

XIV.

Histologische Untersuchungen über die Nebennieren bei Arteriosklerose, sowie über den Befund in Nebennieren und Aorta von Kaninchen bei intravenösen Adrenalininjektionen.

(Aus dem Laboratorium des pathologisch-anatomischen Instituts der Universität Lemberg.)

(Vortrag, gehalten auf dem X. Kongreß polnischer Ärzte und Naturforscher in Lemberg, Juli 1907.)

Von

J. H o r n o w s k i und W. N o w i c k i, Assistenten.

(Hierzu Taf. VIII.)

Vor etwa 12 Jahren machten C y b u l s k i und S z y m o n o w i e z die interessante Beobachtung, daß Nebennierenextrakte bei Menschen und Tieren eine erhebliche Blutdrucksteigerung und Pulsverlangsamung hervorzurufen imstande sind. Gleichzeitig kamen auch S c h ö f f e r und O l i v e r, unabhängig von den genannten Autoren, zu denselben Resultaten.

Seitdem ist dieses Thema vielfach studiert worden und hauptsächlich handelte es sich den zahlreichen Forschern auf diesem Gebiete darum, über die Frage Aufschluß zu erlangen, ob dabei die vasomotorischen Nervenzentren oder auch die Gefäßwände selbst es sind, welche den Angriffspunkt für das Adrenalin bilden. Nun ging man aber bei diesen Untersuchungen lange über das Gebiet physiologischer und pharmakologischer Experimente nicht hinaus: daß dabei irgendwelche anatomisch nachweisbare Veränderungen entstehen, daran wurde überhaupt nicht gedacht. Erst in letzter Zeit suchte J o s u é ¹⁾ diese Frage auf experimentellem Wege zu beantworten und erhielt, indem er Kaninchen intravenöse Adrenalininjektionen machte, nach einer gewissen Zeit Veränderungen in der Aorta, die er für eine Art Arteriosklerose zu halten geneigt war. Diese Ansicht vertrat J o s u é auch noch auf dem letzten französischen Kongreß für innere Medizin (Paris 14.—16. Oktober 1907) ²⁾.

¹⁾ Athérome aortique expérimentelle par injections répétées d'adrénaline dans les veines. La presse méd. 1903.

²⁾ La forme surrénale de l'athérome.

Die Resultate, welche Josué erhielt, gaben vielen Autoren den Anstoß, dieses Thema weiter zu verfolgen, und wir sind heute bereits im Besitze von über 20 Arbeiten aus diesem Gebiete, in welchen neben dem Adrenalin auch der Einfluß anderer Herzmittel geprüft wurde, und welche fast sämtlich über eine der zuerst von Josué erhaltenen ähnliche Wirkung berichten. Wir erwähnen von diesen Veröffentlichungen die von R z e t k o w s k i¹⁾, Erb²⁾, Fischer³⁾, Külb⁴⁾, Ziegler⁵⁾, Kòranyi⁶⁾, Hedinger⁷⁾, Boveri⁸⁾, Braun⁹⁾, Handelsmann¹⁰⁾, Kayserling¹¹⁾, Mięsowicz¹²⁾.

I.

Nun möchten wir hier kurz das Ergebnis unserer am hiesigen pathol.-anatomischen Institut mit Adrenalin angestellter Versuche angeben.

Es soll sogleich hinzugefügt werden, daß wir letztere nicht in der Absicht vornahmen, um zu erfahren, ob in den Arterienwänden von

- 1) Atheromatosis aortae bei Kaninchen nach intravenöser Adrenalininjektion. Berl. klin. Woch. 1904.
- 2) Über Arterienerkrankungen nach Adrenalininjektionen. Münch. Med. Wochenschr. 1905.
- 3) Experimentelle Arterienerkrankungen durch Adrenalininjektionen. Münch. med. Woch. 1905.
- 4) Experimentelle Studien über die Wirkung des Nebennierenextraktes. Arch. f. experim. Path. 1905.
- 5) Über die Wirkung intravenöser Adrenalininjektionen auf das Gefäßsystem und ihre Beziehung zur Arteriosklerose. Zieglers Beiträge 1905.
- 6) Über die Wirkung des Jods auf die durch Adrenalin erzeugte Arteriosklerose. Deutsche med. Woch. 1906.
- 7) Über experimentelle, durch Adrenalin und Hämostasin erzeugte Arterienerkrankungen bei Kaninchen. Korrespondenzbl. f. schweiz. Ärzte 1905.
- 8) Über die Wirkung des Jods auf das durch Adrenalin erzeugte Atherom der Aorta. Deutsche med. Woch. 1906.
- 9) Zur Frage der Arteriosklerose nach intravenöser Adrenalinzufuhr. Münch. med. Woch. 1905.
- 10) Über Suprarenininjektionen bei Kaninchen nebst Einleitung über Nebennierenveränderungen bei Arteriosklerose. Inaug.-Diss. Berlin 1906.
- 11) Beitrag zur Wirkung intravenöser Suprarenininjektionen auf Kaninchen-aorta. Berlin. klin. Woch. 1907.
- 12) Działanie wsródrylnych wstrzykiwań adrenaliny na narządy wewnetrzne Królika. Rozpr. Wydz. mat.-przycz. T. XLVI. Serya B. 1906. Akad. Um. w. Krakowie.

Kaninchen nach intravenösen Adrenalininjektionen irgendwelche Veränderungen entstehen. Wir erhielten aber diesbezüglich gelegentlich so übereinstimmende Resultate, daß wir nicht umhin können, diese hier wiederzugeben.

Als Versuchstiere dienten uns sieben, nicht über 2500 g wiegende junge Kaninchen, denen wir täglich in die Ohrvene 3 bis 10 Tropfen *adrenalinum hydrochloricum Takamine* einspritzten, beiläufig je 8 bis 10 Tage, die Dosis um einen Tropfen steigend. Bei dieser Behandlungsweise erhielten wir bereits nach $2\frac{1}{2}$ Monaten deutliche Veränderungen an der Aorta. Das Maximum der für ein Kaninchen verbrauchten Adrenalinmenge betrug gegen 30 Gramm. Wie daraus ersichtlich, hielten wir uns bei unserem Verfahren an die Methode J o s u é s und stellten uns so in Gegensatz zu anderen Forschern, welche gleich am Anfange sehr bedeutende, die unsrigen um das mehrfache übertreffende Dosen anwendeten. Wir glaubten nämlich auf diese Weise einerseits einem länger dauernden Gefäßkrampf vorzubeugen, anderseits durch kleine, aber täglich erneuerte Dosen ein stetes Spiel der Vasomotoren, denen wohl in der Entstehung der Arteriosklerose eine nicht unbeträchtliche Rolle zukommen mag, hervorzurufen.

Von den Kaninchen starb eines gleich nach der zweiten Injektion, ein anderes nach 12 Tagen. Einige Minuten nach der Injektion sprangen sie plötzlich auf, liefen schnell eine Strecke weit, um dann jäh niederzusinken und unter heftigen klonischen Krämpfen, vorwiegend der Hinterfüße, Exophthalmus und röthlichem Schaum um den Mund binnen einer Minute zu erliegen. Die Sektion erwies hochgradiges Lungenödem und äußerst zahlreiche Petechien an der Pleura, sowie kleine Blutextravasate im Lungenparenchym selbst.

Die übrigen Kaninchen zeigten kurz nach der Injektion stark beschleunigte Respiration. Sonst pflegten sie nicht herumzulaufen, sondern verkrochen sich in irgendeinem Winkel, wo sie ruhig hocken blieben.

Wir müssen bemerken, daß wir in Anbetracht der so zahlreichen Injektionen (in unseren Versuchen erhielt jedes Kaninchen gegen 80!) sehr behutsam vorgehen mußten. Denn, wenn man bedenkt, daß wir nach jeder Injektion die Injektionsstelle behufs Blutstillung von neuem ansengen mußten, wird es klar, wie leicht

da sich bildende Blutgerinnsel bei nicht genug vorsichtigem Injizieren weiter zentralwärts in die Blutbahn fortgeschoben werden konnten. Die später gewöhnlich eintretende Obliteration der Vene stellt dem Einführen der Injektionsnadel ein weiteres Hindernis entgegen.

Die Kaninchen wurden mit Heu und Hafer gefüttert. Bei einigen konstatierten wir eine beträchtliche Gewichtsabnahme. So büßte ein (das schwerste) bei Antritt des Versuches 3465 g wiegendes Tier nach 20 Tagen 1205 g, also fast ein Drittel seines ursprünglichen Gewichtes, ein. An zweien konnten wir eine geringe Gewichtszunahme bemerken.

Zum Töten der Tiere benutzten wir Chlороform.

Makroskopisch wahrnehmbare Gefäßwandveränderungen fanden wir ausschließlich in der Aorta, und zwar hauptsächlich im thorakalen Abschnitte derselben, während die Aorta abdominalis dem unbewaffneten Auge unversehrt zu sein schien. In einem Falle sahen wir das Gegenteil. Die erwähnten Veränderungen erscheinen als uhrglasförmige Vertiefungen der Intima verschiedener Größe. Die größten erreichen einen Durchmesser von etwa 6 mm. Selten treten sie vereinzelt auf, meist sind sie in ein Maschenwerk von leistenförmigen, netzartig miteinander verbundenen Verdickungen zu Gruppen eingefäßt vorzufinden. Die Gefäßwand ist an den den Vertiefungen entsprechenden Stellen äußerst dünn. Makroskopisch sind keine Verkalkungen nachweisbar, doch spürt man beim Betasten deutlich wie von Kalkablagerungen herrührende, resistentere Herde. Außer den soeben beschriebenen Vertiefungen befinden sich noch hier und da geringfügige, weißliche, nicht scharf umgrenzte Verdickungen. Äußerst auffallend sind die von uns beobachteten spaltförmigen, querverlaufenden Rupturen der Aortenwand. Sie erscheinen als lineare, bis etwa 5 mm Länge erreichende, mit blutunterlaufenen Rändern versehene Rißwunden. An zweien durch drei Wochen mit Adrenalin behandelten Kaninchen konnten wir sie in der Mehrzahl feststellen.

Wir erhielten also in unseren Versuchen zerstreute oder herdwiese auftretende Verdünnungen und Ausbuchtungen der Aortenwand verschiedenen Grades, von kaum angedeuteten und eben noch wahrnehmbaren Vertiefungen bis zu ganz deutlichen aneurysmatischen Ausstülpungen, während die übrigen Gefäße ohne Unterschied des Kalibers keinerlei Veränderungen darboten.

Zur mikroskopischen Untersuchung entnahmen wir Gewebestücke sowohl denjenigen Stellen, welche bereits makroskopische Veränderungen aufwiesen, als auch von anscheinend ganz normalen Partien. Als Fixiermittel benutzten wir Sublimat und die Flemmingsche Lösung. Die Stücke wurden dann in Celloidin und Paraffin eingebettet. Die Schnitte färbten wir mit Delafields Hämatoxylin und Eosin, nach van Gieson, mit Safranin, endlich behufs Nachweis von elastischen Fasern nach der Methode Weigerts (Resorcin-Fuchsin).

Nun wollen wir im folgenden die von uns wahrgenommenen Veränderungen darstellen, und zwar in der Ordnung, wie wir sie auch wirklich nach Maß der eingespritzten Adrenalinmenge und der Dauer der Versuchsperiode erhielten. Die meisten Veränderungen wies die Media auf, speziell deren elastische Elemente. Während nämlich letztere normalerweise gleichmäßig wellenförmig gefaltete Kreislinien um das Lumen herum bildeten, sahen wir hier eine allmähliche Streckung derselben eintreten. Es geht also am frühesten die Gleichmäßigkeit der Wellen und ihres gegenseitigen Abstandes verloren, es entsteht, man erlaube uns den Vergleich, ein Bild, ähnlich dem, wie man es beim Pulsus irregularis et inaequalis zu sehen bekommt. Die Wellenform der Fasern klingt allmählich ab, bis sie endlich ein langgestrecktes Bündel gerader, parallel verlaufender und aneinander gerückter Fäden darstellen. An den so veränderten Stellen ist die Gefäßwand auch am meisten verdünnt. An einzelnen Stellen ist der Übergang der Wellenform in gerade Linien ein plötzlicher, unmittelbarer. Vereinzelt fanden wir auch Unterbrechungen im Verlaufe der Fasern, die durch Zerfall entstanden, wohl die weitgehendsten Veränderungen an denselben darstellen mögen.

Außerdem fanden wir in der Media stellenweise eine etwas größere Anhäufung zellarmen Bindegewebes, das sich als solches an nach van Gieson gefärbten Schnitten leicht erkennen ließ. Im Bereiche dieser Bindegewebsherde sind die elastischen Fasern nicht so dicht aneinander gelegen und nicht so kleinwellig als sonst; die Herde erscheinen überhaupt heller und nicht so derb als die übrige Media und machen eher den Eindruck eines aufgelockerten Gewebes. Die Intima ist daselbst etwas verdickt infolge einer Vermehrung ihrer Bestandteile. In den an die Intima grenzenden

Mediaschichten fanden wir Kalkablagerungen in der Form von langen, wohl infolge einer postmortellen Einbiegung der Gefäßwand stellenweise eingeknickten Lamellen, die sich mit Hämatoxilin intensiv dunkelblau färbten. An diesen Stellen sind die elastischen Fasern geradegestreckt.

Irgendwelche deutlichere fettige Degeneration oder Fettablagerung konnten wir mikroskopisch nicht feststellen.

Die oben erwähnten Risse an der Innenwand der Aorta erscheinen unter dem Mikroskope als wirkliche Kontinuitätstrennungen der Intima, die sogar bis in die Media reichen. Die Ränder sind gegen das Lumen zu eingerollt und färben sich blasser als das übrige Gewebe.

Wie ist nun der soeben geschilderte Befund zu erklären?

Einerseits das makroskopisch Wahrgenommene in Erwägung bringend, anderseits das Ergebnis der histologischen Untersuchung in Betracht ziehend, sowie die Phasen, in denen die einzelnen Veränderungen aufgetreten waren, stellen wir uns den Prozeß folgendermaßen vor:

Infolge des durch das Adrenalin hervorgerufenen Vasomotorenspiels, aus welchem in erster Reihe eine Blutdrucksteigerung resultiert, gehen die elastischen Fasern, denen ja die Hauptrolle in diesem Spiele zukommt, ihrer Elastizität verlustig. Der pathologisch-anatomische Ausdruck dieses Vorganges ist die bereits in frühen Stadien auftretende Ungleichmäßigkeit der Wellung und Fältelung derselben, sowie die später allmählich platzgreifende Streckung. In dem Momente nun, wo die Fasern gestreckt sind, also ihre Elastizität eingebüßt haben, kommt es infolge des andauernd hohen Blutdruckes an den erkrankten Stellen der Gefäßwand zu makroskopisch sichtbaren Ausbuchtungen. Im weiteren Verlaufe kann es sogar zum Zerfall elastischer Fasern und zu Kalkablagerungen kommen, wie es ja auch beim Menschen in ähnlichen Umständen zu geschehen pflegt.

Sind nun die an der Kaninchenaorta nach intravenösen Injektionen von Adrenalin oder von irgendeinem anderen Nebennierenextrakte hervorgerufenen Veränderungen dem menschlichen Atherom gleichzustellen?

Die Frage müssen wir entschieden verneinen, da weder das makroskopische Bild, noch das histologische einen Anhaltspunkt

für eine Analogie bieten. So finden wir denn beim echten Atherom vorwiegend die Intima ergriffen, dieselbe ist verdickt und weist regressive Prozesse auf, die zu Gewebszerfall und Ulzerationen, weiterhin zu Ablagerung von Kalksalzen führen. Beim Kaninchen hingegen ist hauptsächlich die Media alteriert, und zwar deren elastische Elemente, während regressive Prozesse kaum angedeutet sind. Im Gegensatz zu den atheromatösen Wandverdickungen begegnen wir hier einem Dünnerwerden derselben, das selbst zu aneurysmatischen Ausbuchtungen führt. Und selbst die übrigens äußerst geringfügigen Verdickungen der Aortenwand beim Kaninchen, wie wir sie an manchen Stellen beobachten konnten, dürfen den Verdickungen beim menschlichen Atherom nicht an die Seite gestellt werden, weil dagegen der mikroskopische Befund spricht. Endlich würden unsere experimentell erhaltenen Veränderungen kaum in Einklang zu bringen sein mit der Thomassen Theorie der Arteriosklerose, nach der ja bekanntlich die Erkrankung oder richtiger die Abnahme der Elastizität der Intima als Primäres eine Erweiterung des Gefäßlumens hervorruft. Nach dem genannten Forscher wäre nun die Wucherung der Intima berufen, der übermäßigen Erweiterung des Lumens zu steuern, letzteres womöglich zur ursprünglichen Weite zu reduzieren, sie wäre also gleichsam etwas zweckmäßiges. Im Gegensatze dazu würde es schwer fallen, die an der Aorta des Kaninchens gefundenen Wandverdickungen für irgendeine kompensatorische Einrichtung seitens des geschädigten Organismus zu betrachten, schon aus diesem Grunde, weil sie in gar keinem Verhältnisse stehen zur Größe und Anzahl der gefundenen Ausbuchtungen und Gefäßerweiterung.

Die spaltförmigen Einrisse sind unseres Erachtens aller Wahrscheinlichkeit nach infolge Blutdrucksteigerung an bereits erkrankten und minder widerstandsfähigen Stellen entstanden.

Die Veränderungen in der Media, wie sie andere Autoren und auch wir erhielten als entzündliche Vorgänge, eine Mesarteriitis zu deuten, ist entschieden unzulässig. Wir finden hier keine Spur von frischen Infiltraten oder auch von älteren, narbigen Herden und müssen somit vielmehr die elastischen Elemente als das primär erkrankte betrachten, während die vorerwähnten Veränderungen erst später auftreten.

Nun wollen aber manche Forscher, so vor allem *H a n d e l s m a n n* und *K a i s e r l i n g* auf Grund ihrer Versuche nichts von einer spezifischen Adrenalinwirkung wissen. Es entsteht also die Frage, ob die an der Kaninchenaorta nach intravenösen Einspritzungen von Nebennierenextrakt auftretenden Veränderungen auch wirklich dem Einflusse des letzteren zuzuschreiben sind. Die erwähnten Forscher fanden unter 8 Versuchstieren nur dreimal geringfügige Veränderungen vor, so daß sie sich auf Grund dessen zur Annahme berechtigt glauben, daß die beschriebenen Veränderungen unabhängig von den Adrenalininjektionen entweder bereits vorher vorhanden waren oder während der Versuchszeit sich entwickeln konnten. Denn einerseits erhielten sie sie selbst nach länger dauernden Einspritzungen nur bei einzelnen Tieren, anderseits verweisen sie auf die Beobachtungen *E r b s*, der bloß nach einmaliger Adrenalininjektion Gefäßalterationen vorfand. Andere Autoren, so z. B. *F i s c h e r*, sahen Verkalkungsprozesse an der Aorta bei kachektischen Kaninchen, denen überhaupt keine toxischen Stoffe einverleibt wurden.

Sonderbar genug ist es jedenfalls, daß *H a n d e l s m a n n* selbst nach länger dauernden Injektionen keine Gefäßveränderungen erhielt, zumal wenn man sich die zahlreichen Beobachtungen anderer Forscher vor Augen hält. Gibt er doch selbst zu, daß er — zwar nicht in jedem Falle, doch immerhin in einigen — eine Streckung der elastischen Fasern, in einem sogar ein Aneurysma erzielte. Auffallend ist auch das von ihm hervorgehobene Ausbleiben von Verkalkungen, da sie unseres Erachtens nach längerer Zeit zweifellos auftreten, obwohl dies — wir gestehen es zu — keine unbedingte Notwendigkeit ist. Die Art der Injektionen scheint diesbezüglich von großem Einflusse zu sein: dieselben müssen streng intravenös gemacht werden. Das Injizieren ins Unterhautzellgewebe oder in die Peritonäalhöhle kann ganz erfolglos bleiben, wenn dabei das Mittel nicht zufälligerweise durch ein angestochenes Gefäß in die Blutbahn gelangt.

Das Vorkommen von Verkalkungen bei kachektischen Kaninchen, wie es *F i s c h e r* gesehen haben will, konnten wir durch unsere Beobachtungen nicht bestätigt finden. Wir hatten des öfteren Gelegenheit, zumal in der letzten Zeit, kachektische Kaninchen — die übrigens bei Gelegenheit von zu anderen Zwecken vor-

genommenen Experimenten starben — zu sezieren. Außerdem obduzierten wir jüngst zwei spontan zugrunde gegangene, von denen eines sogar sehr hochgradig abgemagert war. Aber in keinem dieser Fälle konnten wir irgendwelche Verkalkungen feststellen.

Ebensowenig können wir uns der von beiden obengenannten Forschern ausgesprochenen Ansicht anschließen, daß die in Rede stehenden Veränderungen in der Gefäßwand spontan bei allen Kaninchen auftreten können. Wir haben bei unseren Kaninchensektionen darauf besonderes Gewicht gelegt, doch konnten wir nie irgendwelche Alterationen an der Aorta feststellen. Um nicht mißdeutet zu werden, wiederholen wir, daß unsere zur Adrenalinbehandlung verwendeten Kaninchen sämtlich jung waren.

Es sei noch erwähnt, daß sich nach den Beobachtungen K o r á n y i s¹⁾ mit Kohlrübe gefütterte Tiere gegen Injektionen konstant, refraktärer zeigten, als die z. B. mit Hafer genährten.

Dagegen hätten wir jedoch folgendes zu bemerken. Es mag ja wohl keinem Zweifel unterliegen, daß die Intensität der Veränderung der Gefäßwand unter anderm auch von gewissen Unterschieden zwischen den einzelnen Individuen und von den Lebensbedingungen abhängt, unter denen sie sich befinden, es mag ja wahr sein, daß Lebensalter, Rasse, Futterart imstande seien, die charakteristischen Gefäßwandalterationen zu fördern oder hintanzuhalten. Daraus aber schließen zu wollen, daß zwischen den in den Kreislauf eingebrachten Nebennierenextrakten und den beschriebenen Gefäßerkrankungen kein Zusammenhang bestehe, erscheint uns völlig unbegründet. Und wiewohl es nicht a priori auszuschließen ist, daß letztere unter gewissen Umständen auch spontan auftreten können, so muß es doch entschieden als Tatsache anerkannt werden, daß gerade Nebennierenpräparate in erster Reihe geeignet sind, die gekennzeichneten Veränderungen hervorzurufen.

E r b²⁾, R z e t k o w s k i³⁾ und M i e s o w i e z⁴⁾ fanden bei ihren Tieren Herzhypertrophieen vor. Wir sind zwar nicht in der Lage, diesbezüglich genauer zu berichten, da wir bereits eingangs bemerkt haben, daß unsere Experimente ein ganz anderes Thema

¹⁾ a. a. O.

²⁾ a. a. O.

³⁾ a. a. O.

⁴⁾ a. a. O.

behandelten, doch gewannen wir entschieden den Eindruck, als ob wir vor uns hypertrophische Herzen hätten. Wir fanden auch, ähnlich wie d'A m a t o ¹⁾, nekrotische Herde im hypertrophischen Herzmuskel.

II.

Die längst bekannte Tatsache, daß Nebennierenextrakte den Blutdruck zu steigern vermögen einerseits, anderseits der die Arteriosklerose konstant begleitende höhere Blutdruck, endlich die u. a. auch von uns experimentell nachgewiesene Erscheinung, daß Adrenalin an der Kaninchenaorta Veränderungen hervorzurufen imstande sei, welche ohne weiteres der Wirkung des letzteren zuzuschreiben sind — dies alles legte uns den Gedanken nahe, ob nicht in den Nebennieren selbst, also gleichsam an der Heimstätte der in Rede stehenden Substanz, und zweitens, ob nicht auch in den Nebennieren von Kaninchen, denen Nebennierenextrakte in die Blutbahn einverleibt wurden, Veränderungen nachweisbar wären.

Zum Studium dieser Frage führten wir eine Reihe von Untersuchungen durch, die wir in der vorliegenden Schilderung zweckmäßig in zwei Gruppen einteilen. Die erste handelt über den histologischen Bau der Nebennieren von Leichen, in denen Arteriosklerose nachgewiesen wurde, die zweite betrifft diejenige von Kaninchen, deren Aorten durch die protrahierte Adrenalinwirkung die soeben beschriebenen Veränderungen aufwiesen.

Das menschliche Material entnahmen wir Leichen mit atheromatösen Veränderungen verschiedenen Grades, von kaum angedeuteten bis zu ausgedehnten Herden mit Verkalkungen, Zerfall usw. Zur Kontrolle dienten uns Nebennieren von jungen, völlig atheromfreien Individuen, vor allem von einem Selbstmörder, bei welchem die Sektion zwei Stunden p. m. vorgenommen wurde, sowie von einem 18jährigen, an akuter Verblutung gestorbenen Mädchen. In beiden Fällen wies die Sektion nichts Pathologisches nach. Überhaupt wählen wir zu unseren Untersuchungen womöglich frisches, oft sogar noch warmes Material.

¹⁾ Weitere Untersuchungen über die von den Nebennierenextrakten bewirkten Veränderungen der Blutgefäße und anderer Organe. Berl. klin. Woch. 1906.

Um einerseits einer Beschädigung des Organes durch unvorsichtiges Präparieren vorzubeugen, anderseits die Lage desselben und sein Verhältnis zu den Nachbarorganen besser studieren zu können, nahmen wir bei den Sektionen die Eingeweide in toto heraus und präparierten die Nebennieren in situ ab. Ein derartiges Vorgehen erscheint uns sehr vorteilhaft, zumal, wenn man bedenkt, daß ein derart zartes Organ bei unvorsichtigem Hinundherzerren nur zu leicht beschädigt oder gar zerrissen werden kann. Möglicherweise ist auch diesem Umstande die allgemein herrschende und unseres Erachtens nicht ohne weiteres richtige Ansicht zuzuschreiben, daß die Nebennieren so schnell in Fäulnis geraten. Wir können auf Grund unserer Erfahrungen sagen, daß diese Angaben entschieden übertrieben sind, obwohl wir es keineswegs leugnen, daß die Nebennieren an Widerstandsfähigkeit gegen Fäulnis den anderen Geweben nachstehen.

Die Nebennieren wurden sorgfältig vom umgebenden Fett- und Bindegewebe befreit, gewogen, gemessen und endlich ihr makroskopisches Aussehen, sowohl an der Oberfläche, wie an der Schnittfläche beschrieben.

Behufs mikroskopischer Untersuchung wurden Gewebsstücke in Sublimat, Alkohol, in Flemmingsche und in Carny'sche¹⁾ Lösung eingelegt. Die angefertigten Schnitte wurden mit Delafields Hämatoxylin, nach van Gieson, Weigert, sowie nach der Methode von Langhans (mit Jodkali zum Nachweis von Glykogen behandelt.) Wir wandten auch die speziell für die Untersuchung der Nebennieren angegebenen Färbemethoden an. Zur Einbettung diente Zelloidin und Paraffin.

Im ganzen wurden 36 Fälle von Arteriosklerose untersucht und gleichzeitig zur Kontrolle 122 Leichen, an denen letztere nicht nachweisbar war. Wir wählten fast durchweg nur solche Leichen, in denen die Arteriosklerose als Hauptleiden vorherrschte, wogegen der übrige pathologisch-anatomische Befund in den Hintergrund trat. Das Alter schwankte zwischen 42 und 77 Jahren.

Als Durchschnittsgewicht der „arteriosklerotischen“ Nebennieren, wie wir sie im folgenden der Kürze halber bezeichnen wollen,

¹⁾ Bestehend aus 4 Teilen. Alcoh. abs. + 1 Teil acid. acet. glac. Ein sehr schnell fixierendes Mittel.

ergab sich für die rechte 6,2 Gramm, für die linke 7,3 Gramm. Die höchste Zahl betrug 14,5, die kleinste 4,2 g. Die Kontrollnebnieren wogen im Mittel die rechte 6,4 g, die linke 7,1 g. Diesbezüglich besteht also kein wesentlicher Unterschied zwischen arteriosklerotischen Nebennieren und normalen. Ebensowenig konnten wir einen Unterschied in der Form erkennen: die rechte Nebenniere besaß annähernd die Gestalt einer phrygischen Mütze, die linke war etwas niedriger und länger. Die Schnittfläche zeigte gegen die Peripherie zu eine hellgelbe breite Zone, weiter nach innen einen schmalen, aber stets deutlich ausgeprägten dunkelbraunen Streifen. Das Zentrum war von einer perlenfarbenen Marksubstanz eingenommen. Im Vergleiche mit den normalen Nebennieren besaßen also die arteriosklerotischen eine streifenförmige, braune Mittelschicht. Die durchschnittenen Gefäße klafften, die Gefäßwände waren vorwiegend beträchtlich verdickt.

Die histologische Untersuchung ergab folgendes: Die Nebennierenkapsel war konstant, mitunter sogar beträchtlich verdickt, welche letztere Erscheinung in erster Linie auf eine Hyperplasie der fibroblastischen Elemente zurückzuführen ist. Dabei scheinen aber auch eine Vermehrung der kapsulären Muskelfasern, wie auch die verdickten Gefäße keine untergeordnete Rolle zu spielen. Das Kapselbindegewebe dringt oft in schmalen Zügen scheidewandförmig in das Rindenparenchym, und zwar in die glomeruläre Schicht desselben, ein. In den Fällen, wo dieses Eindringen des wuchernden Bindegewebes einen höheren Grad erreicht, fällt eine mitunter sehr weit fortgeschrittene Atrophie der genannten Rindenschicht auf, die stellenweise sogar in völligen Schwund übergeht, derart, daß überhaupt keine Parenchymzellen mehr zu sehen sind.

Wenn auch die soeben geschilderten Veränderungen in allen drei Rindenzone, d. h. sowohl in der glomerulären, als auch in der faszikulären und retikulären, zu sehen sind, so ist doch ihre Intensität nicht überall die gleiche. So kennzeichnet denn die Glomerulosa vorwiegend eine Atrophie, die verschieden weit fortgeschritten ist. Man sieht einzelne Glomeruli verkleinert, intensiv gefärbt, andere bestehen aus kaum zwei bis drei Zellen. Mit der zunehmenden Atrophie geht Hand in Hand eine Verkümmern und Verschmälerung dieser Schichte einher, so daß schließlich die Fascicularis unmittelbar an die Kapsel zu liegen kommt. In dem Maße aber,

als die eigentlichen Parenchymzellen der Glomerulosa zugrunde gehen, nehmen das stromabildende Bindegewebe und die erweiterten Kapillaren überhand und treten in den Vordergrund.

Verhältnismäßig am wenigsten verändert erscheint die Zona fascicularis. Die regressiven Veränderungen betreffen hier hauptsächlich die Parenchymzellen selbst, was sich durch eine zuweilen sehr weitgehende Vakuolenbildung, seltener durch das Auftreten von Fetttropfchen oder den Schwund ganzer Zellstränge zu erkennen gibt. Ist letzteres der Fall, so treten jetzt die erweiterten Kapillaren mit stellenweise gewuchertem Endothel oder auch das stark entwickelte, netzförmige Gerüste desto deutlicher hervor.

In der Zona reticularis konnten wir fast in allen Fällen einen verschieden weit fortgeschrittenen Zellenschwund bemerken. Außerdem sieht man eine sehr starke Pigmentanhäufung in den Parenchymzellen, und zwar dort, wo die Reticularis an die faszikuläre Schicht grenzt. Die Pigmentierung ist makroskopisch als der bereits erwähnte dunkelbraune Streifen sichtbar.

Schließlich fanden wir noch in der Rinde vereinzelte kleinzellige Infiltrate. Die in der Kapsel ziemlich stark entwickelten elastischen Fasern lassen sich in der Rindenschicht kaum hier und da als zarte, dunkelgefärbte Faserchen verfolgen.

Wir können also zusammenfassend sagen, daß in der Rinde ein Schwund des spezifischen Parenchyms mit nachfolgender Bindegewebswucherung den Hauptbefund darstellt.

In der Marksubstanz vermochten wir keine weitgehenderen Veränderungen festzustellen. Die für die Rindenschicht so charakteristische Atrophie der Parenchymzellen und stärkere Entwicklung des Gerüstes ist viel seltener zu finden. Nervenzellen sind nur spärlich vorhanden. Die elastischen Elemente sind dagegen mächtig entwickelt und bilden ein dichtes, feinmaschiges Netz. Die Gefäßwände sind ausgesprochen verdickt.

Es gibt bekanntlich mehrere speziell zur Untersuchung des Nebennierengewebes angegebene Färbemethoden. Wir machten auch von diesen Gebrauch, zumal da uns die sonst üblichen histologischen Färbemethoden, wie ja aus dem vorher Gesagten genügend erhellt, nichts Positives oder gar speziell für die Arteriosklerose Kennzeichnendes zu geben vermochten. Schon beim Anwenden der gewöhnlichen Methoden sieht man, daß sich Rinde und Mark

den Farbstoffen gegenüber verschieden verhalten. Die Rindenzellensubstanz nimmt gering plasmatische Farbstoffe wie Eosin, Pikrinsäure, Erythrosin, Bleu de Lyon usw. auf, während die Markzellen im Gegensatze dazu, ähnlich den Zellkernen, eine größere Affinität zu kernfärbenden Substanzen, also zu Safranin, Hämatoxylin usw. besitzen. Im Folgenden wollen wir nun die mit den wichtigsten von diesen Methoden erzielten Resultate zusammenfassen. Wir beginnen mit der Methode von F l e s c h und S r d i n k o.

Die genannten Autoren machten darauf aufmerksam, daß man mittelst einer Doppelfärbung mit Karmin und Indigokarmin eine farbige Differenzierung von Rinden- und Marksubstanz erzielen kann. Nach ihren Angaben soll sich die Rinde blau, das Mark rosa färben. Leider müssen wir jedoch diese Methode auf Grund unserer Beobachtungen und Erfahrungen für unzuverlässig erklären. Die Resultate dieser Methode sind recht schwankend und inkonstant. Ein Zuviel oder Zuwenig von einigen Sekunden z. B. in der konzentrierten Oxalsäurelösung (wofür übrigens keine unzweideutige Vorschrift gegeben wird) genügt, um eine diffuse Blaufärbung zu erhalten, ohne daß man imstande wäre, das ursächliche Moment zu ergründen. Umgekehrt erhält man bei längerdauernder Abspülung mit destilliertem Wasser eine Rosafärbung beider Schichten. Wenn man noch dazu bedenkt, daß je nach der verschiedenen Dicke der Schnitte ein längeres oder kürzeres Verweilen derselben in den vorgeschriebener Lösungen notwendig ist, so wird man unserer Ansicht über den Wert dieser Methode nur beipflichten können, zumal ja ohnehin keine Erklärung des verschiedenen Verhaltens beider Schichten den angewendeten Farbstoffen gegenüber gegeben wird. Diese Methode nahm auch demgemäß im weiteren Verlaufe unserer Untersuchungen eine untergeordnete Stelle ein.

Wertvoller bezüglich ihrer Ergebnisse erwies sich eine zweite Methode: die U n n a s c h e Färbung mit polychromem Methylenblau. Legt man mit dem genannten Farbstoffe behandelte Schnitte für 15 Minuten in eine 33%ige, mit einigen Fuchsin Körnchen bis zur Portweinfarbe gefärbte Tanninlösung ein, so färbt sich in der Retikulär- und Faszikulärschicht Kern und Protoplasma blau, in den übrigen Schichten das Protoplasma blau und Kern rot. Die Rot- und Blaufärbung solle von der sauren bzw. alkalischen Reaktion des Nebennierensekretes herrühren. Nach dieser Methode

vorgehend, konnten wir wirklich die erwähnten Zellen finden. Dieselben waren jedoch nicht bloß auf die retikuläre und faszikuläre Schicht beschränkt, sondern waren auch in der Marksubstanz vorhanden. Aber auch mit Zuhilfenahme dieser Methode gelangten wir zu keinem nennenswerten Resultate, da weder in der Färbbarkeit der Kerne bzw. des Protoplasmas, noch in der Anzahl der einen oder anderen Zellart irgendwelche Unterschiede zwischen normalen und arteriosklerotischen Nebennieren gefunden werden konnten.

Zuletzt möchten wir noch über eine „spezielle“ Methode berichten, von der wir Gebrauch machten, wir meinen die zur Untersuchung des Phäochromismus der Nebennierenelemente. Unter letzterem Begriff versteht man die Eigenschaft der Markzellen (und der Nervenzellen überhaupt), wenn als Fixiermittel Chromsäure oder deren Salze verwandt wurden, sich mit Toluidinblau und Safranin hellgrün zu färben¹⁾. Während aber bei positiver Reaktion sowohl Kern als Protoplasma die genannte Farbe annehmen, färbt sich bei negativem Ausfall derselben der Kern rot und das Protoplasma hellblau. Ein Fehlen des Phäochromismus wurde bis jetzt nur in einigen Fällen von Addison'scher Krankheit im sympathischen System beobachtet. In den arteriosklerotischen Nebennieren fanden wir stets positiven Phäochromismus der Marksubstanz vor.

¹⁾ Wir hielten uns hierbei an folgende, von W i e s e l angegebene Vorschrift: Dünne Gewebstückchen werden für 4 Tage in eine Fixierflüssigkeit, bestehend aus

5 %iger wässriger Kalibichromatlösung	10.0
40%iger Formaldehydlösung	5.0
und destilliertem Wasser	35.0

eingelegt, nachher 2 Tage in 5 prozentigem Kalibichromat gehalten und dann nach 12 stündiger Spülung unter der Wasserleitung auf gewöhnliche Weise in Zelloidin eingebettet. Die Färbung der Schnitte wird auf folgende Weise vorgenommen:

- I. 10 prozentige wässrige Wasserblaulösung 20 Min.,
- II. Abspülen in gewöhnlichem Wasser 5 „
- III. Nachfärben mit 1 prozentiger wässriger Safraninlösung 20 „
- IV. 95 % Alkohol bis zur bläulichen Farbe,
- V—VII. Karbolxylol, Xylol, Kanadabalsam.

