuren im Text und 18 Figuren auf Taf. IX—XI.

#### Inhaltsverzeichnis.

	Seite
I. Allgemeine Einleitung . . . . .	209
II. Wandlungen der Anschauungen über die Arteriosklerose . . .	210
III. Der heutige Stand der Lehre von den pathologisch-anatomischen Veränderungen bei der Arteriosklerose . . . . .	217
IV. Experimentell erzeugte Gefäßerkrankungen am Kaninchen . .	225
V. Chlorbaryum . . . . .	238
VI. Hydrastin . . . . .	258
VII. Hydrastinin . . . . .	294
VIII. Antidotarische Beeinflussung der gefäßverändernden Mittel. — Spermin . . . . .	318
IX. Chlorbaryum + Spermin . . . . .	329
X. Hydrastinin + Spermin . . . . .	340
XI. Genuine Gefäßerkrankungen des Kaninchens . . . . .	353
XII. Histopathogenese der experimentell erzeugten Gefäßerkrankung	361
XIII. Arteriosklerose des Uterus — Schluß . . . . .	390