

(Aus der Hirnforschungsanstalt der kgl. ungarischen Franz-Josef-Universität
in Szeged [Vorstand: Prof. *D. Miskolczy*.])

Beitrag zur Histopathologie der experimentellen Adrenalinvergiftung.

Von
A. Stief und L. Tokay.

Mit 10 Textabbildungen.

(*Ein gegangen am 25. November 1931.*)

Bei der Besprechung des funktionellen Zusammenhangs zwischen der Nebenniere und dem Gehirn ist ein Unterschied zu machen zwischen der ganzen Nebenniere einerseits und ihrer Rinden- bzw. Marksubstanz andererseits. Die wahrnehmbaren Erscheinungen zeigen ferner noch Unterschiede je nachdem, ob es sich um die Hyper-, Hypo- oder Afunktion der einzelnen Bestandteile des Organs handelt und schließlich, ob man es mit einem akuten oder langsam fortschreitenden Krankheitsvorgang zu tun hat.

Bekanntlich führt die Zerstörung der ganzen Nebenniere in kurzer Zeit zum Tode. In solchen Fällen sind folgende Erscheinungen von seiten des Nervensystems zu beobachten: Starke Bauchschmerzen, Schweißausbruch, beschleunigte Atmung, verlangsamter, unregelmäßiger Puls, starkes Fallen des Blutdrucks, epileptiforme Krämpfe und Koma. Untersuchungen des Nervensystems in diesem Zusammenhange stehen uns bisher noch nicht zur Verfügung.

Der allmähliche Ausfall der Rindensubstanz ruft das bekannte Bild der *Addisonschen* Krankheit hervor und seitdem es *Szentgyörgyi* gelungen ist, aus der Nebennierenrinde die Hexuronsäure in Krystallen darzustellen, wissen wir, daß die Pigmentbildung bei der *Addisonschen* Krankheit durch den Mangel dieses Stoffes verursacht wird. *A. Jakob* untersuchte das Gehirn eines an *Addisonscher* Krankheit (Nebennierentuberkulose) verstorbenen Kranken und fand dabei diffuse Degeneration der Nervenzellen, mäßige Wucherung der protoplasmatischen Glia, sowie endarteriitische Erscheinungen und herdförmige Ausfälle. Hier sind noch die Ergebnisse von *Siemerling* und *Creutzfeldt* bei der Bronzefieberkrankheit zu erwähnen; diese Forscher fanden histologisch eine „skeletotische“ Encephalomyelitis. Hierher gehören ferner einige experimentell-

histologische Befunde, in erster Linie die neueren Mitteilungen von *Rives*.

Bei der Hyperfunktion der Rindensubstanz — z. B. bei Hyperplasie derselben, bei gewissen Geschwülsten — hat man verschiedene Störungen von seiten des Geschlechtsorgansystems beobachtet (Pseudohermaphroditismus usw.); der Zusammenhang ist jedoch noch nicht geklärt. Auch hier fehlen neurologische Untersuchungen.

Viel wichtiger für unsere Frage ist die *Hyperfunktion der Marksubstanz*. Diese entspricht in jeder Hinsicht dem Bilde der akuten (Fall von *Jaffé* und *Tannenberg*) oder der chronischen (Fälle von *Biebel* und *Wichels* u. a.) Adrenalinvergiftung. Die Hyperfunktion der Marksubstanz wird in erster Linie durch die sog. *Pickschen Phäodromocytome* hervorgerufen, die aus chromaffinen Zellen bestehen. Bisher sind ungefähr 20—22 derartige Fälle bekannt. In Begleitung dieser Geschwülste treten recht mannigfaltige, meist reversible Erscheinungen auf: Schwindel-, Schwächegefühl, starker Durst und Zunahme der Harnmenge sind die häufigsten Symptome. Der Blutdruck ist meist erhöht, das Herz hypertrophisch, nicht selten kommt es zu apoplektiformen Anfällen. Von besonderem Interesse — und für uns von Wichtigkeit — ist der Fall von *Biebel* und *Wichels*: hier wurde bei einem unter bulbären Erscheinungen und Aphasie während eines apoplektischen Anfalls verstorbenen, bloß 36 Jahre alten Manne schwere Atheromatose der Gefäße und mächtige Vergrößerung des Herzens gefunden. Da es sich in derlei Fällen nicht um von außen in den Organismus gebrachte, sondern offenbar im Organismus selbst erzeugte übermäßige Mengen von Adrenalin handelt, darf man unseres Erachtens hier als Analogie zum spontanen Hyperinsulinismus von *spontanem Hyperadrenalinismus* sprechen. Man wird künftighin den bei diesen spontanen Vergiftungen anzutreffenden Gehirnveränderungen erhöhtes Interesse zuzuwenden haben, da diese eine wichtige Stütze der experimentellen Ergebnisse bedeuten dürften.

Für einen funktionellen Zusammenhang zwischen dem Gehirn und den Nebennieren spricht u. a. auch die bekannte Tatsache, daß bei Anencephalen die Nebennieren auffallend klein sind. Dieser Zusammenhang ist bisher ungeklärt, da wir vor allem nicht wissen, welches der beiden Organe primär verändert und bei welchem infolge der Veränderung des anderen die Schädigung auf sekundärem Wege entstanden ist. Es ist jedoch zu betonen, daß die Ursache der Kleinheit der Nebennieren bei Anencephalen nicht einfach durch eine Entwicklungshemmung gegeben ist. Nach *Landau* handelt es sich hier um eine zu früh einsetzende und zu rasche Entwicklung, so daß „... die Nebenniere des Anencephalus eigentlich der wohlausgebildeten, aber zu klein gebliebenen Nebenniere eines älteren Säuglings entspricht ...“ (*Jaffé* und *Tannenberg*). Es ist demnach nicht unmöglich, daß die übermäßige und frühe

Adrenalinwirkung für die Entwicklungs hemmung des Gehirns verantwortlich zu machen ist; diese Annahme wäre allerdings noch zu beweisen. *Ceni* und später *Lisi* beobachteten die Hypertrophie der Nebennieren nach der Exstirpation gewisser Gehirnteile, doch wären diese Befunde noch nachzuprüfen. (Vgl. *Környeys* Arbeiten.)

Über experimentelle histologische Untersuchungen nach der Anwendung von Adrenalin ist bisher nur wenig bekannt. *Küls* fand im Jahre 1905 nach langdauernder Adrenalinverabreichung bei Kaninchen eine Degeneration der hinteren Stränge des lumbalen Rückenmarks. *Shima* beobachtete 1908 die Schrumpfung der Gehirnganglienzellen, die Wucherung des Ependyms der Kammern und stellenweise eine Verdickung der Pia. *Emmert* vergiftete (1908) weiße Mäuse akut und chronisch mit subcutanen Adrenalininjektionen, sah jedoch makroskopisch weder im Gehirn noch an den Hirnhäuten nennenswerte Veränderungen; mit der *Nissls*chen Färbung fanden sich, in den wenigen Gehirnen, von denen Schnitte angefertigt wurden, keine Veränderungen *Ide Masao, Hedinger* und *Danisch* fanden bei Kaninchen in den sympathischen Ganglien Hyperchromasie oder auch Auflösung der Wand der Zellkerne, Vakuolenbildung im Protoplasma, Auflösung der tigroiden Körner usw. *Staemmler* hingegen konnte keine Schädigungen nachweisen. Die Versuche von *Staemmler* und *Danisch* können jedoch nicht als reine Adrenalinversuche gebucht werden. Der Zweck dieser Versuche war die experimentelle Erzeugung der Arteriosklerose und die Tiere hatten nebst Adrenalin auch Cholesterin erhalten. Schließlich ist noch die neuere Mitteilung von *Mühlmann* und *Schmoll* zu erwähnen: Nach Adrenalininjektionen in die Ohrvene des Kaninchens war im Endothel der Gehirncapillaren eine Vermehrung der lipoiden Körner zu sehen, die nach der Ansicht der Verff. von zerfallenen Erythrocyten stammen. Solche sind auch in der Adventitia und auch in Gliazellen zu finden.

Wie aus dem Gesagten hervorgeht, ist die Auslese an experimentellen Untersuchungen über den Zusammenhang zwischen der Adrenalinwirkung und etwaigen Veränderungen im Gehirn recht spärlich. Die wenigen Versuche führten auch zum Teil zu einander widersprechenden Ergebnissen; wir entschlossen uns daher, bei unseren Forschungen auf dem Gebiete des Zusammenhangs zwischen den endokrinen Drüsen und dem Nervensystem nach Insulinvergiftung jetzt das Adrenalin zum Gegenstand unserer Versuche zu machen. Bei der Untersuchung der Wirkung des Adrenalins auf das Gehirn bildete den Mittelpunkt unseres Interesses der Zustand der Blutgefäße, ferner jene Folgeerscheinungen am Gewebe, welche durch mangelnde Färbbarkeit der Zellen, herdförmige, lamelläre oder pseudolamelläre Ausfälle gekennzeichnet sind, und so häufig angetroffen werden (z. B. bei CO-Vergiftung, Eklampsie, Urämie, „Zirkulationspsychosen“ usw.) und die — besonders

nach *Spielmeyer* — gewöhnlich auf funktionelle Zirkulationstörungen zurückgeführt werden. Da das Adrenalin bekanntlich ein auserlesenes Gefäßmittel darstellt, war von diesen Versuchen eine Unterstützung der Hypothesen in bezug auf die Zirkulationstörungen des Gehirns zu erwarten, was — wie wir sehen werden — zum Teil auch gelungen ist.

Die Versuche wurden an Kaninchen und Hunden ausgeführt; das Adrenalin wurde stets in der Form von „Tonogen“ der chemischen Fabrik Richter in Budapest, und zwar mittels subcutaner Injektion verwendet.

1. Kaninchenversuche.

Kaninchen 1. Körpergewicht 2470 g, erste Injektion am 12. 5. 31, 0,2 mg/kg, insgesamt 0,5m g Tonogen subcutan. Fast täglich je eine Injektion, Steigerung der

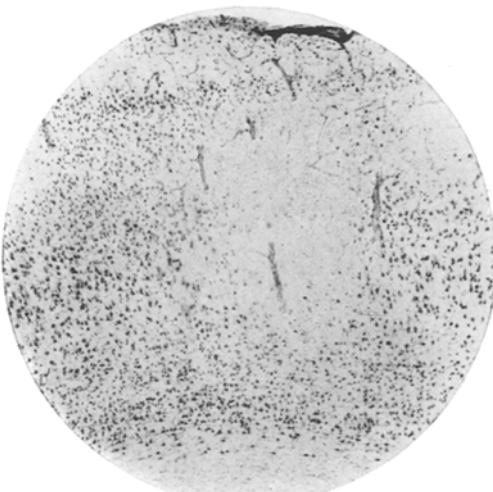
Dosis im Durchschnitt je 0,1 bis 1 mg. Insgesamt 26 Injektionen, letzte — 10 mg — am 18. 6. Während des ganzen Versuchs keinerlei auffallende Erscheinungen. Nach der letzten Injektion Dekapitation. Während der ganzen Versuchszeit täglich dreimalige Temperaturmessung. Höchste Temperatur 39,6, niedrigste 38,3° C. Als einzige Abnormalität ist eine Abnahme des Körpergewichts um nahezu $\frac{1}{2}$ kg zu verzeichnen.

Kaninchen 2. Körpergewicht 2570 g, erste Injektion — 0,5 Tonogen — am 12. 5. Insgesamt 33 Injektionen. Am 6. 6. — nach 2,6 mg — springt das Tier im Käfig unruhig umher. Am 25. 6. stellt sich ungefähr 10 Min. nach der Injektion von 30 mg Tonogen

Abb. 1. Adrenalinkaninchen 1. Toluidinblau. Erklärung siehe im Text. Schwache Vergrößerung.

Somnolenz ein. Das Tier liegt ruhig, Puls- und Atemfrequenz sind gesteigert, später nimmt der Sopor zu, so daß es bloß auf stärkere Reize reagiert. Gegen Abend wird das Tier wieder lebhafter, erhebt sich und macht einige Bewegungen. Am nächsten Tage sind die Bewegungen sowie die Nahrungsaufnahme vollkommen hergestellt. Am 26. 6. 40 mg. Nach 10 Min. allgemeine Schwäche, vollkommen passives Verhalten, es liegt regungslos und reagiert auch auf starke Reize nicht. $1\frac{1}{2}$ Stunden nach der Injektion Exitus. Bei der sofort ausgeführten Obduktion fällt die Hyperämie der Oberfläche des occipitalen Gehirnteils auf. Die inneren Organe — insbesondere der Magen und Darm — sind ganz blaß, fast weiß. Das Herz fühlt sich sehr hart an, die Herzmuskulatur ist verdickt. Auch hier wies die Körpertemperatur keine wesentlichen Abweichungen auf, das Körpergewicht betrug am letzten Versuchstage 2 kg.

Kaninchen 3. Gewicht 2030 g, erste Injektion am 12. 5.: 0,5 mg, letzte am 23. 6.: 20 mg, hierauf Exitus. Insgesamt 30 Injektionen, Gewichtsabnahme 330 g. Aus dem Verlauf: 13. 5. nach 0,6 mg wird den ganzen Tag die Nahrung verweigert, das Tier nimmt bloß etwas Wasser. Am nächsten Tag nach 0,7 mg jedoch wieder



normale Nahrungsaufnahme. Am 4. 6. nach 2,4 mg starke Unruhe. 6. 6. starker Haarausfall. Der Exitus erfolgte ohne besondere Erscheinungen. Bei der Obduktion sieht man auch hier starke Hyperämie des Gehirns, sowie auch schon makroskopisch wahrnehmbare Blutungen an den Hirnhäuten und an der Schnittfläche.

Um Wiederholungen zu vermeiden, wird das Ergebnis der histologischen Untersuchung der drei Kaninchen gemeinsam beschrieben:

Abb. 1 stammt aus dem Schläfenlappen (Kaninchen 1). Hier sieht man einen typischen herdförmigen Ausfall, der die ganze Rindensubstanz betrifft; bloß die beiden untersten Schichten blieben bis zu einem gewissen Grade verschont. In

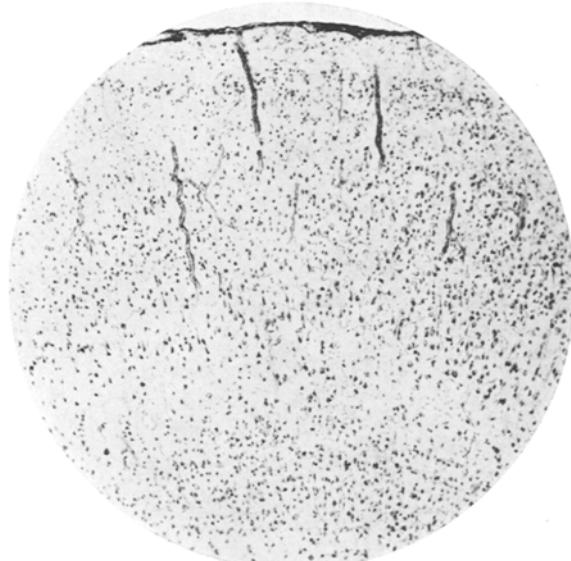


Abb. 2. