

klin. Vortr., neue Folge, 1895, Nr. 129. — 24. Senator u. Müller, Untersuchungen an zwei hungernden Menschen. Virch. Arch. Bd. 131. Suppl. — 25. Socin, In welcher Form wird das Eisen resorbiert? Ztschr. f. physiol. Chemie Bd. 15, 1891. — 26. Verhandlungen auf dem 22. Kongr. f. inn. Med., Wiesbaden 1905, Über Röntgentherapie. — 27. Voit, Fr., Über Resorption und Ausscheidung des Eisens im Darm. Habilitationsschrift. München 1893. — 28. Zaleski, Zur Frage über die Ausscheidung des Eisens aus dem Tierkörper. Arch. f. exper. Path. u. Pharm. Bd. 23, 1887. — 29. Zickgraf, Über eine neue Methode zur Bestimmung des Eisens im Harn. Ztschr. f. analyt. Chem. Bd. 41, 1902.

VIII.

Der Einfluß der Blutdruckerniedrigung auf die Nebennieren.

Experimentelle Untersuchungen des chromaffinen Systems.

(Aus dem Pathologisch-anatomischen u. pharmak. Institute der Universität Lemberg.)

Von

Dozent Dr. W. Nowicki.

(Hierzu 2 Textfiguren.)

Bei gewissen Krankheitszuständen, die sich durch Störungen des Blutdruckes äußern, stoßen wir auf Veränderungen in den Nebennieren. Diese Veränderungen betreffen in erster Linie ihre medulläre Substanz bzw. die feochromen Zellen. Der Ausdruck dieser Veränderungen ist der Unterschied im Verhalten der chromaffinen Substanz, deren Stand auf die Ausscheidungstätigkeit der Nebennieren hinweist, d. h. auf die Ausscheidung der spezifischen Substanz, des Adrenalin.

Wir wissen, daß in Fällen, wo der Blutdruck längere Zeit erhöht ist, wir bei gewissen Krankheiten Zeichen von verstärkter Tätigkeit der Nebennieren feststellen können. Zum Beispiel die Veränderungen, die bei chronischen Nierenentzündungen in den Nebennieren gefunden werden, weisen auf ihre gesteigerte Tätigkeit hin, die sich unter anderem durch eine größere Menge von Adrenalin im Blute kundgibt, und in der medullären Substanz außer andern Veränderungen, durch Hyperchromaffinose.

Anderseits wieder in Fällen, wo der Blutdruck längere Zeit hindurch erniedrigt war, können wir außer anderen Veränderungen solche im Verhalten der chromaffinen Substanz feststellen, die jedoch in ihrer Abnahme oder geradezu in ihrem Verschwinden sich äußern. Das klassische Beispiel dafür ist die Addison'sche Krankheit, für die hauptsächlich die Asthenie und die sie begleitende Blutdruckerniedrigung charakteristisch sind. In dieser Krankheit kommt es zum Verschwinden der chromaffinen Substanz, wie es zuerst Wiesel konstatierte. Dieses Fehlen bzw. diese bedeutende Abnahme fand auch ich in 3 Fällen der Addison'schen Krankheit.

Sowohl in den Fällen, wo der Blutdruck längere Zeit erhöht wie auch erniedrigt war, mußte man die Veränderungen in den Nebennieren bzw. in den chromaffinen

Zellen als das Primäre ansehen, den entsprechenden Stand des Blutdruckes als die sich daraus ergebende Folge. Bei chronischen Nierenentzündungen ist also, wie ich auf Grund früher durchgeführter Untersuchungen behauptete¹⁾, jene vermehrte Tätigkeit der Nebennieren die Folge von Ansammlung toxischer Substanzen im Blute, die erregend auf die Nebennieren wirken. Bei der Addisonischen Krankheit dagegen ist jene geschwächte Tätigkeit des besprochenen Organs die Folge seiner Erkrankung, seiner anatomischen Veränderungen.

Es entsteht nunmehr die Frage, wie sich die Nebennieren bzw. ihr chromaffines Gewebe in den Fällen verhält, in denen zwar keine anatomischen Veränderungen in ihnen vorhanden sind, es dagegen aus gewissen anderen Ursachen zu einer bedeutenderen, längere Zeit hindurch anhaltenden Blutdruckerniedrigung kommt. In diesem Falle müßte man in den Nebennieren einen Zustand annehmen, der ihrer gesteigerten Tätigkeit entspräche, d. h. der Tendenz, den bedeutend erniedrigten Blutdruck wieder zu steigern; das ist nämlich eine der Eigenschaften dieses Organes.

Die Antwort auf diese Frage wird insofern interessant sein, weil sie uns belehren kann, inwiefern die Blutdruckerniedrigung, die sogar zum Tode führen kann, auf das Verhalten der Nebennieren, vor allem auf ihr chromaffines Gewebe einwirkt. Theoretisch genommen müßte der Zustand einer längere Zeit hindurch dauernden Blutdruckerniedrigung ein Erschöpfen der chromaffinen Substanz zur Folge haben. Praktisch müßten wir dieses Sich-erschöpfen z. B. in Fällen länger andauernder Blutdruckerniedrigung, bei kachektischen Individuen, bei Verblutungen oder bei Individuen mit gewissen Erkrankungen des zentralen Nervensystems wahrnehmen.

Die Antwort auf die erwähnte Frage können wir auf Grund von Experimenten erhalten. Zu diesem Zwecke habe ich eine Reihe entsprechender Versuche durchgeführt.

