

- J o s e p h**, Einige Wirkungen des natürlichen Ödems und der künstlichen Ödemisierung. Münch. med. Wochenschr. 1905, Nr. 40.
- L a q u e u r**, Über den Einfluß der B i e r s c h e n Stauung auf die bakterizide Kraft des Blutes. Zeitschr. f. exp. Pathol. und Therapie, 1905, Bd. 1.
- L e x e r**, Zur Behandlung akuter Entzündungen mittelst Stauungshyperämie. Münch. med. Wochenschr. 1906, Nr. 14.
- D e r s e l b e**, Zur Stauungshyperämie bei akuten Entzündungen. Zentralbl. f. Ch. 1906, Nr. 18.
- N ö t z e l**, Über die bakterizide Wirkung der Stauungshyperämie nach B i e r. Arch. f. klin. Chirurgie, Bd. 60, S. 1.
- N o r d m a n n**, Erfahrungen über Stauungshyperämie bei akuten Entzündungen. Med. Klinik 1906, Nr. 29.
- P e t r u s c h k y**, Zentralbl. f. Bakteriol., Bd. 17, S. 551.
- D e r s e l b e**, Zeitschrift f. Hygiene u. Infektionskrankh., Bd. 22, S. 485 und Bd. 23, S. 142 und 477.
- R o s e n b e r g e r**, Über den Verlauf der akuten eitrigen Entzündung mit und ohne Stauungshyperämie. Zieglers Beiträge Bd. 41, S. 237.
- S i c k**, Verhandl. der Deutsch. Ges. für Chirurgie, 1906 I S. 225.  
Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie, 1906.
- H o n i g m a n n u. S c h ä f f e r**, Experimentelle Untersuchungen über die Wirkung der B i e r s c h e n Stauung auf den Entzündungsvorgang. Münch. med. Wochenschr. 1907, S. 1769.
- S c h ä f f e r**, Der Einfluß unserer therapeutischen Maßnahmen auf die Entzündung, 1907. Enke, Stuttgart.
- W r e d e**, Die Stauungsbehandlung akuter eitriger Infektionen. Archiv f. klin. Chirurgie, Bd. 84, Heft 2.
- Z i e g l e r**, Kurt, Zieglers Beiträge 36, S. 481.
- Z i m m e r m a n n**, Zur Lehre des entzündlichen Ödems. Münch. med. Wochenschr. 1889, Nr. 9.

## IX.

### **Über die Wirkung subkutan einverleibten Adrenalins.**

Von

Dr. J o h a n n e s E m m e r t ,  
Würzburg.

Die merkwürdigen Veränderungen, welche das Adrenalin an den Arterien des Kaninchens hervorzurufen vermag, sind in den letzten Jahren von einer ganzen Reihe von Autoren untersucht

und beschrieben worden. Man hat hierbei auch geprüft, ob die Erkrankung der Kaninchenarterien außer durch die intravenöse Einverleibung von Adrenalin auch durch subkutane oder stomachale Verabreichung des Stoffes bewirkt werden könne. Amato hat nach Einführung des Adrenalins per os pathologische Veränderungen der Gefäße gefunden — aber nur bei Verwendung kolosaler Mengen des Giftes (Berliner klin. Wochenschr. 1906). Die subkutanen Einspritzungen dagegen sind nach Angabe der Autoren fast immer wirkungslos.

Meiner Arbeit lag nun die Absicht zugrunde, die Wirkung subkutaner Einverleibung von Adrenalin bei andern Nagetieren als dem Kaninchen zu erproben. Als alleiniges Versuchsstoffobjekt wurde schließlich die weiße Maus gewählt; Meerschweinchen, die ebenfalls benutzt werden sollten, erwiesen sich als ungeeignet, da sich bald starke Nekrosen um die Einstichstelle bildeten.

Bei den getöteten bzw. gestorbenen Versuchstieren sollten verschiedene Organe mikroskopisch untersucht werden, doch konnte dies bis jetzt nur bei der Niere in ausführlicher Weise geschehen. An den leben den Tieren habe ich einige Beobachtungen über die Wirkung des Adrenalins gemacht, die mir erwähnenswert schienen, und wurde ich hierdurch veranlaßt, besondere Versuche über die akute Adrenalinvergiftung der Maus anzustellen.

