

- Theilhaber, Die Ursachen der präklimakterischen Blutungen. Arch. f. Gyn. Bd. 62, S. 415.
- Wiesel, Über Gefäßveränderungen im Verlauf akuter Infektionskrankheiten. Wiener med. Woch., 1906, Nr. 1, S. 17.
- Reinicke, Die Sklerose der Uterinarterien und die klimakterischen Blutungen. Arch. f. Gyn., Bd. 53, 1897, S. 349.
- v. Kahliden, Über die sog. Apoplexia uteri. Zieglers Beitr. Bd. 23, 1898.
- Woltke, Beiträge zur Kenntnis des elastischen Gewebes in der Gebärmutter und im Eierstock. Zieglers Beitr. Bd. 27, 1900, S. 27.
- Dmitrijeff, Die Veränderung des elastischen Gewebes der Arterienwände bei Arteriosklerose. Zieglers Beitr. Bd. 22, 1897, S. 208.
- Jores, L., Über die feineren Vorgänge bei der Bildung und Wiederbildung des elastischen Gewebes. Zieglers Beitr. Bd. 41, 1907, S. 167.
- Palmer, Arteriosclerosis of Uterus. The American Journ. of obstetrics, Vol. 43, p. 30.
- Herxheimer, Echter hämorrhagischer Infarkt im Gewebe der weiblichen Beckenorgane. Dieses Arch. Bd. 104, 1886, S. 21.

## XXI.

### Die sklerotische Erkrankung der Arterien nach Adrenalininjektionen.

#### Experimentelle Untersuchung.

Von

Dr. J. J. Schirokogoroff,

Assistenten am Pathologischen Institut der Universität Jurjew (Dorpat).

(Hierzu Taf. XIII.)

Schon viele Jahre beschäftigt man sich mit experimentellen Untersuchungen über den arteriosklerotischen Prozeß. So haben die russischen Autoren wie Kremjanski, Afanassieff, Kulbin, Bondareff, Lebenson und Tepljaschin die Wirkung des Alkohols auf die verschiedenen Organe untersucht, weisen kurz auch auf die Veränderungen in den Blutgefäßen hin. Mehr oder weniger ausführliche Beschreibung der Veränderungen in den Gefäßen nach Alkoholinjektionen finden wir bei Dujardin, Beaumetz, Jores und besonders in einer Monographie von Petroff. Die Wirkung von Blei haben Anino, Stieglitz, Maier, Lunz, Jores u. a. zum Gegenstand ihrer Untersuchungen gemacht. In der letzten Zeit

wurde von Adler und Hensel, Baylac die Wirkung von Nikotin auf die Gefäße beobachtet. Der Einfluß des Nervensystems auf die Erkrankung der Gefäße ist von Lewascheff, Gley et Mathieu, Bervoetz, Zechanowitsch, Fränkel und Jores experimentell untersucht. Die Wirkung auf die Gefäße bei Infektion wurde von französischen Autoren: Gilbert et Lion, Thérèse, Pernice, Boinet et Romary, Crocq experimentell untersucht. Die Wirkung auf die Gefäße durch Blutdruckveränderung wurde von Thoma und seinen Schülern — Beneke, Pekelharing und Sokoloff — studiert. Diese Verfasser haben den Einfluß desselben auf die unterbundenen, zwischen zwei Ligaturen liegenden Gefäße untersucht. Schließlich versuchte Jores bei Hunden und Kaninchen durch häufig wiederkehrende Erhöhung des Blutdrucks, bei Eingabe von Nebennierensubstanz Veränderungen in den Gefäßen zu erzielen, aber diese Versuche verliefen resultatlos. Mit ganz anderen Ergebnissen hat Josué sich dieselbe Idee zunutze gemacht, der im Jahre 1903 auch die Nebennierensubstanz, Adrenalin, in die Ohrvene der Kaninchen injiziert hat. Die Resultate waren bemerkenswert. Die Veränderungen in den Gefäßen waren sehr deutlich ausgesprochen und waren der menschlichen Arteriosklerose ganz analog. Bei einem Kaninchen, nach 8 Injektionen von je drei Tropfen der 1 % Lösung des Adrenalins im Laufe von 5 Wochen fand er in der Aorta thoracica einen 1×0,2 cm großen Plaque, in der Aorta abdominalis einige Plaques derselben Art. Bei einem andern Tiere sind nach 16 Injektionen im Laufe von 40 Tagen in der Aorta thoracica und Aorta abdominalis ungefähr sechs verkalkte Plaques gefunden worden. Bei einem dritten Kaninchen fand er nach 20 Injektionen im Laufe von 3 Monaten neben denselben Veränderungen in der Aorta ein Aneurysma von der Größe einer Kaffeebohne.

Die Veröffentlichungen dieser Versuche von Josué gaben Anlaß, die Versuche auf verschiedene Art zu wiederholen. Seitdem erschienen in der Literatur verschiedene Mitteilungen, aus welchen man den Schluß ziehen kann, daß die Autoren fast gleichwertige Resultate ihrer Versuche erhalten haben. Jedoch was das Verhältnis der experimentellen Arteriosklerose beim Kaninchen zur menschlichen Arteriosklerose betrifft, sind die Meinungen ver-

schieden. In kurzer Ausführung bringe ich hiermit einen Überblick über die Literatur, die bis jetzt erschienen ist.

W. Erb jun. injizierte in die Ohrvene der Kaninchen von 2 kg Gewicht 0,1 bis 1,0 g einer 1‰ Adrenalinlösung. Die makroskopischen Veränderungen in den Gefäßen: aneurysmatische Erweiterung hauptsächlich in der Aorta thoracica und Aorta abdominalis, einmal war ein Aneurysma dissecans vorhanden. Die mikroskopische Untersuchung zeigte, daß die Veränderungen im Anfange des Prozesses hauptsächlich in der Media ausgesprochen waren und darin bestanden, daß die Muskelfasern derselben stellenweise zugrunde gegangen sind, die elastischen Fasern gestreckt, unregelmäßig sich färbend, als ob sie gespalten wären. In späteren Stadien unterliegen die nekrotischen Herde der Verkalkung. Um die Verkalkungsherde herum sind Erscheinungen der Reaktion, die man gewöhnlich im Bezirke der Corpora aliena beobachtet. In der Intima sieht man Endothelverdickung. Adventitia und Vasa vasorum ohne Veränderungen. Der Prozeß ist der Kalkablagerung in der Media der Extremitätengefäße bei Greisen ähnlich und hängt von der Blutdruckerhöhung und giftigen Wirkung des Adrenalins auf die Muskelzellen der Media ab.

Rzenkowski injizierte in die Ohrvene von 4 Kaninchen je 3 Tropfen in 2 Tagen 1½ bis 3 Monate lang und hat zahlreiche Kalkherde in der Media aortae und Aneurysmabildung erhalten. Die Veränderungen sind schon nach 9 Tropfen vorhanden. Nach Angaben des Autors besteht der Prozeß in einer eigenartigen Kalzifikation der Aorta: „Calcificatio aortae localisata, aber nicht Atheromatosis aortae cum calcificatione secundaria.

Fischer hat Aneurysma dissecans in der Aorta beobachtet. Die mikroskopische Untersuchung zeigte herdartige Nekrose der Muskelemente in der Media, infolge deren die elastischen Fasern sich nähern, dann folgt ihre Zersetzung und Bildung der kalkenthaltenden Herde.

Külbs hat in den Gefäßen zahlreiche Verdickungen der Wand, aneurysmatische Ausbuchtungen derselben und in einem Falle ein Aneurysma dissecans gefunden. Bei mikroskopischer Untersuchung — Nekrose der Muskelemente der Media, die elastischen Fasern nähern sich einander, später folgt in diesen Fasern Kalkablagerung. Die Intima verdickt sich über den nekrotischen Herden der Media. Die Vasa vasorum sind ohne Veränderungen. Die Injektionen in die Trachea gaben ähnliche Resultate. Die subkutanen Injektionen sind resultatlos. Die Wirkung des Adrenalins steht nach dem Autor in Zusammenhang mit der Blutdruckerhöhung und toxischen Wirkung auf die Muskeln der Media.

Kurt Ziegler experimentierte an 8 Kaninchen verschiedenen Alters, denen er intravenöse Injektionen zum Teil subkutan machte. Injektionen in Dosen von 0,15 g der 1‰ Lösung von Adrenalin und in einem Falle Suprarenin. Die Tiere erhielten von 6 bis 59 Injektionen. Der Autor, wie andere, fand partielle Nekrose der Gefäßmuskulatur, die stellenweise in mittleren Teilen der Media beginnt, später aber bis zur Intima und Adventitia reicht. Entsprechend der herdförmigen Nekrose der Media ist die Adventitia gelockert,

zum Teil mit lymphocytenähnlichen freien Zellen durchsetzt. Die elastischen Fasern rücken zusammen, die Wand wird dadurch partiell verdünnt. Zu gleicher Zeit verbreitet sich in den nekrotischen Herden Bindegewebswucherung. Einlagerung von Kalksalzen, die schon am 6. Tage erfolgen kann, beginnt zunächst in der nekrotischen Muskelmasse, später in den elastischen Fasern, ohne daß sie ihre spezifische Färbbarkeit einbüßen.

Die entzündliche Reaktion besteht darin, daß die Vasa vasorum kleine Sprossen bilden, aus welchen Lympho- und Leukocyten austreten. Die ersteren nehmen bald polymorphe Gestalt an und umlagern den nekrotischen Herd; oft bilden sie durch Verschmelzung Riesenzellen. Zugleich beginnt das Bindegewebe zu wuchern. Im Muskelgewebe sieht man Bildung von Kerngruppen, ohne daß neues Muskelplasma angelagert wurde. Die gesunden elastischen Fasern treiben nach Ablauf der entzündlichen Vorgänge feinste Sprossen in das erkrankte Gewebe, das von ihm ganz durchzogen sein kann.

Die Intima verdickt sich entsprechend den Einsenkungen der Media, dadurch gleicht sich die Unebenheit der Wandung wieder aus. Es sind spindelige, senkrecht oder schräg zur Oberfläche gerichtete, locker gefügte Zellen mit wenig Protoplasma von feinsten, welligen, elastischen Fäserchen durchzogen, die nirgends einen Zusammenhang mit der elastischen Grenzlamelle aufweisen, aber aus präexistenten feinsten Fäserchen der Intima, welche auch normalerweise in der Kaninchenintima nachweisbar sind, hervorgegangen sind.

Schwierig zu beantworten ist die Frage nach dem Charakter und der Abstammung der gewucherten, spindeligen Zellen der Intima; es handelt sich wahrscheinlich um eine Verdickung der Zellschicht zwischen Endothel und elastischer Grenzlamelle, und der Ursprung der Wucherung ist in den mechanischen Bedingungen gegeben; hier werden also am ehesten reparatorische Vorgänge ausgelöst werden — Herstellung des Zellgleichgewichtes, das in der Media gestört ist.

In den parenchymatösen Organen wurde keine Veränderung gefunden.

Die Wirkung des Adrenalin erklärt der Autor mit verschiedenen Möglichkeiten: Giftwirkung, übermäßiger Kontraktion, Schädigung der Vasa vasorum und nervösem Einfluß. Für die Betätigung an dem Prozeß der Vasa vasorum kann der Autor manches anführen: die entzündlichen Erscheinungen in der Adventitia, Auftreten der Medianekrosen an den großen mit Vasa vasorum versehenen Gefäßen, das fleckweise Auftreten derselben usw.

Richard M. Pearce and E. Mac Stanton. Die Kaninchen erhielten in die Ohrvene eine 1‰ Lösung von Adrenalin (3 Gran in 3 Tagen); in einigen Fällen wurde die Dosis gesteigert, allmählich bis zu 20 bis 25 Gran täglich. Versuchsdauer von einigen Tagen bis zu 8½ Wochen. Von 20 Tieren gingen 9 nach 1 bis 8 Injektionen ein. Die Sektion solcher Tiere zeigte Herzverweiterung und Lungenödem, häufig mit kleinen Hämorrhagien unter der Pleura und Perikardium; bei einem Tiere wurden Hämorrhagien auch in den Nebennieren gefunden, bei 2 von diesen ließen sich mikroskopische Veränderungen in der Aorta nachweisen. Diese akuten Krankheitserscheinungen deuten auf sehr ernste Störungen in den Grenzgebieten der Gefäße.

Die übrigen 11 Tiere erhielten 8 bis 28 Injektionen im Verlauf eines Zeitraumes von 16 bis 59 Tagen. Eines von diesen krepitierte am 25. Tage an Rückenmarksblutung, ein anderes am 46. Tage aus unbekannter Ursache, 3 Wochen nachdem die Injektionen eingestellt worden waren; die übrigen wurden getötet durch Chloroform.

Die Aorta in 6 von diesen Fällen wies deutliche Veränderungen auf. In den anderen 5 war sowohl makroskopisch als mikroskopisch an ihr nichts nachzuweisen. Am deutlichsten waren diese Veränderungen in der Aorta thoracica ausgesprochen. Die erste Veränderung in der Gefäßwand, die mit dem bloßen Auge sichtbar ist, ist die longitudinale oder unregelmäßige Streifung der Intima ohne Verdickung.

Nach 8 bis 15 Injektionen, besonders wenn das Tier eine Woche oder länger nach der letzten Injektion noch am Leben gelassen wurde, waren sehr ausgesprochene Krankheitserscheinungen sichtbar, es waren dieses unregelmäßige, isolierte oder miteinander kommunizierende, gewöhnlich leicht eingedrückte Plaques, die Kalk enthalten. Entsprechend den Stellen der Plaques ist die Aorta erweitert. Nach 20 bis 25 Injektionen ist die Wand mehr oder weniger deformiert, die Elastizität verloren gegangen. Ausgedehnte Verkalkung und aneurysmatische Erweiterung sind häufig vorhanden.

**Histologie:** Die ersten Veränderungen zeigen sich in der Media und bestehen in Bildung von unregelmäßigen Herden, in denen keine Zellen sichtbar sind, und die Muskelfasern waren in eine feinkörnige, beinahe durchsichtige Substanz umgewandelt. Die verschiedenen Methoden zum Nachweise der Fettentartung verliefen resultatlos. Die elastischen Fasern in den Herden strecken sich und legen sich dicht aneinander. Zuerst in der Umgebung der Herde, später in den Herden selbst, besonders wenn die Tiere 10 bis 18 Tage nach den Injektionen getötet worden waren, lagert sich Kalk ab. Wo die elastischen Fasern deutlich sichtbar sind, sieht man, daß Kalk zuerst zwischen den Fasern abgelagert worden ist. Darauf kann man um die Zentren der Verkalkung Ansammlung von neugebildeten Zellen sehen; unter diesen Zellen wurden polymorphkörnige Leukocyten oder Lymphocyten nie gesehen.

Mit der menschlichen Arteriosklerose hat der Prozeß einige Ähnlichkeit, aber ganz analog ist er ihr nicht, und die Autoren erklären sich das damit, daß der Bau der menschlichen Gefäße und der des Kaninchens ganz verschieden ist.

Um die Frage, ob die Blutdrucksteigerung oder die toxische Wirkung des Adrenalins die Veränderungen in der Gefäßwand erzeugen, zu entscheiden, hat Orłowsky außer Adrenalin andere Mittel, die Blutdruckerhöhung erzeugen können, wie Strophantin, Hydrastin, Adonin usw. injiziert. Er hat 12 Kaninchen,  $1\frac{1}{4}$  bis 2 kg schwer, alle 2 Tage  $1\frac{1}{2}$  bis 3 Teilungen einer Pravazspritze einer  $1\text{‰}$  Lösung von Adrenalin injiziert. Die makroskopischen Veränderungen, die hauptsächlich in der Aorta ascend. et thoracica gefunden worden waren, bestanden in Bildung von aneurysmatischen Ausbuchtungen der Wandung und gelben oder braunen Plaques auf der Intima. Der Grad der Veränderungen hängt von der Versuchsdauer ab.

### Mikroskopische Untersuchungen.

Die Kalkablagerung entsteht zuerst in der Media der Aorta; um die Kalkherde sieht man kleinzellige Infiltration, die von der Adventitia, seltener von der Intima ausgeht. Muskelelemente finden sich im Zustande der Hyperplasie, die Fasern sind geschwollen, die Kerne scheinen sich teilen zu wollen; Mitosen aber sind nicht zu sehen. Die Intima ist ganz normal. Die Vasa vasorum sind, entsprechend den veränderten Stellen in der Media obliteriert, man kann manchmal ein solches Gefäß bis zum Kalkherde verfolgen; in der Umgebung der Gefäße ist eine kleinzellige Infiltration. Digitalin, Digalen, Strophantin, Hydrastin und Adonin rufen dem Adrenalin ähnliche Veränderungen in den Gefäßen hervor.

Scheidemandel hat in der Media beobachtet, wie die elastischen Fasern in körnige Massen zerfallen, die Muskelelemente degenerieren, worauf Verkalkung folgt. In den übrigen Schichten wurden Veränderungen nicht gefunden. Dem Autor nach erinnert der Prozeß an die Kalkablagerung in den Extremitätenarterien im Greisenalter.

Lortat-Jacob L. et Sabaréana G. haben gefunden, daß die Entwicklung der experimentellen Adrenalinarteriosklerose durch die Exstirpation der Schilddrüse verhindert wird. Entgegengesetzt wirkt in dieser Richtung die Kastration.

