

XVI.**Untersuchungen über Atherosklerosis.**

(Atherosklerosis art. pulmon., Atherosklerosis beim Pferd und beim Rind, Veränderungen in Arterien von Kaninchen, hervorgerufen durch Transplantation von Nebennieren.)

(Aus dem Institut für pathologische Anatomie der Universität Lemberg.)

Von

Privatdozent Dr. J. Hornowski.

(Hierzu 8 Textfiguren.)

Indem ich an die Besprechung der Resultate meiner Forschungen auf dem Gebiete der Atherosklerosis herantrete, muß ich vorausschicken, daß ich mich mit dieser Sache bereits seit längerer Zeit beschäftige, und daß ich infolgedessen mich überzeugen konnte, daß je nach der Art des betreffenden Blutgefäßes oder der diesbezüglichen Arterie, die wir gerade mikroskopisch untersuchen, eine ganze Reihe von Erscheinungen von dem klassischen Typus dieses Prozesses abweicht.

Dieser Umstand hat mich dazu bewogen, mich eingehender mit der Untersuchung der Atherosclerosis art. pulmonalis zu beschäftigen, da diese Erkrankung in der letztgenannten Arterie viel seltener als in den übrigen anzutreffen ist, ja nach den statistischen Daten von Albers, Andral, Bizot, Crisp, Constatt, Curel, Hope, Huehard, Kreysig, Lobstein, Otto, Rocher, Rokitansky und Wunderlich überhaupt sehr selten ist, was meines Erachtens die Orientierung über die Ursachen und die Genese des Krankheitsprozesses selbst sowie über die primär auftretenden pathologischen Änderungen nur erleichtern konnte.

Da ich überdies die bislang gebräuchlichen Methoden der künstlichen Hervor-rufung von Krankheitserscheinungen bei Tieren nicht für zweckmäßig halte, und zwar hauptsächlich mit Rücksicht darauf, daß diese Veränderungen zu schnell eintreten, während die Atherosklerosis beim Menschen ein Vorgang ist, der sich im Laufe einer ganzen Reihe von Jahren erst langsam entwickelt, — darum habe ich, um die Atherosklerosis des Menschen mit derjenigen bei Tieren vergleichen zu können, nach solchen Veränderungen in den Arterien der letzteren gesucht, welche auf natürlichem Wege von selber zustande kommen.

In der Voraussetzung, daß, falls durch die Pathogenese der Atherosklerosis der Arterien ein gesteigerter, sich allmählich entwickelnder intravaskulärer Druck bedingt ist, diese Art von Experimenten am zweckmäßigsten sein dürfte, d. h. insofern die Nebennieren gehörig angewachsen sind und regelrecht funktionieren, habe ich versucht, Kaninchen Nebennieren zu implantieren.

Atherosklerose der Arteria pulmonalis.

Diese Krankheitserscheinung in der Pulmonalis findet sich, wie ich im obigen bemerkte, im allgemeinen verhältnismäßig selten, trotzdem ist ihr Vorkommen

doch nicht so rar, wie man anzunehmen geneigt wäre. Die Seltenheit dieses Krankheitsprozesses kann vielleicht in gewisser Hinsicht mit der bekannten Tatsache in Verbindung stehen, daß der Blutdruck in der Pulmonalis kaum ein Drittel desjenigen in der Aorta beträgt und somit (falls wir den gesteigerten Druck als eine von den Ursachen der Atherosklerose der Arterien annehmen) bedeutend steigen muß, um gewisse Erscheinungen in den Gefäßen des kleineren Blutkreislaufes zu verursachen.

Mein im Laufe von zwei Jahren gesammeltes Material umfaßt 34 Fälle, welche ich in den beigegebenen Tabellen zusammenstelle und die ich einteile in Fälle von autogener Atherosklerosis der Pulmonalis (so benenne ich diejenige Krankheitserscheinung, welche ausschließlich in der Pulmonalis und ihren Verzweigungen auftritt) und solche Fälle, wo die Atherosklerose sowohl in den Arterien des kleinen wie auch in denjenigen des großen Blutkreislaufs gleichzeitig aufgetreten ist.

T a b e l l e I.

Atherosclerosis arteriae pulmonalis et ramificationum ejus.

Lfd. Nr.	Geschlecht	Alter	Todesursache	Umfang der Pulmonalis cm	Umfang der Aorta cm	Veränderungen der Pulmonalis	Ursache des gesteigerten Druckes in d. kleinen Blutkreislauf
1	weibl.	18	Stenosis ostii venosi sinistri	7,8	5,8	Atherosclerosis, calcificatio	Stenosis ostii venosi sinistri
2	weibl.	19	Stenosis ostii venosi sinistri	7,5	5,5	Deg. adiposa et hyalina intimae	Stenosis ost.venosi sinistri, Emphysema pulmonum
3	männl.	20	Stenosis ostii venosi sinistri	7,5	6,0	Deg. adiposa et hyalina intimae	Stenosis ostii venosi sinistri.
4	weibl.	24	Stenosis ostii venosi sinistri	7,0	5,5	Atheromatosis	Stenosis ostii venosi sinistri.
5	weibl.	30	Adenocarcinoma pulmonum	5,9	5,9	Deg. adiposa et hyalina intimae	Compressio arteriae pulmonal.
6	weibl.	30	Stenosis ostii venosi sinistri	6,0	5,9	Deg. adiposa et hyalina intimae	Stenosis ostii venosi sinistri.
7	männl.	30	Stenosis ostii venosi sinistri, Endocarditis calcificans	8,1	6,9	Atherosclerosis, calcificatio	Stenosis ostii venosi sinistri.
8	weibl.	33	Stenosis ostii venosi sinistri	7,0	6,5	Atheromatosis	Stenosis ostii venosi sinistri.
9	männl.	37	Emphysema pulmonum discom pensatum	9,0	7,0	Deg. adiposa et hyalina intimae	Emphysema pulmonum essentiale.
10	männl.	42	Emphysema pulmonum discom pensatum	7,5	6,7	Deg. adiposa et hyalina intimae	Emphysema pulmonum essentiale.
11	männl.	43	Pericarditis fibrinosa, Stenosis ostii venosi sinistri	7,2	7,1	Deg. adiposa et hyalina intimae	Stenosis ostii venosi sinistri.

T a b e l l e II.

Atherosclerosis arteriae

Lfd. Nr.	Geschlecht	Alter	Todesursache	Umfang der Pul- monalis cm	Umfang der Aorta cm
1	weiblich	32	Vitium cordis, stenosis ostii venosi s. et insuff. ost. art. s.	6,2	6,2
2	weiblich	40	Stenosis ostii ven. sinistri et insuff. ostii arter. sinistri	7,3	6,6
3	männlich	42	Haemorrhagia cerebri	8,5	7,2
4	weiblich	42	Peritonitis post extirpationem uteri	6,8	6,0
5	männlich	45	Emphysema discompensat.	9,2	8,0
6	weiblich	46	Pneumonia cruposa	8,0	7,5
7	männlich	48	Myocarditis fibrosa	7,8	7,7
8	weiblich	50	Pneumonia cruposa	7,9	7,6
9	weiblich	51	Emphysema discomp.	7,5	6,8
10	männlich	51	Emphysema discomp.	7,0	7,0
11	weiblich	55	Emphysema discomp.	8,5	7,0
12	weiblich	56	Stenosis ostii venosi sinistri	8,1	7,6
13	männlich	60	Pneumonia cruposa	8,5	7,6
14	weiblich	62	Stenosis ostii venosi sinistri	8,0	7,8
15	weiblich	67	Emphysema discomp.	7,8	7,8
16	weiblich	69	Emphysema discomp.	7,6	7,6
17	weiblich	69	Emphysema discomp.	8,8	7,6
18	männlich	69	Emphysema discomp.	8,4	7,6
19	männlich	72	Peritonitis post herniotomiam	8,8	8,6
20	weiblich	73	Emphysema discomp. Stenosis et insuff. ost. v. sin.	8,8	8,6
21	männlich	75	Urosepsis	9,0	9,0
22	weiblich	76	Emphysema discomp. Myocarditis fibros.	8,6	8,8
23	männlich	85	Myocarditis fibrosa	8,4	9,1

Indem ich an die Besprechung der in den obigen Tabellen zusammengestellten Fälle herantrete, muß ich bemerken, daß im allgemeinen die makroskopischen Änderungen in der Pulmonalis nicht so häufig sind. Betrachten wir indessen die verschiedenen Abschnitte dieser Arterie mikroskopisch, und zwar besonders in den Fällen, wo wir auf Grund der durch Sektion festgestellten allgemeinen Änderungen behaupten können, daß zu Lebzeiten ein gesteigerter Blutdruck in dem kleineren Blutkreislauf geherrscht hat, so finden wir sehr oft bedeutende Verdickungen der Intima und in ihr, hauptsächlich aber in den tieferen Schichten, fettige und hyaline Degenerationen; überdies läßt sich auch eine Reihe von Veränderungen in den elastischen Fasern wahrnehmen. Von den in den Tafeln angegebenen 34 Fällen habe ich nur in 11 Fällen makroskopische Veränderungen gefunden, während ich in den übrigen erst unter dem Mikroskop größere oder kleinere Änderungen nachweisen konnte. Die makroskopisch sichtbaren Herde sehen im allgemeinen den in den Gefäßen des großen Blutkreislaufes auftretenden Herden von Atherosklerose ähnlich, d. h. bald als grauweiße Pünktchen oder Streifen, bald als schwach transparente Erhebungen von grauweißer oder gelblicher Färbung

pulmonalis et aortae.

Veränderungen der Pulmonalis	Veränderungen der Aorta	Ursache des gesteigerten Druckes in dem kleinen Blutkreislauf
Deg. adiposa et hyalina intimae	Atheromatosis	Stenosis ostii venosi sinistri
Atheromatosis	Deg. hyalina et adiposa intimae	Stenosis ostii venosi sinistri.
Atheromatosis Degeneratio adiposa intimae	Deg. hyalina et atheromatosis Degeneratio adiposa et hyalina intimae	Stenosis ostii venosi sinistri. Stenosis ostii venosi sinistri.
Deg. hyalina et adip. intimae	Deg. hyalina et adiposa intimae	Emphysema pulm. essentiale.
Deg. adiposa intimae	Deg. hyalina et adiposa intimae	Stenosis ostii venosi sinistri.
Deg. adiposa intimae	Atheromatosis	Emphysema pulm. essentiale.
Deg. adiposa et hyalina intimae	Deg. adiposa et hyalina intimae	Stenosis ostii venosi sinistri.
Deg. adiposa intimae	Atheromatosis	Emphysema pulm. essentiale.
Deg. adiposa intimae	Atheromatosis	Emphysema pulm. essentiale.
Atheromatosis	Atheromatosis	Emphysema pulm. essentiale.
Atheromatosis	Atherosclerosis.	Calcificatio
Deg. adiposa et hyalina intimae	Atherosclerosis	Stenosis ostii venosi sinistri.
Deg. adiposa et hyalina intimae	Atherosclerosis	Emphysema pulm. essentiale.
Atheromatosis	Atheromatosis	Stenosis ostii venosi sinistri.
Atheromatosis	Atherosclerosis.	Emphysema pulm. essent.
Deg. adiposa et hyalina intimae	Atherosclerosis	Emphysema pulm. essent.
Deg. adiposa et hyalina intimae	Deg. hyalina et adiposa intimae	Emphysema pulm. essentiale.
Deg. adiposa et hyalina intimae	Atherosclerosis.	Emphysema pulm. essentiale.
Deg. adiposa intimae	Atherosclerosis.	Emphysema pulm. essentiale.
Deg. adiposa et hyalina intimae	Atherosclerosis.	Emphysema pulm. essentiale.
Deg. adiposa et hyalina intimae	Atherosclerosis	Stenosis ostii venosi sinistri.
Deg. adiposa et hyalina intimae	Atherosclerosis	Emphysema pulm. essentiale bullosum.
Deg. adiposa intimae	Atherosclerosis.	Emphysema pulm. essentiale.
Deg. adiposa intimae	Atherosclerosis.	Emphysema pulm. essentiale.

mit glatter Oberfläche und unregelmäßigen Konturen, die sich ziemlich deutlich von ihrer Umgebung abheben; vorwiegend zeigen sie wenig Neigung zum Ineinanderfließen und nur selten Oberflächenmängel (3 mal Defectus atheromatosus) — eine Kalzifikation, welche sich makroskopisch feststellen ließ, habe ich nur in einem einzigen Falle bei einem 30 jährigen Manne — Fall 7, Tab. I — gefunden. Ich muß jedoch bemerken, daß oft bei mikroskopischer Untersuchung Kalzifikationsherde auch dort gefunden wurden, wo sie makroskopisch nicht nachgewiesen werden können. Sowohl die makroskopischen als auch die mikroskopischen Veränderungen traten bald gleichzeitig in dem Hauptast der Pulmonalis und ihren Verzweigungen in den Lungen, bald nur in dem Hauptaste der Pulmonalis, bald aber nur in ihren Verzweigungen auf. Über die Ursache dieser oder jener Lokalisierung des Krankheitsprozesses der Atherosklerosis kann ich nichts Positives aussagen. Ferner kann, wie wir aus obigen Tabellen erschen, der Prozeß der Atherosclerosis pulmonalis auch selbständige, d. h. ohne die geringsten analogen Veränderungen in den Arterien des großen Blutkreislaufes auftreten. Auf Grund der in Tabelle I gegebenen Daten sehen wir, daß eine solche selbständige Atherosklerose fast ausschließlich bei einer

Verengung der linken Venenmündung und somit bei einem gesteigerten Blutdruck in dem kleinen Blutkreislauf auftritt; außerdem muß ich hier allgemein bemerken, daß in allen meinen, in den Tabellen I und II angeführten Fällen die Atherosklerosis in der Pulmonalis dann aufgetreten ist, wenn wir es mit einem gesteigerten Blutdruck in dem kleinen Blutkreislauf infolge dieser oder jener Ursachen (Druck, Stenosis mitralis, Lungenemphysem), die ich in meinen Tabellen jeweils angebe, zu tun hatten. Des weiteren muß festgestellt werden, daß das Verhältnis zwischen den in der Pulmonalis gefundenen Veränderungen und denjenigen in den Arterien des großen Blutkreislaufes angetroffenen manchmal durch die gleichen Erscheinungen in beiden charakterisiert ist, daß aber mitunter die Veränderungen bald in der Pulmonalis, bald in den Arterien des großen Blutkreislaufes weiter fortgeschritten sind.