Die Untersuchungen habe ich an Hunden auf folgende Weise vorgenommen: Grundsätzlich rief ich die Blutdruckerniedrigung durch intravenöse Injektionen wässriger Lösungen von Vasodilatin in der Form des Peptons Witte und das in verschiedenen Konzentrationen hervor. Die Karotis des Hundes brachte ich in Verbindung mit dem Kimografion, um den Blutdruck beobachten zu können. Nachdem ich darauf die Blutdruckhöhe festgestellt hatte, injizierte ich in die Vena saphena magna Pepton, wobei ich genau die Zeit der Injektion bestimmte. Mit Ausnahme der ersten zwei Versuche, wo ich mehrmals Pepton einspritzte (6- und 4 mal), injizierte ich in den übrigen nur ein einziges Mal. Die Lösungen des dazu verwendeten Peptons waren 5, 10 und 20%, die kleinste auf einmal injizierte Menge der 5%-Lösung betrug 9,5 ccm, die größte 40 ccm 10% Peptons. In den ersten zwei Versuchen mußte man die Injektion mehrmals wiederholen, da bei der ersten, verhältnismäßig kleinen Dosis die Blutdruckerniedrigung verhältnismäßig gering war. Die folgenden Dosis mußte man größer nehmen und wiederholen, da beim Tier eine teilweise Immunität gegen das ihm injizierte Pepton auftrat. Um also öftere Injektionen zu vermeiden, führte man in den folgenden Versuchen eine verhältnismäßig große Menge (40 ccm 10%) Peptons ein und darauf erhielt man, wie die angeführten Tabellen zeigen, eine sehr bedeutende Blutdruckerniedrigung, die sogar nach einer gewissen Zeit tödlich wirkte.

Die 8 Versuche, die ich durchgeführt habe, lassen sich in drei Gruppen teilen.

¹⁾ Untersuchungen über die chromaffine Substanz der Nebennieren von Tieren und Menschen bei Nierenkrankheiten. Virch. Arch. Bd. 202, 1910.

In der ersten Gruppe, nach Eintritt einer gewissen Blutdruckerniedrigung, öffnete ich dem Hund, der im Depressionszustand (als die weitere Folge der Gehirnanämie, die durch die bedeutende Blutdruckerniedrigung hervorgerufen war) sich befand, die Bauchhöhle, darauf schnitt ich die Nebennieren und andere Organe zum Zwecke genauer Untersuchung heraus. Das Blutserum untersuchte ich mittels Ehrmannscher Reaktion.

In der zweiten Gruppe der Versuche wartete ich, bis das Tier nach einer gewissen Zeit bei bedeutender Blutdruckerniedrigung von selbst zugrunde ging; darauf verfuhr ich wie oben.

In der dritten Gruppe endlich öffnete ich dem Tier, das in der mittels Chloralhydrat hervorgerufenen Narkose sich befand, die Bauchhöhle, durchschnitt beiderseits die Splanchnici, darauf schloß ich mit Peanen die Bauchhöhle und nahm die Injektion des Peptons vor. Einen auf diese Weise behandelten Hund tötete ich bei niederem Blutdruck und schnitt ihm die Nebennieren heraus. Den zweiten dagegen hielt ich so lange, bis er ebenfalls bei bedeutend erniedrigtem Blutdruck von selbst zugrunde ging. Dem dritten Hund dieser Gruppe schnitt man vor der Injektion des Peptons nur einerseits den Splanchnikus durch.

Die Nebennieren aller Hunde, die zu diesen Versuchen verwendet wurden, beschrieb, wog und maß ich, dann zerschnitt ich sie in kleine Stücke, die in 5% Formalin und in Müller'scher Flüssigkeit fixiert wurden, auf die Art, wie ich es in meinen früheren Abhandlungen angegeben habe. Die Stücke wurden darauf in Paraffin eingebettet, die Schnitte mit Hämatoxylin von Gage gefärbt. Histologisch habe ich außerdem auch andere Organe untersucht.

I. Gruppe.

1. Versuch. Weiße Hündin, Gewicht 7500 g. In die Vena saphena injizierte man $9\frac{1}{2}$ ccm 5% Pepton Witte. Die erste Einspritzung wurde vorgenommen um 5 Uhr 15 M.

Zeit	Art des Versuches	Blutdruck in mm Hg		
		höchster	niedrigst.	mittlerer
5 h 14' 30"		172,0	133,0	152,5
5 h 14' 40"		177,0	134,0	155,5
5 h 14' 50"		164,0	130,0	147,0
5 h 15' 00"	Injektion von $9\frac{1}{2}$ ccm 5% Peptons	166,0	128,0	147,0
5 h 15' 30"		136,0	26,0	81,0
5 h 16' 00"		101,0	35,0	68,0
5 h 19' 00"		44,0	26,0	35,0
5 h 29' 40"		96,0	70,0	83,0
5 h 29' 50"	Injektion von 11 ccm 5% Peptons	100,0	77,0	88,5
5 h 33' 00"		96,0	75,0	85,5
5 h 34' 40"		112,0	103,0	107,5
5 h 35' 00"	Injektion von 15 ccm 5% Peptons	125,0	106,0	115,5
5 h 35' 10"		118,0	82,0	100,0
5 h 35' 20"		100,0	74,0	87,0
5 h 50' 00"	Injektion von 20 ccm 5% Peptons	164,0	123,0	143,5
5 h 50' 20"		140,0	127,0	133,5
6 h 9' 50"		168,0	125,0	146,5
6 h 10' 00"	Injektion von 18 ccm 10% Peptons	182,0	132,0	157,0
6 h 11' 00"		76,0	56,0	66,0
6 h 14' 50"		142,0	133,0	132,5
6 h 15' 00"	Injektion von 20 ccm 10% Peptons	150,0	111,0	130,5
6 h 17' 00"		80,0	64,0	72,0
Der Hund wurde getötet.				

Nach der ersten Injektion wurde das Tier sofort unruhig, gab Urin ab und zeigte eine vermehrte Speichelsekretion als direkte Folge der Gehirnanämie. Der Blutdruck, wie wir sehen, fiel rasch, nachdem der mittlere Stand von 33 mm Hg erreicht wurde; dann begann er zu steigen. $\frac{1}{4}$ Stunde darauf injiziert man wieder eine etwas größere Dosis, worauf wieder eine Blutdruckerniedrigung bis zur mittleren von 85,5 mm Hg eintrat. Die vier nächsten Injektionen riefen zwar wieder Erniedrigungen hervor, jedoch keine von ihnen kam der ersten gleich, obwohl man bedeutend größere Mengen Peptons injizierte (Immunität). Im ganzen also injizierte man 55,5 ccm 5% und 38 ccm 10% Pepton, und zwar im Verlaufe einer Stunde. Als nach dieser Zeit der höchste Stand des Blutdruckes 80, der niedrigste 74 mm Hg betrug, öffnete man rasch die Bauchhöhle und schnitt die Nebennieren heraus.