Die Versuchsdauer betrug bei den zur mikroskopischen Untersuchung bestimmten Tieren von 10 Tagen mit neun Einspritzungen bis 109 Tage mit 81 Einspritzungen. Durchschnittlich kamen auf drei Tage wenigstens zwei Injektionen. Eine Gruppe (A) von 16 Mäusen erhielt pro dosi 0,000 033 g Adrenalin in je 0,3 g physiolog. Kochsalzlösung nur bei einem Tiere wurde bis 0,000 066 g Adrenalin gestiegen. Die zweite Gruppe (B) bestand aus nur drei Tieren, welche die sonst meist tödliche Einzeldosis 0,0001 g ein- bis zweimal täglich verabreicht längere Zeit hindurch aushielten. (9, 24, 39 Tage lang). Eine dritte Abteilung (C) erhielt und vertrug zunächst die mittlere Dosis 0,000 033 g, später die hohe von 0,0001 g (längste Versuchsdauer 109 Tage mit 56 mittleren und 25 hohen Gaben).

Zur mikroskopischen Untersuchung wurden neun nicht gespritzte Kontrolltiere zugezogen.

Um die akute Adrenalinvergiftung herbeizuführen, wurden einmalige Dosen von 0,0001 bis 0,0005 g gegeben.

Ich beginne nun mit der Beschreibung der akuten schweren Adrenalinvergiftung, wie sie auftritt nach Verabreichung der soeben genannten Mengen.

Die Gabe von 0,0001 g wirkt meistens, eine größere fast sicher tödlich. Die Zeit zwischen Einspritzung und Tod betrug von 1 Minute bis zu 60 Stunden. Tiere, welche sehr hohe Dosen z. B. 0,0004 g erhalten haben, können länger leben als mit 0,0001 g vergiftete. Im übrigen können nach Zeittäuer und Verlauf die Vergiftungen in rapide und protractierte eingeteilt werden. Bei der rapiden (1 bis 5 Minuten Dauer) tritt nach einer natürlich sehr kurzen Latenzzeit ein Erregungsstadium auf, das sich meist durch wilde Luftsprünge äußert, dann stürzen die Tiere zusammen und sterben nach einigen Zuckungen. Bei den langsamer verlaufenden Vergiftungen war Folgendes zu beobachten: die Tiere zeigen eine Zeitlang (5 bis 20 Minuten) nichts Auffälliges, dann verlieren sie ziemlich unvermittelt ihre Munterkeit, setzen sich an die Seitenwand des Behälters gelehnt ruhig hin, herausgenommen laufen sie nur auf Anstoßen einige wenige Schritte. Zuweilen werden die Hinterbeine schon jetzt etwas nachgeschleppt, der Schwanz nicht mehr erhoben. Fast immer ist ein manchmal ganz gewaltiger Exophthalmus entstanden. Recht häufig tritt nun eine Trübung eines Auges auf, als ob der Bulbus bis zur Cornea mit einer milchigen Masse erfüllt sei. Mittelst Durchleuchtung überzeugte ich mich, daß diese Erscheinung auf Verschiebung der Linse nach vorne beruht. Die Augen sind mit einem Tropfen wässriger Flüssigkeit bedeckt, die jedenfalls aus Tränen- und Konjunktivaldrüsen stammt. Die Tiere lassen häufig Urin. In diesem Stadium der Vergiftung ist die Atmung beschleunigt. Das Krankheitsbild kann unmittelbar in völlige Genesung übergehen oder in ein zweites Stadium, welches hauptsächlich durch Verlangsame, tiefe, zuweilen auch unregelmäßige Atmung gekennzeichnet ist. Die Schwäche oder Benommenheit der Tiere wird meist so groß, daß die Mäuse, wenn man sie auf den Rücken legt, in dieser Stellung verharren. Die Lähmung der Hinterbeine ist nun vollständig, diese Glieder liegen langgestreckt nach hinten mit der Planta pedis nach oben gekehrt. Der Exophthalmus besteht fort. Die Trübung des Auges kann, wenn schon vorhanden, im zweiten Stadium wieder verschwinden, manchmal tritt sie erst jetzt auf. Dieser Zustand dauert oft über 24 Stunden lang, dabei werden die Tiere manchmal wieder etwas kräftiger, manchmal läßt auch die aussetzende Atmung an den unmittelbar bevorstehenden Tod glauben, aber die Atmung reguliert sich wieder einigermaßen und das Leben erhält sich noch viele Stunden. Der Tod tritt schließlich schnell ohne markante Erscheinungen — wie Krämpfe — ein.