Schließlich ersehen wir aus diesen Tabellen, daß in allen Fällen von Atherosclerosis pulmonalis diese Arterie erweitert ist (Messungen führte ich in der Weise aus, daß ich nach gewöhnlicher Durchschneidung die Arterie gerade bog und die Stärke der gerade gebogenen Wand unmittelbar über den halbmondförmigen Klappen maß). Von einer Dilatation der Pulmonalis kann natürlich nicht die Rede sein nur auf Grund von Ziffern allein, sondern auf Grund der Vergleichung ihres Umfanges mit dem der Aorta. Wir wissen nämlich, daß bei Neugeborenen, wie durch eine Reihe von Messungen, angestellt von B i z o t , R i l l i e t , B e n - e c k e , T u e z e k , S c h i e l e , F a l k und andern erwiesen ist, der Umfang der Pulmonalis den der Aorta um 0,1 bis 0,2 cm übertrifft, daß jedoch vom 10. Lebensjahr an der Umfang der Aorta über den der Pulmonalis zu steigen beginnt. Auf Grund der von mir bereits früher ausgeführten Messungen, worüber ich in meiner Arbeit: „Ein Beitrag zur Erkennung der unverschlossenen ovalen Öffnung des Herzens bei Erwachsenen bei Lebzeiten (1908, Medycyna i Kronika lekarska)“, berichte, konnte ich mich überzeugen, daß die Größe der Peripherie der Aorta die der Pulmonalis bei Erwachsenen um 0,1 bis 0,5 cm übertrifft; in den jetzt also angegebenen Fällen, wo wir es entweder mit einem beträchtlichen Übermaße der Peripherie der Pulmonalis über diejenige der Aorta oder mit den gleichen Peripherien bei beiden zu tun haben, können wir ohne weiteres behaupten, daß der Umfang der Pulmonalis in den gegebenen Fällen nicht nur erweitert, sondern sogar stark erweitert ist.

Was die Fälle 22 und 23 der Tabelle II anbelangt, so können wir trotz der kleineren Peripherie der Pulmonalis im Vergleich mit der Aorta in Anbetracht der Ziffern 8,6 und 8,4 und im Vergleich mit den kleineren Ziffern in den andern Fällen ruhig behaupten, daß es sich auch hier um eine Vergrößerung der Peripherie handelt.

Nunmehr wollen wir an die Betrachtung der mikroskopischen Bilder herantreten. In allen diesen Fällen, mit Ausnahme von Fall 2, über den ich gesondert berichten werde, habe ich Veränderungen feststellen können, welche denjenigen bei Atherosklerosis in den Arterien des großen Blutkreislaufes vollständig ent-

sprechen. Ich will also von der Schilderung dieser allgemein bekannten Veränderungen Abstand nehmen. Ich möchte jedoch nur darauf aufmerksam machen, daß die Atherosclerosis pulmonalis trotzdem gewisse Merkmale aufweist, wodurch sie sich von demselben Prozeß in den großen Arterien desselben Typus in dem großen Blutkreislauf unterscheidet.

Vor allem konnte ich in der Pulmonalis in keinem Falle die drei Schichten in der Intima feststellen — es fehlt hier die äußerste, d. h. die elastisch-muskuläre Schicht, oder aber sie ist mit der Media so innig verwachsen, daß es unmöglich ist, sie zu unterscheiden. In dieser Hinsicht nähert sich die Struktur der Intima der Pulmonalis der Struktur derselben Membran der kleineren Arterien im großen Blutkreislauf. Alsdann sind die Degenerationsprozesse, von welchen die elastischen Fasern gelähmt werden, zwar ebenso in den Arterien des großen Blutkreislaufes in der hyperplastischen Schicht der Intima lokalisiert, erwecken jedoch den Eindruck, als ob sie tiefer eindrängen, so daß es mitunter den Eindruck hat, als ob sie auf die Media übergingen, oder aber aus den der Intima am nächsten liegenden Schichten herausträten. Gesondert will ich zwei Fälle betrachten, in denen die mikroskopischen Bilder von den gewöhnlich angetroffenen abweichen.

Im Fall 1 der Tabelle I habe ich in der stark erweiterten Pulmonalis einer 18 jährigen Frau makroskopisch eine ganze Reihe von gelblichen Erhebungen mit unregelmäßigen Konturen gefunden, die allenthalben zerstreut waren und nicht miteinander zusammenflossen, und welche nicht nur auf den Hauptast der Pulmonalis beschränkt waren, sondern sich sogar in ihren ziemlich feinen Zweigungen fanden. Das ganze Bild stellte sich makroskopisch wie gewöhnlich bei Atherosclerosis dar, das mikroskopische dagegen wich von den gewöhnlich auftretenden in beträchtlichem Maße ab.

An einigen Stellen war nämlich die Intima weniger, an andern mehr verdickt, wobei die kleinste Verdickung der Intima 192μ , die größte $1 \text{ mm } 164 \mu$ (1164μ) erreichte. Schon an den Stellen, wo die verdickte Intima 192μ maß, fand ich in ihren tiefsten Schichten nur hyaline und fettige Degenerationen, wie auch eine Zerreißung und Spaltung der elastischen Fasern, während in der Media fast unmittelbar unter der Intima die elastischen Fasern außer der Zerreißung stellenweise einen völligen Mangel an welliger Struktur zeigten und wie gespannte Saiten ausgestreckt waren. An diesen Stellen waren in der Media kleine Kalzifikationsherde von länglicher Form zu beobachten, welche zu dem Verlauf der elastischen Ringfasern parallel lagen. An diesen Stellen zeigte die Media eine Stärke von 1032μ ($1 \text{ mm } 32 \mu$). An andern Stellen, wo die Stärke der Intima $1 \text{ mm } 164 \mu$ (1164μ) erreichte, maß die Media 660μ . An solchen Stellen habe ich gleichfalls dieselben Veränderungen sowohl in der Intima als auch in der Media gefunden, nur mit dem Unterschiede, daß in den tiefsten Schichten der Intima nicht nur deutliche, große, atherosklerotische Herde, sondern auch größere oder kleinere Kalzifikationserscheinungen innerhalb derselben auftraten.

Durch Vergleichung der Stärke der Intima und der Media mit der Dicke derselben in der gesunden Pulmonalis können wir feststellen, daß in dem Verlauf der Atherosclerosis pulmonalis ihr früheres Stadium im gegebenen Falle durch eine stärkere Verdickung der Media sowie durch größere degenerative Veränderungen in derselben charakterisiert war, während die Intima im allgemeinen nicht so stark

verdickt war, daß dagegen in den späteren Stadien eine Verdickung der Intima mit sehr beträchtlichen Veränderungen in derselben auf den ersten Plan trat, während die Media dünner geworden ist und im Vergleich mit denjenigen Veränderungen, welche in der Intima zu beobachten waren, verhältnismäßig weniger alteriert war. Das hier erhaltene Bild unterschied sich also bereits beträchtlich von den bei der Atherosklerose der Arterien für gewöhnlich angetroffenen Veränderungen und zwar hauptsächlich aus dem Grunde, weil gewisse Bilder den

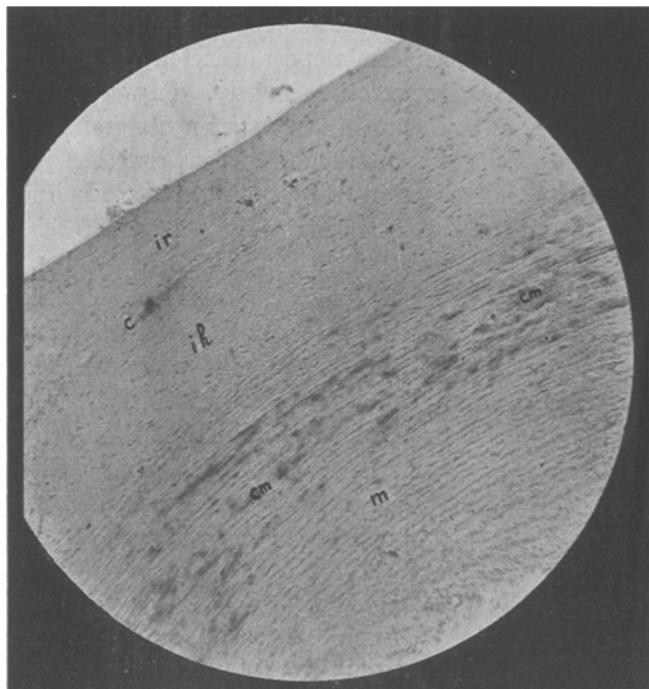


Fig. 1. ir: regenerative Schicht der Intima; ih: hyperplastische Schicht der Intima; m: Media; e: Kalzifikation an der Grenze zweier Schichten der Intima; em: Kalzifikation in der Media.

Eindruck erweckten, als ob dieser Prozeß in der Media (Kalzifikationen) weiterfortgeschritten war als in der Intima und somit wahrscheinlich hier in der Media seinen Anfang genommen haben mußte.

Besondere Aufmerksamkeit verdient jedoch ein mikroskopisches Präparat desselben Falles, dessen Photographie ich hier befüge (Textfig. 1).

Bei einer Stärke der Intima von 468μ und der Media von 756μ treten in der letzteren zahlreiche Kalzifikationsherde auf; in der Intima dagegen, in der sich deutlich zwei Schichten unterscheiden lassen, finden wir in der tieferen Schicht wie gewöhnlich bei der Atherosklerose Veränderungen in Gestalt von fettiger und hyaliner Degeneration, überdies aber an einer ungewohnten Stelle, nämlich an der Grenze der 204μ starken hyperplastischen und der 264μ starken regenerativen Schicht einen länglichen Kalzifikationsherd.

Im Fall 5 der Tabelle I sah man bei einem 30-jährigen Manne in der Pulmonalis, welche an ihrer Basis dieselbe Peripherie wie die Aorta hatte und mithin erweitert war, bereits makroskopisch deutliche Änderungen in Gestalt von grauweißen, glatten und schwach transparenten Pünktchen und Streifen, die etwas sich über die Oberfläche erhoben. Interessanter ist noch der Umstand, daß ich solche makroskopisch wahrnehmbaren Änderungen nur in dem unteren Teile der Pulmonalis, in der Nähe der halbmondförmigen Klappen und nur unterhalb des verengten Teiles dieser Arterie in der Gegend ihrer Teilung gefunden habe, welche infolge von Druck, verursacht durch eine von der Lunge ausgehende und auf die Umgebung dieser Arterie übergehende Krebsgeschwulst, verengt war.

Bei der mikroskopischen Untersuchung von Präparaten von verschiedenen Stellen des Hauptastes der Arteria pulmonalis und ihrer Verzweigungen habe ich im allgemeinen außer den bereits makroskopisch angegebenen veränderten Stellen, sonst fast gar keine Änderungen gefunden. An diesen Stellen der Intima, welche außer der Anwesenheit von zwei Schichten, der regenerativen und der hyperplastischen, keine Veränderungen zeigte, erreichte die Verdickung 864μ , während in der 676μ starken Media die unmittelbar unter der Intima liegenden elastischen Fasern deutlich gestreckt, mitunter zerrissen und ab und zu scheinbar verdickt waren; überdies konnte man in ihnen fettige Degenerationen, in den Muskeln dagegen hyaline Veränderungen nachweisen, ja an einer Stelle sah man sogar einen mittels Hämatoxylin dunkler gefärbten Gürtel, der scheinbar verkakt war. Sonst bemerkte ich nirgends entzündliche Infiltrationen.