Die Sektion ergab das Vorhandensein dunklen, flüssigen Blutes. Alle Organe der Brust- und Bauchhöhle hyperämisch und stark blutend. Die Nebennieren sind groß und gelb; die rechte: Gewicht 0,556 g, Größe: $2,2 \times 1,1 \times 0,4$ cm, die Rinde 0,1 mm breit, die medulläre Substanz 0,25 cm. Die linke: Gewicht 0,50 g, Größe: $2,1 \times 1,0 \times 0,5$ cm, die Rinde 0,15 cm breit, die medulläre Substanz 0,2 cm. Die Rinde ist hellgelb und zeichnet sich scharf von der dunkelroten medullären Substanz ab. Das Blutserum gab keine Ehrmannsche Reaktion.

Mikroskopische Untersuchung der Nebennieren: Glomerusa breit; die Zellen der Rinde etwas aufgeschwemmt. Die medulläre Substanz erweitert sowie ihre Gefäßräume, die kleineren Gefäße mit Blut überfüllt. Chromaffine Substanz in großer Menge und intensiv braun.

2. Versuch. Schwarze Hündin, Gewicht 5500 g. In die Vene injizierte man 5%, 10% und 20% Pepton. Mit den Injektionen begann man um 4 Uhr 50 Min.

Zeit	Art des Versuches	Blutdruck in mm Hg		
		höchster	niedrigst.	mittlerer
4 h 49' 30"		160,0	132,0	146,0
4 h 49' 50"		162,0	134,0	148,0
4 h 50' 00"	Injektion von 2,25 ccm 5% Peptons	156,0	132,0	144,0
4 h 50' 40"		54,0	30,0	42,0
4 h 53' 10"		56,0	52,0	54,0
4 h 55' 40"		104,0	96,0	100,0
5 h 19' 50"		142,0	128,0	135,0
5 h 20' 00"	Injektion von 20 ccm 10% Peptons	154,0	114,0	134,0
5 h 20' 40"		54,0	32,0	43,0
5 h 25' 00"		112,0	100,0	106,0
5 h 49' 50"		154,0	130,0	142,0
5 h 50' 00"	Injektion von 25 ccm 20% Peptons	152,0	102,0	127,0
5 h 50' 50"		82,0	66,0	74,0
5 h 55' 50"		130,0	120,0	125,0
6 h 09' 50"		134,0	106,0	120,0
6 h 10' 00"	Injektion von 20 ccm 20% Peptons	136,0	108,0	122,0
6 h 12' 30"		72,0	56,0	64,0
6 h 15' 00"		96,0	78,0	87,0
Der Hund wurde getötet.				

Nach der ersten Injektion eine plötzliche Blutdruckerniedrigung (bis zu 42 mm Hg). Der Hund ist etwas unruhig, bald jedoch hebt sich der Druck, ohne die Höhe vor der Injektion zu erreichen. Eine halbe Stunde darauf die folgende Einspritzung, worauf dieselbe Druckerniedrigung wie früher (43 mm Hg). Bald steigt stufenweise der Druck, und zwar so, daß nach 5 Minuten

der mittlere 106 mm Hg beträgt. Nach einer halben Stunde die dritte Injektion, darauf nicht mehr die Druckerniedrigung, wie nach den vorhergehenden (74 mm Hg), und wieder eine stufenweise Steigerung bis zu 125 mm Hg. Nach der vierten Injektion fällt der Druck bis 87 mm Hg. Während dessen Dauer öffnete man die Bauchhöhle des Tieres und schnitt die Nebenniere heraus. Darauf nahm man die Sektion vor. Auch bei diesem zweiten Versuch trat eine teilweise Immunität gegen die Wirkung des Peptons beim Tiere ein. Im ganzen injizierte man 32,25 ccm 5%, 15 ccm 10% und 20 ccm 20% Peptons. Der Versuch dauerte 1 Stunde 25 Minuten.

Die Sektion ergab dasselbe Bild wie beim ersten Hunde.

Nebennieren: groß, gelb. Die rechte: Gewicht 0,397 g, Größe: $2,1 \times 0,8 \times 0,4$ cm, die Rinde 0,15 cm, die medulläre Substanz 0,1 cm; die linke: Gewicht 0,396 g, Größe: $2,3 \times 0,9 \times 0,4$ cm, Rinde 0,15 cm, medulläre Substanz 0,1 cm. Die Rinde hellgelb, die medulläre Substanz dunkelrot, hyperämisch.

Mikroskopische Untersuchung: In der Rinde an vielen Stellen Hyperämie. Medulläre Substanz schmäler als beim ersten Hunde, ihre Gefäße erweitert, in den kleineren Gefäßen viel Blut. Eine große Menge intensiv brauner, chromaffiner Substanz, gleichmäßig in der ganzen medullären Substanz verteilt, in der rechten Nebenniere etwas lichter als in der linken.

3. Versuch. Schwarzer Pudel, Gewicht 7000 g. In die Vene injizierte man auf einmal 40 ccm 5% Peptons um 5 Uhr.

Zeit	Art des Versuches	Blutdruck in mm Hg.		
		höchster	niedrigst.	mittlerer
4 h 59' 50"		160,0	124,0	142,0
5 h 06' 30"	Injektion von 40 ccm 5% Peptons	98,0	22,0	60,0
5 h 00' 40"		92,0	17,0	54,5
5 h 00' 50"		88,0	25,0	56,5
5 h 1' 00"		90,0	24,0	57,0
5 h 2' 00"		64,0	28,0	46,0
5 h 3' 00"		47,0	32,0	39,5
5 h 4' 00"		42,0	30,0	36,0
5 h 9' 00"		50,0	42,0	46,0
5 h 14' 00"		60,0	49,0	54,0
5 h 24' 00"		74,0	65,0	69,5
5 h 34' 00"		87,0	72,0	79,5
5 h 44' 00"		94,0	83,0	88,5
Der Hund wurde getötet.				