Ich habe Versuche angestellt, ob Mäuse, welche 0,0001 g bis 0,0004 g Adrenalin bekommen, durch vorhergehende oder nachfolgende Einatmung von Amylnitrit in verschiedener Konzentration vor den Folgen der Adrenalinvergiftung geschützt werden könnten. Ein günstiger Einfluß des Amylnitrits wurde aber nicht beobachtet.

Bei den Mäusen, welche längere Zeit hindurch mit den kleineren (Gruppe A s. oben) oder größeren Mengen Adre-

nalin (Gruppe B und C) gespritzt wurden, beobachtete ich folgendes:

Alle magerten ab, blieben aber mit einigen nachher zu erwähnenden Ausnahmen munter und freßlustig bis zur Tötung oder bis kurz vor dem durch die chronische Intoxikation herbeigeführten Ende. Ein großer Teil der Tiere starb nämlich während der Versuchszeit, einige davon wurden morgens tot gefunden, bei anderen aber konnte der letale Verfall beobachtet werden, so bei allen Exemplaren der Gruppe B und C, es schloß sich dieser nicht immer unmittelbar an die letzte Injektion an; bei einem Tiere der Gruppe A z. B., welches am 9. Februar die letzte Einspritzung bekam, trat die Erkrankung am 14. Februar ein und der Tod am 16. Februar.

Diese terminale Erkrankung der chronisch vergifteten Tiere verläuft nun gerade so, wie die akute Vergiftung mittels einmaliger tödlicher Dosis, also mit Parese bzw. Lähmung der Hinterbeine, Exophthalmus, Augentrübung usw.

Hierin verhalten sich die Tiere der Gruppen A, B, C gleich. Von speziellen Angaben über die einzelnen dieser Abteilungen möchte ich noch folgende machen:

Gruppe A. Zwei Tiere waren ungefähr vom Beginn der Versuchszeit an trächtig. Zwölf Stunden etwa nach der 15. Injektion gebaren sie Embryonen, die etwa dem 17. Tage der Tragezeit entsprachen. Einige dieser Früchte lebten noch kurze Zeit, die abgestorbenen waren rötlich verfärbt oder schwärzlich und geschrumpft, bei einem der letzteren fehlte jede Spur des linken Hinterbeines. Von den beiden Muttertieren war eines nach dem Wurfe völlig munter, das andere aber war ganz apathisch, hatte die obenerwähnte Trübung im rechten Auge. Beim Emporheben an der Nackenhaut zappelte es stark, wieder hingestetzt rollte es stets mit ziemlicher Gewalt mehrmals um seine Längsachse nach links, kam schließlich wieder auf die Beine und blieb apathisch sitzen. Nach 24 Stunden war es wieder gesund, die Trübung im Auge war verschwunden. Es ist nach dem Gesagten die Möglichkeit in Erwägung zu ziehen, daß das Adrenalin entwicklungshemmend und abtötend auf Embryonen wirkt und daß es hierdurch oder durch direkte Schädigung des Muttertieres zur Unterbrechung der Schwangerschaft führt. Leider bekam ich kein frisch belegtes Weibchen mehr, um diesbezügliche Versuche in größerer Zahl anzustellen.