Aus allem, was ich im obigen gesagt habe, können wir ersehen, daß, wenigstens bezüglich der Pulmonalis, sich nicht alle ihre bei der Atherosklerosis angetroffenen Bilder in irgendein festes Schema zwingen lassen, sondern daß die Modifikationen sowohl bezüglich des Charakters der degenerativen Änderungen als auch hinsichtlich der Lokalisation außerordentlich verschiedenartig sein können.

Selbständige auftretende Veränderungen in den Arterien von Tieren.

Selbständige Änderungen vom Charakter der Atherosklerosis in den Arterien von Tieren waren bis auf die letzte Zeit nicht nur nicht bekannt, sondern man bestritt geradezu in den Handbüchern der pathologischen Anatomie der Tiere sogar die Möglichkeit ihrer Existenz.

Fischer (1905) fand als erster in den Arterien kranker Kaninchen Veränderungen, die analog solchen waren, welche wir nach Adrenalininjektionen antreffen; Satterlee (1906) hat eine hochgradige Atheromatosis in der ganzen Aorta beim Papagei beschrieben; Sezary (1906) hat in der Pariser anatomischen Gesellschaft die Arterie einer 20 Jahre alten Kuh demonstriert, in welcher deutliche makroskopische Erscheinungen von Atherosklerose vorhanden waren; schließlich hat Ball (1907) eingehend die Atherosklerose in den Arterien bei der Kuh und beim Pferde geschildert. Überdies haben auch noch andere Autoren, wie Handelsman - Kaiserling, Kalamkarow, Miles, Benecke usw. selbständige Veränderungen bei Kaninchen beobachtet.

Alle diese, übrigens wenig zahlreichen Literaturangaben haben mich dazu veranlaßt, selbständigen Veränderungen in den Arterien von Tieren nachzuforschen, welche der Atherosklerose beim Menschen oder experimentell erzielten Veränderungen bei Tieren analog wären. Bei einer ganzen Reihe von Kaninchen,

zwei Katzen und 7 Hunden ist es mir kein einziges Mal gelungen, derartige selbständige Veränderungen aufzufinden, und zwar weder makro- noch mikroskopisch und trotzdem die untersuchten Tiere alt waren; dagegen habe ich gewisse Veränderungen in den Arterien von Schweinen, Pferden und Kühen gefunden.

In denjenigen Fällen, in welchen ich Veränderungen in den Arterien vom elastischen Typus bei Schweinen gefunden habe, stellten sich dieselben makroskopisch in Gestalt von lokalen Verdickungen der Arterienwand dar; auf der Intima waren grauweiße Verdickungen, deren Konturen sich von dem gesunden Gewebe undeutlich abzeichneten, von länglichen, in der Richtung der Gefäßachse orientierten Formen zu beobachten.

Nur in einem einzigen Falle sah ich ungefähr in der Mitte einer solchen Verdickung einen im Verhältnis zu den Rändern desselben ziemlich tiefen Defekt, dessen Ränder gleichsam in Gestalt von Wällen die Vertiefung umgaben. In dieser Vertiefung befand sich ein in der Organisation begriffener Thrombus. Bei der mikroskopischen Untersuchung fand ich in allen Fällen eine Verdickung der Intima, während in der Media unmittelbar unter den Stellen der verdickten Intima kleinzellige Herde einer entzündlichen Infiltration auftraten.

Im letzteren Falle, wo außer der Verdickung schon makroskopisch ein Defekt zu sehen war, habe ich mikroskopisch außer den Infiltrationen der Media Herdnekrose der ganzen Intima über den Infiltrationen gefunden.

Auf Grund dieser Bilder spreche ich die gegebenen Fälle als Krankheitserscheinung von entzündlichem Charakter an, die man „Mesarteriitis acuta“ benennen könnte und die auf keine Weise mit der Atherosklerosis verglichen werden kann, weswegen ich mich auch bei der Beschreibung dieser Änderungen in den Arterien von Schweinen nicht länger aufzuhalten will.

Was die Veränderungen in Arterien von Pferden anbetrifft, so habe ich solche in 3 Fällen in der Aorta abdominalis gefunden, welche bereits makroskopisch sichtbar waren.

Sie stellten sich dar in Gestalt von herdartig angelegten Verdickungen der Arterienwandung, die zu je 3 bis 5 bald gesondert lagen, bald miteinander verschmolzen waren; ihre Größe betrug $\frac{1}{2}$ bis 3 cm im Durchmesser, ihre Konturen waren annähernd kreisförmig oder oval, von grauweißer Färbung mit einem überwiegenden Einschlag ins Weiße, von beträchtlicher Konsistenz, so daß sie in einem Falle unter dem Messer knirschten; an einigen Stellen zeigten sie in der Mitte eine gelbliche Färbung. Irgendwelche Defekte habe ich in diesen Herden nirgends gefunden, doch befand sich in dem 3. Fall an den Stellen der Verdickung ein grauweißer, matter, mürber, intravitaler Thrombus, welcher sich nur mit einiger Schwierigkeit von der Gefäßwandung trennen ließ. In denselben Falle sieht man in der beträchtlich verdickten Intima auf dem Querschnitt kleine Kalkablagerungen in Gestalt von weißen Punkten und Streifchen.

Die an den mikroskopischen Präparaten vorgenommenen Messungen ergaben folgende Zahlen (diese Messungen entsprechen den Veränderungen, die ich weiter unten schildern werde):

Fälle	Intima μ	Media μ	Adventitia μ	Änderungen
1	456	3516	240	in der Intima
2	792	3720	840	in der Intima und in der Media
3	720	2940	360	in der Intima und in der Media

In allen diesen Fällen konnte ich stets die drei Schichten der Intima fest-

stellen, d. h. derjenigen der elastisch-muskulösen, der hyperplastischen und der regenerativen Schicht.

Im 1. Falle waren die Veränderungen ausschließlich auf die Intima beschränkt; ich habe hier hyaline Degeneration der Muskeln der elastisch-muskulären Schicht, fettige Degeneration in derselben Schicht, außerdem Zerfaserung und Zerreißung der elastischen Fasern, sowohl in der elastischen wie auch in der hyperplastischen Schicht, mit körnigem Zerfall dieser Fasern, welche in der hyperplastischen in höherem Grade als in der elastischen Muskelschicht entwickelt war, gefunden.

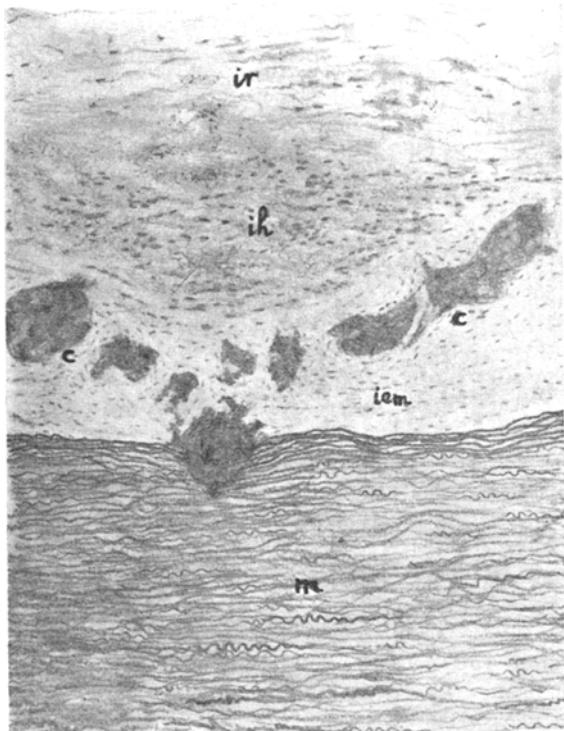


Fig. 2. ir: regenerative Schicht der Intima; ih: hyperplastische Schicht der Intima; iem: elastisch-muskuläre Schicht der Intima; m: Media; c: Kalzifikationsherde.

Im 2. Falle fand ich neben ebensolchen Veränderungen in der Intima, außerdem in der Media, und zwar in ihren tieferen Schichten (nämlich in einer Entfernung von 384μ von der Adventitia) einen 336μ langen und 120μ breiten Herd von unregelmäßigen Konturen; dieser Herd zeigte im Innern fettartige Zerfallserscheinungen sowie Verkalkungen, an den Rändern hingegen hyaline Veränderungen und kleinkörnigen Zerfall der elastischen Fasern.

Im 3. Falle schließlich traten die Zerfall- und Kalzifikationsherde ausschließlich in der Intima auf, der größte von ihnen hat eine Oberfläche von $1680 \times 360 \mu$; sie lagen in der elastisch-muskulären und in der hyperplastischen Schicht und erstreckten sich zum Teil auch auf die Media, in welcher das Bindegewebe an den Herdrändern hyaline Veränderungen aufwies. In der regenerativen Schicht der Intima ließen sich irgendwelche Änderungen nicht nachweisen (Textfig. 2).

Wie wir aus den obigen Fällen ersehen, ist die Atherosklerose in den großen

Arterien der Pferde ein der menschlichen Atherosklerosis sehr ähnlicher Prozeß, denn die für denselben charakteristischen Veränderungen treten entweder ausschließlich nur in der Intima auf oder aber, falls sie auch in der Media vorhanden sind, gleichzeitig mit Veränderungen in der Intima, wobei die Veränderungen in der letzteren besser und präziser hervorgehoben sind. Vergleichen wir diesen Prozeß bei Pferden mit der Atherosklerose der verschiedenen Arterien beim Menschen, so erinnert er uns am meisten an den analogen Prozeß in gewissen Fällen von Atherosklerosis der Arteria pulmonalis.

Indem ich zu der Beschreibung der in den Arterien von Kühen ange troffenen Veränderungen übergehe, muß ich vorausschicken, daß ich außerstande bin, genau anzugeben, in welchen Arterien die pathologischen Änderungen aufgetreten waren, da ich das betreffende Material ohne irgendeine Angabe, von welcher Arterie es herstammt, erhalten habe; jedenfalls gehören alle diese Arterien zu denjenigen des elastischen Typus, sind aber von kleinerem Kaliber als die Aorta. Ich muß hier hinzufügen, daß ich in keiner von diesen untersuchten Arterien in der Intima die elastische Muskelschicht gefunden habe.

Makroskopisch stellten sich diese Änderungen ungefähr ähnlich dar wie diejenigen in den Arterien von Pferden, hinsichtlich der Größe des Durchmessers jedoch gehen sie nicht über 0,6 cm hinaus. Fälle, in welchen ich in der Arterienwandung degenerative Prozesse fand, habe ich drei beobachtet. Die an mikroskopischen Präparaten ausgeführten Messungen, welche von Stellen entnommen wurden, die den diesbezüglichen Änderungen entsprachen (ich will letztere weiter unten näher beschreiben), ergaben folgende Zahlen:

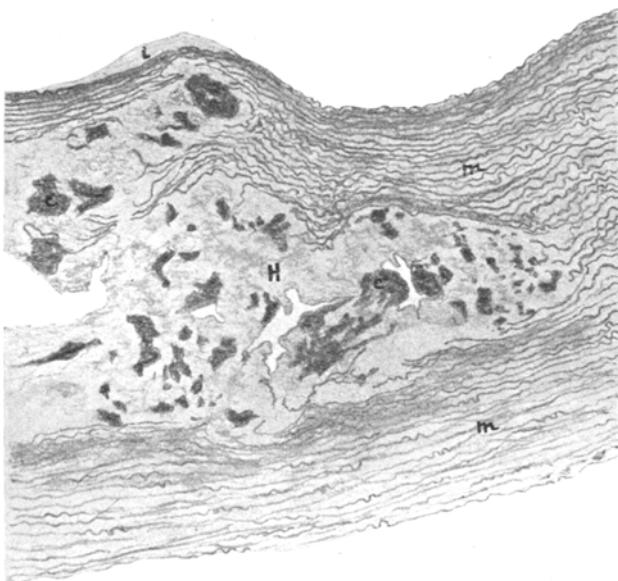
Fälle	Intima μ	Media μ	Adventitia μ	Änderungen
1	276	3240	480	in der Intima und in der Media
2	360	3036	312	in der Media
3	36	1188	36	in der Media

Im 1. Falle stellt sich die verdickte Intima in der Weise dar, daß die Linie ihres Verlaufes auf der dem Gefäßlumen zugewandten Seite nicht gerade, sondern wellenförmig ist. In der Intima können wir zwei Schichten unterscheiden — die schwach hervortretende, knapp 36 μ dicke Degenerationsschicht sowie die 250 μ starke hyperplastische Schicht. In der letzteren finden wir zersetzte, mitunter gänzlich vernichtete elastische Fasern, an ihrer Stelle dagegen ein hyalin degeneriertes Bindegewebe; eine fettartige Degeneration konnte ich nicht nachweisen. Die Membrana elastica interna tritt deutlich hervor. Was die Media anbelangt, so haben wir in den drei Schichten zu unterscheiden: die unmittelbar unter der Intima liegende, 288 μ starke Schicht, welche keine Veränderungen zeigt und aus gleichmäßig dicht, parallel zueinander gelagerten Fasern von wellenförmigem Verlauf besteht; in der tiefer liegenden, 744 μ starken Schicht liegen die elastischen Fasern in bedeutend größeren Abständen voneinander; einige von ihnen haben einen fast ganz geraden Verlauf. Beinahe in dieser ganzen Schicht sind die elastischen Fasern stark zerrissen, so daß eine ganze Masse von Segmenten derselben zu sehen ist. In einigen von ihnen ist bereits der körnige Zerfall und die fettartige Degeneration eingetreten; in derselben Schicht finden wir hier und da herdartig auftretende Defekte in dem Muskelgewebe, an deren Stelle ein hyalin degeneriertes Bindegewebe vorhanden ist. Hinter dieser Schicht erstreckt sich bis zu der Adventitia eine Schicht der Media, in der wir keine Veränderungen finden und wo der Verlauf und die Lagerung der elastischen Fasern normal und ihre Schichtung wiederum dicht ist.