Nach der Injektion folgte also eine Blutdruckerniedrigung, die nach $4\frac{1}{2}$ Minuten den niedrigsten Punkt erreichte (mittlere Höhe 36 mm Hg), darauf begann der Blutdruck langsam zu steigen, so daß nach $\frac{3}{4}$ Stunden er 88,5 mm Hg betrug. Während dieser Druckhöhe öffnete man dem Tiere die Bauchhöhle und schnitt die Nebennieren heraus. Die ganze Zeitdauer der Blutdruckerniedrigung betrug 44 Minuten.

Die Sektion ergab dasselbe Bild wie bei den früheren Hunden. Das Blutserum gab keine Ehrmannsche Reaktion. Die Nebennieren hellgelb an der Oberfläche; die rechte: Gewicht 0,4215 g; Größe $2,2 \times 0,9 \times 0,4$ cm; die linke: Gewicht 0,469 g, Größe $2,1 \times 0,8 \times 0,4$ cm; die Rinde beider 0,15 cm, die dunkelrote medulläre Substanz 0,1 cm.

Mikroskopische Untersuchung: Die Rinde weist keine sichtbaren Veränderungen auf, die medulläre Substanz erweitert, wie auch ihre Gefäße, die lichtbraune, chromaffine Substanz in der ganzen Marksubstanz verteilt.

Nach der Injektion des Peptons erhielten wir also bei den Hunden dieser Gruppe eine ziemlich bedeutende Blutdruckerniedrigung, die jedoch im Maße später vorgenommener Injektionen einigen Schwankungen unterlegen war. Die größte Druckerniedrigung erhielt man beim ersten Hunde (mittlere Höhe 35 mm Hg), die jedoch nicht lange anhielt. In jedem Falle war der Blutdruck während des Herausschneidens der Nebennieren ungefähr um die Hälfte niedriger als vor der Injektion. Trotz der ursprünglich einstündigen Dauer der Blutdruckerniedrigung (im 2. Versuch 1 Stunde 25 Minuten) finden wir nicht nur kein Vermindern oder Erschöpfen der feochromen Zellen, sondern im Gegenteil, wir sehen in der medullären Substanz der Nebennieren eine größere Ansammlung der chromaffinen Substanz, was sich durch die intensiv braune Färbung und durch die bedeutende Erweiterung der medullären Substanz beider Nebennieren kundgibt. Dieses Ergebnis führte auf den Gedanken, ob nicht etwa jene Abnahme oder Erschöpfung in den Nebennieren der Hunde zu finden sei, die von selbst bei bedeutender Blutdruckerniedrigung zugrunde gingen. Zu diesem Zwecke führte ich folgende zwei Versuche durch.

II. G r u p p e.

4. Versuch. Weißer Hund, Gewicht 10 000 g. In die Vene injizierte man 50 ccm 10% Peptons um 5 Uhr 16 Min.

Zeit	Art des Versuches	Blutdruck in mm Hg.		
		höchster	niedrigst.	mittlerer
5 h 15' 50"		206,0	94,0	150,0
5 h 16' 00"	Injektion von 50 ccm 10% Peptons	206,0	96,0	151,0
5 h 16' 40"		176,0	52,0	114,0
5 h 17' 00"		108,0	32,0	70,0
5 h 17' 20"		104,0	22,0	63,0
5 h 18' 20"		36,0	22,0	29,0
5 h 31' 40"		44,0	14,0	29,0
5 h 35' 00"		26,0	6,0	16,0
5 h 36' 40"		8,0	4,0	6,0
5 h 40' 00"	Tod.			

Nach der Injektion ist der Hund unruhig, beinahe nach 2 Minuten erblickt er. Von Zeit zu Zeit leichte Zuckungen. Gleich nach der Injektion erfolgte eine Druckerniedrigung, die anfangs unbedeutend, bald bedeutend fiel und sich längere Zeit hindurch auf der mittleren Höhe von 29 mm Hg hielt. Ungefähr 20 Minuten nach der Injektion begann der Blutdruck noch mehr zu fallen, sich stufenweise an Null nähern, und das ungefähr in der Zeit von 4 Minuten. Die Kurve wies keine bedeutenderen Schwankungen auf. Der Hund ist ruhig, die Pupillen reagieren nicht, der Atem ist oberflächlich, es folgt der Tod (24 Minuten nach der Injektion).

Die Sektion ergab dasselbe Bild wie bei den früheren Hunden. Das Blutserum gab keine Ehrmannsche Reaktion.

Die Nebennieren. Die rechte: Gewicht 0,629 g, Größe $1,5 \times 2,2 \times 0,5$ cm; die Rinde 0,1 cm, die medulläre Substanz 0,25 cm; die linke: Gewicht 654 g, Größe $2,3 \times 1,9 \times 0,4$ cm, die Rinde 0,1 em, die medulläre Substanz 0,2 cm (Textfig. 1).

M i k r o s k o p i s c h e U n t e r s u c h u n g . Glomerulosa der Rinde breit, ragt stellenweise in die Marks substanz hinein. Retikuläre Schicht, hauptsächlich an der medullären Substanz, ungleichmäßig stark hyperämisch. Die Marks substanz sehr bedeutend erweitert, wie auch alle Gefäße, sie sieht wie durchlöchert aus. Viel intensiv braune, chromaffine Substanz, hauptsächlich die feochromen Zellen rings um die Gefäße stark braun.

5. V e r s u c h . Junge schwarze Hündin, Gewicht 8000 g. Vor der Injektion nahm man sogleich künstliche Atmung vor. Um 6 Uhr 27 Min. injizierte man in die Vene 40 ccm 10% Peptons.

Zeit	Art des Versuches	Blutdruck in mm Hg		
		höchster	niedrigst.	mittlerer
6 h 26' 50"		148,0	120,0	136,0
6 h 27' 00"	Injektion von 40 ccm 10% Peptons	166,0	128,0	147,0
6 h 27' 10"		164,0	112,0	138,0
6 h 28' 00"		60,0	26,0	43,0
6 h 30' 30"		32,0	22,0	27,0
6 h 35' 30"		24,0	12,0	18,0
6 h 48' 30"		18,0	10,0	14,0
6 h 54' 30"		26,0	4,0	15,0
7 h 00' 00"		18,0	4,0	11,0
7 h 2' 00"		8,0	4,0	6,0
7 h 3' 00"	Tod.			

Nach der Injektion ist das Tier ruhig. Gleich darauf fällt der Blutdruck plötzlich, nach $3\frac{1}{2}$ Minuten erreicht er den Stand von 27 mm Hg. Von da an fällt er beständig, doch langsam und erhält sich längere Zeit zwischen 18 und 14 mm Hg. Eine Minute vor dem Tode betrug der Blutdruck 6 mm Hg. Während der Zeit von der Injektion bis zum Tode (36 Minuten) bemerkte man weder größere Schwankungen auf der Kurve noch Unruhe beim Hunde.

S e k t i o n . Dasselbe Ergebnis wie bei den früheren Hunden. Das Blut serum gab keine E h r m a n n s c h e Reaktion. Nebennieren: Die rechte: Gewicht 0,417 g, Größe $2,3 \times 0,9 \times 0,3$ cm, die Rinde 0,1 cm, die medulläre Substanz 0,05 cm; die linke: Gewicht 0,456 g, Größe $2,1 \times 0,8 \times 0,4$ cm, die Rinde 0,1 cm, medulläre Substanz 0,15 cm.

M i k r o s k o p i s c h e U n t e r s u c h u n g . Glomerulosa der Rinde sehr breit. Medulläre Substanz erweitert, mit erweiterten und stark hyperämischen Gefäßen. Viel ch r o m - a f f i n e S u b s t a n z , jedoch nicht so dunkelbraun wie beim vorhergehenden Hund 4. Dunkler erscheinen die rings um die Gefäße angesammelten Zellen.

Den Hunden dieser Gruppe injizierte man also von Anfang an eine sehr große Dosis 10% Peptons, und zwar dem einen 40 ccm, dem andern 50 ccm. Beim ersten erfolgte eine plötzliche Blutdruckerniedrigung, beim zweiten trat sie nach einer Minute um die Hälfte ein, darauf schritt sie langsam, aber beständig vor, bis ungefähr $\frac{1}{2}$ Stunde nach der Injektion das Tier zugrunde ging. Die Ergebnisse der Sektionen unterschieden sich von denen der früheren Gruppe nicht. Auch in den Nebennieren konstatierte man keine Erschöpfung bzw. Verminderung, sondern im Gegenteil eine bedeutende Ansammlung der chromaffinen Substanz und Erweiterung der Marks substanz sowie ihrer Gefäße.

Auf Grund der angeführten 5 Versuche sehen wir also, daß sogar bedeutende und längere Zeit andauernde Blutdruckerniedrigung nicht nur keine Erschöpfung

bzw. Verminderung der chromaffinen Substanz hervorrief, sondern im Gegenteil ein stärkeres Ansammeln dieser Substanz zur Folge hatte. Auch das Fehlen einer größeren Menge von Adrenalin im Blute, was das negative Ergebnis der Ehrmannschen Reaktion beweist, spricht dafür, daß wir es hier mit keiner energischeren Ausscheidung des spezifischen Sekrets der Nebennieren zu tun haben.

Wie soll man sich also die festgestellte Tatsache jener Hyperchromaffinose bei so langdauernder und bedeutender Blutdruckerniedrigung erklären, und das sowohl bei Hunden, bei denen der Blutdruck nach längerer Erniedrigung wieder

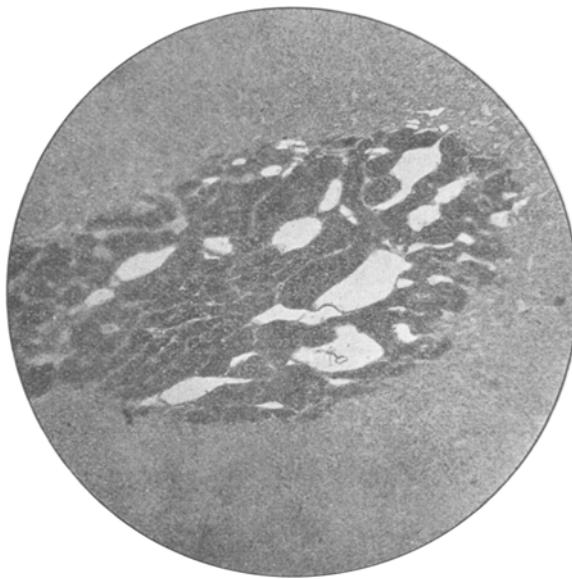


Fig. 1. Versuch IV. Die Nebenniere (Marksubstanz des Hundes, der 24 Minuten nach der Injektion der Peptons zu Grunde ging. Die Marksubstanz u. ihre Gefäße erweitert und viel dunkelbrauner chromaffiner Substanz. (Mikrophotogr.)

zu steigen begann, als auch bei solchen, die während großer Druckerniedrigung von selbst zugrunde gingen?