Gruppe B. Ich fand nur drei Tiere, welche die Dosis 0,0001 bis 0,00015 g längere Zeit hindurch aushielten. Das eine erhielt in 24 Tagen 25 Einspritzungen, und zwar an zehn Tagen je zwei. Dieses Exemplar war öfters dem Tode nahe, lag stundenlang auf der Seite. Einmal zeigte sich Trübung des rechten Auges, sehr starker Exophthalmus trat nach den meisten Einspritzungen auf.

Das Verhalten der Gruppe C. zeigt, daß Tiere, welche eine Anzahl schwächeren Injektionen ausgehalten haben, nun die Tagesdosis 0,0001 g längere Zeit hindurch ertragen können, ohne dadurch sichtlich angegriffen zu werden.

Ich gehe jetzt zu den Beobachtungen über, welche an den gestorbenen oder durch Chloroform getöteten Mäusen gemacht wurden.

Leber, Milz, Niere, Herz zeigten eine matte Farbe im Vergleich zu den Organen der Kontrolltiere. Das Herz der wie erwähnt abgemagerten Tiere war zum mindesten nicht verkleinert. Am Gehirn und seinen Häuten war makroskopisch nichts Abnormes wahrzunehmen. Mit unbewaffnetem Auge sichtbare Blutungen wurden zweimal gefunden: Bei einem Tiere, welches bald nach einer Injektion von 0,000033 g starb, waren Hämorrhagien längs des Ösophagus und unter der Kapsel einer Niere erfolgt. Die Kapsel war durch den Erguß abgehoben und zerrissen. Bei dem anderen Tiere war der Dickdarm mit Blut erfüllt.

Die Verarbeitung zwecks mikroskopischer Untersuchung geschah in folgender Weise: Die Gehirne wurden nach Nissl in 96% Alkohol fixiert, aber in Zelloidin eingebettet. Die anderen Organe wurden in Carnoy'scher Flüssigkeit konserviert. Die Kontrolltiere beweisen, daß durch letztere Methode, wenn sie unter den bei Alkoholmischungen nötigen Kautelen ausgeführt wird, gesundes Nierengewebe keine Veränderung erleidet, welche krankhafte Prozesse vortäuschen könnten. Die Färbung der Schnitte (Paraffin 10 $\mu$ ) geschah auf mannigfache Art: konzentrierte Thioninlösung mit Differenzierung nach Nissl, van Gieson'sche Methode und Weigerts Fuchsolin gaben die besten Aufschlüsse. Für den Rat, die Thioninfärbung anzuwenden, bin ich Herrn Dr. Ranke, Assistent der Irrenklinik in Heidelberg zu besonderem Dank verpflichtet.

In den wenigen Gehirnen, von denen Schnitte angefertigt wurden, fanden sich keine Veränderungen.

Die mikroskopische Untersuchung einer oder beider Nieren wurde bei 24 Mäusen vorgenommen. Mit einer Ausnahme war bei allen Tieren eine Erkrankung der Niere vorhanden. Die pathologischen Prozesse bestanden in regressiven Veränderungen des Rindenparenchyms und in Wucherung des interstitiellen Gewebes.

Die Vorgänge im Parenchym waren: Nekrose und Desquamation der Epithelien und Sekretion einer mit Pikrinsäure sich färbenden Masse in die Tubuli. Die Erkrankung des Parenchyms war manchmal eine allgemeine, meistens aber eine in größere oder kleinere Herde lokalisierte. Die einzelnen Tubuli waren meist in zusammenhängenden Strecken betroffen. Die Zellen erwiesen sich als krank durch Trübung, durch Schwellung des Zelleibes, durch schlechte Färbbarkeit, Aufblähung oder Pyknose des Kernes. Die desquamierten Zellen füllten die Tubuli in zylindrischen Haufen aus. Solche Zylinder bestanden teilweise aus gut erkennbaren Zellen mit deutlichem Kern, teilweise aus scholligen Massen, die nur durch ihre Form die Entstehung aus Epithelien verrieten.