In dem 2. Falle treten in der Intima wiederum genau dieselben Veränderungen auf wie im 1. Falle, nur mit dem einzigen Unterschiede, daß die Linie des Verlaufs dieser Membran auf seiten

des Gefäßlumens ungefähr eine gerade ist. In der Media lassen sich gleichfalls die Schichten unterscheiden: die unmittelbar unter der Intima liegende, von 420μ , sowie die der Adventitia anliegende von 2010μ Stärke, in welchen wir keine pathologischen Änderungen vorfinden, und schließlich eine in der Mitte zwischen den beiden liegende Schicht von 600μ Stärke mit ebensolchen Veränderungen wie im vorhergehenden Falle.

Etwas abweichender stellt sich der 3. Fall dar. Vor allem haben wir hier eine dünne Intima, in der ich keine Veränderungen nachweisen konnte, dagegen findet sich hier ein großer, 2544μ langer und 780μ breiter Herd, der also fast $\frac{2}{3}$ der Stärke der Media ausmacht und in welchen wir an den sich ziemlich scharf von der Umgebung abhebenden Rändern das Bindegewebe hyalin degeneriert, die elastischen Fasern zerrissen, zerfetzt und im Zerfall begriffen finden, während von seiten der Adventitia diese Fasern an verschiedenen Stellen wie Saiten ausgestreckt sind. In dem Herde selbst finden wir Zerfallserscheinungen und Kalkablagerungen (Textfig. 3).



Fg. 3. i: Intima; m: Media; H: Herd mit Kalzifikationen (c).

Indem wir die erhaltenen Daten zusammenfassen, müssen wir feststellen, daß in dem selbständigen Prozeß von degenerativem Charakter sowohl bei der Kuh wie auch beim Pferde deutliche und scharf ausgeprägte Veränderungen in den elastischen Fasern auftreten, daß in den Arterien von elastischem Typus bei beiden Tieren Veränderungen sowohl in der Intima als auch in der Media zu finden sind, daß jedoch, während bei der Kuh die Veränderungen in der Media überwiegen und auf den ersten Plan treten, sie beim Pferde am ausgeprägtesten in der Intima auftreten, und daß hauptsächlich diese Lokalisierung den prinzipiellen Unterschied zwischen diesen Prozessen bei den beiden Tierarten bildet. Überdies möchte ich noch darauf hinweisen, daß bereits in diesen wenigen, von mir untersuchten Fällen von selbständiger Atherosklerose oder dem ihr analogen Prozesse bei Tieren mikroskopische Bilder auftreten, welche es nicht gestatten, diese Prozesse unter ein-

bestimmtes, näher charakterisiertes Schema zu bringen, sondern uns zwingen, sie innerhalb ziemlich weiter Rahmen zu betrachten.

Experimentell durch Transplantation von Nebennieren hervorgerufene Änderungen in den Arterien von Kaninchen.

Von der Voraussetzung ausgehend, daß die ursprüngliche Ursache der Atherosklerosis der Arterien ein gesteigerter Blutdruck ist, was durch meine Forschungen über Atherosclerosis art. pulmonalis bestätigt worden ist, habe ich mir vorgenommen, atherosklerotische Veränderungen experimentell bei Tieren hervorzurufen, jedoch nicht durch Injektion irgendwelcher drucksteigernder Substanzen, sondern indem ich eine mehr physiologische Methode wählte, und zwar durch Transplantation von Nebennieren, welche bekanntlich eine den Blutdruck steigernde Substanz enthalten und produzieren. Ich habe angenommen, daß, sofern die Nebennieren einwachsen und weiterfunktionieren, bei derartig behandelten Tieren nach einiger Zeit Erscheinungen von Atherosklerosis der Arterien auftreten müßten.

Ich ver wahre mich hier dagegen, daß die Ansicht, die Hyperfunktion der Nebennieren als eines den Blutdruck steigernden Faktors verursachende Erscheinungen von Atherosklerosis der Arterien — durchaus nicht die Möglichkeit der Blutdrucksteigerung sowie ihre Folgeerscheinungen in den Arterien auch durch eine ganze Reihe anderer Faktoren ausschließt —, sie ist nur eine von den zahlreichen Ursachen, welche die Atherosklerose hervorzurufen imstande ist.

Wenn ich in meiner Arbeit gerade diesen Weg, zur Hervorrufung von Veränderungen in den Arterien gewählt habe, so geschah es deshalb, weil ich bereits im Jahre 1908 (Virch. Arch.) bei der Untersuchung über das Verhalten der Nebennieren in der Atherosklerose der Arterien keine Veränderungen in der Marksubstanz der Nebennieren feststellen konnte; doch schon damals habe ich festgestellt, daß die chromaffine Substanz sich überall ganz normal tingieren ließ.

Bei einer einige Jahre später vorgenommenen Durchsicht meiner Präparate der damals untersuchten Nebennieren ist es mir indessen aufgefallen, daß bei einigen dieser Nebennieren die chromaffine Substanz sehr intensiv, bei andern dagegen bedeutend schwächer gefärbt war. Ich habe konstatiert, daß die letztere Erscheinung nicht von postmortalen Veränderungen abhängig war, und so ist mir der Gedanke gekommen, daß doch in gewissen Fällen von Atherosklerosis der Arterien die Hyperfunktion der Nebennieren die Ursache dieser Krankheitserscheinung sein könnte.

Indem ich nun zur Transplantation der Nebennieren übergang, stützte ich mich auf die bereits bekannten Erfahrungen, daß die zusammen mit den Gefäßen transplantierten Nebennieren die Funktion der Rinde, ja vielleicht sogar auch der Marksustanz beibehalten.

Anfänglich habe ich versucht, die Nebennieren in das Peritonaeum zu transplantieren, und zwar bald zwischen die Peritonaeumblätter, bald in seine Rezesse, bald in die Bursa omentalis minor.

Alle diese Versuche mißlangen aber, denn die Nebennieren sind nicht angewachsen, und niemals konnte ich auch die geringsten Spuren derselben entdecken; es mag sein, daß den Hauptfehler hier das Herausschneiden der Nebennieren ohne Gefäße, eventuell mit einer geringen Menge derselben, bildete.

In Anbetracht dessen habe ich beschlossen, anders zu verfahren, und zwar wählte ich als Ort der Transplantation die großen, längs der Wirbelsäule liegenden Muskeln, indem ich von der Überlegung ausging, daß dieselben sehr gefäßreich sind, wovon ich mich an Präparaten von injizierten Muskeln überzeugen konnte.

Demnach verfuhr ich in folgender Weise:

2 oder 3 Kaninchen, die gleichzeitig auf dem Operationstisch festgebunden waren und sich in Äthernarkose befanden, öffnete sich aseptisch einem nach dem andern den Bauch und bedeckte ihn mit warmen Kompressen. Eins von den Kaninchen war dazu bestimmt, ihm die Nebennieren zu transplantieren, das andere oder die beiden andern, ihnen die Nebennieren zu extirpierten. Bei den letzteren erfaßte ich mittels zweier Péans die Wurzel des Mesenteriums, schnitt sie ab und enthüllte mir auf diese Weise genau das Operationsfeld, darauf schritt ich beide Nebennieren mittels einer Scheere derart heraus, daß sie gleichzeitig mit dem sie umgebenden Bindegewebe und den großen Blutgefäßen extirpiert waren, natürlich ging ein solches Kaninchen infolge von Verblutung sofort zugrunde.

Bei dem zur Transplantation der Nebennieren bestimmten Kaninchen schob ich die Gendärme beiseite, machte einen kleinen, länglichen Einschnitt in das auf den Muskeln der Wirbelsäule liegende Peritonaeum, schnitt darauf den Muskel, welcher gewöhnlich dann ziemlich stark blutete, der Länge nach auf und schob in die auf diese Weise erhaltene Öffnung des Gewebe und die in Verbindung mit den extirpierten Nebennieren stehenden großen Gefäße ein; die Nebennieren selbst beließ ich entweder im Peritonaeum oder drückte sie zwischen das Peritonaeum und den Muskel ein, überdies nähte ich gewöhnlich durch einen oder zwei Stiche den Schnitt in dem Muskel zu, besonders dann, wenn die in die Muskelöffnung eingeschobenen Gefäße und das Gewebe aus demselben herausgleiten wollten.

Die ganze Manipulation von der Öffnung des Bauches der Kaninchen bis zum Zunähen desselben bei demjenigen Individuum, welchem ich die Nebennieren implantierte, dauerte 30 bis 45 Minuten. Auf diese Weise ist es mir gelungen, daß Einwachsen der implantierten Nebennieren zu erzielen.

Die Versuche und ihre Ergebnisse.

In Summa habe ich Versuche mit der Transplantation von Nebennieren in die Muskeln an 7 Kaninchen ausgeführt.

Versuch 1.

Männliches Kaninchen im Gewicht von 2450 g.

Demselben sind 2 Nebennieren eines 2570 g schweren Kaninchens transplantiert worden. Dieses Kaninchen lebte ungefähr 3½ Monate und ist dann krepirt.

Sein Gewicht nach dem Tode betrug 2330 g.

Bei der Sektion fand sich ein Sarcoma mediastini.

Das Gewicht der eigentlichen Nebennieren des Kaninchens betrug 0,2 und 0,17 g. Von den transplantierten Nebennieren ist nur eine eingewachsen und wog 0,08 g.

Diese Nebenniere zeigte, mikroskopisch geprüft, völlige Abwesenheit von Marksustanz, dagegen deutlich und gut tingierbare Zellen der Rindensubstanz, die jedoch in völligem Durcheinander gelagert waren, so daß die einzelnen Rindenschichten nicht zu unterscheiden waren.

Die eigenen Nebennieren des Kaninchens zeigten keine wesentliche Änderungen.

Das Blutserum desselben gab eine schwache Ehrmannsche Reaktion.

In dem Bogen der Aorta und in der Aorta abdominalis fand ich eine deutliche, grauweiße Streifung, die Streifen erheben sich schwach über die Oberfläche.

Die mikroskopische Untersuchung zeigt in dem an die Intima grenzenden Teile der Media eine Streckung der elastischen Fasern nach der Art von Saiten sowie Verdickungen der elastischen Fasern über diesen Stellen, die uns an ebensolche Verdickungen der elastischen Fasern in der Intima bei Menschen in Fällen von Atherosklerose der Arterie erinnert, die wir als hyperplastische Verdickung der Intima bezeichnen.

V e r s u c h 2.

Einem weiblichen, 2700 g schweren Kaninchen mit gefüllten Milchdrüsen habe ich vier Nebennieren von Kaninchen transplantiert, welche 1020 bzw. 600 g wogen. Die Nebennieren des 2. Kaninchens habe ich früher herausgeschnitten, weshalb sie 10 Minuten lang in einer erwärmt physiologischen (0,6 proz.) Kochsalzlösung liegen mußten. (Dieses Kaninchen kopulierte mit dem Männchen aus Versuch 1, und zwar einen Monat später, nachdem ihnen beiden die Nebennieren transplantiert waren, und es warf einen Monat darauf 4 Junge).

Ich habe sie 5 Monate nach der Operation mittels Chloroform getötet. Nach dem Tode wog sie 2820 g.

Bei der Sektion habe ich gefunden: Hernia linea albæ; die eigentlichen Nebennieren wogen 0,3 und 0,28 g und waren verhältnismäßig groß, die Ovarien wogen 0,3 und 0,35 g. Von den transplantierten Nebennieren sind nur zwei angewachsen und wogen 0,12 und 0,05 g; von den beiden andern ist keine Spur übriggeblieben.

In der größeren von den transplantierten Nebennieren habe ich eine geringe Anzahl von Zellen bemerkt, welche bei der Fixierung in Chromsalzen eine gelbliche, körnige Struktur zeigten, womit ich sie also als chromaffine Zellen ansprechen muß; in der kleineren Nebenniere konnte ich nur Zellen der Rindensubstanz nachweisen, die sich gut färben ließen, ebenso wie die Rindenzellen der größeren Nebenniere.

In den eigenen Nebennieren des Kaninchens habe ich ziemlich beträchtliche Verdickungen der Rindensubstanz sowie dunkelbraun gefärbte chromaffine Zellen gefunden.

Das Blutserum ergab eine ziemlich deutliche Ehrmannsche Reaktion.

In der Aorta, und zwar über ihren Klappen, und in dem Bogen fand ich kleine, weiße Erhebungen von der Größe eines Stecknadelkopfes, die nahe aneinander lagen oder sich gar berührten, und in dem unmittelbar über dem Zwerchfell liegenden Teile der Aorta schüsselförmige Vertiefungen. Die mikroskopische Untersuchung ergab folgenden Befund: an verschiedenen Stellen zerrissene, ja sogar völlig zerstörte elastische Fasern, hyaline Veränderungen in der Media rings um die zerstörten oder zerrissenen elastischen Fasern, an andern Stellen deutliche große Kalzifikationsherde.

Ich möchte hier noch auf die Tatsache aufmerksam machen, auf die ich noch am Schluß der vorliegenden Arbeit zurückkommen will, daß diese Veränderungen in derselben Arterie an verschiedenen Stellen der Media, bald in der Nähe der Intima, bald in der Mitte der Media, bald unmittelbar an der Adventitia aufgetreten sind.

V e r s u c h 3.

Einem 13 Monate alten Kaninchen im Gewicht von 1700 g (dasselbe ist im Institute geboren, sein Alter war mithin genau bekannt) habe ich 4 Nebennieren von einem männlichen, 1410 g schweren und einem weiblichen, 1280 g schweren Kaninchen transplantiert.

Vier Monate später habe ich diesem Kaninchen Abszesse, welche am Halse und hinter den Ohren durch Bisse anderer Kaninchen entstanden waren, aufgeschnitten; in dem Eiter fanden sich zahlreiche pflanzliche Pilze. Die Abszesse habe ich mit Sublimat ausgewaschen und mit Gaze dräniert; in kurzer Zeit waren sie vollständig verheilt.

$6\frac{1}{2}$ Monate nach der Transplantation von Nebennieren habe ich dieses Kaninchen mittels Chloroform getötet; es war damals $19\frac{1}{2}$ Monate alt. Sein Gewicht war nach dem Tode 2920 g.

Die eigenen Nebennieren wogen 0,41 und 0,31 g; auf ihrem Querschnitt fiel besonders die Dicke der Rindensubstanz auf. Die Marksubstanz zeigte in diesen Nebennieren zahlreiche, mit Chromsalzen dunkelbraun tingierbare chromaffine Zellen.

Von den transplantierten Nebennieren ist nur eine eingewachsen (Rindensubstanz) und wog 0,1 g; an der Stelle der beiden andern Nebennieren fand ich einen Eiterherd in Walnußgröße, die 4. war spurlos verschwunden.

E h r m a n n s e Reaktion mit dem Blutserum dieses Kaninchens ist nur sehr schwach aufgetreten. Im Bulbus aortae fand ich eine einzige, axial zum Gefäß verlaufende Erhebung, im Arcus eine kleine, beckentümliche Vertiefung. Die mikroskopischen Veränderungen stellten sich ebenso dar wie im Fall 2: gleichfalls zerrissene und zerstörte elastische Fasern, und zwar an verschiedenen Stellen der Media, und außerdem fand ich an der Stelle der beckentümlichen Vertiefung gleichfalls einen Kalzifikationsherd.

V e r s u c h 4.

Einem Kaninchen im Gewicht von 2100 g habe ich 4 Nebennieren von einem männlichen, 1200 g, und einem weiblichen, 1400 g schweren Kaninchen transplantiert.

Dieses Kaninchen verendete 6 Monate später, es wog nach dem Tode 1690 g.

Wie ich aus dem Sektionsbefunde ersehen konnte, war die Todesursache eine Hämorrhagie ex ulceribus pepticis ventriculi.

Die eigentlichen Nebennieren des Kaninchens wogen 0,2 und 0,18 g, ihre chromaffine Substanz färbte sich dunkelbraun.

Von den transplantierten Nebennieren ist nur eine angewachsen und wog 0,07 g (nur Rindensubstanzzellen), von den übrigen ist absolut keine Spur übriggeblieben. E h r m a n n s e Reaktion mit dem Blutserum dieses Kaninchens fiel deutlich positiv aus. Im Arcus der Aorta habe ich schüsselförmige Veränderungen, unter dem Mikroskop solche wie in beiden vorhergehenden Versuchen geschilderte Erscheinungen, gefunden.

V e r s u c h 5.

Einem weiblichen Kaninchen im Gewicht von 3260 g habe ich noch 4 Nebennieren von 1041 und 1640 g schweren Kaninchen, von denen jedes im Alter von 4 Monaten stand (im Institut geboren) transplantiert.

7 Monate später hat dieses Kaninchenweibchen 2 Junge geworfen, die aber am nächsten Tage krepiereten; 1 Monat später hat es 4 Junge bekommen, die aber ebenfalls am nächsten Tage eingingen.

10 Monate nach der Transplantation der Nebennieren habe ich das Kaninchenweibchen mittels Chloroform getötet; es wog damals 5075 g (im Uterus fand ich 4 Kaninchen, in der 3. Entwicklungswoche). Von den transplantierten Nebennieren sind nur 2 angewachsen und wogen 0,1 und 0,08 g; ich fand in ihnen nur Rindensubstanzzellen.

Die eigenen Nebennieren des Kaninchenweibchens wogen 0,31 und 0,28 g; auch ihre chromaffine Substanz färbte sich ganz deutlich braun.

Die E h r m a n n s e Reaktion mit dem Blutserum ist positiv ausgefallen.

Im Bulbus aortae fand ich schüsselförmige Vertiefungen, in denen ich mikroskopisch zerrissene und zerstörte elastische Fasern in der Media, und zwar vorwiegend an ihrer Grenze mit der Adventitia, sowie kalzifizierte Herde nachweisen konnte.

V e r s u c h 6.

Ausgeführt wurde er an Kaninchen, welche von dem Kaninchenweibchen aus Versuch 2 und dem Männchen von Versuch 1 abstammten, somit also von Eltern, welchen beiden Nebennieren transplantiert worden sind und die nach ihrem Tode atherosklerotische Erscheinungen in den Arterien aufwiesen.

An diesem 6 Monate alten, 2650 g schweren Kaninchenmännchen habe ich die Transplantation der Nebennieren ausgeführt, und zwar von einem fremden Männchen im Gewichte von 1340 g und von der Schwester desselben Individuums, dem ich diese Transplantation gemacht habe, von demselben Wurf im Gewicht von 2760 g.

Ein Jahr später habe ich dieses Kaninchen im Alter von 1½ Jahren im Gewicht von 2820 g mittels Chloroform getötet.

Seine eigenen Nebennieren habe ich zwecks weiterer Untersuchung seiner Tochter, die es mit seiner Schwester von demselben Wurf hatte, transplantiert.

Alle 4 diesem Kaninchen transplantierten Nebennieren sind angewachsen und zeigten bei der mikroskopischen Untersuchung deutlich und gut tingierbare Zellen der Rindensubstanz, die streifenförmig gelagert waren und allmählich in den Muskel einwuchsen. Verschiedene Gruppen dieser Zellen waren von Kapillaren umgeben. Hier und da waren auch noch um die Gefäße herum chromaffine Zellen, mit deutlich gelblichbräunlicher, körniger Struktur, die nach der Fixierung der Präparate in der Müllerei schen Flüssigkeit hervortrat, erhalten geblieben.

Die Gewichte der eingewachsenen Nebennieren habe ich nicht bestimmt. Ich habe sie nämlich aus den Muskeln nicht herausgeschnitten, da ich in den histologischen Präparaten ein Bild des Verhältnisses zwischen den Nebennieren und dem Muskel erhalten wollte.

Die H r m a n n s c h e Reaktion im Blutserum fiel ziemlich deutlich aus.

In der Aorta, unmittelbar über den Klappen, fand ich bedeutende Änderungen: größere,

Lfd. Nr.	Gewicht des Kaninchens	Zahl der trans- plantierten Nebennieren	Lebens- dauer des Kanin- chens	Gewicht der eigenlichen Nebennieren	Zahl der ein- gewachsenen Nebennieren	Gewicht der ein- gewachsenen Nebennieren
1	2450 g	2 von Kaninchen im Gewicht v. 2570 g	3½ Mon.	0,2 g 0,17 g	1	0,09 g
2	2700 g, Weibchen	4 von Kaninchen im Gewicht v. 1020 g 600 g	5 Mon.	0,3 g 0,28 g	2	0,12 g 0,05 g
3	1700 g, Alter 13 M.	4 von Kaninchen im Gewicht v. 1410 g 1280 g	6½ Mon.	0,41 g 0,39 g	1	0,1 g
4	2100 g	4 von Kaninchen im Gewicht v. 1200 g 1400 g	8 Mon.	0,2 g 0,18 g	1	0,07 g
5	3260 g, Weibchen	4 von Kaninchen im Gewicht v. 1041 g 1640 g	9 Mon.	0,31 g 0,28 g	2	0,1 g 0,08 g
6	2650 g, Alter 6 Mon.	4 von Kaninchen im Gewicht v. 1340 g 2760 g (Schwester)	12 Mon.	nicht bestimmt, Nebennieren zur Transplantation verwendet	4	nicht bestimmt
7	2560 g	4 von Kaninchen im Gewicht v. 980 g 1105 g	14 Mon.	0,26 g 0,28 g	0	Nebennieren nicht ange- wachsen

schüsselförmige Einbuchtungen nahezu in der Größe einer Erbse. In den mikroskopischen Präparaten fand ich zerrissene und zerstörte elastische Fasern, hyaline Veränderungen in der Media, Bindegewebsreaktion an den Stellen des Schwundes von elastischen Fasern sowie erhebliche Kalzifikationsherde. Alle diese Änderungen betreffen nur diejenigen Teile der Media, welche unmittelbar an die Intima grenzen.

V e r s u c h 7.

Einem 2560 g schweren Kaninchen habe ich 4 Nebennieren von Kaninchen im Gewichte von 980 und 1105 g transplantiert.

14 Monate darauf habe ich das Kaninchen mittels Chloroform getötet. Sein Gewicht betrug 2880 g.

Von den transplantierten Nebennieren fand ich nicht die geringste Spur.

Die eigenen Nebennieren des Kaninchens wogen 0,26 und 0,28 g.

Die E h r m a n n s c h e Reaktion mit dem Blutserum dieses Kaninchens fiel negativ aus.

In der Aorta und der Arteria abdominalis fand ich makroskopisch keine Veränderungen; ebenso konnte ich auch mikroskopisch keine Veränderungen nachweisen, trotzdem ich Hunderte von Schnitten hergestellt und durchforscht hatte.

Somit fiel also im letzteren Falle das Resultat sowohl der Transplantation der Nebennieren wie auch der Erzielung von atherosklerotischen Veränderungen in den Arterien vollständig negativ aus.

Die Resultate meiner Forschungen stelle ich zwecks leichterer Orientierung in der beigegebenen Tabelle zusammen.

Ehrmann-sche Reaktion	Makro- und mikroskopische Veränderungen in den Arterien	Bemerkungen
schwach positiv	Makroskopisch: streifenförmige Verdickung. Mikroskopisch: Streckung der elastischen Fasern in der Media und ihre Verdickung Makroskopisch: beulenartige Verdickungen und schüsselförmige Einbuchtungen. Mikroskopisch: Zerreißung der elastischen Fasern und Kalzifikationen. Änderungen sehr beträchtlich	Eingegangen infolge v. Sarcoma mediastini Ist einmal trächtig gewesen
schwach positiv	Makroskopisch: streifenförmige Verdickungen und schüsselförmige Vertiefungen. Mikroskopisch: wie Fall 2, die Veränderungen jedoch geringer Makro- und mikroskopisch wie Fall 2, nur weniger, nicht so intensive Veränderungen	Eingegangen infolge v. Hämorrhagie ex ulceribus pepticis ventriculi
positiv	Makro- und mikroskopisch wie Fall 2	Ist 3 mal trächtig gewesen
positiv	Makro- und mikroskopisch wie Fall 2. Veränderung sehr beträchtlich	Ist ein Sohn von Männchen 1 und Weibchen 2
negativ	Keine Änderungen	

Die Ergebnisse der in der Aorta erhaltenen Veränderungen illustriere ich mittelsbezüglichen Photogrammen; ich habe mich hier hauptsächlich von dem Gedanken leiten lassen, die unter dem Einfluß der Nebennierentransplantation allmählich fortschreitende Veränderung in den Arterien nachzuweisen: die Photogramme stellen mithin Illustrationen der diversesten Fälle dar.

Auf dem 4. Photogramm (Fall 1) sehen wir die Streckung der elastischen Fasern der Media, unmittelbar unter der Intima; auf dem 5. (Fall 5) die Zerrissenheit dieser Fasern in der Media unmittelbar an der Grenze mit der Adventitia; auf dem 6. (Fall 2) 2 Kalzifikationsherde in der Media, einen unmittelbar unter der Intima, den andern näher an der Adventitia (dunkel).

In dem nächstfolgenden Photogramm (7) zeige ich das Bild einer eingewachsenen Neben-

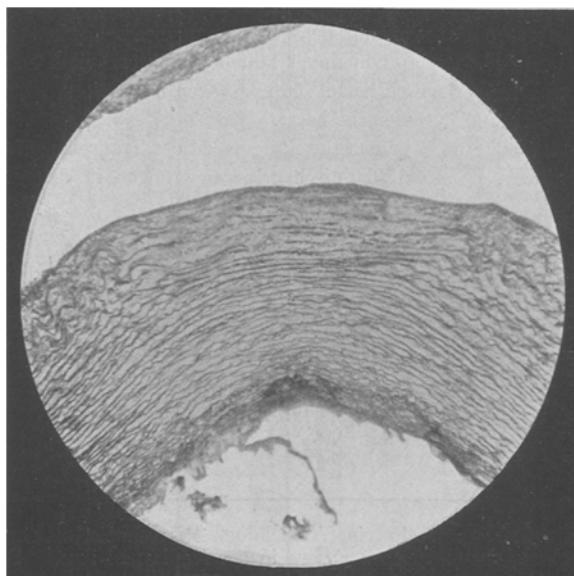


Fig. 4.

niere (Rindenzenellen) 1 Jahr nach der Transplantation (Phot. 7, Fall 6). Auf dem 8. erhaltene chromaffine Zellen (chr), Fall 6.

Bevor ich die Schlußfolgerungen aus den Resultaten meiner Forschungen ziehe, möchte ich auf gewisse Tatsachen hinweisen, bei welchen ich bei meinen letzten Versuchen, die Transplantation der Nebennieren betreffend, aufmerksam geworden bin.

1. Im Fall 4 ist das Kaninchen krepirt infolge eines Blutergusses ex ulceribus ventriculi; diese Magengeschwüre konnten in Verbindung stehen: entweder mit den Arterien, welche dem Magen das Blut zuführen (derartige Änderungen nachzuweisen, ist mir nicht gelungen) oder konnten zusammenhängen mit einer gesteigerten Erregbarkeit des sympathischen Systems bei den gegebenen Kaninchen, und zwar infolge einer größeren Menge zirkulierenden Adrenalins, desto mehr als das

Kaninchen ja an und für sich bereits im hohen Grade ein sympathikotonisches Tier ist.

Die durch das Adrenalin gesteigerte Erregbarkeit des sympathischen Systems kann einen übermäßig lang andauernden Krampf der Gefäße, die Anämisierung und eine stärkere Einwirkung des Magensaftes auf die Schleimhaut zur Folge haben. Es würde sich verlohnend, diese meine Vermutung klinisch an Menschen mit einem Magenrundgeschwür festzustellen; man müßte alsdann konstatieren:

a) ob derartige Personen nicht sympathikotonische Individuen sind, und falls sie es sind, dann, in welchem Grade?

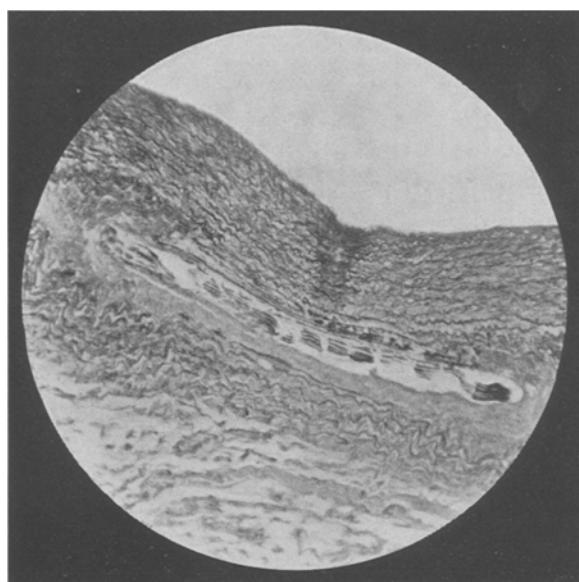


Fig. 5.

b) ob bei Personen mit Magenrundgeschwüren Adrenalinämie auftritt.

2. Bei weiblichen Kaninchen, welche trächtig wurden, waren die Veränderungen in den Arterien größer und traten makroskopisch an zahlreicheren Stellen auf als bei andern Kaninchen. Ich habe mir diese Erscheinung dadurch zu erklären versucht, daß während der Trächtigkeit die Ovarien für einige Zeit aussetzten, mithin also auf die Tätigkeit der Nebennieren nicht hemmend einwirken, letztere aber durch die während der Trächtigkeit vergrößerte Thyreoidea zu einer gesteigerten Aktivität gereizt werden. Diese Beobachtung bildete den Ausgangspunkt für eine ganze Reihe weiterer Versuche; weiblichen Kaninchen habe ich nämlich Nebennieren transplantiert, während ich gleichzeitig bemüht war, die Tätigkeit der Nebennieren durch Resektion der Ovarien zu erleichtern in der Hoffnung, daß es mir gelingen würde, in kürzerer Zeit und vielleicht stärkere Veränderungen in den Arterien hervorzurufen, als ich sie bisher erzielt hatte. Diese bereits seit Jahres-

frist fortgesetzten Versuche sind jedoch völlig resultatlos geblieben: ich konnte keine Veränderungen in den Arterien erzielen, trotzdem die Nebennieren meistens angewachsen waren.

3. Ich hatte die Absicht, durch Transplantation von Nebennieren und gegenseitige Kopulierung derartig behandelter Kaninchen Generationen von Artherosklerotikern zu züchten, bei denen die Veränderungen in den Arterien schon im jungen Alter ganz von selbst entstehen könnten.

Dieser Versuch ist jedoch daran gescheitert, daß es mir nicht mehr als nur drei Generationen zu züchten gelungen ist.

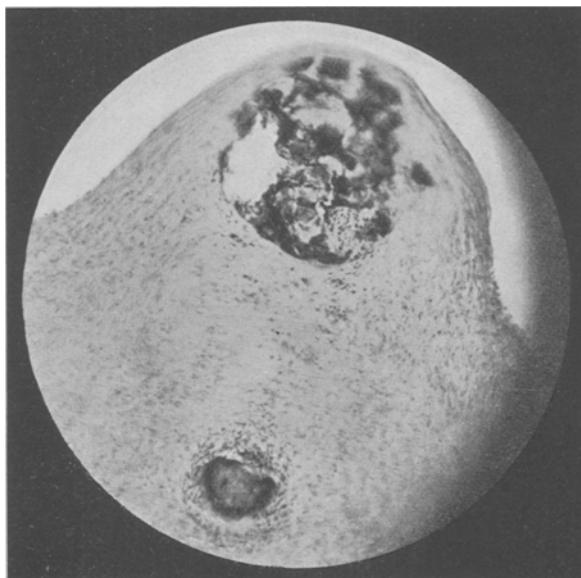
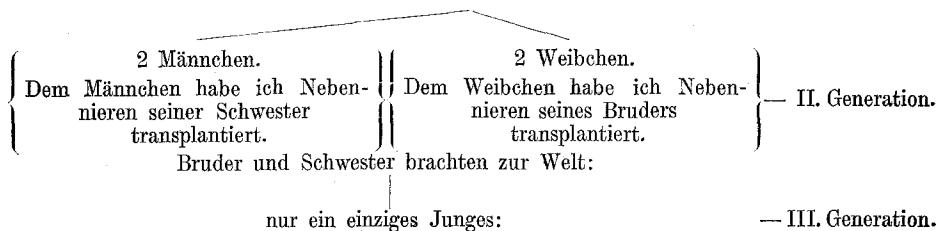


Fig. 6.

Männliches Kaninchen aus Versuch 1 + Weibchen aus Versuch 2. — 1. Generation, brachten zur Welt:



Ich habe die Beobachtung gemacht, daß 1. der Geschlechtstrieb vermindert zu sein scheint, 2. daß die Potentia generandi ebenfalls abnimmt (in der 3. Generation ist nur ein einziges Kaninchen zur Welt gekommen), 3. daß tote oder gleich nach der Geburt krepierende Kaninchen zur Welt kommen (Bruder und Schwester der 2. Generation brachten tote Jungen zur Welt).

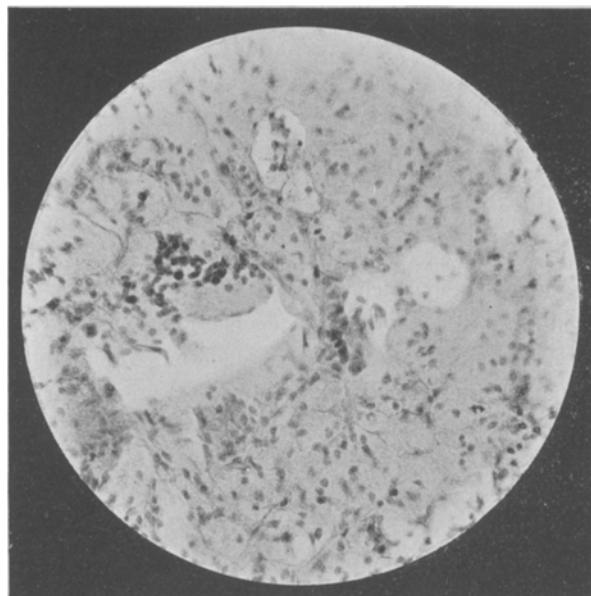


Fig. 7.

Ich habe des weiteren versucht, vom Männchen der 3. Generation bald mit völlig gesunden, bald mit solchen Weibchen, denen Nebennieren transplantiert

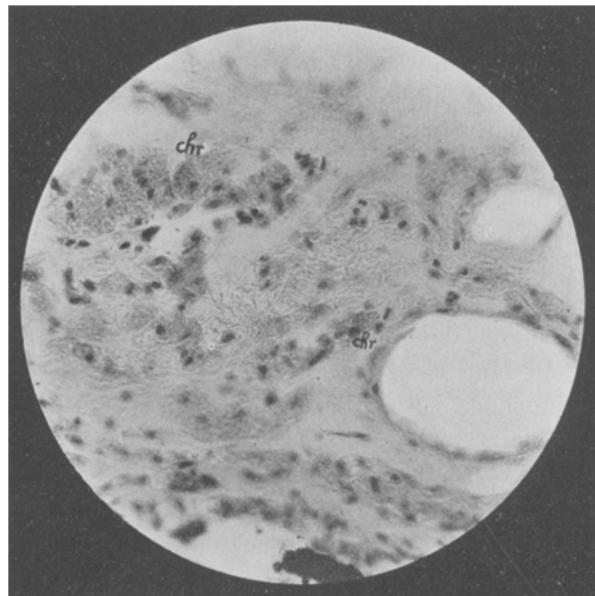


Fig. 8.

waren, Nachkommenschaft zu erhalten, indessen ist mir dieser Versuch mißlungen. Als dieses Kaninchen $1\frac{1}{2}$ Jahre alt war, sind zwei von ihm gezeugte Junge zur Welt gekommen, die aber fast sofort krepierten, später hatte es keine Nachkommenschaft mehr.

S e h l u ß f o l g e r u n g e n .

Wie wir wissen, haben wir es in den Arterien, Venen und Herzklappen bei Menschen und, wie wir auch gesehen haben, in den Arterien von Tieren ziemlich häufig mit selbständigen oder solchen Prozessen zu tun, die sich auch künstlich hervorrufen lassen, mit Prozessen von degenerativem, nekrobiotischem Charakter. Diese Prozesse unterscheiden sich scheinbar voneinander sowohl durch den Charakter der auf den ersten Plan auftretenden Veränderungen als auch durch die Intensität der letzteren, hauptsächlich jedoch durch die verschiedenartige Lokalisierung dieser ganzen Krankheitserscheinung. Und gerade diese verschiedenenartige Lokalisierung des ganzen Krankheitsprozesses bildet den Ausgangspunkt für die heutigen Anschauungen, wonach die in den Arterien von Menschen angetroffenen Veränderungen sich von den bei Tieren experimentell hervorgerufenen unterscheiden sollen und trotzdem gleichzeitig einen und denselben Prozeß darstellen können. Wir wollen nun untersuchen, inwiefern diese Ansicht richtig ist. Vor allem sehen wir, daß wir, weder die in den Arterien von Menschen angetroffenen Veränderungen noch ebensolche selbständige Veränderungen in den Arterien von Tieren, noch schließlich die künstlich in denselben hervorgerufenen Veränderungen in irgendein ständig wiederkehrendes Schema einzuzwängen vermögen. Aus meinen Untersuchungen konnte ich ersehen, daß der atherosklerotische Prozeß in einigen Fällen von Atherosclerosis arteriae pulmonalis gewisse eigentümliche Merkmale aufweist, durch die er sich prinzipiell von demselben Prozeß in den Arterien des großen Blutkreislaufes unterscheidet und ihn den bei Tieren hervorgerufenen künstlichen Veränderungen analog machen. Ebenso verschiedenartig tritt dieser Prozeß in den Arterien der Versuchstiere auf, indem von ihm verschiedene Stellen der Media betroffen werden; ebenso ungleichmäßig in den spontanen Erkrankungen der Arterien bei verschiedenen Tiergattungen, indem er dann bald in der Intima, bald in der Media am stärksten zum Ausdruck kommt.

Kann und darf die Lokalisierung eines Prozesses an der einen oder der anderen Stelle der Gefäßwand dafür maßgebend sein, ihn als einen andersartigen Prozeß anzusprechen? Ich glaube, daß die Lokalisierung eines gewissen Prozesses in ein und demselben Organe an dieser oder jener Stelle durchaus keine Veranlassung sein kann, gleich eine ganze Reihe von heterogenen Prozessen zu unterscheiden. M. E. ist eine solche Auffassung allzu eng gefaßt, könnte uns aber gleichzeitig allzu weit führen. Wir müssen bedenken, daß die Einteilung der Gefäßwand in drei Schichten ziemlich willkürlich ist, daß die Histologen bis auf den heutigen Tag nicht darüber einig sind, wo die Intima endigt und die Media beginnt und zu welcher von diesen beiden Membranen diese oder jene Bestandteile zugehören, daß mithin

die Begriffsbestimmung, welche den Prozeß „in den tieferen Schichten der Intima“ lokalisiert wissen will, ohne irgendwelche tatsächliche Begründung ist, und zwar schon deshalb, weil diese sogenannten „tieferen Schichten der Intima“ von einigen Histologen zu der Media gerechnet werden; haben wir doch gesehen, daß der degenerative Prozeß nicht allein auf die sogenannte Intima oder Media beschränkt blieb, sondern auch in der Media näher oder entfernter von der Intima oder der Adventitia auftrat. Sollten wir darum auch in diesen Fällen neue Bezeichnungen einführen und die diversen Lokalisierungen als selbständige Prozesse ansprechen? Wenn beim Menschen in den Arterien eines und desselben, beispielsweise des Muskeltypus, bald nur Änderungen, die hauptsächlich die Intima, bald solche, die die Media betreffen (Verkalkung) auftreten, so wird es noch zu verstehen sein, wenn wir den Unterschied in der Lokalisierung in derselben Weise zum Ausdruck brächten, wie wir es für die entzündlichen Prozesse tun: *E n d a r t e r i i t i s*, *M e s a r t e r i i t i s*, wo trotz der verschiedenen Lokalisierung das Wesen und die Einheitlichkeit des entzündlichen Prozesses durch die Endung „*i t i s*“ bewahrt bleibt — wir könnten also beispielsweise analog sprechen von *E n d a t h e r o - s k l e r o s i s* oder *M e s a t h e r o s k l e r o s i s*. Unverständlich hingegen bleibt es, daß trotz der Unmöglichkeit einer strikten Definition der Atherosklerose der Arterien, und zwar infolge von immer von neuem sich häufenden Beobachtungen, die bald die Atherosklerose der Pulmonalis, bald die ursprüngliche Lokalisation der gewöhnlichen Atherosklerose nicht in der Intima, sondern in den *D ü r k* schen elastischen Fasern, die in der Media liegen (*B a r a c h*, Arbeit aus hiesigem Institute, Zieglers Beitr. 1911, Bd. 50) betreffen, die Mehrzahl der Autoren mit solcher Sicherheit von der Heterogenität der experimentell erhaltenen Veränderungen in den Arterien von Tieren sprechen, indem sie sich hauptsächlich auf ihre Lokalisierung berufen.

Die Struktur der Arterien ist bei verschiedenen Tieren recht verschieden und eine ganze Reihe von Autoren hat bereits diese Strukturunterschiede nachgewiesen. Bereits *I s r a e l* hat darauf aufmerksam gemacht, daß die Arterienwand bei Kaninchen durch ihre Struktur an die großen peripherischen Gefäße bei Menschen erinnert, in denen gleichfalls häufig eine Verkalkung in der Media auftritt, und schließlich habe ich doch selber konstatieren können, daß weder in den großen Arterien der Kaninchen noch in den untersuchten Arterien von Kühen, in denen spontane, denjenigen beim Menschen unähnliche Erscheinungen auftraten, eine elastisch-muskuläre Intima, die für die großen Arterien bei Menschen so außerordentlich charakteristisch ist, nicht nachzuweisen war, während ich dagegen beim Pferde, wo die selbständigen Arterienveränderungen denjenigen beim Menschen sehr ähnlich sind, stets eine elastisch-muskuläre Schicht gefunden habe. Ist ferner die Tatsache nicht überzeugend, daß die in den Arterien von kränklichen Kaninchen auftretenden spontanen Veränderungen identisch sind mit den experimentell hervorgerufenen, um festzustellen, daß die Lokalisierung eines gegebenen Prozesses sehr wohl von der Struktur der Blutgefäße abhängig sein

kann? Diese Tatsache scheint eine weitere Bestätigung in dem Umstände zu finden, daß die selbständigen Veränderungen beim Pferde hauptsächlich in der Intima, bei der Kuh dagegen besonders in der Media auftreten.

Mit Hinsicht auf alle diese Tatsachen glaube ich annehmen zu dürfen, daß nicht die Lokalisation in dieser oder jener Schicht der Ausdruck für die Besonderheit eines gegebenen Prozesses, sondern die verschiedenen bei ihm auftretenden Veränderungen sein sollten. Deswegen scheinen mir die von d' Amato und Flaggella sowie die von Salykow angeführten Motive für die Individualität eines gegebenen Prozesses besser begründet zu sein, daß wir nämlich bei der experimentellen Erkrankung der Arterien der fettartigen Degeneration, welche für die Atherosklerose der Arterien bei Menschen so charakteristisch ist, nicht begegnen, daß bei den Tierversuchen die bei Menschen in der Media nicht vorkommende Bindegewebsreaktion auftritt (d' Amato und Flaggella), daß die Kalzifikation bei Kaninchen bereits bei Beginn des Prozesses auftritt, während sie beim Menschen den Ausgang desselben bildet. Diese Beweise sind indessen nicht stichhaltig, denn vor allem kommen die experimentellen Veränderungen bei Tieren viel schneller zustande, als die selbständigen Veränderungen beim Menschen, ferner, weil die fettartige Degeneration bei der experimentellen Erkrankung der Arterien von verschiedenen Forschern wie Lissauer, Benneke, Pearce, Stanton und von mir selbst gefunden worden ist; auch bei der Atherosklerose bei Menschen war häufig Bindegewebe in der Media in größerer oder geringerer Menge vorhanden und schließlich sind Kalzifikationen, und zwar in ziemlich beträchtlicher Anzahl, auch in den Frühstadien der Atherosklerose aufgetreten, wie wir es in Textfig. 1 in der Arteria pulmonalis sehen. Übrigens, wenn es sich um Kalzifikationserscheinungen an und für sich handelt, so können wir über eine ganze Reihe von heute festgestellten Tatsachen ohne weiteres zur Tagesordnung übergehen; so besitzen beispielsweise die pflanzenfressenden Tiere eine größere Neigung zur Ablagerung von Kalksalzen in ihrem Organismus (Hansemann), denn das Kaninchenblut enthält nach Klotz und Benneke bedeutend mehr Kalksalze als Menschenblut; bezüglich der Atherosklerose bei Kaninchen haben Loeper und Boveri gleichfalls festgestellt, daß die Veränderungen in den Arterien von Tieren, an welche Kalk verfüttert wurde, früher als bei normal gefütterten auftreten, und daß man eine gewisse Widerstandsfähigkeit von jungen oder trächtigen Kaninchen gegen Adrenalininjektionen, durch den geringeren Gehalt an Kalk in ihrem Organismus erklären könne. Kann es angesichts dieser Tatsachen wundernehmen, daß die Verkalkung bei Kaninchen bereits von Beginn des Prozesses an auftritt?

Wie ist nun in Anbetracht alles dessen diese ganze Reihe von selbständigen oder experimentellen Prozessen in den verschiedenen Arterien bei Menschen und Tieren zu beurteilen?

Es scheint mir, daß der einzige rationelle Ausgangspunkt einerseits in der Auffindung von gemeinsamen Merkmalen für scheinbar verschiedene Erscheinungen,

anderseits in der Auffindung einer gemeinsam wirkenden Ursache zu suchen ist. Lassen sich derartige Punkte auffinden, so können und müssen scheinbar verschiedene Erscheinungen als identisch angesprochen werden; gelingt es dagegen nicht, so müssen wir eine ganze Reihe neuer Krankheitsindividuen schaffen.

Solche gemeinsame Momente in den zur Rede stehenden Prozessen sind: 1. die primäre Erkrankung der elastischen Fasern, ganz gleich, ob sie in der Intima oder in der Media liegen, und zwar sowohl bei der Atherosklerose der Arterien bei Menschen als auch bei den spontanen und den experimentell hervorgerufenen Erkrankungen der Arterien bei Tieren; 2. der gesteigerte Blutdruck als gemeinsame Ursache dieser Erkrankung. Betrachten wir nun jeden von diesen Punkten allein und für sich. Was die Erkrankung der elastischen Fasern anbetrifft, so kann es keinem Zweifel unterliegen, daß sie bei allen diesen Prozessen vorkommt; es handelt sich nämlich darum, ob sie einen primären Prozeß darstellt. Daß dem tatsächlich so ist, dafür sprechen die Untersuchungen von J o r e s und B a r a c h bezüglich der Atherosklerose bei Menschen sowie meine Untersuchungen, welche die Atherosklerose der Arteria pulmonalis (Dilatation der Arterie infolge von S e h w ä c h e von elastischen Fasern) sowie die selbständigen degenerativen Erkrankungen der Arterien bei Tieren betreffen, die Untersuchungen von R z e t k o w s k i, M i e s o - w i e z, M a r c h a n d, T r a c h t e n b e r g, H o r n o w s k i und N o w i c k i bezüglich der durch intravenöse Adrenalininjektionen bei Kaninchen experimentell hervorgerufenen Veränderungen.

Was den zweiten Punkt anbelangt, so sind die Forscher über diese Frage im Streite — die einen sprechen die Hauptwirkung toxischen Einwirkungen, die andern dem gesteigerten Blutdruck zu; sowohl die eine wie auch die andere Ursache können in gleicher Weise auf die elastischen Fasern einwirken. Heutzutage spricht eine ganze Reihe von Tatsachen unumstößlich dafür, daß vorwiegend, ja vielleicht ausschließlich der gesteigerte Blutdruck die Hauptursache für die Entstehung des ganzen Prozesses bildet, und zwar ohne Rücksicht darauf, unter dem Einfluß welcher Faktoren dieser gesteigerte Druck zustande gekommen ist. Es sind folgende Tatsachen:

1. Als T h o m a bereits im Jahre 1889 bei Hunden künstlich die Insufficientia aortae hervorzurufen versuchte, wobei stets ein gesteigerter Druck in dem großen Blutkreislauf entsteht, erhielt er nach 2 bis 3 Jahren atherosklerotische Veränderungen.

2. J o r e s erhielt ähnliche Anfangsänderungen durch Druck und Verengung der Arteria abdominalis.

3. C a r r e l und G u t h r i e haben durch Transplantation eines Arteriendes in das Venennetz von geringem Umfange, wodurch sie den Druck in der Arterie vergrößerten, eine Verdickung und Kalzifikation in der Intima sowie eine Verdickung der Media erhalten.

4. Alle Extrakte aus Nebennieren, welche, intravenös injiziert, einen gesteigerten Druck hervorrufen, verursachen gleichzeitig auch die Entstehung der von mir bereits besprochenen Veränderungen in den Arterien der betreffenden Versuchstiere.

5. Ebenso wirken auch alle diejenigen Substanzen, welche den Blutdruck steigern, wie Digalen, Digitalin, Digitoxin, Adonidin, Ergotin, Theocin, Chlorbarium, Hydrastin, Hydrastinin, Nikotin und eine ganze Reihe anderer Mittel, ja sogar in stärkeren Dosen applizierte Jodsalze (B i l a n d , W e d i n g e r , K a l a m k a r o w , L o e b , F l e i s c h e r), denn dann steigern auch sie den Blutdruck.

6. Die Nebennierenextrakte, welche J o r e s bereits von J o s u é angewandt hatte, riefen bei seinen Versuchstieren keine Veränderungen hervor, denn der Verf. verfütterte an die Tiere Tabletten von Nebennierenextrakt, welcher, wie in der letzten Zeit nachgewiesen worden ist, in diesem Falle nur toxisch wirkte, ohne den Blutdruck zu erhöhen.

7. Wie sich L o e b und G i t h e n s überzeugen konnten, hat das Brenzkatechin, welches dem Adrenalin chemisch sehr nahe verwandt ist, in den Arterien fast gar keine Veränderungen verursacht, denn es erhöht den Blutdruck fast gar nicht.

8. M i r o n e s c u , welcher zwecks Aufhebung des gesteigerten Blutdrucks und Erhaltung der toxischen Wirkung den Tieren gleichzeitig mit Adrenalin auch Euphthalmin in den Organismus einführte und Veränderungen in den Arterien erzielt hatte, hat sich dennoch überzeugt, daß vor jeder durch die Einführung von Euphthalmin hervorgerufene Verminderung des Blutdruckes eine Steigerung desselben stattfand, und daß sich auf diese Weise das vasomotorische Spiel, welches einen besonderen Einfluß auf die Entstehung und die Entwicklung der Atherosklerose in den Arterien ausübt, stets von neuem wiederholte.

9. F a l k erhielt noch stärkere Veränderungen in den Arterien, als er neben Injektionen von Adrenalin und toxisch wirkenden Substanzen einen Druck auf die Arteria abdominalis ausübte.

10. F i s c h e r erzielte bei Anwendung von Digalen in kürzerer Zeit Veränderungen als bei Anwendung von Adrenalin, denn der Einfluß des ersten Mittels auf die Blutdrucksteigerung war intensiver.

11. Meine Untersuchungen über die Atherosklerose der Arteria pulmonalis sprechen zur Genüge für den fast ausschließlichen Einfluß des gesteigerten Blutdrucks, und zwar vor allem deswegen, weil, wie ich mich überzeugen konnte, fast bei jedem gesteigerten Druck in dem kleinen Blutkreislauf (Lungenemphysem, Stenosis ostii venosi sinistri) größere oder kleinere Veränderungen in der Pulmonalis auftreten. Maßgebend ist aber für mich die Tatsache, daß ich in 11 Fällen bei Gegenwart eines gesteigerten Blutdruckes in dem kleinen Blutkreislauf Atherosklerose der Pulmonalis feststellen konnte, während ich in den Arterien des großen Blutkreislaufes durchaus keine Veränderungen nachweisen konnte. Nehmen wir sogar an, daß in den gegebenen Fällen die Wirkung irgendwelcher Intoxikationen nicht von der Hand zu weisen wäre. Falls jedoch letztere tatsächlich im Spiele wären, warum sind alsdann auch in den Arterien des großen Kreislaufes keine Veränderungen eingetreten? Die Sache ist klar, denn sogar in dem Falle, wenn die toxischen Einflüsse im ganzen Organismus zur Geltung gekommen wären, so

haben wir es trotzdem mit einem gesteigerten Druck nur in dem kleinen Blutkreislauf zu tun gehabt, und auch nur dort sind die Veränderungen aufgetreten.

In Anbetracht aller dieser Tatsachen bin ich geneigt, alle diese Prozesse von denen ich gesprochen habe, für Erscheinungen anzusehen, welche, wenn nicht völlig identisch, so doch pathogenetisch, wie auch mikroskopisch einander sehr nahe verwandt sind; ich glaube, daß unter dem Einflusse gesteigerten Blutdruckes die elastischen Fasern anfänglich vielleicht nur funktionelle, später bereits unter dem Mikroskop wahrnehmbare nekrobiotische Veränderungen erleiden — hierin liegt das Wesen und der Anfang des ganzen Prozesses. Alle anderen Bilder sind sekundäre Erscheinungen, wovon auch die Verdickung der Intima, die Hypertrophie und Hyperplasie der elastischen Fasern, die man bisher als die früheste Erscheinung betrachtete, nicht ausgeschlossen sind. In diesem Sinne wäre vielleicht die zweckmäßigste Bezeichnung für den ganzen Prozeß „*Elastonecrobiosis arteriarum (venarum)*“ mit dem Zusatz *intima*, *media*, je nach der Lokalisation des betreffenden Prozesses.

Ich möchte noch einige Worte hinzufügen über die Lokalisierung der atherosklerotischen Erkrankungen. Die Veränderungen in der Arteria pulmonalis, welche in zwei Fällen hauptsächlich in der Media lokalisiert waren (der eine betraf eine 18jährige Frau mit *Stenosis ostii venosi sinistri*, der zweite eine 30jährige Frau mit durch einen Tumor verursachtem Druck auf die Arteria pulmonalis), brachten mich auf die Vermutung, ob vielleicht eine derartige Lokalisierung dadurch bedingt ist, daß der Prozeß in den vorliegenden Fällen einen relativ raschen Verlauf nahm, ebenso wie bei Kaninchen, welche Adrenalin injiziert bekamen. Es ist dies natürlich nur eine Vermutung, welche nur schwierig und nur durch gemeinsame Mitwirkung des Klinikers und des Anatomo-Pathologen sich entscheiden ließe. Im Sinne dieser Hypothese möchte ich vorschlagen, sich mit Untersuchungen der Atherosklerose in den Arterien des großen Blutkreislaufes, welche bei jungen Personen in Fällen einer Insuffizienz der Aorta auftritt, eingehender zu befassen; falls der gesteigerte Blutdruck in dem großen Blutkreislaufe ziemlich schnell zur Entwicklung gelangt, konnte man primäre Veränderungen nicht in der Intima, sondern in der Media nachweisen. In letzteren Zeiten habe ich, von dieser Absicht geleitet, mehrere solche Fälle untersucht, habe jedoch in keinem der selben solche Veränderungen wie in der Arteria pulmonalis gefunden; dadurch ist indessen nichts bewiesen, denn hier mußten Hunderte von Fällen studiert werden.

Was die von mir in den Arterien von Kaninchen nach der Implantation von Nebennieren erhaltenen Veränderungen anbetrifft, so kann ich sie nicht als zufällige betrachten, denn:

- a) von 7 Versuchsfällen zeigten sie sich in 6 Fällen;
- b) sie traten gerade in allen diesen Fällen auf, in denen die implantierten Nebennieren angewachsen waren;
- c) ich konnte sie sogar bei jungen Kaninchen beobachten (19½ Monate, Versuch 4, und 18 Monate, Versuch 6).

Indessen scheinen die mikroskopischen Bilder darauf hinzuweisen, daß nur

die Rindensubstanz auf die Entstehung von atherosklerotischen Veränderungen einen Einfluß ausübe, denn nur fast sie allein ist an den betreffenden Stellen weitergediehen. Vielleicht handelt es sich hier also nicht um einen gesteigerten Blutdruck infolge einer stärkeren Sekretion von Adrenalin, sondern um irgendeine Wirkung der in den Rindenzellen der Nebennieren produzierten Lipoide.

Daß in meinen Experimenten in der Tat ein Zusammenhang zwischen der gesteigerten Menge der Lipoide und den atherosklerotischen Veränderungen bestehen konnte, dafür sprechen auch die Resultate anderer Versuche, von denen ich oben gesprochen habe. In diesen Versuchen traten die atherosklerotischen Veränderungen am deutlichsten bei solchen Weibchen hervor, welche sich gerade im Zustande der Trächtigkeit befanden. Meine ursprüngliche Vermutung, daß die Nebennieren intensiver wirken könnten infolge der Beseitigung des ihre Wirksamkeit störenden Einflusses der Ovarien während der Gravidität, ist durch meine späteren Versuche widerlegt worden, durch die erwiesen worden ist, daß nach Resektion der Ovarien und Transplantation von Nebennieren Veränderungen in den Arterien nicht aufgetreten sind.

Angesichts dessen war ich zu einer Revision meiner bisherigen Ansichten gezwungen. — Wir wissen, daß während der Gravidität in den Ovarien das Lipoide enthaltende „*Corpus luteum*“ auftritt — sie konnten also gegebenenfalls die Wirksamkeit der Lipoide der Rindensubstanz der eigentlichen und der transplantierten Nebennieren verstärken.

Lipoide sind wahrscheinlich Ester der Cholesterinsäure. Die Untersuchungen der letzten Jahre, hauptsächlich die von Chauffard und seiner Schule, haben gezeigt, daß die Cholesterinmenge im Blut und in den Geweben bei verschiedenen pathologischen Zuständen wächst.

Lemoine und Gérard, Aschoff und Windhaus haben größere Mengen von Cholesterin in atherosklerotischen Arterien nachgewiesen, und Frerichs hat bereits im Jahre 1861 von einer gesteigerten Cholesterinmenge bei atherosklerotischen Personen gesprochen. Albrecht und Helmert haben große Mengen von Cholesterinestern im Blute von Schwangeren gefunden, was von Neumann und Hermann, Chauffard und Klinger bestätigt wird.

Mausse steigerte durch Lipoidinjektionen den Blutdruck bei Tuberkulösen, wodurch gleichzeitig auch die Cholesterinmenge im Blute zunahm.

Alle diese Tatsachen in Verbindung mit meinen eigenen Versuchen über die Transplantation von Nebennieren haben mich zu der Annahme geführt, daß bei der Entstehung der Atherosklerosis die Rindensubstanz der Nebennieren, bezw. ihre Lipoide, d. h. die Cholesterinester, eine gewisse Rolle spielen könnten.

Darum bin ich auch in den letzten Zeiten an eine Reihe anderer Versuche an Kaninchen herangetreten. Ich bin bestrebt, durch subkutane Cholesterininjektionen atherosklerotische Änderungen zu erzielen. Um die Entstehung dieser Änderungen zu erleichtern, injiziere ich der einen Gruppe von Kaninchen außer Cholesterin auch noch Kalksalze, einer andern Cholesterin, Kalksalze und intravenös Thymusextrakte, um die Zurückhaltung der Kalksalze seitens des Organismus zu bewirken.

Diese Untersuchungen führe ich seit Januar 1913. Im April und im Juni habe ich je ein Kaninchen von jeder Gruppe getötet, irgendwelche Veränderungen in den Arterien konnte ich jedoch bisher nicht nachweisen; von den Ergebnissen dieser Experimente werde ich somit wohl erst nach Verlauf von längerer Zeit berichten können.¹⁾

XVII.

Untersuchungen über den Einfluß des Alkohols auf Leber und Hoden des Kaninchens.

(Aus dem Pathologisch-anatomischen Universitätsinstitute in Wien.)

Von

Dr. J. K y r l e und Dr. K. J. S c h o p p e r^{2).}

(Hierzu 10 Textfiguren und 1 Tabelle.)

Wenn wir hier trotz der zahlreichen experimentellen Arbeiten über den Einfluß des Alkohols auf den Organismus über Versuche berichten, die zum Zwecke des Nachweises einer schädigenden Wirkung desselben auf L e b e r und H o d e n des Kaninchens unternommen wurden, so geschieht dies aus dem Grunde, weil in den genannten Organen Veränderungen erzielt werden konnten, die uns einerseits zufolge ihrer Eigenart sehr bemerkenswert erscheinen, anderseits auf Grund der Tatsache des fast gesetzmäßigen Auftretens zweifellos der Wirkung des Alkohols zuzuschreiben sind. Überdies liegen speziell hinsichtlich der Hodenveränderungen noch wenige experimentelle Untersuchungen vor.

Die Versuche wurden derart ausgeführt, daß zum Teil jugendlichen, noch unentwickelten, zum Teil erwachsenen Kaninchen ein auf 50% Alkoholgehalt mit Wasser bezw. mit physiol. Kochsalzlösung verdünnter absoluter Äthylalkohol einverleibt wurde. Insgesamt wurden, abgesehen von einigen Kaninchen, die bereits nach den ersten Alkoholdosen akut eingegangen oder aber tot und bereits erkaltet vorgefunden worden waren, 31 Tiere in Verwendung genommen, die im Zeitraume von einer Stunde bis zu 13 Wochen unter dem Einflusse des Alkohols gestanden hatten.

Die Applikationsart des 50 proz. Alkohols war eine verschiedenartige, indem 17 Kaninchen den Alkohol mittels weichen, in den Magen eingeführten Katheters erhielten, 3 Tiere intravenös, 4 subkutan und endlich 7 Tiere nach 2 oder allen 3 Einverleibungsarten behandelt wurden, und zwar derart, daß bei Fütterungen durchschnittlich jeden 2. bis 3. Tag zumeist 20 bis 25, bei kräftigeren Tieren selten bis zu 40 ccm, bei intravenöser Injektion in denselben Zwischenpausen 5 bis 10, bei subkutaner Injektion jeden 3. bis 5. Tag 10 bis 12 ccm des 50 proz. Alkohols, bei den letzteren Methoden unter strengster Asepsis und Verwendung von steriler physiologischer Kochsalzlösung als Verdünnungsmittel verabreicht wurden.

Das größte, einem Tiere innerhalb 13 Wochen einverleibte Quantum betrug 870 ccm 50 proz. Alkohols. Bei Berechnung der Werte an absolutem Alkohol pro Tag der Versuchsdauer und

¹⁾ Die mikroskopischen Belegpräparate sind der Mikroskopischen Zentralsammlung in Frankfurt a. M. überwiesen worden.

²⁾ Auszugsweise vorgetragen in der Sektion für pathologische Anatomie u. allg. Pathologie der 85. Vers. d. Naturf. u. Ärzte. 1913. Wien.