

## Erklärung der Abbildungen auf Taf. II.

Präp. I—XII siehe mikroskopischen Befund.

A. = Aortenrohr.

B. = Aneurysmenrohr.

## IV.

Neue Untersuchungen über die experimentelle  
Pathologie der Blutgefäße.

(Aus der Zweiten Medizinischen Klinik der Königl. Universität zu Neapel.)

Von

Dr. L. D'A m a t o ,

Privatdozent für klinische Medizin und Pathologie, Koadjutor der Klinik.<sup>1)</sup>

(Hierzu Taf. III.)

Die Ätiologie und Pathogenese der Atheromatose und Arteriosklerose hat seit langer Zeit das Interesse der Forscher auf sich gezogen. Ich kann hier nicht alle in dieser Richtung ausgeführten Experimente aufzählen; es existieren bereits umfassende Zusammenstellungen, besonders über den Einfluß des Nervensystems auf die Gefäßwände, ich will nur unter diesen die von Prof. De G i o v a n n i erwähnen, welcher in Beziehung auf die experimentellen Untersuchungen eine ganz eigene Aufstellung machte.

Einige Jahre darauf wurden, besonders nach Vorgang französischer Forscher, andere Arten der Krankheitsursachen untersucht, die infektiösen und toxischen Stoffe (G i l b e r t und L i o n , T h é r è s e , C r o e c q , P e r n i c e , B o i n e t und R o o m a r y ); die Frage ruhte einige Jahre, bis 1903 die glänzenden Resultate J o s u é s , der mit intravenösen Adrenalininjektionen in der Kaninchenaorta Kalkplatten erzeugen konnte, welche denjenigen der menschlichen Atheromatose ähnlich waren, von neuem das Interesse der Forscher wachriefen. So kam innerhalb weniger Jahre ein reiches Material über die experimentelle Adrenalin-Atheromatose zusammen.

Ich kann hier nicht alle Arbeiten aufzählen; will nur erwähnen, daß sehr bald Versuche von mehreren Seiten unternommen wurden,

<sup>1)</sup> Übersetzt von Dr. C. D a v i d s o h n .

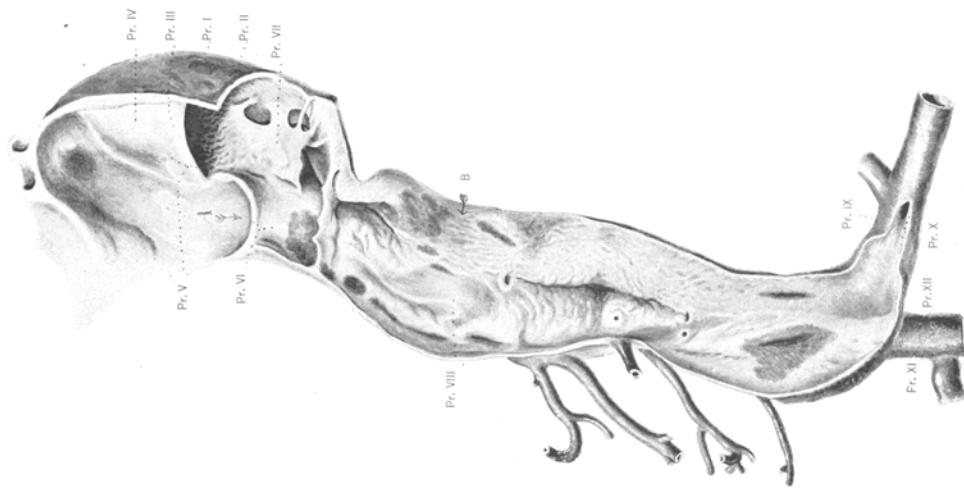


Fig. 2.

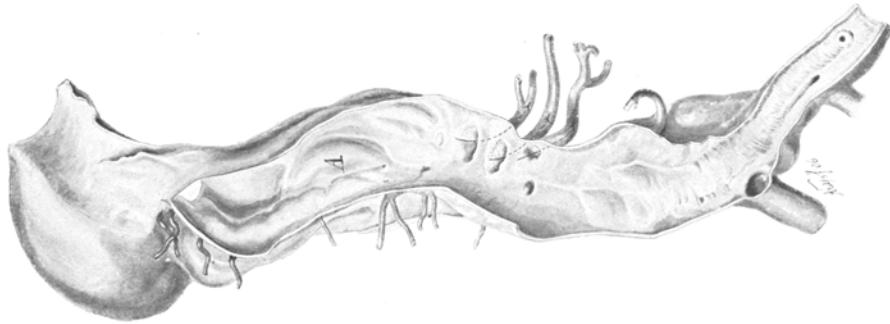


Fig. 1.

auch mit anderen Substanzen als den Nebennieren-Derivaten derartige Veränderungen zu erzielen.

Auch diese Versuche waren großenteils von Erfolg gekrönt. So gelang es Gouget, Boveri, Pic und Bonnamour mit Bleisalzen, Boveri mit Fäulnisprodukten des Fleisches und mit Tabakblätterinfus, Sturli und Gouget mit Brenzkatechin, Fischer mit Digalen, Loeper mit Ergotin und Theozin, in der Kaninchenaorta Läsionen hervorzurufen, welche den mit Nebennierenprodukten erzeugten gleichartig waren.

Jüngst erreichte Melis-Schirru dasselbe mit Ochsenblutserum, welches nach den Untersuchungen Battelli einige vaso-konstriktorische Substanzen enthält.

Seit Beginn 1906 beschäftige ich mich damit, die Wirkung einiger Substanzen nicht nur auf die Aorta, sondern auf das ganze Zirkulationssystem wie auch auf andere wichtige Systeme zu untersuchen.

Die ersten Resultate habe ich ganz kurz auf dem Kongreß für innere Medizin zu Rom im Oktober 1906 mitgeteilt.

Meine Versuche wurden in folgender Weise angestellt:

#### A. mit der Brühe gefaulten Fleisches.

Wie oben erwähnt, experimentierte Boveri zuerst damit. Bei 3 Kaninchen, denen mit der Schlundsonde die Brühe in den Magen gebracht war, fand er jedesmal atheromatöse Herde oder auch aneurysmatische Stellen.

Die mikroskopische Untersuchung solcher Aorten zeigte, daß die Veränderung sich auf die Intima und Media erstreckte, zuerst tritt eine Verdickung auf, darauf schwindet die Struktur, die Wand wird dünn, der Herd zerfällt, verkalkt.

Jüngst hat Thévenot berichtet, daß er nach Injektion ganz kleiner Dosen Brühe gefaulten Fleisches (3 Tropfen bis 1 ccm) in die Venen zweier Kaninchen während ziemlich kurzer Zeit (einmal 3 Injektionen in 10 Tagen, das andere Mal 12 Injektionen in 26 Tagen) keine Aortenveränderungen angetroffen hätte.

Die verschiedene Anordnung der Versuche erklärt den Mißerfolg Thévenots gegenüber Boveris und meinen Versuchen. Auch Loeper hat in neuester Zeit positive Resultate erzielt.

Ich machte meine Versuche an Hunden.

Die Brühe wurde in der Weise hergestellt, daß entfettetes Rindfleisch,  $\frac{1}{2}$  kg, in einem 2 l-Kolben Wasser bei Zimmertemperatur vier bis fünf Tage stehen gelassen wurde; wenn dann der Fäulnisgeruch die vorgeschrittene Fäulnis anzeigen würde, wurde die Brühe dem Futter der Tiere beigemengt, täglich 15 bis 30 ccm.

**Versuch I.** Dauer des Versuchs 17 Tage (17. März bis 2. April). Hund von 6 kg Gewicht. Stirbt spontan, war stark abgemagert. Bei der Sektion findet sich eine starke Zyanose aller Organe. Herz von normaler Größe, blutreich. Aorta o. B.

**Versuch II.** Dauer 65 Tage (4. April bis 9. Juli). Hund von 5,2 kg; stirbt spontan.

In der Brustaorta fand ich zwei kleine Vertiefungen, wie beginnende Aneurysmabildungen. Herz leicht vergrößert.

**Versuch III.** Dauer 113 Tage (17. März bis 8. Juli). Hund von 6,9 kg; wurde getötet bei 3,1 kg.

Bei der sofort darauf ausgeführten Sektion fand ich eine Hypertrophie beider Ventrikel, besonders des linken. An der Aorta thoracica befand sich eine erbsengroße, etwa 3 mm hohe Verdickung von grauer Farbe. Einige Zentimeter weiter oben fanden sich Vertiefungen von gleicher Größe, wie der Anfang eines Aneurysmas. Weitere Verdickungen und Vertiefungen von geringerer Ausdehnung fanden sich verstreut über die ganze übrige Aorta.

An keiner Stelle konnten Kalkablagerungen nachgewiesen werden, auch nicht an den oben erwähnten Verdickungen.

**Versuch IV.** Dauer 71 Tage (1. Mai bis 11. Juli). Gewicht des Hundes 7 kg, bei der Tötung 3,8 kg.

Bei der Sektion fand sich eine Hyperämie des Herzens, welches nicht vergrößert war. Die Aorta, ein wenig eng, ließ an der Innenfläche kleine Unebenheiten sehen, aber nichts von den Verdickungen und Vertiefungen wie im vorigen Falle.