Auch Hohlzylinder kamen vor, es waren dies Tubulus-Stücke, die sich im Zusammenhang abgestoßen hatten. Dementsprechend stand an manchen Stellen des Harnkanals nur noch die bindegewebige Hülle. Das oben erwähnte Sekret kam nicht bei allen Tieren vor, es war am reichlichsten bei den besonders widerstandsfähigen Exemplaren der Gruppe B, und bei einem Gliede der Gruppe A. Bei diesem letzteren Tier war der Befund auch sonst bemerkenswert, es hatten sich nämlich beide Nieren in *Zystennieren* verwandelt. Ich will hierauf gleich näher eingehen:

Die vorhandenen Zysten waren sehr zahlreich, einzelne von bedeutender Größe, etwa  $\frac{1}{6}$  des mittleren Nierenquerschnittes einnehmend, sie saßen meistens in der Rinde, einige und zwar mit die größten auch in der Papille. Die Entstehung der zystösen Räume läßt sich an den Präparaten gut verfolgen, sie verläuft in folgender Weise: Überall in der Rinde finden sich die schon beschriebenen Degenerationsvorgänge. An manchen Stellen desquamieren einige benachbarte Tubuli besonders stark und erweitern sich dabei wahrscheinlich durch den Druck des vor kurzem erwähnten Sekrets. Die protoplasmatische Wand eines solchen Tubulus wird immer dünner und kommt schließlich auf einer Strecke des Umfangs zum Klaffen, so daß die vorher geschlossene Röhre mit den intertubulären Räumen und durch sie mit anderen auf dieselbe Weise eröffneten Harnkanälchen kommuniziert. Die entstandene unregelmäßige Höhle vergrößert sich nun schnell, indem überall an ihren Grenzen das Parenchym zugrunde geht. Nun erfolgt eine reaktive Bindegewebsentwicklung und sucht eine Schale von Bindegewebe um die zerfallende Wand der Kavität zu bilden. In vielen Fällen gelingt diese Abkapselung erst spät, weil der Schwund des Parenchyms immer wieder über die Zone der reaktiven Wucherung hinausgreift und diese mit zugrunde geht. An Stellen, wo der Vergrößerung der Zysten Einhalt getan ist, zeigt sich dieses Bild: Außen die bindegewebige Wucherung, nach innen daran ein Beleg von absterbenden Parenchymzellen, im Innern der Höhle abgestoßene Zellen und mit Pikrinsäure sich gelb färbendes Sekret. Zuweilen ist die Zyste mit einer ganz gleichmäßigen Lage von durch den Druck des Sekretes stark abgeplatteten Epithelien ausgekleidet.

Es wären jetzt noch die Veränderungen des Nierenbindegewebes zu beschreiben. Dieses Gewebe verträgt sich unter der Einwirkung des Adrenalin.

Im allgemeinen findet eine diffuse, feinverteilte Wucherung der Bindegewebszellen statt. Bei Tieren, welche von Anfang an hohe Dosen vertrugen, oder die kleinere Dosen lange Zeit hindurch erhalten, kommt es auch zu einer herdförmigen Wucherung des Bindegewebes. Die Herde bestehen aus dichtgedrängten Zellen und mäßigem faserigen Bindegewebe. Die größten dieser Gebilde sind keilförmig, ihre Basis vereinigt sich mit der Nierenkapsel, ihr Ende erreichen sie unterhalb der Papille. Eingeschlossen in ihnen sieht man Stücke von Tubulis und Glomeruli, die zum Teil wenig verändert, zum Teil in Obliteration begriffen sind. Manchmal zeigt nur eine konzentrisch schalenförmige Anordnung der Bindegewebszellen, daß hier ein Glomerulus

vorhanden gewesen war. Die oben beschriebenen Bindegewebskeile waren am stärksten entwickelt bei dem hervorragend widerstandsfähigen Tier der Gruppe B, bei dem Exemplar der Gruppe A, welche 0,000065 g Adrenalin pro die erhielt; und bei der Maus mit den Zystennieren.

Es fragt sich, ob die größeren Herde dadurch entstehen, daß Bindegewebe an Stelle absterbenden Parenchyms tritt, oder ob das durch das Adrenalin zur direkten Wucherung angeregte interstitielle Gewebe an manchen Stellen sich in größeren Massen ange sammelt hat und das dort befindliche Parenchym zum Schwinden bringt. Nach meiner Überzeugung gehen beide Prozesse nebeneinander her, aber der zweite überwiegt bedeutend.