Diese Tatsache muß man, meiner Ansicht nach, durch die ungehörige Ausspülung der chromaffinen Substanz bzw. des Adrenalins infolge der bedeutenden Blutdruckerniedrigung und Verlangsamung des Blutstromes erklären. Die Blutdruckerniedrigung unter Einfluß des Peptons bzw. des in dem enthaltenen Vaso-dilatins von Popiel'ski ist, wie Hamburger und Popiel'ski¹⁾ bemerken, die Folge der Lähmung der vasomotorischen Nerven. Als Ausdruck dafür

¹⁾ Über die physiologischen und chemischen Eigenschaften des Peptons Witte. Archiv f. die ges. Physiologie. T. 126. 1909.

konstatierten wir die Erweiterung und starke Ausfüllung der Bauchhöhlengefäße mit flüssigem Blute, wie auch der Marksubstanzgefäß der Nebennieren, was sich unter dem Mikroskop erkennen läßt. Die so deutlich in den mikroskopischen Präparaten hervortretende Erweiterung der Marksubstanzgefäß muß man auf die erwähnte Wirkung des Peptons auf die Gefäße zurückführen.

Dafür, daß hier jenes Ansammeln der chromaffinen Substanz mit der Erweiterung und mangelhaften Ausspülung der Gefäße in Zusammenhang gebracht werden muß, anderseits unabhängig von den Splanchnici ist, sprechen die drei folgenden Versuche, die auf eine ähnliche Weise wie die früheren durchgeführt wurden, nur mit dem Unterschiede, daß vor der Injektion beiderseits die Splanchnici durchgeschnitten wurden.

III. Gruppe.

6. Versuch. Gelbe Hündin, Gewicht 10 700 g. In die Vene injizierte man 20 ccm 10% Chloralhydrat zum Zwecke der Narkose. Während der Injektion erfolgte eine zeitweilige Aussetzung des Pulses und des Atems. Darauf öffnete man die Bauchhöhle und durchschneidet die beiden Splanchnici dicht an den Nebennieren. Nach dem Durchschneiden des ersten Nervs erfolgte eine zeitweilige, unbedeutende, des zweiten eine bedeutende, aber ebenfalls nur kurze Zeit dauernde Blutdruckerniedrigung. Um 6 Uhr 53 Min. injizierte man in die Vena femoralis 40 ccm 10% Peptons.

Zeit	Art des Versuches	Blutdruck in mm Hg		
		höchster	niedrigster	mittlerer
6 h 19' 30"		178,0	96,0	137,0
6 h 20' 00"	Injektion von 20 ccm 10% Chloralhydrats.	100,0	88,0	94,0
6 h 22' 00"		92,0	66,0	79,0
6 h 55' 00"	Durchschneiden des 2. Splanchnicus	52,0	40,0	46,0
6 h 56' 50"		116,0	104,0	110,0
6 h 57' 00"		128,0	96,0	112,0
6 h 57' 10"	Injektion von 40 ccm 10% Peptons	108,0	36,0	72,0
7 h 00' 00"		26,0	16,0	21,0
7 h 10' 10"		36,0	28,0	32,0
7 h 30' 00"		72,0	36,0	54,0
7 h 50' 00"		82,0	36,0	59,0
7 h 56' 00"		86,0	36,0	61,0
Der Hund wird getötet.				

Auf der Tabelle sehen wir, daß nach der Injektion des Chloralhydrates eine unbedeutende Blutdruckerniedrigung eintrat, die sich jedoch bald ausglich. Ebenfalls nach dem Durchschneiden der Splanchnici war die Erniedrigung nur gering. Nach der Injektion des Peptons erreichte der Blutdruck den niedrigsten Stand (mittlerer 21 mm Hg), nach einigen Minuten begann er wieder, sich stufenweise zu heben, bis zur mittleren Höhe von 61 mm Hg. Die Blutdruckerniedrigung hielt nicht ganz eine Stunde an. Den Hund tötete man durch das rasche Öffnen der Bauchhöhle bei der Exstirpation der Nebennieren.

Die Sektion wies außer der Hyperämie der Organe keine Veränderungen auf. Das Blutserum gab keine Ehrmannsche Reaktion.

Die Nebennieren. Die rechte: Gewicht 0,898 g, Größe $2,6 \times 1,1 \times 0,5$ cm; die linke: Gewicht 0,608 g, Größe $2,4 \times 1 \times 0,4$ cm. In beiden Nebennieren betrug die Rinde über 1 mm, die Marksubstanz 0,2 mm.

Mikroskopische Untersuchung: In der Rinde bedeutende Hyperämie, an einer Stelle sogar Bluterguß. Die Marksubstanz erweitert, wie auch ihre Gefäße. Viel intensiv dunkle, chromaffine Substanz.

7. Versuch. Schwarze Hündin, Gewicht 11 500 g. Am Anfang nahm man nach dem Durchschneiden der Luftröhre künstliches Atmen vor. Darauf injizierte man in die Vene 20 ccm 10% Chloralhydrats. Nach der ersten Dosis injizierte man einige Minuten später wieder 7 ccm Chloralhydrats derselben Lösung. Um 6 Uhr 39 Min. injizierte man 50 ccm 10% Peptons. Nach der Injektion des Chloralhydrats fiel der Druck um einiges, eine größere Erniedrigung jedoch trat nach dem Durchschneiden der Splanchnici ein. Während der Injektion des Peptons stieg der Blutdruck wieder, um jedoch in der Folge von neuem zu fallen und sich auf der Grenze zwischen 27 und 23 mm Hg zu erhalten. Das Tier ging um 7 Uhr 10 Min. zugrunde, das ist eine halbe Stunde nach der Injektion des Peptons. Die Sektion ergab dasselbe Bild wie bei den früheren Hunden. Das Blutserum gab keine Ehrmannsche Reaktion.

Zeit	Art des Versuches	Blutdruck in mm Hg		
		höchster	niedrigst.	mittlerer
5 h 57' 50"	Injektion von 20 ccm 10% Chloralhydrats	176,0	188,0	157,0
5 h 58' 00"		124,0	116,0	120,0
6 h 35' 00"	Durchschneiden der Splanchnici	86,0	78,0	82,0
6 h 38' 50"		88,0	86,0	87,0
6 h 39' 00"	Injektion von 50 ccm 10% Peptons	102,0	82,0	92,0
6 h 40' 00"		50,0	28,0	39,0
6 h 46' 00"		34,0	20,0	27,0
7 h 00' 00"		26,0	20,0	23,0
7 h 07' 00"		18,0	16,0	17,0
7 h 10' 00"	Tod.			