**Versuch V.** Dauer 71 Tage (1. Mai bis 11. Juli). Hund von 7,7 kg Gewicht, wog bei der Tötung 3,9 kg.

Herzhyperämie und Hypertrophie der Ventrikel wurde gefunden. Die Aorta thoracica und der Anfangsteil der A. abdominalis sind stark durch Verdickungen und Vertiefungen deformiert, welche makroskopisch wie die atheromatösen Veränderungen der menschlichen Aorta aussehen. Die Aortenwand ist ganz von verkalkten Knötchen besetzt, welche nach außen vorspringen und ein rosenkranzartiges Aussehen bedingen.

Um unnötige Wiederholungen zu vermeiden, berichte ich hier zusammenfassend über die histologischen Untersuchungen.

Außer der Aorta wurden Herz, Arteria pulmonalis, Vena cava superior, Carotis untersucht, auch fast alle Bauchorgane; darüber habe ich schon in einer andern Publikation berichtet.

An einer Stelle, wo makroskopisch keine schweren Veränderungen zu erkennen waren, zeigte die mikroskopische Untersuchung:

In der **A d v e n t i t i a**: starke Hyperämie der Vasa vasorum, an einzelnen Stellen sogar Hämorrhagien. Ausgedehnte hyaline Entartung des Bindegewebes, besonders um die Gefäße herum. An einigen andern Stellen fand sich, ebenfalls um die Gefäße herum, eine beginnende kleinzellige Infiltration.

In der **M e d i a**: an einigen der Adventitia zu gelegenen Stellen ist das zwischen den elastischen Fasern befindliche Gewebe im Zustande hyaliner Nekrose, während die elastischen Fasern erhalten sind; aber an andern Stellen sieht man nekrotische Herde, welche sowohl die elastischen Fasern wie auch das dazwischen liegende Gewebe zerstört haben, sie zerfallen, verschwinden, sind also zugrunde gegangen. An den weniger weit der Nekrose anheimgefallenen Stellen sind die groben Fasern in ein Fibrillennetz aufgelöst.

In der **I n t i m a**: keine Andeutung einer Proliferation.

An den mehr veränderten Stellen wurde histologisch folgendes gefunden (vgl. Fig. 1, Taf. III):

In der **A d v e n t i t i a**: starke Verdickung, ausgedehnte hyaline Degeneration des Bindegewebes, an einigen Stellen dagegen eine dichte, ausgedehnte, kleinzellige Infiltration, an noch andern große Blutextravasate.

In der **M e d i a**: an vielen Stellen Zerfall, Diskontinuität infolge nekrotischer Stellen und alter Blutungen, welche zum Teil organisiert sind; an einigen Stellen sieht man jedoch auch richtige Hohlräume, die mit Detritus gefüllt und von kleinzelliger Infiltration umgeben sind. Die elastischen Fasern sind an vielen Stellen zerstückelt, an andern verschwunden, an noch andern einfach in Unordnung gebracht. Auch an den scheinbar besser erhaltenen Stellen ist zwischen den elastischen Fasern das Gewebe schon nekrotisch.

In der **I n t i m a**: ungleiche Verdickung, besonders an den Stellen, wo die Media verdünnt oder zerstört ist. Man findet in diesen Intimawucherungen feine elastische Fibrillen. Auch hier ist eine Nekrose des Gewebes an einigen Stellen vorhanden (hyalin), an andern eine kleinzellige Infiltration, aber in ihrer Gesamtheit sind die Veränderungen viel geringer, weniger vorgeschritten als in der Adventitia und Media.

**A r t e r i a p u l m o n a l i s**: die Veränderungen sind viel geringer als in der Aorta, aber auch hier findet sich an einigen Stellen hyaline Degeneration der Mediumuskulatur und des Adventitiabindegewebes.

**V e n a c a v a s u p e r i o r**: Die Muskelfasern der Media und Adventitia sind nekrotisch auf längere oder kürzere Strecken. Bindegewebe reaktionslos. An einigen Stellen erscheint auch die Elastica interna aufgefaserst und zerbrochen.

**C a r o t i s**: Adventitia: diffuse hyaline Entartung des Bindegewebes.

**M e d i a**: stellenweise verdünnt. Auf lange Strecken sind die elastischen Fasern verdünnt, zerfasert, blaß gefärbt, dazwischen liegen wenig Muskelfasern, die zum Teil nekrotisch sind. Auch eine geringe Veränderung der elastischen Fasern ist da zu finden.

In der **I n t i m a** keine erwähnenswerten Veränderungen.

**H e r z**: viele Muskelfasern haben Vakuolen oder sind direkt nekrotisch.

### B. Versuche mit harnsaurem Natron.

Von nicht geringem Interesse schien mir die Untersuchung, ob auch harnsaures Natron die Eigenschaft besäße, den Zirkulationsapparat der Kaninchen zu schädigen.

In der neuesten Literatur ist darüber nichts von Belang zu finden, in der älteren Literatur nur wenige Untersuchungen von B o i n e t und R o m a r y aus dem Jahre 1897. 2 Meerschweinchen, denen per os 25 eg harnsaures Natron gegeben waren, gingen wenige Tage darauf zugrunde, ohne abnorme Stellen in der Aorta erkennen zu lassen; ein drittes Tier starb nach 36 Tagen, die Aorta erschien makroskopisch ebenfalls normal. Mikroskopisch fanden B o i n e t und R o m a r y die Intima mit Verdickungen versehen, in den innersten Schichten der Media war eine kleinzelige Infiltration vorhanden, ebenso in der Adventitia, besonders um die Vasa vasorum herum.

„So hat denn, schließen die Autoren, eine längere Zeit bestehende Intoxication nur Proliferationen, die mit dem Mikroskop wahrzunehmen waren, hervorgerufen.“ — Ein weiterer Versuch, den sie anstellten, bestand darin, daß außer dem harnsauren Salz die Aorta auch noch mechanisch durch in die Carotis eingeführte Nadeln gekratzt wurde; sie erhielten deutlichere Läsionen (gelatinöse Herde); sie rechneten das aber mit gutem Grunde mehr den traumatischen Einwirkungen als den chemischen zu.

Ich experimentierte an 4 Kaninchen, die ich der chronischen Harnsäureschädigung aussetzte. In schwacher Sodalösung wurde eine bestimmte Menge reiner Harnsäure (von Merck) gelöst nach dem Vorgange von E b s t e i n und N i c o l a i e r; nach Sterilisierung der Lösung erhielten die Tiere alle 2—3 Tage subkutan eine bestimmte Menge; die Resultate waren die folgenden:

**V e r s u c h VI.** Dauerte 14 Tage. Ein 1,78 kg schweres Kaninchen erhielt sechs Injektionen, vom 17. bis 28. April, jedesmal 15 eg, am 30. April 25 eg.

Am 1. Mai wurde das Tier tot aufgefunden. In den Nieren fand ich die typischen Harnsäureinfarkte, in der Aorta keinerlei Abnormitäten. Geringe Hyperämie des Herzens, der Lungen, der Leber.

Auch mikroskopisch war in der Aorta nichts von Veränderungen wahrzunehmen.

**V e r s u c h VII.** Dauerte 52 Tage. 17 Injektionen bei einem 2,02 kg schweren Kaninchen. Vom 4. bis 12. April drei-Injektionen zu 10 eg, vom

12. bis 23. April sechs Injektionen zu 15 cg, vom 23. April bis 25. Mai acht Injektionen zu 25 cg, am 26. Mai wurde das Tier bei 1,58 kg Gewicht getötet.

Bei der Sektion fand ich das Herz nicht hypertrophisch. Die aufgeschnittene Aorta war besonders im thorakalen Teile gelblich. In der Arteria pulmonalis nichts Besonderes. In den Nieren Harnsäureinfarkte.

**V e r s u c h VIII.** Dauer 60 Tage. 1,98 kg schweres Kaninchen erhielt 19 Injektionen. Vom 4. bis 12. April drei Injektionen zu 10 cg, vom 12. bis 23. April sechs Injektionen zu 15 cg, vom 23. April bis 2. Juni zehn Injektionen zu 25 cg. Das Tier wurde bei 1,68 kg Gewicht am 3. Juni getötet.

Bei der Sektion fand sich: Herz normal, Aorta gelblich, ein wenig rauh, aber nicht verkalkt, Harnsäureinfarkte in den Nieren, die übrigen Organe normal.

**V e r s u c h IX.** Dauer 65 Tage. 1,88 kg schweres Kaninchen erhielt 21 Injektionen. Vom 4. bis 12. April drei Injektionen zu 10 cg, vom 12. bis 23. April sechs Injektionen zu 15 cg, vom 23. April bis 7. Juni zwölf Injektionen zu 25 cg. Bei 1,46 kg Gewicht am 7. Juni getötet.

Herz nicht hypertrophisch, Aorta gelblich, Nieren blaß, ohne deutliche Harnsäureablagerungen, Arteria pulmonalis ohne Besonderheiten.

Mikroskopisch ergab die Untersuchung der drei letzten Kaninchen: **A o r t a:** an den Stellen, wo die Veränderungen weniger vorgeschritten sind, sieht man in den interelastischen Räumen der Media entweder leere Räume oder körnige nekrotische Massen, welche die Reste des Muskelgewebes darstellen, kaum ist hier und da ein Kern übrig geblieben. Auch die elastischen Fasern sind nicht intakt geblieben, an einigen Stellen sind sie aufgefaser, in körnige Massen verwandelt, welche sich mit Orcein sehr blaß färben.