Die reaktive Bindegewebswucherung, welche in den oben erwähnten Zystennieren gefunden wurde, ist ein von den oben beschriebenen Dingen verschiedener Vorgang.

Endlich ist noch von den Nierengefäßen zu sagen, daß krankhafte Veränderungen an ihnen nicht beobachtet wurden. Auch die Glomeruli erkranken nicht primär, sie obliterieren in Zonen starker BindegewebSENTwicklung, zeigen aber auch hier eine bedeutende Widerstandsfähigkeit.

#### Z u s a m m e n f a s s u n g.

Längere Zeit mit mittleren Gaben von Adrenalin behandelte Mäuse magern ab und sterben schließlich unter denselben Erscheinungen wie die akut vergifteten Tiere. Manche Mäuse vertragen von Anfang an die sonst tödliche Dosis. Durch Verabreichung mittlerer Gaben kann die Widerstandsfähigkeit gegen hohe Dosen gesteigert werden. Die chronische Vergiftung mit Adrenalin scheint teils entwicklungshemmend, teils direkt tödlich auf die Embryonen zu wirken.

Unter den Erscheinungen der akuten Vergiftung sind bemerkenswert: Lähmung der Hinterbeine und des Schwanzes, Exophthalmus, Verlagerung der Linse. Die verlagerte Linse wird als milchfarbiger Körper sichtbar, eine mikroskopische Untersuchung solcher Augen wäre noch zu machen.

In der Niere chronisch vergifteter Mäuse zeigt das Parenchym degenerative Veränderungen, daran kann sich Zystenbildung anschließen. Das Bindegewebe vermehrt sich diffus und bei intensiv behandelten Tieren auch herdförmig. Diese Herde sind kompakt

und keilförmig von Gestalt, ihre Basis sitzt lateral, sie erstrecken sich gegen die Papille zu.

Die vorhandene Literatur bezieht sich fast ausschließlich auf das Kaninchen und dessen Gefäßsystem, ich glaube mich mit dem Hinweis auf Thévenots Schrift „Atherome aortique expérimental“ begnügen zu können. Daselbst findet sich ein reichhaltiges Verzeichnis der einschlägigen Arbeiten mit anschließendem Referat.

Eine der frühesten und grundlegenden Arbeiten ist bekanntlich die von Erb, dort ist auch die Lähmung der Hinterbeine beim adrenalinvergifteten Kaninchen schon erwähnt.

Die meiner Arbeit zugrunde liegenden Untersuchungen wurden im Laboratorium der med. Poliklinik zu Heidelberg ausgeführt.

## X.

### Über psammomähnliche Bildungen in der Wand einer Meningocele.

(Aus dem Pathologischen Institute zu Bonn.)

Von

Dr. P. Prüm,

I. Assistenten am Institut.

(Mit zwei Abbildungen im Text.)

Man findet in der Dura mater älterer Leute häufig kompakte Züge epithelähnlicher Zellen zwischen den derben Bindegewebsfasern.

M. B., Schmidt<sup>1)</sup> hat nachgewiesen, daß die Zellmassen von der Endotheldecke der Arachnoidea stammen. Entweder wächst dieses Endothel selbstständig direkt zwischen die Fasern der Dura mater; oder es stammt von der Bekleidung der Pacchioni-schen Granulationen; jedenfalls ist es also arachnoidealen Ursprungs.

Aus diesen Endothelen der Arachnoidea leitet M. B. Schmidt die Sarkome und Psammome der Dura mater ab; er faßt auf Grund seiner Untersuchungen diese Tumoren mehr als hyperplastische Bildungen auf.

<sup>1)</sup> Martin B. Schmidt, Über die Pacchioni-schen Granulationen und ihr Verhältnis zu den Sarkomen und Psammomen der Dura mater. Dieses Archiv, Bd. 170, S. 429, 1902.