Loeb et Githens kommen in ihren Untersuchungen zum Schluß, daß die Thyreoidektomie die Entwicklung der experimentellen Arteriosklerose nicht verhindert. Das Adrenalin hat nach den Verfassern keine abortive Wirkung. Der Grad der Veränderungen hängt von der Versuchsdauer, aber nicht von der Menge des injizierten Adrenalin ab. Die Autoren sprechen sich dafür aus, daß es schwierig sei, den Prozeß von der menschlichen Arteriosklerose zu trennen.

A. Pick et G. Bonnamour kommen zum Schluß, daß bei Kaninchen von Gewicht unter 2 kg eine experimentelle Arteriosklerose nach Adrenalin nicht erzeugt werden kann.

Baylac et Albarède injizierten den Kaninchen täglich 1,28 bis 2,58 mg im Laufe von mindestens 20 Tagen. In der Aorta haben sie sehr bedeutende Veränderungen gefunden.

Maurice Loeper konnte nach häufigen intravenösen Injektionen Atheromatosis aortae, Hypertrophie des linken Ventrikels mit apoplektischen Herden in der Muscularis erzeugen. Die Nebennieren waren 6 mal im Vergleich zu den normalen Drüsen vergrößert.

Ernst Hedinger injizierte den Kaninchen Adrenalin und Hämostasin und erhielt wie die anderen Autoren dieselben Resultate.

Ludwig Braun injizierte den Kaninchen Adrenalin und Amylnitrit (um die Blutdrucksteigerung auszuschließen) und erhielt dieselben Veränderungen in den Gefäßen, ohne daß das Amylnitrit irgend eine Wirkung auf den Prozeß ausgeübt hätte.

Adrian Stürli injizierte den Kaninchen Methylamin — Acetobrenzkatechin (diese Substanz steht in chemischem Verhältnis sehr nahe zum Adrenalin) und erhielt dieselben Resultate wie von Adrenalin.

A. v. Koranyi hat einigen Kaninchen, die intravenöse Adrenalininjektionen erhalten hatten, Jodpineinspritzungen von 2 bis 3 ccm einer 10%igen Lösung gemacht. Bei so behandelten Tieren waren keine Veränderungen in den Gefäßen gefunden worden, indes bei den nur mit Adrenalin behandelten, waren sie sehr beträchtlich. Cummins, W. T., und Stouh, P. S., kamen bei ihren Untersuchungen zu denselben Resultaten wie der vorige Verfasser.

J. Biland beobachtete bei Kaninchen die partielle Arteriosklerose nach intravenösen Injektionen von Suprarenin. Nach gleichzeitigen Injektionen von Suprarenin und Jodkali waren die Gefäßveränderungen bedeutend stärker als bei reiner Suprareninbehandlung.

Also die Ergebnisse des letzten Verfassers stehen in Widerspruch zu den vorigen.

O. Torri. Die intravenösen Injektionen rufen in der Media Entartung und Nekrose der Muskelzellen, Verkalkung der nekrotischen Herde und Zerstörung der elastischen Fasern hervor. Infolgedessen verliert die Gefäßwand an den geschädigten Stellen ihre Elastizität, und allgemeine Ektasie des Aortenbogens und der Brustorta folgt darauf.

Max Lissauer hat in den Muskelzellen der Media um die verkalkten Herde fettige Degeneration beobachtet. Der Prozeß ist der menschlichen, syphilitischen und neurotischen Arteriosklerose ähnlich.

Die Koffeininjektionen konnten keine Veränderungen in den Gefäßen erzeugen.

Pearce and Baldauf. Um zu sehen, ob eine einzelne Adrenalininjektion ausreicht, um Gefäßläsionen zu erzeugen, gaben diese Autoren drei Gruppen von Kaninchen 1, 2 und 3 intravenöse Injektionen von  $\frac{1}{2}$ — $1\frac{1}{2}$  Minims einer 1% Lösung von Adrenalin. Von zehn Tieren der letzten Gruppe starben vier wenige Minuten nach der Injektion. Alle übrigen, welche später starben, oder nach 65 bis 70 Tagen getötet wurden, zeigten sehr deutliche Gefäßläsionen, die hauptsächlich in Nekrose, Hämorrhagien und Kalzifikationen in der Aorta bestanden. Die Verfasser nehmen nicht einen direkten toxischen Einfluß an.

D'Amato, L., führte Kaninchen per os in großen Mengen Paraganglin (die Substanz aus Nebennieren) ein und fand Nekrose der Glattmuskulatur des Magens und der Harnblase. Die intravenösen Injektionen derselben Substanz erzeugen dieselben Veränderungen in den Gefäßen wie Adrenalin.

D'Amato, L., e Flagella, V. Die Veränderungen in den Gefäßen durch Injektionen von Adrenalin werden in drei Stadien eingeteilt. In dem ersten Stadium ist das interstitielle Bindegewebe und ganz besonders das Muskelgewebe verändert, in einigen Fällen scheint es verschwunden zu sein. Im zweiten Stadium beteiligten sich auch die elastischen Fasern am Prozesse; oft erscheinen die elastischen Fasern hier und da zerbröckelt. Im dritten Stadium sieht man die vollkommene Nekrose des elastischen und muskulären Gewebes. Die nekrotischen Herde bilden die Stellen, an denen die Kalksalze am reichlichsten abgelagert werden. Nach der Ansicht des Verfassers ist das pathologisch-anatomische Bild, das wir vor Augen haben, wesentlich von der menschlichen Arteriosklerose verschieden, und zwar aus folgenden Gründen: letztere entwickelt sich hauptsächlich in der Intima der Arterien, während die durch Adrenalin hervor-

gerufenen Veränderungen fast ausschließlich die Tunica media betreffen. Die atheromatösen Herde werden von Detritus, der zum großen Teil aus Fett und Cholestearinkristallen besteht, gebildet; in unserem Prozesse dagegen findet man niemals irgendwelche Spuren von fettiger Degeneration. Bei der Arteriosklerose ist endlich immer eine Bindegewebsreaktion vorhanden, welche regelmäßig bei den Veränderungen nach Adrenalininjektionen fehlt.

Trachtenberg hat in den Gefäßen nach Adrenalininjektionen Neubildung von Knorpel- und Knochengewebe gesehen.

Kaiserling, C., übt, gestützt auf Versuche an 8 Kaninchen, eine scharfe Kritik an den Autoren, die bis jetzt einen Zusammenhang zwischen Darreichung von Nebennierenpräparaten und den Veränderungen in der Aorta angenommen haben. Ich möchte nicht auf eine Kritik dieser Arbeit eingehen, aber nur darauf hinweisen, daß alle von ihm aufgestellten Fragen in meiner, gestützt auf ein großes Material, Arbeit beantwortet worden sind.

Auf Anregung meines Chefs, Herrn Prof. Afanassieff, habe ich eine Reihe von Versuchen unternommen, um die Entwicklung des betreffenden Prozesses an mehr oder weniger großem Material zu verfolgen und seine Beziehung zur menschlichen Arteriosklerose klarzulegen.

### Eigene Untersuchungen.

Bei meinen Untersuchungen habe ich Adrenalin Takamine, 1 %<sub>00</sub> Lösung, 46 Kaninchen hauptsächlich in die Ohrvene, teils subkutan, teils in die serösen Höhlen, injiziert. Die genauen Angaben finden wir in folgenden Tabellen.

Aus diesen Tabellen sehen wir, daß alle 46 Versuchstiere in vier Gruppen eingeteilt worden sind.

Den Zweck dieser Einteilung werden wir in dem allgemeinen Überblick unserer Versuchsergebnisse erklären.

### Überblick über die Experimente.

#### Erste Gruppe.

Zur ersten Gruppe der Experimente gehören diejenigen Tiere, welche Adrenalin in fortlaufend großen Dosen eingespritzt erhielten, gleich ungefähr derjenigen von den Autoren angenommenen mittelgroßen Dosis, d. h. 0,15 g 1 %<sub>00</sub> Lösung. In einigen Fällen führten wir diese Dosis vom ersten Male an ein, in andern Fällen begannen die Einspritzungen mit 0,09 g. Ein Vorteil hat sich aus letztgenanntem Verfahren nicht ergeben, da die Tiere (Nr. 10, 11 und 14) an geringen Gaben ebenso schnell starben wie in denjenigen



Tabelle Nr. 1. Injektionen

Nr.	Geschlecht	Alter	Gewicht vor und nach dem Versuch	Dauer des Versuches	Zahl der Injektionen	Jedemalige Dose	Gesamtmenge des Adrenalin.	Der Tod
Junge								
1	Weibchen	Jung	900-700 g	6 Tage	4	0,15 g	0,57g	Einige Stunden n. der Injektion
2	Männchen	Jung	1100-1070	6 Tage	5	0,15	0,72	2 Minuten nach der Injektion
3	Weibchen	Jung	1060-800	6 Tage	5	0,15	0,72	2 Minuten nach der Injektion
4	Weibchen	Jung	1230-1200	9 Tage	6	0,15	0,87	Einige Stunden n. der Injektion
5	Männchen	3 Mon.	760-650	9 Tage	6	0,15	0,9	$\frac{1}{2}$ Minute nach der Injektion
6	Männchen	3 Mon.	900-690	26 Tage	10	0,15	1,5	15 Stunden nach der Injektion
7	Weibchen	$3\frac{1}{2}$ Mon.	925-1000	1 Mon. 3 Tage	17	0,15	2,55	15 Stunden nach der Injektion
8	Männchen	$2\frac{1}{2}$ Mon.	580-790	1 Mon. 6 Tage	20	0,15	3,0	5 Minuten nach der Injektion
9	Männchen	3 Mon.	680-1250	3 Mon. 1 Woch.	60	0,15	9,0	6 Stunden nach der Injektion
Ausgewachsen								
10	Weibchen	Ausgewachs.	1710-1700	2 Tage	2	0,09-0,12	0,21	5 Minuten nach der Injektion
11	Weibchen	Ausgewachs.	2365-2260	1 Woche	4	0,09-0,12	0,57	2 Minuten nach der Injektion
12	Weibfranz. Rasse	Ausgewachs.	2735-2740	$1\frac{1}{2}$ Woch.	8	0,9-0,15	1,14	Einige Stunden nach der Injektion
13	Weibchen	Ausgewachs.	2030-1400	9 Tage	9	0,15	1,35	Einige Stunden nach der Injektion

## gleich großer Dosen Adrenalin.

Veränderungen in den Gefäßen		Bemerkungen
Makroskopische	Mikroskopische	
Kaninchen		
Keine	Nekrose der Muskelfasern in der Media	
Keine	Nekrose der Muskelfasern in den mittleren Gefäßen	
Keine	Nekrose der Muskelfasern in der Media der Aorta	
Keine	Umfangreiche Nekrose in der Media der Bauchaorta	
Keine	Umfangreiche Nekrose in der Media der Bauchaorta	
Verdünnung der Wand und Erweiterung des Lumens der Aorta	Verdickung der Intima. Umfangreiche Nekrose der Muskelemente in der Aorta und den mittleren Gefäßen. Veränderungen der elastischen Fasern	
Aneurysma dissecans der Aorta	Nekrose der Muskelemente der Aorta und körniger Zerfall der elastischen Fasern	
Keine	Wucherung des Bindegewebes in der Media der Aorta	
Plaques auf der inneren Oberfläche des aufsteigenden Aortenbogens	Bildung von Narbengewebe in der Aorta. Körniger Zerfall der elastischen Fasern. Nekrotische Streifen in den mittleren Gefäßen	
Kaninchen		
Keine	Beginnende Nekrose der Muskelemente in der Media der Aorta	
3 Plaques in dem aufsteigenden Aortenbogen	Ablagerung hyalinartiger Massen in der subendothelialen Schicht der Intima und Kalk in der Media der Aorta	
Keine	Nekrose der Muskelemente in der Media der Aorta und der Arteria carotis	
Aneurysma saccatum in der Aorta thoracica	Nekrose der Muskelemente und starke Veränderungen der elastischen Fasern in der aneurysmatischen Ausbuchtung der Aorta; Ablagerung von Kalk; hyalinartige Ablagerung in den mittleren Gefäßen	Geschwulst in der Bauchhöhle

Nr.	Geschlecht	Alter	Gewicht vor und nach dem Versuche	Dauer des Ver- suches	Zahl der Injektionen	Jedes- malige Dose	Gesamtmenge des Adrenalin	Der Tod
Ausgewachsene								
14	Männ- chen	Ausge- wachs.	2070-2050 g	2 Wochen	9	0,12 g	1,05 g	Einige Stunden n. der Injektion
15	Männ- chen	Ausge- wachs.	1580-1660	2 Wochen	11	0,15	1,5	2 Minuten nach d. Injektion
16	Männ- chen	Ausge- wachs.	1770-1830	2½ Woch.	11	0,09-0,15	1,22	⅓ Stunde nach der Injektion
17	Männ- chen	Ausge- wachs.	1800-1860	3½ Woch.	13	0,09-0,15	1,62	Einige Stunden n. der Injektion
18	Weib- chen	Ausge- wachs.	1790-1900	3½ Woch.	13	0,09-0,15	1,62	Einige Stunden n. der Injektion
19	Weib- chen	Ausge- wachs.	1470-1550	3 Mon. 4 Tage	40	0,15	6,0	2 Minuten nach der Injektion
20	Weib- chen	Ausge- wachs.	1580-1700	3 Mon. 3 Wochen	70	0,15	10,5	2 Minuten nach d. Injektion

Fällen, wo wir vom ersten Mal an gleichmäßig große Dosen eingespritzt hatten. Diese Gruppe zerfällt in zwei Unterabteilungen: a) die jungen und b) die ausgewachsenen Kaninchen.

Zur ersten Unterabteilung gehören 9 Tiere verschiedenen Wurfes, 5 Männchen und 4 Weibchen im Alter von 2½ bis 3½ Monaten. Ihr Gewicht schwankte zwischen 580 g und 1230 g. Die Versuche dauerten von 6 Tagen bis zu 3 Monaten und einer Woche. Zahl der Einspritzungen 4 bis 60; die Menge des eingespritzten Adrenalins endlich schwankte zwischen 0,57 und 9,0 g. Wie aus der Tabelle I ersichtlich, starben alle Tiere dieser Unterabteilung an Adrenalin in einer halben Minute oder im Verlauf einiger Stunden nach der Injektion. Tiere, an denen fortgesetzt Experimente vollzogen wurden, starben plötzlich; einige von ihnen, wie z. B. Nr. 9, vertrugen die Einspritzungen zuerst sehr gut, es waren keinerlei beunruhigende Erscheinungen zu bemerken, nach der 60. Injektion jedoch starb das Kaninchen ganz plötzlich, die Sektion

Veränderungen in den Gefäßen.		Bemerkungen.
Makroskopische	Mikroskopische	
Kaninchen.		
Keine	Nekrose der Muskelemente in der Aorta	
Keine	Wucherung des Bindegewebes in dem aufsteigenden Aortenbogen	
Keine	Nekrotische Streifen in der Media Aortae und den mittleren Gefäßen	
Keine	Nekrotische Herde in Gestalt von Flecken und Streifen in der Aorta und den mittleren Gefäßen	
Keine	Verdickung der Intima. Nekrotische Herde in Gestalt von Streifen in der Media der Aorta	
Aneurysma dissecans. Ruptura Aortae	Nekrose der Muskelfasern in der Media. Starke Veränderungen der elastischen Fasern	Tod infolge von hochgrad. Blutarmut d. Ruptur der Aorta
Keine	Diffuse Wucherung des Bindegewebes in der Aorta	

ergab keine sichtliche Todesursache, denn obgleich wir für gewöhnlich bei den nach der ersten Injektion gestorbenen Tieren starken Blutandrang im Venensystem, Erweiterung der rechten Herzkammer, Muskelschwäche derselben, starke Verkleinerung der linken Ventrikel bis zu völliger Vernichtung ihres Lumens, Lungenödem, Aszites, Hydrothorax und Hydroperikardium gefunden hatten, war in diesem Fall nichts Besonderes zu sehen.

Das Kaninchen Nr. 7 mit einem Aneurysma dissecans starb, weil infolge von Abblätterung der Media und Intima eine völlige Verstopfung der Aorta entstanden war.

Bemerkenswert ist hier, daß alle Tiere, die im Laufe der ersten Versuchstage starben, stark an Gewicht abgenommen hatten, dagegen die, welche nach wiederholten Injektionen gestorben waren, zunahmen. Makroskopische Veränderungen in den Gefäßen konnten wir bei drei Kaninchen konstatieren, bei welchen eine deutlich ausgeprägte Verdünnung der Aortenwände beobachtet wurde;

Tabelle Nr. 2. Versuche mit Injektionen

Nr.	Geschlecht	Alter	Gewicht vor und nach dem Versuch	Dauer des Versuches	Zahl der Injektionen	Jedemalige Dose	Gesamtmenge des Adrenalin	der Tod
a) Junge								
21	Männ- chen	3 Mon.	730-835 g	4 Mon.	70	0,15-0,35 g	18,0 g	Getötet
22	Männ- chen	3 Mon.	710-1500	4½ Mon.	76	0,15-0,75	21,5	Getötet
23	Männ- chen	3 Mon.	600-1470	5 Mon.	80	0,15-0,45	18,0	Getötet
24	Männ- chen	3 Mon.	740-1370	5 Mon.	80	0,15-0,75	19,5	Getötet
25	Weib- chen	3 Mon.	935-1800	5 Mon. 3 Wochen	90	0,15-0,45	24,5	Getötet
b) Ausgewach.								
26	Weib- chen	Ausge- wachs.	1850-1920	9 Tage	9	0,15-0,25	1,65	5 Minuten nach d Injektion
27	Weib- chen	Ausge- wachs.	1620-1570	12 Tage	11	0,15-0,25	2,1	5 Minuten nach d Injektion
28	Weib- chen	Ausge- wachs.	2110-1900	2 Wochen	13	0,15-0,25	2,65	5 Minuten nach d Injektion
29	Weib- chen	Ausge- wachs.	1900-1750	19 Tage	16	0,15-0,25	3,4	½ Stunde nach de Injektion
30	Weibch. frz. Rasse	Ausge- wachs.	2250-2310	1 Mon.	21	0,09-0,25	4,17	Getötet
31	Männ- chen	Ausge- wachs.	1830-1900	1 Mon.	22	0,09-0,25	4,26	Getötet
32	Männ- chen	Ausge- wachs.	2410-2450	2 Mon. 1 Woche	40	0,15-0,3	10,29	Einige Stunden 1 der Injektion

## allmählich steigender Dosen Adrenalin.

Veränderungen in den Gefäßen		Bemerkungen
makroskopische	mikroskopische	
Kaninchen.		
Verdünnung der Aortenwand	Nekrose der Muskelemente. Veränderung der elastischen Fasern	
Aneurysmatische Ausbuchtungen der Aorta; ihre Oberfläche ist mit Plaques bedeckt, stellenw. in eine knöcherne Röhre verwandelt	Verkalkung der Media. Verdickung der Intima	
Keine	Verdickung der Intima	
Unnachgiebigkeit und Verdünnung der Aortenwd.	Nekrose der Muskelemente der Media	
Keine	Diffuse Wucherung des Bindegewebes in der Aorta	
sene Kaninchen.		
Erweiterung des Lumens und Verdünnung der Aortenwände	Nekrose der Muskelemente in den mittleren Gefäßen	
Keine	Nekrose der Muskelemente in der Media der Aorta	
Keine	Verdickung der Intima der Aorta. Unbedeutende nekrotische Herde in der Media derselben	
Keine	Unbedeutende Nekrose der Muskelemente und Ablagerung hyalinartiger Massen in der Media aortae	
Plaques in dem aufsteig. Aortenbogen	Verkalkung der Media aortae	
Die innere Oberfläche der Aorta ist uneben, erinnert an eine erhabene Geographiekarte	Wucherung des sklerotischen Gewebes in der Aorta	
Erweiterung des Lumens der Aorta, Verdünnung der Wand, sklerotische Plaques im aufsteigenden Aortenbogen	Verdickung der Intima. Nekrotische Herde in der Aorta und den mittleren Gefäßen	

Nr.	Geschlecht	Alter	Gewicht vor und nach der Injektion	Dauer des Versuches	Zahl der Injektionen	Jedes- malige Dosis	Gesamtmenge des Adrenalin	der Tod
33	Weib- chen	Ausge- wachs.	2410-2080 g	6 Mon.	100	0,15-0,75 g	33,21 g	Einige Stunden n. der Injektion
34	Männ- chen	Ausge- wachs.	1665-1950	6 Mon.	100	0,15-0,75	33,21	Getötet

außerdem eine Erweiterung ihres Lumens (Nr. 6), Bildung des Aneurysma dissecans (Nr. 7) und Entstehung verstreuter Plaques an der inneren Oberfläche des aufsteigenden Aortenbogens (Nr. 9). Letztere waren von der Größe eines Stecknadelkopfes, leicht erhaben, in der Mitte etwas eingedrückt, von gelblich-weißer Farbe und harter Konsistenz.

Was die mikroskopischen Veränderungen in den Gefäßen anbetrifft, so fanden wir sie in größerem oder geringerem Grade bei allen Fällen. Nicht selten wurden sie ganz zufällig entdeckt, so daß aus einer ganzen Serie zahlreicher Schnitte die betreffenden Veränderungen bloß bei einigen gefunden wurden. In den ersten Stadien äußern sich die Veränderungen in verschiedenem Grade, wie: Verschwinden der Muskelzellen der Media aortae, bisweilen auch der mittleren Gefäße, von welchen ich gewöhnlich die a. a. Carotis, femoralis und mesenterica untersucht habe; die Kerne der Muskelzellen liegen ungeordnet, statt zirkulärer haben sie häufig diametrale Richtung, d. h. gleich als wären sie um 90° umgedreht; einige von ihnen scheinen stark angeschwollen, andere im Gegenteil zusammengeschrumpft mit homogenem Aussehen, färben sich stark mit Kernfarbe (Pyknose). In einigen Fällen besteht der Kern aus einzelnen Klumpen, welche sich ebenso intensiv mit Kernfarbe färben.

An einigen Stellen, auf mehr oder weniger großem Umkreise, waren keine Zellen zu sehen; die zellenlosen Stellen befinden sich in der Mehrzahl der Fälle in der Mitte der Dicke der Media, seltener in den inneren Schichten derselben und nehmen ausnahmsweise

Veränderungen in den Gefäßen		Bemerkungen
makroskopische	mikroskopische	
Keine	Nekrose der Zellenelemente in der Media. Veränderungen der elastischen Fasern mittleren Grades	Während d. Ver- suchs 3 Aborte. Der Tod trat am Tage d. 3. Abor- tes ein
Unnachgiebigkeit der Aortenwand	Stark ausgeprägte Nekrose der Muskel- elemente in der Aorta und den mitt- leren Gefäßen	/

die ganze Masse ein, mehr oder weniger auch die Umgebung des Gefäßes ergreifend (Nr. 1 2, 3 und besonders deutlich in Nr. 6); sie bestehen aus halb durchsichtigen, kernigen, schwach färbbaren Massen. Die mikrochemische Reaktion auf Kalk mit salpetersaurem Silberoxyd gibt negative Resultate<sup>1)</sup>. Die zwischen den Muskeln liegenden Schichten erscheinen infolge des Verschwindens der Muskelfasern näher aneinander gerückt, bestehen aus einer unbedeutenden Anzahl Bindegewebsfäserchen und elastischen Fasern; letztere erscheinen gestreckt und dünn, ihr faseriges Aussehen haben sie verloren. In späteren Stadien der Entwicklung begegnet man Wucherungen des Bindegewebes in Form von Streifen (Nr. 8) und Flecken, welche entsprechend den sklerotischen Plaques (Nr. 9) in den inneren Schichten der Aortenwand liegen. Hier bestehen Herde, welche bis in die Tiefe der Media hineingedrungen sind, aus sklerotischem Bindegewebe und Zellen mit ovalen und runden oder in die Länge gezogenen, homogenen, sich intensiv färbenden (pyknotischen) Kernen; letztere befinden sich im Zentrum des Herdes, erstere (mit ovalen und runden Kernen) an der Peripherie desselben. Elastische Fasern waren in den Herden fast gar nicht bemerkbar, und wenn man ihnen auch begegnet, so findet man sie als vereinzelte, gerade, unterbrochene feine Fäserchen.

Was den Zustand der elastischen Fasern im allgemeinen betrifft, so haben wir, außer denjenigen Veränderungen, welche wir

<sup>1)</sup> K o s s a, J., Über die im Organismus künstlich erzeugbaren Verkalkungen. Zieglers Beiträge Bd. 29, 1901.



Tabelle Nr. 3. Versuche mit Unterbrechung

Nr.	Geschlecht	Alter	Gewicht vor und nach dem Versuch	Dauer der Unterbrechung	Dauer des Versuches	Zahl der Injektionen	Jedemalige Dosis	Gesamtmenge des Adrenalin	der Tod
35	Männchen	Ausgewachs.	1540-1770 g	1 Mon.	2 Mon. 3 Woch.	30	0,09-0,25 g	6,18 g	Getötet
36	Weibchen	Ausgewachs.	1180-1300	1½ Mon.	4 Mon.	33	0,09-0,25	6,9	Getötet
37	Weibchen	Jung	1110-1550	2 Mon.	4 Mon. 3 Wochen	28	0,09-0,45	7,68	Getötet
38	Männchen	Ausgewachs.	2830-2970	2 Mon.	4 Mon. 3 Wochen	36	0,09-0,45	8,8	Getötet
39	Weib. franz. Rasse	Ausgewachs.	3000-3450	3 Mon.	4 Mon. 3 Wochen	30	0,09-0,25	6,2	Getötet

Tabelle Nr. 4. Versuche mit Adrenalininjektionen:

Nr.	Geschlecht	Alter	Gewicht vor und nach dem Versuch g	Dauer des Versuches	Zahl der Injektionen	Jedemalige Dosis g	Gesamtmenge des Adrenalin	der Tod
40	Weibchen	Ausgewachs.	1240-1570	1 Mon. 3 Wochen	27	0,25-0,45	5,82	Getötet
41	Männchen	Jung 2½ Mon.	760-1260	3 Mon.	30	0,3-0,6	16,75	Getötet
42	Weibchen	Ausgewachs.	1520-1650	1 Mon. 13 Tage	17	0,25-0,35	5,44	Getötet
43	Männchen	Ausgewachs.	1800-1950	1 Mon. 2½ Wch.	21	0,25-0,45	6,0	Getötet
44	Weibchen	Jung	1140-1420	2½ Wch.	10	0,25	2,4	Getötet
45	Männchen	Ausgewachs.	1460-1820	1 Mon. 1 Woche	17	0,25-0,35	4,44	Getötet
46	Weibchen	Jung	1200-1870	1 Mon. 3 Wochen	21	0,25-0,96	6,42	Getötet

der Injektion einige Zeit vor dem Tode.

Veränderungen in den Gefäßen		Bemerkungen
makroskopische	mikroskopische	
Keine	Nekrose der Muskelemente in der Media aortae. Veränderung der elastischen Fasern	
Keine	Wucherung des Bindegewebes in der Aorta	
Keine	Wucherung des Bindegewebes in der Media der Aorta	
Sackartiges Aneurysma d. Lungenaorta	Nekrose der Muskelemente. Kalkablagerung in der Media aortae	
Aneurysmatische Ausbuchtung der Wand des Aortenbogens	Herdartige und diffuse Wucherung des Bindegewebes in der Aorta. Kalkablagerung in der Media derselben	

subcutane, in die serösen Höhlen (Pleura und Peritoneum).

Veränderungen in den Gefäßen		Eingespritzt
makroskopische	mikroskopische	
Keine	Keine	Subcutan
Keine	Keine	Subcutan
Keine	Keine	In die Höhle der Pleura (2 mazerierte Föten in d. Höhle d. Uterus)
Aneurysmatische Ausbuchtung der Lungen-Aorta, unebene Oberfläche ders.	Verdickung der Intima. Kalkablagerung in der Media	In die Höhle der Pleura
Keine	Keine	In die Bauchhöhle
Keine	Keine	In die Bauchhöhle
Keine	Keine	In die Bauchhöhle

in den nekrotischen Herden entdeckten, in Fällen fortgesetzter Erfahrung (Nr. 6, 7 und 9) folgendes gefunden: in den dem Lumen der Gefäße naheliegenden Schichten färben sie sich schlechter, die meisten bestehen aus einzelnen Körnchen (Zustand körnigen Zerfalls); in einigen Fällen bilden sich Fasern und Risse von mehr oder weniger großer Ausdehnung. Die tiefer liegenden Fasern zeigen keinerlei Veränderungen.

Die Veränderungen in der Intima beschränken sich in dieser Unterabteilung auf ein einziges Exemplar (Nr. 6). Wie oben, so bemerkten wir, daß es sich in diesem Falle um eine besonders deutlich ausgeprägte Nekrose der Muskelelemente der Media handelte. Entsprechend den am meisten veränderten Stellen der Media weist die Intima Verdickungen auf, bestehend aus bis zu vier oder fünf Reihen zusammengewachsener Zellen; in normalen Gefäßen sieht man hier nur eine Reihe endothelialer Zellen (epitheliale Röhre) welche unmittelbar auf der innern elastischen Lamelle liegen. Welchen Ursprungs die wuchernden Zellen sind, ist schwer zu entscheiden, aber in Anbetracht dessen, daß sie kleine runde Kerne haben, welche sich wie endotheliale Zellen intensiv mit Hämatoxylin färben, so muß man daraus schließen, daß sie aus endothelialen Zellen entstanden sind. Zwischen den Zellen fand sich eine große Menge zwischenzelliger Bestandteile, unter welchen man bei starker Vergrößerung (Ölimmersion obj.  $\frac{1}{12}$ ) die feinsten Fäserchen elastischen Gewebes sehen konnte; ein Zusammenhang derselben mit der innern elastischen Gefäßhaut ergab sich nirgends.

Letztere zeigt in ihrer Verdickung dieselben Veränderungen wie: körnigen Zerfall der elastischen Fasern, von denen wir schon oben gesprochen haben. An der Adventitia werden keine Veränderungen beobachtet.

Diese Veränderungen in der Aorta an der Stelle des sich bildenden Aneurysma dissecans bestehen in folgendem: die Intima und Media sind in querer Richtung zerrissen dicht bis zur Adventitia, an deren Grenze ist eine zirkuläre Abblätterung der Media bemerkbar; die Enden der zerrissenen Gefäßhaut bestehen aus einem nur wenige zellige Elemente enthaltenden Gewebe, die elastischen Fasern sind hier verdünnt, haben ihre Kräuselung verloren, die Mehrzahl befindet sich im Zustande körnigen Zerfalls. Es ist deut-

lich zu sehen, daß der Riß an der Stelle besonders deutlich ausgeprägter Nekrose der Muskelemente und eigentümlicher Veränderung der elastischen Fasern stattgefunden hat, folglich da, wo die dünne Aortenwand infolge Verlustes ihrer Elastizität dem durch Adrenalin stark erhöhten Blutdruck den geringsten Widerstand entgegenzusetzen imstande war. Folglich sind die Gefäßveränderungen in dieser Unterabteilung der Experimente verhältnismäßig unbedeutende und dokumentieren sich als Nekrose der Muskelemente der Media, Wucherung des Bindegewebes, Verdickung der Intima und endlich als körniger Zerfall der elastischen Fasern.

Was die Veränderungen in den Organen anbetrifft, so lassen sie sich in folgendem zusammenfassen: die rechte Herzkammer ist gewöhnlich so stark vergrößert und mit Blut angefüllt, daß sie die linke verengte Herzkammer zur Hälfte bedeckt. Letztere befindet sich häufig im Zustande so völliger Kontraktion, daß in einigen Fällen ihr Lumen das Aussehen eines Spaltes hat.

Das schnell zunehmende Steigen des Blutdruckes, die beschleunigte Herzttätigkeit als Folgen der Adrenalininjektionen, die eingetretene Unnachgiebigkeit der Gefäßwände infolge Affektion der Media der großen und mittleren Gefäße und vielleicht noch irgendwelche uns unbekannte Momente von Störung des Blutkreislaufes haben bisweilen Herzhypertrophie zur Folge. Schon eine Unnachgiebigkeit der Arterien infolge Erkrankung der Media bleibt nicht ohne Einfluß auf den Herzmuskel, was die Hypertrophie anbetrifft (Krehl). Die mikroskopische Untersuchung des vergrößerten Herzens ergibt Verdickung des Perikardiums infolge von Wucherungen des Bindegewebes in demselben, mit einer großen Menge von Fibroblasten, Erweiterung der Gefäße, Bildung von Extravasaten und endlich diffuse Wucherung des Bindegewebes im Muskel desselben.

Die Lungen fanden wir in allen Fällen sehr umfangreich mit einer größeren oder kleineren Menge punkartiger Blutungen unter der Pleura und im Lungengewebe, dessen Schnittfläche gewöhnlich ein marmorartiges, graurotes Aussehen hat und von dessen Oberfläche eine reichliche Menge farbloser, schaumiger Flüssigkeit fließt. Lungenödem äußerte sich um so seltener, je schneller nach der Injektion der Tod eintrat. Bei mikroskopischer Untersuchung

erscheinen die Alveolen von körnigen, weißlichen Massen erfüllt, untermischt von größerer oder geringerer Menge von Zellen, bestehend aus sich abblätterndem Epithel und Leukocyten; die alveolären Scheidewände sind verdickt, ihre Gefäße erweitert; häufig begegnet man Extravasaten; die Wände der großen Gefäße befinden sich im Zustande der Kontraktion, so daß ihr Lumen kaum sichtbar ist.

In der Leber wurden außer der Hyperämie, die wir fast immer fanden, in einem Falle (Nr. 5) zahlreiche Herde heller Flecken von verschiedener Größe bemerkt, aus nekrotischen Zellen bestehend, aus deren Protoplasma nur eine Filarmasse zurückblieb; die Kerne befanden sich im Zustande der Pyknose.

In den Nebennieren wurde gewöhnlich eine Erweiterung der Kapillaren mit Extravasatenbildung in der Rindenschicht gefunden.

Die zweite Unterabteilung bilden 11 ausgewachsene Tiere: 5 Männchen und 6 Weibchen, unter ihnen eines französischer Rasse, Gewicht von 1470 bis 2735 g. Die Dauer der Experimente schwankte zwischen 2 Tagen und 3 Monaten 3 Wochen; Zahl der Einspritzungen von 2 bis 70, und endlich die Gesamtmenge des eingespritzten Adrenalins von 0,21 bis 10,5 g 1 ‰ Lösung. Alle Tiere dieser Unterabteilung starben ebenso wie diejenigen der ersten im Verlaufe der ersten Minuten oder einiger Stunden nach der Injektion.

Die Sektion der Tiere, welche nach mehrmaligen Injektionen starben, ergab keinerlei den plötzlichen Tod erklärende Veränderungen, so daß wir außer all jenen Erscheinungen, die wir gewöhnlich an Tieren beobachtet haben, welche nach den ersten Einspritzungen starben, wie z. B. Lungenödem, Erweiterung und Blutüberfüllung der rechten Herzkammer, die ad maximum verkleinerte linke Herzkammer, nichts Besonderes fanden. Einzigartig in dieser Beziehung ist ein Fall (Nr. 19) mit Aneurysma und Ruptur der Aortenwand, wo es deutlich zu sehen war, daß der Tod durch hochgradige Blutarmut eintrat.

In dieser Unterabteilung ist auch eine Abnahme des Gewichtes bei denjenigen Tieren bemerkbar, welche in den ersten Tagen der

Experimente (Nr. 10 und 11) starben. Eine besonders deutliche Abnahme des Gewichtes erfolgte beim Kaninchen Nr. 13, bei welchem dasselbe um 630 g fiel (Anfangsgewicht 2030 g, am Schluß der Versuche nach 9 Tagen 1400 g). Bei den andern Tieren, welche eine mehr oder weniger große Zahl von Einspritzungen erhalten hatten, wurde eine Gewichtszunahme konstatiert.

Was die makroskopischen Veränderungen in den Gefäßen anbetrifft, so erscheinen sie wie in der ersten Unterabteilung bei einer verhältnismäßig kleinen Menge von Tieren und ergeben sich als Erweiterung des Lumens der großen Gefäße, bisweilen als Unnachgiebigkeit ihrer Wände, Erscheinung von Plaques an der innern Oberfläche des aufsteigenden Aortenbogens (Nr. 11), als Bildung eines sackförmigen Aneurysma von der Größe einer Kaffeebohne in der Aorta thoracica (Nr. 13) und endlich als Bildung eines Aneurysma dissecans und als Riß in der Aortenwand (Nr. 19). Die sklerotischen Plaques, gewöhnlich von der Größe eines Hirsekorns, heben sich leicht von der Oberfläche ab und haben im Zentrum eine Vertiefung von weißlichgelber Farbe.

Folglich ergibt die mikroskopische Untersuchung der Gefäße hier ein sehr verschiedenartiges Bild der Veränderungen.

Hier muß beachtet werden, daß die quantitativen und qualitativen Veränderungen in den Gefäßen weder der Dauer der Versuche noch der Menge des eingespritzten Adrenalins entsprechen. So beobachteten wir die allerdeutlichsten Veränderungen nach einer Woche und 9 Tagen bei gewöhnlicher Menge des eingespritzten Adrenalins: 0,57 und 1,35 g, während in andern Fällen die Experimente fast 4 Monate dauerten, die Menge des eingespritzten Adrenalins betrug bis 10,5 g, aber verhältnismäßig fanden sich nur unbedeutende Veränderungen in den Gefäßen.

Schon 2 Tage nach Beginn der Versuche begegnet man in der Media der Aorta kleinen nekrotischen Herden gleich Flecken, welche gewöhnlich in der Mitte der Gefäßwand liegen und aus halb durchsichtiger, körniger, weißlicher Masse bestehen; bisweilen finden sich auch Muskelzellen mit verkleinerten, homogenen, sich intensiv färbenden Kernen. Solche Veränderungen in der Aorta wurden in größerem oder geringerem Grade in fast allen Fällen beobachtet. Öfters hatten die nekrotischen Stellen das Aussehen von Streifen, die sich in der Mitte der Media befanden oder in den

innern Schichten derselben, einen mehr oder weniger großen Teil der Umgebung des Gefäßes umfassend.

Zu den Erscheinungen der Nekrose gesellen sich alsbald andere Veränderungen, aus denen sich die Mannigfaltigkeit des mikroskopischen Bildes ergibt, wodurch sich diese Unterabteilung unterscheidet. So fanden wir eine Woche nach Beginn unserer Untersuchungen (Nr. 11) in den sklerotischen Plaques, welche sich an der innern Oberfläche der Wandung befinden, Streifen, die aus kernigen Massen bestehen, aus welchen ein großer Teil Reaktion auf Kalk ergibt. Um diese Massen herum ist eine Anhäufung von Zellen bemerkbar mit ovalen und langgestreckten, spindelförmigen Kernen — Fibroblasten; leukocytenartige Zellen haben wir hier gar nicht bemerkt. Bisweilen liegen die Zellen so nahe aneinander, daß sich Häufchen von ihnen bilden, die an Riesenzellen erinnern.

Dort, wo in den nekrotischen Stellen keine Kalkablagerung stattfindet, bemerkten wir in spätern Stadien der Entwicklung des Prozesses Wucherungen des Bindegewebes, vorzugsweise aus Fasern und einer sehr geringen Menge von Zellen bestehend. Ein eigentümliches Bild bietet in den Experimenten Nr. 13 die Arteria carotis (Fig. 6 Taf. XIII). Hier finden sich gleich unter der Membrana elastica interna oder in der Dicke der Media Kugelmassen, welche in ungefärbten Schnitten durchsichtig wie Glas sind, rosa-orangefarbig auf den mit Fuchsin gefärbten Schnitten; Metachromasie mit Methyl und Gentianviolett ergeben sie nicht, mit Hämatoxylin lassen sie sich nicht färben. Die chemische Natur dieser Ablagerungen mit Ausnahme der negativen Reaktion auf Amyloid konnten wir nicht feststellen, und ihrer optischen Fähigkeiten wegen nennen wir es einen hyalinähnlichen Stoff. Einen ähnlichen Stoff sahen wir einmal in der subendothelialen Haut der Intima in Gestalt kleiner, homogener, unregelmäßiger Klumpen (Nr. 11).

Die elastischen Fasern sind größtenteils wenig verändert, in den nekrotischen Herden scheinen sie gestreckt, ihre Kräuselung ist kaum zu bemerken. Ihre größten Veränderungen finden sich im Experiment Nr. 19, in demselben, aus welchem das Aneurysma dissecans hervorging; die meisten befinden sich im Zustande körnigen Zerfalles, einige sind verdünnt bis zu kaum sichtbaren, nur schwach die spezifische Färbung annehmenden Fäden; andererseits begegnet man kurzen, dicken, sich intensiv mit Orcein färbenden

Fasern. Die *Membrana elastica interna* ist stellenweise unsichtbar, als wenn ein Stück von ihr ausgeschnitten wäre (Fig. 4 Taf. XIII). Wahrscheinlich verdankt das Aneurysma dissecans solch einem Zustande des elastischen Gewebes seine Entstehung. Der Zustand der Gefäßgewebe ist an der Stelle, wo sich der Riß der Wand gebildet hatte, ganz analog demjenigen, welcher in der ersten Unterabteilung der Versuche beim Aneurysma dissecans beschrieben wurde.

Der Zustand der Gefäßwand beim sackartigen Aneurysma (Nr. 13) zeigt sich in folgender Erscheinung (Fig. 2 Taf. XIII): die Media besteht auf der ganzen Strecke ihrer Ausbuchtung aus körnigen Massen, die sich in den dekalzinierten Präparaten schwach bläulichlila färben, auf nicht dekalzinierten ergeben die körnigen Massen Kalkreaktion. Unter den körnigen Massen finden sich nur hin und wieder Häufchen, Überreste von Kernen. Ein besonders interessantes Bild bieten hier die elastischen Fasern: vor ihrem Eintritt in die aneurysmatische Ausbuchtung werden sie scheinbar dicker, stärker gekrümmt, ihre Kräuselung scheint bedeutend größer, im Aneurysma strecken sie sich plötzlich, werden dünner, als wären sie sorgfältig mit einem Kamm gekämmt (Fig. 2 Taf. XIII).

Die Veränderungen in der Intima wurden an wiederholten Fällen beobachtet. Am häufigsten zeigten sie sich in folgender Weise: das Endothel erscheint angeschwollen, weit weggezogen von der *Membrana elastica interna*, auf welcher es in normalem Zustande unmittelbar liegt; auf diese Weise bildet sich ein Raum zwischen dem aufgelagerten Endothel und der *Membrana elastica interna*, in welcher ein dünnes Netzchen sichtbar wird mit kleinen, zwischen den Schlingen desselben sich befindenden Zellen, mit ovalen und rundlichen Kernen. In einigen Fällen (Fig. 7 Taf. XIII) wurde eine wirkliche Verdickung der Intima beobachtet auf Kosten der Proliferation der Zellen, die dem Charakter nach dem Endothel am nächsten stehen: die Mehrzahl derselben mit rundlichem Kern färben sich mehr oder weniger intensiv mit Hämatoxylin. Zwischen den Zellen sieht man dünne Netze von elastischen Fasern.

Die Veränderungen in der Adventitia bestehen in Erweiterung der *Vasa vasorum*, die bisweilen zerreißen und Extravasate bilden.

Folglich ergeben die mikroskopischen Veränderungen in den Gefäßen dieser Unterabteilung die Nekrose der Muskelelemente



der Media, Kalkablagerung in derselben, diffuse und herdartige Entwicklung des Bindegewebes, Veränderung der elastischen Fasern, die sich auf der Höhe des Prozesses in Verschmelzung und körnigem Zerfall, in Schwellung des Endothels und Verdickung der Intima äußert. Besonders deutliche Veränderungen fanden sich bei Kaninchen Nr. 11 und 13, abgesehen davon, daß die Versuchsdauer zu kurz war (7 und 9 Tage). Die Untersuchungsergebnisse des ersten Kaninchens bestätigen die Annahme von Pick und Bonnamour, daß der Grad der Veränderung in den Gefäßen mit dem Gewicht der Tiere in Zusammenhang steht — je höher dasselbe ist, desto bedeutender sind die Veränderungen. Dieses Kaninchen wog 2365 g, was für ein Kaninchen russischer Rasse eine bedeutende Größe darstellt.

Der zweite Versuch bestätigt die Meinung derjenigen Autoren, welche die chronischen und zehrenden Krankheiten als günstige Momente für die Entwicklung des arteriosklerotischen Prozesses bezeichnen. In diesem Falle hatte das Tier eine schnell wachsende Geschwulst in der Gegend der Bauchhöhle, welche nach histologischer Untersuchung dem spindelförmigen Sarkom nahesteht und welches den Organismus schnell zerstörte.

Was die Veränderungen in den Organen anbetrifft, so bestanden sie in Hypertrophie des Herzens, besonders deutlich ausgeprägt bei den Kaninchen Nr. 16 und 18, Lungenödem, punktiertem Bluterguß ins Gehirn und Bildung nekrotischer Herde in der Leber und in den Nieren (Nr. 14). Die mikroskopische Untersuchung des hypertrophischen Herzens ergab gewöhnliche diffuse Wucherungen des Bindegewebes im Muskel desselben; in einem Fall (Nr. 16) wurde Umwandlung der Muskelfasern in homogene Masse beobachtet, ihre Streifen waren stellenweise nicht bemerkbar, sie färbten sich bräunlich, die Kerne waren verkleinert und aus ovalen bildeten sich ausgestreckte; sie färbten sich intensiv, stellenweise waren Risse in den Fasern in querrer Richtung entstanden (*Fragmentatio cordis*).

Pearce, welcher die Veränderung des Herzmuskels durch Einfluß von Adrenalin, die herdartige und diffuse Entwicklung des Bindegewebes in demselben und verschiedene Entartungen bis einschließlich zur Nekrose beobachtet hat, erklärt sie einerseits durch verstärkte Herztätigkeit infolge erhöhten Blutdruckes,

andererseits durch Störung der Ernährung des Muskels infolge Erkrankung der Arteria coronaria.

Im nekrotischen Herde der Nieren erscheinen die Harnkanälchen angefüllt von halb durchsichtigen, körnigen Massen ohne jedes Anzeichen von zelligen Elementen; die Glomeruli bilden mit Blut angefüllte Knäuel.

Von solchen herdartigen Nekrosen in den Nieren spricht Bi laud, welcher hier noch außerdem Kalkablagerungen fand; in meinem Fall ergaben alle Kalkreaktionen in den nekrotischen Herden negative Resultate.

Die punktförmigen Blutungen im Gehirn erscheinen bei mikroskopischer Untersuchung zusammengesetzt aus braunen, körnigen Massen, um welche eine Anhäufung von Zellen sichtbar wird, angefüllt mit braunem Pigment, das Reaktion auf Hämosiderin gibt.

Die Veränderungen in den Nebennieren ergeben eine Erweiterung der Gefäße und Bildung von Extravasaten in ihrer Rindenschicht.

Die gegebenen Untersuchungen der ersten und zweiten Unterabteilung unserer Versuche zusammenfassend, kommen wir zu dem Schluß, daß die Gefäße der jungen Tiere einen bedeutend größeren Widerstand gegen die Wirkung des Adrenalin aufweisen; bei recht lange dauernden Versuchen fanden wir verhältnismäßig unbedeutende Veränderungen in denselben; je älter das Tier, desto weniger widerstandsfähig ist es der Wirkung des Adrenalin gegenüber; die zehrenden Krankheiten begünstigen die Entwicklung der experimentalen Arteriosklerose.

## II. Gruppe.

Die zweite Gruppe zerfällt ebenso wie die erste in zwei Unterabteilungen: die jungen und die ausgewachsenen Tiere, welchen Adrenalin in stetiger Dosis von 3 bis 25 Tropfen (0,09 bis 0,75 g) 1 ‰ Lösung eingespritzt wurde. Die erste Unterabteilung bilden 5 junge (dreimonatige) Tiere: 4 Männchen und 1 Weibchen, deren Gewicht am Anfang des Versuches kleiner als 1 kg war und zwischen 600 und 935 g schwankte. Die Menge des eingespritzten Adrenalin verteilte sich pro dosi auf 0,15 bis 0,75 g, die Gesamtmenge: 18,0 bis 24,5 g. Dauer der Versuche 4 Monate bis 5 Monate 3 Wochen. Zahl der Injektionen 70 bis 90. Während des Versuches nahmen

alle Tiere an Gewicht zu von 100 bis 865 g. Ein Kaninchen (Nr. 21) vertrug Adrenalin recht gut; verhältnismäßig große Dosen riefen keinerlei lebensgefährliche Erscheinungen in den Atmungsorganen und im Blutkreislauf hervor, dagegen erreichte die Kräfteabnahme bei ihm ihren höchsten Grad; zur selben Zeit, wo seine Gefährten unter ganz analogen Bedingungen des Versuches ihr Gewicht 2 bis  $2\frac{1}{2}$  mal vergrößerten, nahm dieses Kaninchen im Laufe von 4 Monaten im ganzen nur 100 g zu (sein Anfangsgewicht war 730 g), seine Haare fielen aus, im Zellgewebe unter der Haut war von Fett keine Spur. Alle Tiere dieser Unterabteilung wurden durch Luftembolie getötet. — Die makroskopischen Veränderungen in den Gefäßen äußerten sich als Verdünnung der Aortenwand, Unnachgiebigkeit derselben, aneurysmatische Ausbuchtungen der Aorta thoracica, Verwandlung derselben stellenweise in eine knöcherne Röhre, Bildung von Plaques auf der inneren Oberfläche (Nr. 22); letztere erscheint in diesem Falle uneben, bedeckt mit kleinen gelblich-weißen Plaques von der Größe eines Hirsekorns, mit einer Vertiefung in der Mitte. Neben den Plaques finden sich Vertiefungen der Oberfläche mit hervorragenden scharfen Rändern und unebenem Boden. Wenn man an solchen Stellen das Gefäß mit den Fingern drückt, so hört man ein leichtes Knistern und hat ein Gefühl zwischen den Fingern wie beim Zusammendrücken einer Gelatinekapsel. Die am deutlichsten ausgeprägten mikroskopischen Veränderungen in den Gefäßen fanden wir in dieser Unterabteilung beim Kaninchen Nr. 22 bei mittlerer Dauer des Versuches (4 Monate); jedesmalige Dosis 0,15 bis 0,75 g, Gesamtmenge von 21,5 g Adrenalin und anfänglichem Gewicht des Tieres von 710 g; es ist klar, daß man durch nichts von allem Angeführten den hohen Grad der Veränderung in den Gefäßen erklären kann, welche die Autoren gewöhnlich mit dem Gewicht des Tieres oder der Gesamtmenge des eingespritzten Adrenalins in Zusammenhang bringen.

Dieser Umstand steht in Widerspruch zu dem Schluß von Pick und Bonnamour, daß bei Kaninchen mit einem Gewicht von unter 2 kg keine Arteriosklerose erzeugt werden kann. Nicht nur in dieser Gruppe, sondern bei allen meinen Versuchen im gegebenen Fall habe ich die allerstärksten Veränderungen in den Gefäßen gefunden.

Gehen wir zu den mikroskopischen Untersuchungen über. Ungeachtet der Dauer einiger Versuche (4 bis 5 Monate) bei großer Menge eingespritzten Adrenalins (18 bis 19 g) sind die Veränderungen in der Media sehr unbedeutend; sie äußern sich in Bildung kleiner spärlicher Flecken, hin und her zerstreut und bestehend aus nekrotisierten Muskelementen in Gestalt von halb durchsichtigen, körnigen Massen. Die Mehrzahl der Muskelzellen zeigt keine sichtbaren Veränderungen, aber auch ein kleiner Teil derselben ist in Unordnung, die Kerne liegen an den allererdenklichsten Stellen, zirkulär, länglich und quer; viele sind verkleinert, homogen, färben sich stark (Pyknose), ein Teil befindet sich im Zustand des Zerfalls in einzelne Klumpen. In andern Fällen (Nr. 22, 23 und 24) fanden wir neben diesem eine bedeutende Menge von Mitosen in den Muskelzellen zweifellos pathologischen Charakters. In einigen Fällen (Nr. 25) gesellt sich zu den eben angeführten Veränderungen diffuse Wucherung des faserigen Bindegewebes. Kalkablagerung in sehr reichlichem Maß fanden wir nur in einem Fall (Nr. 22) in Form von Streifen mitten in der Dicke der Media. Die Streifen haben hier und da brüchige Stellen, wo man Ansammlungen von Zellen mit kleinen, runden oder ovalen Kernen sieht. Besonders interessant ist, daß man unter diesen Zellen Riesenzellen finden kann (Fig. 5 Taf. XIII). Um die Kalkherde herum sieht man eine Art von Kapsel, die aus Bindegewebe besteht. Die elastischen Fasern stellen gewöhnliche Veränderungen dar: sie sind verdünnt, stellenweise gestreckt, zerfallen in einzelne Körnchen, als wären sie verschmolzen. Kalkablagerungen in elastischen Fasern haben wir nie gesehen, sie kommen immer nur zwischen den Fasern vor. Die Intimaveränderungen bestehen in Quellung der subepithelialen Schicht, und ihrer Verdickung auf Kosten von Zellen, die in mehreren Reihen wuchern. Die wuchernden Zellen haben kleine runde und ovale Kerne, die sich sehr intensiv färben. Zwischen diesen Zellen findet sich wenig vom Bindegewebe und von elastischen Fasern, die in keinerlei Zusammenhang mit der Membrana elastica interna stehen.

Die Adventitia ist bisweilen sklerosiert (besteht aus derbem Bindegewebe, das sehr wenig Zellen enthält).

Die Vasa vasorum sind nicht verändert. Was die Veränderungen in den Organen betrifft, so haben wir häufig Herzhyper-

trophie gefunden. Bei der mikroskopischen Untersuchung des Herzmuskels fanden wir viel Bindegewebe, das netzförmig angeordnet ist und in dessen Maschen sich atrophische homogene, braune Muskelzellen mit punktiertem Kern finden. In andern Organen wie Lungen, Leber, Nieren, Eierstock haben wir auch Bindegewebsentwicklungen gesehen.

Besonders interessant war der Befund einer apoplektischen Zyste von Kaffeebohnengröße. Die mikroskopische Untersuchung dieser Zyste zeigte Anwesenheit von großen, polygonalen Zellen mit halbdurchsichtigem Protoplasma und kleinem rundem Kern. Die Mehrzahl von diesen Zellen enthält Körnchen von braunem Pigment, das auch zwischen den Zellen sichtbar ist. Die Haufen von Zellen sind umflochten von Netzen aus Bindegewebe. Die Wände der Gefäße, die man hier trifft, sind verdickt und bisweilen obliteriert. Wahrscheinlich haben wir es hier mit apoplektischen Herden, welche durch obliterierende Sklerose der Gehirnarterien hervorgerufen ist, zu tun.

Die zweite Unterabteilung bilden neun ausgewachsene Kaninchen: fünf Weibchen russischer, eins französischer Rasse und drei Männchen. Das Gewicht dieser Tiere erreichte 1690 bis 2410 g. Die Menge des eingespritzten Adrenalins pro Dosi 0,09 bis 0,75 g und die Gesamtmenge 1,65 bis 33,21 g 1 ‰ Lösung. Die Versuche dauerten von 9 Tagen bis zu 6 Monaten. Sechs Tiere starben im Laufe der ersten Minuten nach der Injektion oder im Verlauf einiger Stunden und drei wurden durch Luftembolie getötet. Der nur in einem einzigen Fall eingetretene Tod nach sechsmonatigem Versuche kann wohl in Zusammenhang gebracht werden mit den starken Blutungen nach dem Abort, welcher infolge der Adrenalininjektion eintrat.

In den übrigen Fällen mit plötzlichem Tode nach langdauernden Versuchen ergab die Sektion nicht mehr diejenigen Veränderungen, welche wir gewöhnlich in Fällen plötzlichem Tode nach den ersten Einspritzungen fanden, d. h. Blutüberfüllung des Venensystems, Schlaffheit und Erweiterung der rechten Herzkammer, starke Verengerung der linken Kammer und Lungenödem.

Die makroskopischen Veränderungen in den Gefäßen dieser Unterabteilung äußern sich in Erweiterung des Lumens der Aorta,

Verdünnung der Wände und in einigen Fällen Unnachgiebigkeit, Bildung von Plaques, hauptsächlich am aufsteigenden Teil des Aortenbogens, äußerlich beurteilt ganz von gleichem Charakter wie in der Beschreibung der ersten Unterabteilung.

In einem Fall (Nr. 31) war die innere Oberfläche des aufsteigenden Bogens und der Aorta thoracica bedeckt mit Furchen und Vertiefungen und auch Erhöhungen; infolgedessen erinnerte sie an eine erhabene Geographiekarte.

Interessant ist es, daß bei zwei Versuchen, welche ein halbes Jahr dauerten und in welcher Zeit die Tiere (Nr. 33 und 34) je 100 Injektionen bekamen, in einer Menge von 33,21 g, in einem Fall (Nr. 33) gar keine Veränderungen eintraten, im andern sie sich nur in Unnachgiebigkeit der Aortenwand äußerten.

Die mikroskopischen Veränderungen in den Gefäßen äußern sich in der Mehrzahl der Fälle in ausgedehnter Nekrose der Muskelemente der Media; mit der Zeit erreicht dieselbe einen so hohen Grad, wie wir es bisher noch nicht beobachtet hatten. So enthält in einem Fall (Nr. 34) die Media in ihrer ganzen Dicke fast gar keine zelligen Elemente (Fig. 1 Taf. XIII) sie besteht hier aus körnigen, halbdurchsichtigen Massen, in welchen die Reaktionen auf Kalk negative Resultate ergeben. Von andersartigen Bestandteilen begegnen wir hier einer hyalinartigen Masse (Nr. 29), welche sich nach van Gieson gelblich-braun färbt; mit Hämatoxylin färbt sie sich nicht, Reaktion auf Amyloid gibt sie nicht. Ein anderer Bestandteil war Kalk, dessen Ablagerung wir nur in einem Fall konstatieren konnten (Nr. 30). Ein besonders interessantes Bild zeigt die Aorta, welche wir dem äußern Ansehen ihrer innern Oberfläche nach mit einer erhabenen Geographiekarte verglichen (Nr. 31). Fast auf der ganzen Umgebung sind die innern Schichten ihrer Wand in narbiges Gewebe umgewandelt, welches an manchen Stellen bis zur Dicke der Media durchdringt (Fig. 8 Taf. XIII) nur an einigen Stellen sind die innern Schichten frei von diesen Furchen; solche Stellen ragen über das Lumen des Gefäßes hervor und entsprechen auf dem makroskopischen Präparate den Erhebungen unserer Reliefkarte. Das gefurchte Gewebe enthält eine unbedeutende Menge von Zellen, von denen einige, gleichsam wie von einer Kapsel umgeben, an Knorpelzellen erinnern. Elastische Fasern waren in dem ge-

furchten Gewebe nicht zu sehen, mit Ausnahme vereinzelter dünner Abrisse.

Was den Zustand der elastischen Fasern in den Gefäßen der angeführten Unterabteilung im allgemeinen anbetrifft, so erreichen sie die größten Veränderungen in den Versuchen Nr. 33 und 34; hier färben sie sich ungleichmäßig, haben ihre Kräuselung verloren, sind stellenweise gleichsam wie mit einem Kamme gekämmt, sind auf große Entfernungen unterbrochen; viele befinden sich im Zustand körnigen Zerfalls.

Veränderungen in der Intima fanden wir in zwei Versuchen (Nr. 28 und 32); sie äußerten sich in Verdickung derselben infolge von Wucherung der Zellen mit kleinen runden Kernen; ebenso wie die Kerne der Endothelzellen färben sie sich mit Hämatoxylin dunkler braun als die Muskelzellen der Media. Unter den Verdickungen der Intima liegt gewöhnlich die unbeschädigte *Membrana elastica interna*.

Unter den wuchernden Zellen begegnet man feinen, bindegewebsartigen und elastischen Fasern. Die Adventitia ist in der Mehrzahl der Fälle sklerosiert, selten begegnet man in ihr erweiterten *Vasa vasorum* und Häufchen kleiner, runder Zellen unbekannter Herkunft.

Irgendwelche Veränderungen in den *Vasa vasorum*, welche wir am häufigsten an flachen Schnitten untersuchten, haben wir hier nicht gesehen.

Folglich ergeben die mikroskopischen Veränderungen in den Gefäßen dieser Untergruppe folgendes: Verdickung der Intima hauptsächlich infolge Wucherung des Endothels, starke Nekrose der Muskelfasern der Media, in ihr Ablagerung hyalinartiger Massen und Kalk, Wucherung des sklerotischen Gewebes und körnigen Zerfall der elastischen Fasern.

Die gegebenen Untersuchungen beider Untergruppen zusammenfassend, sehen wir, daß sich hier weder qualitative noch quantitative Unterschiede bei den Veränderungen in den Gefäßen der jungen und der ausgewachsenen Tiere finden.

Die Veränderungen in den Organen äußerten sich in folgendem: das Herz ist hypertrophisch; bei mikroskopischer Untersuchung ergaben sich dieselben Veränderungen, welche wir gewöhnlich in solchen Fällen unserer Experimente fanden und unter denselben

vor allen Dingen Wucherung des Bindegewebes im Muskel desselben.

Die Lungen in Fällen plötzlichen Todes stark ödematös, mit weit verzweigten Extravasaten, mehr oder weniger großer Menge von zelligen Elementen und eiweißhaltigem Transsudat, womit die Alveolen angefüllt sind; nach lange dauernden Versuchen fanden wir eine Verdickung der alveolären Scheidewände infolge von Wucherungen im Bindegewebe.

In der Leber beobachteten wir Bindegewebswucherungen um die zentralen Venen herum und zwischen den Leberzellenbalken.

Die Nebennieren waren in einigen Fällen stark hypertrophiert; einen besonders deutlichen Fall in dieser Hinsicht haben wir an Nr. 34, wo beide Nebennieren im Vergleich zur Norm vergrößert waren. Bei histologischer Untersuchung fanden wir eine Erweiterung der Gefäße und Extravasate in ihrer Rindenschicht, in einem Fall (Nr. 31) einen recht großen nekrotischen Herd.

Die Milz ist gewöhnlich stark verkleinert. Umfangreiche Blutergüsse fanden sich in der Schilddrüse. In dieser Untergruppe unsrer Versuche gelang es uns, einen sehr interessanten Einfluß des Adrenalins auf die Schwangerschaft zu beobachten. In einem der Fälle (Nr. 33) trat bei einem gesunden Weibchen am 26. Tage der Schwangerschaft ein Abort ein (Paarung am ersten Tage des Versuchs). Alsdann erfolgte fast nach 3 Monaten ein zweiter Abort — schwer zu sagen, in welchem Stadium der Entwicklung des Fötus. Nach dem dritten Abort starb das Tier; drei Föten wurden ausgeschieden, der vierte — mazerierte — fand sich in der Höhle des Uterus, in welchem sich auch eine reichliche Menge flüssigen mit Gerinnsel vermischten Blutes befand.

Dieser Fall bestätigt die Meinung von Kü l b s , nach dessen Beobachtung Adrenalin in abortiver Weise auf die Schwangerschaft wirkt, und widerspricht der Behauptung von L o e b und G i t h e n s , welche einen Einfluß des Adrenalins auf die Schwangerschaft in Abrede stellen. Auf diese Frage werden wir noch in der letzten Gruppe unserer Versuche zurückkommen.

### Dritte Gruppe.

Die dritte Gruppe der Versuche wurde von uns zusammengestellt, um den Heilungsprozeß der sklerotischen Gefäße zu ver-



folgen. Mit diesem Ziel nach mehr oder weniger zahlreichen Adrenalininjektionen, genügend nach unsrer Voraussetzung, um Arteriosklerose in den Gefäßen zu erzeugen, ließen wir die Tiere in Ruhe und töteten sie in verschiedenen Zeiträumen nach Einstellung der Injektionen.

In dieser Gruppe waren fünf Tiere: drei ausgewachsene und zwei junge zwischen 1110 bis 3000 g. Zahl der Injektionen: 28 bis 36. Menge des Adrenalin pro dosi: 0,09 bis 0,45 g; Gesamtmenge: 6,2 bis 8,8 g 1 ‰ Lösung. Die Tiere wurden 1 bis 3 Monate nach Einstellung der Injektionen getötet. Dauer der Versuche 2 Monate 3 Wochen bis 4 Monate 3 Wochen.

Makroskopische Veränderungen in den Gefäßen fanden sich nur in zwei Fällen (Nr. 38 und 39) und bestanden in Bildung aneurysmatischer Ausbuchtungen an der Wand der Aorta thoracica, von der Größe einer Erbse oder einer Kaffeebohne; beim Druck hört man ein Knistern wie von Pergamentpapier; an der innern Oberfläche hatten sie hervorragende scharfe Ränder und einen unebenen Boden.

Die mikroskopischen Veränderungen äußerten sich in Nekrose der Muskelemente der Aortenmedia in Gestalt von kleinen Flecken, bestehend aus körnigen Massen und diffuser Wucherung des Bindegewebes in derselben in Gestalt von Streifen, welche einen mehr oder weniger großen Teil der Umgebung des Gefäßes einnehmen. Bei aneurysmatischen Ausbuchtungen ist die Wand stark verdünnt; die Media besteht vorzugsweise aus nekrotischen körnigen Massen, unter welchen die meisten mit Kalk imprägniert sind. Um die kalkhaltigen Massen herum liegen zellige Anhäufungen, zwischen welchen sich häufig Riesenzellen mit zahlreichen (30 bis 40) Kernen finden. Letztere trifft man auch im Innern der Kalkherde, umgeben von hellen Zonen, als wäre der Kalk zur Auflösung gebracht. In andern Fällen sind die kalkigen Massen umgeben von Bindegewebe mit wenig zelligen Elementen.

Die elastischen Fasern zeigen solche Veränderungen, die wir gewöhnlich in den beiden ersten Gruppen beobachtet haben; sie sind verdünnt, stellenweise auf eine weite Strecke unterbrochen, viele von ihnen befinden sich im Zustand körnigen Zerfalls; in den kalkigen Herden sind sie nicht zu sehen. Die Veränderungen der Intima äußern sich nur im stellenweisen Schwellen des Endothels.

In der Adventitia zeigen sich die unbedeutenden Veränderungen darin, daß sie hauptsächlich aus faserigem Bindegewebe mit sehr unbedeutender Menge zelliger Elemente bestehen. Veränderungen in den Vasa vasorum, die wir an flachen Schnitten beobachteten, haben wir niemals gefunden. Die Veränderungen in den Organen äußern sich in der Mehrzahl der Fälle in starker Hypertrophie des Herzens, welche bei mikroskopischer Untersuchung irgendwelcher Veränderungen, außer diffuser Wucherung des Bindegewebes im Muskel, nicht zu finden war.

In der Leber fanden wir auch Wucherung des Bindegewebes (beim Durchschneiden hört man bisweilen ein Knistern). Die Wucherung des Gewebes ist sichtbar um die zentralen Venen und zwischen den Balken der Leberzellen.

In den Nieren fanden sich in einem Fall (Nr. 36) zahlreiche Hyalinzyylinder.

In den Nebennieren, die bisweilen hypertrophisch waren, fanden wir außer Erweiterung der Kapillaren und Bildung von Extravasaten in der Rindenschicht keine Veränderungen. Die Resultate der Untersuchung dieser Gruppe von Versuchen unterscheiden sich dem Wesentlichen nach durch nichts von denjenigen der andern Gruppen, und deshalb können sie die von uns aufgeworfene Frage nicht beantworten. Die einzige Eigentümlichkeit, und zwar nur quantitativer Art, ist, daß wir hier dem Prozeß energischer Auflösung begegnen; wir fanden hier zahlreiche Riesenzellen als Phagocyten nicht nur um die kalkigen Herde herum, sondern auch im Innern derselben. Wir hatten Gelegenheit, eine solche Erscheinung einige Male bei den Versuchen ununterbrochener Injektionen zu beobachten, aber ein so deutlich ausgeprägter Prozeß ist uns nur in dieser Gruppe unsrer Versuche begegnet.

#### V i e r t e   G r u p p e .

Die vierte Gruppe bilden die Kaninchen, denen wir Adrenalin-einspritzungen unter die Haut und in die Pleura- und Bauchhöhle machten.

Subkutane Injektionen wurden bei zwei Tieren ausgeführt — bei einem ausgewachsenen Weibchen und einem jungen Männchen im Laufe eines Monats 3 Wochen und dreier Monate. Ersteres erhielt 27 Injektionen von 0,25 bis 0,45 g, im ganzen 5,82 g 1 ‰

Lösung Adrenalin, letzteres Einspritzungen von 0,3 bis 0,6 g pro dosi, im ganzen 16,75 g Adrenalin. Weder makro- noch mikroskopische Veränderungen wurden in den Gefäßen gefunden.

In die Brusthöhle wurden Injektionen bei zwei Kaninchen gemacht, einem ausgewachsenen Weibchen und einem Männchen; Gewicht 1520 bis 1800 g; im Laufe von ungefähr  $1\frac{1}{2}$  Monaten 17 bis 21 Injektionen, 0,25 bis 0,45 g pro dosi, im ganzen 5,44 bis 6,0 g  $1\text{ ‰}$  Lösung Adrenalin. Die Tiere wurden durch Luftembolie getötet.