Fassen wir nun kurz das über die arteriosklerotischen Nebennieren Gesagte zusammen, so ergibt sich folgendes: Die von uns beobachteten Veränderungen sind im allgemeinen regressiver Natur und betreffen vorwiegend die Rindensubstanz, und zwar die glomeruläre Schicht derselben. Als Folgezustand davon ist eine verschieden weit fortgeschrittene Wucherung des bindegewebigen Gerüsts zu betrachten. Das Auftreten von degenerativen Prozessen in der Fascikularis und die starke Pigmentbildung in den Zellen der Retikularis gehört ebenfalls in dieselbe Kategorie regressiver Vorgänge. Am wenigsten verändert erscheint die Marksubstanz, und sind dort Veränderungen vorhanden, so tragen sie sämtlich den Charakter der Atrophie. An den nervösen Elementen lassen sich mit den aufgezählten Methoden keine Veränderungen nachweisen.

Sind nun die von uns gefundenen Veränderungen kennzeichnend für die Arteriosklerose?

Wenn man bedenkt, daß wir dieselben Veränderungen in Fällen fanden, wo keine Arteriosklerose vorlag, zumal wenn es sich um ältere Individuen handelte, so muß man die Frage entschieden verneinen: es gibt keine Merkmale, wodurch man die Nebennieren bei Arteriosklerose, sogar wenn letztere sehr weit fortgeschritten ist, von anderen unterscheiden könnte.

In einer anderen Serie von Untersuchungen beschäftigten wir uns mit der Frage, ob in den Nebennieren von Kaninchen, die mit Adrenalin bis zum Auftreten spezifischer Veränderungen in der Aorta behandelt wurden, charakteristische Merkmale zu finden wären. Zur Kontrolle untersuchten wir eine Anzahl von Nebennieren gesunder Kaninchen. Auch hier war das Resultat völlig negativ. Nur in einem Falle sahen wir eine geringe Abnahme der Breite der Rindenschicht, ohne jedoch diesem Umstande irgendwelche Bedeutung beimessen zu können.

In der einschlägigen Literatur finden wir nur zwei Veröffentlichungen, die sich auf unser Thema beziehen, und zwar die eine von Josué¹⁾, die andere von Handelsmann²⁾. Josué untersuchte im ganzen drei Fälle von Arteriosklerose. Das ist

¹⁾ Les capsules surrénales dans trois cas de l'athérome artériel. Bull. de la Soc. méd. des hôpit. de Paris 1904.

²⁾ a. a. O.

unseres Erachtens entschieden zu wenig, um irgendwelche Schlüsse daraus ziehen zu können. J o s u é fand in seinen Nebennieren Veränderungen, die er unter dem Namen „hyperépinéphrie“ zusammenfaßt und die im allgemeinen Anzeichen einer Arbeitshypertrophie infolge vermehrter Tätigkeit des Organes sein sollen. Die Hypertrophie betraf alle Schichten sowohl der Rinden- wie auch der Marksubstanz. Auch die stärkere Pigmentierung der retikulären Schicht wird von ihm als Zeichen der Hypertrophie des Organes aufgefaßt.

H a n d e l s m a n n stützt sich bereits auf ein viel größeres Untersuchungsmaterial: er verfügt über 18 Fälle. Aber darunter waren drei Fälle ohne Arteriosklerose, und auch in den übrigen war letztere nur in geringem Grade vorhanden. Auch hier boten Gestalt und Gewicht nichts Charakteristisches. Letzteres betrug im Mittel 40, also beträchtlich weniger, als bei uns. Mikroskopisch fand er konstant eine Hyperämie der Marksubstanz, welche Erscheinung er als mit der Arteriosklerose in Zusammenhang stehend anzunehmen geneigt ist. Dieser Ansicht können wir uns jedoch nicht anschließen, weil wir die Hyperämie öfter gerade in der Rinde sahen, und die anderseits manchmal überhaupt gänzlich fehlte. H a n d e l s m a n n hält weiter eine Zunahme an Muskelfasern für kennzeichnend für die Arteriosklerose. Wir fanden sie wirklich in Fällen von Arteriosklerose, aber mitunter auch dort, wo von letzterer keine Spur vorhanden war. Ähnlich verhält es sich mit einem weiteren Merkmale: der Kapselverdickung, die immer bei Arteriosklerose zu finden ist. Sie ist unseres Erachtens bloß Folgezustand jedes irgendwie platzgreifenden Schwundes des Organparenchyms.

Bezüglich der auffallenden, größeren, oft schon makroskopisch als dunkelbrauner Streifen sichtbaren Pigmentanhäufung in der Retikularis schließen wir uns ganz den Ansichten J o s u é s und H a n d e l s m a n n s an.

Die herdweise auftretenden kleinzelligen Infiltrate, über die H a n d e l s m a n n berichtet, scheinen jeder Bedeutung zu entbehren, da sie auch normalerweise oft vorgefunden werden.

Wir fanden in unseren arteriosklerotischen Nebennieren, im Gegensatz zu den Angaben J o s u é s, keine Andeutungen einer Hypertrophie des spezifischen Gewebes. Somit erscheint die von

H a n d e l s m a n n angegebene Erklärung derselben durch Arteriosklerose der Nebennierengefäße als belanglos.

In den Nebennieren von Kaninchen mit Adrenalinatherom der Aorta konnten, ähnlich wie wir, auch L o e p p e r¹⁾, K ü l b²⁾, H e d i n g e r³⁾, M i ę s o w i c z⁴⁾ und H a n d e l s m a n n⁵⁾ keine Abnormitäten bemerken. Sie fanden bloß ziemlich konstant geringfügige Blutungen, welche seltener eine bedeutendere Größe erreichten (wie z. B. in einem Falle von M i ę s o w i c z, wo die Nebennieren fast ganz aus alten Gerinnseln bestanden). Die Blutungen haben gewöhnlich ihren Sitz in der Kapsel. Im Parenchym selbst, d. h. in den spezifischen Zellen der Rinden- und Marksubstanz, sah nur H e d i n g e r ein Auftreten von Vakuolen. Doch ist diesem Umstande kein Gewicht beizulegen, weil man sie auch sonst in Nebennierenzellen von normalen Kaninchen finden kann.

Es läßt sich also mittels der heutzutage bekannten Methoden auf anatomischem Wege kein Zusammenhang zwischen den Nebennieren und dem atheromatösen Prozesse nachweisen. Wie ist also der unleugbare funktionell und experimentell so leicht zu demonstrierende Einfluß dieses Organs zu deuten?

Die einzig mögliche Erklärung ist unserer Ansicht nach die Annahme einer chemischen Wirkung. Daß die Nebennieren im Stoffwechsel eine eminente Stelle einnehmen, ist schon aus den schweren Allgemeinerscheinungen ersichtlich, welche oft auftreten, wenn dieses Organ erkrankt. Es ist also nicht unwahrscheinlich, daß es auch bei der Arteriosklerose zu Sekretionsstörungen kommt, mögen dieselben auf einer Vermehrung oder auf einer Veränderung der chemischen Zusammensetzung des Sekretes beruhen, und daß infolgedessen eine Steigerung des Blutdruckes zustande kommt. Daß aber letzterer im Entstehen der Arteriosklerose eine bedeutende Rolle zukommt, scheint heutzutage keinem Zweifel mehr zu unterliegen⁶⁾.

¹⁾ L'action de l'adrénaline sur l'appareil cardiovasculaire et sur la capsule surrénale, Soc. de Biol. 1903.

²⁾ a. a. O. ³⁾ a. a. O. ⁴⁾ a. a. O. ⁵⁾ a. a. O.

⁶⁾ In einer seiner jüngsten Veröffentlichungen spricht auch D u n i n eine ähnliche Ansicht aus.

„Materiały do nauki o stwardnieniu tętnic. o przyczynach stwardnienia tętnic (arteriosclerosis).“ Medycyna 1907.

Es ist wohl anzunehmen, daß es mit der Zeit gelingen wird, zumal wenn uns geeigneter Methoden zu Gebote stehen werden, in diese Frage Licht zu bringen und auch histologisch den Zusammenhang zwischen Nebennieren und Arteriosklerose zu beweisen. Zurzeit sind wir aber nicht imstande, auf anatomischem Wege zu einem irgendwie positiven Resultate zu gelangen.

Wir fassen somit unser Ergebnis folgendermaßen zusammen:

I. Die Nebennieren Kranker, die an Arteriosklerose litten, weisen keine für diesen Prozeß charakteristischen, spezifischen Veränderungen auf, weil diese auch in anderen Fällen vorkommen können.

II. Die erwähnten Veränderungen sind bloß als sekundäre, durch die Allgemeinerkrankung des Organismus hervorgerufene und mit dieser in Zusammenhang stehende Vorgänge zu betrachten.

III. Die Frage nach dem Verhältnisse zwischen den Nebennieren und der Arteriosklerose ist nur auf dem Wege chemischer Forschungen zu lösen.

Erklärung der Photogramme.

Fig. 1. zeigt den Übergang von wellig verlaufenden elastischen Fasern in gestreckte. Man sieht daselbst eine Verdünnung der Gefäßwand (Aorta des Kaninchens, Färbung nach Weigert).

Fig. 2. Gefäßwand mit völlig gestreckten elastischen Fasern (Aorta des Kaninchens, Färbung wie oben).

Fig. 3. Eine an zwei Stellen gebrochene Kalklamelle in der Media der Aorta (Hämatoxylin).

(Herrn Hofrat Prof. Dr. K a d y i sind wir für die Anfertigung der Photogramme zu großem Dank verpflichtet.)

XV.

Über die Croftansche Methode zur Erkennung von Nebennierengewebe auf biochemischem Wege.

Von

Dr. E. Koerber,

zurzeit Assistenzarzt der II. chirurgischen Abteilung des Allgemeinen Krankenhauses St. Georg, Hamburg, früher Assistent am Pathologischen Institut der Universität Greifswald.

In einer der Sitzungen der Deutschen Pathologischen Gesellschaft zu Dresden in diesem Jahre ist von T o r e l, Nürnberg, auf die Croftansche

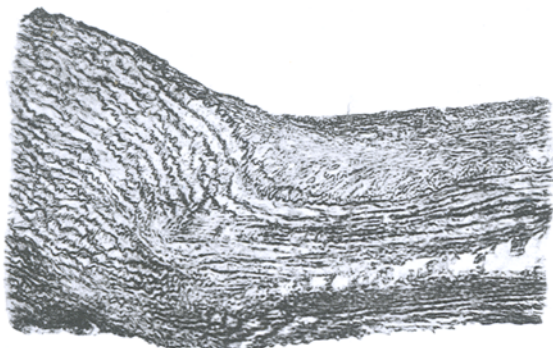


Fig. 1.

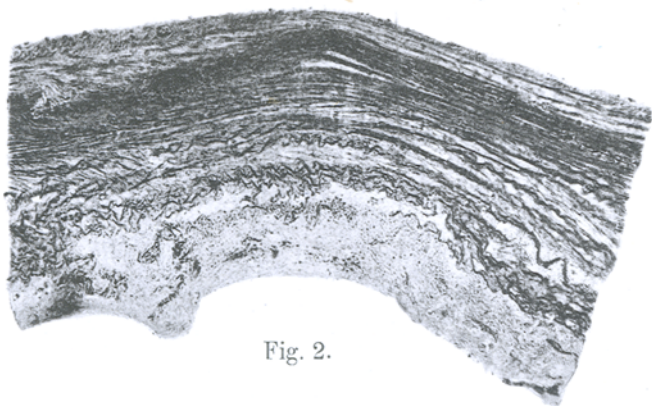


Fig. 2.

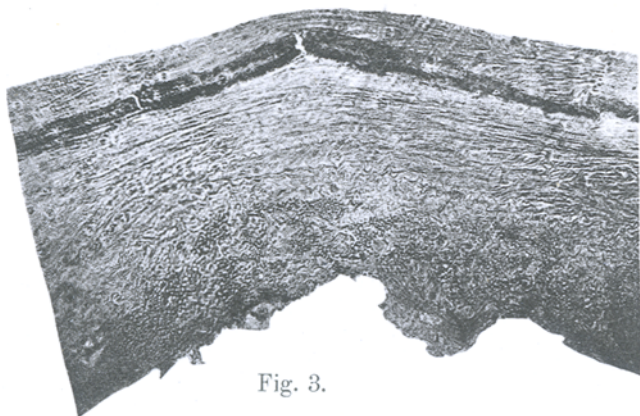


Fig. 3.