

(Aus der Pathologischen Anstalt der Stadt Magdeburg.)

## Studien zur Pathologie der Arterien, insbesondere zur Lehre von der Arteriosklerose.

Von

**Dr. Fritz Lange,**

ehemaligem Assistenten der Anstalt, derzeitigem Assistenzarzt an der 1. medizinischen Klinik  
der Universität zu München.

Mit 6 Textabbildungen.

(Eingegangen am 8. September 1923.)

### Inhaltsverzeichnis.

Einleitung (S. 465).

#### I. Teil. *Die Ernährung der Arterien.*

Von wo aus werden die Arterien ernährt? (S. 465).

Bisherige Anschauungen darüber (S. 465).

Normale Anatomie und Physiologie der Arterien in Rücksicht auf die Ernährung (S. 466).

Antwort aus der pathologischen Anatomie der Arterien (S. 471).

Aneurysma dissecans (S. 471).

Periarteriitis nodosa (S. 475).

Syphilis der Arterien (S. 479).

Tuberkulose der Arterien (S. 482).

Transplantation, Wundheilung der Arterien (S. 486).

Antwort durch Tierexperimente (S. 488).

Arterienisolierung durch Umscheidung (S. 488).

Injektionsversuche mit Zinnober und Tusche (S. 492).

Doppelte Unterbindung der Arterien (S. 495).

Die physiologische Ernährung der Arterienwand (S. 495).

Nachtrag (S. 496).

#### II. Teil. *Experimentelle Arterienveränderungen.*

Vorwort über die Nerven der Arterien und der Capillaren (S. 497).

##### 1. Abschnitt. Experimentelle Medianekrose (S. 503).

Veränderung der Arterien durch Adrenalin (S. 503).

Literarisches (S. 503).

Eigene Versuche (Versuchsreihe A) (S. 505).

Zusammenfassung (S. 509).

Entstehung der Medianekrose durch Adrenalin (S. 509).

Literarisches (S. 510).

Wirkungsweise des Adrenalins im allgemeinen (S. 511).

Wirkungsweise des Adrenalins auf die Strombahn der Nierenrinde (Versuchsreihe B) (S. 513).

Epikrise zu Versuchsreihe B (S. 515).

Wirkungsweise des Adrenalins auf Arterien (Versuchsreihe C) (S. 517).

Epikrise zu Versuchsreihe C, 1. Abschnitt (S. 518).

Medianekrose durch kleine, häufige Gaben von Adrenalin (Versuchsreihe D) (S. 519).

- Ergebnis der Versuchsreihe D (S. 521).  
 Medianekrose durch elektrischen Strom (Versuchsreihe E) (S. 522).  
 Epikrise zu Versuchsreihe E (S. 523).  
 Medianekrose in gelähmter (erweiterter) Arterie (Versuchsreihe C, 2. Abschnitt) (S. 526).  
 Epikrise zu Versuchsreihe C, 2. Abschnitt (S. 528).  
 Wirkungsweise des Adrenalins auf isolierte Arterien (Versuchsreihe F) (S. 529).  
 Epikrise zu Versuchsreihe F (S. 530).  
 Zusammenfassung der Ergebnisse des II. Teiles (S. 530).  
 2. Abschnitt. Experimentelle Intimahyperplasie (S. 533).  
 Intimahyperplasie in mit Wachs umschiedeten Arterien (S. 533).  
 Zusammenfassung (S. 538).  
 Intimahyperplasie nach Quetschung der Arterien (Versuche E. Zieglers und Malkoffs) (S. 538).  
 Intimahyperplasie nach Ätzung der Arterien (S. 539).  
 Epikrise (S. 541).  
 Intimahyperplasie nach Adrenalininjektion (S. 542).  
 Zusammenfassung (S. 545).  
 Ergebnis der Versuchsreihen des 2. Abschnittes (S. 547).  
 Intimahyperplasie durch Fütterung (literarisch) (S. 547).  
 3. Abschnitt. Arterienveränderungen durch experimentelle Nervenreizung.  
 Literarisches (S. 551).  
 Eigene Versuche (S. 553).  
 Ischiadicusresektion (S. 553).  
 Resektion des Halssympathicus (S. 554).  
 Reizung des N. ischiadicus (S. 555).

### III. Teil. *Anwendung auf Teile der menschlichen Arterienpathologie.*

#### Vorbemerkungen:

1. Die Faserhyperplasie und die Faserverflüssigung im Bindegewebe (S. 556).
2. Die Verfettung (S. 562).
3. Die Verkalkung (S. 567).  
 Zusammenfassung (S. 567).
1. Abschnitt. Die Verfettung der Arterienwand, besonders der Intima (S. 568).  
 Anatomisches (S. 568).  
 Entstehung der Verfettung (S. 570).  
 Zusammenfassung (S. 572).  
 Ursachen der Verfettung (S. 573).
2. Abschnitt. Die Verkalkung der Media muskulöser Arterien. (S. 574).  
 Anatomisches (S. 574).  
 Entstehung der Verkalkung (S. 576).  
 Zusammenfassung (S. 581).
3. Abschnitt. Die Arteriosklerose (im engeren Sinne) (S. 582).  
 Anatomisches (S. 582).  
 Entstehung der Skleroseveränderungen (S. 585).  
 Zusammenfassung (S. 590).  
 Ursachen der Skleroseveränderungen (S. 591).  
 Nachtrag über die Ursachen der Verfettung und Mediaverkalkung (S. 594).  
 Zusammenfassung (S. 596).  
 Folgerungen (S. 596).  
 Würdigung und Kritik der Lehre Thomas (S. 598).  
 Schlußbemerkungen (S. 604).

### Einleitung.

Wenn man die Krankheiten irgendeines Organes oder Organsystems erforscht, wird man auf Schritt und Tritt vor Fragen gestellt, die die Art ihrer physiologischen Ernährung betreffen.

So notwendig Kenntnisse über diese als Voraussetzung jeder fruchtbringenden Erörterung des pathologischen Geschehens sind, so sehr fehlen sie noch als Grundlage bei den Untersuchungen über die Krankheiten der Arterien.

Wir sind mit Hilfe der pathologischen Anatomie der Arterien und von Tierversuchen zu einer gesicherten Anschauung über die Frage der Ernährung der Arterien gekommen und werden auf dieser Basis an das Studium der Arteriosklerose im weitesten Sinne des Wortes herantreten.

### I. Teil.

#### Die Ernährung der Arterien.

Es handelt sich, kurz gesagt, um die Frage: Von wo aus werden die Arterien mit Ernährungsflüssigkeit versorgt?

Es kommen drei Möglichkeiten in Betracht: Die Versorgung von außen, nämlich durch die Vasa adventitialia und bei kleineren Arterien ohne Vasa adventitialia durch die Gewebsflüssigkeit der Umgebung; die von innen, nämlich durch den Blutstrom; und die Kombination beider, nämlich von außen und von innen.

Es gelingt nicht, sich aus der großen Zahl der Arbeiten, die sich mit den Arterien beschäftigen, ein sicheres Urteil zu bilden, welche von diesen drei Möglichkeiten den Tatsachen entspricht.

Der Wunsch, dieses Rätsel zu lösen, ist alt. Schon *Virchow*<sup>1)</sup> legte sich 1847 anlässlich seiner Untersuchung „Über die akute Entzündung der Arterien“ die Frage vor, von wo aus die Arterien mit Ernährungsflüssigkeit versorgt werden, und sprach sich, mehr intuitiv, für die Wahrscheinlichkeit der Ernährung der inneren Schichten der Arterienwand vom Lumen her aus.

In späterer Zeit stellte *Durante*<sup>2)</sup> zur Lösung dieser Frage einige Tierversuche an, indem er Arterien doppelt unterband oder sie durch Freipräparieren isolierte, um das eine Mal die Ernährung von innen, das andere Mal die Ernährung von außen auszuschalten. Die wenigen Versuche, die er anstellte, haben keinen Erfolg gehabt, da sich starke Eiterung, offenbar bakterieller Natur, und nach Isolierung Thrombose einstellte.

Wie gegensätzlich noch heute die Ansichten über diesen Punkt sind, dafür mögen die Auffassungen einiger Autoren der Gegenwart Zeugnis ablegen.

*Aschoff*<sup>3)</sup> nimmt (auf Grund der Beobachtungen über die Ablagerung von Fett

<sup>1)</sup> *Rudolf Virchow*, Über die akute Entzündung der Arterien. *Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol.* **1**. 1847.

<sup>2)</sup> *O. Durante*, Untersuchungen über die Organisation des Thrombus, *S. Strickers Medizinische Jahrbücher*. Wien 1872.

<sup>3)</sup> *L. Aschoff*, Arteriosklerose, Beihefte zur med. Klinik H. 1. 1914.

und Kalk) eine Ernährung der Arterienwand von innen und von außen an und bezeichnet z. B. gelegentlich der Besprechung der Veränderungen der Arterien vom muskulären Typ die Mitte der Media als ein „Grenzgebiet der Ernährungsströme, welche von den Vasa vasorum aus und dem Lumen aus die Wand durchsetzen“.

Dagegen sagt *Benda*<sup>1)</sup>, daß „wir wissen, daß die Ernährung der Gefäßwand durchaus von den Vasa vasorum und nicht vom Lumen des Gefäßes aus stattfindet“; er bleibt uns allerdings die Quelle dieses Wissens schuldig.

Dieser Ansicht schließt sich auch *Kaufmann*<sup>2)</sup> an, wenn er sagt: „Die Intima wird von den Vasa vasorum, nicht von dem im Inneren vorbeifließenden Blute aus ernährt.“

Der Weg, den wir zur Klärung unserer Frage einschlagen wollen, ist der, daß wir zunächst die Anatomie und Physiologie der Arterien, soweit sie in Betracht kommen, betrachten; daß wir uns dann zahlreichen Tatsachen der pathologischen Anatomie der Arterien zuwenden und zeigen, daß wir aus ihnen wertvolle Schlüsse ziehen können; und daß wir endlich im Tierexperiment diese Schlüsse bestätigen und ergänzen.

Wir besprechen zunächst einige Kapitel aus der normalen *Anatomie und Physiologie der Arterien*, die uns als erste Grundlage für unsere Untersuchungen dienen sollen.

Wir stellen zunächst fest, was über die Vasa propria arteriarum bekannt ist.

Die Zahl der Autoren, die sich mit der Anatomie der Vasa arteriarum beschäftigt hat, ist klein. Einem Schüler *Thomas, Plotnikow*<sup>3)</sup>, verdanken wir eine sorgfältige Studie auf diesem Gebiete. Die Ergebnisse der 20 Autoren, die bis zu dieser Zeit (1884) zu der Frage Stellung genommen haben, glauben wir nicht anführen zu sollen; wir verweisen auf das Referat *Plotnikows*.

*Plotnikow* wies mit Hilfe von Injektionen Vasa propria in allen untersuchten großen Arterien nach, jedoch mit dem Unterschiede, daß sie sich in der Aorta und in der Arteria iliaca communis in der Adventitia und im äußeren Drittel der Media fanden, während sie sich in der Art. femoralis, brachialis, ulnaris und radialis auf die Adventitia beschränkten. Die Vasa propria wiesen überall zwei deutliche Schichten auf: Eine äußere Schicht mit Arterien und Venen und eine innere, aus Capillaren zusammengesetzt, unmittelbar der Muscularis anliegend oder — in der Aorta und Art. iliaca comm. — in diese bis zur angegebenen Grenze hineinreichend. Diese Capillarnetze waren von ungleicher Weite, waren z. B. an der Aorta desc. hinten am engsten und wiesen nach der vorderen Mittellinie zu, wo sie anastomosierten, die weitesten Maschen auf. In der Aorta drangen aus der Adventitia Capillaren in der Weise in die Media ein, daß sie zuerst radiär bis zur Grenze zwischen mittlerem und äußerem Drittel der Media und dann rechtwinkelig umbiegend parallel dieser Begrenzungslinie verliefen. In der Art. iliaca comm. bestand eine Capillarisation des äußeren Drittels der Media nur im Bereich des inneren und hinteren Teiles der Wand, ebendort, wo nach *Thoma* in der Intima eine besondere Bindegewebslage

<sup>1)</sup> *L. Aschoff*, Pathologische Anatomie, 5. Aufl. Jena 1921.

<sup>2)</sup> *Eduard Kaufmann*, Lehrbuch der speziellen pathologischen Anatomie; 7. und 8. Aufl. Berlin und Leipzig 1922.

<sup>3)</sup> *Viktor Plotnikow*, Über Vasa vasorum. I.-D. Dorpat 1884.



immer vorhanden ist. Da auch in der Art. femoralis, radialis, ulnaris eine Capillarisation der Media dann eintrat, wenn die Intima verdickt war, zieht *Plotnikow* den Schluß, daß zwischen dem Auftreten von Capillaren in der Media und von Bindegewebslagen in der Intima eine Beziehung besteht, und läßt es unentschieden, ob Capillarisation oder Intimagewebsbildung das Primäre sei.

Diese Ergebnisse finden eine Bestätigung und wertvolle Ergänzung in den Untersuchungen *E. Goldmanns*<sup>1)</sup>. Während *Plotnikow* die Vasa der großen und größten Arterien von Erwachsenen und Greisen studierte, berücksichtigen die Untersuchungen *Goldmanns* mittelgroße und kleine Arterien auch des jugendlichen Alters.

Seine Untersuchungen beschäftigen sich u.a. mit dem Eindringen des Carcinoms in die Arterien der angegebenen Größe. Im allgemeinen konnte er, wie ältere Untersucher, feststellen, daß die Arterienwand dem Wachstum des Carcinoms einen großen Widerstand entgegensetzt; und zwar, wie er nachwies, dadurch, daß die Carcinomzellen nur auf dem Wege der Vasa propria in die Wand eindringen können. An unveränderten Arterien fanden sich daher nur in der Adventitia mit Carcinomzellen gefüllte Capillaren, während dort, wo eine Intimahyperplasie aufgetreten war und die Vasa vasis bis in die Intima reichten, das Carcinom, diese Strombahn benutzend, die ganze Wand durchsetzte. Später<sup>2)</sup> ist er dazu übergegangen, zur Klärung der Frage ausgedehnte Untersuchungen mit Hilfe von Injektionen mit Pelikantinte zu machen. Das wichtigste Ergebnis war, daß er in der Periode bis zum Ende des Wachstums Vasa propria lediglich in der Adventitia und in der oberflächlichen Mediaschicht der Arterien fand. Die Verteilung derselben innerhalb der Wand war durchaus regelmäßig; ihre Stärke nahm mit ihrem Eindringen in die tieferen Schichten der Gefäßwand ab. Das Bild war jedoch anders, wenn mit zunehmendem Alter Bindegewebswucherung in der Intima der Arterien vorhanden war; dann reichten die Vasa arteriarum bis in die tieferen Bezirke der Media, und zwar entsprach die Ausbreitung derselben genau dem Umfange der bindegewebigen Verdickung der Intima.

Es bleibt noch festzustellen, was über Vasa adventitialia der noch kleineren Arterien bekannt ist. Die Auffassung fast aller Autoren ist in diesem Punkte einheitlich, nämlich, daß ihnen solche fehlen.

Schwieriger ist die Frage zu beantworten, welche Arterien zu diesem Kaliber zu rechnen sind. *Böhm* und *Davidoff*<sup>3)</sup> scheiden in kleine Arterien vom Typ der Arteria supraorbitalis, centralis retinae und in präcapillare Arterien und vermissen in beiden Vasa adventitialia. *Köster*<sup>4)</sup> zieht die Grenze anders und ist der Meinung, daß sich die Versorgung auf viel kleinere Arterien erstreckt, als man im allgemeinen

---

<sup>1)</sup> *Edwin Goldmann*, Anatomische Untersuchungen über die Verbreitungswege bösartiger Geschwülste. *Bruns Beitr. z. klin. Chirurg.* **18**. 1897.

<sup>2)</sup> *Edwin Goldmann*, Studien zur Biologie der bösartigen Neubildungen. *Bruns' Beitr. u. klin. Chirurg.* **72**. 1911.

<sup>3)</sup> *A. Böhm* und *M. v. Davidoff*, Lehrbuch der Histologie des Menschen. Wiesbaden 1898.

<sup>4)</sup> *K. Köster*, Endarteriitis und Arteriitis. Sitzungsberichte der Niederrhein. Ges. Bonn. 20. Dezember 1875.

annehme; z. B. fand er kleinste Arterien im Gehirn mit Vasa propria versehen. Auch kleinste Lungenarterien haben nach ihm Vasa adventitialia. Das Lebensalter berücksichtigen diese Autoren nicht.

Obwohl die bisher vorliegenden anatomischen Untersuchungen noch sehr lückenhaft und ergänzungsbedürftig sind, können wir aus dem oben Zusammengetragenen lernen, daß wir anatomisch streng zu scheiden haben zwischen großen Arterien mit Vasa propria und kleinen ohne solche. In den großen Arterien reichen die Vasa propria normalerweise nur in der Aorta und in der Art. iliaca comm. des Menschen durch das äußere Drittel der Media, und nur dort, wo die Intima pathologisch verdickt ist, dringen sie bis in das innerste Drittel der Media vor; in allen anderen großen Arterien bleiben die Vasa propria auf die Adventitia beschränkt und dringen nur dort, wo sich pathologische Verdickung der Intima findet, in die Media ein.

Über die Existenz von Lymphgefäßen und -capillaren in der Arterienwand fehlen Kenntnisse, die sich auf Anwendung der einzig zuverlässigen Methode, die der Injektion, stützen, fast ganz. Auf Grund der Tatsache, daß der Nachweis einer (geschlossenen) Lymphbahn fast überall dort erbracht ist, wo eine Blutbahn besteht, und jene da vermißt wird, wo diese fehlt<sup>1)</sup>, darf man annehmen, daß dieser enge Zusammenhang auch in den Arterien besteht. Ganz neuerdings hat Lee<sup>2)</sup> einmal bei einer Katze Lymphgefäße und -capillaren in der Brustorta an der Media (mit Methylenblaulösung) injiziert angetroffen, die aus einem circumadventitiellen Plexus stammten und nicht in die Media reichten; es ist hierzu zu bemerken, daß in der Aortenmedia auch der Katze Blutcapillaren fehlen dürften, wie das von der des Kaninchens gilt. Man wird bis zum Ergebnis weiterer Untersuchungen die Anwesenheit einer Lymphbahn in der Adventitia da annehmen dürfen, wo diese eine Blutbahn besitzt; dazu passen auch die pathohistologischen Beobachtungen, so weit sie an nicht injizierten Präparaten Wert besitzen.

In welcher Weise sich die Strömung der Gewebsflüssigkeit innerhalb der Arterienwand vollzieht, ist bisher ununtersucht geblieben und kann ebenfalls fast nur mit allgemeinen Erwägungen beantwortet werden. Während die einen nach dem Vorgange vor allem von R. Virchow<sup>3)</sup> einen intracellulären Saftstrom annehmen, glauben die anderen eine Saftströmung innerhalb präformierter „Saftlücken“ des Gewebes auf Grund von Injektionsversuchen vertreten zu müssen; so konnte in neuerer Zeit

<sup>1)</sup> Paul Bartels, Das Lymphgefäßsystem. Jena 1909.

<sup>2)</sup> Ferdinand C. Lee, On the lymphatic vessels in the wall of the thoracic aorta of the cat, Anat. record **23**, 1922 (nach d. Referat in den Springerschen Berichten über die ges. Physiol. u. exper. Pharmak. **15**, 196. 1923).

<sup>3)</sup> R. Virchow, Die Cellularpathologie. Berlin 1871.

z. B. *Algot Key Åberg*<sup>1)</sup>) durch Stichinjektionen in die Media mit Asphaltchloroform ein Kanalsystem in der Intima darstellen. Wir teilen in dieser Frage den Standpunkt von *Bartels*<sup>2)</sup>), der die Möglichkeit des Vorkommens von Saftströmung überall in den Geweben „in und zwischen den Zellen“ annimmt und so die Theorie des intracellulären Saftstromes mit der des intercellulären verbindet.

Wichtiger als diese Erörterung über den Verlauf des Saftstromes ist für uns die Frage, wie weit anatomische Grundlagen für die Annahme eines Austausches von Flüssigkeit zwischen der Arterienwand und dem in der Arterie strömenden Blute vorhanden sind.

Wenn man das Endothel der Intima der Arterien mit Silber imprägniert [Technik bei *Åberg*<sup>1)</sup>) und *Löwit*<sup>3)</sup>], so gelingt es leicht, die Endothelgrenzen als schwarze, vieleckige Figuren zur Darstellung zu bringen. In diese Linien unregelmäßig eingestreut finden sich kleine schwarze Flecke als Verbreiterung jener. Eine besonders exakte Studie über den Bau dieses Endothels finden wir bei *Algot Key Åberg*<sup>1)</sup>).

Diese schwarzen Flecke, als „Stigmata“ oder „Stomata“ bezeichnet, sind von allen Forschern, die danach suchten, gefunden worden; nur ihre Deutung hat weitgehende Differenzen gezeitigt. Während einige Autoren sie lediglich als Kunstprodukte deuten [s. Lit. bei *Bartels*<sup>2)</sup>)] treten die meisten in uns überzeugender Weise für eine Präexistenz dieser Stomata ein [*Arnold*<sup>4)</sup>), *Engelmann*<sup>5)</sup>), *Löwit*<sup>3)</sup>)]. Ob solche „Stomata“ als Lücken zu deuten sind oder als Organsubstanz bestimmter Art, ist für uns von minderem Belang; jedenfalls sind es, wie dies auch von der übrigen Endothelzwischen substanz angenommen werden darf, Stellen leichterer Durchlässigkeit.

So gelang es *Engelmann*<sup>5)</sup>) durch Injektionen in die Arterienwand Zinnoberaufschwemmung in Form von Wolken durch diese Stigmata durchtreten zu lassen.

Es muß angenommen werden, daß mit den Schwankungen der Weite der Arterien parallele Unterschiede der Größe der Stomata und der Breite der Zwischenlinien einhergehen.

Von dem, was wir über „Stomata“ und „Kittlinien“ in dem Endothel der Intima wissen, muß es uns genügen, daß solche vorhanden sind und somit eine Möglichkeit zum Austausch von Flüssigkeit zwischen dem Blutstrom innerhalb der Arterienlichtung und der Arterienwand gegeben ist; womit ein Austausch von Flüssigkeit auch durch die Zellen des Endothels nicht ausgeschlossen ist.

<sup>1)</sup> *Algot Key Åberg*, Über den Bau der Tunica intima der Aortenwand. Biologische Untersuchungen, herausgeb. von Prof. Dr. Gustaf Retzius, Jahrg. 1881, Stockholm.

<sup>2)</sup> *Paul Bartels*, l. c. S. 468, 1.

<sup>3)</sup> *M. Löwit*, Über die Beziehung des Blutgefäßendothels zur Emigration und Diapedese. Zieglers Beitr. z. allg. Path. u. pathol. Anat. **16**. 1894.

<sup>4)</sup> *Julius Arnold*, Über die Beziehungen der Blut- und Lymphgefäße zu den Saftkanälen. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **62**. 1875.

<sup>5)</sup> *G. Engelmann*, Über das Verhalten des Blutgefäßendothels bei der Auswanderung der weißen Blutkörper, Zieglers Beiträge z. pathol. Anat. **13**. 1893.

Diesen Ausführungen seien einige Bemerkungen über den Plasma-Wandstrom hinzugefügt.

Es ist allgemein anerkannt, daß man in dem in den Blutgefäßen strömenden Blut eine zellfreie, aus Plasma bestehende Wandzone und einen roten, die Blutzellen führenden Axialstrom unterscheiden kann [*Thoma*<sup>1)</sup>].

Nach *Thoma*<sup>2)</sup> kann man die Strömungsform in den Arterien, Capillaren und Venen als lamellär bezeichnen, weil man einen solchen Strom in konzentrisch angeordnete Schichten oder Lamellen von gleicher Stromgeschwindigkeit theoretisch zerlegen kann. Die Geschwindigkeit ist in den innersten Lamellen des Blutstromes am größten und nimmt nach der Gefäßwand zu ab.

Ebenso wie die Breite des Plasmastromes keine feste Größe ist, sondern von der Schnelligkeit des Blutstromes und dem Zellgehalt des Blutes abhängig ist, so ist auch die Wandstromgeschwindigkeit nicht konstant, sondern sie wurde von *Thoma*<sup>3)</sup> als Exponentialfunktion des Gefäßradius gefunden. Sie ist in kleineren Arterien des Menschen erheblich größer als in den großen Arterien. Nach demselben Autor ist die Wandstromgeschwindigkeit in einem sklerotischen, also erweiterten Arteriensystem kleiner als in einem nicht sklerotischen<sup>4)</sup>.

Die Frage, ob der Plasmastrom an der Blutgefäßwand haftet oder ob er gleitet, ist noch nicht völlig geklärt. *Helmholz*<sup>5)</sup> stellte die Hypothese eines mehr oder weniger raschen Gleitens des Blutstromes an der Gefäßwand auf. *Lewy*<sup>6)</sup> kam infolge seiner Berechnungen zu dem Schluß, daß eine vollkommene „Benetzung“ zwischen Blut und Innenwand der Blutgefäße statthabe. Während *Thoma*<sup>2)</sup> noch 1920 die Ansicht vertrat, daß die äußerste Lamelle des Stromes an der Gefäßwand adhäre und daher eine Geschwindigkeit von 0 besitze, neigt er nach neueren Untersuchungen der Ansicht zu, daß die plasmatische Wandzone des Blutstromes an der Arterienwand gleite.

Wie dem auch sei, ob man ein Haften der äußersten Lamellen des Blutstromes an der Blutgefäßwand annimmt und damit den Gleitkoeffizienten gleich Null setzt, oder ob man ein Gleiten des Blutstromes an der Gefäßwand vertritt, für unsere Frage ist nur die Tatsache von Wichtigkeit, daß an der Innenwand der Arterie eine Plasmaschicht vorhanden ist; sie kann in beiden Fällen in Beziehung zum Wandgewebe treten.

Unsere Übersicht über das, was uns heute anatomisch über die Quellen und Wege, die für die Ernährung der Arterienwand in Betracht kommen, bekannt ist, lehrte uns, in kurze Worte gefaßt, daß Vasa

<sup>1)</sup> *R. Thoma*, Die Viscosität des Blutes und seine Strömung im Arteriensystem Dtsch. Arch. f. klin. Med. **99**. 1910.

<sup>2)</sup> *R. Thoma*, Über die Strömung des Blutes in der Gefäßbahn und die Spannung der Gefäßwand. Zieglers Beiträge z. allg. Path. u. pathol. Anat. **66**. 1920.

<sup>3)</sup> *R. Thoma*, Die mittlere Durchflußmenge der Arterien des Menschen als Funktion des Gefäßradius. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **189**. 1921.

<sup>4)</sup> *R. Thoma*, Dasselbe. 2. Mitteilung. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **194**. 1922.

<sup>5)</sup> *H. Helmholz*, Sitzungsber. d. K. u. K. Akademie d. Wissensch. zu Wien, Math.-naturwissensch. Klasse. **40**, Abt. II. 1860.

<sup>6)</sup> *Berno Lewy*, Über die Adhäsion des Blutes a. d. Wandung der Blutgefäße. Arch. f. Anat. u. Physiol.; phys. Abteilung 1899. Suppl.

propria in größeren Arterien in der Adventitia vorhanden sind und nur bei größten in das äußere Drittel der Muskulatur eindringen, während kleine Arterien keine adventitiellen Blutgefäße besitzen, sondern nur von der Gewebsflüssigkeit umspült werden; lehrte uns ferner, daß Lymphgefäße in Media und Intima nicht bekannt sind, aber Saftströme in und zwischen den Zellen der Arterienwand anzunehmen sind; daß „Stomata“ und „Kittlinien“ von leichter Durchlässigkeit in dem Endothel der Intima existieren, und endlich, daß im Lumen der Arterien an der Wand eine Plasmaschicht vorhanden ist, aus der Flüssigkeit in die Wand eintreten könnte.

Nach diesen einleitenden Bemerkungen wenden wir uns der

#### *Pathologischen Anatomie der Arterien*

zu, um zu untersuchen, was sie uns an Kenntnissen über die Ernährung der Arterien vermitteln kann. Wir bemerken, daß die Autoren ihre Befunde für die Beantwortung unserer Frage nicht verwertet haben, mit Ausnahme Virchows, der auf Grund der Unversehrtheit einer durch eine Zerfallshöhle ziehenden Arterie — in einem unten näher erörterten Falle — zu der Frage kurz Stellung nahm, und einiger Autoren mit kurzen beiläufigen Bemerkungen aus neuerer Zeit, deren wir gedenken werden.

Gemäß unserer Scheidung zwischen großen Arterien mit Vasa propria und kleinen Arterien ohne solche verweilen wir zunächst bei den großen Arterien und betrachten, ob ihre pathologischen Veränderungen Schlüsse auf die Art der Ernährung ihrer Wand zulassen.

Das scheint uns in der Tat bei dem sogenannten

#### *Aneurysma dissecans*

der Fall zu sein.

Bekanntlich kann sich infolge eines Einrisses in der inneren Schicht das Blut in die Wand der Arterie einwühlen und so auf größere Strecken eine äußere Schicht von der inneren trennen. Findet das Blut durch eine zweite Perforation seinen Weg wieder nach innen in das Arterienlumen zurück, so kann ein solcher Zustand der abnormen Strömung jahre- und jahrzehntelang bestehen bleiben. Auf diese Weise ist die innere Schicht auf weite Strecken von der Beziehung zu den Vasa arteriae getrennt.

Unsere Frage lautet nun: Auf welche Weise wird die zwischen dem Lumen der Arterie und dem des Aneurysmasackes gelegene Wandschicht ernährt?

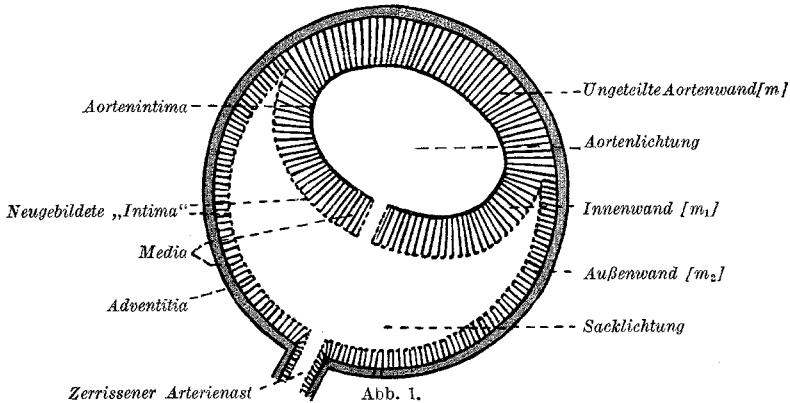
*Bostroem*<sup>1)</sup> hat sehr eingehend und grundlegend 4 selbstbeobachtete

<sup>1)</sup> *E. Bostroem*, Das geheilte Aneurysma dissecans. Dtsch. Arch. f. klin. Med. 42. 1888.

Fälle von Aneurysma dissecans der Aorta beschrieben und mehrere andere aus der Literatur zusammengestellt.

Zur leichteren Verständigung geben wir ein

*Schema eines Aneurysma dissecans aortae.*



In dem ersten Falle, den *Bostroem* beschreibt, fand sich im Anfangsteil der Aorta eine Ruptur der Intima und der sich anschließenden Teile der Media, welche den ganzen Umfang der Aorta einnahm. Von hier aus abwärts breitete sich ein dissezierendes Aneurysma aus, das im Brustraum in der linken und vorderen Aortenwand, in der Bauchhöhle in der vorderen Wand der Aorta verlaufend bis zur linken Art. renalis reichte. Die Aortenwand war dabei in eine Innenwand ( $m_1$ ) und in eine Außenwand ( $m_2$ ) des Aneurysmas in der Weise gespalten, daß die Media in zwei ungleiche Hälften geteilt wurde, so daß der Außenwand ( $m_2$ ) das äußere Drittel verblieb und die inneren zwei Drittel der Media zusammen mit der Aortenintima die Innenwand ( $m_1$ ) bildeten.

Alle Arterien, die im Bereich des Aneurysmas aus der Aorta austraten, waren in der Weise abgerissen, daß sie in der Innenwand des Sackes Löcher hinterlassen hatten und frei aus der Außenwand austraten, wie das aus dem Schema ersichtlich ist. Auf diese Weise war im ganzen Bereich des Aneurysmas jede Gewebsverbindung zwischen der Innenwand und der Außenwand aufgehoben.

Der Blutstrom hatte jahrelang seine Bahn in beiden Röhren genommen, und zwar so, daß nur der kleinere Teil desselben in der alten Aortenlichtung geflossen war; der größere Teil des Blutstromes war durch die obere, im aufsteigenden Teil der Aorta gelegene Rißstelle in die Sacklichtung eingetreten, war in diesem in der größten Länge der Aorta geflossen und war dann durch die unteren Rißstellen, die in der Art. coeliaca und Art. renalis sin. gelegen waren, wieder in das alte Strombett eingetreten.

Die Außenwand des Sackes hatte sich in der langen Zeit des Bestehens des Aneurysmas in der Weise umgewandelt, daß man überall drei deutliche Schichten unterscheiden konnte: die verdickte Adventitia, die schmale Media, welche in ihren äußeren Lagen zahlreiche gut ausgebildete Muskelzellen besaß und in ihren inneren Lagen kernarme Bindegewebszüge aufwies, die die Muskelzellen in geringem Grade auseinanderdrängten; und drittens eine neugebildete Schicht, die makro- und mikroskopisch ganz wie eine Intima aussah und von einem Endothel bekleidet war.

So interessant für uns das Bestehenbleiben und die Gewebszunahme eines Teiles dieser Außenwand ist, so wenig macht sie unserem Verständnis Schwierigkeiten, da ja die alte Adventitia erhalten geblieben war und deren Strombahn für die Ernährung dieser Wandschichten gesorgt hatte. Vielmehr fesselt uns die *Innenwand des Sackes* ( $m_1$ ) zwischen dem verkleinerten Lumen der Aorta und dem des Sackes. Wenn man eine ausschließliche Ernährung der gesamten Arterienwand von den Vasa adventitialia aus annehmen wollte, so müßte dieser Teil der Wand nekrotisch geworden sein, da er ja auf eine über 30 cm lange Strecke und in großer Breite von jeder Verbindung mit der gegenüberliegenden Wand getrennt war und nur von dem fließenden Blute des Aortenlumens und dem ebenfalls fließenden des Sacklumens bespült wurde. Um so mehr setzt uns der Befund in Erstaunen.

Diese Innenwand ( $m_1$ ) bestand aus der Aortenintima, dem größeren Teil der erhaltenen Media und aus einer dem Sacklumen zugewandten „neugebildeten Intima“. Die Media wies im ganzen keine größeren Veränderungen auf als die in der Media der Außenwand beschriebenen; die der Intima (des Aortenrohres) anliegenden Partien hatten einen vollkommen normalen Gehalt an Muskelfasern mit deutlicher Kernfärbung, während in den von der Intima entfernteren Partien die Muskelfasern teilweise von welligem Bindegewebe durchsetzt oder ersetzt waren.

Wir sehen also, daß nicht nur Intima und Media in dieser Innenwand des Sackes völlig erhalten geblieben waren, sondern daß sich noch eine neue „Intima“ mit Endothel hatte bilden können ohne die Adventitia mit ihrer Strombahn.

Man könnte die Frage aufwerfen, ob eine Ernährung dieser Innenwand ( $m_1$ ) von dem nicht gespaltenen Teil der Aortenwand ( $m$ ) aus verwirklicht war. Eine Vascularisierung der Innenwand als Fortsetzung derjenigen des nicht geteilten Wandstückes ist von *Bostroem* nicht erwähnt, und so kann man bei der Sorgfalt der Beschreibung der Außenwand, in der die Vasa vasis ausdrücklich erwähnt sind, schließen, daß solche in der Innenwand nicht vorhanden gewesen sind. Es ist auch nach allem, was von der Neubildung von Gefäßchen und Capillaren bekannt ist, ganz unvorstellbar, daß solche dezimeterweit in intaktes Gewebe hineinwachsen. Man könnte noch die Annahme machen, daß dieses ganze Gewebstück seine Ernährungsflüssigkeit in normaler Bewegung durch den Saftstrom der ungeteilten Strecken der Aorta auf die Dauer bezogen habe; eine Annahme, die nicht zulässig ist, da eine Kraft, die die Flüssigkeit auf so große Entfernung hätte in Bewegung setzen und erhalten können, nicht namhaft zu machen ist.

Nach alledem müssen wir eine Ernährung der frei zwischen der Aortenlichtung und der Sacklichtung gelegenen Wandschichten, die wir als „Innenwand“ ( $m_1$ ) bezeichnet haben, vom Blutstrom der Aorten- und Sacklichtung aus annehmen.

Die 3 übrigen von *Bostroem* untersuchten Fälle gleichen sich in ihren

Grundzügen durchaus, so daß hier nicht näher darauf eingegangen zu werden braucht, da es für unsere Frage wenig ausmacht, ob die Spaltung der Media mehr in ihren äußeren Lagen (wie es vorwiegend geschieht) oder in ihren inneren Lagen stattgefunden hatte; ob der Sack bis zur Bauchaorta oder bis weit auf die Beckenarterien sich fortsetzte; ob sich die Spaltung mehr an der hinteren oder mehr an der vorderen Seite der Aorta vollzogen hatte. Zu bemerken ist noch, daß sich in manchen Fällen in der neugebildeten „Intima“ des Aneurysmasackes Verdickungen und Platten fanden, so daß sich also diese Intima auch hinsichtlich ihrer „produktiven“ (und „degenerativen“) Veränderungen in keiner Weise von der Aortenintima einer regelrecht durch Vasa vasis versorgten Aortenwand älterer Männer, um die es sich gehandelt hatte, unterschied.

Während auch alle aus der Literatur von *Bostroem* zusammengestellten Fälle denselben Befund dargeboten haben, müssen wir der Vollständigkeit halber einer Beobachtung von *Lebert* aus dem Jahre 1857 Erwähnung tun, deren Kenntnis uns nur durch die *Bostroemsche* Wiedergabe vermittelt wird. In diesem Falle, in dem das Aneurysma nur kurze Zeit (etwa 2 Monate) bestanden hatte, zeigte die Adventitia der Aorta überall dort, wo das Aneurysma bestand, eine Scharlachröte, die von einer dichten Vascularisation herrührte; sie war in dieser ganzen Ausdehnung bis auf 2 mm verdickt und enthielt außer ihren normalen Elementen „viel Exsudationszellen, verlängerte Kerne, spindelförmige Gebilde und fein granulöse Substanz“. Der äußere Teil der Tunica muscularis der inneren Wand des Aneurysmas ( $m_1$ ) schloß ebenfalls „viel Exsudationselemente“ in sich ein.

Dieser Befund veranlaßt *Bostroem* in der Epikrise zu der Annahme, daß der Prozeß sehr wahrscheinlich mit der Bildung eines Granulationsgewebes beginne, welches später in straffes, gefäßarmes Bindegewebe übergehe. Das mag in der Tat für die Außenwand des Aneurysmasackes richtig sein; auf eine Vascularisation auch der Innenwand können wir aber aus der Anwesenheit der sogenannten Exsudationselemente nicht schließen.

Aus neuester Zeit sei schließlich noch ein Beispiel eines Aneurysma dissecans, das lange Zeit bestanden hatte, angeführt [*Schilling*<sup>1)</sup>].

Das Aneurysma dissecans des 61 jährigen Mannes war so beschaffen, daß die inneren Schichten der Aorta 1 cm unterhalb der Art. subclavia sin. eingerissen und die Media in der Mitte gespalten war, so daß die ursprüngliche Aorta an der vorderen Wand des neugebildeten Sackes als plattgedrückter Schlauch verlief. Das Aneurysma erstreckte sich bis auf die Art. iliaca; in der rechten Art. iliaca war die Rückperforation erfolgt. Die aus der Aorta entspringenden Arterien waren zum großen Teil abgerissen und entsprangen zum Teil aus dem Aneurysmasack direkt, so daß auch hier ein Teil der Aortenwand auf eine viele Zentimeter lange Strecke ohne jede Verbindung mit der Adventitia und ihren Vasa propria war. Die Wand des neugebildeten Rohres war mit einer „neuen Intima“ ausgekleidet und mit Endothel überzogen. Diese „Intima“

<sup>1)</sup> *Fritz Schilling*, Über Aneurysma der Aorta. Frankfurt. Zeitschr. f. Pathol. 27. 1922.



wies Veränderungen auf, die an „arteriosklerotische Veränderungen der Aorta erinnerten“.

Der Verfasser verbreitet sich in der Besprechung seines Befundes über die Herkunft dieser neugebildeten Intima und erwägt die Möglichkeit ihres Ursprunges aus der benachbarten intakten Intima oder aus dem Bindegewebe der Media. Aber die Frage, woher die Nahrung für die völlig aus dem Gewebszusammenhang gerissenen Teile der Aorta kommt, stellt auch er nicht, so wenig wie dies *Bostroem* und die anderen Autoren auf unserem Gebiete getan haben.

Das anatomische Bild des Aneurysma dissecans weist nach unseren Ausführungen zwingend darauf hin, daß die Ernährung der beiderseits frei im Blutstrom liegenden „Innenwand“ lediglich vom Blutstrom her erfolgt. —

Während wir bisher nur die Ernährung der Arterien größten und größeren Kalibers besprochen haben, bietet uns die sogenannte

#### *Periarteriitis nodosa*

Hinweise auf die Ernährung von kleinen und kleinsten Arterien, also sowohl von solchen mit, als auch von solchen ohne Vasa adventitialia.

Da wir aus der Literatur nur diejenigen pathologisch-anatomischen Befunde herausgreifen wollen, die Schlüsse auf die Ernährung der Arterienwand zulassen, seien zur leichteren Einreihung dieser Ausschnitte in das Gesamtbild einige allgemeine Bemerkungen vorausgeschickt<sup>1)</sup>.

Es handelt sich bei der Periarteriitis nodosa um eine Veränderung der Arterien mittleren und kleinsten Kalibers, die sich makroskopisch dadurch zu erkennen gibt, daß an ihnen zahlreiche umschriebene, knötchenartige Verdickungen sichtbar sind. Das histiologische Bild eines solchen Knötchens auf dem Höhepunkt der Entwicklung ist dadurch gekennzeichnet, daß die Adventitia durch beträchtliches Granulationsgewebe verdickt ist; daß die Media verschmälert und mit den zelligen Elementen desselben durchsetzt ist; und daß endlich eine Wucherung der Intima besteht, die so stark sein kann, daß sie das zuerst erweiterte Lumen verengt. Im Laufe der Krankheit ist das Auftreten von Aneurysmen und Thromben häufig.

Für diese für die Periarteriitis nodosa charakteristischen Veränderungen, die je nach der Zeit des Bestehens der Krankheit in den einzelnen Wandschichten mehr oder weniger ausgeprägt zustande kommen, scheint das Kaliber der betroffenen Arterien ohne Belang zu sein; denn wir finden in den Beschreibungen aller Autoren kleinste Arterien ohne Vasa propria in derselben Weise verändert wie größere mit Vasa propria. Wir werden deshalb in diesem Falle die Arterien beiderlei Art im Zusammenhang betrachten.

Die größte Zahl der beschriebenen Fälle erstreckt sich auf ältere Stadien, wie wir sie in ihren wesentlichsten Punkten oben skizziert haben. Da in solchen Arterien ein gefäßreiches Granulationsgewebe von der Adventitia aus bis in die Intima hineinzureichen pflegt, ist hier die sei es auch pathologische Ernährung aller Wandschichten von außen her gewährleistet. Von alleinigem Interesse für unsere Frage sind die seltenen Fälle aus der *frühesten* Zeit des Prozesses.

<sup>1)</sup> Wir verweisen zur eingehenderen Orientierung auf die Arbeit von *Fritz Tschamer*, Ein weiterer Beitrag zur Kenntnis der Periarteriitis nodosa (mit Hinweis auf 162 Quellen). Frankfurt. Zeitschr. f. Pathol. **23**. 1920.

Die hierbei für uns in Betracht kommenden Beobachtungen sind folgende:

In der Adventitia kommt es zuweilen zur Nekrose, die mehr oder weniger ausgedehnt sein kann, ohne daß dabei gleichzeitig eine Nekrose der inneren Wandschichten zu bestehen braucht. Als Beispiel mögen solche Veränderungen an einer Herzkranzarterie in einem von *Graf*<sup>1)</sup> beschriebenen Falle dienen.

Hier war es zu einer Ausscheidung von Fibrin in die stark verdickte Adventitia gekommen, und an solchen Stellen war eine ausgesprochene Nekrose der Adventitia vorhanden: es waren hier keine Bindegewebskerne mehr zu sehen, sondern ausschließlich in kleine und kleinste Bröckel zerfallene Leukocytenkerne. Die Intima wies auf dieser Strecke keine Veränderungen auf.

In anderen Fällen wird in der Adventitia die Anwesenheit von homogenen Bändern beschrieben, die die einen als hyaline Substanz, die anderen als ausgeschiedenes Fibrin deuten.

In einem Falle von *Tschamer*<sup>2)</sup> fanden sich solche Bezirke besonders in den mittleren Teilen der Adventitia. Hier bestand eine Zone, die durch eine geringe oder auffallende Kernarmut charakterisiert war. Sie wurde durch unregelmäßig verlaufende Bänder dargestellt, an denen eine nähere Differenzierung nicht erkennbar war und die gleichmäßig (nach *van Gieson*) rot gefärbt waren und einen ganz homogenen Eindruck machten. Während die Media später zu besprechende Veränderungen bot, zeigte die Intima eine beträchtliche Dickenzunahme.

Ein solcher homogener Streifen liegt besonders häufig an der Grenze zwischen Media und Adventitia.

In demselben Falle von *Tschamer* fand sich z. B. in dieser Schicht, also der *Elastica externa* anliegend, ein solcher homogener Streifen, der sich auch bei genauestem Zusehen als ganz homogen darstellte und „wie ein Purpurmantel“ um die Außenseite der Media lag. Auch hier bestand die gleiche Intimahyperplasie.

Die beschriebenen nekrotischen Bänder und hyalinen Streifen sind für uns von Interesse, da anzunehmen ist, daß durch beide ein zur Erhaltung und Hyperplasie der inneren Schichten ausreichender Saftstrom nach innen nicht stattfinden kann. Solche Veränderungen sind jedoch in der Adventitia nur selten beschrieben, dazu meist von geringerer Ausdehnung. Dafür sind die Befunde in der Media weit häufiger und ausgeprägter und daher überzeugender.

Als Beispiel greifen wir einen Fall von *Mönckeberg*<sup>3)</sup> heraus.

Hier fanden sich in einer Arteria spermatica nekrotische Partien, die die ganze Breite der Media einnahmen. Diese nekrotischen Bezirke waren fast homogen, nur stellenweise etwas streifig. Bisweilen fanden sich von den normalen Mediaelementen nur noch die Elastinfasern erhalten, während die Muskelfasern mitsamt ihren Nerven völlig untergegangen waren. Diese nekrotischen Partien waren von Rundzellen,

<sup>1)</sup> *E. Graf*, Über einen Fall von Periarteriitis nodosa. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **19**. 1896.

<sup>2)</sup> *Fritz Tschamer*, l. c. S. 475, 1.

<sup>3)</sup> *J. G. Mönckeberg*, Über Periarteriitis nodosa. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **38**. 1905.

die alle Zeichen des Zerfalles boten, und von Bröckeln und Körnchen durchsetzt; sie unterbrachen oft die *Elastica interna* und *externa* auf weite Strecken.

Trotz dieser schweren Veränderungen der *Media* war die *Intima* darüber nicht nur erhalten, sondern auch verdickt.

Dort wo sich die Arterie aneurysmatisch erweiterte, stellte ein völlig homogener Streifen die Fortsetzung der *Media* dar, in dem sich wieder starke Zerfallsveränderungen der eingedrungenen polymorphkernigen Leukocyten fanden. Auch über diesen Streifen war die *Intima* verdickt.

Von den kleineren Ästen der Coronararterien berichtet *Mönckeberg*<sup>1)</sup>, daß die *Media* nur auf kurze Strecken als deutlich muskuläre Schicht vorhanden war; im übrigen sah man an ihrer Stelle einen bald breiteren, bald schmäleren homogenen Streifen. Die *Intima* zeigte hier partielle Verdickungen.

Auch in den schwächeren Ästen der Lungenarterie fand man den homogenen Mediastreifen, dem eine verdickte *Intima* auflag.

Lehrreiche Befunde an Arterien unter dem Kaliber der Hauptstämme der Coronararterien bietet uns weiter der Fall von *Freund*<sup>2)</sup>.

Auch hier fand sich die starke Durchsetzung der *Adventitia* und des perivaskulären Bindegewebes mit „Rundzellen“. Die *Media* zeigte z. B. an einer Arterie der Subserosa des Dünndarmes „nur noch an einer Stelle normales Verhalten; im übrigen war das Lumen von einem größtenteils homogenen, mit Eosin leuchtend rot gefärbten Ring umgeben“, der von ihm nur durch die ein- oder mehrschichtige, in diesem Falle also hyperplastisch gewordene, *Intima* getrennt war.

Auch *Tschamer*<sup>3)</sup> sah in mittelgroßen Arterien, in denen die *Intima* im großen und ganzen verdickt war, fibrinöses Exsudat und Nekrose in der *Media*, vornehmlich in ihrer äußeren Schicht, die dann einen homogenen, strukturlosen Charakter besaß und einen homogenen „Ring“ darstellte.

Wenn möglich noch deutlicher sind die Befunde an kleinen Arterien im Parenchym der Organe.

*Mönckeberg*<sup>1)</sup> sagt, daß er in den Arterien größeren Kalibers nie eine die ganze Circumferenz des Querschnittes einnehmende Nekrose der *Media* sah, daß sich aber an kleineren häufig der „hyaline Ring“ fand. So war z. B. in seinem Falle in den kleinen Nierenarterien von der *Media* nichts mehr erkennbar und an ihrer Stelle lag der homogene Streifen. Auch an diesen Stellen fand sich intakte oder gar verdickte *Intima*.

*Veszprémi* und *Jancsó*<sup>4)</sup> fanden die inneren Schichten der kleinen Arterien der Submucosa des Darms in einen ziemlich dicken homogenen Ring verwandelt, dem nach ihrer Beschreibung und nach ihren klaren Abbildungen jede Struktur fehlte. Er wurde gegen das Lumen von intakten Endothelzellen begrenzt.

Auch *Hart*<sup>5)</sup> beschreibt diesen „Ring“ in den kleinen Arterien von Milz, Leber, Niere, Herzmuskel und Pankreas. Kerne waren in diesem homogenen Ring nicht vorhanden, höchstens spärliche Kerentrümmer. Die *Intima* war intakt. Bemerkens-

<sup>1)</sup> J. G. *Mönckeberg*, Über Periarteriitis nodosa. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **38**. 1905.

<sup>2)</sup> Georg *Freund*, Zur Kenntnis der Periarteriitis nodosa. Dtsch. Arch. f. klin. Med. **62**. 1899.

<sup>3)</sup> Fritz *Tschamer*, l. c. S. 475, 1.

<sup>4)</sup> *Veszprémi* und *Jancsó*, Über einen Fall von Periarteriitis nodosa. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **34**. 1903.

<sup>5)</sup> C. *Hart*, Die Meso-Periarteriitis. Berlin. klin. Wochenschr. H. 28. 1908.

wert ist, daß in diesem Falle sich selten partielle Medianekrose fand, sondern daß meistens die Media in ihrer ganzen Breite und Circumferenz befallen war.

Es würde ermüden, noch weitere Beispiele gleicher Art anzuführen; es genüge der Hinweis auf Fälle von *Versé*<sup>1)</sup> und *Ferrari*<sup>2)</sup>, aus denen sich leicht ähnliche Befunde zusammentragen lassen.

Was haben uns diese Veränderungen, von denen wir einige Beispiele herausgegriffen haben, zu sagen? Wir meinen, daß sie über die Art der Ernährung der Arterien der in Betracht kommenden Größen wichtige Schlüsse zulassen.

Wenn man eine Ernährung der Arterien nur von außen, von der Adventitia her, annimmt, so müssen die innersten Schichten der Arterie durch einen Saftstrom ernährt werden, der von der Adventitia her durch die Media seinen Weg zur Intima nimmt. Dieser Weg wird bei den durch Periarteriitis nodosa veränderten Arterien häufig unterbrochen durch nekrotische hyaline Ringe, die in der Adventitia, Media oder auch im äußeren Teil der Intima auftreten.

Wie weit ist ein solcher nekrotischer, hyaliner Ring für den Saftstrom durchgängig? Bei der Betrachtung dieses homogenen Ringes, dem jede Lücke fehlt, drängt sich der Gedanke auf, daß hier für den Saftstrom ein beträchtliches, wohl unüberwindliches Hindernis entstanden sein muß. Eine Bestätigung finden wir in der Wahrnehmung, die z. B. *Freund*<sup>3)</sup> machte, „daß die hyalin veränderte Media schwer für Wanderzellen durchgängig ist“; auch in Bezirken, die dicht mit Rundzellen infiltriert sind, waren die hyalinen Partien „wenigstens meist zellarm“. Selbst wenn Rundzellen (Leukocyten) in den Ring eingedrungen sind, was als Wirkung eines sei es auch noch so schwachen Saftstromes vorgestellt werden kann, zerfallen sie in dem nekrotischen Gewebe, zweifellos, weil in ihm keine Saftströmung stattfindet, die sie erhalten würde, geschweige denn eine solche, die genügen würde, durch ihre Menge und Bewegung die Intima zu erhalten oder gar wachsen zu lassen.

Wenn demnach die homogenen Bezirke in der Tat ein Hindernis für den Saftstrom aus der Adventitia darstellen, so könnte man daran denken, daß eine Intima, die über derartigen undurchgängigen Media-bezirken erhalten geblieben oder gar hyperplastisch geworden war, von benachbarten, noch mehr oder weniger intakten Mediapartien, also auf einem Umweg doch aus der Adventitia, ihre Ernährungsflüssigkeit bezogen habe. Diese Annahme ist in all denen Fällen unmöglich,

<sup>1)</sup> *M. Versé*, Periarteriitis nodosa und Arteriitis syphilitica cerebialis. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **40**. 1907.

<sup>2)</sup> *Enrico Ferrari*, Über Polyarteriitis acuta nodosa. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **34**. 1903.

<sup>3)</sup> *Georg Freund*, Zur Kenntnis der Periarteriitis nodosa. Dtsch. Arch. f. klin. Med. **62**, 1899.

in denen der Mediaring die ganze Circumferenz der Arterie umfaßt und sich auf eine beträchtliche Länge ausdehnt. Noch weniger paßt dazu, daß, wie z. B. *Freund*<sup>1)</sup> beobachtete, „die Intima gerade immer über den veränderten, homogenisierten Mediabezirken stark verdickt ist“, „daß eine Intimawucherung nur dort beobachtet wird, wo Veränderungen der Adventitia und Media bestehen“, und häufig bei einer buckelförmigen Wucherung „ihre mächtigste Stelle der Mitte der erkrankten Media-stelle entspricht“. Es ist keine Kraft zu nennen, die den Saftstrom aus der Adventitia um die umfangreichen nekrotisierten Mediateile herumführen und in Bewegung erhalten könnte.

Da nun eine direkte Ernährung von der Adventitia her in den Fällen, in denen undurchgängige Partien ein Hindernis für einen von außen nach innen gerichteten Saftstrom bilden, auszuschließen, und eine indirekte Ernährung von der Seite her nicht anzunehmen ist, so müssen wir den Schluß ziehen, daß bei der Periarteriitis nodosa die Intima und häufig dazu die innere Mediaschicht *allein* vom strömenden Blut im Lumen der Arterie aus ernährt werden können, und daß unter diesen Umständen sogar eine Hyperplasie der Intima eintreten kann.

Die Arterienveränderungen bei der Periarteriitis nodosa lehren, daß Arterien mit und ohne Vasa arteriarum ganz dieselben Veränderungen erfahren: die Zellinfiltration von außen nach innen, die Bildung der homogenen Ringe, das Auftreten von Nekrose, die Wucherung der Intima. Dieses Verhalten weist uns darauf hin, daß im Grunde die Ernährung beider Arten von Arterien dieselbe ist, ob sie nun von außen durch Vasa arteriarum vermittelt wird oder ob solche fehlen und Ernährungsflüssigkeit von den Capillaren der Nachbarschaft, aus der Umgebung der Adventitia, geliefert wird. Wir werden hierauf später zurückkommen. —

Ähnliche Hindernisse wie sie die Periarteriitis nodosa für die Ernährung der Intima von außen her schafft, sind auch bei der

### *Syphilis der Arterien*

anzutreffen.

Von den verschiedenen Formen, in denen die Syphilis sowohl die mittleren als auch die kleinen Arterien verändert, kommt für uns nur diejenige in Betracht, die *Baumgarten*<sup>2)</sup> als „Arteriitis gummosa“ bezeichnet und die der Periarteriitis nodosa histiologisch nahesteht.

Auch hier sei zur Orientierung ganz kurz das Gesamtbild der Veränderungen skizziert.

Sind bei der Periarteriitis nodosa die Hirnarterien mit nur wenigen Ausnahmen rei von Veränderungen, so finden sich gerade diese bei der Syphilis mit Vorliebe

<sup>1)</sup> *Georg Freund*, l. c. S. 478, 3.

<sup>2)</sup> *Paul Baumgarten*, Zur Hirnarteriensyphilis. Arch. f. Heilkunde **16**. 1875.

verändert. Der Prozeß beginnt in der Adventitia mit einer „knötchenförmigen Granulationsbildung“ [*Versé*<sup>1)</sup>], die zentral zerfallen kann, und ergreift häufig auch die Media. Solche Einzelbezirke, die oft Riesenzellen enthalten, können zusammenfließen; es kommt dann häufig zur Nekrotisierung nicht nur der Adventitia, sondern auch der Media oft bis zur *Elastica interna* einschließlich. Fast immer entsteht dabei eine beträchtliche Hyperplasie der Intima. Häufig bilden sich Aneurysmen. In späteren Stadien werden die nekrotischen Teile durch Granulationsgewebe ersetzt; von der Adventitia ausgehend, kann es die gesamte Wand durchwachsen. Die Intimahyperplasie bleibt bestehen.

Für uns kommen wieder hauptsächlich die frühen Stadien der Krankheit in Betracht, da in den älteren Stadien wucherndes capillarhaltiges Granulationsgewebe das ursprünglich von der Nekrose gesetzte Hindernis für die Ernährung beseitigt.

Da die Syphilis mittlere und kleinere Arterien ohne Unterschied, ob es sich um solche mit oder ohne *Vasa adventitialia* handelt, in gleicher Weise verändert, werden wir auch hier von den Arterien beiderlei Art im Zusammenhang sprechen.

Für uns sind Beobachtungen der Art von Wichtigkeit, wie wir sie zunächst an einem typischen Beispiel aus der Literatur kennzeichnen wollen.

In der Art. profund. cerebri einer Leiche, die auch andere syphilitische Veränderungen aufwies, fand *Graf*<sup>2)</sup> die Media nekrotisch. Das adventitielle Bindegewebe war mit vereinzelt Leukocyten durchsetzt, desgleichen die Muscularis. Vielfach lag um die Media ein dichtes Fibrinnetz. Der Grad der Intimaverdickung war verschieden; auf der einen Seite wurde dadurch das Lumen leicht verengt, auf der anderen Seite war die Verdickung nur gering; die Wand war im Bereich der Medianekrose nach außen gedrängt und das erweiterte Lumen mit einem feinkörnigen (wohl ganz frischen) Thrombus ausgefüllt. In anderen Querschnitten zeigte sich außerdem, daß die äußerste Schicht der Wand fast zirkulär durch einen dichten „Fibrinmantel“ gebildet wurde; daß die Adventitia, nekrotisch, eine homogene, feinkörnige Masse bildete; daß auch die Media ausgesprochen nekrotisch war, und daß die Intima eine ungleichmäßige, wenn auch nicht sehr beträchtliche Verdickung aufwies.