An den Stellen weiter vorgeschritten Veränderungen sieht man die Media in größerer Ausdehnung nekrotisch, die Muskelfasern vollständig verschwunden und auch die elastischen zerstört.

An einigen Stellen besteht geradezu ein Substanzverlust, eine richtige Erosion der Arterienwand (vgl. Fig. 2, Taf. III).

Die Intima erscheint im ganzen nicht hyperplastisch, nur an einigen Stellen sieht es aus, als wenn es sich um den Beginn einer Hyperplasie handeln könnte.

Die Adventitia besteht aus spärlichem Bindegewebe ohne pathologische Veränderungen.

**A r t e r i a p u l m o n a l i s:** auch hier nicht die normalen Verhältnisse, sondern leere, interelastische Räume in der Media, durch die mehr oder weniger starke Nekrose der Muskelfasern bedingt, besonders in der mehr nach der Intima zu gelegenen mittleren Zone.

Die elastischen Fasern zeigen an einigen Stellen Unterbrechungen, sind in ganz feine Fibrillen zerfasert oder vollständig verschwunden, an diesen Stellen bestehen dann kleine Substanzverluste.

An einer Stelle der Arteria pulmonalis des Kaninchens von Versuch VII sieht man die Media von einem hämorrhagischen Herd unterbrochen, welcher in der Adventitia sitzt und auch das äußere Drittel der Media eingenommen hat.

**V e n a c a v a i n f e r i o r:** man findet hier eine geringe hyaline Degeneration der Adventitia- und Mediamuskulatur, an einigen Stellen ist die

Elastica interna unterbrochen, dort findet sich dann ein kleiner Substanzverlust.

Herz: viele Primitivbündel haben Vakuolen oder sind ganz nekrotisch.

### C. Versuche mit Secale und mit Sphacelinsäure.

Sehr wenige Untersuchungen sind mit Secale und seinen Derivaten angestellt worden, wenn es sich um chronische Vergiftungen bei Tieren in bezug auf die Veränderungen der Gefäßwandungen handelt.

Nur Recklinghausen und Grünfeld können bestätigen, daß die chronische Vergiftung mit Sphacelin-Säure eine ausgesprochene hyaline Degeneration hervorruft, welche die Gefäßwand und die roten Blutkörperchen in eine homogene glasige Masse verwandelt.

Loeper versichert, daß bei  $2\frac{1}{2}$  Monate langer Darreichung von Ergotin und Sphacelinsäure in fraktionierter Dosis bei Tieren schöne atheromatöse Veränderungen entstünden, den histologischen Befund gibt er aber nicht wieder.

Hevenot berichtet neuerlich, mit intravenösen Ergotin-injektionen kleine verkalkte Stellen im Arcus aortae eines Kaninchens erhalten zu haben, während bei anderen Kaninchen Veränderungen kaum wahrzunehmen waren.

Mir erschien es am zweckmäßigsten, einen möglichst lange dauernden Vergiftungsversuch anzustellen; ich nahm dazu Secale, außerdem auch Sphacelinsäure, besonders um zu sehen, ob auf die hyaline Degeneration die Kalkinfiltration und eine Wucherung der Intima folgte.

Versuch X. 1,45 kg schweres Kaninchen erhält täglich vom 7. bis 20. Juli mit der Nahrung  $\frac{1}{2}$  g Secale cornutum in frisch pulverisiertem Zustande. Eine Woche wird pausiert, vom 28. Juli wieder täglich  $\frac{1}{2}$  g gegeben, vom 25. August bis 7. September täglich 1 g, bis zum 2. Oktober  $1\frac{1}{2}$  g, dann bis zum 22. Dezember täglich 2 g. Dauer des Versuchs  $5\frac{1}{2}$  Monat. Am 23. Dezember wird das Tier getötet; es war sehr fett geworden, wog 2,05 kg.

Bei der Sektion zeigte sich eine allgemeine Fettsucht.

Das Herz schien etwas vergrößert zu sein.

Die Aorta sah, von innen betrachtet, etwas verdickt und gelblich aus, besonders im Brustteil.

Versuch XI. 1,65 kg schweres Kaninchen wurde in derselben Weise behandelt wie das vorige bis zum 22. Dezember, erhielt danach bis Mitte Februar

täglich 3 g Secale, nach zehntägiger Pause bis zum 28. April täglich wieder 3 g. Am letzteren Tage wurde es getötet; es war sehr fett geworden, wog 2,1 kg. Dauer des Versuchs zehn Monate.

Bei der Sektion: allgemeine Fettsucht. Herz leicht hypertrophisch, Aorta leicht gelblich, mit einer kleinen Ausbuchtung, dem Arcus entsprechend. Keine Verkalkung wahrzunehmen.

V e r s u c h XII. 1,97 kg schweres Kaninchen.

Ich löste reine Sphacelinsäure (von Merck) in schwacher Sodalösung auf und benutzte eine genau bemessene Lösung davon zu intravenösen Injektionen.

Am 6. August gab ich dem Tiere  $\frac{1}{2}$  g Sphacelinsäure intravenös, setzte täglich die Injektion fort, allmählich die Dosis bis 4 g steigernd. In 1½ Monaten wurden 20 Injektionen ausgeführt.

Am 22. September wurde das 1,9 kg schwere Tier getötet.

Anscheinend war die Aorta ganz normal.

V e r s u c h XIII. Kaninchen von 2,23 kg Gewicht erhielt in der gleichen Weise wie das vorige vom 20. Juli bis zum 22. September Injektionen von  $\frac{1}{2}$  bis zu 4 g sphacelinsaurem Natrium; im ganzen 24 Injektionen. Bei der Tötung am 22. September wog das Tier 1,78 kg.

Bei der Sektion fand sich weder im Herzen noch in der Aorta etwas Besonderes.

Die histologischen Befunde der vier Versuchstiere sind zusammengestellt im folgenden:

A o r t a: die Veränderungen waren ganz gering bei der Behandlung mit sphacelinsaurem Natron, etwas deutlicher bei dem zweiten mit Secale cornutum behandelten Kaninchen. (Versuch XI). Bei der ersteren Art der Behandlung war das zwischen den elastischen Fasern gelegene Gewebe blaß gefärbt oder fehlte vollständig, die elastischen Fasern waren zerfasert, unscharf und an einigen Stellen in Stücke zerbrochen. In der Intima und Adventitia nichts von Veränderungen.

Bei den mit Secale behandelten Kaninchen sind die Veränderungen viel deutlicher, am besten in der Media zu erkennen, in welcher die Muskelfasern auf große Strecken hin nekrotisch sind. An einer Stelle besteht ein Substanzverlust, daneben ein großer nekrotischer Herd, an welchem man nicht mehr die Gewebeesteile der Media unterscheiden kann. Um diesen Herd herum liegt eine Zone der Hyperplasie und Entzündung. Die Aortenwand ist hier deformiert, auch die Adventitia scheint sich an dem Entzündungsprozeß beteiligt zu haben (vgl. Fig. 3, Taf. III). Das elastische Gewebe nimmt ebenfalls an den pathologischen Veränderungen teil, die Fasern zeigen auf große Strecken die gewöhnlichen nekrobiotischen Veränderungen, Zerfaserung, Zerbröckeln, schlechte Färbbarkeit.

An der Intima nichts Wesentliches.

A r t e r i a f e m o r a l i s. Das Lumen ist zu zwei Dritteln von einem wandständigen Thrombus eingenommen. An einigen Stellen ist die Elastica interna unterbrochen, an andern bemerkt man eine Intimaproliferation.

Die Media ist auf eine große Strecke verdickt durch Hypertrophie der Muscularis, jedoch befinden sich die Muskelfasern auf weiten Strecken im Zuge der hyalinen Degeneration oder der Nekrose. Die elastischen Mediafasern sind sehr zerfasert.

Das Bindegewebe der Adventitia zeigt eine diffuse hyaline Degeneration.

V e n a c a v a i n f e r i o r: diffuse hyaline Degeneration der Muskelfasern.

H e r z: an einigen Stellen bestehen nekrobiotische Veränderungen der Muskelfasern des Myokards.

Über die Resultate im allgemeinen will ich einige Beobachtungen hier einfügen. Einige Untersucher sprechen von positiven Resultaten, wenn sie makroskopisch in der Aorta Veränderungen finden können; von negativen, wenn sie keine gefunden hatten. Man nehme dagegen stets die mikroskopische Untersuchung hinzu, durch welche bisweilen beginnende Veränderungen festgestellt werden konnten, wenn makroskopisch „nichts Besonderes“ gefunden worden war.

Außerdem ist jedoch zu erwähnen, daß K a i s e r l i n g, K a - l a m b a r o f f und T h e v e n o t Fälle von Pseudoatheromatose der Aorta bei Kaninchen sahen, die spontan auftreten können; dadurch wird die Zuverlässigkeit der bisher gewonnenen experimentellen Resultate ein wenig erschüttert. Aber einstimmig wird hervorgehoben, daß dieses Vorkommen sehr selten ist. Auch ich habe sehen wollen, bis zu welchem Maße die spontane Atheromatose der Kaninchen-Aorta vorhanden ist. Ich untersuchte an 30 Tieren, die an Wut oder anderen akuten Infektionskrankheiten zugrunde gegangen waren, die Aorta, aber nur ein einziges Mal konnte ich einen kleinen Herd in der Aorta abdominalis entdecken.