Nebennieren: Die rechte: Gewicht 0,695 g, Größe $2,2 \times 1,0 \times 0,5$ cm; die linke: Gewicht 0,668 g, Größe $2,3 \times 0,8 \times 0,4$ cm, die Rinde 0,1 cm, die medulläre Substanz 0,2 cm. Nebennieren groß, ihre Oberfläche hellgelb. Die medulläre Substanz breit, intensiv dunkelbraun.

Mikroskopische Untersuchungen. Die Rinde an der Grenze mit der Marksustanz hat bedeutend erweiterte und hyperämische Gefäße. Die medulläre Substanz bedeutend erweitert, wie auch ihre Gefäße. Die dunkelbraune, chromaffine Substanz in großer Menge in der ganzen Marksustanz verteilt.

Beide Hunde dieser Gruppe, sowohl der getötete als auch der, der bei bedeutender Blutdruckerniedrigung von selbst zugrunde ging, weisen eine bedeutend größere Erweiterung der Gefäße in den Nebennieren als die früheren auf, was auf das Durchschneiden der Splanchnici zurückzuführen ist. Auch die Hyperchromaffinose ist hier bedeutender, da die Ausspülungsverhältnisse noch ungünstiger waren. Um sich zu überzeugen, in welchem Maße das Durchschneiden des Splanchnikus bei allgemeiner Blutdruckerniedrigung auf das Verhalten der chromaffinen Substanz der Nebennieren einwirkt, führte ich den Versuch 8 aus, der im Hervorrufen der Blutdruckerniedrigung, dem darauf folgenden Durchschneiden des einen Splanchnikus und zuletzt in der vergleichenden Unter-

suchung der Nebenniere mit dem durchschnittenen und der Nebenniere mit dem erhaltenen Splanchnikus bestand.

8. Versuch. Schwarzer Hund, Gewicht 10500 g. Zum Zwecke der Narkose injizierte man in die Vene 20 ccm Chloralhydrat. Der Hund ist ziemlich lange unruhig; der Blutdruck nach der Injektion fiel um einiges, wie es übrigens immer geschieht, dann stieg er wieder. Während der Narkose öffnete man die Bauchhöhle, fand mit einiger Schwierigkeit den Splanchnikus und schnitt ihn durch. 3 Minuten später injizierte man in die Vene 20 ccm 10% Peptons, 26 Minuten darauf injizierte man zum zweiten Male dieselbe Dosis Peptons, um eine möglichst langdauernde Blutdruckerniedrigung zu erhalten. 1 Stunde 21 Minuten darauf schnitt man die beiden Nebennieren heraus. Die vorgelegte Tabelle stellt den Stand des Blutdruckes nach den erwähnten Eingriffen dar.

Zeit	Art des Versuches	Blutdruck in mm Hg		
		höchster	niedrigst.	mittlerer
5 h 15' 00"	Injektion v. 20 ccm Chloralhydrat in d. Vene	150,0	120,0	135,0
5 h 25' 00"		140,0	112,0	126,0
5 h 35' 00"		100,0	74,0	87,0
5 h 36' 00"	Durchschneiden des linken Splanchnicus ...	110,0	84,0	97,0
5 h 37' 00"		100,0	72,0	86,0
5 h 38' 00"		80,0	56,0	68,0
5 h 39' 50"		80,0	82,0	71,0
5 h 40' 00"	Injektion von 20 ccm 10% Peptons in d. Vene	92,0	68,0	80,0
5 h 41' 00"		48,0	30,0	39,0
5 h 51' 00"		42,0	30,0	36,0
6 h 6' 00"		42,0	32,0	41,0
6 h 6' 50"	Injektion von 20 ccm 10% Peptons in d. Vene	52,0	32,0	41,0
6 h 7' 00"		62,0	42,0	52,0
6 h 8' 00"		48,0	30,0	39,0
6 h 18' 00"		50,0	30,0	40,0
6 h 30' 00"		46,0	38,0	42,0
6 h 38' 00"		60,0	30,0	45,0
Der Hund wird getötet.				

Aus den vorgeführten Ziffern können wir sehen, daß nach der Injektion des Chloralhydrates eine Druckerniedrigung eintrat. Im Augenblick, wo der Druck wieder zu steigen begann, durchschnitt man den linken Splanchnikus, was wieder eine mittlere Druckerniedrigung von 68 mm Hg hervorrief. Die erste Dosis des Peptons führte einen plötzlichen Fall des Blutdruckes bis zur mittleren Tiefe von 36 mm Hg herbei; da jedoch nach 20 Minuten der Druck wieder zu steigen begann, injizierte man eine zweite Dosis, die keine bedeutendere Erniedrigung mehr hervorzurufen imstande war. Die mittlere Tiefe betrug 40 mm Hg. 1 Stunde 21 Min. nach Beginn des Versuches und keine ganze (56 Min.) nach der ersten Injektion des Peptons tötete man das Tier durch Öffnen der Bauchhöhle und Herausschneiden der Nebennieren.

Die Sektion ergab Hyperämie der Organe besonders der Bauchhöhle und überall flüssiges Blut. Das Blutserum gab keine Ehrmannsche Reaktion.

Die Nebennieren: Die rechte: Gewicht: 0,75 g, Größe $2,5 \times 0,8 \times 0,5$ cm; die linke: Gewicht 0,8 g, Größe $2 \times 0,9 \times 0,6$ cm. Die Nebenniere groß, die Marksubstanz stark hyperämisch und breit, die Rinde schmal. Die Marksubstanz der rechten 0,35 cm, der linken 0,14 cm breit (Textfig. 2).