Bei dem ersten dieser Tiere (Nr. 42) erhielten wir keinerlei Veränderungen: weder in den Organen, noch in den Gefäßen. Im Uterus fanden sich zwei mazerierte Föten, ein größerer und ein bedeutend kleinerer. Die mikroskopische Untersuchung der Plazenta beider Föten ergab völlige Nekrose des Gewebes. Weder in der Uteruswand noch in den Plazenten konnten wir eine Erklärung für das Entstehen der Nekrose finden. Im Verlauf unserer Versuche begegneten wir häufig Erscheinungen von Nekrose in den parenchymatösen Organen, welche wahrscheinlich hauptsächlich infolge der Kreislaufstörung in den Organen entstanden war und vielleicht vorzugsweise infolge der giftigen Wirkung des Adrenalins auf die Gewebe. Zu der Zahl solcher Erscheinungen gehört wahrscheinlich auch die eben genannte Nekrose der Plazenten, infolgedessen der Tod der Föten, der aber wahrscheinlich nicht zu gleicher Zeit erfolgte, da der eine Fötus bedeutend größer war als der andere.

Diese Tatsache zusammen mit dem früher Erwähnten (Nr. 33) überzeugt uns noch mehr von der abortiven Wirkung des Adrenalins. Die Wirkung desselben in dieser Hinsicht ist natürlich keine absolute ebenso wie die Wirkung auf die Gefäße nach unserer Meinung von der Individualität des Tieres abhängt.

Bei dem zweiten dieser Tiere (Nr. 43) fanden wir dasselbe Bild der Veränderungen in den Gefäßen, wie wir es bei den intravenösen Injektionen beobachtet hatten.

In der Aorta thoracica fanden sich aneurysmatische Ausbuchtungen der Wand von der Größe einer Erbse oder Kaffeebohne; an der innern Oberfläche des Gefäßes hatten sie scharfe, hervorragende Ränder und einen unebenen Boden. Die mikroskopische Untersuchung der Wandung des Aneurysma ergab Kalkablagerung

(Fig. 9 Taf. XIII) in Gestalt von langen Streifen mit Wucherung des Bindegewebes um dieselbe herum und zellige Anhäufung mit zahlreichen Riesenzellen; in der Dicke der Media überallhin zerstreute Streifen des Bindegewebes, welche einen mehr oder weniger großen Teil der Umgebung des Gefäßes ergriffen haben. Die elastischen Fasern sind häufig gerade gestreckt, haben ihre Kräuselung verloren, als wären sie mit einem Kämme gekämmt, sind auf bisweilen weite Strecken unterbrochen.

Die Intima ist stellenweise recht verdickt infolge von Wucherung endothelialer Zellen in einigen Reihen; Zwischenzellen finden sich als ganz feine bindegewebsartige und elastische Fäserchen.

Bei drei Tieren wurden Injektionen in die Bauchhöhle gemacht — zwei jungen und einem ausgewachsenen Kaninchen —; Gewicht 1140 bis 1460 g. Der Versuch dauerte  $2\frac{1}{2}$  Woche bis 1 Monat 3 Wochen. Zahl der Injektionen 10 bis 21. Menge des Adrenalins pro dosi 0,25 bis 0,96 g 1 ‰ Lösung, Gesamtmenge 2,44 bis 6,42 g.

Veränderungen waren weder in den Organen noch in den Gefäßen zu finden. Folglich haben wir aus der gegebenen Gruppe der Versuche in einem einzigen Fall (Nr. 7) Veränderungen in den Gefäßen gefunden, die denselben Charakter trugen, wie wir ihn bei intravenösen Injektionen beobachteten; in den übrigen Fällen erhielten wir negative Resultate. Dieser Umstand findet aller Wahrscheinlichkeit nach seine Erklärung in der schnellen Zersetzung des Adrenalins in den Geweben (Heinz).

#### IV.

#### Überblick über die Veränderungen in den Gefäßen.

#### Ihre Beurteilung. Ursache ihrer Entstehung.

In Kürze wollen wir hier auf diejenigen Veränderungen in den Gefäßen hinweisen, welche wir in unsern Versuchen gefunden haben, unabhängig von der Dosis des Adrenalins, der Art der Injektion, dem Alter der Tiere usw.; nach Möglichkeit wollen wir versuchen, ihre Entstehung im Zusammenhang mit der Wirkung des Adrenalins auf die Gefäßwand zu erklären.

Die makroskopischen Veränderungen äußerten sich in der Verdünnung des Lumens der Aorta, bisweilen in Brüchigkeit der

Wände und Verwandlung derselben in eine knöcherne Röhre; bisweilen fanden sich vereinzelte oder zahlreiche Ausbuchtungen der Wand, welche gewöhnlich das Aussehen sackartiger Aneurysmen von der Größe einer Erbse bis zu einer Kaffeebohne haben. Die ausgebuchtete Wand ist gewöhnlich stark verdünnt, beim Druck hört man Knistern, bei der Berührung erinnert sie an Pergamentpapier oder eine Gelatine kapsel. An der innern Oberfläche wurden Unebenheiten bemerkt: Vertiefungen, Furchen, Plaques, Narben usw. Die Plaques überschritten selten die Größe eines Stecknadelkopfes, hatten in der Mitte eine Vertiefung, wie durch den Stich einer stumpfen Nadel hervorgerufen, von harter Konsistenz, gewöhnlich blasserer Farbe als die sie umgebende Oberfläche, bisweilen mit dunklen Punkten im Zentrum. Die Narben sind etwas eingezogen, als ob sich dort ein Defekt des Gewebes gebildet hätte.

Die Ränder der aneurysmatischen Ausbuchtungen sind gewöhnlich hart, ragen etwas über die Oberfläche hervor, ihr Boden ist uneben. Wir beobachteten hier Bildung eines Aneurysma dissecans und Ruptur der Aortenwand. Alle beschriebenen Veränderungen wurden am häufigsten in der Aorta thoracica beobachtet, sodann in dem aufsteigenden Bogen der Aorta und seltener noch in der Bauch aorta.

In bezug auf die makroskopischen Veränderungen in den Gefäßen stimmen unsere Beobachtungen ganz mit denjenigen überein, welche die Autoren in analogen Versuchen beschrieben haben.

Die mikroskopischen Veränderungen beziehen sich vor allem auf die Media, und mehr oder weniger waren sie in allen unsern Fällen deutlich ausgeprägt. Diese Veränderungen äußern sich in Folgendem: vor allem bilden sich die Veränderungen in den Kernen der Muskelzellen; sie sind im Zustande der Degeneration resp. Nekrose, welcher unter dem Namen Pyknose bekannt ist; ihr Umfang verkleinert sich, sie verwandeln sich in eine homogene Masse, färben sich intensiv mit Kernfarben; ferner zerfallen sie in einzelne Klumpen, und die ganze Zelle verschwindet.

Als Resultat dieses Unterganges der Muskelzellen erscheinen Herde, in welchen zellige Elemente gar nicht zu finden sind; ihren Platz nehmen formlose, halb durchsichtige, körnige Massen ein, die wie Flecken aussehen oder öfter noch wie Streifen; sie liegen in

der Mitte der Dicke der Media und ergreifen einen größeren oder kleineren Teil ( $\frac{1}{4}$ — $\frac{3}{4}$ ) der Umgebung des Gefäßes.

In der weiteren Entwicklung dieses Prozesses besteht die ganze Dicke der Media zum größten Teil aus solchen Massen, und die zelligen Kerne begegnen einem nur irgendwo, ganz vereinzelt oder in kleinen Häufchen; bisweilen findet man bloß Bruchstücke von Kernen. Diese Massen sind von glänzenden elastischen Fasern durchzogen, welche jetzt näher zueinander gerückt erscheinen. Neben diesen bemerkt man eine Regeneration der Muskelzellen, wovon die Mitosen zeugen; welche wir bisweilen in der Media gefunden haben.

Unter den übrigen Veränderungen in den Zellen ist häufig ihre unregelmäßige Lage zu bemerken; sie liegen oft nicht zirkulär wie im normalen Zustande, sondern schräg und quer, als wären sie auf derselben Fläche um 90 ° gedreht. Sehr häufig finden sich in den nekrotischen Massen Körnchen, welche alle Reaktion auf Kalk geben. Anfangs erscheinen sie in Gestalt von vereinzelteten Körnchen und Häufchen und lagern sich nur in den nekrotischen Massen ab. Da in der Mehrzahl der Fälle die elastischen Fasern in diesem Stadium der Entwicklung des Prozesses noch nicht verändert oder nur unbedeutend verändert sind, so sehen wir, daß der Kalk nur zwischen den elastischen Fasern erscheint. Unmittelbare Kalkablagerung in den elastischen Fasern, wie wir es in den Schilderungen der Autoren finden, haben wir niemals beobachtet. Später, wenn auch die elastischen Fasern zugrunde gehen, fließen die Kalkkörnchen auch in dichte Massen zusammen in Gestalt von Streifen, welche einen größeren oder kleineren Teil der Umgebung des Gefäßes ergreifen. Ununterbrochene Streifen jedoch bilden sie niemals, sondern bestehen wie aus einzelnen Bruchstücken, welche untereinander verbunden sind unter einem Winkel von 150 ° bis 170 °. Der Kalk, als Fremdkörper, erzeugt eine Reaktion in dem umliegenden Gewebe, und wir sehen rund um dieselben herum Anhäufungen von kleinen Zellen mit runden, ovalen und spindelförmigen Kernen. Leukocytenartige Zellen haben wir hier niemals beobachtet. Besonders interessant ist, daß sich mitten unter den Zellen bisweilen vielkernige Riesenzellen befinden, welche die kalkhaltigen Massen zerfressen, indem sie bisweilen ins Innere des kalkhaltigen Herdes dringen. Dort, wo die Tätigkeit dieser

Phagocyten besonders energisch vor sich gegangen ist, erscheinen die kalkhaltigen Streifen gezackt, wie benagt.

Später sehen wir den Kalk von faserigem Bindegewebe umgeben, ihn wie mit einem Ring von größerer oder geringerer Dicke umfassend.

Jedoch nicht in allen nekrotischen Herden bilden sich Kalkablagerungen; häufiger noch entsteht hier eine Wucherung des faserigen Bindegewebes, eine kleine Menge zelliger Elemente enthaltend, und schließlich echtes Narbengewebe, das ein Zusammenschrumpfen der innern Oberfläche zur Folge hat, bildend. In diesem Gewebe begegnet man bisweilen Zellen, die wie von einer Kapsel umgeben sind und an Knorpelzellen erinnern. Derart war der Ausgang der Nekrose der Muskelfasern, wenn der Versuch eine mehr oder weniger regelmäßige Zeitdauer hatte.

Außerdem beobachteten wir in der Media Ablagerungen homogener, ganz durchsichtiger Massen, welche wir infolgedessen hyalinartige Massen nennen. Sie liegen entweder gleich unter der Membrana elastica interna und haben dann das Aussehen von Kugeln, oder in der Dicke der Media. Sie färben sich schwach braunrot mit Pikrofuchsin; Reaktion auf Amyloid geben sie nicht.

Sehr starke Veränderungen zeigen die elastischen Fasern. In den frischen nekrotischen Streifen sind sie gestreckter, haben ihre Kräuselung verloren; im weitem Verlauf des Prozesses, besonders wenn eine aneurysmatische Ausbuchtung der Wand entstanden ist, verdünnen sie sich, strecken sich noch mehr und erscheinen wie mit einem Kamme gekämmt. In dieser Zeit färben sie sich gewöhnlich ungleichmäßig, einige stark, andre nehmen kaum ihre spezifische Färbung an. Auf der Höhe der Entwicklung des Prozesses zerfallen sie in einzelne Körnchen, sind auf weite Strecken unterbrochen, stellenweise wie zerschmolzen. Dort, wo eine Kalkablagerung oder Bildung von Narbengewebe entstanden ist, an der Stelle der nekrotischen Herde sind gar keine elastischen Fasern zu sehen, oder es sind bloß Überreste von ihnen nachgeblieben in Gestalt vereinzelter faseriger Bruchstücke. Kalkablagerungen haben wir niemals in ihnen beobachtet. Den allergrößten Veränderungen unterliegen diejenigen Fasern, welche näher zum Lumen des Gefäßes liegen. Die Veränderungen der Intima äußerten sich am häufigsten in Schwellung des Endothels; infolgedessen scheint die

Epithelröhre wie abgetrennt von der *Membrana elastica interna*, auf welcher sie gewöhnlich unmittelbar liegt. Hier gelang es uns, auch bisweilen eine Ablagerung hyalinartiger Massen zu finden, die wir in der *Media* fanden. Nicht selten beobachteten wir auch eine Verdickung der *Intima* infolge von Zellenwucherung, welche ihrer Natur nach dem Endothel am nächsten stehen. An den zwischenzelligen Stellen zeigen sich bisweilen ganz dünne elastische und Bindegewebsfasern. Einen Zusammenhang der ersteren mit der *Membrana elastica interna* zu finden ist uns niemals gelungen; unter der verdickten *Intima* erscheint letztere ganz unbeschädigt.

Den Verdickungen der *Intima* entsprachen in der Mehrzahl der Fälle starke Veränderungen in der *Media*. Es kamen jedoch Fälle vor, wo keinerlei Zusammenhang zwischen den Prozessen in der *Media* und *Intima* vorlag.

Was die *Adventitia* anbetrifft, so beschränken sich die Veränderungen in ihr auf unbedeutende zellige Infiltration und Sklerosierung derselben, d. h. sie ist arm an zelligen Elementen geworden und besteht vorzugsweise aus Bindegewebsfasern.

Veränderungen in den *Vasa vasorum* haben wir außer Erweiterung derselben keine gefunden. Folglich heben wir folgende Hauptmomente in der Entwicklung des Prozesses hervor, den wir *Adrenalinarteriosklerose* nennen:

Nekrose der Muskelemente und Verwandlung derselben in körnige Massen; in letzteren Kalkablagerungen oder öfter noch Wucherungen an der Stelle des sich bildenden Defektes des sklerotischen Gewebes, welches die innere Oberfläche der *Aorta* deformiert. Hand in Hand hiermit geht die Veränderung in den elastischen Fasern: Streckung, Verdünnung auf der höchsten Stufe der Entwicklung des Prozesses, Verwandlung in körnigen Zerfall, gleichsam Auflösung derselben. Die stärksten Veränderungen in den Muskelementen und elastischen Elementen führen zur Bildung des *Aneurysma aortae*.

Zu den Veränderungen zweiten Ranges gehört die Ablagerung hyalinartiger Massen in der *Media*. Endlich muß noch die Verdickung der *Intima* infolge Wucherung der zelligen Elemente aller Wahrscheinlichkeit nach endothelialen Ursprungs angeführt werden und zwischen ihnen Entwicklung von elastischen und Bindegewebsfasern.



Das wäre ungefähr das Schema, nach welchem die Entwicklung unserer experimentellen Arteriosklerose vor sich geht.

Was die Feinheit des Prozesses — von histologischer Seite beurteilt — anbetrifft, so muß hier vor allem bemerkt werden, daß wir die Beteiligung der weißen Blutkörperchen am Prozeß in der Rolle von Phagocyten oder im Aufbau des die nekrotisierten Muskelemente ersetzenden Bindegewebes niemals beobachtet haben; um so mehr leugnen wir irgendeinen Zusammenhang dieses Prozesses zu den Vasa vasorum.

Die Regeneration oder der reparatorische Vorgang kommt auf Kosten der Wucherung der fixen Zellen — bindegewebigen und wahrscheinlich muskulären — vor, was sich dadurch dokumentiert, daß wir hier nicht selten Mitosen sahen. In dieser Beziehung stimmt unsere Beobachtung mit Pearce und Stanton, Erb jun., Fischer und Külbs überein und steht in Widerspruch zu K. Ziegler und Orłowski, welche die Teilnahme von Leukocyten in diesem Prozeß anerkennen zu müssen glauben.

Eine wichtige Rolle in unserem Prozesse spielen Riesenzellen, die hier als Phagocyten erscheinen; sie haben die Eigenschaft, sich zu bewegen und einige Stoffe chemisch zu verändern (verdauen). Die Riesenzellen bei menschlicher Arteriosklerose hat Nikiforoff beschrieben.

Eine Teilnahme der Vasa vasorum an unserem Prozesse haben wir nie beobachtet.

Die Veränderungen in den elastischen Fasern sind nach unserer Untersuchung gleichen Charakters wie bei menschlicher Arteriosklerose, was von Weissmann und Neumann, Manchot, Zwingmann, Hilbert und Dmitrijeff beschrieben worden ist.

Zum Schluß dieses Kapitels wollen wir versuchen, die Veränderungen in den Blutgefäßen durch die Wirkung des Adrenalin zu erklären:

Das Adrenalin gehört zu den am stärksten die Gefäße verengenden Mitteln, die der jetzigen Pharmakologie bekannt sind. Diese Wirkung des Adrenalin in Zusammenhang mit der Blutdruckerhöhung ist von Oliver und Schäfer einerseits, Czybulski und Szymonowicz andererseits entdeckt worden. Erstere erklären solches durch unmittelbare Wirkung

von Adrenalin auf die Gefäßwände, letztere durch zentralen Einfluß. Die weiteren Untersuchungen von Velich, Biedl, Fränkel und Gottlieb sprechen klar genug gegen die Meinung letzterer.

Bela v e n e z ist in seiner Untersuchung auch zu dem Schluß gekommen, daß Adrenalin unmittelbar auf die Gefäßwand einwirkt. Was die Frage anbetrifft, ob das Adrenalin unmittelbar auf die Muskelfasern oder auf den Nervenapparat einwirkt, so spricht sich die Mehrzahl der Autoren für die erste Auffassung aus. So konstatierte L ä v e n bei Fröschen die Verwandtschaft des Suprarenin (bzw. Adrenalin) zu den Muskelementen der Gefäßwand.

Salvioli kam zum Schluß, daß die Nebennierensubstanz auf die Muskeln unmittelbar wirkt und den Charakter eines tetanusartigen Krampfes hervorruft.

Zu diesem Resultat kommen Gottlieb und Heinz; schließlich führte d'A m a t o die Nebennierensubstanz per os ein und fand danach Nekrose der glatten Muskeln des Magens und der Harnblase. Daraus folgt, daß die Veränderungen in der Gefäßwand nach Adrenalin von der Blutdrucksteigerung und der unmittelbaren giftigen Wirkung auf die Muskelemente, die zur Nekrose derselben führt, abhängen. Auf Grund unserer Untersuchungen kommen wir zu dem Schluß, daß diese zwei Faktoren der Wirkung des Adrenalin, d. h. Blutdrucksteigerung und giftige Wirkung desselben eine Hauptrolle bei Entstehung unserer experimentellen Arteriosklerose bei Kaninchen spielen. Die Meinung, daß nekrotische Veränderungen durch den Spasmus der Vasa vasorum entstehen, findet in unseren Experimenten keine Anhaltspunkte — wir fanden nie Veränderungen in den Vasa vasorum — und einen ganz ausgeprägten Prozeß haben wir nach so kleinen Dosen Adrenalin gefunden, daß man kaum annehmen konnte, sie seien durch einen starken Spasmus erzeugt worden.

Wenn wir auch den Einfluß dieses Faktors nicht ganz ausschließen wollen, so spielt er doch unserer Ansicht nach vielleicht erst in zweiter Linie eine Rolle in der Entstehung dieses Prozesses.

Zum Schluß versuchen wir es, das Verhältnis der Adrenalin-sklerose zur gewöhnlichen menschlichen Sklerose näher zu bestimmen.

Die Meinungen der Autoren sind geteilt. Während einige mit J o s u é an der Spitze den Prozeß als völlig analog der menschlichen Sklerose ansehen, glauben andere, nur eine entfernte Ähnlichkeit konstatieren zu können, während schließlich die dritten die Adrenalinsklerose für einen der Verkalkung der Media im Greisenalter gleichwertigen Prozeß halten. Letztere Meinung hält wohl kaum einer Kritik stand, da die Kalkablagerung bei der Adrenalinsklerose keineswegs eine beständige und wesentliche Erscheinung bildet und bei meinen Versuchen nur etwa in 15 % zu konstatieren war, während sie bei der Arteriosklerose des Greisenalters ein grundlegendes Merkmal bildet. Als wesentliches Merkmal können Veränderungen genannt werden, die in den tätigen Elementen der Gefäßwand eintreten (Nekrose der Muskelemente und Zerfall der elastischen Fasern) und die mit sekundärer Bindegewebsentwicklung in den entstandenen Defekten gefolgt sind. Es ist eigentlich nicht wunderzunehmen, daß das gegenseitige Verhältnis der menschlichen Sklerose zur Adrenalinsklerose zu den verschiedensten Kontroversen Anlaß gegeben hat, wenn wir den Umstand in Betracht ziehen, daß das Wesen des arteriosklerotischen Prozesses noch recht dunkel ist und wir oft nicht in der Lage sind, einen physiologischen Zustand der Arterienwand von pathologischen Veränderungen scharf zu trennen, ferner, daß für manche der Begriff der Endarteriitis identisch ist mit dem der Arteriosklerose, während sie für andere vollständig verschiedene Prozesse darstellen, und daß schließlich viele das Wesen der Arteriosklerose in Degenerationerscheinungen sehen, während andere dem nur eine nebensächliche Rolle zusprechen.

Die Lösung meiner Aufgabe gestaltete sich insofern etwas komplizierter, als der Bau der Gefäßwand unserer Versuchstiere nicht ganz dem Baue der menschlichen Gefäßwand entspricht. Die Intima, die den Sitz des arteriosklerotischen Prozesses beim Menschen darstellt, besteht bei Kaninchen nur aus einer Lage Endothelzellen, die unmittelbar auf der Membrana elastica interna liegt, während sie beim Menschen außerdem noch Muskelfasern, elastisches und Bindegewebe enthält, deren Hypertrophie bei der Arteriosklerose eine sehr wichtige Rolle spielt. Anderseits dürfen wir aber nicht vergessen, daß wir es bei der menschlichen Arteriosklerose mit einem jahrelang dauernden Vorgang zu tun haben,

während wir bei unsern Versuchen mit gesunden Kaninchen experimentierten und einen Prozeß beobachten, der sich in einigen Monaten bis höchstens einem halben Jahre entwickelt hat. Wenn wir mit J o r è s annehmen, daß dem arteriosklerotischen Prozesse eine Hypertrophie der Intima zugrunde liegt, welche in der Aorta mit einer Hypertrophie des elastischen und Muskelgewebes sowie einer fettigen Degeneration der hypertrophischen Schicht verbunden ist, so können wir begreiflicherweise keine Analogie in unserem Prozesse mit der menschlichen Arteriosklerose finden, da die Intima unserer Versuchstiere diese Elemente ja gar nicht besitzt. Die Verdickungen der Intima, die wir bei unseren Versuchen beobachteten, bestehen aller Wahrscheinlichkeit nach in einer Wucherung der Endothelzellen, zwischen denen sich zuweilen elastische und Bindegewebsfasern finden. Wir halten diesen Prozeß nicht für einen primären, sondern für einen sekundären, kompensatorischen im Sinne T h o m a s. Einen degenerativen Vorgang (Verfettung), das zweite Hauptmerkmal der Arteriosklerose, haben wir nie beobachten können.

Mit den oben genannten Veränderungen ist noch längst nicht die große Masse der sich in der Gefäßwand abspielenden und auch zur Arteriosklerose gerechneten Prozesse erschöpft. Ich meine die Gruppe ätiologisch ganz verschiedener Erkrankungen der Gefäßwand, auf Grund deren T h o m a s seine Lehre von der Entstehung der Arteriosklerose gegründet hat. Es sind das chronische Erkrankungen der Gefäße, welche durch eine Bindegewebsentwicklung teils, wie man glaubt, entzündlichen, teils regenerativen Charakters gekennzeichnet sind und welche O r t h mit dem Allgemeinnamen Endarteriitis productiva fibrosa benannt hat. Mit dieser Erkrankung hat nun unsere experimentelle Sklerose eine große Ähnlichkeit, und zwar speziell mit derjenigen, die sich bei Syphilitikern in der Gefäßwand abspielt. Ich führe, um diese Ähnlichkeit näher darzutun, einige Arbeiten an, die die syphilitische Erkrankung der Gefäße zum Gegenstand ihrer Untersuchung haben. D ö h l e (1885) fand bei Lues Veränderungen in der inneren Wand der Aorta in Form von Vertiefungen und Furchen, hervorgerufen durch Defekte in den tieferen Schichten der Aorta.

Außerdem fand er aneurysmatische Ausbuchtungen der Gefäßwand. Die mikroskopischen Veränderungen spielten sich

hauptsächlich in der Media ab und bestanden in einer entzündlichen Infiltration, Entwicklung von Granulation und Narbengewebe. Die Veränderungen in der Intima waren sehr spärlich und unbedeutend. Durch Untergang von Muskelgewebe und elastischen Fasern waren Aneurysmen entstanden. P u p p e beobachtete bei Syphilis in der Media der Aorta eine herdweise Entwicklung von Narbengewebe; stellenweise fand er Herde mit einem auffallenden Fehlen jeglicher Zellkerne, stellenweise wiederum eine vollständige Nekrose der Zellen mit Zerbröckelung der elastischen Fasern und Verdickung der Intima; in einem Falle fand er Verkalkungsherde zwischen Intima und Media. Oft waren Riesenzellen zu finden. B a c k h a u s beobachtete Veränderungen in der Aorta ascendens. Die Intima ist zuweilen glatt, ohne irgendwelche Spuren von Verdickung, Verkalkung, fettiger Degeneration und Zerfall. Die mikroskopische Untersuchung ergab eine ausgeprägte Gewebsnekrose. Die nekrotischen Herde sind mit Leukozyten infiltriert, an der Peripherie bildet sich faseriges, sklerotisches Gewebe. Eine Verdickung der Intima wurde nur da beobachtet, wo die Veränderungen in der Media am stärksten ausgeprägt sind, was den Autor veranlaßt, sich der Meinung T h o m a s über die kompensatorische Verdickung der Intima da, wo die Media pathologisch verändert ist, anzuschließen.

Wenn wir die Angaben dieser drei Autoren zusammenziehen, so erhalten wir ein Bild einer Arterienerkrankung, die ganz unserer experimentellen Adrenalinsklerose ähnelt.

Wenn man also zu arteriosklerotischen auch die Prozesse rechnet, welche durch Entwicklung von fibrösem Gewebe teils entzündlichen, teils regenerativen Charakters gekennzeichnet sind und wo die Verdickung der Intima einen sekundären, kompensatorischen Prozeß darstellt, aber nicht das Wesen des krankhaften Prozesses, so können wir auch die experimentelle Adrenalinsklerose als analog der menschlichen Sklerose ansehen.

---

Wir sind also, die Ergebnisse unserer Untersuchungen kurz zusammenfassend, zu folgenden Schlüssen berechtigt:

1. Das Adrenalin besitzt bei Einführung ins Blut starke toxische Eigenschaften. 65 % der Versuchstiere starben nach

2 Minuten bis einigen Stunden nach Injektion von Adrenalin. 40 % der Tiere starben im Laufe der ersten 2 Wochen, die übrigen lebten bis zu 4 Monaten.

2. Der Tod erfolgt wahrscheinlich infolge von Atmungslähmung.

3. Weder das Alter noch das Gewicht spielt dabei eine wesentliche Rolle.

4. Die toxische Wirkung hängt von den individuellen Eigenschaften der Tiere ab; es ist daher schwer, eine maximale toxische Dosis zu fixieren.

5. Stärkstes Lungenödem, Überfüllung des Venensystems mit Blut und Kontraktion (Spasmen) des linken Ventrikels sind ständige Sektionsbefunde.

6. Die subkutane Injektion und die Injektion in die serösen Körperhöhlen in Dosen, die das Zehnfache der intravenösen übertrafen, hatten nicht die geringste Wirkung.

7. Die Veränderungen in den Gefäßen treten sehr bald auf; die ersten Anfänge kann man schon nach 2 Tagen sehen, nach 6 Tagen ist schon eine recht ausgedehnte Nekrose der Muskelfasern zu konstatieren, und nach einer Woche schon echte sklerotische Veränderungen: die Bildung von arteriosklerotischen Plaques mit Kalkablagerungen.

8. Die Gefäße junger Kaninchen sind bei Injektion nicht zu groß, steter Dosen widerstandsfähiger als die Gefäße erwachsener Kaninchen. Sklerotische Veränderungen treten bei ihnen nur bei sehr langdauernden Experimenten auf.

9. Die Wirkung des Adrenalins auf die Gefäße ist eine außerordentlich individuelle: bei einigen Tieren erhielten wir nach 7 Tagen derartig starke Veränderungen, wie wir es bei anderen nicht einmal nach 6 Monaten beobachten konnten.

10. Die mikroskopischen Veränderungen in den Gefäßen bei intravenöser Injektion bestehen in Nekrose der Muskelemente in der Media, Kalkablagerungen und Entwicklung von Narbengewebe, kompensatorischer Verdickung der Intima durch Wucherung der Endothelzellen und Veränderungen der elastischen Fasern, welche durch eine Verdünnung und Streckung der Fasern und körnigen Zerfall charakterisiert sind.

11. In der Adventitia sind nur unbedeutende Veränderungen zu bemerken: zuweilen kleinzellige Infiltrationen, öfters jedoch

eine Umwandlung in fibrilläres Bindegewebe. Die Vasa vasorum sind ohne Veränderungen.

12. In der subendothelialen Schicht der Intima und in der Media findet man zuweilen hyalinähnliche Massen, die von Autoren nicht beschrieben worden sind.

13. Hand in Hand mit Degenerationsprozessen in den Muskelementen gehen Regenerationsprozesse vor sich, worauf die oft von uns beobachteten Mitosen hinweisen.

14. Der makroskopische Prozeß dokumentiert sich in einer Brüchigkeit der Gefäßwand, Veränderungen der inneren Gefäßwand, Bildungen von Plaques und aneurysmatischen Ausbuchtungen der Aorta.

15. Die Veränderungen lokalisieren sich hauptsächlich in der Aorta, seltener in den mittelgroßen Gefäßen.

16. Oft sieht man in den Verkalkungsherden oder um dieselben herum in großer Anzahl Riesenzellen, welche wahrscheinlich die Rolle von Phagocyten spielen.

17. Der Prozeß der Regeneration geht ausschließlich durch Wucherung der fixen Elemente vor sich; eine Beteiligung von Leukocyten haben wir nie beobachten können.

18. Die Veränderungen in den Gefäßen entstehen einestails durch die toxische Einwirkung des Adrenalins auf die Muskelemente, deren Resultat die Nekrose ist, anderseits durch die äußerst starke Blutdrucksteigerung, welche zuweilen eine Zerreißen der Gefäßwand zur Folge hat.

19. Die Veränderungen in den Gefäßen sind der menschlichen Arteriosklerose analog, und zwar mit der Gruppe, die durch regenerative Wucherung des Bindegewebes in der Gefäßwand charakterisiert ist.

20. Die Veränderungen in den Organen bestehen teils in Bildung von nekrotischen Herden, teils in Bindegewebsentwicklung. Am meisten dürfte die zirrhotische Veränderung der Leber Interesse beanspruchen.

21. Eine beständige Erscheinung bildet die Hypertrophie des Herzens mit Bindegewebsentwicklung in der Muskulatur.

22. Die beobachteten Zysten im Gehirn sind als Resultat einer obliterierenden Endarteriitis der Hirngefäße anzusehen.

23. Das Adrenalin hat bei intravenösen Injektionen und bei Injektionen in die serösen Körperhöhlen eine abortive Wirkung.

24. Nach Adrenalininjektion in die Pleurahöhle erhält man dieselben Veränderungen in den Gefäßen wie bei intravenösen Injektionen.

25. Die subkutane Adrenalininjektion sowie die Injektion in die Bauchhöhle haben keine Veränderungen in den Gefäßen zur Folge.

### Literatur.

1. Adler, J., and Hensel, O. Intravenous injections of nicotine and their effects upon the aorta of rabbits. The Journ. of Med. Research, XV, 2 Sept. 1906.
2. Afanassieff, W. A., Zur Pathologie des akuten und chronischen Alkoholismus. Experimentelle Untersuchung. Zieglers Beiträge, 1890, Bd. 8.
3. D'Amato, Weitere Untersuchungen über die von Nebennierenextrakten bewirkten Veränderungen der Blutgefäße und anderer Organe. Berl. klin. Woch. 1906, Nr. 33 u. 34.
4. D'Amato, L., e Flagella, V., Le lesion aortiche prodette dagli estratti di capsule surrenali Giorn. internaz. delle Sc. med. 1905.
5. Anino, B., Avvelenamento cronico da piombo, Lavoro Sperimentale, Estr. dell' Arch. Ital. d. Clin. med. XXXII. Zit. nach Jores, Wesen und Entwicklung der Arteriosklerose.
6. Backhaus, F., Über Mesarteriitis syphilitica und deren Beziehung zur Aneurysmabildung der Aorta. Zieglers Beiträge, Nr. 22, 1897.
7. Baylac, M. J., Athérome expérimental de l'aorte consécutif à l'action du tabac. Compt. rend. de la Soc. de Biologie, 1906, S. 935.
8. Baylac et Albarède, Recherches expérimentales sur l'athérome de l'aorte consécutif à l'action de l'adrénaline. Compt. rend. de la Soc. de Biol. LVII, 1905.
9. Belavenez, P. P., Wirkung des Adrenalins auf den tierischen Organismus (russisch). Russk. Wratcz 1907, Nr. 7.
10. Beneke, R., Die Ursache der Thrombusorganisation. Zieglers Beiträge, Bd. 7.
11. Bervoets, H., Over Spontaan gangreen en over de van zenuwlijden afhannelijge veranderingen in de wanden der bloedvaten. Nederl. tijdschr. v. Geneeskunde, 1894. Zitiert nach Jores, Wesen und Entwicklung usw.
12. Biedl, Vorläufige Mitteilung über die physiologische Wirkung des Nebennierenextraktes. Wien. klin. Woch. 1906, S. 157.
13. Boinet, E., et Romary, Recherches expérimentales sur les aortites. Arch. de méd. exp. 1897.
14. Biland, J., Über die durch Nebennierenpräparate gesetzten Gefäß- und Organveränderungen. Dtsch. Arch. f. klin. Med. 87.



15. Bondareff, Die Veränderung der automatischen Nervenzentren und Muskel des Herzens unter Einfluß des Alkohols. Inaug.-Diss. (russisch).
16. Braun, L., Zur Frage der Arteriosklerose nach intravenöser Adrenalin-zufuhr. Münch. med. Woch. 1905, S. 533.
17. Cechanowitsch, Über den Einfluß der Durchschneidung des Hals-sympathikus auf die Veränderungen des äußeren Ohres bei Kaninchen und Hunden. Inaug.-Diss. Petersburg 1897 (russisch).
18. Citron, J., Über die durch Suprarenin experimentell erzeugten Ver-änderungen. Zeitsch. f. exp. Pathol. 1905, Bd. 1, S. 648.
19. Crocq, Contribution à l'étude expérimentale des artérites infectieuses. Arch. de méd. expér. 1894, S. 583.
20. Cummins, W. T., and Stouh, P. S., Experimental arteriosclerosis by adrenalin inoculations and the effect of potassium sodide. Univ. Pensylw med. bull. July 1906, vol. 19, No. 5. Zitiert nach Zentralbl. f. allg. Pathol. XVII, Nr. 8, 1906.
21. Czynlarz, E., und Helbing, Experimentelle Untersuchungen über die Beziehungen von Nervenläsionen zu Gefäßveränderungen. Zen-tralbl. f. pathol. Anat., Bd. 8, 1897.
22. Dmitrieff, A., Die Veränderungen des elastischen Gewebes der Arterienwände bei Arteriosklerose. Zieglers Beiträge, 22.
23. Dujardin Beaumetz et Audigé, Recherches sur l'alcoolisme chronique. Compt. rend. de la Soc. de Biologie. T. 96, 1883.
24. Durante, Untersuchung über die Organisation des Thrombus. Strickers med. Jahrb. 1872.
25. Erb, W., jun., Experimentelle und histologische Studien über Arterien-erkrankung nach Adrenalininjektionen. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmak. 1905, Bd. 53.
- 25 a. Derselbe, Über Gehirnblutungen beim Kaninchen nach Adrenalin-injektionen. Zieglers Beiträge, 7. Suppl.-Heft 1905.
26. Fischer, B., Experimentelle Arterienerkrankungen durch Adrenalin-injektionen. Münch. med. Woch. 1905, S. 630.
27. Fränkel, A., Über neurotische Angiosklerose. Wien. klin. Woch. 1896.
- 27 a. Derselbe, Beiträge zur Physiologie und physiologischen Chemie der Nebennieren. Wien. med. Blätt. 1896, Nr. 14 bis 16.
28. Gilbert, A., et Lion, G., Artérites infectieuses expérimentales. Arch. de méd. expér. 1904. Compt. rend. 1889, 12 oct.
- 28 a. Derselbe, Note sur l'athérome artériel expérimental. Arch. de méd. expér. 1904.
29. Gottlieb, Über die Wirkung des Nebennierenextraktes auf Herz und Gefäße. Arch. f. exp. Pharmakol., Bd. 51.
30. Greven, H. v., Versuche über chronische Bleivergiftung beim Kanin-chen. Inaug.-Diss. Bonn 1900.
31. Hedinger, E., Über experimentell durch Adrenalin erzeugte Arterien-erkrankungen bei Kaninchen. Korresp.-Bl. f. Schweizer Ärzte. 1905, Nr. 45.

32. Heinz, R., Handbuch der experimentellen Pathologie und Pharmakologie. Bd. 1, Hälfte 2 und Bd. 2, Hälfte 1.
33. Hilbert, P., Über das Vorkommen von Rupturen der elastischen Innenhaut an den Gefäßen Gesunder und Herzkranker. Dieses Arch., Bd. 142.
34. Jores, L., Wesen und Entwicklung der Arteriosklerose. Wiesbaden 1903.
35. Josué, M. O., Athérome aortique expérimental par injections répétées d'adrénaline dans les veines. Compt. rend. de la Soc. de Biol. LV, p. 1374.
- 35a. Kaiserling, C., Beitrag zur Wirkung intravenöser Suprarenininjektionen auf die Kaninchenaorta. Berl. Klin. Wochenschr. 1907, Nr. 2.
36. Korányi, v., Über die Wirkung des Jods auf die durch Adrenalin erzeugte Arteriosklerose. Dtsch. med. Woch. 1906, 26. April.
37. Kossa, J., Über die im Organismus künstlich erzeugbaren Verkalkungen. Zieglers Beiträge, Bd. 29, 1901.
38. Krehl, L., Pathologische Physiologie. Leipzig.
39. Kremjanski, Über die Pachymeningitis interna bei Menschen und Hunden. Dieses Arch., Bd. 42, 1868.
40. Kulbin, Alkoholismus. Zur Frage über den Einfluß der chronischen Vergiftung mit Äthyl- und Amylalkohol auf Tiere. Inaug.-Diss. (russisch).
41. Külbs, Experimentelle Studien über die Wirkung des Nebennierenextraktes. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. 1905, Bd. 53.
42. Låven, Quantitative Untersuchungen über die Gefäßwirkung von Suprarenin. Arch. f. exp. Pharmakol., Bd. 51.
43. Lebensson, Pathologische Veränderungen unter Einfluß des Alkohols. Inaug.-Diss. (russisch).
44. Lewaschew, S., Experimentelle Untersuchungen über die Bedeutung des Nervensystems bei Gefäßerkrankungen. Dieses Arch., Bd. 92, S. 152.
45. Lissauer, M., Experimentelle Arterienerkrankungen beim Kaninchen. Berl. klin. Woch. 1904.
46. Loeb et Githens, The effect of experimental conditions of the vascular lesions produced by adrenalin. American Journal of medical sciences. CXXX. 1905.
47. Loeper, Maurice, Action de l'adrénaline sur l'appareil cardiovasculaire et sur la capsulesurrénale. Compt. rend. de la Soc. de Biol. LV. 27 novembre 1903.
48. Lortat-Jacob et Sabaréanu, Du rôle de la castration dans la production de l'athérome expérimentale. Compt. rend. de la Soc. de Biol. LVIII.
- 48a. Dieselben, Pathogénie de l'athérome artériel et thyroïdectomie. Dasselbst LVII.
49. Lubarsch, O., Die allgemeine Pathologie. Wiesbaden 1905.

50. Lunz, A., Über das Verhalten der Elastizität der Arterien bei Vergiftung mit Phosphor, Quecksilber und Blei. Inaug.-Diss. Dorpat 1892.
51. Maier, R., Experimentelle Studien über Bleivergiftung. Dieses Arch., Bd. 90.
52. Manchot, Über die Entstehung der Aneurysmen. Dieses Arch., Bd. 121, 1890.
53. Marchand, Eulenburgs Realenzyklopädie. Art. Arterien. Bd. 2, 1894.
54. Marini, Adrenalin und Arteriosklerose im allgemeinen. Gazz. d. Ospedali Nr. 22. Zitiert nach Dtsch. med. Woch. 1905.
55. Nikiforoff, Material zur Frage über sogenannte Pseudotuberkulose und Riesenzellen um die Corpora aliena (russisch).
56. Olivera. Schäfer, The physiological effects of extracts of the suprarenal capsules. Journ. of physiolog. Vol. 18.
57. Orłowski, Über künstliche Atheromatosis aortae bei Kaninchen, hervorgerufen durch Adrenalin-, Digalin-, Strophantin-, Adonin-injektionen (russisch).
58. Pearce, Experimental myocarditis a study of the histological changes following intravenous injections of adrenalin. The Journ. of exp. med. Vol. 8 1906 May 25.
59. Pearce und Baldauf, Gefäßläsionen beim Kaninchen durch Einzeladrenalininjektionen. American. journ. of the med. Science. No 1906 S. 737.
60. Pearce and Stanton (From the Bender Laboratory, Albany New-York), Experimental Arteriosclerosis, studies from the Rockefeller Institute for Med. Res. Vol. V.
61. Pekelharing, C. A., Endothelwucherung in Arterien. Zieglers Beiträge, Bd. 8.
62. Pernice, B., Ricerche intorno alla etiologia dell' arterite sperimentale di origine microbica. Atti del. R. Acad. delle Sc. med. in Palermo 1895.
63. Petrow, N. W., Alkoholismus. Veränderungen dabei in den Blutgefäßen (russisch).
64. Pranter, v., Zur Färbung der elastischen Fasern. Zentralbl. f. allg. Pathol., Bd. 13.
65. Puppe, Deutsche medizinische Wochenschrift 1895.
66. Rzentkowski, C., Atheromatosis aortae bei Kaninchen nach intravenösen Adrenalininjektionen. Berl. klin. Woch. 1904, Nr. 31.
67. Salvioli, J., Du mode d'agir de l'extrait de capsules surrénales sur le tissu musculaire lisse. Arch. ital. de Biol. T. XXXVII. 1902.
68. Scheidemann, E., Über die durch Adrenalininjektionen erzeugte Aortenverkalkung der Kaninchen. Dieses Arch. 1905, Bd. 181.
69. Sokoloff, A., Über die Bedeutung der Bindegewebsneubildung in der Intima doppeltunterbundener Arterien. Zieglers Beiträge, Bd. 14.
70. Stieglitz, Eine experimentelle Untersuchung über Bleivergiftung. Arch. f. Psych., Bd. 24.
71. Sturli, A., Gefäßveränderungen nach Injektionen von Methylamino-Acetobrenzkatechin. Münch. med. Woch. 1905, S. 630.

72. Szymonowicz, Die Funktion der Nebennieren. Pflügers Arch., Bd. 64.
73. Tepljaschin, Zur Frage über pathologisch-anatomische Veränderungen im Zentralnervensystem bei Tieren, bei akuten und subakuten Vergiftungen mit Äthylalkohol. Inaug.-Diss. (russisch).
74. Thérèse, Étude anatomo-pathologique et expérimentale des artérites secondaires aux maladies infectieuses. Thèse de Paris 1893.
75. Thoma, R., Über die Abhängigkeit der Bindegewebsneubildung in der Arterienintima von den mechanischen Bedingungen des Blutumlaufes. Dieses Arch., Bd. 93 bis 95, 104 bis 106.
76. Torri, O., Über die pseudo-atheromatösen Veränderungen nach Adrenalininjektionen. Zentralbl. f. allg. Pathol. und pathol. Anat., Bd. 17, Nr. 8, 1906.
77. Trachtenberg, M. A. Verknöcherung der Knorpelbildungen in der Aorta des Kaninchens, hervorgerufen durch Adrenalininjektionen (russisch).
78. Velich, Über die Entwicklung des Nebennierenextraktes auf den Blutkreislauf. Wiener med. Woch., 1898, S. 1253.
79. Weissmann und Neumann, Über die Veränderungen der elastischen Fasern infolge von Arteriosklerose. Allg. Wiener med. Ztg. 1890.
80. Ziegler, Kurt, Über die Wirkung intravenöser Adrenalininjektion auf das Gefäßsystem und ihre Beziehung zur Arteriosklerose. Zieglers Beitr. Bd. 38, 1905.
81. Zwingmann, Das elastische Gewebe der Aortenwand und seine Veränderungen bei Sklerose und Aneurysmen. Dorpat 1891.

### Erklärung der Abbildungen auf Taf. XIII.

- Fig. 1. Aorta abdominalis des Kaninchens Nr. 34. Die Nekrose der Muskelemente der Media. v an Gieson. Zeiss, Obj. A, Okul. 2. a Adventitia, m Media, n körnige halbdurchsichtige Massen, woraus die Media hauptsächlich besteht.
- Fig. 2. Aorta thoracica des Kaninchens Nr. 13. Die Veränderungen der elastischen Fasern im nekrotischen Herde. Orceinfärbung. Zeiss, Obj. A, Okul. 2. e elastische Fasern mit starker Kräuselung vor ihrem Eintreten in den nekrotischen Herd, e, verdünnte, gestreckte, wie mit einem Kamme gekämmte.
- Fig. 3. Aneurysma saccatum Aortae thorac. Desselben Kaninchens. v an Gieson. Leitz, photogr. Obj. 24, Okul. 3 (Vergrößerung 25 fach). a Aneurysmatische Ausbuchtung der Gefäßwand; die Media besteht aus körnigen, teils Eiweiß-, teils Kalkmassen, c Häufchen von Kernen, v die unveränderte Wand der Aorta.
- Fig. 4. Arteria carotis des Kaninchens Nr. 19. Stellenweises Verschwinden der Membrana elast. int. Orceinfärbung. Zeiss, Obj. D, Okul. 2. e unveränderte Membrana, e, Membr. int. aufgelöst und zerfallen in kleine Körnchen.

Fig. 1.

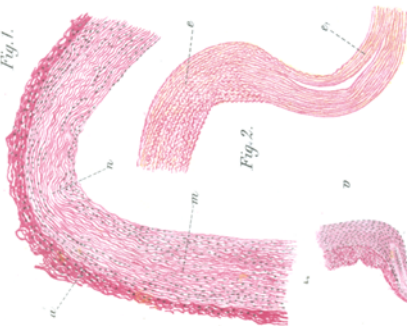


Fig. 2.



Fig. 5.

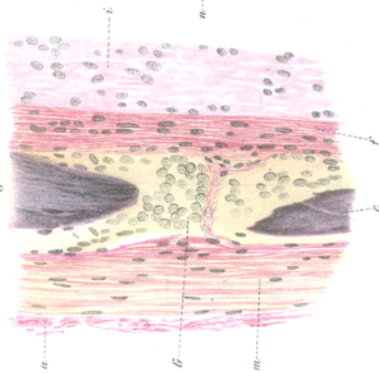


Fig. 7.

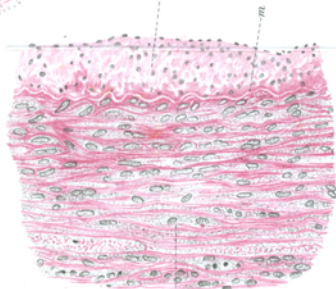


Fig. 8.

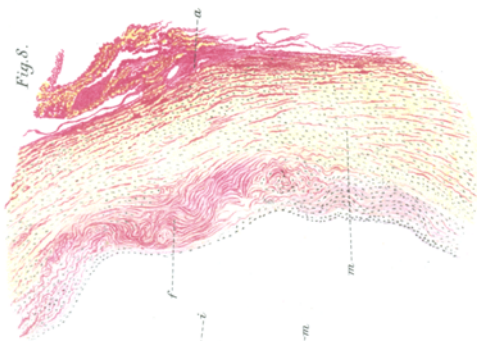


Fig. 6.

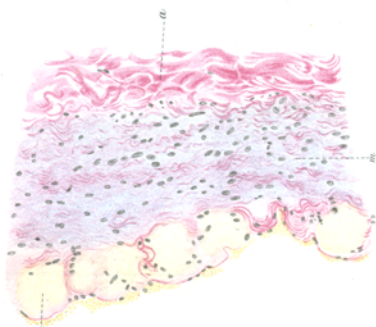


Fig. 4.

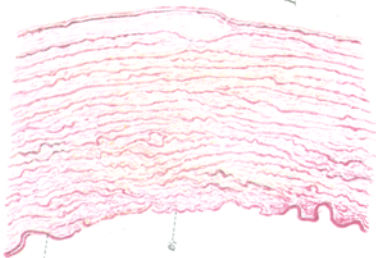


Fig. 3.



Fig. 9.



- Fig. 5. Aorta thorac. des Kaninchens Nr. 22. Kalkablagerung und Riesenzellen in der Media. v a n G i e s o n. Zeiss, Obj. E, Okul. 2. a Adventitia, i verdickte Intima, m Media, in der man sieht: c Kalk, G Riesenzellen, f Bindegewebe.
- Fig. 6. Arteria carotis des Kaninchens Nr. 13. Ablagerung hyalinartiger Massen in der Gefäßwand. v a n G i e s o n. Zeiss, Obj. A, Okul. 2. a Adventitia, m Media, g hyalinartige Massen.
- Fig. 7. Aorta abdominalis des Kaninchens Nr. 18. Verdickung der Intima. v a n G i e s o n. Zeiss, Obj. D, Okul. 2. i verdickte Intima, die aus einigen Reihen von Zellen besteht. Unter der Verdickung m unbeschädigte Membrana elastica interna, n Anfangsstadium der Nekrose in der Media.
- Fig. 8. Aortenbogen des Kaninchens Nr. 31. Die Wucherung des sklerotischen Bindegewebes in der inneren Schicht der Gefäßwand. v a n G i e s o n. Zeiss, Obj. A, Okul. 2. a Adventitia, m Media, f Bindegewebe.
- Fig. 9. Aorta thoracica des Kaninchens Nr. 43. Kalkablagerung in der Media. Bearbeitet nach K o s s a mit K a r m i n - Nachfärbung. Zeiss, Obj. A, Okul. 2. g unveränderte Gefäßwand, c Kalk.

## XXII.

### Die Hydronephrose und ihre Beziehung zu akzessorischen Nierengefäßen.

(Aus dem Pathologischen Institut zu Erlangen.)

Von

Privatdozent Dr. H e r m a n n M e r k e l.

(Mit 16 Textfiguren.)

Die folgenden Auseinandersetzungen sollen sich lediglich auf die Fälle von Hydronephrose beziehen, bei denen die Erweiterung der Harnwege nur auf das Nierenbecken beschränkt ist und nicht weiter auf den Ureter übergreift, eine Form, die ja fast niemals doppelseitig auftritt, dafür aber mitunter die höchsten Grade erreichen kann. Während die mannigfachen anderen Formen der Hydronephrose in ihrer ätiologischen Beziehung meist klar liegen, bieten die hier in Rede stehenden Formen nicht selten große Schwierigkeiten für eine befriedigende Erklärung ihrer Entstehung. Oft freilich liegen die Verhältnisse auch in den letzteren Fällen einfach; so z. B., wenn Stenosen des Ureteranfangs sowie Konkre-