Das Vorhandensein von spontaner Atheromatose beim Kaninchen muß zweifellos die Untersucher zu größerer Vorsicht in ihren Schlußfolgerungen veranlassen, aber deswegen darf man nicht alle bisher erreichten Resultate über den Haufen werfen; besonders wenn es die Früchte verschiedener Untersuchungen unserer Forscher sind. Wenn es gefährlich ist, aus dem, was man bei nur einem Tiere gesehen hat, Schlüsse zu ziehen (und nur zu oft ist manch einer in diesen Irrtum verfallen), so kann man, glaube ich, mit Sicherheit Schlüsse ziehen, wenn die Veränderungen übereinstimmend von verschiedener Seite an mehreren Tieren beobachtet sind.

Bové fand, daß die durch Fäulnisgifte hervorgerufenen Veränderungen in der Intima und Media beginnen, die sich zu Anfang verdicken und späterhin ihre Struktur verlieren, sich verdünnen, zerfallen, schließlich verkalken.

Etwas verschieden davon ist der histologische und histogenetische Befund der von mir beobachteten Veränderungen am Hunde.

Ich konnte jedesmal feststellen, daß der Prozeß sich zuerst in der Adventitia und dem Teile der Media entwickelt, welcher der Adventitia benachbart liegt. Beim Fortschreiten dehnt sich der Prozeß auf die ganze Media und Intima aus, wo die Veränderungen immer weniger schwer als in den anderen beiden Häuten erscheinen.

Die ersten sichtbaren pathologischen Veränderungen betreffen, wie allgemein zugegeben wird, die Vasa vasorum, welche hyperämisch werden, an einigen Stellen eine richtige Ruptur erleiden; man sieht dann ausgedehnte Blutungen, die sich bis in die Media erstrecken. Neben diesen Gefäßaffektionen finden sich andere deutlich entzündliche, die in kleinzelliger Infiltration bestehen; die Adventitia kann davon auf sehr weite Strecken hin befallen sein, die Media und Intima weniger.

Auch die degenerativen Veränderungen sind hinreichend deutliche, sie bestehen in hyaliner Nekrose des Bindegewebes der Adventitia und des interelastischen Gewebes und der Elastica der Media. Schließlich fehlen auch die hyperplastischen Prozesse nicht, die besonders in der Intima wahrzunehmen sind; sie ist deutlich verdickt, besonders an den Stellen, wo die Media verdünnt ist. Die Kalkablagerung war nur in einem Falle deutlich, sie hatte sich in nekrotischen Mediaherden eingestellt.

Es handelt sich also um einen pathologischen Prozeß, bei welchem die entzündlichen Erscheinungen vorherrschen, die degenerativen und hyperplastischen aber nicht gänzlich fehlen. Ich glaube hier bemerken zu sollen, daß diesen Veränderungen andere, in anderen Organen der von mir operierten Hunde entsprechen, ich habe sie in einer anderen Arbeit publiziert. Ich konnte in Leber, Pankreas, Milz, Nieren, Nebennieren dieser Tiere in ähnlicher Weise Hyperämie, Blutungen, kleinzellige Infiltration, Parenchymnekrose auffinden.

Zwei Erscheinungen treten jedoch in den Arterien hervor, die man nicht mit anderen in den übrigen Organen vergleichen kann: die Intimawucherung und die Verkalkung. Die Tatsache, daß die Intimaverdickung hauptsächlich an den Stellen der Mediaverdünnung auftritt, könnte zur Verteidigung der Thomaschen Lehre Veranlassung geben, nach welcher die Intimaverdickung einen kompensatorischen Versuch darstellt, wenn das Gleichgewicht zwischen Gefäßlumen und Blutmenge gestört ist; aber die Thomatische Lehre scheint durch die experimentellen Befunde nicht unterstützt zu werden; so konnte Fischer bei experimenteller Aortenerweiterung keine Proliferationsherde an der Intima auffinden; deswegen glaubt er, daß eine solche Wucherung von der Stärke des Entzündungsprozesses abhängig ist.

Die Kalkherde in der Aortenwand sind dann auch keine überraschenden Erscheinungen mehr, denn bekanntlich lagert sich Kalk mit Vorliebe in den nekrotischen Herden der Arterien ab. Auch die subkutane Applikation von harnsaurem Natrium bleibt bei genügend langer Verabreichung nicht ohne Einfluß auf die Kaninchen-Aorta; auch hier, muß ich sagen, unterscheiden sich meine Befunde ganz erheblich von den durch Boint und Romary an einem per os vergifteten Meerschweinchen erhobenen Veränderungen. Sie fanden kleinzellige Wucherungen in den inneren Mediaschichten und um die Vasa vasorum.

Die von mir erhobenen Befunde sind dagegen vorzugsweise degenerativer Art und betreffen in verschiedenen hohen Graden die Muskelfasern und die Elastica der Media, ohne jede Spur einer Entzündung. Nur an einigen Stellen ist der Beginn einer Intima-Hyperplasie eben festzustellen.

Wir kommen nun zur Betrachtung der durch Secale und Sphacelinsäure hervorgerufenen Veränderungen.

Recklinghausen und Gründer erhielten mit Sphacelinsäure hyaline Nekrosen der Gefäßwandungen, während Loeper mit Ergotinin und Threonot mit Ergotin deutliche atheromatöse Veränderungen erhielten. Nach meinen Versuchen macht die Sphacelinsäure nur nekrotische Veränderungen der Media, während Secale nach sehr langer Darreichung (bis zu 10 Monaten ungefähr) nicht nur Nekrose der Media hervorruft, sondern an einigen Stellen

auch hyperplastische und entzündliche Reaktion um die nekrotischen Herde herum.

Aber auch hier bleibt die Intima vollständig von Krankheitserscheinungen frei.

Was nun die Anwendung verschiedener weiterer Substanzen anbetrifft, so muß man fragen, entsprechen die bei Tieren gefundenen Läsionen der Atheromatose des Menschen oder irgendeinem sonstigen Krankheitsprozeß der menschlichen Arterienwand?

Es ist bekannt, daß betreffs der Adrenalin-Injektionen sich ein noch fortbestehender Streit zwischen den Untersuchern entwickelt hat, indem die einen die Veränderungen für vollkommen gleich dem Atherom an Menschen ansehen, während die anderen sie für wesentlich verschieden halten. Der Grund des Streites beruht darauf, daß die Histogenese der atheromatösen Veränderungen in der pathologischen Anatomie noch nicht hinreichend klargestellt und definiert ist.

Der Unsicherheiten gibt es noch viele, die Meinungen gehen weit auseinander. Es ist hier nicht der Ort, alles, was man in den verschiedenen Handbüchern findet, wiederaufzuzählen, das würde keinen Wert haben, ich will nur hervorheben, daß sich in letzter Zeit besonders in Frankreich die Ansicht Geltung verschafft hat, daß es histologisch und klinisch verschiedene Arten von Atheromatose geben dürfte.

So spricht L o e p e r von zwei verschiedenen Arten von Kalkherden: die einen sollen sich im hyperplastischen Bindegewebe der Intima, die anderen in der Media entwickeln, meist bestehen beide Arten nebeneinander; weil sie aber auch einzeln vorkommen können, darf man annehmen, daß sie nicht immer voneinander abhängig zu sein brauchen.

L o e p e r glaubt außerdem, daß die Verkalkung nicht immer sekundär auf die Sklerose der Gefäßwand zu folgen braucht, sondern daß es sich um zwei nebeneinander herlaufende Prozesse handeln kann, welche vereint oder getrennt in Erscheinung treten, um so die verschiedenen Formen der Arteriosklerose zusammenzusetzen.

Auch andere Untersucher haben festgestellt, daß die atheromatösen Herde in einigen Fällen sich zuerst in der Media entwickeln (M a n c h o t, D m i t r i y e f f, C o p l i n, M ö n c k e b e r g

u. a.). In gleicher Weise wird von klinischer Seite durch R o g e r und G o u g e t die Ansicht vertreten, daß die Einheit der Atheromatose nicht mit Recht besteht, sondern nur eine Art Provisorium in der pathologischen Anatomie darstellt, ebenso wie es zum Beispiel bei dem chronischen Rheumatismus gewesen ist, wo erst die Fortschritte der letzten Zeit wohldefinierte anatomische und klinische Typen für die verschiedenen Arten aufstellen ließen.

Dagegen sprechen andere Autoren, unter diesen Prof. D e v o t o in seinem Referat auf dem italienischen Kongreß für innere Medizin, der im vergangenen Jahre stattfand, die Ansicht aus, die Klinik dürfe diese kleinen histologischen Besonderheiten nicht beachten, sie dürfe keine Grenzen machen zwischen den Veränderungen der Media und denen der Intima, sondern müsse vielmehr die Arteriosklerose als eine anatomisch und klinisch wohl definierte Einheit ansehen. Um so mehr, fügt D e v o t o hinzu, als nach S t ö h r das ganze Gewebe, welches unter dem Endothel liegt, als Teil der Media und nicht der Intima betrachtet werden müsse.