M i k r o s k o p i s c h e U n t e r s u c h u n g: Die rechte Nebenniere: Die Rinde im Verhältnis zur Marksubstanz schmäler, die Glomerulosa weist an vielen Stellen Hyperämie auf, ebenso die retikuläre Schicht. Die Marksubstanz bedeutend erweitert sowie die größeren Gefäße, die größtenteils leer sind, nur in einigen sieht man einförmige oder zartgenetzte, blaßblau mit Hämatoxylin sich färbende Massen. Die feochromen Zellen intensiv dunkelbraun, intensiver in der Nähe der Gefäße. In einigen ist Vakuolisierung sichtbar.

Die linke Nebenniere: Die Rinde, wie in der rechten. Die Marksubstanz, im Vergleich zur rechten, stärker erweitert, fast alle Gefäße, sogar die kleinsten, erweitert und hyperämisch. Die intensiv dunkelbraunen feochromen Zellen bilden an einigen Stellen sehr dünne, dunkle Streifen, die kaum durch die Gefäße voneinander abgegrenzt sind.

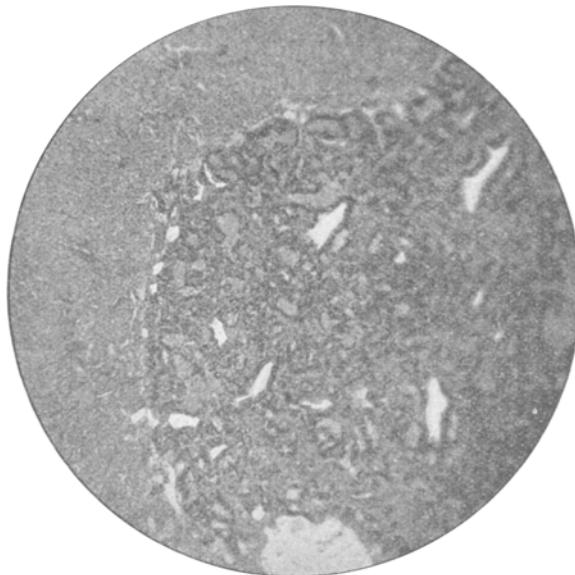


Fig. 2. Versuch VIII. Die linke Nebenniere (Marks substanz) des Hundes, dem man den linken Splanchnicus durchschnitt und darauf 56 Min. nach der Injektion des Peptons tötete. (Mikrophotogr.)

Wenn wir beide Nebennieren, d. h. die Nebenniere auf der Seite des durchschnittenen und die auf der Seite des erhaltenen Splanchnikus vergleichen, so bemerken wir einen Unterschied im Verhalten der medullären Substanz. Im ersten Falle ist sie sowohl makroskopisch als auch mikroskopisch breiter, was unzweifelhaft die Folge des oben beschriebenen Standes ihrer Gefäße ist. Was die chromaffine Substanz anbetrifft, so muß man hervorheben, daß sie nur insofern in größerer Menge in der linken Nebenniere sich befindet, als sie gleichförmiger als in der rechten die Marksubstanz einnimmt. Die Zellen sind so zu sagen reicher an Chromaffin, in der Intensität der Färbung kann man jedoch keinen bedeutenderen Unterschied bemerken.

Wie läßt sich also angesichts dieser Ergebnisse der Versuche das in gewissen Krankheitszuständen, die eine länger oder kürzer dauernde Blutdruckerniedrigung

zur Folge haben, konstatierte Erschöpfen der chromaffinen Substanz erklären? In diesen Fällen ließe sich jenes Erschöpfen auf zwei Gründe zurückführen.

Der erste ist die Erkrankung der Nebennieren selbst, die sich, wie z. B. in der Addisonischen Krankheit, durch gewisse anatomische Veränderungen kundgibt. Die erkrankten und anatomisch veränderten Nebennieren sind nicht imstande, gesetzmäßig ihre Funktion auszuüben, d. h. ihre Marksubstanz die chromaffine Substanz bzw. das Adrenalin auszuscheiden.

Der zweite Grund ist eine langdauernde, vermehrte Tätigkeit der Nebennieren, die durch gewisse erregende Einflüsse hervorgerufen ist. Eine derartige Tätigkeit der Nebennieren treffen wir, wie ich es sowohl experimentell als auch an menschlichem Material konstatiert habe, bei chronischen Nierenentzündungen und überhaupt in Fällen, wo die Tätigkeit der Nieren in hohem Grade beeinträchtigt ist. Das Organ, das längere Zeit hindurch übermäßig gearbeitet hat, kann endlich seiner Bestimmung nicht mehr nachkommen und wird insuffizient. Ein solches Erschöpfen der medullären Substanz kann, worauf Schur und Wiesel¹⁾, Horowitzki²⁾, Kohn³⁾, Schiota⁴⁾ hinwiesen, in der Chloroformnarkose auftreten als Ausdruck einer mittelbaren oder unmittelbaren Einwirkung auf die Nebennieren.

Wenn wir also in unseren Versuchen trotz einer so bedeutenden und langandauernden Blutdruckniedrigung kein Erschöpfen bzw. Vermindern des chromaffinen Systems feststellen konnten, so muß man dies einerseits durch das Fehlen eines stärkeren, unmittelbar auf dieses System einwirkenden Erregers, anderseits durch die schon früher erwähnte, infolge der bedeutenden Blutdruckniedrigung erschwerte Ausspülung des Sekrets der Nebennieren erklären.

¹⁾ Über das Verhalten des chromaffinen Gewebes bei der Narkose. Wien. klin. Wschr. 1908, Nr. 8.

²⁾ Veränderungen im Chromaffinsystem bei unaufgeklärten, postoperativen Todesfällen. Virch. Arch. Bd. 198, 1909.

³⁾ Zur Frage nach der inneren Sekretion des chromaffinen Gewebes. Pflügers Arch. T. 128, 1909.

⁴⁾ Über das Schicksal und die Funktion der transplantierten Nebennieren. Pflügers Arch. T. 128, 1909.