Ein ganz ähnliches Bild bot eine Art. fossae Sylvii, in der die Muscularis an einigen Stellen „nahezu vollkommen“ zerstört war.

Bei der Seltenheit solcher Beobachtungen sei es erlaubt, hier eine anzuführen, die im Jahre 1922 in unserer Anstalt gemacht wurde.

Ein 35jähr. Rangierer hatte im Februar 1922 einen Primäraffekt bekommen. Er wurde mit 13 Spritzen Hg behandelt. Seit Anfang April fiel ihm das Sprechen schwer. Bei seiner Aufnahme in der Krankenanstalt Sudenburg am 4. V. 1922 bestand linksseitige Facialisparese, Lähmung der linken Körperseite, Parese des Musc. abduc. beider Bulbi, starker Kopfschmerz; das Sensorium war frei, die Sprache verwaschen; die *Wassermannsche* Reaktion war im Blute negativ, im Liquor positiv. *Nonnesche* Reaktion negativ; Zellgehalt im Liquor 43; im Augenhintergrund kein pathologischer Befund. Am 12. V. traten Schluckbeschwerden auf, die sich in den nächsten Tagen zur Schluckunfähigkeit steigerten. Unter Benommenheit trat am 14. V. der Tod ein, etwa ein Vierteljahr nach der Infektion.

<sup>1)</sup> *M. Versé*, l. c. S. 478, 1.

<sup>2)</sup> *E. Graf*, l. c. S. 476, 1.

Bei der *Sektion* fanden sich ausgedehnte braunrote lobuläre Hepatisationen in beiden Lungen in allen Lappen und zarte Fibrinbeläge auf der Lungenpleura beiderseits, geringer Milztumor; mikroskopisch spärliche Mengen kleintropfigen Fettes in vielen Herzmuskelfasern.

Ferner: Fehlen des Frenulums und leichte narbige Veränderungen im Sulcus coronarius an dieser Stelle; geschwürriger Zerfall der Schleimhaut an der Basis der Schneidezähne.

Als Wichtigstes: Blande Thrombose der Art. fossae Sylvii dextra, deren mikroskopische Untersuchung folgenden Befund bot:

Im Anfangsteil der Arterie, mit dem Kopf des gemischten Thrombus:

Adventitia in zellreiches Bindegewebe umgewandelt.

Media zum großen Teil nekrotisch, fast ringsum, aber nur in den inneren zwei Dritteln; das äußere Drittel durch zellreiches Bindegewebe völlig ersetzt. Im vermehrten Bindegewebe der Adventitia und des äußeren Drittels der Media ein- und spärlich mehrkernige Leukocyten.

Intima auf der unversehrten, fast gestreckten Elastica interna stark zellig-feinfasrig hyperplastisch, so dick wie die Media. Grenze gegen den Thrombus ziemlich scharf, nur spärliche Spindelzellen reichen hinein.

Weiche Haut in der Umgebung der Art. fossae Sylvii dextr. an Fasern vermehrt und aufs stärkste mit Lymphocyten und Plasmazellen durchsetzt. Derselbe Befund um die kleinen Gefäße dieser Gegend, dazu mikroskopisch kleine, absceßähnliche Stellen, wo an Stelle der nekrotisch gewordenen Hirnsubstanz ein- und mehrkernige Zellen (Leukocyten) liegen.

Spirochäten wurden weder mit der *Levaditi*schen noch der *Steiners*chen Methode gefunden; dennoch sind die Veränderungen an den Hirnarterien fraglos syphilitischer Natur.

Der für unsere Frage wichtigste Befund an der Arteria fossae Sylvii ist die Nekrose der Media bei gleichzeitiger Hyperplasie der Intima. Da die Nekrose der inneren zwei Drittel der Media fast ringsum reicht, ist eine Ernährung der hyperplastischen Intima von außen her für diese Strecke nicht anzunehmen. Der Thrombus war nach Ausweis der Krankengeschichte und nach dem histiologischen Befund ganz frisch, so daß er keine Rolle als Hindernis für die Ernährung der Intima von innen her gespielt hat.

Für ähnliche Veränderungen an kleinen Arterien führen wir aus der Arbeit von *Versé*<sup>1)</sup> folgende Beispiele an:

In einer kleinen Piaarterie war die Wand gleichmäßig nekrotisiert und mit Kerntümmern und Kernschatten durchsetzt. Über diesem nekrotischen Bezirk war die Elastica interna erhalten und die Intima „zwar absolut nicht verdickt“, aber (offenbar) erhalten. Hier und da fanden sich Reste von erhaltener innerster Media-schicht.

An einer anderen Stelle wird die Arterienwand als größtenteils verkäst bezeichnet. Die Intima war hier stark verdickt, in ihren mittleren Schichten hatten sich reichlich Rundzellen angesammelt; die inneren bestanden aus locker gefügten Spindel- und Sternzellen, und nur die äußersten, an die nekrotische Media angrenzenden Zellen waren ebenfalls zerfallen. Das Lumen war infolge dieser Intimawucherung eng, aber doch für den Blutstrom durchgängig geblieben.

An mehreren Stellen war im Anschluß an die Nekrose der Media auch die Ela-

<sup>1)</sup> *M. Versé*, l. c. S. 476, 1.

stica interna streckenweise zugrunde gegangen, während sich nach innen von diesem Defekt eine stark gewucherte Intima fand.

An einer anderen Piaarterie, die eine flache Ausbuchtung zeigte, war im ganzen der Befund der gleiche; nur daß zu der Nekrose eine starke Durchsetzung mit Fibrin in der Media hinzugekommen und die Intima stärker gewuchert war.

In einer anderen, etwas größeren Arterie waren die Wandschichten circumscript aneurysmatisch. Die Media war breit nekrotisiert und von Fibrin durchsetzt, ebenso die angrenzende Adventitiaschicht. In den nekrotischen Teilen der Wand fanden sich nur wenige Kerntrümmer. Die Elastica interna war breit ausgebuchtet. Die Tiefe dieser Ausbuchtung war von hyalinem Fibrin ausgefüllt, und dieses wurde von einer breiten Intimawucherung überbrückt.

Die angeführten Beispiele erscheinen uns so klar, daß wir darauf verzichten, weitere heranzuziehen<sup>1)</sup>.

In der Epikrise können wir uns ganz an das zur Lehre von der Periarteriitis nodosa Gesagte anlehnen. Hier wie dort fanden sich in mittleren und kleineren Arterien mehr oder weniger ausgedehnt Nekrose und Streifen von Fibrin in der Adventitia oder Media, durch die ein geregelter Strom von Ernährungsflüssigkeit nicht stattfinden konnte. Da aber trotz dieses unzweifelhaft — wie bei der Periarteriitis nodosa — zu Anfang aufgetretenen Hindernisses die Intima nicht der Nekrose anheimgefallen, sondern in vielen Fällen sogar hyperplastisch geworden war, glauben wir wieder schließen zu können, daß das Ernährungsmaterial zur Erhaltung und zum Wachstum der Intima von dem im Lumen der Arterie strömenden Blute stammte. —

#### *Die Tuberkulose der Arterien*

ist für die Frage der Ernährung der Arterien in verschiedener Hinsicht von Wichtigkeit.

Ehe wir auf die Beantwortung unserer speziellen Frage näher eingehen, mag kurz daran erinnert werden, daß eine tuberkulöse Erkrankung auf zwei verschiedenen Wegen in den Arterien Platz zu nehmen vermag. Entweder greift der tuberkulöse Prozeß aus der Nachbarschaft auf die Arterienwand über, oder aber es kommt nach Ausschwemmung von Tuberkelbacillen in das Blut zur Bildung von Tuberkeln in der Intima, in die die Bacillen aus dem Blute der Arterie gelangt sind.

Pathologisch-anatomisch finden sich im 1. Falle flächenhafte Verkäsung, und zwar zunächst hauptsächlich der gewucherten äußeren Wandschichten, oder aber — im 2. Falle — miliare Tuberkel vornehmlich in den inneren Wandschichten.

Im Hinblick auf diese verschiedenen Formen der Arterientuberkulose interessieren uns im Augenblick zwei Fragen:

<sup>1)</sup> Ähnliche Fälle finden sich in: *Junzo Nagano*, Die syphilitische Erkrankung der Gehirnarterien, *Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol.* **164**. 1901. — *G. Abramow*, Über die Veränderungen der Aorta bei Syphilis. *Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol.* **178**. 1904. — *P. Wendeler*, Zur Histologie der syphilitischen Erkrankung der Hirnarterien. *Dtsch. Arch. f. klin. Med.* **55**. 1895.



1. Wie verhalten sich die inneren Schichten der Arterienwand bei Verkäsung der äußeren?  
und

2. Wie entstehen die miliaren Tuberkel in der Intima?

Wenn man die in der Literatur beschriebenen Befunde auf die Beantwortung der ersten Frage hin durchsieht, so fällt es auf, daß sich häufig sogar gewucherte Intima gut erhalten dort findet, wo Media und Adventitia schon in größerer Ausdehnung nekrotisch geworden sind; oder mit anderen Worten, auf unsere Fragestellung zugeschnitten, daß oft auch dort, wo infolge Verkäsung der äußeren Schichten eine Ernährung von außen her nicht mehr stattfinden kann, die Intima oder deren Endothel erhalten bleibt.

Da es infolge des hohen Blutdruckes in den großen Arterien überall dort, wo eine ausgedehnte Verkäsung der äußeren Schicht besteht, zu Aneurysmenbildung und zu Perforation kommt, sind reine Fälle von erhaltener Intima bei völlig verkäster Media sehr selten. Wir führen als Beispiel für eine große Arterie einen Fall an, der von *Ströbe*<sup>1)</sup> beschrieben worden ist.

Hier sprang in der Aorta ascendens an der seitlichen Wand ein Zapfen von 7 mm Höhe und 3—4 mm Breite in das Lumen vor, der sich mikroskopisch als ein in seinem Innern verkäster Knoten in der verdickten Intima erwies, unter dem die Media auf  $\frac{1}{4}$  bis  $\frac{1}{3}$  der Wanddicke der Aorta nekrotisch war. Die zu einem starken Zellpolster verdickte Intima teilte sich an der Ansatzstelle der Wucherung jederseits in 2 Blätter, von welchen das eine als zellige Kapsel, bis auf eine perforierte Stelle wohl erhalten, über die Kuppe des kleinen Polypen hinüberzog, während das andere unter dem verkästen Knoten zwischen diesem und der Media verlief und zum größten Teile auch nekrotisch war.

Für die erhaltene Schicht von Zellen *über* der nekrotischen Zone kann man keine andere Quelle der Ernährung annehmen, als die vom Blute des Lumens her; ein fibrinöser Überzug, der dieser Neubildung nach dem Lumen zu auflag, kann kein Hindernis für die Ernährung der inneren Schichten vom Blutstrom aus gebildet haben, da er auf der Kuppe und in seinen seitlichen Teilen mehrfache Lücken aufwies und zweifellos spät hinzugetreten ist.

Noch eindrucksvoller sind die Befunde an mittleren und kleineren Arterien.

Bekannt sind die Veränderungen der Arterien in der käsigen Wand von Kavernen, auf die zuerst *Pauli*<sup>2)</sup> die Aufmerksamkeit gelenkt hat. Die Verkäsung greift auch hier von außen auf die Gefäßwand, auf die Adventitia und oft auch auf die Media über. Die Intima über solchem

<sup>1)</sup> *H. Ströbe*, Über Aortitis tuberculosa. Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. 8. 1897.

<sup>2)</sup> *Th. A. Pauli*, Über Veränderungen von Arterien in Kavernen bei Phthisis pulmonum. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. 77. 1879.

nekrotischen Wandbezirk geht hierbei nicht zugrunde, sondern wuchert, sogar oft recht beträchtlich. Wird die Arterie nur auf eine Hälfte von der Verkäsung ergriffen, wie das häufig in der Wand einer käsigen Kaverne geschieht, so tritt eine Wucherung der Intima nur in der anderen nach dem Lumen der Kaverne zu liegenden Hälfte der Arterie auf, also gerade dort, wo nach Nekrose der Adventitia und Media die Intima lediglich auf die Ernährung vom Lumen aus angewiesen ist.

Sehr lehrreiche Befunde bieten die Arterien der Pia bei tuberkulöser Meningitis, bei denen wir uns auf die Beschreibung der 17 Fälle von *Biber*<sup>1)</sup> beziehen.

Während die Adventitia häufig miliare Tuberkel enthielt, oft kleinzellig infiltriert war und sich nur in einigen Fällen verkäst fand (Fall 12), bot die Media schwerere Veränderungen. Sie war fast immer (in 15 Fällen) nekrotisch-hyalin geworden. Die Kernfärbbarkeit war oft in der ganzen Circumferenz verlorengegangen, und Infiltratzellen waren in diesen nekrotischen Bezirken selten, so daß sie meist ein ganz homogenes Aussehen boten. Die Intima über diesem breiten nekrotischen Bande der Media war entweder völlig intakt oder stark gewuchert, und zwar dort, wo die Medianekrose die ganze Arterie umgriff, auch in ganzer Circumferenz. Diese Wucherung bestand in einer subendothelialen Schicht von großen, protoplasmareichen Zellen, die in 2 bis 8 Lagen vertreten waren. Das Endothel darüber war fast immer intakt. Eine klare Abbildung einer solchen Arterie zeigt deutlich in Halbmondform die 3 Zonen: die zellreiche Tunica externa und interna und in der Mitte die breite, fast kernlose Media.

Auch bei diesen schwer veränderten Arterien muß man eine Ernährung der intakten oder hyperplastischen Intima über den nekrotischen Mediabezirken vom Lumen aus annehmen.

Die *andere* Form der Tuberkulose, bei der miliare Tuberkel in der Arterienwand auftreten, interessiert uns hier aus einem anderen Grunde, nämlich in bezug auf die Herkunft dieser Tuberkel. Während *Weigert*<sup>2)</sup> und seine Schüler noch den Standpunkt vertraten, daß jede tuberkulöse Gefäßerkrankung von einem außen gelegenen Herd fortgeleitet ist, sind seitdem zahlreiche Untersuchungen über diese Frage mit dem Ergebnis angestellt, daß man, besonders nach den 19 von *Benda*<sup>3)</sup> beschriebenen Fällen, nicht mehr daran zweifeln kann, daß für die Intimatuberkel eine Infektion vom Blutstrom der Arterie aus anzunehmen ist.

Bemerkenswert ist, daß die miliaren Tuberkel völlig in der Intima, oft in ihrer äußeren Schicht liegen und von einem intakten Endothel überzogen sind.

<sup>1)</sup> *Werner Biber*, Über Hämorrhagien und Gefäßveränderungen bei tuberkulöser Meningitis. Frankfurt. Zeitschr. f. Pathol. **6**. 1911.

<sup>2)</sup> *C. Weigert*, Ausgedehnte umschriebene Miliartuberkulose in großen offenen Lungenarterienästen. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **104**. 1886.

<sup>3)</sup> *C. Benda*, Kasuistische Mitteilungen über Endangitis tuberculosa. Verh. d. Deutschen Pathol. Ges. 2. Tagung 1899.

Wenn noch Zweifel bestehen könnten, daß vom Blutstrom her eine Infektion der Arterienwand stattfinden kann, so werden sie durch die Experimente von *Bernard* und *Salomon*<sup>1)</sup> zerstreut. Die Autoren injizierten Tieren Tuberkelbacillen von der Carotis aus in das Blut des Herzens und sahen in der Aorta kleine, stecknadelkopfgroße Granula, gruppiert oder einzeln, 1 cm über der Klappe beginnend auftreten, die sich als der *Elastica interna* aufgelagerte Tuberkel erwiesen.

Wenn somit die Infektion der Intima durch Tuberkelbacillen vom Blutstrom her für einen Teil der Fälle tuberkulöser Veränderungen der Arterien als sicher anzusehen ist, so kann dies nicht ohne Eindringen von Blutplasma als dem Träger der Bacillen in die Intima bis zur inneren elastischen Lamelle stattfinden, da ja der Tuberkelbacillus keine eigene Beweglichkeit besitzt. Es erscheint uns dies von Wichtigkeit, da uns auch diese Tatsache die Möglichkeit des Eintrittes von Blutplasma in die Arterienwand bestätigt. —

Ganz ebenso, wie sich die Arterien gegenüber tuberkulöser Verkäsung ihrer Umgebung oder ihrer äußeren Wandschichten verhalten, verhalten sie sich in den Fällen, in denen sie durch zerfallene Geschwulstgewebe oder durch Abscesse führen und ihre äußere Wand zerstört wird oder auch innerhalb der Arterienwand ein Absceß auftritt.

Als Beispiel führen wir eine *Virchowsche* Beobachtung<sup>2)</sup> an.

Bei einer 39jähr. Frau fand sich eine große Krebsgeschwulst, die das ganze Becken ausfüllte und besonders nach der linken Seite hin stark entwickelt war. Die Hauptmasse des Krebses lag zwischen der linken Wand des Uterus und der linken Beckenwand und enthielt hier eine faustgroße Höhlung, welche mit einem schmutzig weißen, hier und da rötlichen, bröcklig käsigen Brei gefüllt war. Die Geschwulst schien vom linken Eierstock ausgegangen zu sein. Das einzige Gebilde, welches sich innerhalb der Höhle erhalten hatte, war die Art. iliaca, welche, etwas nach außen gedrängt, frei durch dieselbe verlief. Sie war ringsum von dem beschriebenen Brei umhüllt. Als dieser fortgenommen wurde, sah man sie als einen ziemlich straffen Strang quer durch die Höhle gespannt, ihre Wandung unverändert, ihre Lichtung frei, etwas verkleinert. Nach dieser Beschreibung heißt es bei *Virchow*: „Man hat daraus ein Exempel von sehr bemerkenswerter Art für die Resistenzfähigkeit und Selbständigkeit der Arterienhäute in ulcerösen Kavernen . . . Es ist also ersichtlich, daß die Möglichkeit einer Ernährung der inneren Arterienhäute aus dem in den Arterien zirkulierenden Blute diskussionsfähig ist.“

Nach Anführung dieses lehrreichen Falles beschränken wir uns darauf, einige wenige Autoren aus neuerer Zeit über dieses Kapitel sprechen zu lassen, und zwar in bezug auf die Nekrose durch Eiterung.

*v. Gaza*<sup>3)</sup>: „Bei der von außen erfolgenden Wandnekrose der Arterien in schwer infiziertem Gebiet bleibt aber anscheinend die Intima bis zuletzt erhalten, weil sie vom Blutstrom direkt ernährt und nicht unmittelbar nekrotisch wird.“

<sup>1)</sup> *L. Bernard et M. Salomon*, Tuberculose expérimentelle du cœur et de l'Aorte. *Revue de méd.* 25. 1905.

<sup>2)</sup> *R. Virchow*, Gesammelte Abhandlungen. Frankfurt 1856. S. 389.

<sup>3)</sup> *W. v. Gaza*, Über die Unterbindung der Arterien und über neuere Unterbindungsverfahren. Habilitat.-Schr. Göttingen. Tübingen 1920.

Derselben Ansicht ist wohl auch *Marchand*<sup>1)</sup>, wenn er sagt: „Ist das Gefäß mit einer stärkeren Intima versehen, wie z. B. die Aorta, so kann eine stark eitrige Infiltration auch hier stattfinden, so daß die Intima förmlich durch einen Eiterherd abgehoben wird.“

*Payr*<sup>2)</sup>: „Selbst Gefäße mit deutlicher streckenweiser Nekrose der Adventitia und partieller der Media können frei von Thrombose sein“ (also wohl intakte Intima haben); „Ähnliches wissen wir allerdings auch aus der Praxis; man braucht sich nur an das Verhalten von Blutgefäßen, die Absceßhöhlen durchqueren, zu erinnern. Es kommt also wohl dem Blutstrom für die Ernährung der Gefäße eine große Bedeutung zu!“

Zur Beurteilung der Ernährung der Arterien sind uns auch die Ergebnisse der Studien, die die Chirurgen anlässlich der

### *Transplantation von Arterien*

und über

### *Wundheilung der Arterien*

überhaupt angestellt haben, und über die zahlreiche exakte Berichte vorliegen, von Wichtigkeit.

Nach den experimentellen Untersuchungen von *Jacobsthal*<sup>3)</sup>, deren Ergebnisse in den wesentlichen uns interessierenden Punkten von allen späteren Untersuchungen bestätigt worden sind, ist der Verlauf der Heilung von Arterienwunden etwa folgender:

Der mehr oder weniger breite Wundspalt wird durch Blut ausgefüllt, welches seitlich in die Gefäßwand eindringt und sich auch in der Adventitia und dem perivaskulären Gewebe ausbreitet, wobei und worauf Fibrin ausfällt. Schon in den ersten 2 Tagen bildet sich eine Intimawucherung, die die Gerinnsel (und gegebenenfalls den Faden der Naht) überzieht, vom Lumen abschließt und in die geronnene Masse eindringt. Erst *nach* diesen Tagen tritt eine Bindegewebs- und Gefäßneubildung in der Adventitia auf, die dann allmählich zur Organisation des Gerinnsels führt.

Dürfen wir aus der zeitlichen Reihenfolge dieser Vorgänge schließen, daß das über das Gerinnsel wuchernde Endothel seine Nahrung vom Blutstrom her bezieht, so wird uns dieser Weg der Ernährung durch einen fast zufälligen Befund desselben Autors bei einer der experimentellen Gefäßnähte noch überzeugender vor Augen geführt.

Bei dem in Betracht kommenden Versuch lief ein Seidenfaden quer durch das Lumen der Carotis, dieses in zwei annähernd gleiche Abschnitte teilend. Mikroskopisch war er von einer Bindegewebslage überzogen, welche an der Eintrittsstelle in das Lumen 0,16 mm dick war und sich nach der Mitte zu kegelförmig verjüngte. Dieser Überzug bestand aus streifigen Bindegewebsfibrillen mit Spindelzellen und zahlreichen Elastinfasern und einem Endothelüberzug nach dem Lumen zu.

<sup>1)</sup> *F. Marchand*, Kapitel „Arterien“ in *Eulenburgs Realencyklopädie*. 3. Aufl. 2. Bd. 1894.

<sup>2)</sup> *E. Payr*, Drainage der Hirnventrikel mittels frei transplanteder Blutgefäße. *Langenbecks Arch.* 87. 1908.

<sup>3)</sup> *H. Jacobsthal*, Zur Histologie der Arteriennaht. *Bruns' Beitr. z. klin. Chirurg.* 27. 1900.

Woher sollte wohl dieser Überzug anders seine Nahrung her empfangen haben als vom strömenden Blut?

Auch Payr<sup>1)</sup> äußert sich im Hinblick auf seine Erfahrung bei den Transplantationen folgendermaßen: „Es kommt wohl dem Blutstrom für die Ernährung des Gefäßes eine große Bedeutung zu.“

Ein Befund, den Bode und Fabian<sup>2)</sup> erhoben, weist uns weiter auf die Wichtigkeit der Ernährung der inneren Wandschichten vom Lumen aus hin.

Es handelt sich um ein 1½ cm langes Arterienstück, das 14 Tage im Eisschrank aufbewahrt und dann implantiert worden war. Es hatte sich eine Thrombose eingestellt, und die Gefäßwand zeigte eine verschieden deutlich ausgesprochene Nekrose der beiden inneren Schichten; es gab große Abschnitte, in denen kein einziger Kern mehr gefärbt und an denen der im Lumen liegende Thrombus adhärent war. Die Abschnitte dagegen, in denen sich ein Spalt zwischen Thrombus und Gefäßwand fand, in dem also Blut geflossen war (es war dies nur ¼ der Peripherie), zeigten zum Teil noch deutliche Kernfärbung der Intima und Media.

Also nur der Teil, der mit dem Blutstrom in Beziehung stand, war hier erhalten geblieben. —

Was hat uns unsere Umschau in der pathologischen Anatomie der Arterien gelehrt?

Im *Aneurysma dissecans* sahen wir abgespaltene Teile der Arterienwand auf viele Zentimeter von der Adventitia mit ihren ernährenden Blutgefäßen losgelöst, beiderseits vom strömenden Blute bespült und wohl erhalten sogar zum Teil mit neugebildeter Intima; wir sahen in zahlreichen durch *Periarteriitis nodosa* oder durch *Syphilis* veränderten Arterien nekrotische oder hyaline Ringe so zwischen die ernährende Adventitia und die inneren Schichten der Arterien gelagert, daß der von außen kommende Saftstrom unterbrochen war, und fanden dabei Media und Intima wohl erhalten oder sogar gewuchert; wir sahen Arterien durch *tuberkulös-käsige* oder durch *carcinomatös-nekrotische* Zerfallshöhlen oder durch *Eiter* ziehen und fanden dabei deren Wand intakt oder gar ihre Intima gewuchert, obwohl eine Ernährung von außen her nicht möglich gewesen war.

Aus allen diesen Beobachtungen ziehen wir den Schluß, daß nach Ausschaltung des ernährenden Saftstromes von außen die Arterie von innen her, vom strömenden Blute ernährt wird. Auch in der Tatsache, daß bei *Tuberkulose* Tuberkelbacillen sich vom strömenden Blute her in den innersten Schichten der Intima ansiedeln, haben wir eine Stütze für die Anschauung, daß ein Saftstrom vom Lumen her nach außen zu stattfindet. Endlich haben die Vorgänge bei der *Transplantation* und

<sup>1)</sup> E. Payr, l. c. S. 486, 2.

<sup>2)</sup> Bode und Fabian, Über Transplantation freier und konservierter Gefäße. Bruns' Beitr. z. klin. Chirurg. 66. 1910.

*Wundheilung* der Arterien auf eine Beteiligung des im Lumen strömenden Blutes an der Ernährung der Arterienwand hingewiesen.

Um die Frage, ob eine Arterie allein durch den Blutstrom in ihrem Lumen ernährt werden kann, zu beantworten und Weiteres über die Ernährung der Arterien zu ermitteln, haben wir unsere aus der pathologischen Anatomie der Arterien gezogenen Schlüsse der Kritik und dem Ausbau durch

### *das Tierexperiment*

unterworfen.

Wir setzten es uns zur Aufgabe, eine Arterie so zu isolieren, daß die Flüssigkeitszufuhr aus den Vasa arteriae und der Umgebung der Arterie vollständig unmöglich war.

Um dieses Ziel zu erreichen, genügt es nicht, eine Arterie lediglich von dem sie umgebenden Gewebe zu trennen, da nach Durchtrennung aller an die Arterie herantretenden Ernährungsgefäße eine Ernährung durch die Gewebsflüssigkeit von außen erfolgen könnte, und da in dem alten Bette in Kürze die durchtrennten und wachsenden Capillaren von neuem mit der Arterienwand in Verbindung treten würden.

Es galt daher, eine Isolierschicht ausfindig zu machen, die

1. die Eigenschaft besaß, für wäßrige Flüssigkeit undurchgängig zu sein und sich allseitig so eng an die Arterie anzuschmiegen, daß zwischen ihr und der Arterie kein Raum für die Diffusion von Gewebsflüssigkeit verblieb;

2. von solcher Konsistenz war, daß sie nicht durch Starrheit einen dauernden mechanischen Reiz auf die Arterie ausübte, sondern sich möglichst den durch die Pulsation bedingten Schwankungen des Kalibers anschloß;

3. einen möglichst geringen chemischen Reiz ausübte.

Diese Forderungen fanden wir am besten durch Wachsplättchen erfüllt, deren Innenfläche mit Lanolin bestrichen wurde.

Zu diesem Zwecke wurde Bienenwachs, das vorher durch längeres Erhitzen sterilisiert worden war, unter leichtem Erwärmen auf einer sterilen Glasplatte zu einer Platte von der Stärke des Postkartenpapiers ausgewalzt und aus diesen Streifen von der zur Isolierung gewünschten Breite (1—3 cm) geschnitten. Zum Bestreichen der inneren Fläche dieser Plättchen wurde Lanolin. anhydricum, das vorher gleichfalls durch Erhitzen sterilisiert worden war, benutzt.

Zum Versuch wurden junge Kaninchen mit dem durchschnittlichen Gewicht von 1600 g benutzt, und zwar nahmen wir im ganzen an 18 Kaninchen 27 Umscheidungen vor, an Carotis, linker Nierenarterie und an dem unteren Bauchteile der Aorta.

Unsere *Technik* bei der Umscheidung der Bauchaorta war folgende:

Operation in Äthernarkose: Der Bauch wird geschoren und mit Alkohol abgerieben, Medianschnitt vom Brustbein bis fast zur Symphyse. Bedeckung des Bauches mit einem geschlitzten Tuche, das mit Klammerpinzetten an die äußeren Bauchdecken angeklemt wird. Die Därme werden nach rechts (vom liegenden Tier) herausgewälzt und in ein ausgekochtes, warmes Tuch gehüllt. Die Aorta wird vorsichtig freigelegt, indem mit Pinzetten das umgebende Gewebe auseinandergetrennt wird. Die allseitige Freilegung auf längere Strecke gelingt nur schwer, da auch kleinere Äste, durchrissen, stark bluten. Nach unten zu ist die Vena cava inf. so fest mit der Aorta verbunden, daß sie nicht ohne Gefahr getrennt werden kann. Die beste Strecke ist unterhalb der linken Nierenarterie zwischen zwei größeren lumbalen Ästen nach Unterbindung eines mittleren Astes. Hier gelingt es, eine

Strecke von durchschnittlich 1,5 cm allseitig freizulegen. Nun wird ein entsprechend großes Quadrat der beschriebenen, mit Lanolin bestrichenen Wachsscheibe unter der ringsum freigelegten Aorta mit Hilfe einer anatomischen Pinzette durchgeschoben. Bedeckung der Aorta auch vorn mit Lanolin; Zusammenpressen der Ränder des Wachsplättchens, wobei Lanolin nach beiden Seiten herausquillt. Verschuß der Serosa durch Catgut-Knopfnähte, der übrigen Weichteile mit *Michelson*-Klammern.

Wir bemerken, daß wir mit dieser Technik kein einziges Mal eine Peritonitis hervorgerufen haben.

Die Umscheidung der linken Nierenarterie gestaltet sich ebenso. Die Nierenarterie wird während des Lospräparierens von einem Assistenten durch sanfte Fixierung der Niere gespannt. Hier gelingt die Umscheidung meist fast in ganzer Länge der Nierenarterie, ohne daß Blutung aus Ästchen auftritt.

Die Carotis communis kann leicht auf eine Strecke von 3 cm in entsprechender Weise umscheidet werden, ebenfalls ohne daß Blutung aus Ästchen auftritt.

Da die Arteriae adventitiales nie aus der Arterie, in deren Wand sie verlaufen und Capillaren bilden, entspringen, sondern ausnahmslos aus Ästchen der Arterie, war in den auf die angegebene Weise isolierten Arterien die Blutströmung in der Wand unterbrochen; wir haben aber dazu in einem Teil der Versuche die Adventitia mit feinen spitzen Pinzetten möglichst vollständig entfernt. Bei diesem Vorgehen läßt sich aber bei aller Sorgfalt eine Zerrung und Quetschung der Arterie nicht vermeiden, deren Folge manchmal eine Thrombosierung ist; übrigens ist auf diese Weise die Adventitia nur zum Teil von der Arterie zu lösen.

Es ist nicht verwunderlich, daß wir bei der Schwierigkeit der Technik nach der mikroskopischen Untersuchung von 24 Umscheidungsversuchen nur wenige als vollkommen gelungen bezeichnen konnten.

Von den 24 Versuchen mußten wir diejenigen als mißlungen betrachten, in denen im mikroskopischen Bilde in der an der umscheideten Arterie haftenden Adventitia gefüllte Capillaren vorhanden waren und sich an die Adventitia hyperplastisches Bindegewebe mit zahlreichen gewucherten Capillaren anschloß; in diesen Fällen waren im Wachs und Fett Lücken aufgetreten, durch die wucherndes Bindegewebe und neugebildete Capillaren von außen bis in die Adventitia vorgedrungen waren. Die Media solcher Strecken war überall völlig intakt, nur in einigen fand sich geringes Ödem und Vakuolenbildung. Diese Arterien waren meist gut kontrahiert, ihre Intima gar nicht oder nur geringfügig zellig verdickt.

In weiteren zwei Versuchen war es zur Bildung eines Thrombus gekommen. Wir müssen diese Komplikation auf Rechnung der Zerrung und Dehnung setzen, die auch die Intima mechanisch lädiert hatte (beim Abpräparieren der Adventitia). In diesen beiden Fällen war die Arterie erweitert, die Adventitia und die Media zum großen Teil nekrotisch, die gewucherte Intima ging ohne scharfe Grenze in den Thrombus über.

Als völlig gelungen können wir 6 Versuche bezeichnen. Es waren dies 3 Aortenstrecken und 3 Nierenarterien.

Die sechs Versuchstiere, bei denen die Isolierung gemäß sorgfältiger mikroskopischer Kontrolle in zahlreichen Schnitten einwandfrei gelungen war, sind nach 4, 6, 7, 8 und 12 Tagen nach der Operation getötet worden. An den 3 Nierenarterien war von der Adventitia in der beschriebenen Weise soviel wie möglich abgelöst worden, während bei der Aorta eine absichtliche Entfernung der Adventitia nicht stattgefunden hatte, wohl aber ein Teil von ihr bei der Operation verlorengegangen war.

Da die Befunde in allen 6 Versuchen im wesentlichen übereinstimmen, sollen sie alle zugleich beschrieben und besprochen werden.

Bei der Kontrolle der Isolierung im lebenden Tier fanden sich in allen Fällen die umscheideten Arterienstrecken pulsierend. Das Wachs hatte eine zähflüssige Konsistenz angenommen und folgte jeder Bewegung der Arterie. Die Strecken ober- und unterhalb der Umscheidung waren weder verengt noch erweitert.

Nach der Sektion wurden die Arterien *in situ* in 10proz. Formalin gehärtet und dann im ganzen quergeschnitten. Auf dem Querschnitt sah man makroskopisch das nun erstarrte Wachs ohne Lücke der Arterie anliegen.

*Mikroskopischer Befund:* Alle 6 Arterienstrecken sind erweitert. Diese Erweiterung ist verschieden stark, nie sehr stark. Sie tritt nicht nur im Vergleich mit den Strecken ober- und unterhalb der Umscheidung und bei den Nierenarterien — im Vergleich mit der unberührten Arterie der anderen Seite — in Erscheinung, sondern sie ist auch an der mehr oder weniger starken Streckung der Elastinfasern im allgemeinen und der *Elastica interna* im besonderen kenntlich. Bei einem geringeren Grade der Erweiterung ist mit dem Zeiss'schen Meßokular festzustellen, daß die Wellen der *Elastica interna* in der umscheideten Arterie mindestens um die Hälfte flacher sind als in der nicht umscheideten Arterie.

Die Erweiterung ist in der ganzen Runde nicht gleich stark, sondern ist stellenweise bedeutender als anderswo; das kommt auch in der Dicke der *Media* zum Ausdruck, die an Stellen größerer Erweiterung dünner ist.

Die Arterienstrecken sind ringsum mit Lücken umgeben, in denen das — durch die Alkoholbehandlung gelöste und entfernte — Wachs und Lanolin gelegen hatte. Die Lücken trennen die *Adventitia* der Arterie oder ihre Reste von dem umgebenden Gewebe. In drei von den 6 Arterien finden sich Häufchen von Eiterzellen in der Umgebung. Irgendwelche Bedeutung für unseren Versuch kommt dieser Eiterung nicht zu; sie hat sich außerhalb der Scheide abgespielt und ist durch mechanische und chemische Reizung entstanden.

Die *Adventitia* ist nur zum kleinen Teil an den Arterien haftengeblieben. Sie ist an allen isolierten Arterien fast kernlos oder ihre Kerne sind an Zahl verringert, während ihre Fasern in normaler Weise färbbar sind. Nur stellenweise ist sie mit einigen zerfallenen Leukocyten infiltriert, die durch die zähflüssige Hülle eingedrungen sein müssen. Nirgends finden sich gefüllte oder sonst erkennbare Blutgefäße irgendwelcher Art.

Die *Media* ist in allen Präparaten vollkommen intakt. Die Elastinfasern erscheinen nach Färbung mit Resorcin-Fuchsin mehr oder weniger gestreckt und weisen in keinem Präparat eine so starke Schlängelung auf wie in den nicht umscheideten Teilen der Arterie; sie sind überall intakt, Menge und Dicke der Elastinfasern entsprechen der Art der Arterie: in der Aorta zahlreich und kräftig, in der Nierenarterie spärlich und zart. Die *Intima* ist in beiden Arterien innerhalb der Umscheidung verdickt, während sie in den nicht umscheideten Abschnitten völlig unverändert ist. Während bei den Nierenarterien nur etwa 3 Zellagen erreicht werden, hat sie bei der Aorta die vierfache Dicke der *Media*. Die hyperplastische *Intima* besteht aus einem äußerst feinen, weitmaschigen Fasernetz aus Elastin- und Kollagenfasern, in dem spindelförmige, sternförmige und runde Zellen eingestreut sind. Nach dem Lumen zu wird sie durch ein zusammenhängendes Endothel begrenzt. In der Tiefe der *Intima*, an der *Elastica interna*, finden sich in 2 Arterien einige rote Blutkörperchen.

In allen 6 Arterien steht die Stärke der Intimaverdickung in gleichem Verhältnis zur Erweiterung der Arterie: bei nur geringer Erweiterung ist die Intimahyperplasie nur geringfügig; bei mäßiger Erweiterung ist sie etwas stärker, bei hochgradiger Erweiterung ist sie stark. (Vergleiche Abb. 6 auf Seite 536.) Ebenso wie die Erweiterung der Arterie nicht in der ganzen Runde gleichmäßig ist, schwankt auch die Stärke der Intimahyperplasie: über stark erweiterten Abschnitten ist sie stärker als über geringer erweiterten.



In den umschiedeten Arterienstrecken waren durch unser Verfahren die Arterien und Venen, aus denen die Vasa adventitialia ihr Blut erhalten, vollständig durchtrennt und dadurch die Blutströmung in der Adventitia aufgehoben. Da sich am Ende der Scheide eine Menge vorgequollenen Lanolins befand, das der Arterie fest anlag, konnte hier keine Flüssigkeit eindringen. Wäre solche hier eingedrungen, so hätte es ihr an einer Bewegung gefehlt, die sie zur Ernährung des Gewebes befähigt hätte. Auch etwa mit den spärlichen Leukocyten in einem Teil der Fälle an die Adventitia vorgedrungene Flüssigkeit, der feinste Lücken im Mantel einen Weg gebahnt haben werden, mußte mangels einer bewegenden Kraft stagniert haben, war somit zur Ernährung der Arterienwand untauglich. Schließlich ist es aus demselben Grunde unvorstellbar, daß Gewebsflüssigkeit der an die umschiedete Strecke sich ober- und unterhalb anschließenden Arterienwandteile in jene eingedrungen ist und sie versorgt hat.

Wir dürfen also den Schluß ziehen, daß es uns gelungen ist, Arterien durch eine Umscheidung von dem umgebenden Gewebe so zu isolieren, daß eine Strömung von Blut in ihrer Adventitia oder von Gewebsflüssigkeit aus anderer Quelle in ihrer Wand ausgeschlossen war. In den umschiedeten Arterienstrecken war

1. eine geringe bis mittelstarke Erweiterung vorhanden,
2. die Adventitia größtenteils kernlos,
3. die Media völlig intakt,
4. die Intima wenig oder stark hyperplastisch; der Grad ihrer Verdickung war proportional der Stärke der Erweiterung.

Die Erweiterung ist dadurch erklärlich, daß die Arterienstrecke bei der Operation mechanische Beeinflussung erfahren hatte, dadurch sind die adventitiellen Nerven mehr oder minder zerstört worden, worauf die Nekrose der Adventitia im gleichen Sinne wirkte. Neben diesem Einfluß auf den Tonus, den wir im Laufe unserer Darstellung als entscheidend begründen werden, kommt kaum in Betracht, daß die Arterie durch Entfernung eines Teiles ihrer Adventitia vielleicht etwas an natürlichem Halt verloren hat.

Auf die Erklärung der Intimahyperplasie wird an anderer Stelle zurückzukommen sein.

Da bei völliger Ausschaltung jeder Ernährungsflüssigkeit von außen die Media intakt geblieben, die Intima sogar gewuchert ist, müssen diese Wandschichten ihre Ernährungsflüssigkeit aus dem im Lumen strömenden Blute erhalten haben.

Es ist damit erwiesen, daß Intima und Media allein von dem im Lumen strömenden Blut ernährt werden können. Daß wir die Adventitia im Sinne der Nekrose verändert gefunden haben, müssen wir darauf beziehen, daß die Ernährungsquelle des im Lumen strömenden Blutes für die Adventitia nicht ausreicht, daß diese vielmehr auf ihre Strömungsbahn angewiesen ist; die bei unserem Operationsverfahren wirksam gewesenen mechanischen Einflüsse sind nicht geeignet gewesen, Zellen direkt zu zerstören, da uns die nicht als gelungen angesehenen Versuche gelehrt haben, daß dieselbe mechanische Beeinflussung Hyperplasie der Adventitia ohne vorherige Nekrose bewirkt.

Wenn nach den gelungenen Isolierungsversuchen noch Zweifel möglich sind, daß Intima und Media vom strömenden Blut aus ernährt werden können, so werden diese gänzlich durch unsere gelungenen

### *Injektionsversuche*

behalten. Vorher einige Worte über das Eindringen von Fremdkörpern, Zinnober, in die Gefäßwand, da man erwarten kann, auf diese Weise Aufschluß über die Bewegung der Gewebsflüssigkeit in ihr zu erhalten.

Schon häufig wurden Bestreichungen von Gefäßen mit Zinnoberbrei vorgenommen, meistens, um die Organisation des Thrombus zu studieren. Es ist erstaunlich, wie gegensätzlich die Ergebnisse dieser Versuche ausgefallen sind.

Wir referieren kurz darüber:

*Bubnoff*<sup>1)</sup> experimentierte an einer größeren Zahl von Kaninchen und Hunden an der Vena jugularis. Er unterband die Vene doppelt und bestrich diese Strecke mit Zinnoberbrei oder injizierte in die unterbundene Strecke Zinnober. Seine Ergebnisse sind kurzgefaßt die, daß bei der Bestreichung der Vene Zinnober von außen bis in den Thrombus vordringt, daß bei Injektion von Zinnober in die abgebundene Venenstrecke kein Zinnober in das Endothel der Wand eindringt.

*Durante*<sup>2)</sup> dehnte seine Versuche auch auf Arterien aus. Ihm gelang es nie, im Gegensatz zu *Bubnoff*, nach Bestreichung mit Zinnoberbrei bei einfacher Unterbindung der Vene Zinnober im Thrombus zu finden. Erst wenn er Zinnober „etwas nachdrücklicher und länger auf eine solche von ihrer Scheide entblößte Jugularis brachte, deren Wand unterbunden war“, gelang es ihm, freie Zinnoberpartikelchen in der Venenwand und mitten im Thrombus nachzuweisen.

An Arterien konnte er durch dieselben Manipulationen nicht dasselbe Resultat erhalten. Hier waren die Zinnoberkörnchen nur bis an die Muscularis vorgedrungen.

*Auerbach*<sup>3)</sup> nahm zu den widersprechenden Befunden von *Bubnoff* und *Durante* Stellung und machte dieselben Versuche an Arterien und Venen, die nicht von ihrer Scheide freipräpariert waren. Nach 15 Tagen fand er nur wenig Zinnober in der innersten Lage der Adventitia, sehr spärlich in den äußeren Lagen der Muscularis, keinen im Thrombus.

*Zahn*<sup>4)</sup> band die Carotiden mit einem Seidenfaden ab. Er löste nach kurzer Zeit die Schlinge. Wenn er dann die Arterie von außen mit Zinnober bestrich, fand er später die Körnchen nur in der Adventitia, nie weiter innen, im Gegensatz zu *Schulz*<sup>5)</sup>, nach dem die Körnchen bis zur Intima eindringen.

Wir sehen also, daß Unklarheit herrscht, ob bei Bestreichung einer Arterie mit Zinnoberbrei Körnchen in die Wand der Arterie eindringen oder nicht.

Wir haben nun, um ein Urteil über das Eindringen von Zinnober

1) *N. Bubnoff*, Über die Organisation des Thrombus. Zentralbl. f. med. Wissenschaft 5. Jg. 1867 und Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. 44. 1868.

2) *Durante*, l. c. S. 465, 2.

3) *Benjamin Auerbach*, Über die Obliteration der Arterien nach Ligatur. Dissert. Bonn 1877.

4) *Wilh. Zahn*, Untersuchung über die Vernarbung von Querrissen der Arterien-intima und -media nach Umschnürung. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. 96. 1884.

5) *N. Schulz*, Über die Vernarbung von Arterien nach Unterbindung und Verwundungen. Dissert. Leipzig 1877.

in die Arterienwand zu gewinnen, eigene Versuche angestellt. An 9 Kaninchen nahmen wir Bestreichung oder Injektion von Arterienstrecken mit einer dickbreiigen Aufschwemmung von Zinnober in physiologischer Kochsalzlösung vor. Eine Bepinselung mit Zinnoberbrei führten wir an Carotiden aus, und zwar an freigelegten und nichtfreigelegten, an einfach, doppelt und nicht unterbundenen Carotiden. Die Exstirpation der Arterie erfolgte nach 6–9 Tagen. Eine Injektion einer Aufschwemmung von Zinnober in physiologischer Kochsalzlösung erfolgte in eine doppelt unterbundene Strecke der Carotis oder von der Art. hypogastrica aus in die unterhalb der Abgangsstelle der Hypogastrica einmal unterbundene Iliaca communis. Exstirpation der Arterienstrecke im ersten Falle nach 3 und nach 6 Tagen, im anderen Falle Tötung nach 36 und 48 Stunden.

Trotz sorgfältiger Technik war es uns nicht möglich, ein einwandfreies Ergebnis zu erhalten. Mit wenigen Ausnahmen fanden wir die Arterienwand frei von Zinnoberkörnchen. Der Zinnober lag in dicken Klumpen — je nach der Applikation — im Lumen oder an, gelegentlich in der Adventitia. Wir hatten mikroskopisch den Eindruck, daß die Zinnoberkörner zu grob sind, um in die Arterienwand eindringen zu können. Einige wenige Male sahen wir — bei beiden Arten von Applikation — Zinnoberkörnchen in der Media liegen. Wir konnten aber niemals mit Sicherheit sagen, ob die Zinnoberkörnchen wirklich im Leben in die Wand eingedrungen, oder ob sie bei ihrer Sprödigkeit durch das Mikrotommesser beim Schneiden verschleppt worden waren.

Wir ziehen aus unseren Versuchen den Schluß, daß die Zinnoberkörnchen zu grob und zu spröde sind, um für solche Versuche tauglich zu sein. Aus diesem Grunde sind auch alle oben beschriebenen Versuche der Autoren so unterschiedlich und unzulänglich ausgefallen.

Wir gingen deshalb zu einer anderen Methode über und injizierten Tusche. Wir verrieben zu dem Zweck echte chinesische Tusche in physiologischer Kochsalzlösung, bis die Suspension tiefschwarz erschien und mikroskopisch aller kleinste schwarze Körnchen in großer Menge zu sehen waren.

In Äthernarkose wird der Bauch eröffnet, die linke Nierenarterie und der Bauchteil der Aorta freigelegt. Die linke Nierenarterie wird fern von der Aorta doppelt unterbunden und zwischen den Ligaturen durchschnitten. 1 cm unterhalb der Abgangsstelle wird um die Aorta durch Umstechung ein Seidenfaden geschlungen, ohne ihn vorläufig anzuziehen. Mit feiner Kanüle wird nun in die am Zügel der Unterbindung gehaltene Arteria renalis 3 ccm der Tuscheaufschwemmung gespritzt, während gleichzeitig ein Assistent den um die Aorta geschlungenen Faden knüpft. Die Arteria renalis wird zentral von der Injektionsstelle abgebunden, die Bauchwunde geschlossen.

Nach 6 Stunden Öffnung des Bauches in Narkose. Die Aorta ist oberhalb der Unterbindung erweitert und pulsiert kräftig, unterhalb der Unterbindung blutleer und eng. Danach wird das Tier durch Chloroformdämpfe getötet und die Aorta herausgenommen, auf eine Korkplatte angeheftet, in 10 proz. Formol fixiert.

*Mikroskopischer Befund:* Aorta dicht oberhalb der Unterbindung, ungefärbt untersucht. Die Aorta ist leicht erweitert, die Elastinfasern sind leicht gestreckt. Im Lumen rote Blutkörperchen und Haufen feiner Tuschekörnchen. Die Media ist in ganzer Ausdehnung von zahlreichen kleinen Haufen von Tuschekörnchen durchsetzt. Die Körnchen liegen im Gewebe so, daß sie sich den Wellen der Elastinfasern anschließen. Die Menge der Körnchen in der inneren und äußeren Lage der Media ist dieselbe. Die Durchsetzung der Media mit den Tuscheklümpchen reicht genau bis an die Adventitia.

Die Adventitia ist völlig frei von Tusche.

Ein in derselben Weise ausgeführter Kontrollversuch zeigte dasselbe Ergebnis.

Auf diese Weise ist der Nachweis erbracht, daß aus dem Lumen Flüssigkeit (die Trägerin der Tuscheteilchen) in die Aortenwand eindringt und sie bis zur Media-Adventitia-Grenze durchsetzt. Dieser Nachweis gilt freilich nur für den erweiterten Zustand der Aorta, wie ihn die Unterbindung mit sich gebracht hat.

Es ist bemerkenswert, daß in unseren Umscheidungsversuchen, in denen ebenfalls die Ernährung der erweiterten Strecke von aus dem Plasmastrom eindringender Flüssigkeit erfolgt ist, die Adventitia zum Teil nekrotisch wurde; die Erfahrung, daß die Tusche nicht in die Adventitia eingedrungen ist, bestätigt uns darum, daß sie *allein* durch das in den Arterien fließende Blut nicht ernährt werden kann. —

In unseren bisherigen Untersuchungen, durch Betrachtung der pathologisch-anatomischen Veränderungen und durch Tierversuche, haben wir festgestellt, daß die beiden inneren Wandschichten der Arterien vom Lumen aus ernährt werden können, wenn eine Ernährungszufuhr von außen her nicht möglich ist.

Es erhebt sich nun die Frage, was, umgekehrt, mit der Arterienwand geschieht, wenn der Blutstrom im Lumen ausgeschaltet wird.

Die pathologische Anatomie kann uns hierüber Auskunft geben.

In allen den Fällen, in denen das Arterienlumen durch einen Thrombus, insbesondere einen langen, verstopft wird, ist eine Ernährung vom Blutstrom aus nicht mehr möglich. Und in allen diesen Fällen lehrt uns der makro- und mikroskopische Befund, daß die Arterienwand, die den Thrombus umschließt, wohl erhalten bleibt. Bekanntlich fangen in den größeren thrombosierte Arterien die Vasa adventitialia zu wuchern an, durchsetzen alle Wandschichten und dringen mit Bindegewebszellen bis in den Thrombus selbst ein. Bevor es aber zu einer solchen Wucherung kommt, in einer Zeit nicht selten von einer Reihe von Tagen, die genügen würde, ohne Nahrungszufuhr Nekrose herbeizuführen, muß der von den Vasa adventitialia ausgehende Saftstrom die gesamte Arterienwand bis in die Intima hinein durchsetzen und erhalten; derselbe Saftstrom muß seine Rolle bei den Wachstumsvorgängen, die sich an die Thrombose anschließen, spielen.

Und da es an den kleinen Arterien ohne Vasa arteriarum bei Thrombose ebensowenig zu einem Untergang der Wandelemente kommt und dieselben Wachstumsvorgänge in der Wand auftreten, müssen wir der die kleinen Arterien umgebenden und sie durchsetzenden Gewebsflüssigkeit dasselbe Ernährungsvermögen zuschreiben, wie der aus der adventitiellen Strombahn größerer Arterien stammenden.

Genügt das Beispiel der Thrombose an sich schon, um klarzulegen, daß bei Verschuß des Lumens alle Schichten der Arterien von außen her ernährt werden, so mag noch der Hinweis auf die Folgen der

#### *doppelten Unterbindung der Arterien*

diese Erkenntnis vertiefen.

Solche Unterbindungen sind an Tieren zahlreich ausgeführt worden, und auch wir haben solche, später zu besprechende, Versuche angestellt.

In der Strecke zwischen den beiden Unterbindungen pflegt das Blut flüssig, die gesamte Wand intakt zu bleiben und die Intima mehr oder weniger zu wuchern. Da das stagnierende Blut in Kürze seine Ernährungsfähigkeit (schon allein infolge des Mangels an Sauerstoff und Bewegung) verliert, müssen wir auch hier die Ernährung der gesamten Arterienwand von außen herleiten. —

#### *Die physiologische Ernährung der Arterienwand.*

Nachdem wir nunmehr, in gleicher Weise für die Arterien mit wie ohne Vasa adventitialia, gezeigt haben, daß unter gewissen Umständen eine Ernährung der Arterienwand nur vom Lumen her stattfinden kann, und daß wiederum unter anderen Bedingungen eine Ernährung nur von außen her möglich ist, bleibt uns noch, da sich die überwiegende Mehrzahl unserer Mitteilungen nicht auf normale, sondern auf mehr oder weniger stark, nie sehr stark oder gar maximal, erweiterte Arterien bezieht, die Frage zu beantworten, ob auch *physiologischerweise* für die Arterienwand diese Ernährungsquellen, die äußere und die innere, wirksam sind.

Wir glauben diese Frage bejahen zu dürfen, da nicht anzunehmen ist, daß die Erweiterung der Arterie diese unter völlig neue Bedingungen ihrer Ernährung setzt; sie bringt zweifellos lediglich eine Steigerung dessen hervor, was im nicht erweiterten Zustande verwirklicht ist; überdies sind einige unserer Erfahrungen, insbesondere die an Tuberkeln der Intima gewonnenen, so beschaffen, daß eine umschriebene Erweiterung der Arterie zum mindesten als zweifelhaft gelten muß. In Anwendung des Grundsatzes, daß die pathologischen Vorgänge Modifikationen physiologischer sind, übertragen wir unsere Ergebnisse auf das physiologische Verhalten der Arterien.

Da die Intima sämtlicher Arterien, auch der Aorta, Stomata und Endothelzellzwischen substanz besitzt und an eine sie benetzende Flüssig-

keit grenzt, ist somit bestimmt anzunehmen, daß durch das Endothel Flüssigkeit aus dem plasmatischen Wandstrom eindringt.

Da uns das Mikroskop in der Adventitia und bei den größten Arterien dazu in dem angrenzenden Teil der Media eine eigene geschlossene Strombahn mit Arterien, Venen und Capillaren nachweist, schließen wir aus diesem anatomischen Befund auf eine Versorgung der größeren Arterien von außen her. Und auch für die Arterien ohne Vasa adventitialia dürfen wir es als sicher hinstellen, daß die umgebende Gewebsflüssigkeit in die Arterienwand eindringt und eine Rolle für die Ernährung der Wand spielt, da kein Grund der Auffassung im Wege steht, daß der inter- und intracelluläre Strom der Gewebsflüssigkeit an den Arterien ein Hindernis findet.

Von der physiologischen Ernährung der Arterien gilt demnach folgendes:

*Die Arterienwand bezieht ihre ernährende Gewebsflüssigkeit aus dem in ihr fließenden Blute und aus der adventitiellen Strombahn; wo eine solche fehlt, aus dem in ihr fließenden Blute und dem Gewebe der Umgebung der Arterie.*

Wir stellen uns vor, daß die Flüssigkeit beiderlei Herkunft alle Elemente der Arterienwand und ihre Zwischenräume durchsetzt, und daß ihre Bewegung durch den Charakter der Strömung (Stromgeschwindigkeit, Blutdruck) im Lumen einerseits, in der adventitiellen Strombahn oder, wo eine solche fehlt, in der aus der Umgebung stammenden Flüssigkeit andererseits bestimmt wird; da die Schwankungen der Weite der Arterie unter Rückwirkung auf die Größe, Form und Anordnung der Gewebelemente und Gewebszwischenräume vor sich gehen, sind auch die Kaliberveränderungen in ihrer Bedeutung für die Bewegung der Flüssigkeit in der Arterienwand in Anschlag zu bringen.

Auf dieser in dem Bisherigen gelegten Grundlage werden wir die im weiteren Verlaufe unserer Abhandlung mitzuteilenden Beobachtungen erörtern. Unsere Aufgabe wird sein, beide Quellen im Auge zu behalten und die Bedeutung der einen oder der anderen oder beider zusammen für das Verständnis der pathologischen Vorgänge zu ermitteln.

#### *Nachtrag zum ersten Teil.*

Nach Fertigstellung unseres Manuskriptes ist eine Arbeit von J. R. Petroff<sup>1)</sup> über die Vitalfärbung der Gefäßwandung erschienen. Sie hat uns nicht in allen Teilen den Nachweis erbracht, daß die im Blutplasma gelösten gefärbten Substanzen direkt in die inneren Schichten der Gefäßwand eindringen können. Wir erlauben uns, auf der Grundlage unserer bisherigen Ausführungen einen Teil der Versuchsergebnisse anders zu deuten.

Wenn sich, wie Petroff gezeigt hat, mit und nach dem Verschwinden der Blutplasmafärbung die Gefäße färben, so ist nicht ohne weiteres anzunehmen, daß die

<sup>1)</sup> J. R. Petroff, Über die Vitalfärbung der Gefäßwandungen. Beiträge z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. 71. 1922.

Färbung direkt vom Blutplasma aus erfolgt. Da es absolut sicher ist, daß die Farbstofflösungen ungefärbt, oder wenigstens unsichtbar, durch die Capillaren des ganzen Körpers hindurchtreten und so in die Gewebsflüssigkeit des ganzen Körpers gelangen, so kommen als Quelle für die Färbung der Wand in Betracht:

1. die Gewebsflüssigkeit des ganzen Körpers;
2. die Gewebsflüssigkeit, die aus den Vasa vasorum, wo solche vorhanden, austritt,
3. das Blutplasma.

Für die Bedeutung von 1 und 2 spricht, daß sich in den Versuchen *Petroffs* die Venen vor den Arterien färben und entfärben, was dadurch erklärt werden kann, daß sie lockerer gebaut sind als die Arterien, während ihr Endothel kaum als durchlässiger anzusehen ist als das der Arterien, und daß sie zugleich ein Ort der Rückresorption der farbstoffhaltigen Gewebsflüssigkeit ins Blut sind.

Für die Rolle von 1. spricht ferner, daß sich im „akuten Rattenversuch“ die Mesenterialvene allein färbte, während sich beim „chronischen Rattenversuch“ die Mesenterialvenen und Arterien färbten, obwohl sie bei Ratten und Kaninchen keine Vasa vasorum haben, wie *Petroff* behauptet.

In dem gleichen Sinne spricht der „ungefärbte Streifen“ der Aortenhinterseite, den *Petroff* festgestellt und unerklärt gelassen hat. Er liegt in der Abbildung näher dem rechten Intercostalraum als dem linken, also rechts-dorsal (nicht wie im Text gesagt, dorsal und links), d. h. da, wo die Aorta dem dichten, capillararmen äußeren Blatt des Periostes der Wirbelsäule anliegt und wohl weniger Flüssigkeit (farbstoffhaltige Gewebsflüssigkeit) eindringt; daß das Endothel hier undurchlässiger ist, kann man nicht annehmen.

Dagegen spricht für die Plasmabeteiligung an der Färbung der Arterienwand das Freibleiben der mittleren Mediaschicht im „akuten Rattenversuch“.

In den Versuchen mit doppelter Unterbindung dürfte die Beobachtung *Petroffs*, daß die Gefäße des Froschmesenteriums ungefärbt, Hunde- und Kaninchencarotis dagegen gefärbt werden, auch damit zu erklären sein, daß jene keine Vasa vasorum haben, diese solche besitzen.

Sind somit viele Versuchsergebnisse nicht im Sinne einer Färbung vom Blutplasma aus zu deuten, so betrachten wir, wie erwähnt, als beweisend für die Plasma-bedeutung das Freibleiben der mittleren Mediaschicht im „akuten Rattenversuch“ und sehen als weiteren Beweis für das Eindringen von Plasma des im Lumen strömenden Blutes in die Arterienwand an, daß die Färbung der inneren Schichten in einer Arterienstrecke ausbleibt, in der das Blut durch zwei Unterbindungen in Stillstand versetzt war.

Wir begrüßen diese positiven Feststellungen, die durch die Ergebnisse unserer Versuche in vielen Punkten eine Ergänzung gefunden haben.

## II. Teil.

### Experimentelle Arterienveränderungen.

#### *Vorwort über die Nerven der Arterien und Capillaren.*

Bei der großen Bedeutung, die der Innervation der Arterien und Capillaren für die des weiteren zu beantwortenden Fragen zukommt, sei es gestattet, einen kurzen Überblick über unsere Kenntnisse ihrer Nerven zu geben, bei dem wir uns weniger auf einzelne Abhandlungen als auf zusammenfassende Darstellungen stützen, die dem Leser zur genaueren Orientierung dienen können.

Der Nachweis dieser Nerven in allen Körperregionen ist seit langem die Aufgabe zahlreicher Untersucher gewesen, indem sie entweder ihren Verlauf und ihre Ausbreitung anatomisch oder ihre Wirksamkeit experimentell nachzuweisen suchten.

Der Nachweis der Vasomotoren für die *Arterien* der Peripherie und der meisten inneren Organe ist seit langer Zeit mit Sicherheit erbracht; wir brauchen daher nicht auf Einzelheiten einzugehen, indem wir auf das ausführliche Referat *Tigerstedts*<sup>1)</sup>, das auch in die geschichtliche Entwicklung der Lehre von den Gefäßnerven einführt, und auf die späteren zusammenfassenden Abhandlungen von *L. Asher*<sup>2)</sup> und *W. M. Bayliss*<sup>3)</sup> verweisen.

Allein die Frage nach der Existenz der Vasomotoren in Lunge und Gehirn blieb bis in die neuere Zeit strittig.

Insbesondere konnte trotz vieler darauf verwendeter Arbeit lange Zeit keine Klarheit darüber zustande kommen, ob die Lungengefäße Vasomotoren besitzen oder nicht. Indessen ist im Jahre 1903 *R. Tigerstedt*<sup>1)</sup> und sind im Jahre 1914 *G. Ricker* und *W. Hesse*<sup>4)</sup> durch Prüfung der vorliegenden Kenntnisse zu der Überzeugung gekommen, daß die Lungenstrombahn innerviert ist; von späteren Autoren, deren Ergebnisse dies einwandfrei bestätigen, sind besonders *M. Cloetta* und *E. Anderes*<sup>5)</sup>, *W. Beresin*<sup>6)</sup> und *E. Sharpey-Schafer*<sup>7)</sup> zu nennen. Auch die älteren histiologischen Angaben über die Lungengefäßnerven sind neuerdings bestätigt und erweitert worden durch *O. Larsell*<sup>8)</sup> mit der Methylenblaumethode.

Was die Hirnnerven angeht, so kommt die letzte ausführliche ihnen gewidmete Abhandlung, die *Hauptmanns*<sup>9)</sup>, bei kritischer Verwertung der großen Zahl der dem Problem gewidmeten Untersuchungen zu dem Ergebnis, „daß die lange bezweifelte Tatsache heute als gesichert gelten kann, daß auch die Hirngefäße hinsichtlich ihrer Weite direkt nervalen Einflüssen unterliegen“.

Ist dies das Ergebnis der experimentellen Forschung, so hat die

<sup>1)</sup> *Robert Tigerstedt*, Lehrbuch der Physiologie des Kreislaufes. Leipzig 1893.

<sup>2)</sup> *L. Asher*, Die Innervation der Gefäße. *Ergebn. d. Physiol.* **1**, (2). 1902.

<sup>3)</sup> *W. M. Bayliss*, Die Innervation der Gefäße. *Ebenda*, **5**, (1—2). 1906.

<sup>4)</sup> *G. Ricker* und *W. Hesse*, Einfluß des Quecksilbers, namentlich auf die Lungen von Versuchstieren, *Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol.* **217**. 1914.

<sup>5)</sup> *M. Cloetta* und *E. Anderes*, Besitzen die Lungen Vasomotoren? *Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmacol.* **76**. 1914.

<sup>6)</sup> *W. J. Beresin*, Über die Wirkung der Gifte auf die Lungengefäße. *Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol.* **158**. 1914.

<sup>7)</sup> *E. Sharpey-Schafer*, *Arch. internat. de physiol.* **18**. 1921.

<sup>8)</sup> *O. Larsell*, Nerve terminations in the Lung of the rabbit. *Journ. of comp. neurol.* **33**. 1921.

<sup>9)</sup> *Hauptmann*, *Neue Deutsche Chirurgie: Allg. Chirurgie der Gehirnkrankheiten* 1. Teil, III. Abschnitt: Der Hirndruck.



histiologische, hinter ihr zurückgeblieben, wenigstens den Nachweis erbracht, daß die Piagefäße innerviert sind; *Andriezen*<sup>1)</sup> und *P. Stöhr*<sup>2)</sup> haben dies dargetan. *Stöhr* mit dem wichtigen Zusatz, daß die Nerven der Capillaren eine Strecke weit in die Hirnsubstanz verfolgt werden können.

Die Arterien des Körpers sind somit innerviert.

Die Arterien werden durch marklose und markhaltige Nervenfasern versorgt.

Was zunächst die Innervation durch *marklose Nervenfasern* anbelangt, so gibt es nach *Michailow*<sup>3)</sup> in den größeren Arterien 3 Nervengeflechte: ein erstes oberflächliches „Adventitialnervengeflecht“ in der Adventitia, ein zweites „Grenzernervengeflecht“ auf der Grenze der Adventitia und der Muskelschicht der Arterien und endlich ein drittes „Muskelnervengeflecht“ in der Muskelschicht der Arterien.

Das Adventitialnervensystem wird von Maschen, regelmäßigen und unregelmäßigen polygonalen Schlingen gebildet, die z. T. miteinander zu einem Geflechte verbunden sind.

Teilweise durch kleine Stämmchen, die von diesem äußersten Nervengeflecht der Arterien abgehen, teilweise durch marklose Nervenfasern, die aus größeren in der Umgebung der Arterie gelegenen Faserbündeln stammen, wird das zweite, das „Grenzernervengeflecht“ gebildet. Dieses Geflecht ist in sich abgeschlossener als das erste, besteht aus engeren Maschen und erscheint dadurch im ganzen dichter als das adventitielle Geflecht.

Von diesem Grenzernervengeflechte zweigt sich eine nur unbedeutende Anzahl von Nervenstämmen ab und nimmt Anteil an einem Nervengeflecht in der Muskelschicht, das im übrigen hauptsächlich aus Nervenfasern, die sich vom Adventitialgeflecht abzweigen, und aus direkt von außen, aus der Umgebung der Arterie, hinzutretenden Nervenbündeln zusammengesetzt wird; dieses Geflecht liegt in den Bindegewebsschichten der Muscularis und bildet ein beinahe abgeschlossenes Endnetz, von dem die an den Muskelfasern mit Endorganen ansetzenden Nervenfasern abgehen.

In der Intima der Arterien konnten Nervenfasern von den meisten Autoren nicht nachgewiesen werden.

Die beschriebene Anordnung der Nerven in 3 Netzen innerhalb der Gefäßwand gilt für alle größeren Arterien und ist so häufig beschrieben

---

<sup>1)</sup> *Andriezen*, On some of the newer aspects of the pathology of insanity. Brain, **17**. 1894.

<sup>2)</sup> *Philipp Stöhr*, O. Schultzes Natronlauge-Silber-Methode zur Darstellung der Achsenzylinder und Nervenzellen. Anatomischer Anzeiger, **54**. 1921.

<sup>3)</sup> *Sergius Michailow*, Zur Frage der Innervation der Blutgefäße. Arch. f. mikroskop. Anat. **72**. 1908.

und abgebildet [*L. Bremer*<sup>1)</sup>, von *Cziky*<sup>2)</sup>], daß an ihrer Existenz Zweifel nicht bestehen.

Kleine Blutgefäße besitzen gewöhnlich nur 2 Nervenetze [*L. R. Müller*<sup>3)</sup>], die zumeist als oberflächliches und tiefes Nervenfasersystem beschrieben werden [*J. Jegorow*<sup>4)</sup>, *Barbieri*<sup>5)</sup>].

Auch *Glaser*<sup>6, 7)</sup> gelang es, in der Wand verschiedenster Gefäße Nerven in mehreren Schichten sehr deutlich zur Anschauung zu bringen. Er ist uns ein Beispiel, wieweit der Nachweis der Nerven von technischen Schwierigkeiten abhängig ist. Während dem Autor zunächst [*Müller* und *Glaser*<sup>6)</sup>] der Nachweis von Nerven „trotz eifrigen Bemühens unter Anwendung verschiedenster Färbemethoden“ in der muskulären Schicht nicht gelang, konnte er ein Jahr später [*Glaser*<sup>7)</sup>] mittels Rongalitweiß Nerven außer in der Adventitia auch in der Muscularis zur Darstellung bringen.

So dürften auch jene Autoren, denen ein Nachweis der Gefäßnerven in der besprochenen Ausdehnung nicht gelang, an der Technik gescheitert sein. Wir glaubten uns daher berechtigt, nur die positiven Befunde als wertvoll anzuführen.

Außer durch diese beschriebenen marklosen Nervenfasern werden die Arterien durch *markhaltige* versorgt. *Michailow*<sup>8)</sup> fand in der Harnblase in großer Anzahl markhaltige Nervenfasern an die Blutgefäße herantreten; sie nehmen keinen Anteil an der Bildung der vorhin beschriebenen Nervenengeflechte, sondern enden mit besonderen — sensiblen — baumförmigen Endapparaten in ihrer Adventitia, vielleicht auch in ihrer Muscularis. Lange vorher hat *Thoma*<sup>9)</sup> Pacinische Körperchen in der äußersten Schicht der Adventitia aller Teile der arteriellen Bahn bei Kindern und sogar beim Foetus nachweisen können. *Bremer*<sup>1)</sup> beschreibt und bildet markhaltige Nervenfasern ab, die als äußerer Plexus der Arterien in den Skelettmuskeln des Frosches und der Eidechse

<sup>1)</sup> *L. Bremer*, Die Nerven der Capillaren, der kleineren Arterien und Venen. Arch. f. mikroskop. Anat. **21**. 1882.

<sup>2)</sup> *v. Cziky*, Die Nervenendigungen der glatten Muskelfasern. Internat. Monatsschr. f. Anat. u. Physiol. **14**. 1897.

<sup>3)</sup> *L. R. Müller*, Das vegetative Nervensystem, Springer, Berlin 1920.

<sup>4)</sup> *J. Jegorow*, Zur Frage über die Innervation der Gefäße. Neurol. Zentralbl. 1893.

<sup>5)</sup> *Nicola Alberto Barbieri*, L'innervation des artères et des capillaires. Journ. de l'anat. et de la physiol. **34**. 1898.

<sup>6)</sup> *L. R. Müller*, und *W. Glaser*, Über die Innervation der Gefäße. Dtsch. Zeitschr. f. Nervenheilk. **46**. 1913.

<sup>7)</sup> *W. Glaser*, Über die Nervenverzweigungen innerhalb der Gefäßwand. Dtsch. Zeitschr. f. Nervenheilk. **50**. 1914.

<sup>8)</sup> *Sergius Michailow*, l. c. S. 499, 3.

<sup>9)</sup> *R. Thoma*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **93**, 499. 1883; **95**, 335. 1884; **112**, 14. 1888.

zu finden sind. *Dogiel*<sup>1)</sup> fand am Säugetier, daß viele marklose Fasern, welche in der Adventitia der Gefäße mit sensiblen Platten endigen, in größerer oder geringerer Entfernung vom Gefäße sich mit einer dünnen Markscheide umgeben, und *Müller*<sup>2)</sup> bemerkt dazu, daß tatsächlich das perivaskuläre Gewebe immer auch markhaltige Nervenfasern enthalte. Ganglienzellen finden sich nach den bisherigen Untersuchungen [*Müller* und *Glaser*<sup>3)</sup>] nur in der Adventitia von solchen Arterien, die in den großen Körperhöhlen oder in der Schädelhöhle verlaufen (Carotis int., Aorta, Art. renalis usw.). An den Arterien der Extremitäten konnten Ganglienzellen nicht festgestellt werden.

Die anatomischen Befunde markhaltiger Nervenfasern werden aufs schönste durch die Untersuchungen über die Schmerzempfindlichkeit der Blutgefäße und die Gefäßreflexe ergänzt, die *W. Odermatt*<sup>4)</sup> jüngst anstellte, und die ergaben, daß auf Reizung aller Art (Kälte und Wärme, hyper- und hypotonische Lösungen, chemische Stoffe) sie nicht von der nervenlosen Intima aus, sondern durch Reizung zentripetaler Fasern in der Adventitia und in dem perivaskulären Gewebe entstehen.

Überblicken wir die große über die Arteriennerven vorhandene Literatur insgesamt, so zeigt sich, daß wohl hinsichtlich der genaueren Erforschung über Verlauf und Art derselben noch viele Lücken zu schließen sind; wir können aber heute mit Sicherheit sagen, daß jedes arterielle Blutgefäß von zentrifugalen und zentripetalen Gefäßnerven versorgt wird. —

Für die *Blutcapillaren* stellte *Bremer*<sup>5)</sup> den Satz auf, daß jede Capillare von Nerven begleitet wird, und daß ein intimer Zusammenhang zwischen beiden besteht. Gewöhnlich laufen zwei feine marklose Nervenfasern im geringen Abstände von dem Capillargefäß, diesem parallel, einher, anastomosieren in weiten Abständen untereinander und beschreiben langgezogene Touren. Außer diesen Nerven liegen regelmäßig ein oder zwei noch feinere Nervenfibrillen der Capillare dicht auf und treten mittels knopfförmiger Verdickungen mit der Capillarwand in Verbindung.

Wenig später hat *Krimke*<sup>6)</sup> unter Leitung von *C. Kupffer* die Ergebnisse seiner Untersuchungen dahin zusammengefaßt, daß

1. jedes, auch das kleinste Capillargefäß von Nerven begleitet wird;

<sup>1)</sup> *A. S. Dogiel*, Die sensiblen Nervenendigungen im Herzen und in den Blutgefäßen der Säugetiere. Arch. f. mikroskop. Anat. **52**. 1898.

<sup>2)</sup> *L. R. Müller*, l. c. S. 500, 3.

<sup>3)</sup> *L. R. Müller* und *W. Glaser*, l. c. S. 500, 6.

<sup>4)</sup> *W. Odermatt*, Die Schmerzempfindlichkeit der Blutgefäße und die Gefäßreflexe. Bruns' Beitr. z. klin. Chirurg. **127**. 1922.

<sup>5)</sup> *L. Bremer*, l. c. S. 500, 1.

<sup>6)</sup> *Alfred Krimke*, Die Nerven der Capillaren und ihre letzten Endigungen. Inaug.-Dissert. München, 1884.

2. die Nervenfasern in unmittelbarem Zusammenhange mit den Capillaren stehen, nämlich durch Terminalkörperchen von bestimmtem Typus.

In der Folge hat es nicht an bestätigenden Mitteilungen gefehlt, unter denen wir namentlich die von *Hermann Joris*<sup>1)</sup> stammenden hervorheben. Allerdings ist es nicht an allen Orten gelungen, die Nervenendorgane an den Capillaren darzustellen; auch hier auf die technischen Schwierigkeiten zurückzuführen, ist diese Lücke angesichts der vorliegenden positiven Befunde gering anzuschlagen. Es handelt sich an den Capillaren um marklose Fasern, die an den Capillaren ebenso als motorische aufgefaßt werden dürfen, wie sie es in den Arterien sind.

Nachdem *Natus*<sup>2, 3)</sup> im Jahre 1910 durch Versuche an der *Regio pancreatica mesenterii*, deren Capillarnerven er mit der Methylenblau-Methode nachgewiesen hat, gezeigt hatte, daß die Arteriolen und Capillaren zwar im allgemeinen zusammen und gleichsinnig reagieren, daß aber, auf stärkere Reizung, die Capillaren und die einzelnen Strecken eines Capillarnetzes selbständig auf Reizung zu antworten vermögen, hat sich dies in der Folge in den Versuchen *Rickers* und seiner anderen Mitarbeiter dauernd bestätigt [*Ricker* und *Regendanz*<sup>4)</sup>].

Hierin sehen wir den physiologischen Nachweis der motorischen Innervation der Capillarnerven; nicht ohne zu erwähnen, daß an einem allerdings weniger günstigen Objekte, dem Papillarkörper der menschlichen Haut, insbesondere des Nagelfalzes zahlreiche Autoren später zu der gleichen Auffassung gelangt sind. —

Zweierlei Arten von Nervenfasern sind es, unter deren Einfluß die glatten Muskeln der Arterien und die Capillarzellen stehen: solche, durch deren Reizung sie sich verengern (Constrictoren), und solche, deren Reizung eine Erweiterung bedingt (Dilatatoren).

Beide Arten von Gefäßnerven können für sich allein verlaufen, meist aber sind sie in demselben Nervenstamm vereinigt.

Die gefäßverengernden Nerven treten zum größten Teil aus dem Brustteil des Rückenmarkes, und zwar in die vorderen Nervenwurzeln

<sup>1)</sup> *Hermann Joris*, Les nerfs des vaisseaux sanguins. Bull. de l'acad. roy. de méd. de Belgique IV. **20**. 1906.

<sup>2)</sup> *Maximilian Natus*, Beitrag zur Lehre von der Stase nach Versuchen am Pankreas des lebenden Kaninchens. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **199**. 1910.

<sup>3)</sup> *Maximilian Natus*, Versuch einer Theorie der chronischen Entzündung auf Grund von Beobachtungen am Pankreas des lebenden Kaninchens und von histologischen Untersuchungen nach Unterbindung des Ausführungsganges. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **202**. 1910.

<sup>4)</sup> *G. Ricker* und *P. Regendanz*, Beiträge zur Kenntnis der örtlichen Kreislaufstörungen. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **231**. 1921.

aus und verbreiten sich in sympathischen Bahnen durch den ganzen Körper, während die dem parasympathischen System zugerechneten gefäßerweiternden Nerven, auch wenn sie in demselben peripheren Nervenstamm verlaufen, das Rückenmark durch die hinteren Wurzeln zu verlassen scheinen [*L. R. Müller*<sup>1)</sup>, *Robert Tigerstedt*<sup>2)</sup>].

Physiologischerweise besteht ein rhythmischer Wechsel zwischen Erregung der Dilatatoren und der Constrictoren, wobei durch schwächere Reizung die Erweiterer, durch stärkere die Verengerer erregt werden.

In dieses Verhalten greifen die stärkeren Reize ein, die man pathologische Reize nennt, und die sich an die Stelle der physiologischen Reize setzen. Sie bestehen darin, daß unter Aufhebung des rhythmischen Wechsels zwischen Erregung der Dilatatoren und Constrictoren die Reizung der Dilatatoren oder Constrictoren länger und stärker ausfällt.

Den verschiedenen Reizstärken kommen verschiedene Formen der Reizung zu, und zwar bewirkt schwache Reizung Dilatatorenerregung, mittlere Reizung Constrictorenerregung, während starke Reizung die Erregbarkeit der Constrictoren aufhebt und die länger erregbar bleibenden, zuletzt aber ebenfalls der Lähmung verfallenden, Erweiterer erregt [*G. Ricker* und *P. Regendanz*<sup>3)</sup>]. Wir werden auf dies Stufengesetz der Reizstärke und Reizungswirkung später genauer zu sprechen kommen.

### 1. Abschnitt: Experimentelle Medianekrose.

#### *Veränderungen der Arterien durch Adrenalin.*

Die Entdeckung *Josué*<sup>4)</sup> im Jahre 1891, daß man durch intravenöse Injektion von Adrenalin in den Arterien von Kaninchen schwere anatomische Veränderungen erzeugen kann, hat in den folgenden Jahren eine große Zahl von Autoren auf den Plan gerufen, die durch Tierexperimente die Befunde *Josué*<sup>5)</sup> bestätigen konnten und zu erweitern suchten; gab man sich doch der Hoffnung hin, durch diese Experimente eine Brücke zum Verständnis der menschlichen Arteriosklerose schlagen zu können. Als man aber erkannte, daß dies nicht angängig war, und als man auch in der Klärung der Frage, auf welche Weise die Veränderungen der Arterien durch Adrenalin zustande kommen, hauptsächlich aus dem Grunde nicht weiterkam, weil man über die Wirkungsweise, insbesondere den Angriffsort des Adrenalins im unklaren blieb, verließ man das Gebiet bald wieder, und schon 10 Jahre nach der Veröffentlichung *Josué* war es still auf diesem Gebiete geworden.

<sup>1)</sup> *L. R. Müller*, l. c. S. 500, 3.

<sup>2)</sup> *Robert Tigerstedt*, l. c. S. 498, 1.

<sup>3)</sup> *G. Ricker* und *P. Regendanz*, l. c. S. 502, 4.

<sup>4)</sup> *O. Josué*, Athérome aortique expérimental par injections répétées d'adrénaline dans les veines. La presse méd. XI. 1903.

<sup>5)</sup> *O. Josué*, Compt. rend. de la soc. de biol. 55. 1903.

Was uns veranlaßt, den Faden wieder aufzunehmen, ist die Überzeugung, daß es uns gelungen ist, anknüpfend an unsere heutigen Kenntnisse über die Wirkungsweise des Adrenalins, auf Grund von Tierversuchen die Entstehungsart der Veränderungen in der Arterienwand durch Adrenalin aufzuklären. Wie diese Erkenntnis in einigen Punkten für die Lösung von Fragen auf dem Gebiete der menschlichen Arteriosklerose zu verwerten ist, werden wir in einem späteren Kapitel zeigen.

Ehe wir uns der Beantwortung der Kernfrage: Wie kommen die durch Adrenalin bedingten Veränderungen in den Arterien zustande? zuwenden, vergegenwärtigen wir uns kurz die in der *Literatur* ausführlich dargelegten Befunde.

Es liegt uns fern, ein auch nur annähernd erschöpfendes Referat über die umfangreiche Literatur zu geben, wir verweisen dafür auf das Sammelreferat von *G. Bayer*<sup>1)</sup>. Wir werden uns lediglich auf die Wiedergabe der für das Verständnis unserer späteren Ausführungen notwendigen Angaben beschränken.

Meistens wurden die Versuche in der Weise ausgeführt, daß ein- oder mehrmals am Tage über viele Wochen und Monate hin Adrenalin (im Maximum etwa 0,3 cem einer 10 proz. Lösung pro Kilogramm Körpergewicht) [*W. Erb*<sup>2)</sup>] einem Kaninchen intravenös injiziert wurde.

Bei gelungenem Versuche fanden sich dann folgende Veränderungen in den Arterien:

In frühen Stadien, die oft makroskopisch nicht sichtbar waren, fand man in erweiterten Wandbezirken innerhalb der Media eine Nekrose der Muscularis bei völlig gestreckten und eng aneinanderliegenden, stellenweise unter- oder abgebrochenen Elastinfasern. Diese Nekrose sah man vorwiegend in den mittleren und inneren Schichten der Media auftreten. Als spätere Veränderungen traten meistens in der Aorta wenige oder zahlreiche, größere oder kleinere verkalkte Bezirke auf, die makroskopisch scharf abgegrenzte, buckelförmige Auftreibungen der Wand darstellten, die z. T. so stark waren, daß sie kleine Aneurysmen bildeten. Mikroskopisch erwiesen sich diese verkalkten Bezirke als der Media angehörig; eisenhaltige Kalksalze hatten sich in das ausgebuchtete nekrotische Gewebe abgelagert.

In der Adventitia wurde gelegentlich Erweiterung der Vasa propria, Ödem und Blutungen [*Erb*<sup>3)</sup>], die Intima über den nekrotischen Bezirken zuweilen hyperplastisch gefunden.

Die makroskopisch sichtbaren Veränderungen kamen fast nur in der Aorta mit Bevorzugung des Bogens und des Brustteils vor, während mikroskopisch auch in anderen Arterien, nächst der Aorta am häufigsten in den Nierenarterien, Medianekrose gefunden wurde.

Während alle Autoren als Veränderung der Arterien nach Adrenalininjektionen die erwähnte Medianekrose mit ihren sekundären Veränderungen: Verkalkung in der Media, Verdickung der Intima, be-

<sup>1)</sup> *Gustav Bayer*, Die normale und pathologische Physiologie des chromaffinen Gewebes der Nebennieren. Ergebnisse Lubarsch-Ostertag. 14. Jahrg. 2. Abteil. 1910.

<sup>2)</sup> *W. Erb* jun., Über experimentell erzeugte Arterienverkalkung beim Kaninchen. Verhandl. Kongr. f. inn. Medizin. 21. Kongr. 1904.

schrieben, stieß als einziger *L. Braun*<sup>1)</sup> bei der Forschung nach dem „Entstehungsmodus der Adrenalinsklerose“ auf andere Veränderungen dadurch, daß er *minimale* Dosen von Adrenalin, und zwar nur 0,001 mg pro dosi, injizierte und neben den großen Arterien auch solche der Organe untersuchte, nämlich auf eine Intimahyperplasie ohne Medianekrose. Seine Mitteilung ist fast unbeachtet geblieben.

Als geringsten Grad der Veränderung fand *Braun* in einer Nierenarterie die *Elastica interna* aufgesplittert und neugebildete Kerne zwischen den Abspaltungen; die *Media* erschien daselbst etwas aufgelockert. Diese Veränderung ist allerdings nur geringfügig; *Braun*<sup>1)</sup> sagt, er habe sie an drei normalen ad hoc untersuchten Kaninchen nirgends gefunden. Demnach wäre in dieser Spaltung der *Elastica* und der Auflockerung der *Media* die erste sichtbare Veränderung der Arterien infolge Adrenalinwirkung zu sehen. Einen weiteren stärkeren Befund erhob *Braun* an einer *Arteria tibialis*. Hier war die Intima auf einer kleinen Strecke bis zu etwa 5 Zellagen gewuchert unter Neubildung von Elastinfasern. Die *Media* darunter war wiederum stark gelockert, zwischen ihren Elementen waren körnig-fädige Massen eingelagert. Eine Untersuchung auf Fett ist nicht erwähnt.

Als weiteres Stadium beschrieb *Braun* eine zellige Verdickung der Intima in kleinen Lungenarterien, die so stark war, daß sie das Lumen fast völlig verschloß. Die Breite der neugebildeten Intima war fast so groß wie die der *Media*. Zwischen den Zellen waren zarte Elastinfasern sichtbar.

Aus der Literatur geht also hervor, daß zwei verschiedene Arten von Arterienveränderungen nach Adrenalininjektionen beim Kaninchen vorkommen:

1. Bei Einspritzung hoher Dosen Medianekrose in stärkst erweiterten Arterienstrecken mit Verkalkung und gelegentlicher Intimahyperplasie als sekundären Veränderungen.

2. Bei Einspritzung sehr geringer Dosen umschriebene Intimahyperplasie und Mediaauflockerung.

Diese Befunde konnten wir in ihren wesentlichen Punkten in *eigenen Versuchen* bestätigen.

Es seien einige technische Bemerkungen vorausgeschickt

Die Injektionen wurden an 41 Kaninchen ausgeführt im durchschnittlichen Gewicht von 1500 g. In allen Fällen war sofort nach der Injektion in die Ohrvene eine Verengung der Arterien und Erweiterung der Venen des Ohrloffels deutlich. Das Auftreten einer Verengung der Ohrvenen war stets ein bedrohliches Zeichen, Ausdruck dafür, daß das Blut in die erweiterten Blutgefäße des Bauches eingetreten war.

Um die Wirkung der Suprarenininjektionen zu erhöhen, wurde ein Teil der Tiere statt mit der üblichen gemischten Kost lediglich mit Hafer gefüttert. Da wir aber eine von *Koranyi*<sup>2)</sup> beschriebene verstärkende Wirkung dieser einseitigen Fütterung vollständig vermißten, lassen wir die Art der Fütterung in der Wieder-  
gabe unserer Protokolle unberücksichtigt.

<sup>1)</sup> *Ludwig Braun*, Über Adrenalinsklerose. Sitzungsber. d. K. u. K. Akademie der Wissenschaften, Wien, **116**, Abteilg. 3. 1907.

<sup>2)</sup> *A. v. Koranyi*, Über die Wirkung des Jodes auf die durch Adrenalin erzeugte Arterioneckrose. Dtsch. med. Wochenschr. 1906.

Wir können die Erfahrung zahlreicher Autoren über die durchaus verschiedene Empfänglichkeit der einzelnen Tiere gegenüber dem Suprarenin bestätigen. Während einige schon nach Dosen von 0,1 ccm 1<sup>0</sup>/<sub>100</sub> Suprareninlösung unter Krampfanfällen starben, ertrugen andere Dosen von 1 ccm derselben Lösung ohne starke Reaktion. Die kurz nach einer Injektion gestorbenen Tiere wiesen durchweg starkes Ödem der Lungen, Blutungen in der Adventitia und dem adventitiellen Gewebe der Lungenarterien und zum Teil serösen Erguß in Brust und Bauchhöhle auf.

Eine Gewöhnung an Suprarenin war fast bei allen Tieren sehr deutlich; während bei vielen im Anfang schon kleine Dosen von 0,1 ccm der 1<sup>0</sup>/<sub>100</sub> Suprareninlösung starke Atemnot hervorriefen, wurden später von denselben Tieren Dosen bis zu 2,0 ccm der 1<sup>0</sup>/<sub>100</sub> Lösung ertragen.

Die Untersuchung der mit Injektionen behandelten Kaninchenarterien erfolgte zunächst makroskopisch, auch nach der von Ribbert<sup>1)</sup> angegebenen Methode der Sudanfärbung, um Fettflecke in der Intima sichtbar zu machen; sodann mikroskopische Untersuchung verdächtiger Stellen der Aorta und Probeschnitte aus den Carotiden und den Nierenarterien. Die Einbettung der Präparate erfolgte in Paraffin oder Celloidin, die Färbung der Schnitte mit Hämatoxylin und van Giesonscher Lösung und mit Resorcinfuchsin. Daneben wurden Gefrierschnitte mit Sudan auf Fett gefärbt.

Da es uns zur Feststellung der Entstehungsart der Veränderung durch Suprarenin hauptsächlich auf die frühen Stadien ankam, töteten wir die Tiere im allgemeinen nach einigen Tagen und ließen nur einige zur Bildung von Kalk in den Nekrosebezirken längere Zeit am Leben.

Zur Injektion wurde Suprareninum syntheticum Höchst 1<sup>0</sup>/<sub>100</sub> verwandt.

Wir beschränken uns auf eine kurze Übersicht über die Befunde bei den behandelten Tieren.

### *Versuchsreihe A.*

#### *Intravenöse Injektion von Suprarenin häufig und in längerer Zeit.*

*Versuch 1* (Tier 1). 1850 g. 5 Injektionen von je 0,4 bis 0,6 ccm der 1<sup>0</sup>/<sub>100</sub> Suprareninlösung im Laufe von 4 Tagen. Darnach Tötung durch Chloroformdampf.

Sektionsbefund: Geringe Menge klaren Ergusses in der Brusthöhle und der Bauchhöhle. Starkes Lungenödem. Die Aorta abdominalis ist in ihrer ganzen Länge von gallertigem, wasserklarem Gewebe umgeben; an ihr nach dem Aufschneiden im Bogenteil und im Beginn des absteigenden Teiles zwei buckelförmige Erweiterungen sichtbar. In diesen Bezirken *mikroskopisch*: Media in der ersten erweiterten Strecke zeigt an der hinteren Wand, und zwar in ihrem inneren Drittel einen bandförmigen Bezirk von etwas welligem Verlauf, in dem die Muskelkerne völlig fehlen und der die halbe Circumferenz des gesamten Kreises einnimmt. Die Elastinfasern in diesem Band sind völlig gestreckt, sonst unverändert; außen und innen von diesem nekrotischen Bande gut gefärbte Muskelkerne und Muskelfasern zwischen sehr leicht vermehrten dünnen Kollagenfasern.

Media in der zweiten Erweiterung: Im ganzen stark verschmälert, infolge der Erweiterung; von unregelmäßiger Breite. Fast in ganzer Circumferenz bandartige Streifen ohne Muskelkerne, zum Teil in der Mitte der Media verlaufend, zum Teil die ganze Mediabreite einnehmend, zum Teil in mehrere Lagen gespalten und Spindeln von unversehrten Muskelzellen einschließend. Jedes Band besteht aus vermehrten, nach van Gieson blaßrot gefärbten Kollagenfasern mit hellbrauner Zwischensubstanz (nekrotische Muskelfasern).

<sup>1)</sup> Hugo Ribbert, Die Arteriosklerose. Dtsch. med. Wochenschr. 1918.



Der Verlauf der Elastinfasern ist hier gestreckt.

An beiden Stellen ist die Adventitia stark verdickt, fast so dick wie die Media: stark ödematöses Gewebe und gefüllte Capillaren und kleine Gefäße; Stellen mit blutiger Infarzierung; stark vermehrte Spindelzellen und Kollagenfasern bis ins Nachbarfettgewebe reichend.

Die Intima besteht überall aus einer Endothellage.

In der übrigen Aorta lediglich Ödem der Adventitia.

*Versuch 2* (Tier 2). 1670 g. 12 Injektionen von je 0,4 bis 0,8 ccm der 1<sup>0</sup>/<sub>00</sub> Lösung im Laufe von 8 Tagen.

Nach 8 Tagen Narkose durch Chloroformdämpfe. Die Brusthöhle wird eröffnet, der Brustteil der Aorta freigelegt. Man sieht in der oberen Hälfte des absteigenden Teiles der Aorta vier kleine buckelförmige Vorwölbungen. Auf den Brustteil der Aorta werden einige Tropfen Suprarenin (1 : 1000) geträufelt. Nach 1 Minute kontrahiert sich, während das Herz weiterschlägt, die Brustaorta und wird zu einem dünnen blassen Strang; nur die schon vorher sichtbar erhabenen Bezirke kontrahieren sich nicht, so daß sie jetzt viel stärker hervortreten.

Sektionsbefund: Ödem und Blutungen in der Lunge. Adventitia des Brust- und Bauchteiles der Aorta stark ödematös. Der Brustteil der Aorta zeigt 4 spindelförmige erweiterte Strecken, und zwar so, daß die größte Weite 2,5 mm, die größte Enge 1,5 mm des Brustteiles beträgt; Farbe auffallend weiß mit feiner Zeichnung.

Media: In den erweiterten Bezirken mikroskopisch im ganzen wie bei Versuch 1. In dem gewundenen Band kleinkörniger Kalk als zarter Staub. Die Elastinfasern sind in ihm völlig gestreckt, oft zerrissen und zerfallen.

Adventitia: mit klaffenden gefüllten Vasa vasis, durch Ödem und Vermehrung der Kollagenfasern verdickt.

Intima: Endothel stellenweise auf 3 Zellagen verdickt.

Lunge: Mikroskopisch um die mittleren und kleineren Arterien Blutungen, Ödem des gesamten Lungengewebes.

*Versuch 3* (Tier 9). 1200 g. 17 Injektionen im Verlauf von 17 Tagen von je 0,12 bis 0,24 ccm der 1<sup>0</sup>/<sub>00</sub> Lösung. Tod nach 17 Tagen, 4 Stunden nach der letzten Injektion.

Sektionsbefund: Starke Blutungen in beiden Lungen und in den Nieren. Ödem um die Aorta.

Aorta mikroskopisch: Starkes Ödem des adventitiellen Gewebes. Erweiterte und prall gefüllte Capillaren. Im Bauchteil sehr starke Erweiterung der Lymphgefäße in der Adventitia und in dem anliegenden Gewebe; Blutungen in der Adventitia und im Nachbargewebe.

Media, Intima: unverändert.

In den mittleren und kleineren Arterien der Lunge ist die Adventitia durch Ödem stark verdickt. An anderen Stellen Blutungen in der Adventitia und dem umgebenden Gewebe. Die Intima der mittleren Arterie ist stellenweise leicht verdickt bis auf 5 Lagen von Zellen.

Nieren: In und zwischen den Tubuli sehr reichlich Blutungen. Im Bindegewebe des Nierenhilus Blutungen.

*Versuch 4* (Tier 10). 1700 g. 12 Injektionen von je 0,12 bis 0,2 ccm der 1<sup>0</sup>/<sub>00</sub> Lösung im Verlauf von 12 Tagen. Tod nach 12 Tagen, 10 Minuten nach der letzten Injektion.

Sektionsbefund: 150 ccm klarer Flüssigkeit in der Bauchhöhle. Ödem um die Bauchaorta. Punktförmige Blutungen in beiden Lungen und in der Leber, Herz erweitert.

Aorta: mikroskopisch. In der Höhe des Zwerchfells ein kleines nekrotisches Band im inneren Drittel der Media, wie bei 1 und 2 beschrieben.

Lunge: Blutungen in der Adventitia der erweiterten größeren Äste der Lungenarterie und in dem Lungengewebe. In jenen stellenweise zellige Intimaverdickung auf 4 Zellagen.

Blutungen in der Leber, besonders unter der Kapsel.

*Versuch 5* (Tier 7). 1450 g. 12 Injektionen von je 0,04 bis 0,28 ccm der 1<sup>0</sup>/<sub>100</sub> Lösung im Verlauf von 11 Tagen. Tod nach 12 Tagen.

Sektionsbefund: Leichtes Ödem der nächsten Umgebung des Bauchteiles der Aorta. Lungenödem ohne Blutungen.

In dem Bogenteil und unteren Teil der Brustaorta je ein Band typischer Medianekrose (wie oben beschrieben),  $\frac{1}{5}$  bis  $\frac{1}{2}$  der Circumferenz durchziehend, vornehmlich im äußeren Drittel der Wand mit fast völlig gestreckten, eng aneinander gelagerten Elastinfasern.

An anderen Stellen der Aorta starke Blutungen in der Adventitia. Ödem und Erweiterung der Lymphgefäße der Adventitia und ihrer Umgebung. Prall gefüllte weite Capillaren.

*Versuch 6* (Tier 3). 1550 g. 29 Injektionen von je 0,12 bis 0,16 ccm der 1<sup>0</sup>/<sub>100</sub> Lösung innerhalb von 6 Tagen. In den darauf folgenden Tagen Gaben von je 0,4 ccm einer 3proz. CaCl<sub>2</sub>-Lösung subcutan. Nach 13 Tagen Tötung mit Chloroform. Vor dem Tode Narkose durch Beträufelung der Aorta mit Suprarenin. (Ergebnis der Beträufelung siehe Versuchsreihe C, 2. Teil, S. 517.)

Sektionsbefund: Kein Erguß, keine Blutungen.

Aorta im Bogenteil mikroskopisch: Intima auf 5 Zellagen verdickt, aus runden und ovalen Zellen bestehend. Fett in feinen Tropfen im Protoplasma der Zellen dicht am Kern, oft die ganze Zelle füllend, zum Teil auch in den Zellzwischenräumen. Elastinfasern gewellt. Media darunter völlig unverändert. Keine Nekrose, kein Fett, Ödem der Adventitia.

*Versuch 7* (Tier 6). 1750 g. 19 Injektionen von je 0,12 bis 0,24 ccm der 1<sup>0</sup>/<sub>100</sub> Lösung im Verlaufe von 18 Tagen. Nach 18 Tagen Tötung durch Chloroform. Tod 2 Minuten nach der letzten Injektion; Austritt von schaumigem Blut aus der Nase.

Sektionsbefund: Spindelförmige Erweiterungen im Bogen und oberen Brustteil der Aorta. Ödem in der Adventitia und in der Umgebung der ganzen Aorta.

Aorta an den Stellen der Erweiterungen: In der Media, zumeist dem inneren Drittel angehörend und  $\frac{1}{6}$  der Circumferenz einnehmend, ein schmales Band in großen Wellen, in dem die Muskelkerne fehlen, die Elastinfasern gestreckt, erhalten und eng aneinander gelagert sind, und Kalk (mit Silbernitrat) sich schwarz färbend in feinen Körnchen reichlich abgelagert ist.

Nach innen und außen von dem Bande sind Muskel- und Elastinfasern — durch Zusammendrängung — eng aneinander gelagert. Entfernt davon findet sich ein zweites, kürzeres, völlig gestrecktes Band mit denselben Eigenschaften.

Adventitia mit verdickten und vermehrten Kollagenfasern.

Intima über der Mediaveränderung stark zellig verdickt bis auf die Hälfte der Mediadicke.

In der Media außerhalb der erweiterten Strecken zahlreiche, vorwiegend in der Mitte gelegene schmale Streifen, in denen die guterhaltenen Elastinfasern wellig verlaufen und die Muskelfasern fehlen; feine vermehrte Kollagenfasern an ihrer Stelle. Kalk fehlt daselbst.

Lunge: Starke Blutungen im Gewebe, besonders um die kleinen Arterien herum. In zahlreichen Arterien ist die Intima zellig verdickt, in den größeren auf etwa 4 bis 6 Zellagen. In den kleinen Arterien ist die zellige Verdickung so stark, daß sie fast das Lumen ausfüllt. In der hyperplastischen Intima kein Fett. Die Media ist locker.

Herz: Einige kleine Arterienäste weisen als einzige Veränderung eine hyperplastische Intima auf, die buckelförmig in das Lumen vorspringt und dieses bis auf einen schmalen Halbmond einengt. Die Verdickung besteht aus Zellen und zahlreichen Elastinfasern ohne Fett.

*Zusammenfassung der Ergebnisse der Versuchsreihe A.*

Die zahlreichen Befunde unserer Versuchsreihe lassen sich in drei Gruppen teilen.

1. *Medianekrose* sahen wir mit Ausnahme von einem Versuch (Vers. 6, Tier 3) in allen Versuchen auftreten. Sie entsprach durchaus der von den Autoren beschriebenen Adrenalinnekrose. Meistens war sie im Bogen und Brustteil der Aorta lokalisiert; selten reichte sie mehr als über  $\frac{1}{3}$  der Circumferenz. Sie trat in Bändern auf, die mitten in der Arterienwand verliefen und nach der Intima und der Media zu meistens einige Züge erhaltener Muskelfasern freiließen. In späteren Stadien war in dem nekrotischen Bande Kalk abgelagert. Im Bereich dieses nekrotischen Bandes war das Lumen in stärkstem Maße erweitert; makroskopisch war diese Erweiterung durch eine kleine aneurysmatische Ausbuchtung, mikroskopisch durch stärkste Streckung und engste Zusammenlagerung der Elastinfasern und Verschmälerung der Wand an dieser Stelle gekennzeichnet.

Die Intima über diesen nekrotischen Bezirken war entweder völlig intakt oder, in den selteneren Fällen, mäßig bis stark verdickt.

2. *Intimahyperplasie* ohne Nekrose der Media sahen wir in zwei verschiedenen Formen vertreten, und zwar eine starke zellige Verdickung bis fast zum Verschuß in kleineren Arterien der Lunge (Vers. 3, 4, 7) und des Herzens (Vers. 7), in der sich kein Fett fand, und eine andere Form in Gestalt einer mäßigen zelligen Verdickung der Intima der Aorta mit Fett.

3. *Ödem der Adventitia* vermißten wir niemals. Es war meist schon makroskopisch als gallertige Scheide um die Aorta sichtbar. In den Lungen war das Ödem in der Adventitia der Arterien besonders dann deutlich, wenn das Tier nicht allzulange nach einer Injektion gestorben war. Dann waren auch Blutungen in der Adventitia und dem Nachbar gewebe sowohl der Lungenarterie, wie der Aorta sichtbar. In vielen Fällen war eine Hyperämie und mikroskopisch eine Hyperplasie der Adventitia deutlich.

Die durch Adrenalin erzeugten Intimaveränderungen werden nicht in diesem Abschnitte, sondern, im weiteren Rahmen, im darauffolgenden besprochen werden.

Nachdem wir die verschiedenen Formen der durch Suprarenin bedingten Veränderungen der Arterien beschrieben haben, treten wir der Frage nach der *Entstehung* dieser Veränderungen näher. Diese Frage ist von den einzelnen Autoren ganz verschieden beantwortet worden.

Die einen vertraten die Ansicht [*Rzentkowsky*<sup>1)</sup>, *Marini*<sup>2)</sup>], daß allein die nach Injektion von Adrenalin eintretende Blutdrucksteigerung infolge einer direkt schädigenden Wirkung des Blutdruckes auf die Wand die Ursache sei.

Nachdem man sich aber vergeblich bemüht hatte, durch andere blutdrucksteigernde Mittel, wie Coffein [*Lissauer*<sup>3)</sup>] Nicotin und Brenzcatechin [zit. nach *G. Bayer*<sup>4)</sup>], dieselben Veränderungen zu erzielen, dagegen mit Adrenalin unter Ausschaltung seiner blutdrucksteigernden Wirkung [etwa durch Amylnitrit, *Braun*<sup>5)</sup>] dieselben Veränderungen hatte setzen können, und wiederum mit anderen den Blutdruck nicht steigernden Substanzen, wie Kalomel, Plumbum aceticum [*Philosophow*<sup>6)</sup>], dieselben nekrotischen Medieveränderungen wie mit Adrenalin erzeugt hatte, mußte man endlich das mechanische Moment als Ursache der Media-nekrose fallen lassen.

Andere wieder [*Erb*<sup>7)</sup>, *Lissauer*<sup>3)</sup>, *K. Ziegler*<sup>8)</sup>] wiesen auf die Bedeutung der Vasa arteriarum für die Entstehung der Veränderungen hin, und zwar dachten sie an einen Spasmus derselben. Besonders *Kurt Ziegler*, der Verfasser einer der besten unter den so zahlreichen Arbeiten, von denen viele lediglich bekannt Gewesenes bestätigen, glaubt an einen Anteil der Vasa propria an der Entstehung des Prozesses. Als Gründe dafür führt er an: 1. Das Auftreten von Nekrose gerade in den großen mit Vasa nutritia versehenen Arterien; 2. Das fleckige Auftreten derselben; 3. Die Auflockerung und leichte zellige Infiltration in der Adventitia bei ganz frischer Muskelnekrose; 4. Die narbige Verdickung der Adventitia im aufsteigenden Teil der Aorta in einem seiner Fälle; 5. Die Veränderungen im Herzmuskel, besonders die ischämische Nekrose desselben, die auf eine Alteration (Spasmus) von feinen Coronararterienzweigen hinwiesen und von ihm zur Stütze des Angreifens an den Vasa propria verwandt werden.

So richtig die Beobachtungen sind, so ist doch die Vorstellung von *K. Ziegler* über die Art der Alteration der Vasa propria und ihre Wirkungsweise nicht haltbar. Seine Folgerung aus seinen Sätzen, daß „das Hauptmoment für das Zustandekommen der Adrenalinnekrosen“ in dem „durch den Gefäßkrampf“ (besonders der Vasa nutritia) ausgelösten Zirkulationsstörungen zu suchen sei, steht in Widerspruch mit den Erfahrungen, daß die constrictorische Adrenalinwirkung viel zu kurz währt, um Nekrose hervorzubringen, und daß, wie *Natus*<sup>9)</sup> gezeigt

<sup>1)</sup> *C. v. Rzentkowsky*, Atheromatosis aortae bei Kaninchen nach intravenöser Adrenalininjektion. Berlin. klin. Wochenschr. **31**. 1904.

<sup>2)</sup> *Marini*, Über Arterienatheromatose bei experimenteller Adrenalininjektion. Gazz. degli ospedali 1905. Zit. nach Münch. med. Wochenschr. 1905.

<sup>3)</sup> *Max Lissauer*, Experimentelle Arterienerkrankungen beim Kaninchen. Berlin. klin. Wochenschr. 1905.

<sup>4)</sup> *Gustav Bayer*, l. c. S. 504, 1.

<sup>5)</sup> *Ludwig Braun*, Münch. med. Wochenschr. 1905.

<sup>6)</sup> *Philosophow*, Über Veränderungen der Aorta bei Kaninchen unter dem Einfluß von Quecksilber, Blei, Zinksalzen. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **199**. 1910.

<sup>7)</sup> *W. Erb jun.*, Experimentelle Studien über Arterienverkalkung nach Adrenalininjektionen. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmacol. **53**. 1905.

<sup>8)</sup> *Kurt Ziegler*, Über die Wirkung intravenöser Adrenalininjektionen auf das Gefäßsystem und ihre Beziehung zur Arteriosklerose. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **38**. 1905.

<sup>9)</sup> *Maximilian Natus*, l. c. S. 502, 2. 3.

hat, die Wirkung der künstlich durch Wiederholung der Gabe verlängerten constrictorischen Wirkung in das Gegenteil, Erweiterung und Stase umschlägt; wir werden hierauf zurückkommen.

Die Mehrzahl der Autoren trat für eine toxische Wirkung des Adrenalins auf die glatte Muskulatur ein, die entweder allein [*Erb* jun.<sup>1)</sup>, *Philosophow*<sup>2)</sup>] oder in Kombination mit Druckvermehrung [*Külbs*<sup>3)</sup>, *d'Amato*<sup>4)</sup>] Nekrose der Media erzeuge. Es ist nichts dagegen einzuwenden, die nekrotisierende Wirkung des Adrenalins als toxisch zu bezeichnen, doch muß man sich darüber klar sein, daß mit dieser Bezeichnung keine Erklärung gegeben ist, sondern die Frage nach der Entstehungsweise der Veränderungen in den Arterien durch Adrenalin in vollem Umfange bestehen bleibt und lauten muß: wodurch wirkt das Adrenalin auf die Arterienwand toxisch? Anders ausgedrückt: greift der durch Adrenalin gesetzte Reiz direkt an der glatten Muskulatur der Arterien an (wie das die Autoren annehmen) oder (was bisher nicht in Betracht gezogen worden ist) auf dem Wege über die gefäßversorgenden Nerven?

Um diese Frage zu beantworten, müssen wir uns vergegenwärtigen, was heute über die *Wirkungsweise des Adrenalins im allgemeinen* bekannt ist.

Die Kenntnis über die Wirkungsweise des Adrenalins und über seinen Angriffspunkt hat in den Jahren nach 1910 eine wesentliche Förderung erfahren, so daß uns heute darüber ganz andere Ergebnisse zu Gebote stehen, als den Experimentatoren der früheren Zeit. Es ist erstaunlich, daß seitdem diese neuen Kenntnisse noch nicht zur Erklärung des Auftretens der anatomischen Veränderungen in den Arterien herangezogen worden sind.

Es steht heute fest, was damals noch nicht erwiesen war, daß das Adrenalin eine elektiv auf das sympathische Nervensystem wirkende Substanz ist.

Obwohl heute diese These kaum einen Widerspruch findet, möchten wir doch kurz die wichtigsten Punkte des Beweises dafür wiederholen, da wir dadurch unseren späteren Ausführungen vorarbeiten.

Es handelte sich darum, ob das Adrenalin an contractilen Elementen der Gefäßwand angreift oder an peripherischen nervalen Apparaten, welche dem sympathischen Nervensystem angehören und die Muskelfasern innervieren.

In dieser Hinsicht haben *Langley*<sup>5)</sup>, *Elliot*<sup>6)</sup> und *Wessely*<sup>7)</sup> am Auge gezeigt, daß das Adrenalin wirkt wie die Erregung der sympathischen, niemals aber wie die der übrigen vegetativen Nerven. Deshalb ist es höchst unwahrscheinlich, daß die

<sup>1)</sup> *W. Erb* jun., l. c. S. 510, 7.

<sup>2)</sup> *Philosophow*, l. c. S. 510, 6.

<sup>3)</sup> *Külbs*, Experimentelle Studien über die Wirkung des Nebennierenextraktes. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **53**. 1905.

<sup>4)</sup> *L. d'Amato*, Neue Untersuchungen über experimentelle Pathologie der Blutgefäße. Virchows Arch. f. allg. Pathol. u. Physiol. **192**. 1908.

<sup>5)</sup> *J. N. Langley*, Observations on the physiol. action of extracts of the suprarenal bodies. Journ. of physiol. **27**. 1901.

<sup>6)</sup> *T. R. Elliot*, The action of adrenalin. Journ. of physiol. **32**. 1905.

<sup>7)</sup> *K. Wessely*, Zur Wirkung des Adrenalins auf das enucleierte Froschauge und die isolierte Warmblüteriris. Dtsch. med. Wochenschr. 1909.

Wirkung auf die glatte Muskulatur direkt erfolgt. Es scheint vielmehr geboten, die Wirkung auf eine Erregung der sympathischen Nervenendapparate zurückzuführen.

Der Beweis einer Identität der Adrenalinwirkung mit Sympathicusreizung in bezug auf die Blutgefäße war dann erbracht, wenn es sich zeigen ließ, daß das Adrenalin dort, wo die sympathische Reizung constrictorisch wirkt, Arterienverengung bewirkt und dort, wo die sympathische Reizung dilatiert, gleichfalls Arterienverweiterung erzeugt. Die verengernde Wirkung war als Ursache der durch Adrenalingabe auftretenden Blutdrucksteigerung längst bekannt; die arterien-erweiternde Wirkung konnte nun in der Tat an den Coronararterien des Rindes (*Langendorff*<sup>1)</sup>) demonstrieren, die sich durch Adrenalin auch dann erweitern, wenn sie nicht vom Blute durchströmt sind, wenn also eine Erklärung der Erweiterung durch stärkere Durchströmung als Folge der Vasoconstriction im übrigen Körper ausgeschlossen ist. Da nach den Untersuchungen von *Maas*<sup>2)</sup> im Sympathicus Vasodilatoren für die Kranzarterien verlaufen, ist diese Übereinstimmung ein Beweis für das Angreifen des Adrenalins am Sympathicus. In der gleichen Weise hat neuerdings *Wertheimer*<sup>3)</sup> an einem anderen Stromgebiet dies gezeigt: die Schleimhaut der Lippen und Wangen des Hundes wird durch Sympathicusreizung gerötet; dieselbe Hyperämie stellte sich auf Adrenalinindosen ein, die an anderen Orten, z. B. in der Zunge, constrictorisch wirkten.

Auch die Untersuchung an ausgeschnittenen und überlebenden Streifen aus arteriellen Gefäßen durch Versuche, deren nähere Erörterung hier zu weit führen würde, beweisen eine Nervenendwirkung des Adrenalins.

Die mitgeteilten Erfahrungen berechtigen zu dem Schlusse, daß der Angriffspunkt des Adrenalins an den Gefäßen nicht in der Muskulatur, sondern im sympathischen Nervensystem liegt.

Nach dieser Feststellung liegt die Wahrscheinlichkeit nahe, daß auch die Entstehung der durch Adrenalin bedingten Veränderungen, Intimahyperplasie, Medianekrose, Adventitiaveränderungen in der Arterienwand, irgendwie von der Reizung der Gefäßnerven abhängig ist.

Ob dies in der Tat der Fall ist und wie im einzelnen durch die Nervenreizung des Adrenalins Arterienveränderungen zustande kommen, werden wir im folgenden mit Hilfe von Tierversuchen zu untersuchen haben.

Zur Erleichterung der Übersicht über die mitzuteilenden Beobachtungen und zu ihrer Erklärung schicken wir das Stufengesetz der Beziehungen zwischen Reizungsstärke, Strombahnweite und Strömungsgeschwindigkeit voraus, wie es sich in den Versuchen von *Natus*<sup>4)</sup> und von *Ricker* und *Regendanz*<sup>5)</sup> ergeben hat:

1. Schwache Reizung bewirkt durch Dilatorenreizung Erweiterung und Beschleunigung (Fluxion); die Constrictoren bleiben erregbar.

<sup>1)</sup> *O. Langendorff*, Über die Innervation der Coronargefäße. Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. 1907.

<sup>2)</sup> *Paul Maas*, Experimentelle Untersuchungen über die Innervation der Kranzgefäße. Med. Preisschrift, Rostock 1899.

<sup>3)</sup> *E. Wertheimer*. Sur l'action vaso-dilatatrice de l'adrénaline. Arch. néerland. de physiol. de l'homme et des anim. 7. 1922.

<sup>4)</sup> *Maximilian Natus*, l. c. S. 502, 2. 3.

<sup>5)</sup> *G. Ricker* und *P. Regendanz*, l. c. S. 502, 4.

2. Mittlere Reizung ruft durch Constrictorenerregung Verengung der Arterien und Capillaren mit Verlangsamung des Capillar- und Venenstromes hervor; stärkere Reizung dieser Art verschließt die kleinen Arterien und Capillaren und läßt den Venenstrom stillstehen. (Ischämie.)

3. Starke Reizung hebt die Erregbarkeit der Constrictoren auf und erregt die länger erregbar bleibenden, zuletzt aber ebenfalls der Lähmung verfallenden Dilatoren; hierdurch entsteht zunächst (kurze) Erweiterung und Beschleunigung, doch macht sich ein hinzutretender Einfluß, vorgeschaltete Arterienverengung, geltend, der aus der Beschleunigung eine (prästatische) Verlangsamung, die sich zur Stase steigern kann, hervorbringt.

*Ricker* und *Regendanz* haben die Gültigkeit dieses Stufengesetzes, für dessen Begründung auf die beiden angeführten Abhandlungen verwiesen werden muß, auch für das Adrenalin nachgewiesen.

Sie fanden, daß die Wirkung des Suprarenins von der Konzentration der Lösung abhängig ist und dem eben angeführten Stufengesetz gehorcht:

Berieselung mit schwacher Lösung (1 : 50 Millionen) bewirkte Erweiterung der Strombahn und Beschleunigung des Blutstromes durch Reizung der Dilatoren bei ungestört erhaltener Erregbarkeit der Constrictoren, — somit Fluxion.

Berieselung mit mittelstarker Lösung, z. B. 1 : 1000, 10 000 oder 100 000, bewirkte Verschuß der Capillaren, Arteriolen und kleinen Arterien, sowie Verengung der größeren (Ischämie).

Berieselung mit starker Lösung (3,6 proz. Lösung von Suprareninborat) führt in der *Regio pancreatica* zunächst zu einem sofortigen Verschuß der Arterien und Capillaren, der aber unmittelbar danach einer Erweiterung der Strombahn Platz macht, in der das Blut verlangsamt strömt (prästatischer Zustand). Einer kürzest dauernden Erregung der Constrictoren folgt also eine Lähmung derselben. Nach 3 Minuten kommt es zum Stillstand in der erweiterten terminalen Strombahn.

Stärker wirkt derselbe starke Reiz in der *Conjunctiva*. Hier bewirken einige Tropfen der Lösung ohne vorhergehende Verengung eine Erweiterung der oberflächlichen Strombahn, in der zunächst Stillstand, dann Stase eintritt. Der starke Reiz hat hier die Constrictoren ohne vorhergehende Erregung gelähmt. In der erweiterten Strombahn gerät das Blut in Stillstand und Stase, weil sich herzwärts die Wirkung des hier an den Constrictoren der schwächer erregbaren größeren Arterien angreifenden Reizes einstellt und die Constrictoren maximal erregt, so daß Verschuß eintritt. Die Endwirkung der stärksten Lösung besteht somit im prästatischen Zustand und der Stase.

Wir prüften das Verhalten der Capillaren in den Organen auf intravenöse Injektion von Adrenalin, indem wir die *Nierenoberfläche* beobachteten, da sich hier Verengung und mit Verlangsamung einhergehende Erweiterung der Capillaren schon dem unbewaffneten Auge durch Abblassen und durch Blauwerden zu erkennen gibt, während die Fluxion an der lebhaft ziegelroten Farbe der Oberfläche deutlich wird.

#### *Versuchsreihe B.*

Es liegt nicht in unserer Absicht, die Versuchsergebnisse eingehend zu erörtern; wir beschränken uns in der Deutung auf Angaben, deren Begründung bei *Ricker* und *Regendanz*<sup>1)</sup> nachgelesen werden kann. Der Kürze halber lassen wir die nach der Constrictorenlähmung auftretende Reizung der länger erregbar bleibenden Dilatoren, die *Ricker* und *Regendanz* zur Erklärung der prästatischen Erweiterung

<sup>1)</sup> *G. Ricker* und *P. Regendanz*, l. c. S. 52.

heranziehen, in folgendem, soweit es sich um die Epikrisen zu den Protokollen handelt, unberücksichtigt.

Die 4 folgenden Versuche an Kaninchen wurden in der Weise ausgeführt, daß in Äthernarkose der Bauch eröffnet wurde und die Darmschlingen, mit warmen Tüchern bedeckt, beiseite geschoben wurden, so daß man die Oberfläche der linken Niere und nach Bedarf die der rechten dazu betrachten konnte. Sodann wurde *Suprarenin in 1%<sub>00</sub> Lösung* in den angegebenen Dosen in eine Ohrvene injiziert.

*Versuch 1* (Tier 30). 1750 g. 0,005 ccm Lösung in die Ohrvene injiziert. Die ursprünglich etwas blasse Niere wird gleichmäßig lebhaft gerötet. Beide Nieren verhalten sich gleich. Eine Minute später 0,1 ccm der Lösung. Die linke Niere wird gleichmäßig blau und bleibt blau. Darauf 1 ccm der Lösung ebenso. Gleiches Verhalten der r. Niere.

*Epikrise zu Versuch 1:* Kleinste Dosis führte zur Erregung der Dilatatoren. Bei stärkerer Konzentration Lähmung der Constrictoren ohne sichtbare vorhergehende Erregung. Verlangsamung des Capillarstromes durch Constrictorenerregung größerer Arterien.

*Versuch 2* (Tier 29). 1860 g. 0,004 ccm Lösung intravenös. Keine Veränderung der gleichmäßig lebhaft roten Farbe.

Nach 1 Min. 0,004 wie oben. Schnelles, gleichmäßiges Erblassen.

Rechte Niere, bisher noch nicht freigelegt, ist noch rot; erblaßt ebenfalls auf eine dritte Dosis.

Nach 1 Min. ist die Niere wieder gerötet, aber leicht blau.

*Epikrise zu Versuch 2:* Kleine Dosis führte bei mehrmaliger Gabe zur Erregung der Constrictoren, die rasch nachließ und einer leichten, von Erregung der Constrictoren vorgeschalteter Arterien herrührenden Verlangsamung des Capillarstromes in erweiterter Bahn Platz machte.

*Versuch 3* (Tier 40). 1900 g. Linke Niere bei Freilegung blaßrot. 0,01 ccm der Lösung: Keine Veränderung.

Nach je 1 Min.: 0,01 ccm der Lösung keine Veränderung; 0,05 ccm der Lösung: keine Veränderung; 0,4 ccm der Lösung: Niere wird gleichmäßig blaß, dann bläulich-blaß; 1,0 ccm der Lösung: andauernd blau; 2,0 ccm der Lösung: bleibt stark blau, gleichmäßig.

*Epikrise zu Versuch 3:* Mehrmalige kleine Dosen ohne sichtbare Wirkung; eine mittlere Dosis führte vorübergehend zur Erregung, dann zur Lähmung der Constrictoren, die auf weitere große Dosen bestehen blieb und von Verlangsamung des Capillarstromes begleitet war (Wirkung der Constrictorenerregung an vorgeschalteten Arterien).

*Versuch 4* (Tier 11), 1750 g. 1 ccm Lösung intravenös. Die ursprünglich ziegelrote Niere wird zuerst blaß auf etwa  $\frac{1}{2}$  Min., dann blau. Danach kontrahiert sich die Aorta.

*Epikrise zu Versuch 4:* Bei größerer Dosis erst Erregung, dann Lähmung der Constrictoren und Auftreten von Verlangsamung des Capillarstromes durch Constrictorenerregung an größeren Arterien der Niere. Spätere Kontraktion der Aorta und der Nierenrindenarterien als Folge der geringeren Erregbarkeit der Constrictoren größerer Arterien im Vergleich zu kleineren und kleinsten.



*Epikrise zu Versuchsreihe B.*

Die Wirkung des Suprarenins vom Blute aus auf die Arterien und Capillaren der Niere ist somit abhängig von der Konzentration der Lösung; schwächste Lösung erregt die Dilatatoren, ohne die Constrictoren zu beeinflussen, mittelstarke Lösung erregt die Constrictoren, starke Lösung bewirkt Lähmung der Constrictoren in der Rinde, woran sich, wie oben bemerkt, Reizung der länger erregbar bleibenden Dilatatoren anschließt. Die größeren Arterien verengern sich [gemäß der von *Ricker* und *Regendanz*<sup>1)</sup> festgestellten geringeren Erregbarkeit ihrer Constrictoren] bei starker Dosis nachträglich, was Verlangsamung des Capillarblutes in der durch Lähmung der Constrictoren und Reizung der Dilatatoren erweiterten Bahn zur Folge hat.

Gleiche Dosen wirken bei den einzelnen Tieren verschieden stark, je nach Alter, Rasse, oder sonstiger Disposition.

Weiteren Aufschluß über die Wirkung des Adrenalins auf die Capillaren geben uns die Befunde von Ödem und Blutungen in den Organen von Tieren, die mit Adrenalin behandelt worden waren. Solche Befunde finden wir in den Ergebnissen der Adrenalinversuche aller Autoren.

Häufig wurden beschrieben [*Erb*<sup>2)</sup>, *Schirokogoroff*<sup>3)</sup>] seröso der blutig-seröse Flüssigkeit im Pleural-, Peritoneal- und Perikardialraum, Lungenödem, epi- und perikardiale Blutungen, Lungenblutungen, Blutungen in Leber, Nieren, Nebennieren, Schilddrüse, in der Schleimhaut, der Muskulatur des Magens, Darm und der Harnblase und schließlich im Gehirn.

Zum Verständnis dieser Vorkommnisse, des Auftretens der serösen Exsudation und der Diapedesisblutung, verweisen wir auf die Ergebnisse der Untersuchungen der örtlichen Kreislaufstörungen durch *Ricker* und *Regendanz*<sup>1)</sup>. Wir entnehmen diesen nur die Schlußfolgerungen:

Alles, was die Strombahn derart verläßt, daß es im Gewebe nachweisbar wird und verbleibt, Flüssigkeit und körperliche Bestandteile des Blutes, tritt bei verlangsamer Strömung in erweiterter Strombahn, in dem „prästatischen Zustande“ aus. Er besteht, um es zu wiederholen, in einer Erweiterung der „terminalen Strombahn“, nämlich des Capillarnetzes allein oder zusammen mit Arteriolen und Venchen, durch Herabsetzung oder Aufhebung der Erregbarkeit der Constrictoren und, nach dem Verlust der Erregbarkeit dieser, einsetzende Erregung der Dilatatoren, die schließlich ebenfalls unerregbar werden; die Verlangsamung in den Capillaren beruht auf Erregung der Constrictoren der Arteriole oder — häufiger — einer Strecke der vorgeschalteten Arterie mit ihrer nachweislich geringeren Erregbarkeit.

In diesem prästatischen Zustande, der je nach dem Grade der Reizung der Strombahnnerven in verschiedenen Stärkegraden auftreten kann, und der mit Stase endigt, ist dem mittleren Grade die Exsudation zellfreier Flüssigkeit, dem stärksten Grade, unmittelbar vor der Stase, die ebenfalls nur durch die Capillaren stattfindende Diapedese roter Blutkörperchen zugeordnet.

<sup>1)</sup> *G. Ricker* und *P. Regendanz*, l. c. S. 502, 4.

<sup>2)</sup> *W. Erb* jun., l. c. S. 510, 7.

<sup>3)</sup> *J. J. Schirokogoroff*, Die sklerotische Erkrankung der Arterien nach Adrenalininjektion. *Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol.* **191**. 1908.

Wir müssen also aus der Tatsache, daß wir nach Adrenalininjektion in den zahlreichen erwähnten Organen Ödem oder Blutungen gefunden haben, den Schluß ziehen, daß das Adrenalin in genügend großer Dosis als starker Reiz auf die Gefäßnerven wirkt, der nach dem oben angeführten Stufengesetz in den Capillaren Erweiterung mit verlangsamter Strömung, beim schwächeren Grade dieses Zustandes Durchtritt von Flüssigkeit, beim stärkeren Grad Durchtritt von roten Blutkörperchen bewirkt, woran sich Stase schließt.

Mit unseren oben mitgeteilten Versuchen haben wir bestätigt, daß das Adrenalin in die Reihe der (von *Ricker* und *Regendanz* in ihrer Wirkung näher untersuchten) Reize gehört, die an den Gefäßnerven angreifen; mit einem Angreifen an der Muskulatur der Strombahn lassen sich die herangezogenen und bestätigten Versuchsergebnisse nicht erklären.

Dasselbe was von der Strombahn im allgemeinen gilt, gilt auch für die der *Adventitia der Arterien*.

Es ist zwar nicht möglich, diese am lebenden Tier mit dem Capillarmikroskop durch direkte Betrachtung zu untersuchen, da die Pulsation der Arterien dieses hindert.

Ein vollgültiger Beweis für die gleiche Reaktion der *Vasa arteriarum* ist aber dadurch erbracht, daß in der *Adventitia der Arterien* Ödem und Blutungen bei der Suprareninvergiftung auftreten.

Wir verweisen hierzu auf die Zusammenfassung der Ergebnisse der Versuchreihe A, Abschnitt 3 und erinnern daran, daß wir in der *Adventitia* sowohl der Aorta, als auch in der kleineren Arterien, z. B. der Lunge, häufig Ödem und Blutungen fanden.

Wenn wir also in der *Adventitia der Arterien* und dem Nachbargewebe Ödem und Blutungen finden, so können wir mit Sicherheit schließen, daß hier in der Strombahn ein prästatischer Zustand bestanden hat, der, falls es sich um Blutungen handelt, in Stase übergegangen ist, da der mit Diapedese roter Blutkörperchen einhergehende stärkste prästatische Zustand erfahrungsgemäß mit Stase endet; also hat das Adrenalin hier als stärkster Reiz auf das Strombahnnervensystem so gewirkt, wie es das Stufengesetz angibt.

Wenn einige Autoren die *Vasa adventitialia* nach Adrenalininjektionen als „unverändert“ bezeichnen, und gleichzeitig ödematöse Durchtränkung, Blutungen und Lymphocyteninfiltrate der *Adventitia* erwähnen, so konnten sie das nur, weil ihnen die Beziehungen der Capillaren zu Blut- und Flüssigkeitsaustritt noch unbekannt waren. Sie verstehen unter „unverändert“ histologisch unveränderte Wandbeschaffenheit. *Es handelt sich nicht um Strukturveränderungen, sondern um funktionelle Vorgänge.*

Nachdem wir das Verhalten der Capillaren im allgemeinen und der *Vasa nutritia* im besonderen unter der Wirkung von Suprarenin be-

trachtet haben, gehen wir dazu über, *Beobachtungen über die Wirkungsweise des Adrenalins auf die größeren Arterien* mitzuteilen.

Wir betrachten zunächst die Arterien bei intravenöser Injektion von Suprarenin, sodann bei Beträufelung mit Suprarenin, und zwar zunächst bei einmaliger, sodann bei mehrmals wiederholter Beträufelung.

#### *Versuchsreihe C. 1. Abschnitt.*

##### *Direkte Beobachtung der Arterien bei Adrenalinbehandlung.*

Die Aorta, Carotis oder Art. renalis sin. von Kaninchen wurde freigelegt und unter Behütung vor dem Austrocknen mit bloßem Auge betrachtet. Verwandt wurde wiederum eine 1<sup>0</sup>/<sub>100</sub> Lösung Suprarenini synthetici Hoechst.

##### *1. Teil. Bei intravenöser Injektion.*

1. Versuch (Tier 8) 1750 g. Injektionen von 1 ccm Lösung in die Ohrvene.

Der Bauchteil der Aorta, zunächst mittelweit und bläulich, kontrahiert sich  $\frac{1}{2}$  Min. nach der Injektion in seinem obersten Drittel, welches silberweiß wird und sich hart und pulslos anfühlt. Allmähliches Fortschreiten der Kontraktion auf die ganze Länge der Bauchaorta. Nach 10 Min. wird die Aorta von oben her allmählich wieder weiter, weicher und bläulicher.

2. Versuch (Tier 18) 1600 g. Injektion von 1 ccm Lösung in die Ohrvene.

Zunächst wird nach  $\frac{3}{4}$  Min. die Niere blau, dann entsteht eine Verengung der Bauchaorta, die allmählich von oben nach unten fortschreitet und nach etwa 10 Min. wieder verschwindet.

##### *Versuchsergebnis des ersten Teiles.*

Die Injektion von Suprarenin führt zu einer peripherwärts fortschreitenden Kontraktion der Aorta, die nach einigen Minuten wieder schwindet.

##### *2. Teil. Bei kurzdauernder Beträufelung mit Suprarenin.*

3. Versuch (Tier 3) 1550 g. Die Brustaorta wird freigelegt und mit einigen Tropfen der Lösung beträufelt; gleichzeitig Injektion derselben Flüssigkeit in die Umgebung der Brustaorta.

Die Aorta ist mittelweit, 1 Min. nach der Suprareninapplikation tritt gleichmäßige Verengung auf. Der Brustteil der Aorta ist nach 2 Min. ein gleichmäßig dünner Strang, der sich hart anfühlt.

4. Versuch (Tier 2) 1670 g. Auf den Bauchteil der Aorta werden einige Tropfen der Lösung gebracht. Nach etwa 1 Min. Verengung einer 2 cm langen Strecke der Aorta, die ober- und unterhalb weit bleibt und erst allmählich in ihrer ganzen Länge eng wird; im harten engen Teil Puls nicht fühlbar.

Nach Betropfen der Art. renalis sin. wird ein 1 cm langes Segment von der Niere an sehr eng und bildet mit der zentralen Strecke der Art. renalis einen stumpfen Winkel. Die Niere ist zuerst blaßrot, blaßt dann ab und wird später blau. Puls im verengten Teil der Nierenarterie nicht fühlbar. Allmählich starke Füllung der Bauchvenen.

##### *Versuchsergebnis des 2. Teiles:*

An der Aorta und Art. renalis führt kurzdauernde Beträufelung mit Suprarenin zur Kontraktion.

### 3. Teil. Bei langdauernder Beträufelung mit Suprarenin.

Die folgenden Versuche wurden ausnahmsweise ohne Äthernarkose ausgeführt, da wir den (nicht sichergestellten) Eindruck hatten, daß die Narkose die Wirkung des Suprarenins schwächt. Eine Carotis wurde ohne Berührung derselben durch vorsichtige Eröffnung der Gefäßscheide freigelegt und mehrmals beträufelt.

5. Versuch (Tier 70) 1450 g. In  $\frac{1}{2}$  stündigen Abständen wird 1‰ Suprareninlösung auf die freigelegte linke Carotis geträufelt.

10 Uhr: Carotis etwa 1 mm breit, graurot. 5 Tropfen Lösung: Arterie wird eng, silbergrau, etwa  $\frac{1}{2}$  mm breit.

10 Uhr 30 Min.: Carotis ist 1 mm breit, graurot. 5 Tropfen Lösung: Arterie wird eng, silbergrau, etwa  $\frac{1}{2}$  mm breit.

11 Uhr: Carotis ist noch eng, silbergrau, 5 Tropfen Lösung: bleibt wie vorher.

11 Uhr 45 Min.: Carotis *erweitert*, dunkelrot, 2,5 mm breit, 5 Tropfen Lösung: bleibt erweitert und rot.

6. Versuch (Tier 71) 1720 g. 10 Uhr: Carotis normal weit, blaßrot, 8 Tropfen Lösung: wird eng, silbergrau.

11 Uhr 30 Min.: Carotis eng, blaßgrau. 8 Tropfen Lösung: bleibt eng, silbergrau.

12 Uhr: Carotis wird an der Stelle der vorhergegangenen Beträufelung stark *erweitert* gefunden; oberhalb und unterhalb dieser Stelle ist sie verengt, so daß eine deutliche Spindel entstanden ist. Bei Beträufeln mit 8 Tropfen Lösung bleibt dieser Zustand unverändert.

7. Versuch (Tier 72) 1820 g. 10 Uhr 20 Min.: Carotis normal weit, blaßrot, 8 Tropfen Lösung: Carotis wird eng, silbergrau.

10 Uhr 50 Min.: Carotis eng bis mittelweit. 8 Tropfen Lösung: Carotis wird eng, silbergrau.

11 Uhr 20 Min.: Carotis eng bis mittelweit. 8 Tropfen Lösung: Carotis wird eng, silbergrau.

11 Uhr 50 Min.: Carotis eng. 8 Tropfen Lösung: Carotis bleibt eng.

1 Uhr: Carotis ist *stark erweitert*, im ganzen freigelegten Bezirk, dunkelblaurot und bleibt nach Beträufeln von 8 Tropfen ebenso.

8. Versuch (Tier 69) 1650 g.

10 Uhr 30 Min.: 3 Tropfen Lösung: Die Carotis wird eng.

11 Uhr: 5 Tropfen Lösung: die verengte Carotis kontrahiert sich maximal.

11 Uhr 30 Min.: Die Carotis ist weiter als vorher. 8 Tropfen Lösung: Carotis bleibt mäßig erweitert.

12 Uhr: Die Carotis ist *erweitert*. 7 Tropfen Lösung: Carotis bleibt erweitert.

12 Uhr 45 Min. und 4 Uhr: Die Carotis bleibt auch bei weiterer Beträufelung erweitert.

### Versuchsergebnis des 3. Teiles.

An der Carotis führt eine einmalige Beträufelung mit Suprarenin zur Verengung, mehrmalige in Zeitabschnitten wiederholte Beträufelung zur Erweiterung.

### Zusammenfassende Epikrise zu Versuchsreihe C, 1. Abschnitt unter Heranziehung von Ergebnissen der Versuchsreihe A.

Sowohl bei intravenöser als auch bei lokaler Darreichung von Suprarenin sahen wir an der Aorta im ersten Falle, an der Aorta, Renalis und Carotis im zweiten Falle eine Verengung auftreten, die wir auf Erregung der Constrictoren zurückführen.

Bei mehrmaliger Beträufelung der Carotis mit Suprarenin trat nach anfänglicher Erregung der Constrictoren eine Erweiterung ein als Folge der Lähmung der Constrictoren.

Mehrmalige *intravenöse Injektion* von Suprarenin haben wir in der Versuchsreihe A ausgeführt; wir fanden als deren Erfolg lokale erweiterte Strecken der Aorta, die sich auf Beträufelung mit Suprarenin nicht verengten (Vers. A 2), die also gleichfalls durch Lähmung der Constrictoren entstanden waren<sup>1)</sup>.

Die gesamten bisher angestellten Versuche, sowohl die, welche eine ganze Strombahn, als auch die, welche nur Arterien betreffen, zeigen, daß die Wirkung des Suprarenins, der allgemeinen Lehre von der Reizung des Strombahnnervensystems entsprechend, abhängig ist von seiner Konzentration, so daß (in kürzester Fassung) ein schwächerer Reiz eine Erregung, ein stärkerer Reiz eine Lähmung der Constrictoren bewirkt. Ebenso wie ein starker Reiz wirken *mehrere* in kurzen Zeitabständen angreifende *schwächere Reize*.

Danach müßte es möglich sein, dieselben anatomischen Veränderungen in den Arterien, wie sie die meisten Autoren durch wochen- und monatelange Einzelgaben von Suprarenin ins Blut erzielten, durch rasch hintereinander verabreichte, kleinere Dosen zu erzielen.

Dies gelang uns in der Tat. Wir stellten die Versuche in der Weise an, daß wir 5—8 mal in Abständen von wenigstens 15 Minuten Dosen von 0,08—0,2 ccm der 1<sup>0</sup>/<sub>60</sub> *Suprareninlösung* intravenös injizierten. Die kleinste Zeitspanne für die Applikation der sämtlichen Reize betrug also nur 1<sup>3</sup>/<sub>4</sub> Stunden, die größte 6 Stunden.

Wir müssen bemerken, daß die Wahl der Dosen und der Zeitabstände zwischen den Injektionen nicht ganz leicht ist, da die Tiere nach Alter, Rasse und sonstiger Disposition verschieden reagieren. Eine Serie von Injektionen einer Dosis, die bei den einen zum vorzeitigen Tode führten, löste bei anderen kaum eine Reaktion aus. Wir haben durch ihre besondere Empfindlichkeit 8 bis 22 Stunden nach der ersten Injektion 5 Kaninchen verloren, deren Arterien infolge der Kürze der Zeit (außer Ödem und Blutungen in der Adventitia) noch keine Veränderungen zeigten. Die übrigen Tiere wurden nach Abschluß der Serie in Ruhe gelassen und nach 3 bis 4 Wochen getötet.

Wir lassen die Versuchsprotokolle im Auszug folgen.

#### *Versuchsreihe D.*

1. Versuch (Tier 13) 1800 g. 5 mal in je 3 Stunden Abstand je 0,2 ccm Lösung intravenös. Tötung nach 3 Wochen.

*Sektionsbefund:* An der Brustaaorta sieht man eine spindelige Erweiterung und in dieser 2 stecknadelkopfgroße glasige Stellen. Sulziges Ödem um den stark verengten Brustteil der Aorta.

*Mikroskopisch:* In dem erweiterten Teil der Brustaaorta findet sich in der Media ein gestrecktes Band,  $\frac{1}{5}$  der Circumferenz,  $\frac{1}{3}$  der Media-Breite ein-

<sup>1)</sup> Auch hier lassen wir lediglich der Kürze halber die anzunehmende Reizung und schließliche Lähmung der Dilatoren außer acht.

nehmend, in dem die Muskelkerne fehlen, die Elastinfasern gestreckt und weniger gut gefärbt sind und Kalk in dem nach *van Gieson* blaßrot gefärbten, noch deutlich geschichteten nekrotischen Gewebe abgelagert ist. Muskelkerne und Kollagenfasern an den Seiten des Bandes zahlreich, Kollagenfasern an der Innen- und Außenseite des Bandes dick und abnorm eng gelagert. Der Übergang des gestreckten Teiles der Elastinfasern in den gewundenen verläuft scharf im Knick; dementsprechend ist die Richtung der Muskelfaserkerne an den Enden des Bandes. Intima über dem nekrotischen Mediabezirk auf 4 Zellschichten verdickt.

2. *Versuch* (Tier 8) 1750 g. Um 9, 11, 1, 5 und 7 Uhr je 3 Tropfen Lösung intravenös. Nach der Injektion jedesmal Atemnot, bald Erholung. In der folgenden Zeit täglich 4 mal 0,5 cem 3proz.  $\text{CaCl}_2$  Lösung subcutan<sup>1)</sup>. Tötung nach 3 Wochen.

*Sektionsbefund*: Der an sich weitere Brustteil der Aorta ist im Vergleich zum Bauchteil leicht erweitert. In der Mitte und im oberen Drittel des Brustteiles je eine spindelförmige Erweiterung der Brustaorta. Im Bereich der unteren größeren Spindel scheint ein längsgestelltes, ovales Beet durch; feinste Gefäßinjektion der Adventitia an dieser Stelle. Ein ähnliches, nicht so deutliches Beet in der oberen Spindel mit derselben Gefäßzeichnung.

*Mikroskopisch*: Im Bereich der Spindeln:

Intima eine Endothellage.

Media im ganzen verdünnt. Durch die Mitte zieht sich ein breites Band, das Kalkreaktion gibt; der Kalk ist punktförmig abgelagert. Die Muskelkerne sind in diesem Bande völlig geschwunden, die Elastinfasern völlig gestreckt, zum Teil mit Lücken versehen und eng aneinandergelagert. Die streifige Anordnung der Media ist noch zu sehen.

3. *Versuch* (Tier 21) 1750 g. 8 Spritzen mit je 0,08 cem Lösung in Abständen von je 20 Min. Tötung nach 3 Wochen.

*Sektionsbefund*: Ödem der Adventitia der Bauchaorta. Im Bogenteil der Aorta in ihrer linken Wand ein von außen sichtbarer dunkelroter Bezirk von 2 mm, in dem die Wand eingezogen, verdünnt und schlaff ist.

*Mikroskopisch*: In dem erweiterten Bezirk Blutung in der Adventitia und durch alle Schichten der Wand, bis zum Lumen sich fortsetzend, seitlich in die aufgelockerten und nekrotischen Schichten der Media reichend. In der Nähe ein gestrecktes Band im inneren Drittel der Media mit Kalk und mit völlig gestreckten Elastinfasern, in dem die Muskelkerne fehlen. Das Endothel über diesem Bezirk ist einschichtig.

4. *Versuch* (Tier 16) 2200 g. 7 mal je 1 cem Lösung in die Ohrvene im Abstand von je 15 Min. Nach jeder Injektion beschleunigte Atmung. Tötung nach 4 Wochen.

*Sektionsbefund*: Ödem der Adventitia der Bauchaorta. Im Bogenteil rechts eine längsverlaufende Ausbuchtung der Wand.

*Mikroskopisch*: In der Erweiterung findet sich auf  $\frac{1}{5}$  der Circumferenz im inneren Drittel der Media ein Band mit gestreckten Elastinfasern und fehlenden Muskelkernen. Dieses Band ist in der Mitte durch ein zellreiches Gewebe unterbrochen. In Fortsetzung dieses Bandes ist die innerste Schicht der Media an Kollagenfasern vermehrt, mit zarteren gewellten und unregelmäßig verlaufenden Elastinfasern und Bindegewebskernen versehen. (Es ist anzunehmen, daß hier völlige Nekrose bestanden hatte; dann ist Bindegewebsneubildung, Neubildung auch von Elastinfasern aufgetreten.)

<sup>1)</sup> Wir versuchten, hier wie in einigen anderen Versuchen durch Gaben von Kalk nach dem Vorgang von *Katase*\*) die Verkalkung des nekrotisch werdenden Gewebes zu beschleunigen, ohne daß wir eine sichere Beschleunigung des Prozesses feststellen konnten.

\*) *A. Katase*, Experimentelle Verkalkung am gesunden Tier. Beiträge z. allg. Path. u. pathol. Anat. 57. 1914.

Intima: Einsichtiges Endothel.

Adventitia ödematös, mit Blutungen.

### *Ergebnisse der Versuchsreihe D.*

Mit kurzfristig injizierten kleinen Dosen von Suprarenin wurde typische Adrenalinnekrose in der Media der Arterien oder als deren Folgeerscheinungen Verkalkung und Aneurysmabildung erzielt.

Diese Erfahrungen reihen sich zwanglos den Befunden der beiden Autoren ein, die schon nach einmaliger Injektion von Adrenalin in größerer Dosis ausnahmsweise Medianekrose entstehen sahen [Ziegler<sup>1)</sup> und Braun<sup>2)</sup>]. Wie schon erwähnt wirkt eine gleich große Dosis auf verschiedene Tiere ganz verschieden stark ein. So ist es erklärlich, daß auch gelegentlich eine einzige Dosis sofort als starker Reiz eine Medianekrose herbeiführen kann.

Wir haben bisher nachgewiesen, daß das Adrenalin als ein an dem sympathischen Nervensystem angreifender Reiz je nach der Dosierung eine Erregung oder Lähmung der Constrictoren der Arterien und im Bereich der Adventitia bei genügender Stärke der Wirkung auf das Nervensystem Stase in erweiterter Strombahn hervorbringt.

Wenn diese Auffassungsweise der Wirkung des Adrenalins richtig ist, so muß jeder beliebige andere Reiz, der in gleicher Weise über die sympathischen Nerven auf die Arterien wirkt, in diesen dieselben Veränderungen hervorbringen wie das Adrenalin.

Ein Reiz, der unbestritten am Nervensystem angreift, ist der *elektrische Strom*. Es galt zu prüfen, ob dieser imstande ist, dieselben Veränderungen in den Arterien zu erzeugen, die wir vom Suprarenin kennengelernt haben.

In der Literatur ist wenig über die Wirkung des elektrischen Stromes auf die Arterien bekanntgeworden. Nur in einer alten (1847) klassischen Arbeit der Brüder Weber<sup>3)</sup> ist Näheres verzeichnet.

Es heißt da: Arterien des Froschgekröses ziehen sich bei elektrischer Reizung zusammen. Werden die Arterien nur kurze Zeit und nicht durch zu heftige galvanische Ströme gereizt, so nehmen sie in kurzer Zeit wieder im Durchmesser zu und endlich ihren früheren Durchmesser wieder an, und können sich, wenn die Reizung wiederholt wird, von neuem zusammenziehen.

Wird aber die magneto-galvanische Reizung zu lange fortgesetzt oder ist sie zu heftig, so verliert der gereizte Teil der Arterien, der sich anfangs verengt hatte, die Fähigkeit, sich bei wiederholter Reizung zusammenzuziehen, und erweitert sich oft bis auf das Doppelte seines ursprünglichen Durchmessers. Der gereizte Teil bildet ein Aneurysma, an dessen Enden die Arterie etwas enger ist als vor der Reizung.

<sup>1)</sup> Kurt Ziegler, l. c. S. 510, 8.

<sup>2)</sup> Ludwig Braun, l. c. S. 510, 5.

<sup>3)</sup> Ed. Weber und E. H. Weber, Über die Wirkungen, welche die magneto-elektrische Reizung der Blutgefäße bei lebenden Tieren hervorbringt. Müllers Arch. f. anat. Physiol. u. wissenschaftl. Med. 1847.

Wir haben die Richtigkeit dieser Beobachtung in unseren Versuchen geprüft, und zwar nicht mit dem galvanischen, sondern mit dem faradischen Strom.

*Versuchsreihe E. Elektrischer Reiz auf die Carotis.*

Zur Anstellung des Versuches wurde ein kleiner Induktionsapparat benutzt, wie er zu Heilzwecken in der Klinik verwandt zu werden pflegt. Die Stärke des Induktionsstromes gab ein vor einer Skala drehbarer Zeiger in der Weise an, daß — am eigenen Körper gemessen — bei Stärke 0 ein leichtes Kribbeln eben fühlbar war, bei Stärke 100 leicht erträgliche aber unangenehme Zuckungen auftraten.

Die Technik der Versuche war folgende: In Narkose wurde eine Carotis des Kaninchens freigelegt, ohne die Carotis selbst zu berühren. Blutungen traten bei dieser Operation nicht auf. Eine Elektrode wurde mit angefeuchtem Polster auf den Kieferwinkel gesetzt; die zweite, ein dünner Kupferdraht, der mit steriler Watte umhüllt und mit physiologischer Kochsalzlösung feucht gehalten wurde, ohne Druck an die Carotisscheide angelegt. Nach jeder Elektrisierung wurde die Wunde mit *Michelschen* Klammern geschlossen. Nur das Freilegen der Carotis erfolgte in Äthernarkose; die späteren Öffnungen lösten bei dem Tiere keine Abwehrbewegungen aus.

1. Versuch (Tier 77) 1550 g. (Zeichnung 2—4). Nach der Freilegung erscheint die Carotis mittelweit, rot mit weißlichem Schimmer.

11 Uhr 2 Min. mit Stärke 9 elektrisiert.

Die Carotis verengt sich maximal.

11 Uhr 30 Min. An der Stelle der Elektrisierung ist eine spindelige, mäßige Erweiterung zu sehen. 3 Min. mit Stärke 0 elektrisiert, danach tritt keine Änderung auf.

4 Uhr. Mäßige spindelige Erweiterung. 5 Min. mit Stärke 9 elektrisiert; danach tritt keine Änderung auf.

5 Uhr 30 Min. Mäßige spindelige Erweiterung. 45 Min. lang abwechselnd 3 Min. lang mit Stärke bis 15 elektrisiert; 3 Min. lang die Wunde verschlossen. Danach gallertiges Ödem der Adventitia und Umgebung und kleine Blutungen.

6 Uhr 30 Min. Ödem am angegebenen Orte. Starke spindelige Erweiterung, die gegen die übrige Carotis rötter erscheint (durch das durch die erweiterte und damit verdünnte Wand durchschimmernde Blut und durch gefüllte Vasa adventitialia) 15 Min. lang mit Unterbrechungen wie oben elektrisiert mit Stärke von 9 bis 60. Dabei wird die Spindel deutlicher, da sich die Carotis ober- und unterhalb stark verengt.

8 Uhr: Ödem der Adventitia und Umgebung stark. Die Spindel ist blaß, wieder dünner als 6 Uhr 30 Min. 20 Min. lang mit Unterbrechungen wie oben mit Stärke bis 70 elektrisiert. Danach Spindel wieder weiter, dunkelrot. Tötung nach 6 Tagen.

*Sektionsbefund:* Die linke Carotis ist an der Stelle der Elektrisierung spindelig erweitert, während ober- und unterhalb die Carotis ebenso eng ist wie die rechte Carotis.

Das Bett der Carotis ist frei von Eiter oder Verwachsungen.

*Mikroskopischer Befund:* In der Mitte der spindeligen Erweiterung: Die Carotis ist in  $\frac{1}{3}$  ihrer Circumferenz stark erweitert. Die Intima ist einschichtig; Kerne gut gefärbt. Die Media ist in  $\frac{1}{3}$  ihrer Circumferenz auf  $\frac{1}{3}$  der gegenüberliegenden (dem weniger erweiterten Teile angehörenden) Media verschmälert; in diesem Bezirk ist die Media vollkommen nekrotisch, es fehlt ihr jede Kernfärbung. Die Elastinfasern sind völlig gestreckt. (Zeichnung 2—4.)

Beim Übergang in den nicht erweiterten Teil erstreckt sich ein schmales nekrotisches Band in der Mitte der breiter werdenden Media zwischen die erhaltenen



Muskelfasern hinein. Die Adventitia ist überall kernhaltig. In der weiteren Umgebung Blutungen.

Im unteren Teil der Spindel: Auf  $\frac{1}{5}$  des Umfanges ist die Media im ganzen verdünnt. In ihrer Mitte findet sich ein nekrotisches Band, in dessen Bereich die Elastinfasern gestreckt und die Elastica interna flach gewellt ist. Intima und Adventitia wie oben.

2. Versuch (Tier 80)  
1750 g. Versuchsanordnung, makroskopische Veränderungen während des Versuches und mikroskopischer Befund in allen wesentlichen Punkten die gleichen.

Es wird deshalb auf eine ausführliche Wiedergabe verzichtet.

### *Epikrise zu Versuchsreihe E im Vergleich mit Versuchsreihe C, Teil 2 und 3.*

Bei einmaliger Elektrisierung mit schwachem Strom trat (wie bei kurzdauernder Beträufelung mit Suprarenin) Verengung der Carotis und Bläüwerden durch Erregung der Constrictoren auf.

Nach  $\frac{1}{2}$  Stunde war eine spindelige Erweiterung der Carotis an der elektrisierten Stelle aufgetreten, die zuerst gering, bei längerer und häufiger Elektrisierung mit stärkerem Strom stark wurde, bedingt durch Lähmung der

Abb. 2—4. Tier 77. Carotis innerhalb 10 Stunden 6 mal elektrisch gereizt; nach 6 Tagen exstirpiert. Gezeichnet mit Zeichenapparat Zeiss.

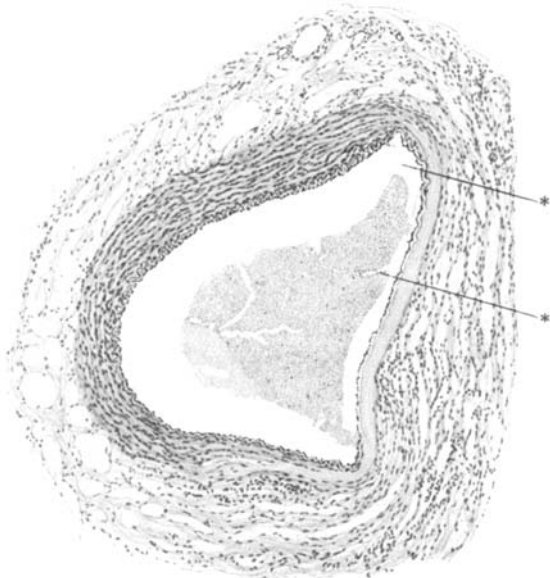


Abb. 2. Media in  $\frac{1}{3}$  der Circumferenz (rechts im Bild) nekrotisch; Intima u. Adventitia intakt. Vergr. 60fach. Färbung mit Hämatoxylin-van Gieson. — Die ausgeschnittene Strecke \*\* siehe in Abb. 4, S. 524 in stärkerer Vergrößerung.

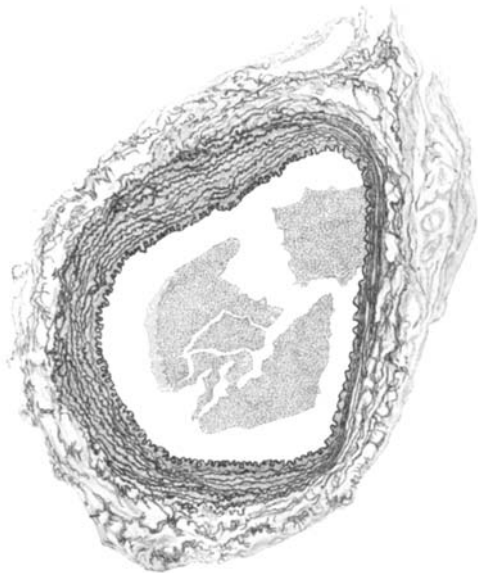


Abb. 3. Elastica interna im Bereich der Medianekrose (rechts im Bild) minder geschlängelt, Elastinfasern der Media gestreckt, Wand verschmälert. Vergrößerung 60fach. Elastinfärbung mit Resorcin-Fuchsin.

Constrictoren (ebenso wie nach mehrmaligem Beträufeln mit Suprarenin).

In der Umgebung der Carotis traten Ödem und Blutungen auf (wie bei Beträufelung mit Suprarenin), Folgen des starken prästatischen Zustandes bei verlangsamter Strömung in erweiterter Strombahn.

*Zum mikroskopischen Befunde:*

In der lokal erweiterten Carotis fand sich Medianekrose, entweder die ganze Breite der Media einnehmend oder als Band in deren Mitte

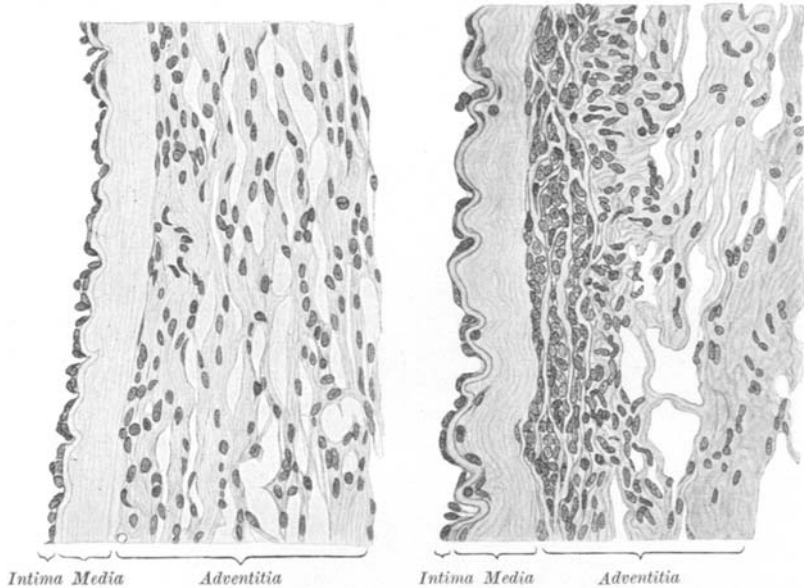


Abb. 4. Medianekrose nach elektrischer Reizung. Carotis *elektrisch* gereizt. Ausschnitt aus Abb. 2. Vergrößerung 280 fach. Färbung Hämatoxylin-van Gieson.

Abb. 5. Die gleiche Medianekrose nach Suprarenin-beträufelung. Tier 69. (S. 526.) Vers. C. 8. Carotis innerhalb 6 Stunden 6 mal mit **Suprarenin** 1 : 1000 lokal beträufelt; nach 6 Tagen exstirpiert. Vergrößerung 280 fach. Färb. Hämatoxylin-van Gieson

verlaufend, die durchaus mit der durch Suprarenin erzeugten Medianekrose übereinstimmte. (Abb. 4 u. 5.)

Da eine direkte nekrotisierende Wirkung des schwachen elektrischen Stromes — selbstverständlich — nicht in Frage kommt, müssen wir annehmen, daß die Medianekrose durch Elektrisierung ebenso wie die Adrenalinnekrose in der später zu erörternden Weise in Abhängigkeit von der sympathischen Gefäßinnervation zustande kommt.

Somit ist jeder Zweifel an dem nichtspezifischen Charakter der Reizung durch Suprarenin dadurch behoben, daß wir imstande sind, durch einen richtig dosierten anderen Reiz, den elektrischen, die gleichen Veränderungen zu erzielen.

Die Gleichartigkeit der Veränderungen durch den elektrischen Strom und durch Suprarenin geht aus den Zeichnungen (Abb. 4 u. 5) eindeutig hervor.

Es sei bemerkt, daß wir auch versucht haben, mit anderen physikalischen und chemischen lokal applizierten Reizen dieselben Veränderungen an der Carotis zu erzielen, da es nach dem positiven Ausfall der obigen Untersuchung klar ist, daß nicht das Adrenalin als solches die Medianekrose herbeiführt, sondern anzunehmen ist, daß jeder gleich starke Reiz, der am Nervensystem angreift, imstande ist, die gleichen Veränderungen zu setzen. Zu diesen Reizen gehören die, von denen es teils nicht bezweifelt wird, daß sie am Nervensystem, auch am sympathischen, angreifen, teils von *Ricker* und *Regendanz*<sup>1)</sup>, auf deren Abhandlungen wir verweisen, begründet worden ist.

Erwähnt seien Versuche mit Jod-Jodnatrium und Wärme. Bei der Schwierigkeit der Dosierung (das Jod-Jodnatrium brachten wir in der Stärke 1 Teil Jod zu 2 Teilen Jodnatrium zu 100 Teilen Wasser, die Wärme durch Berieselung mit physiologischer Kochsalzlösung von 54° in Anwendung), erhielten wir (an je 3 Tieren) entweder bei zu kurzer Anwendung keine anatomischen Veränderungen, oder aber wir erhielten Nekrose der Media in erweiterter Carotis, die aber mit starker, nicht bakterieller Eiterung und mit Nekrose auch der Adventitia, einmal auch der Intima kombiniert war. Nach dem guten Gelingen der Versuchsreihe E stellten wir deshalb die Versuche als nicht dem Aufwande an Zeit und Tiermaterial entsprechend ein, ohne daran zu zweifeln, daß bei besser gelungener Dosierung auch mit diesen örtlichen Reizen derselbe Erfolg herbeizuführen ist, den *bekanntlich bei intravenöser Verabfolgung zahllose verschiedenartige chemische Reize hervorbringen*. —

Blicken wir auf unsere Mitteilungen über die Wirkungsweise des Adrenalins zurück, so fanden wir zunächst in der Literatur die fest gegründete Anschauung, daß das Adrenalin eine elektiv auf das sympathische Nervensystem wirkende Substanz ist, und haben dann in unseren Versuchen über das Verhalten der Capillaren und Arterien gegenüber dem Adrenalin diese Anschauung bestätigt. Zum Schluß konnten wir den nichtspezifischen Charakter der Adrenalinwirkung und ihr Angreifen am Nervensystem dadurch bekräftigen, daß wir durch den elektrischen Strom dieselben Veränderungen in den Arterien erzeugen konnten wie durch Adrenalin.

Wir sahen in den Versuchen der Versuchsreihe C bei Behandlung mit Suprarenin die Arterien sich zunächst verengern, bei höheren oder länger wirkenden Dosen sich lokal erweitern.

---

<sup>1)</sup> *G. Ricker* und *P. Regendanz*, l. c. S. 502, 4.

Es erhebt sich nun die Frage, ob die Nekrose der Media im Zustande der Kontraktion oder in dem der *Dilatation der Arterie* entsteht.

Zur Beantwortung der Frage führten wir die oben angeführten Versuche der lokalen Wirkung des Suprarenins auf die Arterie (Versuchsreihe C Teil 3) weiter fort.

In den Carotiden der Tiere der Versuchsreihe C 4 bis 7 hatten wir durch mehrfaches Beträufeln mit Suprareninlösung am Orte der direkten Einwirkung des Suprareninreizes nach anfänglicher Kontraktion eine lokale spindelförmige Erweiterung entstehen sehen. Wir ließen nun diese Tiere, um zu ermitteln, ob Veränderungen in diesen Spindeln entstehen, längere Zeit leben. Die Spindeln blieben unverändert, und auch nach 3 Wochen reagierten sie auf erneutes Betropfen mit Suprareninlösung nicht, sondern nur die über und unter den Spindeln gelegenen Abschnitte der Arterien kontrahierten sich, so daß die Spindel noch deutlicher hervortrat. Die Constrictoren dieser spindelig erweiterten Strecken der Aorta waren also auf die Dauer völlig gelähmt.

#### *Fortsetzung der Versuchsreihe C. 2. Abschnitt.*

Nach 3 Wochen zeigte sich mikroskopisch folgender Befund in den unter unseren Augen entstandenen und bestehen gebliebenen Erweiterungen.

#### *Fortsetzung des Versuches C 8 (Tier 69). (Abb. 5, Seite 524.)*

5 Tage nach der Beträufelung der linken Carotis werden beide Carotiden freigelegt. Beide erschienen erweitert, blaurot. Bei Beträufeln mit Suprarenin (1 : 1000) tritt keine Änderung ein. In der Adventitia und Umgebung der Carotiden und Aorta bis zum Zwerchfell Ödem; nirgends Eiter.

*Mikroskopisch:* Im Bereich der Erweiterung sind die Media-Elastinfasern gestreckt. Die Elastica interna verläuft großwellig. Die Intima ist intakt, einschichtig.

In der Media, an die Elastica interna sich anschließend, ist eine Lage Zellen nicht durchgehend, aber in großer Ausdehnung erhalten. Die ganze übrige Media ist völlig kernlos (nekrotisch), zum Teil sind Kerntrümmer vorhanden.

Die Adventitia besitzt stark erweiterte und prall gefüllte Capillaren und Gefäße.

Im Sudanpräparat kein Fett.

Auch auf der nicht operierten Seite findet sich ein kleiner Bezirk mit Media-nekrose<sup>1)</sup>.

#### *Ergebnis des Versuches C 8.*

Die Medianekrose ist im Bereiche der lokalen Einwirkung des Suprarenins *nach* der von dem Mittel gesetzten Erweiterung aufgetreten.

#### *Fortsetzung des Versuches C 5 (Tier 70).*

6 Tage nach der Beträufelung der linken Carotis mit Suprarenin wird die alte Schnittwunde in Narkose geöffnet. Die Carotis ist in ihrem mittleren Teile stark erweitert und gerötet, im zentralen und peripheren Teile eng. Auf Beträufelung mit Suprarenin verengern sich die engen Teile maximal, der weite Teil bleibt weit und rot.

<sup>1)</sup> In diesem isoliert dastehenden Falle sind die Folgen der Suprareninbeträufelung der einen Carotis auch an der anderen Carotis aufgetreten; dies muß auf örtliche Resorption, die unter besonderen Umständen eingetreten ist, zurückgeführt werden.

*Mikroskopisch:* In dem erweiterten Teil ist die Arterienwand auf  $\frac{1}{3}$  verschmälert. Die Media ist in ihrem ganzen Umfange und fast in ihrer ganzen Breite nekrotisch; an einzelnen Stellen Kerntrümmer. Die Elastinfasern sind gestreckt, stellenweise fragmentiert. Gegen die *Elastica interna* und *Adventitia* ist je eine schmale Lage erhaltener Muskelkerne vorhanden, die das breite nekrotische Band nach außen und innen begrenzen.

Intima einschichtig.

Adventitia kernreich, mit leicht vermehrten Kollagenfasern.

#### *Ergebnis Versuch 5.*

Die Medianekrose ist in erweiterter Carotis aufgetreten.

#### *Fortsetzung des Versuches C 6. (Tier 71).*

22 Tage nach der Beträufelung der Carotis mit Suprarenin wird die Carotis wiederum freigelegt. Die Spindel an der Carotis ist noch sichtbar. Bei Beträufeln mit 4 Tropfen Suprarenin verengt sich die Carotis ober- und unterhalb der weitbleibenden Spindel. Verschuß der Wunde.

Nach weiteren 7 Tagen Tötung.

*Sektionsbefund:* An der linken Carotis ist eine hirsekorngroße Ausstülpung der Wand (Aneurysma) sichtbar.

*Mikroskopisch:* Die Wand des Aneurysma ist gebildet von *Adventitia* und einer sehr schmalen Schicht *Muscularis*, die am dünnsten an der am meisten emporgewölbten Stelle ist und hier keine Kerne hat. Darin verlaufen wenige, gestreckte Elastinfasern.

An der Stelle, wo das Aneurysma der Carotis aufsitzt, besteht ein Spalt in der Wand, durch den sich Blut zwischen *Adventitia* und *Media* eine kleine Strecke weit zwischen die Schichten der *Mediamuskulatur* ergossen hat<sup>1)</sup>. Im Innern des Aneurysmas findet sich ein grauer Thrombus, der gegen die Intima nicht abzugrenzen ist.

Beim Übergang der Aneurysmawand in die der Carotis hat die Media verminderte, verdünnte und geschlängelte Muskelkerne; die Elastinfasern sind hier gestreckter als in dem übrigen Teil der Carotis.

Die *Adventitia* ist unverändert. In weiterer Umgebung Blut und Leukocyten.

Ergebnis: Aneurysma verum an der Stelle der lokalen Suprareninbehandlung, aufgetreten nach Erweiterung durch diese.

#### *Fortsetzung des Versuches C 7 (Tier 72).*

22 Tage nach der Beträufelung der linken Carotis mit Suprarenin wird neben der Halsnarbe die Haut durchtrennt und die linke Carotis freigelegt. Sie ist erweitert und bleibt nach Beträufelung mit 6 Tropfen Suprarenin (1 : 1000) ebenso. Zur Kontrolle wird die rechte Carotis freigelegt, die mittelweit erscheint und nach Beträufelung mit Suprarenin sich kontrahiert und blaß wird. Die linke Carotis ist dreimal so dick als die rechte. Verschuß der Wunde. Nach weiteren 5 Tagen wird die linke Carotis wieder freigelegt. Sie ist erweitert, bläulich und pulsiert stark. Auf Suprareninbeträufelung kontrahiert sich der obere und untere Teil der Carotis mäßig, so daß der erweitert bleibende mittlere Teil spindelförmig wird.

Exstirpation der linken Carotis.

*Mikroskopisch:* Die Carotis ist im ganzen mäßig erweitert, mit sanft gewellten Elastinfasern.

In  $\frac{1}{4}$  des Umfanges der Carotis sind die Elastinfasern gestreckt, dicht aneinandergedrängt, zum Teil in Bruchstücke zerfallen. In diesem Bereich fehlt die Muskulatur vollkommen; an ihrer Stelle findet sich eine homogene Masse, die mit feinen

<sup>1)</sup> Es hatte sich also im Anschluß an das wahre Aneurysma auf Grund der Nekrose ein (kleines) dissecierendes gebildet.

Kalkkörnchen [Kalkreaktion nach Kossa<sup>1)</sup>] bestäubt ist. Dieser Streifen liegt zwischen äußerem und mittlerem Drittel der Media. Über dem nekrotischen Media-bezirk ist die Intima durch an Zellen, an Kollagen- und Elastinfasern reiches Bindegewebe so verdickt, daß die durch die lokale Wandverdünnung entstandene Bucht ausgefüllt ist.

Die übrige Intima ist einschichtig; die übrige Media kollagenfaserreich; die Adventitia mit gefüllten Capillaren.

#### *Ergebnis des Versuches C 7.*

Die Medianekrose mit Kalk und die Intimahyperplasie sind im Bereich der spindeligen Erweiterung nachträglich aufgetreten.

Dasselbe suchten wir auch an der Bauchaorta zu bestätigen. Wir gingen in der Weise vor, daß wir vom Rücken her in der Höhe der linken Niere eine geknöpfte Kanüle neben der Wirbelsäule nach vorn und innen schoben und möglichst nahe an der Aorta mehrmals Suprareninlösung injizierten.

Es ist uns aber anscheinend nicht gelungen, in unmittelbare Nähe der Aorta zu gelangen, denn wir erzielten nur durch Resorption des Suprarenins Medianekrose an den üblichen Prädispositionsstellen. In einem Falle konnten wir aber mit dem angegebenen Verfahren die für die Carotis erhobenen Befunde auch für die linke Arteria renalis, auf die wir eingespritzt hatten, als gültig beweisen.

#### *Epikrise zu Versuchsreihe C. 2. Abschnitt.*

Die durch die lokale Applikation von Suprarenin in der Carotis erzeugten Veränderungen waren in jeder Beziehung mit der durch intravenöse Injektion auftretenden Veränderung identisch: denn es trat Nekrose der Media in typischer Form, Verkalkung und Aneurysmabildung in ganz der gleichen Form auf.

Da bei den Versuchen die Kontraktion der Carotis (Erregung der Constrictoren) nur kurze Zeit, die zur Entstehung einer Nekrose nicht ausreicht (1–2 Stunden), bestanden hatte, während die später auftretende Erweiterung (Lähmung der Constrictoren) bis zum Tode (bis zu mehreren Wochen) bestehen blieb, und da wir immer in diesen erweiterten Bezirken Medianekrose fanden, *ist es erwiesen, daß bei lokaler Applikation die Medianekrose in stark erweiterten Arterienbezirken auftritt.*

Daß ganz das gleiche auch für die Wirkung der intravenösen Darreichung von Suprarenin gilt, können wir aus den oben angeführten Versuchen der Versuchsreihe A schließen. Hier (Versuch A 2) fanden sich in der Brustaorta 4 durch Injektion von Suprarenin entstandene buckelförmige Vorwölbungen, die sich durch Beträufelung mit Suprarenin nicht verengten, deren Constrictoren also gelähmt waren, während die

<sup>1)</sup> v. Kossa, Über künstlich erzeugbare Verkalkungen. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. 29. 1901.

Abschnitte darüber und darunter sich maximal kontrahierten; *in denselben ausgebuchteten Wandteilen haben wir später die Nekrose festgestellt.*

Sehen wir daraufhin die Befunde in der Literatur über Adrenalin-Nekrose an, so finden wir zwar überall an Stelle der Medianekrose Erweiterung des Arterienabschnittes schon als makroskopisch sichtbar oder durch die Streckung der Elastinfasern als mikroskopisch nachgewiesen beschrieben, indessen sind sich die Untersucher nicht darüber klar geworden, daß diese Erweiterung zeitlich *vor* der Nekrose eingetreten war und die grundlegende Bedeutung für die Entstehung der Nekrose hat, die wir ihr zuschreiben werden.

*Wir halten es demnach für erwiesen, daß die durch lokale und die durch intravenöse Applikation von Suprarenin zu bewirkende Nekrose in der Media nur in vorher vom Suprarenin erweiterten Strecken auftritt.*

Wir waren durch unsere Befunde von Ödem und Blutungen in der Adventitia der Arterien auf die Beeinflussung der Vasa nutritia durch das Suprarenin aufmerksam geworden, eine Beeinflussung, die in Verlangsamung und Aufhebung der Blutströmung in der Adventitia besteht.

Wir stellten nun Versuche an, die uns zeigen sollten, ob das Auftreten der Medianekrose durch Adrenalin dadurch begünstigt wird, daß man *vorher den Zustrom von Nahrungsflüssigkeit aus der Adventitia ausschaltet.*

Dazu isolierten wir (bei Kaninchen) solche Arterienstrecken, in denen nach der allgemeinen und auch nach unserer Erfahrung Suprareninnekrose nur ausnahmsweise eintritt, mit der im ersten Teil der Arbeit ausführlich beschriebenen Technik und injizierten dann in der gewohnten Weise Suprarenin.

#### *Versuchsreihe F.*

1. *Versuch* (Tier 64) 1700 g. Umscheidung einer 2 cm langen Strecke der Carotis am 4. I. Suprarenininjektion vom 6. bis 11. I., im ganzen 14 mal je 0,015 bis 0,04 ccm der 1‰ Lösung.

Tötung 8 Tage nach der Operation.

*Sektionsergebnis:* In der Aorta sieht man vom Beginn des absteigenden Brustteiles bis zur Höhe des 6. Brustwirbels eine starke spindelförmige Erweiterung. Ödem der Adventitia und um die Aorta herum; klare Flüssigkeit im Bauch.

Die Carotis liegt gut umschlossen in der Scheide. Ihre Weite ist wie auf der anderen Seite.

*Mikroskopisch:* In der umscheideten Strecke ist die Arterie mittelweit. Die Elastinfasern sind mäßig gewellt. Die Intima ist einschichtig, die Media überall intakt. Die Adventitia ist zum größten Teil kernlos.

Im nicht umscheidet gewesenen Teil der Aorta innerhalb ihrer stärksten Erweiterung oberhalb des 6. Brustwirbels findet sich ein breites Band von Medianekrose mit völlig gestreckten Elastinfasern. Diese Nekrose erstreckt sich fast in ganzer Circumferenz, sehr breit; nur innen und außen findet sich eine schmale Zone erhaltener Zellen.

2. *Versuch* (Tier 66) 1600 g. Umscheidung einer 1 cm langen Strecke des Bauchteiles der Aorta am 4. I. Vom 6. bis 11. I. im ganzen 14 Injektionen von je 0,015 ccm der Lösung intravenös. Tötung 8 Tage nach der Operation.

*Sektionsergebnis:* Erguß klarer Flüssigkeit im Bauch. Ödem um die Bauch-

aorta. Die Brustaorta ist bis zur Höhe des sechsten Brustwirbels erweitert und wird von da ab abwärts enger.

*Mikroskopisch:* In der Umscheidung nirgends Veränderung. In dem erweiterten Teil der Aorta in großer Ausdehnung Medianekrose im mittleren und inneren Drittel. Stets sind nach innen zu noch einige Zellagen erhalten. Elastinfasern im nekrotischen Gebiete völlig gestreckt. Intima einschichtig, Adventitia ödematös.

3. Versuch (Tier 67) 2650 g. Aortenumscheidung wie oben am 5. I. Vom 7. bis 11. I. Zwölf Injektionen von 0,02 bis 0,04 cem der Lösung. Tötung nach 7 Tagen.

*Sektionsergebnis:* Klarer Erguß in der Bauchhöhle, Lungenblutung, Ödem an Bauch- und Brustteil der Aorta.

*Mikroskopisch:* In der Umscheidung ist die Intima überall intakt. An einer Stelle ist die Wand leicht ausgebuchtet, und hier sind die Elastinfasern nur gering gewellt. Diese Ausbuchtung wird von einer Intimaverdickung von ungefähr 7 Zellagen ausgekleidet. Keine Medianekrose.

Im absteigenden (nicht umscheidet gewesenen) Teil der Brustaorta in der Mitte Medianekrose mit völlig oder fast gestreckten Elastinfasern.

4. Versuch (Tier 68) 1500 g. Umscheidung der Carotis wie oben, am 5. I.; vom 7. bis 11. I. im ganzen 12 Injektionen von je 0,02 bis 0,04 cem Lösung. Tötung 7 Tage nach der Operation.

*Sektionsergebnis:* Starkes Ödem der Adventitia der ganzen Aorta. Seröser Erguß im Bauch, geringer in den Brusthöhlen. Lungenblutung. Der Aortenteil bis zur Höhe des sechsten Brustwirbels ist erweitert.

*Mikroskopisch:* In dem umscheidet gewesenen Gebiet nirgends Veränderungen; die Elastinfasern sind kräftig gewellt. Im absteigenden Brustteil der Aorta findet sich in erweiterter Wand ausgedehnte Medianekrose mit völlig gestreckten Elastinfasern.

#### *Epikrise zu Versuchsreihe F.*

In allen Fällen erzielten wir durch Suprarenininjektion Medianekrose an den üblichen Stellen, aber niemals in der umscheideten Strecke, wenn diese einer Arterie oder einem Arteriensegment angehörte, in denen unter gewöhnlichen Umständen, bei Bestehen der Blutströmung in der Adventitia, die Nekrose auszubleiben pflegt.

Wenn wir auch aus den wenigen Tierversuchen nicht den Schluß ziehen dürfen, daß in umscheideten Arterienstrecken niemals Adrenalinnekrose auftritt, so weisen unsere Versuche doch deutlich darauf hin, daß eine Ausschaltung der Nahrungszufuhr von außen her die Entstehung von Medianekrose an einem nicht disponierten Orte nicht zu erzwingen vermag; die Medianekrose ist somit *nicht allein* von der Wirkung des Adrenalins auf die adventitielle Strombahn abhängig, auch dann nicht, wenn diese Wirkung in Aufhebung der Durchströmung durch dauerhafte Stase besteht. —

Fassen wir die wichtigsten Ergebnisse unserer bisherigen Untersuchungen zusammen:

Durch langfristige, intravenöse Injektion größerer Dosen von Suprarenin treten folgende Veränderungen in Arterien unter Bevorzugung bestimmter Strecken auf (Versuchsreihe A):



1. Medianekrose mit oder ohne Intimawucherung,
2. Intimawucherung ohne gröbere Mediaveränderung,
3. Ödem und Blutungen in der Adventitia.

Die Erklärungen der Literatur für die Entstehungsweise der Arterienveränderungen nach Adrenalinbehandlung sind ungenügend.

Die Wirkung des Adrenalins ist als eine am sympathischen Nervensystem angreifende, somit indirekt, nicht direkt auf die glatte Muskulatur wirkende Reizung anzusehen.

Die Wirkung des Suprarenins auf die kleinen Arterien und Capillaren besteht nach der Literatur und nach eigenen Versuchen bei schwächerer Konzentration in Erregung der Constrictoren, Verengung oder Verschuß der Strombahn. Bei stärkerer Konzentration in Lähmung der Constrictoren, Erweiterung der Strombahn mit verlangsamter Strömung bis zur Stase. Im prästatischen Zustande treten zuerst Blutflüssigkeit, dann vor der Stase rote Blutkörperchen aus dem capillären Teil der Strombahn aus (Versuchsreihe B).

Diese Wirkungsweise gilt nach Ausweis der histiologischen Präparate auch für die adventitielle Strombahn.

Die Wirkung des Suprarenins auf die größeren Arterien besteht nach eigenen Versuchen sowohl bei intravenöser als auch bei lokaler Applikation bei ein- oder mehrmaliger Darreichung von kleinen Dosen in Verengung der Arterie durch Erregung der Constrictoren; bei genügend oft und kurz wiederholter und dadurch verstärkter Darreichung in umschriebener Erweiterung durch Lähmung der Constrictoren (Versuchsreihe C, 1. Abschnitt).

Durch kurzfristige kleine Dosen von Suprarenin treten dieselben Veränderungen auf, wie durch langfristige größere Dosen (Versuchsreihe B).

Die Reizwirkung des Suprarenins ist unspezifisch, da sich auch durch Reizung der Carotis mit dem elektrischen Strom dieselben Vorgänge an den Vasa adventitialia und der Arterie selbst durch Erregung und Lähmung der Constrictoren erzielen lassen (Versuchsreihe E).

Die Medianekrose tritt in durch Constrictorenlähmung vorher stark erweiterten Arterienstrecken auf (Versuchsreihe C, 2. Abschnitt).

Aufhebung der Ernährung einer Arterie von außen bewirkt keine Medianekrose in nicht disponierten Arterien oder Arterienstrecken während der Verabfolgung von Adrenalingaben, die an sich zur Nekroseerzeugung tauglich wären (Versuchsreihe F).

Der Kernpunkt aller unserer Untersuchungsergebnisse ist der: *Eine Adrenalinmenge, welche zu anatomischen Veränderungen in den Arterien führt, wirkt als Reiz auf die Gefäßnerven bestimmter Arteriensegmente in der Weise, daß sie durch Lähmung der Constrictoren*

1. in der von diesen innervierten adventitiellen Strombahn Stase,

2. in den von dieser versorgten Arteriensegmenten stärkste Erweiterung herbeiführt.

Wir haben nunmehr festzustellen, wie weit die Kreislaufstörung in der Adventitia und wie weit die Lähmung der Arterienwand an dem Auftreten der anatomischen Veränderungen beteiligt ist.

Die Kreislaufsstörung und -unterbrechung in den Vasa arteriae vermag, wie aus den früheren allgemeinen Ausführungen über die beiden Quellen der die Arterienwand durchströmenden Flüssigkeit hervorgeht, die Ernährung der Media in einem gewissen Grade herabzusetzen; andererseits erinnern wir uns an das Versuchsergebnis des ersten Teiles unserer Arbeit, der sich mit der Ernährung der Arterien beschäftigte, daß in all den Arterienstrecken, denen wir durch Wachsumscheidung die Ernährungszufuhr von außen sperren, die Beeinträchtigung der Ernährung nicht so weit geht, daß die Media nekrotisch wird; im besonderen sahen wir erst vor wenigen Seiten in der Versuchsreihe F, daß in einem umschiedeten Abschnitt selbst bei gleichzeitiger Suprareninjektion Medianekrose nicht auftritt.

Wir können daraus folgern, daß die Kreislaufstörungen in den Vasa nutritia der Arterien wohl an der Entstehung der Medianekrose teilnehmen, aber für sich *allein* nicht die Ursache der Nekrose sind.

Es bleibt zu untersuchen, ob die durch Lähmung der Constrictoren herbeigeführte starke Erweiterung *allein* genügt, die Nekrose hervorzubringen.

Experimente, die dieses entscheiden würden, lassen sich an Arterien mit Vasa nutritia nicht anstellen, da Reize, die jene Wirkung hätten, auch die Vasa arteriarum in gleichem Sinne beeinflussen würden, und zwar stärker als die Arterien selbst, da kleine Arterien stärker reagieren als größere. Wir brauchen aber nur auf die Erfahrungen der Pathologie zu verweisen, die davon überzeugen, daß zwischen vollständiger Lähmung eines muskulären Organs und Nekrose keine kausale Beziehung besteht; sie besteht somit auch nicht auf unserem Gebiete.

Es könnte aber die vollständige Lähmung der Muscularis die Ernährung derselben indirekt herabsetzen; dem ist in der Tat so.

Betrachten wir die normale Media der Kaninchenarterie, insbesondere der Aorta, so finden wir im mittleren und, mit Ausnahme einer sehr schmalen Muskellage dicht an der Elastica interna, im inneren Drittel gleichmäßig zirkulär verlaufende Fasern. Diese werden nach Ausweis der histiologischen Präparate der Autoren und unserer eigenen bei maximaler Erweiterung durch vollständige Lähmung von dem hohen Blutdrucke aufs engste aneinandergedrängt; es gibt sich das in der Verdünnung des Mediarings und der einzelnen Muskelfasern, in dem engsten Zusammenliegen der Kerne und Elastinfasern aufs deutlichste zu erkennen. Die Strömung der einheitlichen, aus den beiden Quellen stammenden

den Gewebsflüssigkeit und die Ernährung der Media durch sie muß dadurch stark beeinträchtigt und aufgehoben werden.

Wir kommen damit zu dem Schlusse, daß die Lähmung der Muscularis zwar an und für sich ihre Ernährung nicht aufhebt, daß dies aber im gelähmten Zustande der Muskulatur der hohe arterielle Blutdruck bewirkt.

So muß unser Urteil lauten, daß weder Aufhebung der Ernährung von außen allein noch Constrictorenlähmung allein genügt, Nekrose in der Arterienwand zu bewirken.

*Da aber das Suprarenin sowohl schwerste Zirkulationsstörung, Stase in der Adventitia als auch Constrictorenlähmung der Mediamuscularis hervorbringt, und beide Einflüsse die Bewegung der Gewebsflüssigkeit in der Media stark herabsetzen und aufheben, so müssen wir in der Verbindung beider Einflüsse die Ursache der Nekrose in der Media sehen.*

## 2. Abschnitt. Experimentelle Intimahyperplasie.

Nachdem wir in dem Kapitel über die Adrenalinwirkung hauptsächlich der Entstehung der Nekrose der Media nachgegangen sind, wenden wir uns der Frage zu:

### *Wodurch kommt es zu einer Hyperplasie der Intima?*

und suchen diese Frage mit den Ergebnissen eigener und zum Teil auch fremder Tierversuche zu beantworten. Wir haben die durch Adrenalin auftretende Intimahyperplasie bisher nur erwähnt, aber nicht besprochen; in diesem Abschnitte werden wir ausführlich auf die Entstehung der Intimahyperplasie durch den Adrenalinreiz zurückkommen.

Zunächst wollen wir aber solche Versuche besprechen, bei denen die Bedingungen, die zu einer Hyperplasie der Intima führen, durchsichtiger sind.

Bei unseren zahlreichen Experimenten an 120 Kaninchen haben wir zum Teil beabsichtigter-, zum Teil unbeabsichtigterweise Intimahyperplasie in den Arterien gefunden. So haben wir in den Arterien, die wir, wie im 1. Kapitel näher beschrieben, mit Wachs umscheideten, sehr häufig die Intima verdickt angetroffen.

### *Intimahyperplasie in mit Wachs umscheideten Arterien.*

Nachdem wir im 1. Kapitel die Wirkung der Umscheidung ausführlich beschrieben, auch bereits erwähnt haben, daß Erweiterung und Intimahyperplasie in Proportion stehen, geben wir nun als Grundlage zu tieferer Erkenntnis die hierhergehörigen Ergebnisse der Versuche in Tabellenform wieder; wir ordnen unsere Versuche nach dem Grad der Verdickung der Intima und dürfen nun nicht nur die „gelungenen“ Versuche, sondern auch die übrigen, in denen die Ausschaltung der Adventitia-Strombahn nur unvollständig geglückt ist, verwenden.

Tabelle über die Umscheidung von

Nr.	Tier-Nr.	Gewicht g	Arterie	Dauer des Versuches	Adventitia	Adventitia
1	38	1800	Renalis.	4 Tage	Nicht entfernt.	Intakt mit Blutgefäßen.
2	39	1850	Renalis.	30 Tage	dgl.	dgl.
3	45	1200	Renalis.	7 Tage	Entfernt.	dgl.
4	45	1200	Carotis.			
5	47	1550	Renalis.	12 Tage	"	Verdickt.
6	56	1470	Renalis.	4 Tage	"	Völlig nekrotisch, ringsum Leukocyten.
7	60	1100	Renalis.	7 Tage	"	Erhalten; ringsum Leukocyten.
8	64	1700	Carotis.	8 Tage	"	Erhalten; ringsum Lücken.
9	66	1600	Aorta.	7 Tage	"	Erhalten; nirgends ganz von der Media getrennt.
10	63	1600	Aorta.	5 Tage	"	Zum Teil nekrotisch; ringsum Lücken.
11	67	2650	Aorta.	7 Tage	"	Intakt.
12	58	1150	Carotis.	4 Tage	"	Erhalten mit Leukocyten.
13	68	1500	Carotis.	7 Tage	"	Intakt.
14	62	1700	Aorta.	5 Tage	"	Zum Teil nekrotisch.
15	59	1300	Aorta.	6 Tage	"	Nekrotisch; mit meist zerfallenen Leukocyten.
16	81	1700	Aorta.	18 Tage	"	Nekrotisch; völlig umschieden. Mit Eiterzellen durchsetzt.
17	84	1500	Aorta.	3 Tage	"	Nekrotisch; mit Eiter durchsetzt.

Aus der Tabelle ist zunächst klar ersichtlich, daß eine gesetzmäßige Beziehung der Dicke der Intima zur Weite der Arterie besteht: Weite und Intimadicke nehmen in gleichem Maße zu. Einer einschichtigen Intima entspricht ein Kontraktionszustand, einer

*Kaninchenarterien mit Wachsplättchen.*

Media	Intima	Weite	Bemerkungen
Unverändert, <i>Elastica interna</i> stark gewellt. dgl. dgl.	Einschichtig.  dgl. dgl.	Kontrahiert.  dgl. Kräftig kontrahiert.	
dgl. Gelockert; mit Vakuolen; leicht gewellte <i>Elastinfasern</i> . <i>Elastica interna</i> gering gewellt. Unregelmäßig mit Vorsprüngen.	dgl. Auf 3 Zellagen verdickt.  dgl.	dgl. Keine sichtbare Erweiterung. Weit.	
<i>Elastica interna</i> etwas gestreckter. <i>Elastinfasern</i> gestreckter als normal.	dgl. Auf 4 Zellagen verdickt.	Leicht erweitert.  dgl.	
<i>Elastica interna</i> deutlich gestreckter; unregelmäßig, bucklig.	Auf 6 Zellagen verdickt.	dgl.	
<i>Elastica interna</i> z. T. kräftig, z. T. weniger gewellt.	Zum Teil einschichtig, zum Teil bis auf 6 Zellagen verdickt.	dgl.	Der Stelle starker Intimahyperplasie entsprechen gestrecktere <i>Elastinfasern</i> in der Media.
<i>Elastica interna</i> mit abgeflachten Windungen; z. T. gestreckt.	Zum Teil wenig, zum Teil auf 7 Zellagen verdickt.	Erweitert; die Erweiterung durch Hyperplasie ausgeglichen.	Der Stelle stärkster Intimahyperplasie entsprechen gestreckte <i>Elastinfasern</i> in der Media.
An dieser Stelle ausgebuchtet mit gestreckteren <i>Elastinfasern</i> . <i>Elastinfasern</i> gestreckter.	An einer Stelle des Umfangs so dick wie die Media. So dick wie die Media.	Lokal erweitert; die Ausbuchtung ist durch Hyperplasie ausgeglichen. Erweiterung; Ausgleich durch Intimahyperplasie.	
Vershmälert; erhaltene Muskelfasern; gestreckte <i>Elastinfasern</i> .	Stark verdickt, auf das Dreifache der Media.	Stark erweitert; die Erweiterung ist durch Intimahyperplasie ausgeglichen.	Zeichnung 6.
Stark m. Leukocyten durchsetzt. Erhaltene Muskelfasern. <i>Elastinfasern</i> stark gestreckt.	Einschichtig; zum Teil nekrotisch.	Stark erweitert; frischer Thrombus.	Durch Umscheidung und Thrombose ist z. T. Nekrose eingetreten.
Sehr schmal. Gestreckte <i>Elastinfasern</i> ; in ganzer Ausdehnung nekrotisch mit Eiter durchsetzt.	Einschichtig oder nekrotisch.	Stark erweitert.	Eiterung; Wandruptur; Verblutung.

stark verdickten Intima entspricht eine starke Erweiterung der Arterie.

Um eine Vorstellung der Intimahyperplasie in erweiterter Arterie zu geben, sei auf die Abbildung einer Aorta (Abb. 6) hingewiesen, in der

die Erweiterung der Arterie an der (nicht maximalen) Streckung der Elastinfasern deutlich sichtbar ist.

Daß dort, wo sie in der Tabelle verzeichnet ist, zu Lebzeiten in der Tat eine Erweiterung bestanden hat, haben wir aus der Streckung der Elastinfasern erschließen müssen, da der unmittelbare Nachweis durch Besichtigung (die Arterie wurde zur Schonung mit der Scheide eingelegt) und auch der Vergleich mit den sich zu beiden Seiten anschließenden Arterienstrecken nicht möglich war, weil diese bei ihrer normalen Erregbarkeit beim Todeseintritt und durch Wirkung der Fixierungsflüssig-

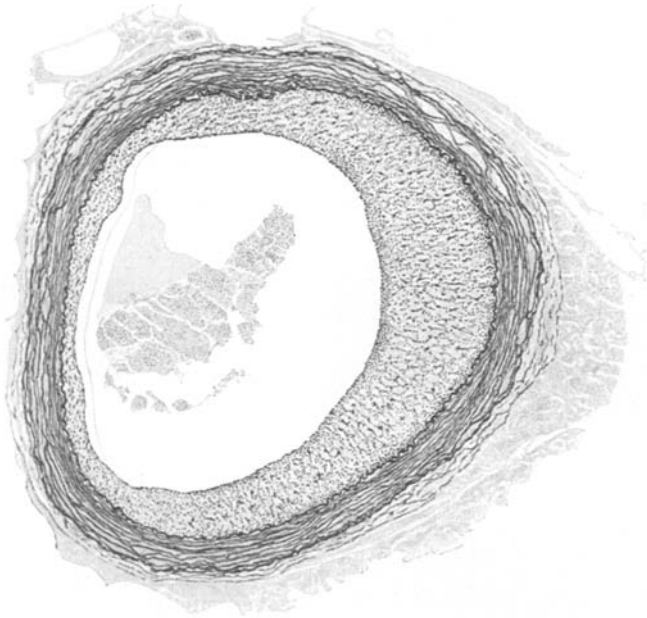


Abb. 6. Stark verdickte Intima bei Streckung der Elastinfasern der Media einer mit Wachs umscheideten Kaninchenaorta (Erweiterung). Vergrößerung 42fach. Färbung der Kerne und der Elastinfasern (Hämatoxylin u. Resorein-Fuchsin).

keit sich maximal kontrahierten und dadurch stark gewellte Elastinfasern erhielten. Unser Schluß ist aber berechtigt, da eben das Ausbleiben dieser Kontraktion (und der Schlängelung der Elastinfasern) in der umscheidet gewesenen Strecke einwandfrei beweist, daß ihr Nervensystem gegen den Einfluß des Sterbens und der gleich nach dem Tode angewandten Fixierungsflüssigkeit unempfindlich, mithin die Muskulatur im Leben paretisch gewesen war. Um eine vollständige Lähmung, Paralyse, wie wir sie als stärkste Wirkung des Adrenalins kennen gelernt haben, hat es sich in keinem Falle von Umscheidung gehandelt.

Aus der Tabelle ergibt sich weiter, daß die Erweiterung der umscheideten Arterienstrecken mit der Entfernung der Adventitia zusam-

menhängt; dies geht am besten daraus hervor, daß die am wenigsten mechanisch bearbeiteten Arterienstrecken (1 und 2) nämlich diejenigen, von denen wir nicht, wie in allen anderen Fällen, die Adventitia so gut wie möglich entfernten, im Gegensatz zu den anderen keine Erweiterung zeigten. Durch das Abpräparieren eines Teiles der Adventitia, in der Gefäßnerven eingebettet sind, werden diese unterbrochen, wodurch, wie bereits früher erwähnt, die Parese der Mediamuscularis herbeigeführt wird, die im Falle des Unversehrtbleibens der Adventitia und ihrer Nerven ausbleibt.

Daß in der Tat die auf diese Weise entstandene Erweiterung der Arterie mit der Intimahyperplasie zusammenhängt, geht besonders klar auch aus allen den Arterienstrecken hervor, die nicht in ganzer Circumferenz, sondern nur in einem Teil derselben, etwa der Hälfte, Verdickung der Intima aufwiesen (Nr. 11, 12, 13); es liegt im mikroskopischen Querschnittspräparat die verdickte Intima halbmondförmig der *Elastica interna* des erweiterten Teiles der Arterie auf. An solchen Stellen ist aufs deutlichste zu sehen, daß dort, wo die Intima verdickt ist, die *Elastica interna* in viel flacheren Wellen verläuft als an anderer Stelle desselben Schnittes, wo die Intima weniger oder gar nicht verdickt ist; daß also die stärkste Intimaverdickung an Stellen größter Mediadehnung aufgetreten ist. Um Fehler auszuschließen, maßen wir die Höhe der Wellen der *Elastica interna* mit dem *Zeiss'schen* Meßokular und fanden die Höhe der Wellen an Stellen von Intimahyperplasie durchschnittlich um die Hälfte flacher als an Stellen desselben Schnittes ohne solche.

Wenn aus den Versuchen klar hervorgegangen ist, daß Intimadiecke und Weite der Arterie im gleichen Sinne zunehmen, so ist weiter zu fragen, was das Primäre ist, die Erweiterung oder die Intimahyperplasie. Hier auf gibt die Tatsache, daß unsere Zerstörung der Adventitia mit einer Zerstörung der adventitiellen Gefäßnerven verbunden gewesen ist, die Antwort, daß die derart nerval bedingte Erweiterung das Primäre gewesen ist. Nichtsdestoweniger dürfte es von Interesse sein, eine besondere Beobachtung anzuführen, die diesen Schluß bestätigt und ergänzt; es handelt sich wieder um eine umschriebene Erweiterung und ihre Folge.

In einem unserer Versuche (Nr. 11 der Tabelle) war es nötig gewesen, einen Ast der Aorta (Lumbalarterie) abzubinden und dann zu durchtrennen, um die Umscheidung zu ermöglichen. Wir finden an dieser Stelle folgendes Bild: Das normale Oval der Media ist an einer Längsseite dadurch verändert, daß die Media hier winklig nach außen ausgebuchtet ist. Die Elastinfasern folgen diesem Winkel und sind gestreckter als auf der anderen Seite; die Muskelfasern sind intakt. Am Scheitelpunkt dieses Winkels sieht man den quergeschnittenen Catgutfaden, der jene Formveränderung bewirkt hat. Die Adventitia ist bis auf diese Stelle der Unterbindung ringsum intakt; an der Unterbindungsstelle verdünnt und nekrotisch.

Die Media bildet an derselben Stelle einen stumpfen Winkel, der dem Zug des

geknüpften Fadens zur Last zu legen ist. Dieser Winkel ist so völlig mit hyperplastischer zellreicher Intima ausgefüllt, daß sich das Lumen als vollkommenes Oval darstellt, das ringsum von einem ununterbrochenen Endothel ausgekleidet ist.

Einen ganz gleichen Befund haben wir in Nr. 13 der Tabelle erhoben.

Da in diesen Fällen eine Unterbindung eines Astes und damit eine Zerrung und dauerhafte Dehnung an der Arterie stattgefunden hatte, ist hier die lokale Erweiterung der Media das primäre, die lokale Intimahyperplasie das sekundäre Ereignis gewesen. Es besteht somit nicht der geringste Zweifel, daß in allen Versuchen der Tabelle die Mediaerweiterung ursächlich für die Intimahyperplasie gewirkt hat. Wir werden an späterer Stelle weitere Gründe dafür anführen.

Wenden wir unsere Aufmerksamkeit der Beschaffenheit der Adventitia zu, so finden wir sie in unseren Fällen teils intakt, teils (einmal) verdickt, teils nekrotisch. Wir erwähnten schon im 1. Falle (S. 489), daß nur in wenigen Fällen die Isolierung der umschiedeten Arterienstrecke völlig gelungen, und daß in allen diesen Fällen Nekrose der Adventitia eingetreten ist. Solche Fälle sind die Nr. 5, 6, 7, 11, 14, 15. In diesen war also jede Zufuhr von Ernährungsflüssigkeit von außen ausgeschaltet gewesen.

Wir sehen nun, daß die Nekrose der Adventitia und die damit verbundene Sperrung der Zufuhr von außen ohne Einfluß auf die Intima gewesen ist; denn wir finden diese dabei teils unverändert einschichtig, teils stark verdickt. Hierüber wird ein endgültiges Urteil erst nach Besprechung anderer Versuche zu fällen sein.

Anders, wenn die Nekrose die Media befällt. In den 2 als Anhang angeführten Versuchen 16 und 17 ist dieser Zustand eingetreten; die Media ist nekrotisch und die Intima darüber — zwar nicht nekrotisch — aber auch nicht verdickt. Wir buchen hier vorläufig nur die Tatsache, um auch auf sie später zurückzukommen.

*Zusammenfassung:* Es geht aus unseren Umscheidungsversuchen hervor, daß *Intimadicke und Weite der Arterien im gleichen Sinne zunehmen*. Ein Einfluß der Beschaffenheit der Adventitia auf das Wachstum der Intima ist nicht nachweisbar. In 2 Fällen von Medianekrose ist Intimahyperplasie trotz Erweiterung der Arterie ausgeblieben.

#### *Intimahyperplasie nach Quetschung der Arterie.*

Eine wertvolle Ergänzung zu diesen Versuchen finden wir in den Versuchen von Ziegler<sup>1, 2)</sup> und seinem Schüler Malkoff<sup>3)</sup>.

<sup>1)</sup> E. Ziegler, Traumatische Arteriitis. Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. 9. 1898.

<sup>2)</sup> E. Ziegler, Über traumatische Arteriitis und deren Beziehung zur Arteriosklerose und zum Aneurysma. Verhandl. d. dtsh. path. Ges. 1899. 1. Tag.

<sup>3)</sup> G. M. Malkoff, Über die Bedeutung der traumatischen Verletzung von Arterien. Zieglers Beiträge z. pathol. Anat. u. allg. Path. 25. 1899.



An 33 Hunden und Katzen und 5 Kaninchen wurden Arterien teils mit einer flachen Pinzette gequetscht, teils lokal gedehnt und sodann nach 4 Stunden bis 100 Tagen untersucht.

An der gequetschten Stelle fand sich sofort makroskopisch Erweiterung und Hyperämie der Adventitia. 4 Stunden nach der Quetschung war die Arterie stärker erweitert, ihre Wand verdünnt. Die Wellenlinie der *Elastica interna* war gestreckter. Außerdem waren stellenweise Risse in der Intima und *Elastica interna* und Leukocyteninfiltrate in dem inneren Teil der Media entstanden. 8—16 Stunden nach der Quetschung war das Gefäßlumen bis  $1\frac{1}{2}$  mal erweitert. Die Endothelzellen der *Vasa vasis* waren deutlich geschwollen.

Nach 32 bis 48 Stunden wurde eine stärkere Schwellung der Zellen der Intima beobachtet; an manchen Stellen hatten sich schon 2 Reihen von Zellen gebildet. Die Arterie war wie vorher erheblich erweitert. Nach 5 und weiter nach 10 Tagen war die Intima auf eine 6- bis 7fache Zellschicht verdickt; die Arterie war noch deutlich erweitert, ihr Lumen blieb noch  $1\frac{1}{2}$  bis 2 mal so weit als normal. In der Muscularis fanden sich hier und da (auf Ödem beruhende) Vakuolen und unregelmäßige Zwischenräume die am 18. Tage verschwunden waren; Fett fehlte. Jetzt fanden sich auch neugebildete zarte Elastinfasern in der Intima. Im Verlaufe von 40 bis 100 Tagen nach der Quetschung hatte die Arterienwand weiter durch zellige Hyperplasie der Intima und auch durch Zunahme der Media an Bindegewebe und Muskelzellen so stark an Dicke zugenommen, daß das Lumen dadurch normal bis verengt wurde. Die Versuche mit lokaler Dehnung hatten im ganzen dasselbe Ergebnis.

Mit großer Klarheit sehen wir hier die Intimawucherung in den einzelnen Etappen. Die Erscheinung, die dabei zuerst auftritt und immer bestehen bleibt, ist die Erweiterung; solange sie besteht, wächst die Intima. Da diese Erweiterung sich über Monate hält, ist sie als dauerhafte Lähmung der *Mediamuscularis* infolge der Quetschung aufzufassen.

*Zusammenfassung:* Die Quetschungsversuche bestätigen, daß die Intimawucherung in erweiterter Arterie auftritt, wobei die Erweiterung als primäres Ereignis sichergestellt ist.

Zur weiteren Klarstellung der Bedingungen, unter denen eine Intimahyperplasie auftritt, machten wir an der Carotis des Kaninchens Versuche zur Erzeugung von

#### *Intimahyperplasie nach Ätzung der Arterien.*

Wir verfahren dabei in folgender Weise:

In Äthernarkose gingen wir von der Mittellinie des Halses auf eine Carotis ein und hoben sie vorsichtig mit einem breiten runden Haken aus der Gefäßscheide. Das Arterienbett wurde dann mit dem Höllesteinstift bestrichen und danach mit physiologischer Kochsalzlösung übergossen, mehrmals abgetupft und so in häufiger Wiederholung der sich bildende weiße Chlorsilberniederschlag nach Möglichkeit entfernt. Die Carotis wurde zurückgelagert und mit feinen Catgutfäden mit dem auch geätzten und ebenso nachbehandelten vorderen Teil der Gefäßscheide überenäht. Schluß durch tiefe Muskelnäht, Fasciennäht und Hautklammern.

Bei der Sektion fand sich an der Operationsstelle die Carotis stark erweitert. Um sie herum lag ein hellbraunes feuchtes, zundriges Gewebe. Ober- und unterhalb dieser Stelle sah man die Carotis kontrahiert.

Unsere Absicht, lediglich das circumadventitielle Gewebe mit seinen Nerven zu zerstören und dadurch die Arterie auf die Dauer zu erweitern,

ist, wie aus den Protokollen hervorgeht, nicht immer rein erreicht worden. Es hat vielmehr in einigen Fällen die Wirkung des Höllesteins auf die Adventitia und einen Teil der Media übergegriffen. Wir verdanken dieser unbeabsichtigten Wirkung, die eine Ungleichmäßigkeit der Erweiterung mit sich brachte, wertvolle Aufschlüsse.

Aus diesen Versuchen greifen wir vier heraus, die alle hinsichtlich der Intimahyperplasie verschieden ausgefallen sind und gewissermaßen Typen darstellen, in die sich die übrigen Versuche einreihen, die wir der Kürze halber unerwähnt lassen.

*Versuch 1* (Tier 39), 1850 g. Tötung nach 1 Monat.

Die Media ist in der einen Hälfte ihres Umfanges sehr verschmälert. Hier sind die Elastinfasern völlig gestreckt und dicht aneinandergelagert; die *Elastica interna* ist flach gewellt; die Muskelfasern sind intakt. In der anderen Hälfte sind die Elastinfasern gewellt, die Breite der Media ist hier doppelt so groß.

Die Intima ist im Bereich der verschmälerten Media halbmondförmig, sehr stark verdickt; an ihrer dicksten Stelle ist sie zweimal so breit wie die Media. Sie besteht aus Bindegewebszellen und vielen, sehr feinen Elastinfasern. Über dem nicht gedehnten Teil der Media ist sie gar nicht verdickt und besteht aus einer Zellage.

Die Adventitia fehlt bis auf schmale Streifen völlig; zum Teil grenzt die Media direkt an einen Ring schwärzlichen Niederschlages. Das Lumen der Carotis ist durch die Intimahyperplasie zu einem gleichmäßigen Oval gerundet. Ohne diese wäre die Carotis an Stellen der Streckung der Elastinfasern erweitert.

*Ergebnis:* Lokale, starke Intimahyperplasie über lokal gedehnter Media. Fehlen der Intimahyperplasie über intakter Media. Adventitia ringsum fehlend oder nekrotisch.

*Versuch 2* (Tier 53), 1150 g. Tötung nach 3 Tagen.

Die Intima ist über der teilweise erhaltenen Media einschichtig, über dem nekrotischen Bezirk der Media gleichfalls nekrotisch. Die Media ist stark gedehnt, verschmälert; die Elastinfasern sind fast gestreckt, teilweise unterbrochen. Die Muskulatur ist größtenteils nekrotisch, entweder in ihrer ganzen Breite, oder es sind im inneren Drittel Muskelfasern erhalten.

Die Adventitia ist ringsum nekrotisch, mit Eiterzellen und Silberniederschlag durchsetzt.

Das Lumen der Carotis ist stark erweitert.

*Ergebnis:* Intima über nekrotischer Media trotz starker Erweiterung nicht hyperplastisch.

*Versuch 3* (Tier 47), 1550 g. Tötung nach 12 Tagen.

Die Media weist zwei voneinander verschiedene Hälften ihres Ringes auf. Die eine Hälfte ist breit, von lockerem Bau, die Elastinfasern liegen weit auseinander und sind flach gewellt (flacher als normal); die Muskelfasern sind intakt. Die andere Hälfte ist um  $\frac{1}{3}$  schmaler als die erste, ihre Elastinfasern sind völlig gestreckt und liegen dicht aneinander. Im äußeren Drittel findet sich ein schmales Band, in dem die gestreckten Elastinfasern noch dichter liegen und in dem jede Kernfärbung fehlt (so wie die nekrotischen Bänder bei Adrenalinversuchen aussehend).

Die Intima ist über der ersten Hälfte halbmondförmig stark zellig verdickt, so daß sie an ihrer dicksten Stelle fast so breit wie die Media ist. Über der zweiten Hälfte findet sich einschichtige Intima.

Die Adventitia ist ringsum durch Kollagenbindegewebe verdickt, kernarm.

Das Lumen der Arterie ist stark erweitert.

*Ergebnis:* Starke zellige Intimahyperplasie über gelockerter, mäßig gedehnter Media.

Fehlen der Intimahyperplasie über stärkst gedehnter, von einem schmalen nekrotischen Bande durchzogener Media.

Adventitia verdickt, kernarm.

*Versuch 4* (Tier 36), 1800 g. Tötung nach 4 Tagen.

Die Media ist in ihrer einen Hälfte unversehrt, mit kräftig gewellten Elastin- und unverändert erhaltenen Muskelfasern versehen, von normaler Breite.

In ihrer anderen Hälfte ist sie verschmälert; die Muskelkerne fehlen fast völlig, die Elastinfasern sind völlig gestreckt, die *Elastica interna* nur ganz flach gewellt.

Auf dem Übergang von der nekrotischen zur intakten Hälfte der Media beiderseits sind die Elastinfasern auf kurze Strecken mäßig gewellt, die Muskelfasern größtenteils erhalten.

Die Intima über der ersten Hälfte der Media weist eine einfache Lage von hohen Zellen auf; über der zweiten Hälfte besteht sie ebenfalls einschichtig aus flachen Zellen; über den beiden Übergangsstrecken ist sie halbmondförmig bis auf 4 Zelllagen verdickt.

Die Adventitia ist über der ersten Hälfte der Media unverändert, über der zweiten und über den Übergangspartien nekrotisch, mit Eiterzellen und Silberniederschlägen durchsetzt.

*Ergebnis:* einschichtige Intima im Bereich intakter, nicht gedehnter Media und intakter Adventitia und im Bereich nekrotischer, stark gedehnter Media und ebenfalls nekrotischer Adventitia.

Intimahyperplasie im Bereiche mäßig gedehnter, fast erhaltener Media und nekrotischer Adventitia.

### *Epikrise der Ätzungsversuche.*

Das Beispiel des Versuches 1 führt uns einen Befund vor Augen, den wir bei den Umscheidungsversuchen als typisch kennengelernt haben, nämlich daß die Intima nur dort hyperplastisch wird, wo die Arterie durch Dehnung der Media erweitert ist. Auch im Versuch 3 und Versuch 4 fanden wir Intimahyperplasie über gedehnter Media.

Wurden wir schon bei den Umscheidungsversuchen Nr. 16, 17 darauf aufmerksam, daß Intimahyperplasie trotz Erweiterung der Arterie dort ausbleibt, wo Nekrose der Media vorhanden ist, so finden wir diese Beobachtung in unseren Versuchen 2 und 4 bestätigt. Diese Erfahrung wird durch Versuch 3 insofern erweitert, als wir sehen, daß nicht die ganze Media nekrotisch zu sein braucht, um das Auftreten einer Intimawucherung zu verhindern, sondern daß auch ein schmales nekrotisches Band von beträchtlicher Länge innerhalb der Media dieselbe Wirkung ausübt.

Nur in Versuch 1, in dem die Erweiterung der Arterie (Folge der Ätzung) einen Monat lang bestanden hatte, war die hyperplastische Intima so stark, daß das Lumen der Arterie ungefähr seine ursprüngliche Weite wieder erreicht hatte.

In den anderen, kürzer dauernden Versuchen war noch Erweiterung des Lumens vorhanden. Hieraus und aus dem Umstand, daß man sowohl nach beendigter Operation, als bei der Sektion die geätzte Carotisstrecke stark erweitert fand, ist zu schließen, daß die Erweiterung der Arterie zeitlich vor der Intimahyperplasie dagewesen ist. Es bestätigt dies die bei den Umscheidungs- und Quetschungsversuchen im gleichen Sinne gemachte Erfahrung. Es ist also die Intimahyperplasie eine Folge der Arterienerweiterung und diese eine Folge der Zerstörung der circum- und adventitiellen Nervenfasern.

In allen 4 Versuchen bestätigt sich weiter die Erfahrung, die wir bereits bei den Umscheidungsversuchen gemacht haben, daß die Beschaffenheit der Adventitia ohne erkennbaren Einfluß auf das Verhalten der Intima ist; denn wir sahen Intimahyperplasie sowohl bei nekrotischer Adventitia auftreten (Versuch 1, 4) und ausbleiben (Versuch 1, 2, 4), als auch bei erhaltener Adventitia entstehen (Versuch 3) und fehlen (Versuch 3, 4).

Wir kommen nun zur Betrachtung der

#### *Intimahyperplasie nach Adrenalininjektion.*

Wie bereits oben angeführt, kann durch Adrenalin Intimahyperplasie über nekrotischen Mediabezirken und über nicht nekrotischer Media zustande kommen.

Wir hatten bisher mit Hilfe der Umscheidungs- und Ätzungsversuche feststellen können, daß über nekrotischer Media oder über einer Media, die von einem nekrotischen Band durchzogen ist, Intimahyperplasie nicht auftritt. Diese Feststellung steht anscheinend im Widerspruch mit den Fällen unserer Adrenalinversuche, in denen sich über Medianekrose die Intima verdickt fand. Dieser scheinbare Widerspruch wird aber hinfällig, wenn wir auf folgendes unser Augenmerk richten.

In den oben näher beschriebenen Suprareninversuchen fanden sich bei 17 Tieren Bänder von Nekrose der Media. Bei diesen 17 Tieren fand sich Intimahyperplasie über Medianekrose nur bei 6 Tieren, das ist also nur fast  $\frac{1}{3}$  dieser Fälle.

Wir stellen also fest, daß meistens über Suprarenin-Medianekrose keine Intimahyperplasie auftritt.

Von den 6 Fällen, die scheinbar Ausnahmen von dieser Regel darstellen, dürfen wir zunächst einen Fall (Tier 8) ausschalten.

Hier fand sich in  $\frac{1}{2}$  der Circumferenz des Brustteiles der Aorta ein typisches schmales Nekroseband in der Media; die Media war in dieser Hälfte stark erweitert und verdünnt, ihre Elastinfasern gestreckt; Kalk war darin reichlich in feinsten Körnchen abgelagert. Nun fand sich beim Übergang von der nekrotischen Media zur intakten auf der einen Seite die Intima in der Weise halbmondförmig bis auf 5 Zellagen verdickt, daß sie mit ihrer größten Dicke gerade über dem Ende des Nekrosebandes der Media lag und von da, allmählich abnehmend, nach der einen

Seite über die erhaltene Media, nach der anderen Seite über die nekrotische Media nicht ganz bis zu deren Mitte hinzog.

Hier war offenbar die Wucherung der Intima nicht über dem nekrotischen Teil der Media aufgetreten, sondern in dessen Nachbarschaft; die Intima hatte sich dann über einen Teil der nekrotischen Media ausgebreitet.

Sehen wir uns nun die 5 Fälle, bei denen wir die Intima über Medianekrose verdickt fanden, näher an, so fällt uns auf, daß es sich bei vier von ihnen um ein nur sehr kurzes Band von Nekrose handelt; es nimmt nämlich die Nekrose bei Tier 6, 13 und 72 nur  $\frac{1}{10}$  des Umfangs, bei Tier 21 nur  $\frac{1}{17}$  des Umfangs der Arterie ein, das sind in absoluter Messung nur Bruchteile eines Millimeters. Wir können also daraus den Schluß ziehen, daß in diesen 4 Fällen das Band der Nekrose in der Media so kurz war, daß es die Entstehung einer Intimawucherung nicht verhinderte. Wir sind zu dieser Annahme um so mehr berechtigt, als es sich auch in den anderen Versuchen, in denen Intimahyperplasie über Medianekrose fehlte, um lange Bänder von Medianekrose handelte, die fast alle über die Hälfte des Umfangs einnahmen.

Bei dem letzten der 6 Fälle (Tier 66), bei denen sich Intimahyperplasie über nekrotischer Media fand, kommt ein anderer Umstand in Betracht, der auch für 2 andere unter die vorige Gruppe fallende Tierversuche (Tier 6 und Tier 72) in Rechnung zu stellen ist. Bei diesem 6. Fall nahm die Medianekrose  $\frac{1}{3}$  des Umfangs der Arterie ein, war also von ziemlich beträchtlicher Länge. Nun ist diesen Tieren das Adrenalin in mehreren Dosen im Verlauf einer längeren Zeit, nämlich im Verlauf von 6 Tagen bis 3 Monaten beigebracht worden. Man darf deshalb mit gutem Recht annehmen, daß in diesen Fällen nicht sofort, etwa nach der 1. oder 2. Einspritzung, eine Medianekrose eingetreten ist, die die Intimawucherung verhindert hätte, sondern daß zunächst, wie wir das ja auch häufig gesehen haben, und vielleicht mehrmals, nur eine vorübergehende Parese und damit Erweiterung eines Arterienabschnitts und als deren Folge die Intimahyperplasie aufgetreten ist; und daß erst bei weiterer Wiederholung der Suprareninapplikation an dieser Stelle eine dauernde Lähmung des Arterienabschnitts und Stase in der adventitiellen Strombahn aufgetreten sind, die dann, wie oben näher erörtert, gemeinsam zur Nekrose der Media geführt haben.

Außer dieser Intimahyperplasie, die somit nur im Bereiche einer kurzen Medianekrose auftritt, fanden wir, in Bestätigung der *Braunschen* Versuche wie oben näher erörtert, nach Adrenalinzufuhr Intimahyperplasie ohne Medianekrose in großen und kleinen Arterien. Wir stießen auf solche umschriebene Intimawucherung bei 8 Tieren und sahen sie dreimal in der Aorta (Tier 3, 20 und 27), fünfmal in kleineren Lungenarterienästen (Tier 8, 9, 10, 16, 29), einmal in dem Ast einer Kranz-

arterie (Tier 16). *Braun*<sup>1)</sup> beschreibt die gleiche Intimahyperplasie außerdem in der Art. renalis und Art. tibialis.

Zweifellos hätten wir bei einer systematischen Untersuchung aller Arterien häufiger solche Intimahyperplasie gefunden.

Fügen sich nun die Befunde dieser *Braunschen* Intimahyperplasie — wir bezeichnen damit kurz die durch Adrenalin auftretende umschriebene Intimawucherung in Arterien ohne Medianekrose — den bisher aus unseren Versuchen gewonnenen Erfahrungen ein, daß bei einer Intimahyperplasie stets eine Erweiterung besteht oder, wie wir hinzufügen dürfen, da eine Erweiterung ja nicht irreparabel zu sein braucht, bestanden hat?

Sehen wir darauf unsere Arterienstrecken, die *Braunsche* Intimahyperplasie zeigen, an, so ist mit einer Ausnahme keine Erweiterung sichtbar.

Diese Ausnahme betrifft einen mittleren Ast der Lungenarterie des Tieres 29.

Diese Arterie ist stark erweitert, ihre Media ist dadurch verschmälert, die Elastinfasern sind fast gestreckt. Die Intima ist in zwei größeren Buckeln in der Hälfte des Schlagaderumfangs verdickt und besteht an ihren dicksten Stellen aus etwa 5 bis 6 Zellagen; sie erreicht damit die Dicke der Media.

Die Adventitia ist kräftig, vielleicht an Kollagenfasern vermehrt. Die übrigen Arterienäste derselben Lunge sind zum Teil zusammengezogen mit dicker Media und engem Lumen, zum Teil mäßig erweitert. In einigen ist die Adventitia ödematös.

Es handelt sich also hier um Intimawucherung in erweiterter Arterie.

Betrachten wir aber die anderen Arterien dieser Gruppe mit *Braun-scher* Intimahyperplasie, so finden wir, wie bemerkt, bei keiner von ihnen eine Erweiterung.

In den Aorten bestand eine buckelförmige Verdickung der Intima aus etwa 5 Lagen runder und ovaler Bindegewebszellen. Im Protoplasma der Zellen, dicht am Kern, oft die ganze Zelle füllend, zum Teil auch in den Zellzwischenräumen, fand sich Fett in kleinen Tropfen. Die Elastinfasern der Media darunter waren kräftig gewellt; Fett fand sich nicht in der Media. In fast allen Fällen bestand Ödem der Adventitia.

Das Auffälligste an diesen Arterien ist, worauf schon *Braun* nachdrücklich hinwies, eine Auflockerung der Media, Anwesenheit von Vakuolen und Ablagerung einer körnig-fädigen Masse zwischen den Elementen der Media an den Stellen der Intimawucherung. Diese Wucherung war in den Arterien der Lungen und Herzen unserer Fälle zellig und so stark, daß sie das Lumen fast verschloß; neugebildete Elastinfasern waren vorhanden. Fett fand sich hier nicht.

Zum Verständnis dieser *Braunschen* Intimahyperplasie müssen wir auf ihre Entstehung zurückgreifen. *Braun* fand sie nach Injektion kleinster Dosen von Adrenalin (0,001 mg pro dosi); und wir fanden sie fast immer in solchen Fällen, wo das Suprarenin keine Medianekrose erzeugt hat. Es handelt sich demnach um solche Fälle, in denen die Adrenalinreizung eine *schwache* Wirkung ausgeübt hatte.

<sup>1)</sup> *Ludwig Braun*, l. c. S. 510, 5.

Während wir, wie oben beschrieben, bei stärkster Reizwirkung langdauernde Stase in den Capillaren und langdauernde Erweiterung der Arterie und durch beides auf die angegebene Weise Nekrose der Media eintreten sahen, kommt es bei schwächerer Reizwirkung nur zu schwacher Zirkulationsstörung in der Adventitia und zu schwächerer, kürzere Zeit bestehender Erweiterung der Arterie. Daß eine Kreislaufstörung auch hier bestanden hat, ist aus dem Ödem der Adventitia und der durch solches aufgelockerten Media und aus dem Auftreten von Fett in der Intima der Aorta zu erschließen; daß die Arterie auch vorübergehend erweitert gewesen ist, darf angenommen werden, da die Lungenarterie des oben erwähnten Falles (Tier 29) sie aufwies und bei der geringen Stärke des Reizes die Vorstellung berechtigt ist, daß die Erweiterung befristet und daher in den anderen Fällen bereits vorübergegangen war, oder daß sie infolge ihres geringen Grades vom Einfluß des Todes und des Fixationsmittels auf das nicht gelähmte Nervensystem überwunden wurde.

*Zusammenfassung:* Die Adrenalinversuche bestätigen und erweitern die Erfahrungen der vorherbesprochenen Versuchsreihen über die Erweiterung der Arterie als Ursache der Intimahyperplasie.

Medianekrose hindert auch hier das Auftreten einer Intimahyperplasie, jedoch muß die Medianekrose von nicht zu geringer Längenausdehnung in zirkulärer Richtung sein. Ist eine Intimahyperplasie beim Auftreten von Nekrose in der Media schon vorhanden, so bleibt sie trotz der Medianekrose erhalten. *Auch für die durch Adrenalin auftretende Intimahyperplasie ohne Medianekrose (Braunsche Intimahyperplasie) ist die Auffassung berechtigt, daß sie im erweiterten Zustande der Arterie auftritt, und daß Kreislaufstörungen bei ihrer Entstehung eine Rolle spielen.*

Wir können als *Ergebnis aller* in diesem Abschnitte angeführten Versuchsreihen folgende Sätze als gültig aufstellen:

1. *Intimahyperplasie tritt als Folge der Erweiterung einer Arterie auf. Es ist dabei ohne Belang, wodurch die Erweiterung entsteht.*
2. *Nekrose der Media hindert das Intimawachstum, wenn sie von beträchtlicher Ausdehnung ist.*
3. *Die Intimahyperplasie kann auch nach Aufhebung der Ernährung aus der adventitiellen Strombahn zustande kommen.*

Nachdem wir so die Bedingungen, unter denen eine Intimahyperplasie auftritt, sichergestellt haben, stellen wir die Frage, wie wir uns die Entstehung einer Intimawucherung als Folge von Arterienerweiterung vorzustellen haben.

Das Wachstum eines jeden Gewebes ist abhängig von einer vermehrten Zufuhr von Ernährungsmaterial.

Wie wir im 1. Teil unserer Arbeit nachgewiesen haben, erhält die

Arterienwand ihre Nahrungsflüssigkeit sowohl von der adventitiellen Strombahn als auch von dem Blutstrom im Lumen der Arterie her.

Gehen wir von den nicht durch Medianekrose komplizierten Fällen von Intimawucherung aus, wie wir sie als *Braunsche* Hyperplasie kennengelernt haben, so können wir aus dem Ödem der Adventitia und aus dem durch solches aufgelockerten Zustande der Media schließen, daß derselbe Reiz, der die Erweiterung bewirkt, auch zu einer Zirkulationsstörung in der adventitiellen Strombahn geführt hat, die wir uns als Stase von kurzer Dauer vorstellen.

Das Wachstum der Intima fällt dann in die Zeit, wo nach kurzem Bestehen die Stase in der Adventitia sich wieder löst und einem post-statischen Zustande, der zunächst mit Exsudation von Blutflüssigkeit einhergeht, Platz macht, in eine Zeit, wo andererseits infolge der Erweiterung der Arterie die Stomata der Intima, an die, wie wir gesehen haben, eine sie benetzende Wandplasmaschicht angrenzt, erweitert sind und einen vermehrten Eintritt von Blutplasma gestatten. Von dieser erhöhten Durchströmung von Flüssigkeit aus beiden Quellen ist das Wachstum der Intima, als Mehranlagerung durch vermehrte Zufuhr, abhängig; auch in den Fällen, in denen die Medialähmung und die Dauer der adventitiellen Stase beträchtlich genug gewesen waren, um eine Medianekrose geringen Umfanges hervorzubringen.

Was den Grad des Intimawachstums angeht, so wird das für die ersten Versuche ermittelte Verhältnis zwischen Stärke der Erweiterung und Stärke der Hyperplasie daraus verständlich, daß es sich, nach Ausschaltung der Adventitia, durch Umscheidung oder Verätzung um den besonderen Fall des Wachstums aus Mitteln nur des plasmatischen Wandstromes gehandelt hat; nur solange die Erweiterung bestehen bleibt, gelangt mehr Flüssigkeit, Quelle des Wachstums, in die Intima, während mit der Wiederherstellung der ursprünglichen Weite durch das Wachstumsprodukt die Mehrzufuhr abgebrochen wird. Weitere, länger ausgedehnte Untersuchungen, insbesondere an kleineren Arterien, müssen ermitteln, welche anderen Einflüsse unter anderen, natürlichen Umständen dazu beitragen, die ursprüngliche Weite wiederherzustellen, müssen aber auch des näheren ermitteln unter welchen Umständen jenes Verhältnis nicht gewahrt wird. Wir haben sie für die *Braunsche* Intimahyperplasie nicht feststellen können, und bekannte Erfahrungen aus der menschlichen Pathologie (von der „Endarteriitis“, besser Hyperplasia intimae obliterans) lehren, daß sie durchaus nicht immer gewahrt wird.

Von einer Bedingung ist, wie wir sahen, die Hyperplasie der Intima abhängig, nämlich von der Unversehrtheit mindestens des größten Teiles der Media; sahen wir doch regelmäßig bei ausgedehnter Medianekrose die Intimahyperplasie ausbleiben. Das paßt sehr gut zu unserer Vorstellung von der Ernährung der Arterien, die wir im 1. Teil unserer



Arbeit gewonnen haben. Wir konnten uns die Strömung der Flüssigkeit nicht so vorstellen, daß beide Ströme von beiden Quellen aufeinander zufließen und sich [wie *Aschoff*<sup>1)</sup> meint] an einer Stelle begegnen und stauchen, sondern es besteht eine gleichmäßige Durchsetzung der Wand mit sich stets erneuernder Flüssigkeit, die nach der Diffusion durch die Arterienwand zuletzt zweifellos nicht ins Lumen, sondern in die adventitiellen Venen und Lymphgefäße abfließt. In dem Falle nun, wo die Media infolge ausgedehnter Nekrose für diese Strömung ein Hindernis bildet, gelangt trotz der durch die Erweiterung der Arterie geschaffenen günstigen Bedingungen nicht so viel bewegte Flüssigkeit in die Intima, daß sie wachsen kann; die eindringende Flüssigkeit reicht nun lediglich zur Erhaltung der Intima hin.

Mit diesen neugewonnenen Kenntnissen über die Bedingungen, die zu einer Intimahyperplasie führen, überblicken wir nun noch einmal alle die Veränderungen, die wir durch unsere Tierversuche entstehen sahen — Medianekrose und Intimahyperplasie — gemeinsam und kommen zu folgenden Schlüssen:

*Medianekrose und Intimahyperplasie entstehen als Wirkung einer und derselben, aber verschieden starken Reizung auf die Gefäßnerven infolge einer durch die Reizung veränderter Strömung der Gewebsflüssigkeit in der Arterienwand.*

Schwache Reize führen zu schwacher vorübergehender Lähmung von Arterienabschnitten und zu vorübergehender mit Exsudation zellfreier Flüssigkeit verbundener Kreislaufstörung in der adventitiellen Blutstrombahn; beide Einflüsse bedingen eine vermehrte und verlangsamte Durchströmung der Arterienwand und damit Wachstum der (bindegewebigen) Intima.

Starke Reize führen zu starker, langanhaltender, vollständiger Lähmung von Arterienabschnitten und zu langanhaltender starker Zirkulationsstörung, Stase, in der adventitiellen Strombahn; beide Einflüsse heben für längere Zeit eine Durchströmung der Arterienwand auf und bedingen dadurch Nekrose der (im Vergleich zum Bindegewebe empfindlicheren) Mediamuskulatur.

Nicht die Art, sondern allein die Stärke des Reizes erzeugt die eine oder andere Form der Arterienveränderungen.

#### *Intimahyperplasie durch Fütterung (literarisch).*

Wir kommen nunmehr zur Besprechung einer Gruppe von experimentellen Arterienveränderungen, die in ihrer Struktur den bei der menschlichen Sklerose vorkommenden sehr ähnlich sind und deshalb weitgehendes Interesse erregt haben.

Es ist gelungen, durch *Fütterung* von Kaninchen mit animalischer

<sup>1)</sup> *L. Aschoff*, l. c. S. 466, 1.

Nahrung, vor allem mit Hühnereigelb [*Ignatowsky*<sup>1)</sup>] oder mit pulverisierter Leber [*Steinbiss*<sup>2)</sup>], oder mit Cholesterin [*Anitschkow*<sup>3)</sup>] Arterienveränderungen zu erzeugen, die bei bestimmter Versuchsanordnung hauptsächlich in Intimahyperplasie und -verfettung bestanden<sup>4)</sup>.

Wir haben zu prüfen, wie diese Arterienveränderungen sich zu unseren aus eigenen Versuchen abgeleiteten Grundsätzen verhalten.

Einen klaren Einblick in das Wesen und die Entstehung dieser Veränderungen gestatten uns die auf der von den russischen Autoren gelegten Grundlage angestellten Versuche von *Steinbiss*<sup>2)</sup> \*).

*Steinbiss* verfütterte pulverisierte Organe (Leber, Nebenniere, Thymus und Muskel) gemischt mit angefeuchteter Semmel und erzeugte dadurch Arterienveränderungen, die sich makroskopisch und mikroskopisch in keiner Weise von der durch Adrenalin erzeugten Medianekrose unterschieden. Sobald er aber, durch den großen Tierversuch bei der geschilderten Versuchsanordnung bewogen, täglich zu der Leber-Muskelnahrung auch nur ein Blatt Kohl oder eine Karotte von 10 bis 15 g hinzugab, erhielt er vom 9. Versuchsmonat ab in der Aorta durchaus abweichende Veränderungen, nämlich lokale Intimahyperplasie und Verfettung ohne Medianekrose.

Die — bei *Steinbiss*<sup>2)</sup> zu vermissende — Deutung dieser interessanten Versuchsergebnisse fällt uns nach unseren bisherigen Feststellungen nicht schwer. Die einseitige unphysiologische Fütterung mit Eiweißnahrung stellt für das Kaninchen einen schweren Eingriff dar. Das zeigen die starken Veränderungen, die *Steinbiss* als Nebenfunde in anderen Organen beschrieben hat, nämlich: Brüchigwerden der Knochen (mikrosk. durch Auslaugung der Kalksalze), Nekrose und Kalkablagerung in aller glatten Muskulatur und im Herzmuskel; parenchymatöse und interstitielle Veränderungen an der Leber; hier auch oft Nekrose in mächtiger Ausdehnung.

Diese somit den ganzen Körper des Kaninchens maximal schädigende Nahrung wirkte auf die Arterien als stärkster Reiz, wie wir das vom Adrenalin (in genügender Menge) kennengelernt haben, und erzeugte als solcher in der uns ebenfalls bekanntgewordenen Weise den höchsten Grad der Schädigung, nämlich Medianekrose.

<sup>1)</sup> *A. Ignatowsky*, Über die Wirkung des tierischen Eiweißes auf die Aorta. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **192**. 1909.

<sup>2)</sup> *Walter Steinbiss*, Über experimentelle alimentäre Atherosklerose. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **212**. 1913.

<sup>3)</sup> *N. Anitschkow*, Über die Veränderungen der Kaninchenaorta bei experimenteller Cholesterinsteatose. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **56**. 1913.

<sup>4)</sup> Literatur hierüber bei *Th. Thorel*, Ergebnisse Lubarsch-Ostertag. 14. Jahrg. II. Abteilg. 1910 und 18. Jahrg. I. Abteilg. 1915.

\*) *Anmerkung des Herausgebers*: Die auf meine Veranlassung vorgenommenen Versuche von *Steinbiss* sind ganz unabhängig von den Versuchen *Ignatowskys*, die uns unbekannt und damals überhaupt noch nicht veröffentlicht waren, im Anschluß an zufällige Beobachtungen vorgenommen worden, wie übrigens sowohl in *Steinbiss'* Arbeit (S. 153), wie in meiner „Über alimentäre Schlagaderverkalkung“ (Münch. med. Wochenschr. 1910) zu lesen ist. *Lubarsch*.

Sowie *Steinbiss* aber durch Zugabe geringer Mengen physiologischer Nahrung die toxische Wirkung des Eiweißfutters herabsetzte, blieben die stärksten Grade der Reizung auf die Arterien aus und infolge des geringeren Grades der Reizung trat in der oben besprochenen Weise nur die schwächere Wirkung, Intimahyperplasie, auf.

Nachdem *Anitschkow*<sup>1)</sup> erkannt hatte, daß bei der „diätetischen Form“ der Arterienveränderungen das in den Nahrungsmitteln enthaltene Cholesterin oder seine Verbindungen das Wirksame war, konnte er ohne die schweren Veränderungen, die alleinige Eiweißkost im Kaninchenkörper macht, durch Cholesterinfütterung Veränderungen (Intimahyperplasie mit Verfettung) erzeugen, die in ihrer Intensität den eingeführten Cholesterinmengen direkt proportional waren.

Daß es sich bei diesen Cholesterinversuchen wieder um eine Reizwirkung handelt, die schwächer wirkend in der oben besprochenen Weise Intimahyperplasie erzeugt, geht deutlich daraus hervor, daß in einem unter 8 tabellarisch angeführten Fällen neben dem Auftreten von Intimahyperplasie und Verfettung auch „Veränderungen des adrenalinischen Typus“, Medianekrose, konstatiert wurden. In diesem Falle hatte der durch Cholesterin gesetzte Reiz auf das Segment der Aorta stärkste Wirkung ausgeübt; ein sicherer Hinweis, daß es sich auch in diesen Versuchen lediglich um die Abstufung in der Wirkung des Reizes gehandelt hat, die wir nachgewiesen haben.

Wir versagen es uns, auf die zahlreichen Versuche der Autoren näher einzugehen, die durch verschiedene Modifikationen der Fütterung im wesentlichen die gleichen Arterienveränderungen erreicht haben, wie sie das Cholesterin hervorbringt.

Nur eine Gruppe von Experimenten interessiert uns an dieser Stelle noch besonders, das ist die Kombination von Cholesterin- und Adrenalin-gaben, wie sie *Anitschkow*<sup>2)</sup> verwandte.

Injizierte *Anitschkow* Adrenalin allein, so entstanden in der Aorta die bekannten typischen Bilder von Medianekrose und über diesen Bezirken Wucherung der Intima, die kein Fett enthielt. Auch wir haben, wie oben besprochen, in der gewucherten Intima, die wir, allerdings nur in einem Drittel der Fälle, über Nekrosebezirken der Media fanden, kein Fett nachweisen können. Gab *Anitschkow* zu gleicher Zeit Cholesterin in verhältnismäßig kleinen Mengen, so fand sich die gewucherte Intima mit anisotropem Fett durchsetzt; dieses Fett lag in den erweiterten Räumen zwischen den Zellen und fand sich erst in den späteren Stadien in den sonst unverändert aussehenden Zellen selbst.

Der Autor zieht aus diesen Experimenten den Schluß, daß das im Blut kreisende Fett infiltrativ in die Arterienwand gelange, und daß die durch das Adrenalin bedingte Blutdruckerhöhung die Fettinfiltration fördere.

<sup>1)</sup> *N. Anitschkow*, l. c. S. 548, 3.

<sup>2)</sup> *N. Anitschkow*, Über die Atherosklerose der Aorta bei Kaninchen und über deren Entstehungsbedingungen. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. 59. 1914.

Auf Grund unserer Anschauung über den Auf- und Abbau von Fett, die wir in einem Vorwort zum Kapitel der menschlichen Intimaverfettung näher begründen werden, fassen wir das Ergebnis der Versuche, abweichend, so auf, daß beim stärkeren Cholesteringehalt des Blutes (der beim Menschen niemals auch nur annähernd in einem Grade erreicht wird, wie in den Versuchen *Anitschkows*) es leichter und ausgiebiger zu einer Fettablagerung in solchen Bezirken kommt, wo eine Verlangsamung der Gewebsflüssigkeit besteht; aus dem von *Anitschkow* so häufig erwähnten Vorhandensein von plasmatischer Flüssigkeit in der gewucherten Intima geht deutlich hervor, daß sie bestanden hat. Nach allen unseren vorausgeschickten Experimenten und Erwägungen ist diese — oben erklärte — Verlangsamung das Primäre und Ursächliche; das auftretende Fett kann also nicht einfach mechanisch auf eine Infiltration durch den — übrigens jeweils nur kurze Zeit\*) — erhöhten Blutdruck zurückgeführt werden; wir brauchen das hier nicht noch einmal besonders zu begründen, nachdem wir es anlässlich unserer Adrenalinversuche ausführlich getan haben. In dem gleichen Sinne fassen wir die von *Anitschkow* in der gleichen Versuchsreihe festgestellte Ablagerung von Fett in der Intima und den inneren Mediaschichten an Orten auf, wo keine Intimahyperplasie entstanden war, nämlich so, daß auch hier eine geringe Verlangsamung der Gewebsflüssigkeit bestanden hat, hervorgerufen durch schwache Reizung, die Adrenalin- und Cholesteringaben auf das betreffende Arteriensegment ausgeübt haben. Beide Reize können das sowohl einzeln als kombiniert bewirken, sofern nur eine gewisse Reizungsstärke nicht überschritten wird. Haben wir doch allein durch Adrenalin in dem Intimabuckel von Aorten ohne Media nekrose Fett abgelagert gefunden.

So ordnen sich also auch die Cholesterinveränderungen, soweit sie in Intimahyperplasie bestehen, den aus unseren Versuchsreihen gewonnenen Erfahrungen über die Ursache der Intimahyperplasie unter, und es läßt sich in der gleichen Weise auch das Auftreten von Fett in der hyperplastischen Intima verständlich machen.

Nachdem wir im ersten Teil unserer Abhandlung die Bedeutung des Nervensystems für die Saftströmung in der Arterienwand und die Bedeutung dieser für die Gewebsveränderungen derselben erkannt hatten, lag es nahe, die Literatur über den Einfluß von Eingriffen an Nerven auf die Arterien heranzuziehen und zu versuchen, durch eigene Experimente die Kenntnisse auf diesem Gebiete zu bestätigen und — womöglich — zu erweitern.

---

\*) *Anmerkung des Herausgebers:* Vgl. dazu die Untersuchungen von Frl. Dr. *Schmidtman* aus meinem Institut, aus denen hervorgeht, daß die Blutdruckerhöhung 3 Monate andauern kann. (Chir. Arch. **237**, 15.) *Lubarsch*.

### 3. Abschnitt. Arterienveränderungen durch experimentelle Nervenreizung<sup>1)</sup>.

Experimente, durch *Reizung* von Nerven am Tiere Arterienveränderungen zu erzielen, sind zuerst von *Lewaschew*<sup>2)</sup> durchgeführt worden.

Er verfuhr dabei in der Weise, daß er mit Salzlösung oder Schwefelsäure getränkte Fäden durch den Ischiadicus des Hundes zog. Bei solcher Reizung, die Tage und Monate bestehen blieb, pflegten die Hunde das betreffende Bein anzuziehen und beim Laufen zu schonen. Klangen die Wirkungen dieser Reizung mit der Zeit ab, so wurde durch Ziehen an dem Faden der Reiz beliebig oft von neuem gesetzt.

Alle Tiere, die im Laufe des Versuches die Sensibilität ihres Beines verloren und Geschwüre bekamen, wurden als unbrauchbar von dem Versuch ausgeschaltet.

Die Tiere wurden bis zu 1½ oder mehr Jahren in dieser Weise behandelt. Nach jeder Reizung waren die Gefäße des Beines erweitert und pulsierten stark, das Bein fühlte sich heißer an; bei einigen Tieren trat auch das Umgekehrte ein; das Bein war kälter und seine Gefäße verengt.

Die mikroskopischen Untersuchungen zeigten in den Anfangsstadien am meisten die Adventitia verändert; es fanden sich neugebildete Gefäße und um diese herum Rundzellen. In späteren Stadien (beginnend nach 6—8 Monaten) war ein mehr oder weniger bedeutender Teil der Mediamuscularis durch fasriges Kollagenbindegewebe ersetzt, so daß oft die gesamte Media bis zur Intima hin rein in dieser Weise verändert war.

Die Arterie war dabei erweitert, wie aus den Abbildungen, in denen die *Elastica interna* nicht mehr stark geschlängelt, sondern fast gerade verläuft, und aus der Bemerkung *Lewaschews*, daß die sich immer an Gefäßdurchschnitten bildenden Falten an solchen Gefäßen nicht zu bemerken waren, hervorgeht. In solchen älteren Stadien des Versuches fand sich die Intima gewuchert.

Die beschriebenen Veränderungen traten nicht in allen Stadien und nicht bei allen Tieren gleichmäßig auf und stellten sich immer deutlich abschnittsweise (segmentär) ein.

Die Stärke der Veränderungen nahm stets mit wachsender Entfernung vom Herzen zu.

An Stelle der chronischen Reizung wurde von anderen Autoren Durchschneidung von Nerven ausgeführt; sie haben in bezug auf Intima-

<sup>1)</sup> Literatur s. bei *M. Lapinsky*, Zur Frage der Degeneration der Gefäße bei Läsion des N. sympathicus. Zeitschr. f. Nervenheilk. 16. 1906.

<sup>2)</sup> *S. Lewaschew*, Experimentelle Untersuchungen über die Bedeutung des Nervensystems bei Gefäßkrankheiten. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. 92. 1883.

hyperplasie so wechselnde Ergebnisse gezeitigt, daß sie bei der sehr häufig bei diesem Verfahren auftretenden Geschwürsbildung schließlich in dem ergebnislosen Meinungsaustausch darüber ausliefen, ob diese Intimaveränderungen auf Rechnung der bei der Geschwürsbildung auftretenden „Entzündung“ oder des Nervenreizes zu setzen seien.

Nervendurchschneidungen wurden am Ischiadicus und Hälssympathicus meistens des Kaninchens vorgenommen. Danach treten an den zu diesen Nerven in Beziehung stehenden Arterien Veränderungen zweierlei Art auf.

Eine muskuläre Mediahyperplasie ist von fast allen Untersuchern beobachtet worden. *Fraenkel*<sup>1)</sup> berichtet von einer Verdickung nach Ischiadicusdurchschneidung bis auf das Fünffache der Kontrollarterie des anderen Beines; *Czyhlarz* und *Helbing*<sup>2)</sup> fanden Mediaverdickung nach Ischiadicusresektion an Extremitäten mit Geschwüren; *Lapinsky*<sup>3)</sup> und *Jores*<sup>4)</sup> dasselbe an den Ohrarterien nach Halssympathicusdurchschneidung (*Jores* allerdings nur eine solche sehr schwachen Grades).

Ob diese Mediaverdickung durch die häufig nach der Nervendurchschneidung auftretende Geschwürsbildung oder als Wirkung der Durchschneidung selber aufzufassen sei, bleibt in der Literatur unentschieden [siehe dazu *Czyhlarz* und *Helbing*<sup>2)</sup>; *Fraenkel*<sup>5)</sup>, *Czyhlarz*<sup>6)</sup> und *Helbing*].

Weit unbeständiger als das Auftreten von Mediaverdickung ist die Intimahyperplasie nach Nervendurchschneidung.

Die Befunde *Fraenkels*<sup>5)</sup>, der schon 6 Wochen nach Ischiadicusdurchschneidung Spuren und nach  $\frac{1}{4}$  Jahr stärkere Intimahyperplasie beschrieb und abbildete, sind in den erwähnten Arbeiten von *Czyhlarz* und *Helbing*<sup>2, 6)</sup> scharf angegriffen worden, indem sie durch eine Tierversuchsreihe zeigten, daß nur dort Intimahyperplasie auftrat, wo gleichzeitig ein Geschwür vorhanden war.

*Lapinsky*<sup>3)</sup> nahm an 14 Tieren Durchschneidung oder Exstirpation des Halssympathicus des Kaninchens vor und untersuchte die zugehörigen Arterien nach 10—90 Tagen. Während die größeren Arterien in der Hälfte der Fälle eine deutliche Verdickung der Tunica muscularis und Membrana elastica zeigten, fanden sich in kleinsten Arterien starke

<sup>1)</sup> *Alexander Fraenkel*, Über neurotische Angiosklerose. Wien. klin. Wochenschrift 1896.

<sup>2)</sup> *E. R. Czyhlarz* und *Carl Helbing*, Experimentelle Untersuchungen über die Beziehungen von Nervenläsionen zu Gefäßveränderungen. Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. 8. 1897.

<sup>3)</sup> *M. Lapinsky*, l. c. S. 551, 1.

<sup>4)</sup> *L. Jores*, Über das Verhalten von Blutgefäßen im Gebiete durchschnittener vasomotorischer Nerven. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. 32. 1902.

<sup>5)</sup> *Alexander Fraenkel*, Bemerkungen zu <sup>2)</sup>. Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. 9. 1898.

<sup>6)</sup> *E. R. Czyhlarz* und *Carl Helbing*, Replik auf <sup>5)</sup>. Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. 9. 1898.

zellige Verdickung der Intima, die zu starker Verengung der Lichtung oder zu ihrem völligen Verschluß führten.

Die Media war in diesen Arterien verdünnt, atrophisch. Da die mikroskopische Untersuchung sich in allen Fällen auf den oberen Teil der A. carotis communis, die ganze Carotis interna und einen Teil der externa erstreckte, müssen sich diese so veränderten Ästchen in nicht allzu fernr Entfernung von der Operationsstelle befunden haben; sie können also Wirkung des Operationstraumas gewesen sein.

Jores<sup>1)</sup> hat bei der gleichen Versuchsanordnung bei 8 Kaninchen bei 9 monatiger Versuchsdauer in den Arterien der Ohrmuschel des Kaninchens keine Intimaverdickung feststellen können und faßt die von Lapinsky<sup>2)</sup> gefundenen Gefäßveränderungen zum Teil als Folge entzündlicher Vorgänge der Nachbarschaft, zum Teil als dadurch bedingt auf, daß bei der Operation kleine Gefäßästchen durchtrennt werden, in deren peripheren und zentralen Fortsetzungen sich dann eine Wucherung der Intima ausbildete wie in jeder unterbundenen oder durchschnittenen Arterie.

#### *Eigene Versuche.*

Zur Nachprüfung der besprochenen Befunde stellten wir eine Reihe eigener Versuche an Kaninchen an.

#### *Ischiadicusresektion.*

Wir exstirpierten ein 1 cm langes Stück des rechten Ischiadicus in der Mitte zwischen Sitz- und Hüftbein bei 7 Kaninchen im aseptischen Verfahren; eine Eiterung an der Stelle der Operation trat nicht auf. Sofort nach der Operation war das rechte Bein völlig gelähmt. Das Bein fühlte sich heißer an als das nicht operierte; man hatte den deutlichen Eindruck der Rötung, besonders der Unterschenkel. Diese erhöhte Temperatur war bei einigen Tieren noch nach mehreren Tagen wahrnehmbar, bei einigen schwand sie früher. Temperaturmessungen haben wir nicht vorgenommen.

Um Geschwürsbildung an dem Bein des Tieres möglichst zu vermeiden, setzten wir die Tiere einzeln in einen Stall mit Torfmull, der durch tägliche Erneuerung möglichst trocken gehalten wurde.

Trotz dieser Vorsichtsmaßregeln stellten sich bei 6 von den 7 Tieren größere oder kleinere Geschwüre ein. In der Regel begann der Prozeß mit Ausfallen der Haare an der Ferse, dann rötete sich die Haut dieser Stelle, und allmählich kam es zur Entstehung eines runden Geschwüres von etwa  $\frac{1}{2}$  bis 1 cm Durchmesser. Bei 2 Tieren kam es außerdem zu einem völligen Defekt der vorderen Zehenglieder; in diesen Fällen fanden sich frische blutende Wunden, aus denen die entblößten Zehenknochen herausragten, die rasch verschorften.

Ein Tier, das nach 4 Monaten getötet wurde, hat niemals Geschwüre besessen.

Die Tiere wurden nach 4, 5, 6 oder  $7\frac{1}{2}$  Monaten getötet.

Bei der Obduktion lagen die beiden Stümpfe des Ischiadicus weit auseinander. Bei mikroskopischer Untersuchung waren die Markscheiden der peripheren Strecke des Ischiadicus geschwunden.

<sup>1)</sup> L. Jores, l. c. S. 552, 4.

<sup>2)</sup> M. Lapinsky, l. c. S. 551, 1.

Die Muskulatur des ganzen Schenkels war stark vermindert; besonders fiel dies am Oberschenkel auf, wo sie bei längerer Dauer des Versuches fast papierdünn geworden war.

Die Geschwüre der Ferse erwiesen sich beim Einschnneiden als Hautdefekte: In der Tiefe keine Eiterung vorhanden; das Periost des Knochens unter dem Geschwür war intakt.

Die Arterien des operierten Beines waren schon makroskopisch kräftig verdickt, verliefen mehr oder weniger geschlängelt und fühlten sich derb an gegenüber den zarten Arterien des anderen nicht operierten Schenkels.

Die mikroskopische Untersuchung der Arterien des Oberschenkels, des Unterschenkels und des Fußes zeigten in *allen* Fällen, auch bei dem Kaninchen, das keine Geschwüre bekommen hatte, eine starke Verdickung der Arterie. Durch Messungen mit dem Zeiss'schen Meßokular, die regelmäßig vorgenommen wurden, stellten sich Verdickungen der Arterienwand bis auf das Dreifache im Vergleich zu der Kontrollarterie des anderen Beines heraus. Die Verdickung war hauptsächlich bewirkt durch eine mächtige Muscularishyperplasie der Media, und häufig, geringer, durch eine Erweiterung des Lumens. Die Intima war in allen Fällen einschichtig. Außer einer leichten Verdickung fanden sich an der Adventitia keine Veränderungen. Die gesamte Wand der Arterien war völlig frei von Rundzelleninfiltration oder sonstigen Erscheinungen, die man auf das verschorfte Ulcus hätte beziehen können.

Eine relativ stärkere Verdickung an den Fußarterien gegenüber der Oberschenkelarterie war nicht deutlich; einmal war sogar die Dickenzunahme der Femoralis im Verhältnis größer als die der Fußarterien.

Das Ergebnis dieser Befunde ist also dies, daß bei Exstirpation des N. ischiadicus bis zu  $7\frac{1}{2}$  Monaten eine Mediamuscularishyperplasie ohne Intimahyperplasie auftritt.

Diese Verdickung muß man auf die Wirkung der Durchschneidung des Nerven setzen. Die Entfernung der Femoralis von der Stelle des torpiden Ulcus ist allzu weit, als daß man die Hyperplasie auf Rechnung des Ulcus setzen könnte. Außerdem hat sich, wie erwähnt, eine gleiche Muscularishyperplasie bei einem Tiere, das nie Geschwürsbildung aufgewiesen hatte, gefunden.

#### *Resektion des Halssympathicus.*

In einer zweiten Reihe von 7 Kaninchen exstirpierten wir in der gleichen vorsichtigen Weise ein 1 cm langes Stück des Nervus sympathicus im Halse des Kaninchens, meist zusammen mit dem N. vagus an dieser Stelle, wenn dieser nicht abtrennbar war. In 2 Fällen wurde gleichzeitig oder nachträglich das Ganglion cervicale supremum exstirpiert, in 2 anderen Fällen gleichzeitig der N. auricularis magnus.

Nach der Operation stellte sich Rötung der Ohrmuschel ein, die sich heißer anfühlte als die der nicht operierten Seite. Diese Rötung hielt in einigen Fällen nur 2 Tage, in einem anderen Falle 2 Wochen an. Nach Schwinden der Röte konnte nach gleichmäßigem Reiben der Ohrmuscheln eine stärkere Rötung auf der operierten Seite noch nach längerer Zeit erzielt werden. Im Laufe der Monate verschwand auch dieses Symptom, und beide Ohrmuscheln unterschieden sich in nichts voneinander. Nach der Operation war auf wechselnde Zeitdauer eine Injektion der Conjunctiva des betreffenden Auges deutlich.



Eine Eiterung an der Operationswunde trat nicht ein.

Die Tiere wurden nach 1 Monat, 4, 5, 6 und 9 Monaten getötet.

Zur mikroskopischen Untersuchung kamen nur die Arterien der Ohrlöffel, da für diese die Folgen des operativen Eingriffes bei der großen Entfernung von seinem Orte nicht in Betracht kamen.

Es zeigte sich dabei, daß nur in 2 Fällen (nach 5 und 6 Monaten) eine Verdickung der Wand der Arterien des Ohrloffels der operierten Seite vorhanden war, die, mit Meßokular gemessen, bis zu  $\frac{1}{3}$  des anderen Ohres betrug. Diese Verdickung war durch eine muskuläre Hyperplasie der Media der Arterien bedingt. Eine Intimahyperplasie war niemals vorhanden.

(In einem Falle [5 Monate] fand sich eine geringe Intimahyperplasie in einer Vene des Ohrloffels.)

Die Unterschiede an den Ohrarterien gegenüber denen des Beines sind auffällig. Am Bein die mächtige, ganz regelmäßige Verdickung, am Ohr die geringere, nur seltene Verdickung der Media.

Die Erklärung hierfür in allgemeiner Form ist leicht zu finden: die Sympathicusdurchschneidung bringt leichte und kurzwährende Kreislaufstörung hervor, im Gegensatz zur starken und langwierigen, die die Ischiadicusdurchschneidung zur Folge hat. Worauf dieser Gegensatz beruht, gehört nicht mehr hierher.

#### *Reizung des N. ischiadicus.*

Da uns Hunde zu solchen Versuchen nicht zur Verfügung standen, mußten wir versuchen, eine chronische Reizung an Nerven des Kaninchens im Sinne *Lewaschew*<sup>1)</sup> vorzunehmen. Da ein Durchziehen eines säuregetränkten Fadens durch den zarten Ischiadicus des Kaninchens ein zu grober Eingriff ist, verfahren wir in folgender Weise.

Wir injizierten mit einer feinen Kanüle Senföl in den Ischiadicus des Kaninchens.

Wir gingen dabei nach Rasieren der Haut dicht hinter dem Trochanter major des Femur ein und erzielten damit nach jeder Injektion sofort ein kräftiges Anziehen des Oberschenkels an den Bauch und völlige Schonung des Beines beim Laufen.

Diese Injektionen erfordern eine gewisse Übung, die wir uns zunächst durch Injektionen mit Methylenblau an der Leiche des Kaninchens verschafften. Allmählich gelingt die Injektion in jedem Falle.

Von großer Wichtigkeit ist die Wahl des Mittels, da bei zu großer Dosis oder zu starker Konzentration sich sehr bald eine Lähmung einstellt, so daß sich dann die Wirkung in nichts von der der Durchschneidung des Ischiadicus unterscheidet.

Wir fanden nach vielen Mißerfolgen eine Konzentration von 0,5% Senföl in reinem Olivenöl als ein Mittel, das bei Injektion von 0,2 ccm bei jeder Gabe eine starke Reizung (durch Anziehen und Schonen des Beines kenntlich) und keine Lähmung bewirkte.

Dieser Reizungszustand hielt nach gelungener Injektion 3 Tage bis 1 Woche an; ganz allmählich klingen die Reizerscheinungen wieder ab, und dem Kaninchen ist dann keine Änderung in der Bewegung mehr anzusehen.

Noch vor völligem Abklingen der Wirkung wiederholten wir jedesmal die

<sup>1)</sup> S. *Lewaschew*, l. c. S. 551, 2.

Injektion, so daß es uns bisher gelang, bei 3 Kaninchen bis zu 4½ Monaten einen solchen Reizungszustand zu erhalten.

Unter diesen 3 Kaninchen war eines, das genau die Veränderungen in geringem Maße zeigte, wie sie *Lewaschew* beschreibt: starke Vermehrung faserreichen Kollagenbindegewebes und Schwund der Muskelfasern in der Media, Intimahyperplasie aus Kollagenfasern und mit Elastinfasern in den Fußarterien des betreffenden Beines.

Da *Lewaschew* erst vom 6. Monat ab diese Veränderungen gefunden und seine Versuche über fünf Vierteljahre ausgedehnt hat, haben wir mit unserem einzigen Versuche nur das Anfangsstadium des Prozesses erreicht und damit bestätigt, was *Lewaschew* in einwandfrei durchgeführten und sorgfältig verwerteten Versuchen ermittelt hat.

Es würde zu weit führen, die Wirkungsweise der verschiedenen erwähnten Eingriffe am peripherischen Nerven und an der Strombahn zu besprechen und miteinander zu vergleichen. Wir begnügen uns damit, bestätigt zu haben, daß allein durch Eingriffe am peripherischen Nervensystem an Arterien Muscularishyperplasie, Ersatz der Muscularis durch Kollagenbindegewebe und Hyperplasie der Intima vorwiegend an Kollagenfasern erzielt werden kann.

### III. Teil.

#### Anwendung auf Teile der menschlichen Arterienpathologie.

Bei der Untersuchung von Arterien mit Sklerose und sonstigen Befunden, die mit dieser in Zusammenhang gebracht werden, trifft man Gewebsveränderungen an, deren Verständnis allein aus der Untersuchung solcher Arterien nicht gewonnen werden kann. Es sind die Vermehrung der Kollagenfasern und der Zerfall vermehrten Kollagens, das Auftreten von Fett und Kalk, denen wir eine allgemeine Betrachtung widmen müssen, die uns zur Grundlage unserer späteren Erörterung dienen soll.

##### 1. Die Faserhyperplasie und die Faserverflüssigung im Bindegewebe.

Das Bindegewebe besteht außer aus seiner Grundsubstanz, von der wir zunächst absehen, aus Zellen und Fasern; beide Bestandteile können sich vermehren, wozu sich eine Wucherung der Capillaren gesellt. Dies ist z. B. im Granulationsgewebe der Fall; wir beschäftigen uns mit ihm nicht, da es in dem zu behandelnden Teil der Arterienpathologie in einigermaßen ausgesprochener Form keine Rolle spielt.

Neben die zellig-faserige und die rein zellige, z. B. in gewissen Sarkomen vorkommende mit stärkster Capillarneubildung verbundene Hyperplasie hat *Ricker*<sup>1)</sup> eine Hyperplasie der Bindegewebsfasern, und

<sup>1)</sup> G. Ricker, Beitrag zur Lehre von der Atrophie und Hyperplasie. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. 165. 1901.

zwar der kollagenen, als pathischen Vorgang gestellt; diese Faserhyperplasie werden wir als Teilvorgang der Arteriosklerose kennenlernen.

Der Nachweis, daß es eine reine Kollagenfaserhyperplasie gibt, welche ohne eine Vermehrung oder einen sonstigen mit der Faserentstehung in Zusammenhang zu bringenden Vorgang an den Zellen des Bindegewebes entsteht, ist von *Ricker*<sup>1)</sup> und von *Ricker* und *Ellenbeck*<sup>2)</sup> in ihrer Untersuchung über die Folgen der Durchschneidung des N. ischiadicus für die Muskulatur des Kaninchens erbracht worden. Sie fanden, daß im Muskel, während progressiv die Muskelfasern an Dicke abnehmen, vom 12.—15. Tage die vorhandenen Kollagenfasern an Dicke zunehmen, und daß gleichzeitig zwischen diesen verdickten Fasern zahlreiche außerordentlich feine, zunächst wie Gerinnungsfäden, etwa wie Fibrin, aussehende Fäserchen auftraten, um dann fortschreitend dicker zu werden. Diese Fasern traten auch an denjenigen Orten des Muskelbindegewebes auf, an denen sich bei sorgfältiger Untersuchung (besonders im künstlich aufgequollenen und danach entwässerten Muskel) normalerweise keine Bindegewebszellen finden; sie hatten eine engste Beziehung zu den Capillaren, die sie als immer dicker und dichter werdende Mäntel umgaben. Je mehr diese Kollagenfaservermehrung und -verdickung zunahm, um so auffälliger war der Gehalt des Bindegewebes an den stets langen und schmalen Bindegewebszellen herabgesetzt, an denen niemals ein Hinweis auf Wachstum und Vermehrung nachzuweisen war.

Es ist somit kein Zweifel, daß sich im Muskel nach der Neurotomie während des langsamen Schwundes der Muskelfasern der Prozeß der Kollagenfaserhyperplasie abspielt.

Der Muskel nach der Nervendurchschneidung ist zugleich geeignet die Ursache des Prozesses der Faserhyperplasie zu erschließen. Abhängig von der Durchschneidung der Gefäßnerven des Muskels entsteht in diesem eine chronische Kreislaufstörung, die (am lebenden Frosch) in außerordentlich sorgfältigen und ergebnisreichen Untersuchungen *Lapinsky*<sup>3)</sup> kennen gelehrt hat. Wenn sie auch unter den besonderen Untersuchungsbedingungen *Lapinskys* (Curarisierung, lange Fesselung) einen schwereren Grad besessen hat als er unter gewöhnlichen Umständen erreicht wird, so ist doch kein Zweifel, daß im Muskel nach der Neurotomie (nach kurzer Erweiterung und Beschleunigung) eine dauerhafte und gleichmäßige Verlangsamung der Blutströmung in erweiterter Bahn besteht, die anfangs und lange Zeit mit einem Ödem des Muskels und seines Bindegewebes einhergeht. Es handelt sich um einen (nicht

<sup>1)</sup> *G. Ricker*, l. c. S. 556, 1.

<sup>2)</sup> *G. Ricker* und *Ellenbeck*, Beiträge zur Kenntnis der Veränderung des Muskels nach Durchschneidung seines Nerven. *Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol.* 158. 1890. ? 1899

<sup>3)</sup> *M. Lapinsky*, Studien über die lokale Blutzirkulation im Bereiche gelähmter Nerven. *Arch. f. Anat. u. Physiol. Suppl.* 1899.

starken) peristatischen Zustand der Strombahnweite und Strömungsgeschwindigkeit, wie er von *Ricker* und *Regendanz*<sup>1)</sup> auf Grund ihrer mikroskopischen Untersuchungen der örtlichen Kreislaufstörungen beim Kaninchen erforscht worden ist. In diesem peristatischen Zustande, der durch einen bestimmten Reizungszustand des Strombahnnervensystems nach der Abtrennung von seinen Zentren unterhalten wird, ist die Ursache sowohl des Muskelfaserschwundes wie auch der Kollagenhyperplasie zu sehen; der Muskel wird dabei seiner normalen Beziehung zum Blute mit dem Wechsel zwischen funktioneller Hyperämie und Ruheischämie auf die Dauer beraubt und verliert dadurch seine in Verbrauch und Erneuerung bestehende Existenzbedingung. Man muß sich nun vorstellen, daß aus der vermehrt und verlangsamt durch das Muskelgewebe strömenden zellfreien Gewebsflüssigkeit Eiweißkörper ausfallen, die unter Umwandlung in Kollagen die vorhandenen Fasern verdicken und neue entstehen lassen. Es kann angenommen werden, daß die vorhandenen Bindegewebs- und Capillarzellen bei dieser Entstehung von Kollagenfasern aus dem flüssigen Exsudat mitwirken, und es würde eine befriedigende vorläufige Hypothese sein, eine von diesen Zellen ausgehende fermentative Wirkung zugrunde zu legen.

Über das Verhältnis der Zell- und Faserhyperplasie des Bindegewebes zur Faserhyperplasie haben Untersuchungen *Schradiecks*<sup>2)</sup> und *Rickers*<sup>3)</sup> Aufschluß gegeben. Es hat sich herausgestellt, daß nach Tenotomie (der Achillessehne des Kaninchens) in dem der Sehnenwunde benachbarten Teil des Muskels zellige und fasrige Hyperplasie, in größerer Entfernung von der Wunde Faserhyperplasie des Bindegewebes allein zustande kommt. Da sich in der gleichen Weise der Grad der peristatischen Hyperämie abstuft, ist der Schluß berechtigt, daß die Faserhyperplasie einem leichteren Grade des peristatischen Zustandes zugeordnet ist, als die Vermehrung der Zellen und Fasern im Bindegewebe. Der gleiche Schluß ergibt sich aus der Beobachtung *Fabians*<sup>4)</sup>, daß in der nachweislich eine Stauungsniere darstellenden und somit ebenfalls die peristatische Kreislaufstörung aufweisenden Hydronephrose zur Zeit des stärksten Grades dieser Kreislaufstörung, bis zum 20. Tage nach der Ureterunterbindung, Zell- und Faserhyperplasie, darauf nur noch Faserhyperplasie abläuft. Jedes Granulationsgewebe, das von seinem Höhestadium sich der Narbe zu entwickelt, ist uns ein Beispiel, daß Faserhyperplasie einem geringeren Grade derselben peristatischen Hyperämie entspricht, deren stärkerer

<sup>1)</sup> *G. Ricker* und *P. Regendanz*, l. c. S. 502, 4.

<sup>2)</sup> *Constant Schradieck*, Untersuchungen an Muskel und Sehne nach der Tenotomie. Inaug.-Dissert. Rostock 1900.

<sup>3)</sup> *G. Ricker*, Beiträge zur Lehre von der Atrophie und Hyperplasie. *Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol.* **165**. 1901.

<sup>4)</sup> *Erich Fabian*, Die Niere des Kaninchens nach der Unterbindung ihres Harnleiters. Stuttgart 1904. *Bibl. medica*, Abteilg. C, H. 18.

Grad der Vermehrung der Zellen und Fasern und der Capillarvermehrung zugeordnet ist. Unsere letzten Beispiele zeigen auch, daß mit der Zunahme der Faservermehrung die Capillaren und die Bindegewebszellen abnehmen; hat dies auch noch andere Ursachen, so ist doch kein Zweifel, daß in der immer dichter werdenden Masse der Fasern die Capillaren komprimiert werden und die Zellen deswegen untergehen, weil sie die im ungelösten Zustande befindliche, dichte und schwer durchgängige faserige bis homogene Kollagensubstanz von dem Blute und der Gewebsflüssigkeit trennt.

Wir übergangen die zahlreichen anderen Mitteilungen, in denen der Faserhyperplasie gedacht ist (als ein besonders anschauliches Beispiel sei aber noch die Faserhyperplasie im Läppchen der — im peristatischen Zustande befindlichen — Stauungsleber [*Schantz*<sup>1)</sup>] genannt) und fügen noch an, daß *Ricker*<sup>2)</sup> von bekannten Leichenbefunden folgende auf die Faserhyperplasie zurückführt, da ein Stadium der vorhergehenden Zellhyperplasie nicht bekannt ist:

Die Verdickung der Leberserosa in der Schnürfurche und andere Verdickungen seröser Häute, wie die Sehnenflecke des Epikards, die fibromartigen Verdickungen der Milzserosa;

die Mehrzahl der sogenannten Myokardschwielen (Sehnenflecke des Herzmuskels);

die Bindegewebsfaservermehrung der Arbeiterhand;

die Faserhyperplasie, die dem Ganglion und dem Hygrom vorausgeht;

schließlich spielt die Faserhyperplasie im Fibrom eine Rolle [*Fabian*<sup>3)</sup>].

Wir entnehmen dem Gesagten, daß abhängig von einem gewissen, nicht starken Grade peristatischer Hyperämie, wie sie als primär nachweisbar durch eine bestimmte Form der Reizung des Strombahnnervensystems entsteht und unterhalten wird, eine Kollagenfaserhyperplasie im Bindegewebe entsteht. Da sich der Verkehr zwischen dem Blute und dem Gewebe nicht direkt, sondern vermittelt der Gewebsflüssigkeit vollzieht, ist es diese ebenso wie das Blut vermehrte und verlangsamt bewegte Flüssigkeit, die häufig durch Ödem nachweisbar ist, in der die Fasern entstehen.

*Krompecher*<sup>4)</sup> hat nach Publikation eines Teiles der oben herangezogenen Abhandlungen den Begriff der *Ödemsklerose* aufgestellt, in dem Sklerose mit unserer

<sup>1)</sup> *Constantin Schantz*, Beitrag zur Kenntnis der Stauungsleber, insbesondere der Ungleichmäßigkeit ihres Baues. *Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol.* **188**. 1907.

<sup>2)</sup> *G. Ricker*, Entwurf einer Relationspathologie. Bei Fischer, Jena 1905.

<sup>3)</sup> *Erich Fabian*, Die Bindegewebshyperplasie im Fibrom und Fibroadenom der Mamma. *Arch. f. klin. Chirurg.* **65**. 1902. (Siehe hier auch Abbildung.)

<sup>4)</sup> *E. Krompecher*, Über Ödemsklerose namentlich auch bei Arteriosklerose. *Zentralbl. f. pathol. Anat.* **22**. 1911.

Faserhyperplasie zusammenfällt; da Ödem abhängig von dem angegebenen Typus der Kreislaufstörung entsteht, und zudem nicht immer so viel verlangsamt bewegte Flüssigkeit vorhanden ist, daß man makro- und mikroskopisch von Ödem sprechen könnte, ziehen wir den Ausdruck Faserhyperplasie vor und wenden den Ausdruck Ödemsklerose nicht an, wenn kein Ödem nachweisbar ist. *Krompecher* findet seine Ödemsklerose auch bei der Arteriosklerose und zieht, wie wir sehen werden, mit Recht den Schluß, daß die „nichtentzündliche Quellung“ des Bindegewebes der Vermehrung der Fasern und ihrer „hyalinen Degeneration“ in der Arterienwand *vorausgehe* und eine wesentliche Rolle bei der Entstehung der Sklerose spiele.

Wir haben bisher nur von Kollagenfaserhyperplasie gesprochen, auf Grund der Tatsache, daß ihr fertiges Produkt, insbesondere, wenn es beträchtlich ausgefallen ist, auf der Höhe seiner Entwicklung keine Elastinfasern enthält. Es erhebt sich aber weiter die Frage, ob die Elastinfasern des Ortes, an dem sich die Kollagenfaserhyperplasie entwickelt, unter Umständen nicht an der Faserhyperplasie teilnehmen.

*Fabian*<sup>1)</sup> hat in der Hydronephrose gefunden, daß hier (vom oben angegebenen Termin ab) eine Hyperplasie zwar der Kollagenfasern stattfindet, daß aber in dem vermehrten faserreichen Bindegewebe später auch feine Elastinfasern auftreten. Wenn wir hier von den Gefäßen absehen und das intertubuläre Bindegewebe berücksichtigen, so fanden sich 180 Tage nach der Ureterunterbindung zwischen den vermehrten und dicken Kollagenfasern auch Elastinfasern, ein Befund, der auch am 750. Tage in geringerem Grade erhoben wurde, zu einer Zeit, wo die sämtlichen neugebildeten Fasern in der dünnen Wand des mächtigen Sackes wieder abgenommen hatten. Es ist ferner allgemein bekannt, daß in der Narbe, die nach dem Stadium der zelligen und faserigen Hyperplasie durch Faserhyperplasie entsteht, zwischen den überwiegenden Kollagenfasern auch feine Elastinfasern auftreten. Bei der Faserhyperplasie, einem Vorgang, der im wesentlichen Kollagenfasern liefert, können somit auch wie Elastin sich färbende Fasern auftreten, und zwar ist dies, wie unser Hydronephrose- und Narbenbeispiel zeigt, dann der Fall, wenn die Faserhyperplasie wieder abnimmt. Es darf vermutet werden, daß, wenn ein kollagen- und elastinfaserhaltiges Bindegewebe in Abhängigkeit von einer besonders schwachen Form der angegebenen Kreislaufstörung nur in schwachem Grade an Fasern hyperplastisch wird, daß dann neben den vorwiegenden Kollagenfasern auch Elastinfasern auftreten; es würde darin eine mehr typische Form der Faserhyperplasie zu erblicken sein, wenn wir die reine Kollagenfaserhyperplasie in einem solchen Bindegewebe als atypisch bezeichnen.

Wir gehen nun zum *Zerfall* des in größerem Maßstabe durch Faserhyperplasie neugebildeten Gewebes über und betreten damit das Gebiet

<sup>1)</sup> *Erich Fabian*, l. c. S. 558, 4.

der von *E. Neumann*<sup>1)</sup> erforschten sogenannten *fibrinoiden Degeneration* der Kollagenfasern, in der *Ricker*<sup>2)</sup> eine Vorstufe der *Verflüssigungsnekrose* fasrig-hyperplastischen Bindegewebes erkannt hat.

Diese Verflüssigungsnekrose ergibt ein makroskopisch und mikroskopisch fibrinähnliches Produkt, dessen weitere Umsetzung eine dünne, klare, schleimfreie Flüssigkeit<sup>3)</sup> liefert. Von diesem Vorgange, der, wie aus der Literatur der fibrinoiden Degeneration hervorgeht, ein wesentlich größeres Gebiet umfaßt, als uns hier angeht, insbesondere auch im normalen Bindegewebe z. B. der serösen Häute auftreten kann, berücksichtigen wir nur das besonders prägnante Beispiel des durch diese Verflüssigungsnekrose entstehenden Hygroms, wie es am häufigsten als präpatellares vorkommt. Mechanische Reizung bewirkt in diesem Falle in einer langen ersten Stufe des Prozesses eine Kollagenfaserhyperplasie, wie wir sie oben besprochen haben; die immer wiederholte mechanische Reizung der Gefäßnerven des Ortes ruft immer wieder neue peristatische Hyperämie hervor, deren Folge die Vermehrung der Bindegewebsfasern, auch im dabei sein Fett verlierenden Fettgewebe vor der Patella, ist. Die zweite Periode des Prozesses ist dadurch charakterisiert, daß sich im Zentrum der so entstandenen Schwielen ein Zerfallsvorgang der häufig hyalinen Fasern einstellt, eben die fibrinoide Degeneration, mikroskopisch kenntlich an dem Verlust der normalen Färbbarkeit z. B. mit der *van Giesonschen* Lösung, die solche Fasern gelb (wie Fibrin) färbt; hieran schließt sich die Verflüssigung. Es resultiert so ein Sack, dessen Inhalt die Flüssigkeit, dessen Wandbelag die täuschend fibrinähnliche Auflagerung des noch nicht verflüssigten, aber der Verflüssigung entgegengehenden kernlos gewordenen Kollagens bildet, und dessen Wand aus dem äußerst zellarmen, capillarfrei gewordenen Kollagenfasergewirr besteht, das sich, nicht selten kleinste Fibrome einschließend, in die Umgebung verliert. Unzweifelhaft entsteht diese besondere Form der Nekrose des Kollagens auf Grund einer mit der Zunahme der Dichtigkeit des Kollagens zunehmenden Aufhebung der Blut- und Saftströmung; man darf sich einen autolytischen Vorgang etwa fermentativen Charakters vorstellen.

Des genaueren ist der hier skizzierte Ablauf des Prozesses für das Hygrom von *Langemak*<sup>4)</sup> geschildert worden. *Langemak* hebt auch hervor, daß es sich bei dem so entstehenden Hygrom um ein Seitenstück

<sup>1)</sup> *E. Neumann*, Fibrinoide Degeneration des Bindegewebes bei Entzündungen. *Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol.* **194**. 1896; **196**. 1896.

<sup>2)</sup> *G. Ricker*, Die Verflüssigung der Bindegewebsfasern, zugleich ein Beitrag zur Lehre von der fibrinoiden Degeneration. *Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol.* **163**. 1900.

<sup>3)</sup> *O. Langemak*, Nachtrag zu meiner Arbeit: „Die Entstehung der Hygrome“, *Arch. f. klin. Chirurg.* **70**. 1903.

<sup>4)</sup> *O. Langemak*, Die Entstehung der Hygrome. *Arch. f. klin. Chirurg.* **70**. 1903.

zu dem ebenfalls durch Colliquationsnekrose an Fasern vermehrten Bindegewebes sich bildenden, aber eine chemisch andersartige, nämlich eine gallertige Masse liefernden Ganglion handelt, dessen in diesem Sinne vor sich gehende Entwicklung *Ledderhose*<sup>1)</sup> und *Payr*<sup>2)</sup> nachgewiesen haben.

Wir haben somit erkannt, daß durch peristatische Hyperämie eines bestimmten Grades in der durch sie hervorgebrachten, verlangsamt fließenden Gewebsflüssigkeit faserig-hyperplastisches Bindegewebe entsteht, und daß es sich durch Erlöschen der Blut- und Saftströmung verflüssigt.

Hiervon werden wir für die Erklärung der Kollagenfaservermehrung bei der Arteriosklerose und des zur Atherombildung führenden Zerfalls von faserig-hyperplastischen Teilen der Arterienwand Gebrauch machen. —

Bisher ist die Grundsubstanz des Bindegewebes unberücksichtigt geblieben, in der wie die Zellen, so die Fasern desselben liegen und in der die Fasern entstehen. Wir beschränken uns darauf hervorzuheben, daß zur Zeit, da ihr von den verschiedensten Seiten Aufmerksamkeit geschenkt wird, von ihr noch wenig Gesichertes ausgesagt werden kann. *Hueck*<sup>3)</sup> ist nach dem Vorgange von *Otto Ranke*<sup>4)</sup> dafür eingetreten, daß sie, wie die Fasern, ein Umwandlungsprodukt der protoplasmatischen Grenzschicht des Syncytiums des Bindegewebes ist; neuerdings hat *Schultz*<sup>5)</sup>, ein Schüler von *Jores*, insbesondere für das Gefäßbindegewebe ausführlich den Gehalt der Grundsubstanz an einem Mucoid nachgewiesen, das von der Embryonalzeit an mit der Dickenzunahme der Gefäßwand bis ins hohe Alter sich vermehrt. Dieses Mucoid betrachtet er als in die übrige Grundsubstanz imbibiert. Die somit schleimhaltige Grundsubstanz ist für die Arterienpathologie wichtig, weil in ihr, wie wir sehen werden, Fett und Kalk auftreten.

## 2. Die Verfettung.

Wenden wir uns den Bedingungen zu, unter denen Fett im Gewebe auftritt oder verschwindet, so gehen wir vom Fettgewebe aus, das aus

<sup>1)</sup> *Ledderhose*, Die Ätiologie der karpalen Ganglien. Zeitschr. f. Chirurg. **37**. 1893.

<sup>2)</sup> *E. Payr*, Beiträge zum feineren Bau und der Entstehung der karpalen Ganglien. Zeitschr. f. Chirurg. **49**. 1898.

<sup>3)</sup> *W. Hueck*, Über das Mesenchym. Beiträge z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **66**. 1920.

<sup>4)</sup> *Otto Ranke*, Zur Theorie mesenchymaler Differenzierungs- und Imprägnationsvorgänge unter normalen und pathologischen Bedingungen (mit besonderer Berücksichtigung der Blutgefäßwand). Sitzungsberichte der Heidelberger Akademie der Wissenschaften, mathem.-naturwiss. Klasse, Abteilg. B., Jahrgang 1914. 2. Abteilg., Heidelberg 1914 (vgl. auch Jahrgang 1913, 3. Abteilg.).

<sup>5)</sup> *Arthur Schultz*, Über die Chromotropie des Gefäßbindegewebes in ihrer physiologischen und pathologischen Bedeutung, insbesondere ihre Beziehung zur Arteriosklerose. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **239**. 1922.



Bindegewebszellen besteht, die große Tropfen Fett enthalten, das aus den in der Gewebsflüssigkeit gelöst enthaltenen Fettkomponenten entstanden ist.

Solange sich das Fettgewebe als solches erhält, ist sein weitmaschiges Capillarnetz in Capillaren von mittlerer Weite ein wenig langsamer durchströmt als die Capillaren in einem gleichweiten Zustande des engeren Capillarnetzes, z. B. einer Drüse, die ins Fettgewebe eingebettet ist. Zu dieser von *Ricker*<sup>1)</sup> und seinen Mitarbeitern bei ihren Untersuchungen am Pankreas und Fettgewebe seiner (mesenterialen) Umgebung regelmäßig festgestellten Eigentümlichkeit haben sie weiter ermittelt, daß die starken Schwankungen der Weite und Geschwindigkeit der capillären Strombahn, die in einem Organ mit *lebhaftem* Stoffwechsel, einer Drüse, einem Muskel, häufig wiederkehren und deren in Erweiterung und Beschleunigung, Fluxion bestehende Phase, die funktionelle Hyperämie, die entgegengesetzte Phase der Ischämie durchschnittlich an Dauer übertrifft, im Fettgewebe nicht auftreten; es wird in der angegebenen Weise gleichmäßig durchströmt. Wir dürfen also, wenn wir unter Stoffwechsel die Beziehung zwischen Blut und Gewebe verstehen, sagen, daß das Fettgewebe der Ort eines schwachen Stoffwechsels ist, und dürfen schließen, daß sich das leicht zersetzliche Fett auf dieser Grundlage bildet und erhält.

Demgemäß hat sich denn auch ergeben, daß eine Steigerung der Durchströmung mit Blut Fettschwund im Fettgewebe herbeiführt. Von den zahlreichen Beispielen, die *Hagemeister*<sup>2)</sup> hierfür als Beweis anführt, erwähnen wir hier nur als jedem geläufig den Fettschwund im Fettgewebe, der bei seiner Umwandlung in wucherndes Granulationsgewebe stattfindet; die Fettzellen werden in diesem mit starker Capillarneubildung einhergehenden Vorgange in Bindegewebszellen, Spindelzellen umgewandelt, die sich vermehren. Auch wenn man Fettgewebe in die Bauchhöhle implantiert und es dadurch dem Einfluß der sich neubildenden, lebhaft durchströmten Capillaren des in der Umgebung entstehenden Granulationsgewebes aussetzt, verschwindet das Fett aus ihm. Tritt also im Fettgewebe Hyperämie in der Form auf, daß sich die Beziehung zum Blute erhöht, wird also der Stoffwechsel in ihm lebhaft, so verschwindet das Fett; es wird in diesem Stoffwechsel in Lösung übergeführt und zerstört.

In der Arterienwand und ihrer Intima haben wir es mit Gewebe zu tun, das von Haus aus fettfrei ist. Um zu verstehen, unter welchen Bedingungen in ihm Fett auftritt und sich hält, müssen wir uns nach

<sup>1)</sup> *G. Ricker*, l. c. S. 502, 4.

<sup>2)</sup> *F. Hagemeister*, Beiträge zur Kenntnis des Fettschwundes und der Fettbildung in ihrer Abhängigkeit von Zirkulationsstörungen. *Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol.* **172**. 1903 und **178**. 1904.

diesen Vorbemerkungen mit den Umständen beschäftigen, unter denen Fett in Orten auftritt, deren Stoffwechsel leichter zu beurteilen ist, als in einem Gewebe, das keine Capillaren besitzt. Wir gelangen damit in das Gebiet des Pathologischen und halten uns an vorwiegend experimentell gewonnene Erfahrungen.

Ein Organ mit lebhaftem Stoffwechsel, das darum, wie wir uns nach dem Gesagten vorstellen dürfen, fettfrei ist, ist der Skelettmuskel. Setzt man in ihm den Stoffwechsel, dieser Begriff immer verstanden als Beziehung zwischen Blut und Gewebe, durch Nervendurchschneidung herab, so wird der Muskel leicht ödematös und in den Muskelfasern sowohl wie den Bindegewebszellen des Muskels tritt Fett auf. Das Ödem zeigt uns eine leichte Kreislaufstörung an, die im Vergleich zum funktionierenden Muskel, mit seiner sich unaufhörlich wiederholenden, den Blutgehalt auf das Mehrfache steigernden und mit Beschleunigung einhergehenden funktionellen Hyperämie, eine minder intensive Beziehung zwischen Blut und Gewebe darstellt, auf Grund deren das Fett aus der in langsamer Bewegung befindlichen vermehrten Flüssigkeit, wie sie aus dem Blut bei jener Kreislaufstörung austritt und Ödem bewirkt, in den Muskelfasern und Bindegewebszellen gebildet wird und bestehen bleibt. In dem gleichen Sinne ist das Auftreten von Fett im normal fettfreien Herzmuskel bei Herzschwäche (von genügender Dauer) aufzufassen: dieser ist fettfrei, weil bei seiner normalen Tätigkeit eine lebhaft Beziehung zwischen Blut und Muskelfasern besteht, die bei verminderter Tätigkeit abnimmt, so daß die in der Gewebsflüssigkeit enthaltenen, aus dem Blute stammenden Fettkomponenten in den Muskelfasern entstehen und erhalten bleiben.

Schreiten wir zu stärkeren Kreislaufstörungen fort, so finden wir solche verwirklicht in dem Grenzgebiet von Sequestern, z. B. der Niere. Hier entsteht Fett, und zwar im inneren Teil des Grenzgebietes des Sequesters, wo die Strömung langsam (unter Leukocytenvermehrung in der Strombahn) auf die Dauer erlischt, und in dem äußeren, wo die in den peristatischen Zustand starken, mit Diapedesisblutung einhergehenden, Grades versetzte Strömung zur Nekrose nur der (empfindlichsten) Hauptstücke der Nierenrinde führt [*Langemak*<sup>1)</sup>, *Wellmann*<sup>2)</sup>]. *Hagemeister*<sup>3)</sup> hat alle die zahlreichen Beispiele aus der pathologischen Anatomie des Menschen zusammengestellt, wo sich das bewährt; wir erwähnen nur die Absceßmembran in ihrer innersten Schicht, den Grund jedes beliebigen Ge-

<sup>1)</sup> *Oskar Langemak*, Untersuchungen über den anatomischen Niereninfarkt, Bibliotheca medica, Abt. C, H. 15.

<sup>2)</sup> *Carl Wellmann*, Experimentelle Untersuchungen über die Fettsynthese in stark veränderten, insbesondere in kernlos gewordenen Zellen. Inaug.-Diss., Rostock 1907.

<sup>3)</sup> *F. Hagemeister*, l. c. S. 563, 2.

schwürs, wieder nur in einer schmalen Zone, die bei der Vertiefung des Geschwürs nekrotisch wird, die an verkästes, tuberkulöses Gewebe angrenzende Gewebsschicht, diejenigen Teile einer zellreichen Geschwulst, die an das nekrotische Zentrum unmittelbar anstoßen usw. In allen diesen Fällen handelt es sich darum, daß die Zirkulation erlischt, und daß dieses Erlöschen sich ringsum vorbereitet; in der Gegend, in der die Zirkulation in erweiterter Bahn bereits verlangsamt ist, stellt sich das Fett in den Zellen auf die angegebene Weise und aus der angegebenen Ursache ein. Die experimentelle Vergiftung (mit Arsen, Jodoform, Phosphor) hat die Untersucher *Elbe*<sup>1)</sup>, *Tischner*<sup>2)</sup> gelehrt, daß, wenn der Grad so gewählt wurde, daß schließlich Nekrose von Parenchymzellen eintrat, dieser eine Verfettung in der Leber und Niere vorausging; auch für diese Fälle ließ sich nachweisen, daß es sich um mit Exsudation von Flüssigkeit einhergehende Zirkulationsstörung handelte, deren dem Erlöschen der Blutströmung vorausgehender Grad das Fett entstehen ließ.

Des genaueren handelt es sich in allen diesen Fällen, die leicht zu vermehren wären, um das, was wir an früheren Stellen dieser Abhandlung mit *Ricker* als peristatischen Zustand bezeichnet haben, um eine Verlangsamung der Blutströmung in erweiterter Bahn, die sich zur Stase steigern kann. Als mit Verlangsamung der Blutströmung verbunden, erfüllt diese Art der Beziehung des Blutes zum Gewebe die oben abgeleitete Bedingung der Entstehung des Fettes in normal fettfreiem Protoplasma, da sie bei einer gewissen Stärke mit vermehrtem Austritt von zellfreier Blutflüssigkeit verbunden ist, die die Fettkomponenten enthält; ihre Vereinigung im Zellplasma durch Synthese führt zu sichtbaren, zunehmenden Mengen des Fettes, das sich erhält, weil es infolge der Herabsetzung des Stoffwechsels, wie sie die herabgesetzte Intensität der Beziehung zwischen Blut und Gewebe mit sich bringt, vor der Zersetzung geschützt ist. In vielen der herangezogenen Beispiele, und in anderen hier unerwähnt gelassenen, haben die genannten Autoren den Nachweis des Ödems erbracht, das als nachweisbare Flüssigkeitsansammlung im Gewebe eine häufige Bedingung der Fettsynthese, indessen keine unerläßliche ist, da die aus dem verlangsamten Blute austretende, verlangsamt sich durch das Gewebe bewegende Flüssigkeit nicht immer so reichlich ist, daß sie sich im Gewebe sichtbar anhäuft.

Wenn somit in den mit einer Blutbahn versehenen Geweben und

<sup>1)</sup> *R. Elbe*, Histologische Untersuchungen über die Veränderungen, besonders den vermehrten Fettgehalt der Organe bei der Jodoform- und Arsenintoxikation des Kaninchens. Dissert., Rostock 1899.

<sup>2)</sup> *R. Tischner*, Vergleichende Untersuchungen zur Pathologie der Leber. Nach Experimenten am Kaninchen: Unterbindung der Arteria hepatica, des Ductus choledochus und Phosphorintoxikation. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **175**. 1904.

Organen die Verlangsamung des Blutstromes und die mit ihr Hand in Hand gehende Verlangsamung der Gewebsflüssigkeit, die sich bis zum Ödem steigern kann, die Ursache des Auftretens, Zunehmens und Bestehenbleibens des Fettes im Zellplasma ist, das unter den entgegengesetzten Bedingungen fehlt oder verschwindet, so hat *Rabe*<sup>1)</sup> dasselbe für ein capillarfrees Gewebe, den Knorpel (Ohrknorpel des Kaninchens) dargetan; hierauf hinzuweisen empfiehlt sich deswegen, weil wir es in der Intima der Aorta und dem inneren Teil ihrer Media mit einem capillarfreen Gewebe zu tun haben, dessen nächste Strombahn, die der Vasa vasis, der des Perichondrium entspricht.

Sind dies die Grundzüge der Auffassung von der Entstehung des Fettes, die wir auf das Auftreten des Fettes in der normal fettfreien Arterienwand zur Erklärung heranziehen werden, so bleibt zur Ergänzung nachzutragen, daß sich *Hester*<sup>2)</sup> in zahlreichen Tierversuchen um den Nachweis bemüht hat, daß die Fettkomponenten in der Tat gelöst in der Gewebsflüssigkeit enthalten sind, mit dieser in das Zellplasma eintreten und in diesem durch Synthese zu Fett vereinigt werden. *Hester* hat auch gezeigt, daß erhöhter Gehalt der Gewebsflüssigkeit an Fettkomponenten bei der Fettsynthese, sofern ihre angegebene allgemeingültige Stoffwechselbedingung erfüllt ist, die Menge des auftretenden Fettes steigert.

Sehr bemerkenswerterweise erfolgt in der Grundsubstanz des Arterienbindegewebes, wie wir sehen werden, die Fettbildung unzweifelhaft aus gelösten Vorkörpern, in Tropfenform, mithin ebenso wie im Protoplasma z. B. der Intimazellen oder der Mediamuskelfasern, so, als ob es sich bei der (schleimhaltigen) Grundsubstanz um ein Protoplasma mit der Fähigkeit zur Fettsynthese handele. Da dem Mucoid die Fähigkeit nicht zugeschrieben werden kann, scheint uns die Tatsache der Entstehung von Fetttropfen in der Grundsubstanz für ihren Gehalt an protoplasmatischer oder protoplasmaähnlicher Substanz zu sprechen; näher sich dazu zu äußern, verbietet der Stand der Kenntnisse.

Wir haben schließlich noch zu bemerken, daß wir keine Befunde weder auf anderen Gebieten der Pathologie noch in dem der Pathologie der Arterien kennen, die dazu berechtigen würden, die Entstehung von Fett in Bindegewebsfasern, Kollagen- oder Elastinfasern, anzunehmen, und daß, was wir von „Fett“ als Fettsäureglycerinester auseinander gesetzt haben, auch für Cholesterinfettsäureester gilt; das so häufige, gemeinschaftliche Vorkommen der sich chemisch nahestehenden Stoffe, wie man es z. B. auch in der Intima der Arterien feststellt, erlaubt dieses

<sup>1)</sup> *Fritz Rabe*, Experimentelle Untersuchungen über den Gehalt des Knorpels an Fett und Glykogen. Beiträge z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **48**. 1910.

<sup>2)</sup> *C. Hester*, Fettsplaltung und Fettaufbau im Gewebe. Inaug.-Dissert., Rostock 1901.

Verfahren. Wir werden im folgenden der Kürze halber nur von Fett und Verfettung sprechen, ohne die chemische Seite zu berühren.

### 3. Die Verkalkung.

Kürzer können wir uns mit der Verkalkung befassen.

Es besteht allgemeine Übereinstimmung darin, daß die für uns allein in Betracht kommende Form der Verkalkung Folge lokaler Ernährungsstörung ist, durch „Dystrophie“ entsteht. Demgemäß bildet sich Kalk da, wo der Stoffwechsel gering ist, z. B. an Orten, wo sich faserreiche dichte Kollagensubstanz, ein im ungelösten Zustande befindliches Albuminoid, befindet; ferner da, wo an Orten früher lebhaften Stoffwechsels die Dystrophie zur Nekrose, oder dicht an solche herangeführt hat. Der aus dem Blute und der Gewebsflüssigkeit stammende Kalk wird in solchen Geweben ausgefällt und entweder durch physikalische Kräfte (Adsorption) oder auf chemischen Wege (z. B. bei der Entstehung von fettsaurem Kalk in vorher verfettetem Gewebe) an die organische Masse gebunden. Es ist also ein starker Grad von Dystrophie, der der Verkalkung zugrunde liegt: an die Stelle der lebhaften Beziehung zwischen Blut und Gewebe, wie sie die Gewebsflüssigkeit vermittelt, ist eine schwache, von verlangsamter Gewebsflüssigkeit unterhaltene getreten.

Während zellreiches Gewebe, z. B. das von Geschwülsten, selten verkalkt und zwar deswegen, weil es nach der Nekrose in der Regel zu rasch aufgelöst, verflüssigt wird, sind es die widerstandsfähigen Grundsubstanzen, in denen Verkalkung am häufigsten auftritt; unter ihnen besonders häufig vermehrte faserreiche Kollagensubstanz, da, wo sie nicht von Capillaren durchzogen ist, z. B. bei der Entstehung von Knochenbälkchen, oder da, wo sie durchströmte Capillaren verloren hat, auf pathologischem Gebiet, z. B. in einem sequestrierten Fibrom. Die kalkhaltige Gewebsflüssigkeit stammt aus dem benachbarten mit Blut und Gewebsflüssigkeit durchströmten Teile; vermag ihre Strömung das Gewebe in verlangsamter Bewegung genügend lange zu durchdringen, so verkalkt es gleichmäßig; sonst nur soweit die Bewegung der kalkhaltigen Flüssigkeit reicht. Es ist kein Zweifel, daß die Beschaffenheit des Kollagens an sich, zumal vermehrten und dichten Kollagens, dazu genügt, bei Verlangsamung der Strömung der Gewebsflüssigkeit die Adsorption oder Bindung herbeizuführen; Nekroseveränderungen, wie wir sie als fibrinoide Umwandlung kennengelernt haben, sind dazu nicht nötig. —

Ein Rückblick auf das über Hyperplasie und Nekrose des Kollagens, über Verfettung und Verkalkung Gesagte ergibt, daß wir in diesen Vorgängen die Wirkung geänderter Saftströmung erblicken, die von dem

Verhalten der Blutflüssigkeit, der sie entstammt, bestimmt wird, nämlich der aus den Capillaren stammenden, mögen sie auch in einer gewissen Entfernung liegen, dazu, im Falle der Arterien, aus der Flüssigkeit des in ihnen strömenden Blutes. Vermehrte Durchströmung des Gewebes mit Flüssigkeit in verlangsamter Bewegung ist es, die zunächst Fett entstehen läßt, die bei längerer Dauer des Zustandes die Kollagenfasern vermehrt, die in diesen und in dem der Nekrose entgegengehenden oder in zerfallenem sonstigen Gewebe Verkalkung hervorbringt. Auf Grund dieser gemeinsamen Entstehungsbedingung wird es verständlich, daß Fett und Kalk häufig zusammen vorkommen und häufig an Orte vermehrten faserreichen Bindegewebes gebunden sind; wird es auch verständlich, daß, wenn das Aufhören der Beziehung zwischen Blut und Gewebe Nekrose hervorgebracht hat und das Nekrotische sich verflüssigt, die Zerfallsprodukte des Gewebes Fett und Kalk, frei geworden und frei bleibend, enthalten. —

Die im gesamten bisherigen Verlaufe unserer Abhandlung mitgeteilten und begründeten Anschauungen wenden wir im folgenden zur Erklärung von Arterienveränderungen beim Menschen, insbesondere der sklerotischen, an.

#### 1. Abschnitt: Die Verfettung der Arterienwand, besonders der Intima.

Unter einfacher Verfettung verstehen wir diejenige, besonders jüngerer Menschen, die nicht mit arteriosklerotischen Veränderungen im üblichen Sinne vergesellschaftet ist, insbesondere, was die Intima angeht, nicht in den Beeten (Plaques) der Intima besteht, wie sie bei der Sklerose auftreten.

Der *makroskopische* Teil des Befundes ist nur an der Intima zu erheben und besteht in den bekannten „fettgelben“ Flecken, die teils länglich, dann in der Regel längsgestellt sind, teils rundlich, nach wenigen (2—3) Millimetern messen und bei größerer Menge des Fettes für das unbewaffnete Auge eben merklich vorspringen; es ist der Fettgehalt dieser Stellen in der durch ihren Gehalt an Elastinfasern schwach gelblichen Intima, der ihnen ein leicht verstärktes Gelb, das, wie an sonstigen Orten, wo Fett im Gewebe liegt, matt ist, verleiht und der auch zu dem geringen Vorspringen, der Vergrößerung, die Fettanhäufung auch in anderen Geweben und Organen mit sich bringt, beiträgt.

Wir haben diese Flecke bei Säuglingen nicht, im ersten Lebensjahrzehnt nur selten, im zweiten Jahrzehnt ausnahmslos angetroffen. Ihre Zahl, die namentlich im jungen Alter sehr gering sein kann, so daß man sie suchen muß, ist im zweiten, dritten und vierten Lebensjahrzehnt meist beträchtlicher, wobei sie sich über größere Teile, z. B. der Aorta, verstreuen; es kommen aber auch zwischen dem 20. und 40. Jahre Arteriensysteme vor, in denen die gelben Flecke ganz vereinzelt sind.

Ihr bevorzugter Sitz ist die Intima der Aorta. Hier finden sie sich nach unseren Erfahrungen im aufsteigenden Teile in einem schmalen Saum dicht über den Sinus Valsalvae quergestellt; weiter aufwärts, vornehmlich in dem der Art. pulmonalis benachbarten Teil der Wand meist längsgestellt; im Brustteil der Aorta, vornehmlich an der Hinterwand, meist zwischen den Abgängen der Intercostalarterien in der Längsachse der Aorta, ohne aber diese Abgangsstellen jemals im Kreise zu umgeben; im Lendentheil, ebenfalls in der Längsrichtung verlaufend, ohne Bevorzugung eines Wandteiles. Neben diesen bevorzugten Sitzen finden sich die gleichen Flecke seltener auch in den anderen Arterien, in den Carotiden, meist im Anfangsteil hinter der Teilungsstelle, längsgestellt, in den Iliacae, meist der seitlichen Wand angehörend; häufig auch in den Anfangsteilen der Herzkranzarterien, seltener auch in den Arterien der Extremitäten und des Bauches.

Der *mikroskopische* Befund solcher Flecke ist folgender: In allen Fällen ist die Intima im Bereiche der Flecke verdickt. Diese Verdickung beruht einerseits, wie bereits erwähnt, auf der Anhäufung von Fett und andererseits auf einer Auflockerung des Gewebes, so daß seine Zellen und Fasern auseinandergedrängt erscheinen. Eine Vermehrung von Zellen ist nicht nachzuweisen, eine solche von Fasern als höchstens sehr gering.

Wenn das Fett, wie in den fettreichsten Flecken, vom Endothel einschließlich bis zur Mediagrenze reicht, sind es die tiefsten Schichten der Intima, in denen es am reichlichsten ist; es kommt aber auch nicht selten vor einerseits, daß das Fett sich nur in den tiefsten Teilen der Intima, andererseits, daß es in geringer Menge nur in den oberflächlichen Schichten vertreten ist. Bei Betrachtung der abgezogenen Intima von der Fläche oder von Flachschnitten ergibt sich, daß das Fett in Tropfenform die sternförmigen Intimazellen mehr oder minder stark anfüllt, und daß es in der Grundsubstanz liegt, insbesondere da, wo sie an die Elastinfasern stößt; es ist nicht möglich zu sagen, daß das Fett erst in den Zellen und dann in der Grundsubstanz oder in umgekehrter Reihenfolge auftritt. Die von Fetttröpfchen umlagerten Elastinfasern weisen keine Abweichung von der Norm gegenüber Farbstoffen auf; ebensowenig fällt an der Färbbarkeit der Kerne etwas auf, während sich der Zelleib schwach färbt, als wäre er in der vermehrten Flüssigkeit gequollen.

Hatten wir schon im vorhergehenden das Gebiet der makroskopisch gut sichtbaren Fettflecken überschritten, als wir erwähnten, daß sich das Fett, wenn es gering an Menge ist, auf die innersten Schichten der Intima beschränken kann, wo es infolge seiner geringen Menge nicht immer mit dem unbewaffneten Auge zu erkennen ist, so lehrt die Untersuchung der Aorta nach Sudanfärbung für die makroskopische und mikrosko-

pische Besichtigung, daß das Fett, sofern es sich nicht auf eine geringe Anzahl makroskopischer Flecken beschränkt, in größerer Ausbreitung in der Intima vorhanden ist, als die Fettflecken angeben. Es werden dann zahlreichere, insbesondere mikroskopische Fettflecken sichtbar, in den oberflächlichen Schichten und tiefer reichend. Es zeigt sich dann aber auch, daß, wo in der Intima das Fett reichlich ist, die anstoßenden Lamellen der Media verfettet sind, wenn auch schwächer, und daß Fett häufig auch in der Mitte der Media vorhanden ist. Auch im Bereich der verfetteten Teile der Media ist das Gewebe aufgelockert, ohne sonst verändert zu sein. Was die Lage des Fettes angeht, so gilt dasselbe, was darüber von der Intima gesagt ist, nur daß an Stelle der Intimazellen die Muskelfasern treten.

*Ribbert*<sup>1)</sup> und besonders *Faber*<sup>2)</sup> haben gezeigt, daß auch sonst, unabhängig von der Verfettung der Intima und ihrem Grade, die Verfettung der Media nichts weniger als selten ist. *Faber* teilt mit, daß, wenn schon im Wachstumsalter Verfettung der Media von Arterien ziemlich häufig vorkommt, sie zwischen dem 20. und 40. Jahre sehr häufig ist, insbesondere in der Aorta und den sonstigen Arterien des Rumpfes, seltener in den Arterien der Extremitäten; hier ist auch noch die Pulmonalarterie besonders bei Mitralstenose zu nennen. Wir können dieses aus unserer Erfahrung bestätigen. Doch muß es dabei bleiben, daß die Verfettung in der Intima makro- und mikroskopisch zusammen gerechnet häufiger und stärker ist; dagegen ist sie in der Media ausgehnter und beschränkt sich nicht auf kleine Flecken.

Wir fügen noch hinzu, daß die Adventitia bei der reinen Verfettung unverändert aussieht.

Es ist nun unsere Aufgabe, die Entstehung dieser Verfettung in der Arterienwand zu erklären.

Wir gehen davon aus, daß mikroskopisch da, wo Verfettung besteht, das Gewebe und die Grundsubstanz durch Flüssigkeit aufgelockert ist und gequollen aussieht; was die Grundsubstanz angeht, so stellen wir uns im besonderen einen Quellungszustand ihres Mucoids vor. Hierüber besteht Übereinstimmung bei allen Autoren. Da sich diese charakteristische Durchsetzung mit Flüssigkeit dauernd findet, sowohl im leichten als im starken Grade der Verfettung, nehmen wir in Anwendung unserer oben dargelegten Grundsätze über das Entstehen, Zunehmen und Erhaltenbleiben des Fettes an, daß sich eine vermehrte, die Fettkomponenten enthaltende Flüssigkeit da verlangsamt bewegt, wo sich das Fett bildet; eine ruhende Flüssigkeit würde nicht genug Fettkom-

<sup>1)</sup> *Hugo Ribbert*, Die Arteriosklerose. Dtsch. med. Wochenschr. 1918.

<sup>2)</sup> *Arne Faber*, Die Arteriosklerose. Jena 1912.



ponenten mit sich führen, um sichtbare Grade von Fett, geschweige denn Fett in beträchtlicher Menge entstehen zu lassen.

Es kann sich also für uns nur darum handeln, die Quelle dieser Flüssigkeit und die Ursache ihrer im Vergleich zur Norm langsameren Bewegung zu ermitteln.

Wir haben gesehen, daß die Arterienwand von einer einheitlichen, aus zwei Quellen stammenden Flüssigkeit durchströmt wird. Diese Quellen sind das Plasma des in der Arterie, und das Plasma des in ihrer adventitiellen Strombahn strömenden Blutes, das, durch das Endothel der Arterien und die Wand der adventitiellen Capillaren hindurchgetreten, gemischt den Gewebssaft der Arterienwand bildet. Wir werden gut tun, zunächst die beiden Quellen getrennt zu berücksichtigen.

Was zunächst ein vermehrtes Eintreten von Flüssigkeit aus dem Wandstrom angeht, so erfolgt es, wie wir gesehen haben, bei einer Zunahme der Weite der Arterie, sofern sie nicht zu stark ausfällt. Auf diese Herkunft der auflockernden, die Fettkomponenten enthaltenden Flüssigkeit könnte die Bevorzugung der Intima und das Gebundensein insbesondere kleiner Fettmengen an die innerste Schicht derselben, mit Einschluß ihres Endothels, hinweisen; daß sich das Fett bei stärkerem Grade der Verfettung nahe der Media besonders reichlich bildet und hält, würde sich in dieser Betrachtungsweise mit einer wenn auch nur vorübergehenden und nicht vollständigen Hemmung des Flüssigkeitsstromes an der *Elastica interna* erklären lassen, nach deren Überwindung auch die anstoßenden Teile der Media verfetten.

Wir haben weiter erwähnt, daß sich auch in der übrigen Media Fett bildet, in der Aorta z. B. in den mittleren Schichten derselben, die den aus der Adventitia gespeisten Capillaren eng benachbart sind, oder gar noch im Bereich derselben. Wäre hier die Strömung des Blutes und der Gewebsflüssigkeit normal, so würde sich bei dem dadurch bedingten lebhaften Charakter des Stoffwechsels das Fett nicht bilden und erhalten. Die normale Strömung würde auch in der Lage sein, die leicht vermehrte aus dem Lumen stammende Flüssigkeit in der Adventitia aufzunehmen und so ihre Ansammlung zu verhindern, die doch da, wo Fett vorhanden ist, besteht. Demgemäß müssen wir den Schluß ziehen, daß in der adventitiellen Strombahn eine gewisse Herabsetzung der Strömungsstärke besteht, die mit einer leichten Vermehrung der Menge austretender Flüssigkeit und einer leichten Verlangsamung derselben einhergeht. Diese Eigenschaften sind nach den experimentellen Erfahrungen nur bei Erweiterung der Strombahn und Verlangsamung des Blutstromes vorhanden. Sie sind der adventitiellen Blutbahn und ihrem Inhalte zuzuschreiben und zugleich geeignet, die Resorption der Flüssigkeit aus der ganzen Arterienwand zu verlangsamen, die sich somit auch in der Intima verlangsamt bewegt.

Wir sind somit zu dem Schlusse gekommen, daß die einheitliche, von zwei Seiten her gespeiste Gewebsflüssigkeit in der vermehrten Menge und in ihrer verlangsamten Bewegung das Fett entstehen läßt und erhält. Die Bevorzugung der Intima erklärt sich nur daraus, daß hier, am Orte der größten Entfernung von der resorbierenden Strombahn, die Verlangsamung am stärksten ausfallen muß, wobei die *Elastica interna* bei dieser Strömungsrichtung der Intima ein gewisses Hindernis darstellen dürfte, das vermittels Stauwirkung die Fettmenge vermehrt. Da die *Adventitia* keine abgeschlossene Haut darstellt, sondern in die als unverändert vorzustellende Nachbarschaft übergeht, ist es diese, die die Resorption der auch in die *Adventitia* vermehrt eintretenden Flüssigkeit mitbesorgt und eine Verfettung der *Adventitia* verhindert.

Wir haben nun noch nachdrücklich zu betonen, daß die Verlangsamung und die ihr zugrunde liegende (unmeßbare) Erweiterung der Arterie und der *Capillaren* ihrer *Adventitia* als sehr schwach vorzustellen ist, etwa so, wie man sie anzunehmen hat, wenn physiologischerweise Fett entsteht, z. B. in der Leber; gegenüber dem Physiologischen besteht freilich der wichtige Unterschied, daß es sich um Verlangsamung auf die Dauer handelt, vergleichbar der in der Fettleber bestehenden. Wegen der Schwäche der Störung der Saftströmung ist es berechtigt, in Betracht zu ziehen, daß sie einem lebhaften Verhalten der Strömung und des Stoffwechsels Platz machen kann, womit nach unserer früher begründeten Vorstellung die Flüssigkeitsanhäufung und das Fett verschwinden würden; wir werden darauf, ob die bisher besprochene Verfettung verschwinden kann, später zurückkommen.

Wir haben nur noch zu bemerken, daß sich die mit der Zeit hinzugesellende leichte Faserwucherung in den verfetteten Teilen als leichte „Ödemsklerose“ erklärt.

Wenn wir auch den leichten, nahe der Grenze des Physiologischen liegenden Zustand der Erweiterung und der durch — Arteriolenenge unterhaltenen — Verlangsamung des Blutstromes in den adventitiellen *Capillaren* und Venen als peristatischen Zustand bezeichnen dürfen und da, wie an früherer Stelle ausführlich begründet, sowohl die adventitielle Strombahn als die Arterie, der sie zugehört, unter der Herrschaft des Nervensystems stehen, an dem die Reize angreifen, so können wir das Ergebnis unserer Ausführungen in dem Satze zusammenfassen:

*Die Verfettung der Arterienwand, insbesondere ihrer Intima entsteht durch leichte Vermehrung und Verlangsamung der Gewebsflüssigkeit in der Arterienwand infolge sehr leichter Erweiterung der Arterie und eines sehr leichten peristatischen Zustandes der Strombahn der Arterienwand, die ein sehr schwacher Reizungszustand des Nervensystems hervorruft und unterhält.*

Es bleibt nun noch übrig, ein Wort über die Natur der Reizung des Nervensystems und somit über die erste *Ursache der Verfettung* zu sagen.

Aus den von uns angelegten umfangreichen Tabellen und aus den nicht tabellarisch verwerteten sorgfältigen Beobachtungen im Anschluß an rund 2000 Sektionen in 2 Jahren, geht mit Bestimmtheit hervor, daß die Art der Krankheit, an der die Person gelitten hat und gestorben ist, nicht geeignet ist, im Zusammenhang mit der Verfettung überhaupt oder mit einem besonders starken Grad derselben gebracht zu werden; und dasselbe gilt von früher vorausgegangenen Krankheiten, soweit über solche die Krankenblätter Auskunft geben. Bei dieser Sachlage und bei der Tatsache, daß junge, kräftige Menschen, die, ohne daß Krankheit vorausgegangen wäre, durch Selbsttötung oder Unfall plötzlich gestorben sind, die Verfettung aufweisen können — was sich im Kriege bestätigt hat — halten wir es für überflüssig, unsere Beobachtungen mitzuteilen. Wir kennen auch aus der Literatur keine überzeugenden Mitteilungen, aus denen ein Zusammenhang zwischen Krankheit und Arterienverfettung hervorgeht. Daher beschränken wir uns darauf, hervorzuheben, daß wir die behauptete Verursachung durch Infektionskrankheiten, durch erhöhten Blutdruck und, im Sinne einer Begünstigung und Verstärkung, durch Lipämie für nicht nachgewiesen halten; gegen das Zutreffende der ersten Beziehung spricht die relativ geringe Ausbreitung der Verfettung im Kindesalter mit seinen häufigen Infektionskrankheiten; gegen erhöhten Blutdruck als *alleinige* Ursache die Seltenheit desselben etwa im 3. Lebensdezennium, wo die Verfettung eine beträchtliche Rolle spielt; gegen den Einfluß der Nephritis, die in ihrer häufigsten Form im präsklerotischen Alter mit Blutdruckerhöhung und nicht selten mit Lipämie einhergeht, unsere Erfahrung, daß wir in solchen Fällen stärkere Grade von Verfettung nicht angetroffen haben; keine Mitteilung auf unserem Gebiete hat den Nachweis der Entstehung mittlerer und besonders starker Grade der Verfettung durch Blutdrucksteigerung oder durch Lipämie (etwa bei Diabetes mellitus im präsklerotischen Alter) erbracht.

Somit bleibt nur übrig, in den Reizwirkungen des Lebens, im weiten Rahmen des normalen und des zuweilen von Krankheiten gestörten, die Ursache der Verfettung zu sehen. An einer späteren Stelle, in dem der Sklerose gewidmeten Abschnitte, werden wir auf die kausalen Beziehungen der Verfettung zurückkommen und dabei die erst dann mögliche Erklärung der Lokalisation in der Aorta geben.

In demselben Kapitel wird auch nachträglich begründet werden, daß wir berechtigt waren, die Weite der Aorta, einer Arterie vom elastischen Typus, von dem Reizungszustande ihres Nervensystems abhängig zu machen und damit die Erklärungsweise festzuhalten, die nach unserer ausführlichen Begründung gegenüber den muskelreicheren Arterien geboten ist.

## 2. Abschnitt: Die Verkalkung in der Media muskulöser Arterien.

Als wir uns soeben mit dem Auftreten von Fett in der Aortenwand beschäftigten, haben wir die häufige Verfettung auch der Media zu erwähnen gehabt; am Eingang unserer Darstellung der Verkalkung in der Media von Arterien ist zu bemerken, daß in derselben Schicht der Aorta Kalk an Fett gebunden in der Grundsubstanz und in Muskelfasern vorkommt.

*Ribbert*<sup>1)</sup> und *Faber*<sup>2)</sup> haben gezeigt, daß dieser Kalk nach dem 10. Lebensjahre nichts Seltenes ist, was wir bestätigen können und so auffassen, wie von der Verfettung angegeben, als deren Fortsetzung diese Verkalkung zu gelten hat, da es sich um fettsauren Kalk handelt. Nicht diese gering bleibende, nur mikroskopisch festzustellende Verkalkung der Aortenmedia ist es, die wir hier zu besprechen haben, sondern der zu wesentlich stärkeren Graden des Kalkgehaltes fortschreitende Prozeß in Arterien des muskulären Typus, denjenigen, wir wollen sie kurz „muskulöse Arterien“ nennen, die mehr Muskelfasern und weniger Bindegewebsfasern in ihrer Media besitzen, als die Aorta und die anderen Arterien vom sogenannten elastischen Typus, der genauer „vorwiegend bindegewebiger Typus“ heißen müßte, da auch die Kollagenfasern in Betracht kommen.

Während wir bei der Verfettung mit der im Vordergrund stehenden Intima beginnen konnten, betrachten wir hier die, was den Kalk angeht, allein beteiligte Media zuerst, um dann das Verhalten der Intima und Adventitia zu berücksichtigen. Wir schildern die Veränderungen, wie sie sich vor dem Sklerosealter entwickeln, in einer Zeit, in der sie, wie wir sehen werden, zu dem stärksten Grade fortschreiten können.

Eine Arterie mit nur sehr geringem Kalkgehalt ist zum Ausgang geeignet, weil sie in den nicht kalkhaltigen Teilen uns den Zustand des Gewebes vor Augen führt, in dem die Kalkaufnahme bei dem zweifellos progressiven Prozeß stattfindet.

Es ergibt sich, daß in einer solchen Media bei bestehender Erweiterung der Arterie die Kollagenfasern verdickt und vermehrt sind, ebenfalls fleckig oder diffus auf größere Strecke; an den spärlichen und feinen Elastinfasern einer solchen Media, z. B. der Femoralarterie, die leicht vermehrt sein können, und an den Muskelfasern fällt zunächst keine Veränderung auf; das vermehrte Zwischengewebe ist aufgelockert. Bei stärkerer Entwicklung der Kollagenfasern, mit der eine zunehmende Erweiterung der Arterie einhergeht, sind in dem noch immer lockeren Zwischengewebe die Elastinfasern vermindert, die Muskelfasern verschmälert; die Kollagenfasern zusammen mit der Auflockerung verdicken nach ihrer weiteren Vermehrung trotz der Erweiterung, trotz der bestehenden Verminderung der Muskulatur eine solche Arterienwand.

<sup>1)</sup> *Hugo Ribbert*, l. c. S. 570, 1.

<sup>2)</sup> *Arno Faber*, l. c. S. 570, 2.

In dem an Kollagenfasern vermehrten, aufgelockerten, gequollen aussehenden und sich schwächer färbenden Kollagenfasergewebe mit seinen äußerst spärlichen Zellen findet man den Kalk zunächst in Form von Körnchen; er liegt teils in Kollagenfasern, teils in der Grundsubstanz insbesondere da, wo sie die Elastinfasern umgibt. Bei einem solchen geringen Grade der Kalkablagerung sehen die — infolge der Erweiterung — gestreckten Elastinfasern nach *Weigert* gefärbt sonst unverändert aus, desgleichen die schmalen kalkfreien Muskelfasern. Ist die Verkalkung stärker und stark, so liegt der nicht mehr körnige, sondern schollige Kalk in dicht gedrängten, schließlich verschmolzenen Schollen in der stärker vermehrten, mehr oder minder homogen gewordenen Kollagensubstanz, die nun ebenfalls verkalkte Elastinfasern einschließt. Die Muskelfasern sind durch zunehmende Hypoplasie geschwunden; von ihrer Verkalkung, etwa nach Nekrose, haben wir uns nicht überzeugen können. Die Verkalkung in dem stärker als da, wo sie (zunächst und lange) ausbleibt, veränderten Gewebe entwickelt sich nicht gleichmäßig; zunächst die mittleren Teile der Media bevorzugend, dann sich auf die beiden anderen Zonen ausdehnend, wechseln annähernd regelmäßig querverlaufende Spangen in der angegebenen Weise stark verkalkten Gewebes mit Bändern kalkfreien, aber die übrigen Gewebsveränderungen in verschiedenem Grade aufweisenden Gewebes ab. Die Kalkspangen sind in der Regel durch schräg oder längs verlaufende Brücken verkalkten Gewebes verbunden.

Die kalkhaltigen Teile springen zunächst nach außen vor, so daß man bei der Betrachtung von innen jene vertieft liegen sieht; erst bei den stärksten Graden des Kalkgehaltes, der dem kalkhaltigen Gewebe eine erhöhte Widerstandsfähigkeit gegen den Blutdruck verleiht, werden die dazwischengelegenen nicht verkalkten Teile nach außen ausgebuchtet. Schließlich können größere, zusammenhängende Strecken annähernd gleichmäßig verkalkt sein.

Von der Intima ist nur zu sagen, daß sie sich in reinen Fällen nicht vermehrt und keinen auffallenden Fettgehalt aufweist.

Die Adventitia ist in stärker kalkhaltigen Arterien verbreitert, an Kollagenfasern vermehrt; ihre Arterien sehen dickwandig aus. Ob sich die Capillaren vermehren, müßte an Injektionspräparaten untersucht werden, was bisher unterblieben ist; in die Media eingewachsene Capillaren gehören nicht zum Befunde.

Mit unserer kurzen Zusammenfassung haben wir nach unseren Erfahrungen im wesentlichen nur wiedergegeben, was in einer grundlegenden Abhandlung *Mönckeberg*<sup>1)</sup> ermittelt, was später

<sup>1)</sup> *J. G. Mönckeberg*, Über die reine Mediaverkalkung der Extremitätenarterien. *Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol.* **171**. 1903. — Derselbe, Über Arterienverkalkung. *Münch. med. Wochenschr.* 1920.

Hübschmann<sup>1)</sup> u. a. bestätigt und in einigem ergänzt hat. Unsere Aufgabe ist es, die *Entstehung der Verkalkung* zu erklären, deren Niederschlag in Gestalt von histologischen Veränderungen wir soeben beschrieben haben.

Da die Kalkablagerung, wie jede Verkalkung im Körper, etwas Sekundäres ist, handelt es sich darum, den ihr vorausgehenden Vorgang der Kollagenfaservermehrung und der Muskelfaserabnahme mit Hilfe der früher gewonnenen Anschauung über die Ernährung und Ernährungsstörungen der Arterien verständlich zu machen.

Er spielt sich ohne Zweifel in einer sich zunehmend erweiternden Arterie ab, und zwar lehren die Beobachtungen, daß zunächst Muskelfasern und das noch leicht vermehrte Kollagenfasergewebe nebeneinander bestehen, zusammen mit den ebenfalls noch vorhandenen Elastinfasern. Alle diese Elemente zeigen keine Anzeichen pathologischer Veränderungen, abgesehen von der Auflockerung und von Quellungsanzeichen. Daraus ist zu schließen, daß die Erweiterung nicht auf einem Abnehmen der Muskelfasern beruht; es kann sich somit nur, bei dem muskulösen Charakter der in Betracht kommenden Arterien, um eine funktionelle Störung, Parese der innervierten Muskulatur, handeln.

Wir fragen nun weiter, ob auf dieser Grundlage die histologischen Veränderungen erklärt werden können.

Hier ist wieder, wie bei der Erläuterung des Verfettens der Arterienwand, daran anzuknüpfen, daß da, wo das Bindegewebe in der Media zunimmt, ein Ödem in derselben besteht, dem die Ansammlung einer sich verlangsamt bewegendes Flüssigkeit zugrunde liegt. Bei dem engen Zusammenhange, der unter physiologischen und pathologischen Bedingungen zwischen der Innervation und den Innervationsstörungen der Muskelfasern und der Blutstrombahn der Muskulatur vorhanden ist — wir haben oben als Beleg auf die Ergebnisse *Lapinskys*<sup>2)</sup> bei seinen Untersuchungen über das Verhalten der Strombahn nach Neurotomie hingewiesen — ist es erlaubt zu schließen, daß mit der Herabsetzung der Erregung der Constrictoren der Mediamuscularis eine solche der Constrictoren der adventitiellen Strombahn verbunden ist; hiervon hängt, wenn wir auch hier vom Verhalten der Dilatoren an beiden Orten absehen, eine Erweiterung der adventitiell-capillären Strombahn ab, in der der Blutstrom (durch Verengerung der Arteriolen) sich verlangsamt, und in der er vermehrte verlangsamt strömende Flüssigkeit austreten und durch die Arterienwand, sie auflockernd, hindurchtreten läßt. Da, wie wir gesehen haben, mit der Erweiterung der Arterie auch die aus dem Wandstrom eintretende Flüssigkeit zunimmt und die Resorption in der Adventitia durch den in ihr herrschenden peristatischen

<sup>1)</sup> *Paul Hübschmann*, Beiträge zur pathologischen Anatomie der Arterienverkalkung. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **39**. 1906.

<sup>2)</sup> *M. Lapinsky*, l. c. S. 551, 1.

Zustand herabgesetzt ist, ist auf diese Weise die verlangsamte Bewegung vermehrter Flüssigkeit in der Arterienwand verständlich gemacht, die die Auflockerung derselben bewirkt und unterhält.

Aus unseren Ausführungen über die Kollagenfaserhyperplasie ist hervorgegangen, daß da, wo in einem Gewebe auf die Dauer der mit vermehrtem Austritt von Blutflüssigkeit einhergehende peristatische Zustand besteht, sich die Kollagenfasern vermehren, und daß die veränderte Beziehung der Muskelfasern zum Blute, wie sie die aus den Capillaren (und im Falle der Arterien die aus dem Plasma des in ihr strömenden Blutes) stammende Flüssigkeit in ihrer abnormen Menge und Bewegung vermittelt, die Muskelfasern zum Abnehmen und, nach Anhäufung von reichlichem dichten, undurchlässigen Kollagen, zum Schwunde bringt. Es gelingt somit in den Grundzügen zu erklären, daß infolge einer — nerval bedingten — dauerhaft zunehmenden Schwäche, die schließlich zu einer Lähmung der Arterie führt, sich der Vorgang der Kollagenfaserhyperplasie und des Muskelschwundes einstellt; und es bedeutet nur eine Anwendung des von der Kalkablagerung in allgemeiner Form Bemerkten, daß sich in dem vermehrten Kollagen von einer gewissen Zeit ab Kalksalze niederschlagen und vermehren.

Wir haben oben bemerkt, daß in einer derartig zunehmend verkalkenden Arterie eine stärkere Verfettung der *Intima* ausbleibt; sie ist höchstens so stark entwickelt, wie dies auch bei Fehlen der beschriebenen Mediaveränderungen beobachtet wird. Nachdem wir in der Aorta die Verfettung der *Intima* auf die in ihr stattfindende, aus der Auflockerung zu erschießende Vermehrung und Verlangsamung der Flüssigkeit zurückgeführt und in dem gleichen Verhalten derselben die Ursache der uns jetzt beschäftigenden Vorgänge in der *Media* kleinerer Arterien erkannt haben, überrascht es, daß bei dieser eine Verfettung in der *Intima* keine Rolle spielt und, wie die Präparate lehren, die einer solchen zugrunde liegenden Auflockerung des Gewebes in der *Intima* ausbleibt.

Wir glauben dies daraus zu verstehen, daß die *Intima* der Femoralis und erst recht der kleineren Arterien, in denen die Mediaverkalkung der uns jetzt beschäftigenden Art zustande kommt, ganz wesentlich dünner und schwächer ist als die der Aorta; da bei jeder Erweiterung eines Gefäßes die innerste Wandschicht am stärksten gedehnt wird, darf angenommen werden, daß die schwache und dünne *Intima* von dem Blutdruck zusammengedrückt wird, so daß dadurch eine stärkere Ansammlung von Flüssigkeit in ihr verhindert wird. Diese Vorstellung ist um so mehr berechtigt, als es sich bei der Verkalkung in der *Media* muskulöser Arterien um eine sehr viel stärkere, beträchtlicher zunehmende Erweiterung handelt, als bei der Intimaverfettung der Aorta, die sich nicht sichtbar erweitert, deren Erweiterung nur erschlossen werden kann.

Dieselbe Erklärung wenden wir für den Umstand an, daß die Arterien, in denen der mit Verkalkung einhergehende Mediaprozeß auftritt, von stärkerer Intimahyperplasie frei bleiben; nur an den Orten, wo die Verkalkung ausbleibt, wo der Prozeß also schwächer bleibt, kommt in der Regel, zumal bei älteren Personen, eine leichte Intimahyperplasie zustande. Auch die Intimahyperplasie setzt, wie wir bei der Beschäftigung mit der Arteriosklerose (im engeren Sinne) zeigen werden, ein dauerhaftes Sichansammeln von vermehrter und verlangsamter Flüssigkeit voraus, das in der Aortenintima nachweislich entsteht, aber in der schwächeren Intima der Femoralis und kleineren verkalkenden Arterien nicht zustandekommt.

Auch die Frage *nach der Beziehung zwischen Verkalkung und Verfettung*, ob nämlich der Verkalkung eine Verfettung der Media, insbesondere ihrer Muskelfasern, vorausgeht, bedarf der Beantwortung, da die früher begründete Ursache der Verfettung, die Verlangsamung vermehrter Gewebsflüssigkeit, wie wir gesehen haben, in der Media verwirklicht ist.

Mönckeberg<sup>1)</sup>, der sich am meisten mit dem Prozeß der Mediaverkalkung beschäftigt hat, erklärt mit voller Bestimmtheit, daß im Anfange, genau lokalisiert wie die spätere Verkalkung, Verfettung besonders der Muskelfasern auftritt, gleichzeitig mit der Zunahme des Kollagenzweischengewebes; er hat freilich den Widerspruch von Hübschmann<sup>2)</sup> gefunden.

Es scheint uns unmöglich zu sein, den Nachweis zu führen, daß regelmäßig der Verkalkung Verfettung vorausgeht. Wir können Mönckeberg nur so weit zustimmen, daß es in der Tat eine Verfettung der muskulösen Arterien gibt, die in allen übrigen Punkten des Befundes mit dem, wie er in der Verkalkung besteht, übereinstimmen. Als die Regel müssen wir es nach unseren umfangreichen Erfahrungen ansehen, daß der Verkalkung der Media mindestens keine stärkere Verfettung vorausgeht; es fehlt denn auch fettsaurer Kalk im Gegensatz zu der früher erwähnten Verkalkung in der Media der Aorta. Dagegen halten wir es für nicht ausgeschlossen, vielmehr wahrscheinlich, daß anfangs ein leichter Fettgehalt der Muskelfasern besteht, der mit zunehmender Abnahme derselben wieder schwindet; etwa so, wie sich in den früher herangezogenen Untersuchungen über die Folgen der Nervendurchschneidung für den Skelettmuskel ergeben hat, daß nach einer langen Periode schwachen Fettgehaltes der Muskelfasern in dem auch hier durch Kollagenfaserhyperplasie zunehmenden Bindegewebe mit dem Eintreten eines starken Grades der Faservermehrung der Fettgehalt aufhört und die verdünnten Muskelfasern fettfrei ihrem völligen Schwunde ent-

<sup>1)</sup> J. G. Mönckeberg, l. c. S. 575, 1.

<sup>2)</sup> Paul Hübschmann, l. c. S. 576, 1.



gegengehen. Wir haben das auf das Aufhören der Exsudation zu dieser Zeit aus den mit einem dichten Kollagengeflecht umgebenen Capillaren, das diese von den Muskelfasern trennt, zurückgeführt. In ähnlicher Weise stellen wir uns auch für den uns jetzt beschäftigenden Prozeß vor, daß die Gewebsflüssigkeit bei einem gewissen Grade der Kollagenfaservermehrung keinen Fettgehalt der schwindenden Muskelfasern herbeiführt, weil sie sie nicht mehr in verlangsamter Strömung durchsetzt. Der Eintritt und Fortschritt der Verkalkung der allein übrigbleibenden vermehrten Kollagensubstanz wird dadurch nicht beeinflußt, weil aus den benachbarten, minder veränderten Teilen, wie sie überall zwischen den verkalkenden eingestreut sind, sofern nicht der in der Regel ausbleibende höchste Grad, die diffuse Verkalkung erreicht ist, die kalkhaltige Flüssigkeit in das stärker vermehrte Kollagen ein- und durchtritt.

Schließlich haben wir noch der soeben wieder hervorgehobenen und mindestens lange Zeit in vielen Fällen auch stärkster partieller Verkalkung festgehaltenen *Ungleichmäßigkeit des Prozesses* erklärend zu gedenken. Nachdem wir im vorhergehenden gesehen haben, daß es die Beeinträchtigung des nervalen Tonus der Mediamuscularis ist, die den Prozeß einleitet und seinen Ablauf bestimmt, ist die Auffassung berechtigt und geboten, daß jene Beeinträchtigung, Tonusherabsetzung in den der Verkalkung entgegengehenden Muskelbündeln stärker ausfällt als in dem dazwischengelegenen, in denen die Verkalkung lange oder gar auf die Dauer ausbleibt. Wir müssen uns also vorstellen, daß die Beeinflussung des Nervensystems zwar die ganze Arterie betrifft, so daß es überall zum Ödem des Zwischengewebes und seinen Folgen — Kollagenfaservermehrung, Muskelfaserabnahme — kommt, daß aber nur in *den* Mediabündeln, die von vornherein stärker von der Herabsetzung des nervalen Tonus und seinen Folgen betroffen werden, der Prozeß zum Muskelschwund und zur völligen Verkalkung des besonders stark vermehrten faserigen Zwischengewebes fortschreitet.

*Die Mediaverkalkung der muskulösen Arterien tritt segmentär auf.* So ist nach unseren Erfahrungen die Femoralis nicht in ganzer Ausdehnung gleichmäßig verändert, sondern unterhalb des Leistenbandes bleibt mit großer Regelmäßigkeit eine Strecke von mehreren Zentimetern frei von Mediaverkalkung, die erst 2 Finger breit unterhalb des Abganges der Art. profunda femoris beginnt. Die Poplitea wiederum zeigt durchweg eine viel geringere Verkalkung als die übrigen Beinarterien; die Unterschenkelarterien pflegen viel stärker verkalkt zu sein, als die Femoralis. Die Strecke der Tibialis, die um den inneren Knöchel verläuft, fanden wir weniger stark verkalkt als die Unterschenkelarterien. Auch an den Armarterien gibt es dieselben segmentären Verschiedenheiten: Die Strecke der Cubitalis pflegt geringer verändert zu sein, als

die übrigen Segmente der Armarterien, die Radialis im Bereich der Handbeuge geringer als ihr übriger Teil.

*Oberndorfer*<sup>1)</sup>, der dies zuerst festgestellt hat, sieht die Erklärung für das „fast normale“ Verhalten der genannten Segmente und ähnlicher Befunde an anderen Orten des Körpers darin, daß Bewegung und Verschiebung die Gefäßwand vor stärkerer „Atherosklerose“ schütze. Unsere histiologischen Untersuchungen haben uns gelehrt, daß es sich hauptsächlich nur um geringere oder fehlende Kalkablagerung handelt, während die übrigen Veränderungen nur wenig von denen der anderen Strecken abweichen. In unserer Betrachtungsweise sehen wir in starker Bewegung der Arteriensegmente, wie sie die Bewegungen der Gliedmaßen mit sich bringen, einen Einfluß, der der Ansammlung der Flüssigkeit in der Media entgegenwirkt; und zwar durch Beförderung der Resorption in der Adventitia und in dem circumadventitiellen Gewebe.

Nachdem wir im vorhergehenden den Befund bei der Verkalkung in der Media muskulöser Arterien geschildert und seine Entstehung erklärt haben, geben wir nun den *Sitz und den Grad der Veränderungen* auf Grund der Beobachtungen bei 300 Sektionen von Leichen im Alter von 30—80 Jahren Verstorbener in einer kurzen Tabelle an:

*Grad der Mediaverkalkung.*

In der	gering	mittel	stark	gesamt
Art. Femoralis, untere 2 Drittel . . . . .	16%	55%	26%	97%
Art. Tibialis posterior . . . . .	14%	22%	51%	87%
Art. Tibialis anter. . . . .	15%	20%	48%	83%
Art. Femoralis, ob. Drittel . . . . .	25%	20%	12%	57%
Art. Radialis . . . . .	5%	1%	12%	18%
Art. Ulnaris . . . . .	7%	0%	7%	14%
Art. Poplitea . . . . .	8%	0%	1%	9%
Art. Brachialis . . . . .	1%	1%	0%	2%

Als Wichtigstes geht aus der Tabelle hervor, daß die Mediaverkalkung sehr ausgesprochen die Arterien der unteren Extremität vor denen der oberen bevorzugt. Auf die Erklärung dieser Tatsachen können wir erst eingehen, nachdem wir im folgenden Kapitel, über die Sklerose im engeren Sinne, Einflüsse, die über die Lokalisation von Arterienveränderungen entscheiden, kennengelernt haben.

Über die *Beziehung der Mediaverkalkung zum Lebensalter* haben wir eine auch den Grad der Veränderung berücksichtigende 2. Tabelle zur Verfügung, die sich auf die Befunde bei 300 Sektionen stützt. Wir entnehmen ihr, daß sich im 26.—35. Lebensjahre seltene Fälle schwacher Mediaverkalkung finden, zu denen im 36.—50. Lebensjahre, in welcher Zeit die schwachen Grade progressiv häufiger werden, ebenfalls seltene starke Grade treten. In der Folge sind schwache, mittlere und starke Grade annähernd gleich häufig, bis zum höheren Alter, in denen die starken Grade überwiegen, und kein Individuum von mindestens schwachen Veränderungen freie Arterien besitzt.

<sup>1)</sup> *S. Oberndorfer*, Lokalisation atherosklerotischer Prozesse in den peripheren Arterien. Dtsch. Arch. f. klin. Med. **102**. 1911.

Es ist dies dasselbe Verhalten, das für die Sklerose der Arterien gilt.

Was die *Beziehungen zum Geschlecht* angeht, so lehren uns unsere Erfahrungen auf Grund einer Tabelle von 300 Leichen, zu gleichen Teilen männlichen und weiblichen, daß 31% Männer gegenüber 23% Weibern Mediaverkalkung der peripheren Arterien aufwiesen, und zwar schwachen Grad 14% gegenüber 11%; mittleren Grad 8% gegenüber 5% und endlich starken Grad 9% gegenüber 7%.

Hieraus ergibt sich eine Bevorzugung des männlichen Geschlechtes; sie wird aus den späteren Bemerkungen über die Rolle mechanischer Einflüsse bei der Sklerose verständlich werden.

In bezug auf die Frage des *Zusammenhanges zwischen vorausgegangenen Krankheiten* des übrigen Körpers genügt es, unseren ausführlichen Tabellen das Resultat zu entnehmen, daß sich *kein* Zusammenhang feststellen läßt. Auch mit „Kachexie“, wie dies behauptet worden ist, hat die Mediaverkalkung nach unseren Erfahrungen nichts zu tun.

Unsere Auffassung von der Mediaverkalkung in muskulösen Arterien fassen wir auf Grund des Gesagten wie folgt zusammen:

*Der Verkalkung in der Media muskulöser Arterien liegt eine zunehmende, zu starken Graden fortschreitende Erweiterung nervalen Ursprunges, die mit ebenfalls nerval bedingter peristatischer Kreislaufstörung in der adventitiellen Strombahn einhergeht, zugrunde; da aus dem erweiterten Lumen und aus den erweiterten, verlangsamt durchströmten adventitiellen Capillaren stammende vermehrte Flüssigkeit in verlangsamer Bewegung die Arterienwand durchströmt und sich in der Media ansammelt, nimmt auf Grund der veränderten Beziehung des Gewebes zur Gewebsflüssigkeit unter Schwund der Muskelfasern das Bindegewebe durch Faserhyperplasie zu und wird Sitz einer Kalkablagerung aus der Flüssigkeit.*

Zum Schlusse weisen wir noch darauf hin, daß die beim Versuchstier durch Adrenalin zu erzielende Verkalkung in der Media muskulöser Arterien und die soeben besprochene des Menschen, Prozesse, die oft in nahe Beziehung zueinander gebracht worden sind, sich in wichtigen Punkten voneinander unterscheiden: während es sich dort um eine Nekrose bis dahin unverändert gewesenen Gewebes mit nachträglicher Verkalkung des Nekrotisierten, insbesondere auch der Muskelfasern handelt, lagert sich hier der Kalk, wie wir gesehen haben, unter langsamem Schwund der Muskelfasern in fasrig hyperplastisch gewordenes Bindegewebe der Media ab. Dort handelt es sich also um einen akuten, hier um einen chronischen Vorgang. Gemeinsam ist, gemäß unserem Nachweis, beiden Prozessen der Beginn mit einer Reizung des Nervensystems; während diese auf Adrenalin zu einer plötzlich einsetzenden, vollständigen und dauerhaften Lähmung der Muskulatur führt, die der Nekrose anheimfällt, weil sie von der Gewebsflüssigkeit abgeschnitten wird, hat die Nervenreizung in den muskulösen Arterien des Menschen eine zunehmende Schwäche der Muscularis zur Folge, in der eine veränderte, nämlich vermehrte und verlangsamte Durchströmung mit Gewebsflüssigkeit sich langsam entwickelnde Gewebsveränderungen, unter ihnen die Kalkablagerung, entstehen läßt. Gemeinsam ist schließlich beiden Prozessen die Beschränkung der stärksten Wirkung auf einzelne Muskelbündel: liegt dem bei der Adrenalinvergiftung die Form der Rei-

zung des Nervensystems zugrunde, was für unbestreitbar gelten muß, so waren wir berechtigt, dieselbe Erklärung auf das bündelweis erfolgende Verkalken der muskulösen Arterien des Menschen anzuwenden.

### 3. Abschnitt: Die Arteriosklerose (im engeren Sinne).

Unter Arteriosklerose verstehen wir *hier* den engeren Begriff derselben, der weder die besprochene Verfettung der Arterienwand, noch die ebenfalls besprochene Verkalkung in der Media einschließt und nach der ursprünglichen, auch heute noch weit verbreiteten Vorstellung Veränderungen der Intima, der „Endarteriitis chronica“ gilt. Wir behandeln hier nur die sogenannte senile Sklerose, und zwar der Aorta.

Wir gehen von der Aorta im 40.—45. Lebensjahre aus, und zwar von einer, die die zu besprechenden Veränderungen nicht aufweist. Die Aorta ist dann weiter als beim 20jährigen, ihre Wand ist dicker; ihren nervalen Tonus und die Elastizität der Wand setzen wir als normal voraus. Über die größere Dicke der Wand im Vergleich zur Zeit des Abschlusses des Wachstums des Körpers ist zu bemerken, daß sie auf einer Dickenzunahme der Intima, besonders einer Vermehrung ihrer Elastinlamellen beruht. Diese ist besonders von Jores<sup>1)</sup> in den Einzelheiten ihres Baues beschrieben worden. Sie besteht aber auch in einer Verdickung der übrigen Schichten, wie aus der erhalten gebliebenen Proportion der Dickenmaße der Häute hervorgeht; Faber<sup>2)</sup> gibt auf S. 104 seiner Monographie eine auf Messungen beruhende Tabelle, aus der das Dickenwachstum der Media zwischen dem 20. und 50. Jahre hervorgeht. Die Zunahme der Dicke der Adventitia kann nur geschätzt, nicht gemessen werden, da diese Haut nach außen hin schlecht begrenzt ist.

Nach diesem Wachstumsvorgang, der als ein gesetzmäßiger und in fast typischer Form erfolgender anzusehen ist, setzt die Sklerose ein. Wir geben zuerst die Befunde wieder.

Es entstehen in der Intima beet- oder plattenförmige verdickte Stellen; wie man sich unter Berücksichtigung des Lebensalters überzeugen kann, sind die früheren weich, zuweilen fast gallertig, die älteren hart wie Knorpel. Mit der sich steigernden Härte wird das Aussehen, zunächst glasig-transparent, mehr und mehr weiß und undurchsichtig. Mit dem zunehmenden Alter mischt sich in wachsender Ausdehnung und Intensität dem Weiß ein gelber Farbenton bei, der auf die Anwesenheit von Fett in den Beeten hinweist.

Je früher man *mikroskopisch* diese Beete untersucht, um so deutlicher ist die Grundsubstanz gequollen, das Gewebe aufgelockert; wird hierdurch ein Teil der Verdickung verständlich, so trägt weiter zu ihr bei,

<sup>1)</sup> L. Jores, Wesen und Entwicklung der Arteriosklerose. Wiesbaden 1903.

<sup>2)</sup> Arne Faber, l. c. S. 570, 2.

daß sich zwischen den Elastinlamellen neugebildete Kollagenfasern finden, die mit ebenfalls neugebildeten feinen Elastinfasern untermischt sind. Die Zellen der Intima sind, wenn überhaupt, leicht vermehrt. Sie sind groß und durch die Quellung locker gebaut. Je dicker mit dem Fortschritte der Zeit die entstandenen Kollagenfasern werden, ein Vorgang der zunächst subendothelial eintritt und dann mediawärts fortschreitet, um so mehr schwindet die gequollene Grundsubstanz, schwinden die alten und die neugebildeten Elastinfasern und die Zellen; es bleibt ein zunächst noch immer lockeres, kollagenfaseriges Gewebe mit sehr spärlichen Zellen.

Während wir sehr kleine, insbesondere flache Beete zuweilen fettfrei gefunden haben, ist Fett, durch seine Anwesenheit zur Vergrößerung beitragend, im allgemeinen regelmäßig vorhanden, und zwar annähernd gleichmäßig oder, reichlicher geworden, mit Bevorzugung des an die *Elastica interna* anstoßenden Teiles des Intimabeetes. Es liegt in der Grundsubstanz besonders den Fasern an und füllt den Leib der Intimazellen aus, an beiden Orten in Tropfengestalt. Das Fett wird in geringerer Menge dort angetroffen und schließlich vermißt, wo die Kollagenfasern, dick geworden und eng aneinander gelagert, allein vorhanden sind. Es ist das, wie erwähnt, zunächst im innersten Teil des Beetes, am Lumen der Fall. Offenbar nimmt das Fett da, wo das Beet durch Verminderung der Grundsubstanz und Zunahme an Kollagen dichter wird, ab. Dafür tritt in diesem Kollagen der Kalk auf und erreicht größere oder geringere Verbreitung und Menge. Den stärksten Grad stellen Kalkbeete und häufiger Kalkplatten der Intima dar, in denen man nach Entziehung des Kalkes nur Kollagenbälkchen erblickt.

Greifen wir auf das beschriebene fetthaltige Intimabeet (größeren Umfanges) zurück, so treten in seinem Innern nach weiterem längeren Bestande zunächst in mikroskopischer Ausdehnung Zerfallsveränderungen auf, die zu einer Erweichung führen. Es läßt sich leicht nachweisen, daß die Kollagenfasern des Beetes, die bis dahin nach *van Gieson* rot gefärbt waren, sich nun mit derselben Lösung gelb färben, das Zeichen ihrer Umwandlung in Fibrinoid. In diesem Zustande zerbröckeln die Fibrinoidfasern, um sich dann zu verflüssigen. Die so entstehende Flüssigkeit, zusammen mit der wenigen Gewebsflüssigkeit des Ortes, enthält die übrigen Zerfallsprodukte; freigewordene Fetttröpfchen danach ihre Umsetzungsprodukte, wie Cholesterin und, wenn Kalk vorhanden war — in geringer Menge, da stärker verkalkte Beete nicht der Verflüssigung anheimfallen — Kalkkörnchen. Das so entstandene Atherom wird ringsum vom nicht zerfallenen Teil des Beetes, nämlich den Kollagenlamellen begrenzt, in denen die Verkalkung fortschreiten kann. Verfällt das den Brei vom Lumen trennende Gewebe nachträglich ebenfalls, so wird aus dem Atherom das Atheromgeschwür.

Wir gehen nun zur Besprechung der *Media* über, und zwar zunächst desjenigen Teils derselben, der zu dem Beete in seiner nächsten Umgebung gehört.

*Keine Intima- ohne Mediaveränderung bei der Sklerose:* Wir finden im Bereiche der Beete in der *Media*, und zwar in dem dem Beet benachbarten Teil als geringste Veränderung eine Auflockerung des Gewebes, die mit leichter Unregelmäßigkeit des Verlaufes der Muskel- und Bindegewebsfasern einhergeht. Wie für die Durchtränkung der Intima, so hat für die der *Media* besonders Ribbert<sup>1)</sup> wertvolle Belege erbracht und zugleich die Quellung des Gewebes und der Grundsubstanz betont. Eben daselbst sieht man (später) aufgetretenes Fett sowohl in der Grundsubstanz an den Bindegewebsfasern als in den Muskelfasern; sieht man später vermehrte Kollagenfasern, in deren Bereich die Elastinfasern und die Muskelfasern schwinden. Die dicker gewordenen Kollagenfasern werden auch hier zum Sitz des Kalkes, der zunächst auch in der Grundsubstanz auftreten kann. Es wird so verständlich, daß das Ergebnis dieses Prozesses dem sich in der Intima abspielenden ähnlich und gleich ausfällt, daß also an den großen Beeten nicht nur die Intima, sondern auch der anstoßende Teil der *Media* in wechselnder Tiefe teilnimmt und daß das Atherom sich in die *Media* erstrecken kann. Es bleibt in seinem Grunde eine Schicht *Media* übrig, die die beschriebenen Veränderungen im geringeren Grade aufweist.

Wir haben bisher die Beete in den Vordergrund gestellt, den auffälligsten Befund. Nun geben wir an, was von Intima und *Media* *außerhalb* der Beete oder, wie man sie bei Beteiligung der *Media* besser nennt, Knoten, an Veränderungen festzustellen ist.

Von der *Intima* ist hier zu erwähnen, daß die fetthaltigen Beete, wie wir das an früherer Stelle von der reinen Verfettung hervorgehoben haben, nur die Indicatoren einer mehr oder minder starken und im Prinzip ebenso gebauten Verdickung und Verfettung sind, die erst das Mikroskop aufdeckt. Nur wo dieser Fettgehalt beträchtlich ist, sind diese Flecke vorhanden, und zwar unregelmäßiger gestaltet, weniger scharf begrenzt und meist größer als im Falle der reinen Intimaverfettung Jugendlicher; dazu mit mehr oder minder weitgehender Annäherung an den Bau der Beete.

In der *Media* bestehen die in der Nähe der Intimabeete auftretenden oben beschriebenen Veränderungen, und zwar besonders die Kollagenfaservermehrung und der Muskelfaserschwund, in geringerem Grade regelmäßig, wenn auch in sehr verschiedener Ausdehnung, und zwar meist auf Lagen der *Media* beschränkt, die bald näher der Intima, bald näher der Adventitia liegen.

<sup>1)</sup> Hugo Ribbert, l. c. S. 570, 1.

Es bleibt nur noch die *Adventitia* zu betrachten. Sie nimmt an der Sklerose durch Hyperplasie ihrer Fasern teil. Hierdurch und durch vermehrten Gehalt an Flüssigkeit, wie er aus ihrem lockeren Bau zu erschließen ist, wird die *Adventitia* breiter und, später, dichter. Ihre Arterien erfahren eine Mediahyperplasie, ihre Venen eine Erweiterung. Es bilden sich neue Capillaren in ihr und dem äußeren, aber auch inneren Teil der Media; wo Beete vorhanden sind, namentlich größere, reichen die Capillarschlingen bis an diese heran. In dem neugebildeten Capillarnetz wandeln sich Capillaren in zu- und abführende Gefäßchen (ohne Muscularis) um; sie und die Gefäße der *Adventitia* sind nicht selten von Lymphocyten oder von neugebildetem, zellig-faserigem lymphocytenhaltigem Bindegewebe umgeben. Später weisen die *Adventitia*arterien die von der Sklerose der kleinen Arterien bekannten Veränderungen auf: verengende Intimahyperplasie, Zunahme der Kollagen-, Abnahme der Muskelfasern. Schließlich sind Blutungen (durch capilläre Diapedesisblutung entstanden) in der *Adventitia* nichts seltenes, zumal wenn ihre Veränderung noch nicht weit fortgeschritten ist.

Aus unseren Angaben hat sich ergeben, daß sich *alle drei Hüllen* an dem Sklerose genannten Prozeß beteiligen. Wir fügen nur hinzu, daß er mit zu mehr oder minder starkem Grade fortschreitender Erweiterung der Aorta einhergeht.

Wir gehen nun zur *Erklärung* der Einzelheiten des Vorgangs über und beginnen mit der Erweiterung.

Als wir uns im vorhergehenden Kapitel mit der Mediaverkalkung beschäftigten, haben wir, gestützt auf die referierten Kenntnisse von den Beziehungen des Nervensystems zur glatten Muskulatur, die Erweiterung auf eine Beeinflussung dieser zurückführen dürfen. Gegenüber der Aorta und Carotis, als im Vergleich z. B. zur Femoralarterie muskelarmen Arterien, sind wir zu dem gleichen Verfahren nicht ohne weiteres berechtigt; wir müssen es zu begründen versuchen, und dürfen auch nicht ohne weiteres unsere Erfahrungen an der Kaninchenaorta und -carotis auf dieselben Arterien des Menschen übertragen, da diese weniger Muskelfasern als jene enthalten.

Wir gehen von der normalen Aorta und Carotis des lebenden Menschen aus. Ihre Wand enthält an hier in Betracht kommenden Elementen Bindegewebsfasern — nämlich Elastin-, Kollagenfasern — und Muskelfasern. Von den Bindegewebsfasern haben wir hier, wo es uns nicht auf die Festigkeit ankommt, nur ihre Elastizität, von den Muskelfasern ebenfalls ihre Elastizität und außerdem ihren nervalen Tonus zu berücksichtigen. Wird der auch in der Aorta und Carotis wechselnde Blutdruck von physikalischen Kräften oder vom nerval bedingten Muskeltonus oder von beiden getragen?

Wir wenden uns zuerst an die Carotis des Menschen, eine Arterie vom elastischen Typ, deren Struktur, insbesondere was das Mengenverhältnis der Bindegewebs- und Muskelfasern angeht, von der Aorta nicht wesentlich abweicht. Wir fragen uns zunächst, ob die vorhandene Muskulatur imstande ist, durch Verstärkung ihres Tonus, durch länger dauernde Kontraktion die Arterie verengt zu halten, mithin die Bindegewebsfasern zu entspannen und allein den Blutdruck zu tragen.

Dies ist in der Tat der Fall. *Hermann Küttner* und *Max Baruch*<sup>1)</sup> haben im Felde als Wirkung von Geschossen, die die Arterienwand nicht berührt und auch nicht indirekt verletzt hatten, den „traumatischen segmentären Gefäßkrampf“ kennengelernt und an der Hand vorausgegangener fremder und ihrer eigenen Erfahrungen im Weltkriege die höchst bemerkenswerten Eigentümlichkeiten der Entstehung und des Bestehenbleibens sowie der Folgen geschildert; wie *Odermatt*<sup>2)</sup>, können auch wir ihnen nur darin nicht beistimmen, daß sie die Reizung an der Muskulatur, nicht am Nervensystem angreifen lassen. Es ist verständlich, daß bei der Seltenheit der Halsschußverletzungen im Vergleich zu denen der Extremitäten der Krampf der muskulösen Extremitätenarterien die bereits sehr umfangreiche Kasuistik beherrscht. Die Verfasser bringen aber auch ein Beispiel von der Carotis communis, das wir um der Begleitumstände willen, die für das Verständnis des Vorganges wichtig sind, hier, leicht abgekürzt, anführen.

Verwundung durch Infanteriegeschuß. Kein nennenswerter Blutverlust. Zu Fuß zurückgegangen. Klagt über rechtsseitigen Kopfschmerz und Augenflimmern. Guter Allgemeinzustand. Kalibergroßer Einschuß am vorderen Rande des rechten Sternocleido-mastoideus in Höhe des Larynx. Gleich großer Ausschuß 3 fingerbreit rechts vom 6. Halswirbeldorn. Kein Hämatom. Die aufgelegte Hand fühlt leises, mit dem Puls synchrones Schwirren.

Diagnose: Verletzung der Carotis communis.

Operation etwa 6 Stunden nach der Verwundung: feines Loch in der Vena jugularis. Carotis communis völlig intakt, aber in der Gegend des Schußkanals in etwa 3 cm Länge taillenartig bis auf Gänsekielstärke verengt. Kopfwärts von dieser verengten Stelle klopft die Arterie nicht, füllt sich aber bei Druck deutlich von proximalwärts. Am nächsten Tage sind der halbseitige Kopfschmerz und das Flimmern vor den Augen verschwunden. Ungestörter Heilungsverlauf.

Aus dieser Beobachtung geht eindeutig hervor, daß die Muskulatur einer großen, nicht muskulösen Arterie sich segmentär auf eine lange Reihe von Stunden derart kontrahieren kann, daß sie nur einen dünnen Blutfaden durchläßt. Eine solche Arterie verhält sich, wie aus den zahlreichen Mitteilungen der Autoren hervorgeht, genau so wie eine muskulöse Arterie. Es ist anzunehmen, daß auch bei ihr sich nach Lösung des Krampfes eine Erweiterung vorübergehend einstellt. Der Verlauf lehrt,

<sup>1)</sup> *Hermann Küttner* und *Max Baruch*, Traumatischer segmentärer Gefäßkrampf. *Bruns' Beitr. z. klin. Chirur.* **120**. 1920.

<sup>2)</sup> *W. Odermatt*, l. c. S. 501, 4.



daß die Erscheinung mit einem Blutverlust des Körpers nichts zu tun gehabt, daß es sich vielmehr um einen lokalen Vorgang gehandelt hat.

Auch die Pathologie der Aorta enthält ein wenig bekanntes Kapitel, das hierher gehört und die Erweiterung durch Muskelbeeinflussung beweist. *Ottomar Rosenbach*<sup>1)</sup> hat in Ergänzung kurzer Angaben von *William Stokes*<sup>2)</sup> das Krankheitsbild der „paroxysmalen Erweiterung der Bauchaorta“ als einer Reflexneurose des Vagus kennengelehrt. Wir entnehmen der späteren, anschaulichen Schilderung *E. Schlesingers*<sup>3)</sup> die Hauptkennzeichen:

Nach einer Art Aura setzt plötzlich die Erweiterung der Bauchaorta ein. Die Kranken fühlen einen Ruck, als ob etwas im Innern zerplatze. und die Pulsation, die unter starken Schmerzen einhergeht, beginnt. „Während des Anfalles sieht man schon in der Entfernung die ruckartige Pulsation, die so enorm sein kann, daß sich die Bettdecke hebt und senkt. Man fühlt bei der Palpation einen pulsierenden prall elastischen Tumor, von spindelförmiger Gestalt, in einer Ausdehnung von etwa 15 cm.“ Der ganze Anfall dauert mehrere Stunden, die Pausen zwischen „den einzelnen Anfällen meist einige Wochen. Die Kranken zeigen in der anfallsfreien Zeit keinerlei Anomalien an dem Gefäßsystem. Speziell ist der Blutdruck stets normal“.

*Schlesinger* hat auch an der Carotis einer 59jährigen Kranken (mit großer Struma vasculosa) die paroxysmale, mit Hemikranie einhergehende Lähmung beobachtet. Wir finden bei ihm schließlich die beiläufige Bemerkung, daß bei chronischer Atonie der Unterleibsorgane eine verstärkte Pulsation der Aorta nachweisbar ist; sie läßt auf eine nervale Hypo- oder Atonie der Bauchaorta schließen.

Aus unseren Ausführungen über Vorgänge an Arterien vom elastischen Typus ergibt sich eindeutig, daß es eine nerval bedingte, maximale Hypertonie, Kontraktion und Hypotonie, Dilatation, solcher Arterien gibt; Verengung und Erweiterung entstehen nicht durch Vorgänge in den Elastin- und Kollagenfasern der Wand oder durch Änderung der Muskelelastizität. Wenn sich die Carotis auf diese Weise maximal verengt, werden die Bindegewebsfasern stark geschlängelt; wenn sich die Aorta abdominalis durch Sinken ihres neuromuskulären Tonus erweitert, strecken sich die Fasern und werden durch Dehnung verlängert; sie tragen nach Ausschaltung des Muskeltonus den Blutdruck allein unter verstärkter Pulsation der Aorta. Zwischen diesen beiden Extremen muß es alle Abstufungen geben, insbesondere ein mittleres, nämlich das mit geringen Schwankungen einhergehende physiologische Verhalten des Tonus der Aorta und Carotis, der somit ein nervaler Tonus ist.

Es besteht also kein prinzipieller Unterschied in diesem Punkte zwischen den elastinösen und den muskulösen Arterien, deren Weite-

<sup>1)</sup> *Ottomar Rosenbach*, Krankheiten des Herzens. Wien 1897.

<sup>2)</sup> *William Stokes*, Die Krankheiten des Herzens und der Aorta. Würzburg 1855.

<sup>3)</sup> *Erich Schlesinger*, Paroxysmale Erweiterung großer Arterien. Dtsch. med. Wochenschr. 1912.

änderungen, wie wir begründet haben, von ihrem neuromuskulären System, nicht von ihren Elastin- und Kollagenfasern bestimmt werden.

Wenn dem so ist, so ist die Frage berechtigt, ob unter physiologischen Umständen die Bindegewebsfasern gestreckt sind und in Anspruch genommen werden.

Was zunächst die Querspannung angeht, so ist es unbekannt, wie sich im normalen Körper die quer- und zum Teil schräg verlaufenden Elastin- und Kollagenfasern verhalten, ob sie bei normalem Blutdruck und bei seinen in den Grenzen der Norm gelegenen Schwankungen gestreckt verlaufen und ihre Elastizität beansprucht wird. Die Versuche an Leichenpräparaten sind nicht geeignet, diese empfindliche Lücke des Wissens auszufüllen, da in ihnen der neuromuskuläre Tonus in seiner physiologischen Beschaffenheit nicht existiert. Würden die Versuche sofort nach dem Tode, im durch Reizung des Nervensystems verengten Zustande der Arterie, oder nach dem Aufhören dieses im nicht mehr erregten, aber noch erregbaren Zustande, oder nach dem endgültigen Verlust der Erregbarkeit vorgenommen, immer würden diese Verschiedenheiten, zu denen andere, wie das Fehlen des Einflusses der Zentren des Nervensystems, das Fehlen der Pulswelle treten, das Ergebnis unzuverlässig gestalten. Es kann daher nur *angenommen* werden, daß im physiologischen Leben der Blutdruck die Elastizität der Bindegewebsfasern in Tätigkeit erhält.

Wir werden im folgenden davon ausgehen, daß der, wie wir gesehen haben, *nachweisbare* neuromuskuläre Tonus zusammen mit dem *angenommenen* physikalischen Tonus der Bindegewebsfasern den Blutdruck der Aorta trägt.

Auf dieser Grundlage ist nun die Frage, die wir uns vorgelegt hatten, zu beantworten: *wie kommt die Erweiterung der Aorta zustande*, die man schon im Anfange des Skleroseprozesses feststellt, durch Abnahme der Elastizität oder des neuromuskulären Tonus?

Da hierüber, wie wir gesehen haben, weder unmittelbare noch mittelbare experimentelle Beobachtungen Aufschluß geben können, ist es nur möglich mit Hilfe allgemein gehaltener Erwägungen vorzugehen. Wir glauben, daß die Erwägung, welcher der beiden in Betracht kommenden Faktoren der empfindlichere ist, geeignet ist zu entscheiden, wo die Einflüsse angreifen, denen die Erweiterung der Aorta zur Last zu legen ist.

Wenn wir hierauf das neuromuskuläre System einerseits, die Elastin- und Kollagenfasern andererseits betrachten, so kann es keinen Augenblick zweifelhaft sein, daß jenes empfindlicher ist als diese. Wir dürfen uns eine ausführliche Begründung ersparen, und weisen nur darauf hin, daß das neuromuskuläre System aus Protoplasma besteht, die Bindegewebsfasern, gleichgültig, ob sie aus Protoplasma hervorgehen oder nicht, ein in ungelöstem Zustande befindliches Albuminoid darstellen, das

zweifelloos schwerer zu beeinflussen ist und dessen Elastizität erfahrungsgemäß größeren Einwirkungen gewachsen ist, als sie das Nervensystem erträgt, ohne in seiner Funktion beeinträchtigt zu werden.

Wir schließen aus dieser höheren Empfindlichkeit des Nervensystems gegenüber der der Bindegewebsfasern, daß die Einflüsse, die auf die Aorta und die anderen ähnlich gebauten Arterien erweiternd einwirken, am neuromuskulären System der Arterienwand angreifen; mit anderen Worten einen Reiz setzen, der am Nervensystem wirksam wird und vermöge desselben die zirkulären Muskelfasern so beeinflußt, daß sich das Lumen zunächst um ein wenig, nicht meßbares erweitert. Erst wenn dies geschehen ist und zugenommen hat, und wenn dadurch die zirkulären Elastin- und Kollagenfasern verstärkt und genügend lange beansprucht werden, wird ihre und der Muskelfasern Elastizität herabgesetzt; vollends da, wo Muskelfasern durch fortschreitende Hypoplasie geschwunden und bindegewebige Fasern an ihre Stelle getreten sind.

Was wir soeben von der Erweiterung der Arterien mit bindegewebsfaserreicher Media abgeleitet haben, gilt Wort für Wort für die Sklerose auch der muskulösen Arterien.

Für die Abnahme der natürlichen Längsspannung der Arterien beiderlei Art im Körper muß dieselbe Erklärung angewandt werden; sie spielt eine bedeutende Rolle bei vielen muskulösen Arterien, an denen sie sich durch Schlängelung äußert, während an dem aufsteigenden und Bogenteil der Aorta sowie an der Carotis die Verlängerung wenig, an dem an die Wirbelsäule fest angewachsenen absteigenden Aortenteil kaum merklich auftritt. Diejenigen muskulösen Arterien, an denen die Schlängelung stark ausfällt, Arteria coronaria cordis, lienalis, sind durch längsverlaufende Muskelbündel in der Adventitia ausgezeichnet, wie sie auch die Aorta neben längsverlaufenden Intimamuskelfasern enthält; die sich stark schlängelnden Schilddrüsenarterien enthalten Längsmuskelbündel im inneren Teil der Media. Wenn in solchen Arterien Verlängerung eintritt, so daß sie sich schlängeln, so ist nach dem, was wir zur Erklärung der Erweiterung angeführt haben, das erste die Abnahme des nervalen Tonus der Längsmuskulatur, wozu sich nachträglich der Verlust der Elastizität der längsverlaufenden, besonders in der Adventitia gelegenen Bindegewebsfasern gesellt.

Nachdem wir im vorhergehenden erkannt haben, daß sich in bezug auf die Erweiterung die Arterien mit vorwiegend bindegewebiger Wand ebenso verhalten, wie die Arterien mit muskulöser Wand, und daß in beiden die Erweiterung zunächst auf Herabsetzung des muskulären Tonus beruht, welchen auf das Nervensystem wirkende Einflüsse herbeiführen, dürfen wir zur *Erläuterung der übrigen Vorgänge* bei der Arteriosklerose, da sie im Prinzip dieselben Veränderungen setzen, die wir früher ausführlich besprochen haben, ebenso verfahren, wie dies gegen-

über der reinen Verfettung und gegenüber der Verkalkung in der Media geschehen ist. Demgemäß sehen wir in den Gewebsveränderungen der sich erweiternden Aorta, die als sklerotisch bezeichnet wird, nachdem diese Veränderungen makro- und mikroskopisch sichtbar geworden sind, die Folgen der vermehrten und verlangsamten Durchströmung der Arterienwand mit Flüssigkeit, wie sie nach unserem ausführlich erbrachten Nachweis eine Folge ist der Erweiterung der Arterien und der mit ihr verbundenen, durch nervale Reizung herbeigeführten Erweiterung der adventitiellen Strombahn, die mit verlangsamter Strömung ihres Blutes und mit Herabsetzung der Resorption einhergeht. In vorausgeschickten allgemeinen Betrachtungen über Verfettung und Verkalkung, über Bindegewebshyperplasie und Verflüssigungsnekrose hyperplastischen faserreichen Bindegewebes, über den Muskelschwund in derart vermehrtem Bindegewebe haben wir gezeigt, daß diese Vorgänge in der Tat auf die veränderte Beziehung zur Gewebsflüssigkeit zurückgeführt werden können. *Es handelt sich lediglich um örtliche und quantitative Unterschiede von den früher besprochenen Prozessen.* Insbesondere steht bei der Sklerose die Intima im Vordergrund, weil sich in dieser in den elastinösen Arterien dickeren Haut die Flüssigkeit nachweislich stark ansammelt, während dies in den muskulösen Arterien aus der früher angegebenen Ursache in der Media geschieht. Die Mediaveränderungen fallen daher hier im allgemeinen stärker aus als dort, während in der Intima bei der Sklerose die überhaupt stärkste Veränderung, die Atherombildung erreicht wird, die, wie wir gesehen haben, nicht mehr darstellt als eine eigenartige Form des Zerfalls undurchlässig gewordenen Kollagens.

So dürfen wir denn unsere Auffassung von der Entstehung der Sklerose in kurzer Form folgendermaßen zusammenfassen:

*Durch primäre Reizung des Nervensystems der Arterie und ihrer adventitiellen Strombahn, durch sekundäre Dehnung des Gewebes entsteht eine zunehmende Erweiterung der Arterie, in deren adventitieller Strombahn, ebenfalls durch nervale Reizung bewirkt, ein peristatischer Zustand herrscht. Infolge dieser doppelten Nervenreizung fließt der Flüssigkeitsstrom in der Arterienwand vermehrt und verlangsamt. Auf Grund dieser veränderten Beziehung zwischen der Gewebsflüssigkeit und dem Gewebe entstehen die Gewebsveränderungen, die die Arteriosklerose ausmachen: die Hyperplasie der Adventitia und ihrer Capillaren, die Vermehrung der Kollagen- und Elastinfasern in Intima und Media unter Schwund der Muskelfasern, das Auftreten von Fett und Kalk in beiden Häuten; Aufhören der Flüssigkeitsströmung läßt das neugebildete fettreiche Gewebe zum Atherom zerfallen.*

Nach dieser Erörterung der Form- und Gewebsveränderungen und allgemeinen Erklärung derselben gehen wir dazu über, an der Hand unserer zahlreichen Beobachtungen die Einzelheiten im besonderen mit Rück-

sicht auf die *Art der Reizung* und somit die speziellen *Ursachen der Veränderungen* zu behandeln. Dabei stellen wir die Aorta in den Vordergrund.

Unsere Beobachtungen lehren ein ausgesprochen *segmentäres Auftreten* der Veränderungen, das wir zunächst nachweisen wollen, um dann aus ihm Folgerungen über die Natur der Reizwirkung zu ziehen.

Das erste Segment mit regelmäßig anzutreffenden Veränderungen liegt dicht über den Sinus Valsalvae,  $\frac{1}{2}$  bis  $\frac{3}{4}$  cm lang; hier finden sich quere Leisten schon in früher Zeit, die mit dem Alter an Dicke zunehmen.

Das folgende Segment der Aorta ascendens, bis zum Bogen, durch frühen und besonders starken Grad erreichende Erweiterung ausgezeichnet, weist sehr häufig Verdickungen in einem Streifen auf, der, etwa 2 cm lang, vom Sinusende da verläuft, wo Aorta und Pulmonalarterie durch Bindegewebe miteinander verbunden sind.

Der übrige Teil der Pars ascendens aortae bleibt in der Regel von den Verdickungen verschont und unterscheidet sich dadurch auffällig von allen anderen Teilen. Nur selten finden sich hier etwa hirsekorngroße verdickte Stellen.

Der Bogenteil der Aorta ist weit häufiger und stärker von den Verdickungen befallen, dagegen seltener und oft auch geringer als der Brustteil. Die Beete sind hier zumeist um die Abgangsstellen der großen Arterien lokalisiert. Zum Bogenteil gehört auch die Abgangsstelle des Lig. Botalli; sie ist schon früh der Sitz oft kalkhaltiger Verdickung.

In der Aorta thoracica descendens bevorzugen die Verdickungen sehr ausgesprochen den hinteren, an die Wirbelsäule angewachsenen Teil der Wand, und zwar umgeben hier die Verdickungen die Abgangsstellen der Intercostalarterien. Sie fehlen oft aber auch nicht dazwischen und sitzen bei stärkeren Graden der Sklerose auch in der vorderen Wand.

Der Lendenteil der Aorta weist in der Regel stärkere Veränderungen als der Brustteil auf. Wieder sind es die Abgangsstellen der großen Arterien nahe dem Zwerchfell, aber auch die der kleineren Arterien, die polsterförmig verdickt sind. Der hintere Teil der Wand ist nicht bevorzugt; die Verdickungen und die hier besonders häufigen Kalkplatten sind ringsum gleichmäßig ausgebildet. Sie nehmen nach der Teilungsstelle hin zu und sind an dieser meist am stärksten.

Die Erweiterung ist im absteigenden Teil der Brustaorta geringer als im aufsteigenden und Bogenteil, und im Lendenteil geringer als im Brustteil.

Ein Rückblick lehrt, daß die Verdickungen und die Erweiterung, in denen wir die Repräsentanten der anderen mikroskopisch feststellbaren Veränderungen erblicken dürfen, in der Tat segmentär lokalisiert sind. Insbesondere, was die 3 Hauptstrecken, aufsteigenden Teil, Bogen- und absteigenden Brustteil, Lendenteil angeht.

Wir gehen nun dazu über, zu ermitteln, ob sich die mitgeteilten Eigentümlichkeiten unter einen Gesichtspunkt von erklärendem Werte bringen lassen.

Was zunächst die *Erweiterung* angeht, so dürfte die der Sinus Valsalvae, die als die früheste und relativ stärkste bezeichnet werden muß, mit dem Wirbelblutstrom<sup>1)</sup> in Verbindung zu bringen sein, der in den

<sup>1)</sup> Über den Wirbelblutstrom (*G. Ceradini*), vgl. Nagels Handbuch d. Physiol. Bd. I, S. 843.

Sinus entsteht, indem das Blut durch die niemals ganz geöffnete Klappe hindurchtritt, und der die Klappe schließt. Im Bereich dieses Wirbels ist der Blutdruck stärker als in dem axialen Teil des Blutstromes, der sich gradlinig weiterbewegt. Diese Wirbelbildung wird eine Strecke weit über die Sinus hinausreichen, in den sogenannten Bulbus aortae hinein, und vermag so wohl auch Bedeutung zu gewinnen für die gesteigerte Erweiterung dieses Segmentes der Aorta, die wir oben, als nicht sehr häufig deutlich ausgebildet, nicht erwähnt haben. Da es nicht zweifelhaft ist, daß der Blutdruck im aufsteigenden Teil stärker ist als im Bogen, wo er durch abgehende große Äste herabgesetzt wird, und da das gleiche vom Brustteil im Vergleich zum Lendenteil gilt, ist es der Unterschied in der Höhe des Blutdruckes, der mit dem abnehmenden Grad der Erweiterung in den genannten Strecken in Zusammenhang gebracht werden muß.

Dieser somit bestehende Zusammenhang zwischen der Höhe des Blutdruckes und der Stärke der Erweiterung der Aorta ist nach unserer Beweisführung so aufzufassen, daß der Blutdruck je nach seinem segmentär verschiedenen Grade den neuromuskulären Tonus der Segmente durch Angreifen am Nervensystem herabsetzt, worauf der Blutdruck die Muskel- und Bindegewebsfasern dehnt und ihre elastische Vollkommenheit allmählich aufhebt.

Von den *Verdickungen* erörtern wir zuerst die die Abgangsstellen von Ästen und die die Verzweigungsstellen von Arterien umgebenden Polster. *Thoma*<sup>1)</sup> hat abgeleitet, daß hier bei der Erweiterung der Aorta, wie sie den Skleroseveränderungen zugrunde liegt, das normalerweise bestehende Gleichgewicht zwischen Blutdruck (verstanden als Überdruck des strömenden Blutes im Vergleich zum Drucke im Gewebe der Umgebung der Arterie) und dem „Reaktionsdruck“, den die Strömung des Blutes hervorruft, gestört wird. Es ruft also die eintretende Erweiterung der Aorta am Abgang ihrer Äste und an der Teilungsstelle eine mechanische Wirkung hervor, die ohne die die Skleroseentwicklung einleitende Erweiterung ausbleiben würde.

Was die übrigen Polster, wir haben sie im vorhergehenden als Beete und Knoten bezeichnet, angeht, so weist die hervorgehobene geringe Ausbildung derselben im aufsteigenden und Bogenteil, ihr stärkerer Grad im Brustteil und ihr stärkster Grad im Lendenteil ebenfalls auf physiologische Unterschiede im Verhalten dieser 3 Segmente der Aorta hin; wir sehen sie in der Lage des ersten Segmentes im lockeren, den Pulsationen nachgebenden Bindegewebe, in der Befestigung des Brust- und Lendenteils an der Wirbelsäule, eine Befestigung, die, wie sich bei jeder Sektion feststellen läßt, an der Brustwirbelsäule lockerer ist als

<sup>1)</sup> *R. Thoma*, Über die Strömung des Blutes in der Gefäßbahn. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Path. 66. 1920.

an der Lendenwirbelsäule. Die mechanische Beeinflussung der Aortenwand mit ihrer Pulsation muß also in den drei Segmenten zunehmend stärker werden.

Auch für die Verdickungen, die, wie erwähnt, in einem Streifen oberhalb des Sinus Valsalvae vorhanden zu sein pflegen, kann eine mechanische Erklärung gegeben werden, ist doch in diesem Streifen die Aorta an die Pulmonalis angeheftet, ähnlich wie durch das Lig. Botalli, so daß an beiden Orten die Pulsation beider Arterien eine mechanische Wirkung auf die Wand ausüben muß, die stärker ausfällt als im übrigen Teil der Pars ascendens und im Arcus.

Es fehlt nicht an Hinweisen, daß in anderen Arterien ebenfalls mechanische Momente maßgebend sind für die Lokalisation von Skleroseveränderungen stärkeren Grades. Wir erwähnen nur diejenigen der Carotis, da, wo sie im knöchernen Canalis caroticus verläuft, die der Iliaca communis dextra, da, wo sie über die Wirbelsäule zieht (*Westenhöfer*<sup>1)</sup>], der Arterien an der Konkavität des Schädels auf der Seite, wo sie dem Knochen anliegen [*Lauda*<sup>2)</sup>].

Neben diesen mechanischen Momenten spielt zweifellos die besondere Art der Versorgung mindestens eines bestimmten Arterienabschnittes durch Vasa propria und Nervi vasorum propriorum eine Rolle.

Zu dieser Annahme berechtigt uns die Kenntnis der Versorgung eines eben erwähnten Sklerosesegmentes, nämlich des direkt oberhalb der Aortenklappe gelegenen, durch Ernährungsgefäße.

Wir injizierten nach dem Vorgange von *v. Redwitz*<sup>3)</sup> die Coronararterie nach Abklemmen ihrer Abgangsstellen aus der Aorta mit Berlinerblau und konnten dadurch ganz regelmäßig die arterielle Blutbahn der Adventitia eines schmalen bis zu  $\frac{3}{4}$  cm breiten Streifens oberhalb der Aortenklappe ringsum und eines längsgestellten Streifens der Aorta ascendens an der Seite injizieren, die mit der Art. pulmonalis durch lockeres Bindegewebe verbunden ist. Genau diese Bezirke sind es, die besonders häufig und auffallend gegenüber dem makroskopisch oft unveränderten übrigen Teil der Aorta ascendens arteriosklerotische Verdickungen aufweisen; sie entstehen aber nach diesem Gedankengang in Abhängigkeit von den (nervalen) Funktionsstörungen der Coronararterien.

Aus unseren Ausführungen hat sich ergeben, daß es der Grad der mechanischen Beeinflussung ist, der sowohl die Erweiterungen in ihren verschiedenen Abstufungen als auch die Verdickungen der Intima (und anstoßenden Teile der Media und andere Veränderungen am Orte der

<sup>1)</sup> *Westenhöfer*, Demonstration zur Lokalisation der Intimaverfettung der Aorta und ihrer Äste. Verein für inn. Med. Berlin 6. Juni 1921. Bericht in Münch. med. Wochenschr. Nr. 24. 1921.

<sup>2)</sup> *Ernst Lauda*, Physiologische Druckschädigungen und Arteriosklerose der Duralarterien. Beiträge z. pathol. Anat. u. z. allg. Path. 68. 1921.

<sup>3)</sup> *Erich v. Redwitz*, Der Einfluß der Erkrankungen der Coronararterien auf die Herzmuskulatur mit besonderer Berücksichtigung der Aortitis. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. 197. 1909.

Beete) entstehen läßt. Wieder müssen wir auf Grund des Vorhergehenden in der besonderen mechanischen Beeinflussung eine besondere Reizung des örtlichen Gefäßnervensystems, der Arterien und ihrer adventitiellen Strombahn, erblicken, die in der oft angegebenen Weise durch Vermehrung und Verlangsamung der Gewebsflüssigkeit die umschriebenen Gewebsveränderungen entstehen läßt, die, wie wir gesehen haben, nur Steigerungen dessen sind, was sich in der übrigen Aorta abspielt, Steigerungen, die den allbekannten beträchtlichen Schwankungen in Menge und Grad von Person zu Person unterworfen sind und nach unseren Erfahrungen auch Fälle umfassen, in denen bei sonst regelrecht, insbesondere auch segmentär ausgebildeter Sklerose, der „diffusen“ Sklerose *Thomas*<sup>1)</sup>, die Beete der Aorta so gut wie ganz fehlen.

Wir hatten uns vorgenommen, nach Erörterung des mechanischen Momentes in der Entstehung der arteriosklerotischen Veränderungen auf die kausalen Relationen der in den 2 früheren Kapiteln erörterten Veränderungen, der reinen *Verfettung* und der *Mediaverkalkung*, zurückzukommen; was hierzu zu sagen ist, sei an dieser Stelle eingeschaltet.

Was zunächst die Verfettung angeht, von der wir als allein genau beurteilbar nur die Fettflecken der Intima berücksichtigen, so ergibt der Vergleich unserer früheren Angaben über ihre Lokalisation und der vorhin gemachten über die Lokalisation der Beete bei der Sklerose eine vollständige Übereinstimmung mit der einzigen Ausnahme, daß die Fettflecke, anders wie die Beete, nicht die Abgangsstellen der Äste von der Aorta befallen. Wir nehmen daher an, daß mechanische Einflüsse auch bei der Entstehung der Fettflecken die Rolle spielen, die wir ihnen oben für die Entstehung der Beete zugeschrieben haben, nur daß die Wirkung schwächer ausfällt. Es läßt sich von diesem Standpunkt aus auch verstehen, warum die Fettflecken an den Abgangsstellen der Äste ausbleiben: nämlich indem wir annehmen, daß eine stärkere Erweiterung der Aorta dazu notwendig ist, die mechanische Reizung an den Abgangsstellen hervorzurufen, als sie bei der sehr leichten Tonusabnahme zustande kommt, die wir der Verfettung der Arterienwand zugrunde gelegt haben.

Wenn wir somit eine *gemeinsame mechanische Entstehungsweise der Verfettung und der Beete* in der Aorta annehmen, die auf eine Reizung des Nervensystems von verschiedener Stärke zurückgeht, so möchten wir uns doch nicht zu der Ansicht bekennen, daß die Fettflecken eines früheren Alters notwendig in die Beete und Platten des späteren Alters

---

<sup>1)</sup> *R. Thoma*, Über die Abhängigkeit der Bindegewebsneubildung in der Arterienintima von der mechanischen Bedingung des Blutumlaufes. 3. u. 4. Mitteilung: Die diffuse Arteriosklerose. *Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol.* **104**. 1886.



übergehen. Dagegen spricht unter anderem besonders der Umstand, daß die Fettflecke bei jugendlichen Weibern weit häufiger sind als die Beete bei älteren Weibern, in deren Aorten die Fettflecke — in der für beide Geschlechter für die sklerotische Aorta typischen Form, insbesondere der undeutlichen Begrenzung und beträchtlichen Größe — seltener angetroffen werden als dies bei jugendlichen Weibern der Fall ist. Wir glauben daher, daß Fettflecke wieder verschwinden können, eine Annahme, die wir oben mit der Geringfügigkeit der Veränderung als berechtigt begründet haben.

Nachdem wir die Bedeutung des mechanischen Einflusses für die Lokalisation der Skleroseveränderung und der Fettflecken erkannt haben, stehen wir nicht an, auch für die auffällige *Vorliebe des Prozesses der Verkalkung in der Media* für die Arterien der unteren Extremitäten die Erklärung in demselben Sinne zu geben. Die häufigen und langwierigen Drucksteigerungen im Venensystem der Beine, die beim Stehen wirksam werden, sowohl aus hydrostatischen Gründen als infolge der Druckwirkung des Leistenbandes auf die Vena femoralis, wie sie beim Stehen mit schon geringer Außenrotation der Beine zustandekommt, sind als Reizzuwachs auf das Gefäßnervensystem zu betrachten, der die Häufigkeit und Stärke der Mediaverkalkung in den Beinen im Vergleich zu den Armen ebenso erklärt, wie dies für die Phlebosklerose gilt.

Es ist nur eine selbstverständliche Konsequenz der soeben entwickelten Ansichten von der Bedeutung des mechanischen Momentes, wenn wir einem *erhöhten allgemeinen Blutdrucke*, gleichgültig wodurch entstanden und unterhalten, eine Verstärkung der mechanischen Beeinflussung des Nervensystems zuschreiben.

Die Bedeutung der mechanischen Beeinflussung dünkt uns so unverkennbar, daß wir für die hier besprochenen Gewebsveränderungen der großen und größten Arterien grundsätzlich keine andere Erklärungsweise anerkennen möchten als eben die mechanische. Es ist aber bestimmt anzunehmen, daß andere Reize, insbesondere chemische, sich zu der Wirkung der mechanischen hinzuaddieren und sie steigern, und daß gewisse Einflüsse, wir denken hier besonders an die chronische Bleivergiftung, die Erregbarkeit erhöhen und dadurch ein verfrühtes Auftreten der Sklerose veranlassen können. In dem gleichen Sinne verfrühtes Auftreten der gewöhnlichen Sklerose ist auch der Lues zuzuschreiben in dem nach unseren Erfahrungen häufigsten Falle, daß sie eine gewöhnliche Sklerose erzeugt, nicht die seltenere sogenannte spezifische Aortenveränderung, die uns hier, als nach Lokalisation, Verbreitung und Gewebsveränderungen wesentlich von der gewöhnlichen Sklerose verschieden, nicht beschäftigen soll.

Für die hier in ihrem genaueren Verhalten nicht in Betracht gezogenen Arterien, im besonderen die Herz-, Nieren- und Hirnarterien,

die größeren und ihre feinen Verzweigungen, liegen keine Kenntnisse vor, die erlauben würden, an der mechanischen Erklärungsweise festzuhalten. Hier, in Arterien, für die die funktionellen, ihrer Natur nach für das physiologische Leben unbekannten Reize von größerer Bedeutung sind als für die Aorta und andere große Arterien, ist es die pathologische, quantitativ geänderte Wirkung dieser und die fremdartiger Reize, wie sie pathisch geänderte Funktion der zugehörigen Organe verursachen und unterhalten, denen wir das Entstehen und die verschieden ausfallenden Grade der Veränderungen, insbesondere der Sklerose, zuschreiben müssen.

Schließlich ist noch die Rückwirkung auf die großen Organarterien zu nennen, die die pathologischen Vorgänge funktioneller Art und die aus ihnen hervorgehenden Strukturveränderungen in den kleinen Arterien und Arteriolen, dem empfindlichsten Teil des Arteriensystems, ausüben, eine Rückwirkung, die auf mechanischer Reizung beruht und teils direkter, teils indirekter, reflektorischer Natur ist.

*Zusammenfassend* dürfen wir somit sagen, daß es für die Aorta und die großen Arterien, die vergleichsweise geringen funktionellen Alterationen unterliegen, im wesentlichen *mechanische*, für die kleineren, besonders die Organarterien und ihre Verzweigungen, im wesentlichen *nicht mechanische Reize* sind, die die Arterienveränderungen auf dem oft angegebenen Wege entstehen lassen. Wie bereits im experimentellen Teil bemerkt, bewährt sich auf unserem Gebiete der Satz der allgemeinen Nervenphysiologie, daß verschiedenartige Reize dieselbe Wirkung haben; es bewährt sich auch der auf einem weiteren Gebiete gewonnene Satz, daß der angeborenen oder im extrauterinen Leben erworbenen individuellen *Reaktionsform* des physisch-psychischen Menschen eine große Bedeutung zukommt. —

Es sind noch drei *Konsequenzen* aus einer allgemeinen Übersicht über unsere Darstellung der behandelten Prozesse zu ziehen, die wir nicht unterdrücken möchten.

Auf dem Boden des Angreifens der Reize am Nervensystem der Arterien, den uns, wie wir glauben, begründete Überlegungen und Schlußfolgerungen angewiesen haben, ergibt sich eine überraschende Feinheit der Reaktion der Arterienteile auf die in Betracht kommenden Reize. Haben wir zwar auch verbreitete und relativ grobe Formen ihrer Wirkung kennen gelernt, so lehren auf der anderen Seite die kleinen, streng lokalisierten Gewebsveränderungen in ihrer Beziehung zum Nervensystem — wir erinnern an die Flettstellen, an kleine Beete, an die Unterschiede im Verhalten eng benachbarter untereinander abwechselnder Bündel der Mediamuscularis u. a., mögen diese Veränderungen auch nur Steigerungen verbreiteter Vorgänge sein —, daß die kleinen und kleinsten Provinzen des Nervensystems der Arterien selbständig zu reagieren vermögen, wie das nachweislich dem Adrenalin gegenüber der Fall ist.

Die *zweite* Folgerung knüpft ebenfalls an das Angreifen der Reize am Nervensystem der Arterien, ihrer Segmente und der Teile dieser, an. Wenn nämlich die Reize am Nervensystem angreifen, und wenn, wie es sich aus ihrer Natur, soweit sie bekannt sind, ergibt, die Reize schwache sind, und solche, die nicht kontinuierlich, sondern diskontinuierlich oder mindestens unter Schwankungen wirken, so muß das Gesetz der Summation der Reizwirkungen angewandt werden. Im Lichte dieser Betrachtungsweise tritt die Reizwirkung am Nervensystem rasch ein, und es sind ihre Folgen, nämlich die sich vermittelt der Beeinflussung der Gewebsflüssigkeit einstellenden Gewebsveränderungen, die in ihrer unstreitig sehr langsamen Entwicklung dem aus einem akuten Beginn hervorgehenden Prozeß den Charakter des ausgesprochenen chronischen aufdrücken. Wir glauben, daß eine unbefangene Beurteilung z. B. einer sklerotischen Aorta zu dem Ergebnis kommen muß, daß es sich nicht um einen Gewebsprozeß handelt, der bald hier, bald dort immer wieder während des ganzen Sklerosealters von neuem ab ovo beginnt, sondern daß die makro- und mikroskopisch nachweisbaren Veränderungen mit unserer Vorstellung wohl vereinbar sind, daß der Grund zu ihnen mit einem Male oder zu mehreren Malen, nämlich durch die Nervenreizung in ihrem von Ort zu Ort verschiedenen Grade gelegt wird.

Die *dritte* Folgerung auf derselben Grundlage geht davon aus, daß die Forschung unserer Vorgänger ermittelt hat, daß den hier behandelten Prozessen der späteren Lebenszeit der Verkalkung in der Media muskulöser Arterien, der Sklerose im engeren Sinne, besonders der elastinösen Arterien, eine annähernd typische Hyperplasie der Arterien vorausgeht. Indem wir die Notwendigkeit anerkennen, daß zu ihrer Begründung in bezug auf die Media noch mehr geschehen muß, sehen wir in ihr den Ausdruck einer in (annähernd) typischer Form erfolgenden vermehrten und beschleunigten Durchströmung der Arterienwand aus den beiden Quellen, als Folge der in annähernd typischer Form erfolgenden verstärkten Reizung des Nervensystems; demgemäß sind uns die genannten, hier ausführlich gewürdigten Veränderungen der Ausdruck des Umschlages in atypische Reizung und Durchströmung, eine Folge jener Summationswirkung in dem, wie wir gesehen haben, von Person zu Person je nach der Empfindlichkeit ihres Nervensystems, je nach der Stärke des erreichten Reizungszustandes wechselnden Ausfall ihres Grades.

Hiermit sind wir am Schlusse unserer Darstellung angelangt und haben nur noch zu bemerken, daß wir im vorhergehenden nur in Anpassung an die am meisten verbreitete Bezeichnungsweise Verkalkung in der Media und Sklerose unterschieden haben. Wir sehen keinen Grund ein, den Ausdruck Sklerose, der ja ein grobsinnfälliges Merkmal angibt (und als solcher auf die reine Verfettung nicht zutrifft), so zu beschränken.

daß er auf die Verkalkung in der Media muskulöser Arterien nicht angewandt wird. Wir billigen daher das Verfahren derjenigen, die auch diesen Prozeß der Sklerose zurechnen; weitere Untersuchungen müssen genauer, als es bisher möglich war, ermitteln, warum sich die anatomischen Veränderungen in den muskulösen Arterien am stärksten in der Media, bei den elastinösen am stärksten in der Intima ausbilden. Diese Untersuchungen werden, wie sich aus dem früheren ergibt, der *Strömungsweise der Gewebsflüssigkeit* in der Arterienwand unter physiologischen und pathologischen Bedingungen zu widmen sein und durch Ermittlung der Ursache ihres Sichansammelns an bestimmten Orten tiefer in die Lokalisationsprobleme eindringen müssen, als es zur Zeit gelingt. —

Wir betrachten es nicht als unsere Aufgabe, zu den sämtlichen in der Literatur niedergelegten Theorien und Auffassungen der Arteriosklerose Stellung zu nehmen; dies könnte nur immer wieder geschehen mit unseren Ermittlungen über die normale Saftströmung und ihre Störungen in der Arterienwand, über die Wirkungen dieser Störungen auf das Gewebe und über den Einfluß des Nervensystems auf die Weite der Arterie und die beiden Quellen, aus denen die sich in der Arterienwand bewegende Flüssigkeit stammt, — und mit dem Nachweise, der leicht zu führen wäre, daß die von uns aufgestellten Beziehungen bisher teils völlig vernachlässigt, teils unvollständig und ungenügend berücksichtigt worden sind. Dagegen halten wir es für notwendig, uns mit der Theorie *Thomas* zu beschäftigen, vor allem deswegen, weil wir in einem Punkte von entscheidender Wichtigkeit mit *Thoma* übereinstimmen: in der Betonung der Mediavorgänge, neben denen der Intima, die seit *Virchow* bis auf den heutigen Tag mit Unrecht maßgebend geblieben sind.

Wir sehen es als *Thomas* bleibendes hohes Verdienst an, diesen Schritt getan zu haben, dem zu den ausgebliebenen allgemeinen Erfolg zu verhelfen das Ziel unserer Schrift ist. Freilich in einem anderen Sinne als *Thoma*; was wir zu seiner Lehre Kritisches zu bemerken haben, wird dazu dienen, unsere eigene Auffassung zu präzisieren und dadurch unsere Darstellung abzuschließen.

*Thoma* sieht in der Arteriosklerose den Folgezustand der „Angiomalacie“, unter der er eine Ernährungsstörung der Arterienwand versteht, die „zu einer Abnahme der Elastizität und des Tonus der Tunica media und zu einer Erweiterung der Arterienlichtung führt<sup>1)</sup>“. Die Arteriosklerose beginnt nach ihm, wenn die von der Erweiterung physikalisch abhängige Verlangsamung der Wandzonen des Blutstromes eine Neubildung von Gewebe in der Intima auslöst, welches die Lichtung der angiomalacisch gedehnten Blutbahn „in gewissem Grade“ verengt

<sup>1)</sup> *R. Thoma*, Über die Strömung des Blutes in der Gefäßbahn und die Spannung der Gefäßwand. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allgem. Pathol. 66, 397. 1920

und, wenig dehnbar, infolge der langsam fortschreitenden Dehnung der Arterienwand „Materialspannungen“ erfährt, so daß an einzelnen stärker beanspruchten Stellen tiefer greifende lokale Stoffwechselstörungen — Verkalkungen, Verfettungen, hyaline oder atheromatöse Degenerationen — auftreten.“

Beschäftigen wir uns zuerst mit der Arteriomalacie, der primären „Schwächung“ der Media<sup>1)</sup>, so betrifft sie also, wie *Thoma* annimmt, die von ihm (S. 51) als innerviert anerkannte glatte Muskulatur und, wie für *Thoma* aus seinen physikalischen Untersuchungen von Leichenarterien hervorgeht, die Elastizität besonders der Elastinfasern. Nach *Thoma* werden somit beide Elemente, die innervierten und die nicht-innervierten, durch eine und dieselbe Ernährungsstörung getroffen. Wir teilen diese Auffassung nicht, und glauben genügend begründet zu haben, daß die „Schwächung“ der Media eine durch Nervenbeeinflussung bewirkte Erweiterung ist, an die sich erst die Herabsetzung der Elastizität der nicht innervierten Teile der Wand abhängig von der Erweiterung anschließt. Wenn, wie *Thoma* bekannt ist, die glatte Muskulatur eine „große von den cerebrospondylalen und peripherischen Gefäßnervenzentren beeinflusste Spannung“ besitzt<sup>1)</sup>, so muß das Nervensystem berücksichtigt werden, und zwar an erster Stelle; veränderte Innervierung und ihre Folge kann aber nicht als Malacie, nicht als Ernährungsstörung bezeichnet werden. Wir vermissen bei *Thoma* auch den Nachweis, daß die Abnahme der Elastizität der Bindegewebsfasern auf Grund einer Ernährungsstörung zustandekommt: ist der nervale Tonus der Media vermindert, so kann die sekundäre Verminderung der Elastizität physikalisch erklärt werden, was nicht unter den Begriff Ernährungsstörung fallen würde; liegt eine solche vor, so muß die Natur dieser Ernährungsstörung angegeben werden, was, wie wir gesehen haben, nur mit Hilfe der Änderung der Saftströmung möglich ist; ihr kann sehr wohl hypothetisch eine „Ernährungsstörung“ der Bindegewebsfasern zugeschrieben werden, die ihre Elastizität beeinträchtigt.

*Thoma* läßt also die „Ernährungsstörung“ im Unklaren; wir erfahren von ihm weder wie sie (durch lokale und allgemeine Einflüsse) zustandekommt noch wie sie auf das Gewebe wirkt.

Was wir unter Ernährungsstörung verstehen, und welche Rolle wir ihr für alle pathischen Vorgänge nicht nur in der Media, sondern in allen drei Häuten zuschreiben, geht aus unserer Abhandlung klar hervor; es ist die gestörte Beziehung zwischen der aus den beiden Quellen stammenden Gewebsflüssigkeit und dem Gewebe, die, nervalen Ursprungs, sowohl Hyperplasie als die „degenerativen“ Veränderungen hervorbringt. Hierin ist enthalten, daß wir die Intimahyperplasie nicht, wie *Thoma*,

<sup>1)</sup> *R. Thoma*, Über die Histomechanik des Gefäßsystems und die Pathogenese der Angiosklerose. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **204**, 70. 1911.

auf die von ihm ohne Berücksichtigung der Weite der Äste und Ästchen sowie der Capillaren abgeleitete und daher für die Sklerose nicht sicher-gestellte Verlangsamung des Wandstromes zurückführen, von der *Thoma* es unaufgeklärt läßt, *wie* sie die Hyperplasie der Intima hervorbringt; hierin ist weiter enthalten, daß wir dem Verhalten der Materialspannung die „Degenerationen“ nicht, wie *Thoma*, direkt zuschreiben, sondern die auf Grund der primären Beeinflussung des nervalen Tonus zustandekom-mende Änderung der Flüssigkeitsdurchströmung des Gewebes für die Verfettung, Verkalkung und Atherombildung verantwortlich machen, für deren Ablauf und Lokalisation, wie wir gesehen haben, die Material-spannungen in ihrem Einfluß auf die Bewegung der Flüssigkeit zum Ver-ständnis erst in zweiter Linie heranzuziehen sind. Wenn *Thoma* sich mit der Annahme von Ernährungsstörungen begnügt, und weder über ihre noch der Materialspannungen Wirkungsweise Aufschluß gibt, so liegt das daran, daß er die Flüssigkeitsströmung in der Arterienwand nicht berücksichtigt. Ihre eine Quelle, den plasmatischen Wandstrom, zieht er überhaupt nicht in Betracht, und von der anderen, der adventitiellen Strombahn, erkennt er zwar an, daß ihre von ihm nachgewiesene Wuche-rung der bindegewebigen Verdickung der Intima gesetzmäßig vorausgeht und auf reflektorischem Wege zustandekommt, wobei die von der Erweite-rung abhängige Verlangsamung des Blutstromes den Reiz darstelle, der auf die lokalen Gefäßnervencentra wirke<sup>1)</sup>; zieht auch eine ursächliche Be-ziehung zwischen Capillarneubildung und Bindegewebsneubildung in Betracht, — um sie schließlich abzulehnen mit dem Hinweis darauf, daß die Bindegewebsneubildung in der Intima auch bei kleineren und kleinsten Arterien ohne adventitielle Strombahn vorkomme. Nachdem wir experimentell gezeigt haben, daß ohne adventitielle Strombahn die Wand auch größter Arterien unter bestimmten Umständen bestehen und wachsen kann, muß auch für die Arterien ohne adventitielle Strom-bahn angenommen werden, daß aus dem Lumen vermehrt eindringende Flüssigkeit allein Hyperplasie in der Wand hervorzubringen vermag. Wir können daher *Thomas* Einwand nicht als überzeugend anerkennen und werden bei künftigen Untersuchungen über die Sklerose der kleinen Arterien hierauf und auf die Frage der Mitwirkung der benachbarten (Organ-) Capillaren zurückkommen.

Wir haben eingangs von den wechselnden Fassungen des Begriffes von Malacie, die sich bei *Thoma* finden, diejenige gewählt, die unserer Vorstellung von der Rolle des nervalen Tonus am nächsten steht; an den weitaus überwiegenden Stellen seiner zahlreichen Mitteilungen versteht *Thoma* unter Malacie lediglich eine „Verminderung der *Elastizität* der Gefäßwand, welche vorzugsweise die Tunica media trifft“, und „eine

<sup>1)</sup> *R. Thoma*, Über Gefäß- und Bindegewebsneubildung in der Gefäßwand. Beiträge z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **10**. 1891.

passive Dehnung derselben durch den Blutdruck und demgemäß eine Erweiterung der Gefäßlichtung zur Folge hat“<sup>1,2)</sup>). Wir kommen hierauf zurück, weil sich aus dieser *Thomas* vorwiegend physikalischer Denk- und Erklärungsweise offenkundig mehr entsprechenden Fassung der Malacie der prinzipielle Gegensatz, in dem wir uns mit ihm befinden, aufs klarste erkennen läßt. Wir legen der Entwicklung eine nervale Parese der Muskulatur zugrunde; *Thoma* hat den Prozeß im wesentlichen nach der physikalischen Seite der in unserer Auffassung sekundären Veränderungen der Muskel- und Bindegewebsfasern untersucht, und er hat dieser physikalischen Seite Vorgänge, insbesondere die „Degeneration“ als direkte Wirkung zugeschrieben, die so wenig wie jene Parese rein physikalisch behandelt und verstanden werden kann. Die Ergebnisse seiner physikalischen Untersuchungen sind somit nicht geeignet die Entwicklung der Sklerose zu erklären.

An der gleichen Stelle hat die jüngste Kritik der *Thomaschen* Lehre, die *Reuterwalls* eingesetzt<sup>3,4)</sup>. Wir stehen mit selbständiger Begründung ganz auf seinem Standpunkte, daß die Aufgabe der Forschung darin besteht, an erregbaren Arterien, wie sie der Körper des lebenden Menschen enthält und wie sie Gegenstand der Pathologie sind, die Bedeutung der (innervierten) glatten Muskulatur zu ermitteln, an Sektionspräparaten diejenige der „passiv-elastischen Komponente“, die sehr bald nach dem Tode allein vorhanden ist und in deren Erforschung *Thoma* Grundlegendes geleistet hat.

Wenn freilich *Reuterwall* von der Aorta sagt, daß bei ihr die glatte Muskulatur „vermutlich“ eine ganz bescheidene Rolle spielt, so haben wir dem alles das entgegenzuhalten, was uns veranlaßt und berechtigt hat, Aorta, Carotis und muskulöse Arterien gemeinsam zu betrachten und ihr Verhalten einheitlich zu erklären.

So ist denn in der Tat, um *Reuterwalls* Worte zu gebrauchen, das Problem viel komplizierter, als daß man — mit *Thoma* — aus geringerer Elastizität einfach auf „Angiomalacie“ schließen dürfte; es bedarf, wie wir hinzufügen, vor allem der steten Berücksichtigung des Nervensystems und der Flüssigkeitsbewegung, um die Entwicklung der Sklerose von ihren Vorstufen bis zum höchsten Grade zu verstehen.

Wie notwendig dies ist, werden wir von neuem erkennen, wenn wir schließlich noch auf *Thomas* Stellung zur modernen experimentellen Pathologie der Sklerose einen Blick werfen; dabei kommen wir noch ein-

<sup>1)</sup> *R. Thoma*, l. c. S. 598, 1.

<sup>2)</sup> So noch jüngst (1923): *R. Thoma*, Über die Angiomalacie. *Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol.* **243**. 1923: „Veränderung der physikalischen Eigenschaften der Gefäßwand, welche die Dehnbarkeit . . . erhöht.“

<sup>3)</sup> *O. Reuterwall*, Über die Elastizität der Gefäßwände und die Methoden ihrer näheren Prüfung. *P. A. Norstedt und Söner* 1921. Suppl. 2 der *Acta medica Scandinav.* 1921.

<sup>4)</sup> *O. Reuterwall*, Zur Frage der Arterienelastizität. *Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol.* **293**. 1922.

mal auf die Art und Weise der Entstehung der „Ernährungsstörung“ zu sprechen, die der Sklerose zugrunde liegt. *Thoma* spricht den Satz aus<sup>1)</sup>, daß „alle experimentellen Arteriosklerosen der Versuchstiere eine schädigende Wirkung der Versuchsbedingungen auf die elastischen Eigenschaften der Tunica media“ voraussetzen; sei doch „die Erweiterung der Gefäßlichtung nur zu erklären durch die Annahme, daß die Tunica media ihrer Arterien infolge einer Schädigung ihrer elastischen Eigenschaften von dem Drucke des strömenden Blutes gedehnt worden sei.“

Hierher rechnet *Thoma* zunächst die Wirkung des Adrenalins, die er, wie wir gesehen haben, unzutreffend als der Mediaverkalkung der muskulösen Arterien entsprechend bezeichnet. Wir verweisen auf unsere ausführliche Darstellung der Adrenalinwirkung, aus der das Angreifen des Stoffes am Nervensystem hervorgeht, wodurch die Erweiterung und vermittelt der Änderung der Saftströmung, nicht unmittelbar durch „Erhöhung der Materialspannung“ (*Thoma*), die Verkalkung entsteht<sup>2)</sup>. Den gleichen Nachweis für die alimentären Sklerosen, die *Thoma* in seinem Sinne verwertet, haben wir freilich nicht ausdrücklich erbracht, aber genügend allgemeine und spezielle Gründe dafür angeführt, daß wir auch diese mit Hilfe einer primären Beeinflussung des nervalen Tonus erklären durften.

*Thoma* verwertet nun besonders die alimentären Sklerosen mannigfaltiger Art dafür<sup>2)</sup>, daß auch beim Menschen die „wesentliche Ursache der Arteriosklerose in allgemeinen Stoffwechselstörungen“ zu suchen sei. „Unzweifelhaft“, sagt er an anderer Stelle der gleichen Abhandlung, „bilden allgemeine Stoffwechselstörungen die wichtigste Ursache für die Entstehung der Angiosklerose, indem sie eine Angiomalacie der Gefäßwand erzeugen“; „Meinungsverschiedenheiten sind nur gerechtfertigt in Beziehung auf die Frage, ob mechanische Störungen, hoher Blutdruck, abnorm hohe Pulswellen u. a. ähnliche Bedingungen lokale Stoffwechselstörungen in der Arterienwand hervorrufen, welche sich als Angiomalacie äußern und zur Arteriosklerose führen.“ „Für die allgemeine Betrachtung darf man sich auf den Standpunkt stellen, daß allgemeine und möglicherweise auch lokale, auf die Gefäßwand beschränkte Stoffwechselstörungen die Angiosklerose verursachen.“

Mit dieser Stellung zu der ätiologischen Seite des Skleroseproblems scheint uns *Thoma* in Widerspruch mit sich selbst zu geraten, da er an anderen Stellen der gleichen Abhandlung anerkennt, daß es eine „durch physiologische Altersveränderungen erzeugte Arteriosklerose“ gibt, worin wir ihm mit wesentlich stärkerer Betonung zustimmen; und da er die Frage, ob auch bei normaler Zusammensetzung des Blutes die bekannten „degenerativen“ Veränderungen der Arterienwand auftreten

<sup>1)</sup> *R. Thoma*, l. c. S. 592, 1.

<sup>2)</sup> *R. Thoma*, l. c. S. 598, 1.



können „unbedingt“ bejaht, mit dem sehr zutreffenden Grunde, daß „auch im normalen Blute immer genügend Lipoides und Cholesterin (und Kalk, Verf.) enthalten sein dürften, um bei langer Dauer der Erkrankung auch atheromatöse Degenerationen zu ermöglichen.“ Wir vermissen den Nachweis, daß beim Menschen die Zusammensetzung des Blutes „von weitgehender Bedeutung ist für die chemische Zusammensetzung der Degenerationsprodukte der Gefäßwand“, wie *Thoma* unter Berufung auf *Aschoff*<sup>1)</sup> behauptet, und lehnen daher *in diesem Sinne* die Bezeichnung der Sklerose als Stoffwechselkrankheit ab, unter Hinweis auf die Rolle des mechanischen Faktors, wie wir sie an der Hand der anatomischen Untersuchungen und in bezug auf Stärke und Lokalisation der Veränderungen kennen gelernt haben. Daß uns *in einem anderen Sinne* die Sklerose eine Stoffwechselkrankheit ist, nämlich als auf Störungen der Beziehungen zwischen Blut und Gewebe beruhend, wie sie die Gewebsflüssigkeit vermittelt, und daß sie einen allgemeinen Charakter hat in dem Sinne, daß ihre allgemeine Verbreitung im Körper die Mitwirkung des *Zentralnervensystems* zum Verständnis erfordert, geht aus unserer Abhandlung klar hervor.

Wir begnügen uns mit diesen unseren eigenen Forschungsergebnissen entnommenen Einwänden gegen die *Thomasche* Theorie und verzichten darauf, diejenigen anderer Autoren, soweit sie uns berechtigt erscheinen, zu verwerten; — wir nennen nur die Kritik der *Thomaschen* Lehre von der Nabelblutbahn, die in ihr eine grundlegende Bedeutung gehabt hat, besonders durch *Fuchs*<sup>2)</sup> und durch *Jores*<sup>3)</sup>, die Einwände *F. Marchands*<sup>4)</sup> von denen vor allem die unzureichende Berücksichtigung der sogenannten degenerativen Veränderungen durch *Thoma* hervorzuheben ist, diejenigen *O. Reuterwalls*<sup>5)</sup>, die wir oben in kürzester Form herangezogen haben.

Nachdem wir zu einer anderen Auffassung als *Thoma* von der Entstehung der Sklerose gelangt sind und auch das Gemeinsame, die Betonung der Mediavorgänge gegenüber den Intimaprozessen, die als Nachwirkung der Endarteriitislehre bis auf den heutigen Tag falsch eingeschätzt werden, haben anders auffassen müssen, liegt es uns am Herzen, die Fülle der bleibenden Erkenntnisse, die *Thoma* auf dem Gebiete der Arterienpathologie, insbesondere der Blutströmung, gewonnen hat, anzuerkennen, mit Dankbarkeit dafür, daß seine Theorie, als die

<sup>1)</sup> *R. Thoma*, l. c. S. 598, 1. S. 402.

<sup>2)</sup> *R. F. Fuchs*, Zur Physiologie und Wachstumsmechanik des Blutgefäßsystems. Habilitationsschrift. Jena 1902.

<sup>3)</sup> *L. Jores*, Wesen und Entwicklung der Arteriosklerose. Wiesbaden 1903. Seite 126 ff.

<sup>4)</sup> *F. Marchand*, Über Arteriosklerose. Verhandlg. 21. Kongreß f. inn. Med. 1904.

<sup>5)</sup> *O. Reuterwall*, l. c. S. 601, 3. 4.

weitaus am sorgfältigsten und vielseitiger als jede andere ausgebaute, uns auf unserem Wege Ausgang und Richtung gewiesen und reiche Anregung geboten hat. Noch ein letztes, *Thoma* und uns Gemeinsames, muß hier seine Stelle finden: es ist die prinzipielle Ablehnung teleologischer „Erklärungen“, insbesondere der Lehre von der „funktionellen Anpassung“, die, wie in der sonstigen Pathologie, so auf unserem speziellen Gebiete eine große Rolle gespielt haben und noch heute spielen<sup>1)</sup>.

Wenn schon *R. Thoma*, bei aller Bevorzugung physikalischer Erklärung, die Bedeutung des Nervensystems nicht ganz verkannt, ja sogar an manchen Stellen seiner zahlreichen Schriften sie in allgemeiner Form anerkannt hat, so fehlt es auch in neuester Zeit nicht an Autoren, die sich von der größeren Berücksichtigung des Nervensystems einen Fortschritt versprechen [*Hueck*<sup>2)</sup>], auf dieser Grundlage eine andere Richtung als wir einschlagen [*Staemmler*<sup>3)</sup>] und eine sorgfältigere Beachtung der nichtzelligen Teile der Arterienwand verlangen [*Hueck*<sup>2)</sup>], als sie bisher gefunden und von denen wir besonders den flüssigen, sich bewegenden Teil in seinen Beziehungen zur innervierten Strombahn berücksichtigt haben.

So dürfen wir denn hoffen, daß die Betrachtungs- und Erklärungsweise der Sklerose, die wir der Kritik unterbreiten, vorhandene theoretische Bedürfnisse befriedigt und, unvollkommen wie sie, schon als Ergebnis relativ kurzer Beschäftigung, ist, zu weiteren Forschungen in der gleichen Richtung anregen wird.

---

<sup>1)</sup> Vgl. z. B. *E. Kaufmann* in seinem Lehrbuch, 7. u. 8. Aufl. 1922, I. Bd., S. 84.

<sup>2)</sup> *Werner Hueck*, Anatomisches zur Frage nach Wesen und Ursache der Arteriosklerose. Münch. med. Wochenschr. 1920: „Wer uns tieferen Einblick in die nervösen Vorgänge verschafft, wird auch unsere Erkenntnis der Arteriosklerose bereichern.“

<sup>3)</sup> *M. Staemmler*, Zur Pathologie des sympathischen Nervensystems; im besonderen: Über seine Bedeutung für die Entstehung der Arteriosklerose. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. 71. 1923.