J o s u é veröffentlichte vor wenigen Monaten eine Beobachtung, es fänden sich, abgesehen von wahren atheromatösen Herden, nekrotische Veränderungen der Muskelzellen in der Wand der menschlichen Aorta vor, die man mit den bei Adrenalinvergiftung gefundenen Anfangsstadien vergleichen dürfe, so daß also die Atheromatose des Menschen nicht nur aus den klassischen Intimanekrosen besteht, sondern auch auf nekrotische Veränderungen der Media zurückzuführen ist, welche anscheinend das erste Stadium des Atheroms darstellen.

Nach dem Urteil der hervorragendsten Pathologen haben die wichtigen Veränderungen der Atheromatose des Menschen hauptsächlich zwischen dem Endothel und der Lamina interna ihren Platz, sie sind ihrem Wesen nach hyperplastischer und degenerativer Art. Auch B a n t i hat neuerlich wieder diese Ansicht in seinem Handbuch der pathologischen Anatomie vertreten.

Das schließt nicht aus, daß in einigen Fällen, besonders an kleineren Arterien, die Veränderungen ihren Hauptsitz in der Media haben können, besonders gilt dies von den Kalkherden. Dabei ist jedoch zu bemerken, daß die Verkalkung der Arterien auf verschiedenartigen pathologischen Prozessen beruhen kann und daß man nicht bei jeder Kalkablagerung in der Arterienwand ohne

weiteres von „Arteriosklerose“ sprechen darf. Prof. Riva sagt dasselbe mit den Worten: „es gibt mannigfache zur Indurierung der Arterien führende Prozesse, es handelt sich nicht immer um die gewöhnliche Arteriosklerose“.

Wenn wir nun nach dem Maßstab dieser kritischen Erörterungen die von uns gefundenen Veränderungen beurteilen wollen, so müssen wir bekennen, daß wir dieselben den bei der Arteriosklerose des Menschen gefundenen nicht gleichsetzen können.

Die mit harnsaurem Natrium hervorgebrachten Veränderungen sind so ausnahmslos degenerativer Art, daß man sie auch nicht in einem Fall mit der menschlichen Atheromatose auf eine Stufe stellen kann. Dasselbe gilt von den mit sphacelinsaurem Natrium erzeugten Läsionen. Höchstens dürfte man bei den sehr lange mit Secale behandelten Kaninchen in einigen Fällen eine entzündliche Reaktion um die nekrotischen Herde der Media hier aufführen, aber im ganzen ist das Bild von dem der Atheromatose des Menschen weit verschieden.

Am nächsten kommen ihr noch die mit den Fäulnisprodukten des Fleisches erzeugten Veränderungen, aber auch hier sind nicht geringe Unterschiede vorhanden. Bei den Versuchstieren entstehen die ersten Zeichen einer Aortenschädigung in der Adventitia, es sind besonders entzündliche Symptome (Hyperämie, Hämorrhagie, kleinzellige Infiltration), während die degenerativen (Nekrose, Verkalkung) weniger ausgesprochen sind und erst sekundär auftreten. Die Hyperplasie an der Intima erschien erst so spät, als die Adventitia- und Mediaveränderungen schon ziemlich vorgeschritten waren.

Ich glaube daher den Schluß ziehen zu können, daß zwar alle Substanzen eine die Aortenwand schädigende Wirkung ausüben, keine aber die Veränderungen erzeugt, welche für die menschliche Arteriosklerose maßgebend sind.

Ich kann noch hinzufügen, daß die verschiedenen Substanzen nicht alle die gleichen Folgen haben, es besteht ein großer Unterschied zwischen den entzündlichen Veränderungen, wie sie besonders nach Fäulnisprodukten auftreten, und den mehr degenerativen, wie man sie nach Harnsäure und Secale sehen kann.

Man muß daher auch für die „sogenannte Atheromatose“, die künstlich bei Tieren erzeugte Aortenveränderung, ganz ver-

schiedene histologische Bilder hinnehmen, je nach der Art der verabreichten Substanz, nach der Dauer des Versuchs, nach der Größe der Dosis usw.

Wenn nun diese Veränderungen auch nicht genau das Bild der menschlichen Atheromatose wiedergeben, so darf man nicht glauben, daß sie ganz ohne Bedeutung für die Pathologie des Menschen sind, wie einige annehmen. Es ist wichtig zu wissen, daß einige derartige Substanzen die unserem Körper zugeführt oder in ihm gebildet werden, und die schon seit jeher in dem Ruf standen, Arteriosklerose zu begünstigen, in der Tat fähig sind, die Aorta bei Tieren zu schädigen. Es gilt hier für die Aorta dasselbe wie für die Leber: die experimentelle Pathologie hat es nicht zustande gebracht, mittels derjenigen Substanzen, welche als Erzeuger der menschlichen Leberzirrhose bezeichnet werden, bei Tieren irgendeinen Cirrhosetypus hervorzurufen. Eine exakte Übereinstimmung zwischen den Leberveränderungen der Tiere und der Zirrhose des Menschen besteht gewöhnlich nicht, aber es wäre falsch, jede Beziehung zwischen den beiden Veränderungen ohne weiteres leugnen zu wollen.

Ich bin der Meinung, ebenso wie die übertriebenen Hoffnungen derjenigen sich nicht erfüllt haben, welche in den Veränderungen eine Nachahmung der menschlichen Atheromatose zu finden glaubten, so ist anderseits der Pessimismus der Forscher nicht berechtigt, welche den gefundenen Tatsachen jedwede Bedeutung für die Pathologie des Menschen nehmen wollen.

Einige Fragen bezüglich der Arteriosklerose lassen sich so in gewisser Weise aufhellen. Es ist nicht unwichtig, daß die experimentellen Ergebnisse mit den Erfahrungen der Klinik in betreff der Ätiologie übereinstimmen. Die Klinik legt auf die chronischen Verdauungsstörungen Wert für die Ätiologie der Arteriosklerose. Du jard in - Beau m etz und Hue h a r d schreiben dem Mißbrauch einer übertriebenen Fleischkost einen besonderen Einfluß zu; dadurch sollten reichlich Fäulnisprodukte wirken können; meine Untersuchungen haben ebenso wie die B o v e r i 's diese klinische Annahme verstärkt.

Noch mehr Gewicht legt die Klinik auf die „Artritismo“ besonders auf die Gicht. Auch dafür gibt es experimentelle Analoga. Die eine Beobachtung von B o i n e t und R o m a r y sowie die

meinigen beweisen, daß das harnsäure Natrium eine reizende Eigenschaft auf die Arterienwand ausübt, die französischen Autoren meinen eine entzündungerregende, ich selbst glaube mehr eine degenerative. Man muß nun fragen, sind es bei den Gicht- und Gelenkkranken allein die Harnsäure oder auch noch andere Stoffwechselprodukte, welche die Eigenschaft haben, die Gefäßwand zu schädigen? Bisher ist diese Frage noch unbeantwortet geblieben. Einige ältere Versuche von Israel lassen daran denken, daß bei Störung der Nierensekretion Krankheitszustände entstehen, welche zu den beschriebenen Arterienveränderungen führen können.

Schließlich wurde die Ansicht vertreten, daß der chronische Ergotismus die Ursache der Arteriosklerose sein könnte. Übereinstimmend zeigen die Versuche, daß Secale und einige seiner Derivate (Sphacelinsäure, Ergotin, Ergotinin) eine die Arterienwand schädigende Tätigkeit entfalten können. Meine Untersuchungen haben ebenso wie die pharmakologischen Angaben deutlich gezeigt, daß jene schädliche Wirkung vornehmlich die glatten Muskelfasern in der Gefäßwand betrifft.

Alle diese Beobachtungen beweisen also die Wichtigkeit einiger giftiger Stoffe für die Ätiologie der Arteriosklerose. Die experimentelle Pathologie hat auch den Hergang bei diesen Veränderungen zu erforschen sich bestrebt.

Als vor wenigen Jahren die ersten Versuche von Josué mit Adrenalin veröffentlicht wurden, da schien es aufs schönste bewiesen zu sein, daß die Spannung als Vorbedingung für das Entstehen der Arteriosklerose aufzufassen sei, wie man schon lange angenommen hatte. Aber die Versuche Braun's sowie meine eigenen führten, übereinstimmend zu dem Schluß, daß die Nebennierenextrakte direkt als toxische Substanzen die Arterienwand schädigen, nicht indirekt, vermittelst der Spannung der Arterien; auch Tarantini und andere Autoren traten dieser Auffassung bei.

Jüngst wollte Miller die Spannungstheorie wieder zu Ehren bringen, weil er von den Braun'schen und meinen Versuchen abweichende Resultate erhalten hatte. Mit Amylnitrit sollte es nicht gelungen sein, die Spannungswirkung des Adrenalins aufzuheben, und bei subkutanen Adrenalininjektionen, die einige Wochen lang an drei Kaninchen ausgeführt wurden, wollte er keine Wandbeschädigung der Aorta gefunden haben.

Wie erwähnt, gründen sich meine Versuche hauptsächlich auf subkutane Injektionen von Adrenalinpräparaten; diese sind unfähig, den arteriellen Druck zu erhöhen, können aber die erwähnten Aortenveränderungen erzeugen, ein Beweis dafür, daß sie nicht indirekt durch die vermehrte Spannung wirken, sondern direkt als toxische Substanzen.

Miller hat dagegen gesehen, daß das subkutan angewandte Adrenalin den Gefäßdruck nicht hob, aber auch keine Aortenveränderungen erzeugte. Den negativen Resultaten Millers, der auch an drei Tieren seine Versuche anstellt, stehen die positiven Ergebnisse gegenüber, die Baduel, ich, Tarantini und, bisher noch nicht veröffentlicht, d'Ambrusio<sup>1)</sup> unter meiner Leitung erzielt hat. Alle diese Forscher haben gezeigt, daß es zur Erzielung positiver Ergebnisse nötig ist, an ausgewachsenen Kaninchen zu operieren und die Verabreichung von giftigen Substanzen über einen möglichst langen Zeitraum hinzuziehen.

Ich bin daher der Ansicht, daß die von mir gegen die Spannungstheorie vorgebrachten Argumente mit vollem Recht in Geltung bleiben.

Gleichzeitig machte sich auch die Klinik selbst vom Joch der Spannungstheorie frei, die Untersuchungen von A. Ferrannini zeigen, daß auch Verminderung des Gefäßdruckes der Arteriosklerose vorangehen und sie begleiten kann.

Die neuesten Untersuchungen haben auch jene Theorie zu Falle gebracht, welche die Arteriosklerose mit einer Hypersekretion der Nebennieren in Verbindung brachte. Die pathologisch-anatomischen Befunde, auf welche sich jene Theorie stützte, haben ernsten Einwürfen Raum geben müssen, wie Vassale bemerkte, auch andere Substanzen als die Nebennierenprodukte können noch Gefäßveränderungen hervorrufen. Man darf aber nun nicht etwa sagen, daß diese Substanzen indirekt durch Steigerung der Nebennierenfunktion jene Veränderungen veranlassen, weil, wie ich an anderer Stelle auszuführen Gelegenheit hatte, die Nebennieren durch Einwirkung jener Substanzen schwer geschädigt waren.

Ein anderer Faktor ist jedoch meines Erachtens von nicht geringer Bedeutung, wie die experimentelle Pathologie gezeigt hat.

<sup>1)</sup> S. „il Tommasi“, 31. Januar 1908.

Wenn die schädlichen Substanzen in den Kreislauf kommen und die Gefäßwand berühren, so entstehen allemal Degenerationsherde besonders im Anfangsteil der Aorta, während die tieferen Abschnitte der Aorta und die kleineren Arterien viel weniger betroffen werden oder ganz frei bleiben.

Diese von allen Forschern für die Nebennierenextrakte festgestellte Tatsache wurde von mir auch für andere an Versuchen benutzte Substanzen gefunden, z. B. für die Fäulnisprodukte; ich habe schon erwähnt, daß die Aorta herdweise betroffen wird, und zwar am meisten in der Nähe des Arcus, weniger sieht man an den übrigen Abschnitten und noch weniger an den kleineren Arterien.

Wenn man darauf achtet, mit welcher Häufigkeit die Arteriosklerose beim Menschen sich findet, so trifft man auf die gleichen Erscheinungen. Die Veränderungen, besonders die atheromatösen, treten herdweise auf und bevorzugen die Gegend in der Nähe des Arcus aortae, in zweiter Reihe die übrigen Abschnitte der Aorta, dann erst die Arterienäste kleineren Kalibers und schließlich die viszeralen Arterien (H u c h a r d). Daneben gibt es Arteriosklerosen, welche nur einen Abschnitt des Arterienbaumes angreifen, die anderen frei lassen.

Das ist von großer Wichtigkeit sowohl in anatomischer wie in klinischer Beziehung. R i v a sagt darüber in seinem Werk über die Arteriosklerose folgendes: „Heute nimmt man als Ursachen ganz allgemein toxische und infektiöse an, mit anderen Worten sind es die von Autotoxinen herrührenden Substanzen. Diese Ursache haben ganz besonders starke allgemeine Eigenschaften; wenn sie so stark und andauernd sind, um sie für die *causa efficiens* halten zu können, so folgert man mit Unrecht, daß sie zu Stellen intensiver Veränderung nähere Beziehung haben, während andere Teile des Arteriensystems vollständig intakt sind.“ In dieser Hinsicht äußerte R i v a seine Bedenken über die Sicherheit unserer Kenntnis der Ätiologie der Arteriosklerose und meinte, daß es sich in den Fällen mit lokalisierten, viszeralen Veränderungen möglicherweise um Lokalkrankheiten handeln könnte.

Die experimentelle Pathologie trägt nun dazu bei, diese Widersprüche ein wenig aufzuklären. Das Adrenalin wirkt, wenn es intravenös verabreicht mit den Arterienwandungen in unmittelbare Berührung kommt, in der Weise, daß es stellenweise in der

Aorta verkalkende nekrotische Herde erzeugt, manchmal aber auch nicht; in derselben Weise wirken die anderen Substanzen auch. Das beweist aufs deutlichste, daß auch eine allgemein verbreitete Schädlichkeit, wie das im Blute kreisende Gift, Veränderungen in Herdform hervorrufen kann, welche an einigen Stellen des Arterienbaumes allein auftreten.

Das soll ein Hinweis auf die Veränderungen im Gefäßsystem des Menschen sein, wenn auch die näheren Verhältnisse darüber noch nicht aufgeklärt sind.

Wenn auch nun die schädliche Wirkung der Nebennieren- und anderer Substanzen vorzugsweise auf die ersten Abschnitte der Aorta experimentell erkannt ist, so würde es eine Steigerung sein, wenn man beweisen könnte, daß alles damit endet, und daß die anderen Abschnitte des Gefäßbaumes der Einwirkung der experimentellen Gifte nicht zugänglich sind.

Ich bin der Meinung, als erster auf diese Umstände bezüglich der Nebennierenextrakte hingewiesen zu haben.

In einer meiner Arbeiten konnte ich zeigen, daß die Nebennierenextrakte sich nicht darauf beschränken, die bekannten Veränderungen in der Aorta hervorzurufen, sondern auch Veränderungen an anderen Stellen des Zirkulationsapparates herbeiführen (Myokard, Vena cava, Arteria pulmonalis, Arteria femoralis usw.). Und ferner konnte ich noch nachweisen, daß auch die glatten Muskelfasern des Magens, des Darms und der Harnblase hier und da nekrotische Veränderungen darbieten. Es besteht jedoch keine Meinungsverschiedenheit darüber, daß die Aortenveränderungen immer am schwersten und sichersten angetroffen werden gegenüber denen der übrigen Organe.

Dasselbe habe ich in betreff der übrigen angewendeten Substanzen feststellen können.

Wie weiter oben gezeigt ist, rufen die Produkte der Fleischfäulnis nekrotisierende Wirkungen auf das Herzfleisch, die Vena cava und Arterien kleineren Kalibers hervor. Sie führen ferner zu wichtigen Veränderungen in der Leber, den Nieren, Nebennieren, Milz, Pankreas, Magendarmkanal, worüber ich ausführlich in einer anderen Arbeit berichtet habe.

Die Harnsäure bewirkt dasselbe. Schon E b s t e i n und N i c o l a i e r haben genau die experimentell durch Harnsäure

erzeugten Veränderungen beschrieben; aber wie aus meinen Versuchen hervorgeht, geht die schädigende Wirkung dieser Substanz viel weiter: die Muskulatur des Herzens, die Vena cava, die Arteria pulmonalis werden ebenfalls ergriffen, wenn auch weniger stark als die Aorta. In derselben Weise wirken auch Secale und Sphacelinsäure.

Bezüglich der Pathologie des Menschen finden wir nun dieselben Tatsachen. Die Pathologie und die Klinik haben übereinstimmend festgestellt, daß mit großer Häufigkeit die Arteriosklerose mit Myokard- und Venenveränderungen verbunden ist.

H u c h a r d sagt darüber: „die Arteriosklerose ist bisweilen so ausgebreitet, daß man besser von einer Angiosklerose sprechen würde, ihr Gebiet dehnt sich auf den ganzen Zirkulationsapparat aus: Herz, große und kleine Arterien, Venen, kleine Venen und schließlich Kapillaren sind ergriffen.“

R o g e r und G o u g e t versichern dasselbe in ihrem letzten Handbuch über die Krankheiten der Arterien: „die Untersuchungen von B o r e l, H u c h a r d, S a c k, M e n h e r t und B r e g - m a n n, S p i l l m a n n und T h i e b a u t haben gezeigt, daß die Phlebosklerose die gewöhnliche Begleiterin der Arteriosklerose ist. Die Varizen, besonders die hämorrhoidalen, sind bei Arteriosklerotikern nicht selten. Auch die Kapillaren sind oft von ähnlichen Veränderungen ergriffen. Es wäre deswegen richtiger, von Angiosklerose anstatt von Arteriosklerose zu sprechen.“

In Übereinstimmung hiermit schreibt R i v à: „Wenig bekannt dürfte die Anteilnahme der Venen an diesem Krankheitsbilde sein. Alles spricht dafür, daß häufig mit der Arteriosklerose eine Phlebosklerose sich verbindet. Wenn ich die Fälle von G h e l f i über die Alterserscheinungen lese und dabei so oft die Venenerweiterungen erwähnt finde, so kann ich nur den gleichen Befund bestätigen, muß mich aber fragen, ob es sich hier um ein sekundäres Phänomen handelt oder nicht vielmehr um ein Nebeneinander zweier Vorgänge.“

Für die Fäulnisprodukte des Fleisches habe ich nachweisen können, daß sich ihre schädigende Wirkung nicht nur auf den Zirkulationsapparat erstreckt, sondern auch andere Organe betrifft, wie Leber, Nieren, Pankreas, Milz, Nebennieren, Magendarmkanal; es handelt sich also um Gifte, die fast kein Gewebe

des Körpers unbeeinflußt lassen; die Gefäßveränderungen sind dann also nur Teilerscheinungen einer Allgemeinkrankheit, welche fast alle anderen Organe befallen hatte.

Wenn es nun auch schwierig sein mag, beim Menschen ebenso ausgedehnte und schwere Veränderungen in fast allen Organen zu finden, so wie ich es beim Hunde nach Wirkung der Fäulnisprodukte gesehen und beschrieben habe, so gelingt es doch im allgemeinen sehr oft, neben den arteriosklerotischen Veränderungen auch mehr oder weniger ausgebreitete sklerotische Läsionen in fast allen übrigen Organen zu finden.

Roger und Gouget kommen nach Aufzählung der verschiedenen Veränderungen zu dem Schluß: „die Koexistenz der Arteritis chronica und der viszeralen Sklerose ist ein gewöhnlicher Befund; in dem Symptomkomplexe der Arteriosklerotiker nimmt die Sklerose der Organe oft einen großen Teil ein.“

Die Pathologen haben seit jeher nach dem Grund dieser Koexistenz gefragt, und zum Teil wurde die Ansicht ausgesprochen, daß die Arterienveränderungen die Ursache der Organsklerose wären, entweder infolge der mangelhaften Blutdurchtränkung der Organe oder infolge eines unmittelbaren Übergreifens des Prozesses von der Gefäßwand auf das umliegende Bindegewebe der Organe, in denen die Gefäße verlaufen.

Gegen diese Ansicht erheben sich sowohl von den Pathologen wie von den Klinikern in großer Anzahl Bedenken; es verschaffte sich daher eine andere Meinung Geltung, die schon von Gueneau und Mussy ausgesprochen und von Le corché und Talamon Brault, Chauffard und anderen verteidigt worden ist; darnach entwickeln sich die Veränderungen in den Arterien und den übrigen Organen unter der Einwirkung derselben Schädlichkeit.

Duplaix schrieb darüber: „die viszeralen Sklerosen sind keine Lokalkrankheiten, sondern Erscheinungen eines allgemein verbreiteten Krankheitszustandes.“

Meine Versuche stimmen hiermit überein; es ist deutlich an meinen Tieren zu sehen gewesen, daß die Veränderungen am Gefäßapparat gleichzeitig mit denen der übrigen Organe (Leber, Nieren, Milz, Nebennieren, Pankreas usw.) sich unter Einwirkung derselben Schädlichkeit entwickelt haben.

Sicher darf man nicht ohne weiteres diese experimentellen Befunde auf die Pathologie des Menschen übertragen, weil die Aortenveränderungen nicht denen des Menschen gleichen und weil die Bedingungen, unter denen die Versuche ausgeführt sind, ganz und gar von denen, die sich beim Menschen vorfinden, verschieden sind. Jeder wird sich leicht von der großen Verschiedenheit der Bedingungen überzeugen müssen, die, nehmen wir an, bei einem Dyspeptiker, Arthritiker, Gichtkranken vorhanden sind, deren Arterien Jahrzehnte hindurch dem schädlichen Einfluß jener verschiedenen pathologischen Faktoren, welche das Leben jener Kranken beeinträchtigen, unterliegen, und demgegenüber bei den Kaninchen, welche einige Wochen oder Monate mit harnsaurem Natron oder Fleischfäulnisprodukten injiziert worden sind. Eine genaue Gegenüberstellung läßt sich auch wegen der Verschiedenheit des Zustandes, in welchem die ursächlichen Faktoren ihren krankheiterzeugenden Einfluß auszuüben beginnen, nicht machen.

Aber nach diesen notwendigen Einschränkungen scheint es mir andererseits nicht richtig zu sein, wollte man jeden Wert den experimentellen Ergebnissen absprechen, besonders wo sie mit der klinischen Erfahrung merkwürdig gut übereinstimmen.

Eins der wichtigsten nicht aus den Augen zu verlierenden Momente ist nun folgendes: daß mehrere, wenn nicht alle Substanzen, welche die Arterienwand zu schädigen fähig sind, auch die anderen Organe zu schädigen vermögen sowohl die des Zirkulations- wie die der übrigen Systeme, so daß die Arterienveränderungen nur Teilerscheinungen einer Allgemeinkrankheit sind, welche mehrere Organe betroffen hat.

In einer anderen Arbeit habe ich der Ansicht Ausdruck gegeben, daß auch einige Formen der Zirrhose gastrointestinalen Ursprungs (dyspeptischen oder alkoholischen) als Teilerscheinungen einer allgemeinen, auch andere Organe betreffenden Krankheit aufgefaßt werden müssen.

Rössle hat jüngst diese Ansicht auf Grund seiner Untersuchungen über die Histogenese der Leberzirrhose bestätigen können.

Auch soll hier erwähnt werden, daß Bouchard eine Gesetzmäßigkeit zwischen den Krankheiten der Leber und denen der Arterien feststellen konnte, da er letztere bei Zirrhotikern sehr häufig verändert fand.

Ich glaube nicht, das Für und Wider für alle Fälle in der Weise ausdrücken zu dürfen, daß man sagt, die Arteriosklerose ist stets eine Allgemeinerkrankung, welche sich nach Schädigung vieler Organe einstellt.

Es gibt verschiedene Tatsachen, welche dafür sprechen — das soll hier nicht ausführlich behandelt werden —, daß in einigen Fällen die Arteriosklerose eine lokale Erkrankung ist; in dieser Hinsicht sprachen sich auch B a c c e l l i und R i v a auf dem letzten italienischen Kongreß für Innere Medizin aus.

Mir steht es nicht zu, solche von anderer Seite erschöpfend dargestellten Themata und Fragen einer Nachprüfung zu unterwerfen.

Einige Probleme in der Pathologie der Arteriosklerose harren noch ihrer Lösung; die experimentelle Pathologie wird sich bei ihrem heutigen Stande ihrer Inangriffnahme nicht entziehen können.

Noch viele klinische und anatomische Beobachtungen werden nötig sein, um hier volle Klarheit zu schaffen; fraglos wird daran aber auch die experimentelle Pathologie ihren Anteil haben müssen; deswegen, glaube ich, werden die von mir hier niedergelegten Befunde nicht ganz wertlos sein.

#### S c h l u ß f o l g e r u n g e n .

1. Füttert man längere Zeit Hunde mit Produkten der Fleischfäulnis, so kann man dadurch in der Aorta Herde erzeugen, welche makroskopisch an die der menschlichen Atheromatose erinnern, histologisch bestehen sie aber aus Entzündungs- und Degenerationsbezirken der Aortenwand, besonders der Adventitia und Media (Hyperämie, Blutungen, kleinzellige Infiltration, hyaline Nekrose, Zerstörung der Muskel- und elastischen Fasern, Kalkablagerungen, Intima-Hyperplasie). In der Arteria pulmonalis, Karotis, Vena cava superior und im Myokard dieser Tiere fanden sich mehr oder weniger ausgedehnte Stellen einer Nekrose und hyaliner Degeneration.

2. Spritzt man Kaninchen harnsaures Natron unter die Haut, etwa einige Monate lang, so gelingt es damit nicht, jene verkalkten Herde in der Aorta zu erzeugen; die histologische Untersuchung läßt jedoch konstant Nekrosen an den Muskel- und elastischen Fasern der Aorta, der Arteria pulmonalis, der Vena cava inferior und der Herzmuskelfasern erkennen.

3. Secale erzeugt auch nach langer Zeit (bis zu 10 Monaten) bei Kaninchen, per os verabreicht, keine makroskopisch sichtbaren Kalkherde, aber auch hier hat die histologische Untersuchung nekrotische und degenerierte Stellen aufgedeckt, welche die Muskel- und elastischen Fasern der Aorta, der Arteria femoralis, der Vena cava inferior und der Herzmuskelfasern betrafen.

Die intravenös angewendete Sphacelinsäure hat bei Kaninchen nach einigen Wochen Veränderungen hervorgerufen, die mit den vorhergehenden übereinstimmen, aber viel weniger stark sind.

4. Die an allen diesen Versuchstieren gefundenen Aortenveränderungen sind nicht ganz mit denen der menschlichen Atherosomatose übereinstimmend.

5. Diese experimentellen Ergebnisse stimmen mit einigen klinischen Befunden überein. Die chronische Dyspepsie und die harnsäure Diathese gewinnen dadurch viel an Wichtigkeit für die Ätiologie der Arteriosklerose. Auch werden einige Erscheinungen chronischer Ergotinvergiftung durch die erwähnten Versuche deutlicher werden.

Diese Untersuchungen sprechen für den Einfluß, den die lange Zeit auf die Arterienwand wirkenden toxischen Substanzen in der Pathogenese der Arteriosklerose besitzen. Sie zeigen außerdem, daß, auch wenn die Gifte im Blut zirkulieren und mit der gesamten Gefäßwand in Berührung treten, sie dennoch in der Aorta zirkumskripte Veränderungen in Herdform hervorrufen können, welche genau wie die der Atheromatose aussehen.

Schließlich zeigen diese Versuche, daß die Gifte nicht nur die Aortenwand schädigen, sondern auch auf andere Abschnitte des Gefäßapparates (Herz, Arteria pulmonalis, Arterien kleineren Kalibers, Venen) und endlich auch auf andere Organe (Nieren, Leber, Nebennieren usw.) ihre Wirkung erstrecken. Diese experimentellen Ergebnisse stimmen mit den klinischen und pathologisch-anatomischen Erfahrungen überein, daß man bei Atherosomatose oft das Herz, die Venen, die kleineren Arterien und endlich einige Eingeweidedrüsen mitbetroffen findet. Wenn man ohne weiteres die experimentellen Befunde auf die Pathologie des Menschen übertragen dürfte, so muß man glauben, daß die Veränderungen jener Organe gegenüber denen der Aorta wenigstens

in einigen Fällen als Wirkungen derselben Ursache, welche die Atheromatose hervorgerufen hat, angesehen werden müssen.

### L i t e r a t u r.

1. Baccelli, Verhandl. des Kongresses für Innere Medizin zu Rom, Oktober 1906.
2. Baudel, Sull'azione dell'adrenalina e degli estratti di capsule surrenali. *La Clinica medica italiana*, Juli 1906.
3. Banti, Patholog. Anatomie Bd. I. Mailand 1907.
4. Boine et Romary, Recherches expérim. sur les aortites. *Arch. de Méd. expér.* 1897.
5. Boveri, Contributo allo studio dell'ateroma aortico sperimentale. *La Clinica medica italiana* 1906.
6. Brault, Artérites et scléroses in *Encyclop.* Léauté 1897.
7. Braun, Wirkung des Adrenalin auf die Gefäße. *Münch. med. Woch.* 1905.
8. Chauvillard, zit. von Roger und Gouget.
9. Coplin, zit. von Roger und Gouget.
10. Crocq, Contribut. à l'étude expériment. des artérites infectieuses. *Arch. de méd. expér.* Octob. 1894.
11. d'Amato und Fagella, Della natura e del significato delle lesioni aortiche prod. dagli estratti di capsule surrenali. *Giorn. internazionale delle scienze mediche*. 17. Jahrg. 1905.
12. d'Amato, Weitere Untersuchungen über die von den Nebennierenextrakten bewirkten Veränderungen der Blutgefäße und anderer Organe. *Berl. klin. Woch.* 33—34, 1906, und *Giorn. intern. delle scienze mediche*, 1905.
13. Derselbe, Sulla così detta atenmasia sperimentale. Verhandl. des Kongresses für Innere Medizin zu Rom, 1906. *Gazz. d. Ospedal.* 1906.
14. Derselbe, Über experimentelle, vom Magendarmkanal aus hervorgerufene Veränderungen der Leber und über die dabei gefundenen Veränderungen der übrigen Bauchorgane. Dieses Archiv Bd. 187, 1907.
15. de Giovanni, Annali universali di Medicina, Februar 1887.
16. Devoto, Sull'arteriosclerosi. Bericht über den 16. Kongreß für Innere Medizin. *La Clinica medica italiana*, 16. Jahrg., 1907.
17. Duplaix, Thèse de Paris, 1883.
18. Fischer, Experimentelle Arterienerkrankungen durch Adrenalininjektionen. *Münch. med. Woch.* Nr. 1, 1905.
19. Derselbe, Die experimentelle Erzeugung von Aneurysmen. *Deutsche med. Woch.* Nr. 43, 1905.
20. Gilbert und Lion, Note sur l'athérome artériel expérimental. *Arch. de méd. expér.*, 1904.
21. Gouget, Saturnisme expérimental. *Soc. de biolog.*, 19. Dez. 1903.
22. Derselbe, Sur quelques lésions de l'intoxication tabagique expérimentale. *Presse méd.* 22. August 1906.

23. Grünfeld und Kousskal, Koberts Arbeiten Bd. 8, 1892.
24. Huchard, Trattato clinico delle malattie del Cuore e dell' aorta. Bd. I. Società edit. libr., Milano 1907.
25. Israel, Experim. Untersuchungen über den Zusammenhang zwischen Nierenkrankheiten und sekundären Veränderungen des Zirkulations-systems. Dieses Archiv Bd. 86, 1881.
26. Jossué, Athérome expérimental par injections répétées d'adrénaline dans les veines. Soc. de biolog. 14. November 1903.
27. Derselbe, Athérome artériel et calcification. Soc. de biolog. 29. Juni 1907 und Sem. méd. 3. März 1907.
28. Kaiserling, Beitrag zur Wirkung intravenöser Suprarenalininjektionen auf die Kaninchenaorta. Berliner klin. Woch. Nr. 2, 1907.
29. Kalamkaroff, Sur la question de l'athérome expérimental de l'aorte chez les lapins et de l'influence de ces processus des préparations iodées. Wratsch, 17. März 1907.
30. Loeper, Histologie de l'athérome et de l'artério-sclérose. Presse méd. 11. April 1906.
31. Derselbe, Étiologie de l'athérome et de l'artério-sclérose. Presse méd. 18. April 1906.
32. Melis-Schirru, Sulle vaso costrittive in patologia. Tesi di Cagliari, 1907.
33. Miller, American Journal of the medical sciences, 1907. Ref. nach Sem. méd. VIII. 1907.
34. Mönckeberg, dieses Archiv Bd. 171, 1903.
35. Pernice, Untersuchungen über die Ätiologie der experimentellen Arteriitis bakterischen Ursprungs. Atti della R. Acad. della scienze mediche di Palermo, 1895.
36. Pic et Bonamour, Étiologie et pathogénie de l'artério-sclérose. Journ. de Physiol. et Path. génér., 1906.
37. v. Recklinghausen, zit. von Grünfeld.
38. Riva, Sull' arteriosclerosi. Bericht des 16. Kongresses für Innere Medizin. Gazz. d. Osped., 1906.
39. Roger et Gougeot, Maladies des artères. In: Traité de Médecine et de Thérapeut. de Brouardel et Gilbert, 1907.
40. Rössle, dieses Archiv Bd. 188, 1907.
41. Sturli, Gesellschaft für innere Medizin und Kinderheilkunde, Wien 1905.
42. Tarantini, Contributi allo studio delle lesioni aortiche de paranganglina. Il Policlinico sez. med., 1906, fasc. 7.
43. Thérèse, Étude anatomo-pathologique et expérimentale des artérites secondaires aux maladies infectieuses. Thèse de Paris, 1889.
44. Thévenot, Athérome aortique expérimental. Thèse de Lyon, 1907.

Erklärung der Abbildungen auf Taf. III.

Fig. 1. (Zeiss' Okul. 3, Obj. A.) Hämatoxylin-Färbung nach Unna-Tänzer: a) Intimawucherung mit kleinzelliger Infiltration, b) Ver-

dünning der Media, bei e) ist dieselbe unterbrochen von einem bindegewebigen Gitterwerk, welches ein kleines, aus der Adventitia stammendes Gefäß enthält, d) hämorrhagische Stellen, e) großer Herd kleinzelliger Infiltration, f) Flecke hyaliner Degeneration, g) großes Bündel elastischer Fasern, die von den übrigen der Media durch eine starke Bindegewebswucherung der Adventitia getrennt sind.

Fig. 2. (Zeiss' Okul. 3, Obj. E.) Die gleiche Färbung: a) Mediz, die elastischen Fasern sind verdünnt, b) interelastische Räume der Media, in welchen die Muskelfasern zugrunde gegangen sind, c) Reste von Muskelfasern, d) Adventitia, e) vollständige Nekrose eines Teiles der Media mit Substanzverlust.

Fig. 3. (Zeiss' Okul. 4, Obj. C.) Färbung mit Hämatoxylin-Eosin: a) Media, b) großer nekrotischer Herd der Media mit Substanzverlust. c) Haufen von Muskel- und elastischen Fasern, welche großenteils hyalin degeneriert sind, d) kleinzellige Infiltration, e) Adventitia mit kleinzelliger Infiltration.

## V.

### Beitrag zur Ätiologie der kongenitalen Atresie des Ösophagus mit Ösophagotrachealfistel.

(Aus dem Pathologischen Institut des Herzoglichen Krankenhauses in Braunschweig. Prosektor: Prof. Dr. Borrmann.)

Von

Heinrich Giffhorn, approb. Arzt,  
Wolfenbüttel.

(Hierzu 4 Abbildungen im Text und Taf. IV.)

Angeborene Mißbildungen der Speiseröhre kommen nicht gerade häufig vor. Schöller erwähnt in der „neuen Zeitschrift für Geburtshilfe, Jahrgang 1838“ folgende Formen von kongenitalen Ösophagus anomalien:

1. vollkommener Mangel,
2. vollständiger oder teilweiser Verschluß,
3. Erweiterung und Doppelbildung,
4. Lageabweichung (situs inversus),
5. einfache Kommunikation des Ösophagus mit der Trachea,
6. Kommunikation zwischen beiden genannten Organen bei gleichzeitigem blindem Ende des oben  
genannten Speiseröhrenabschnittes.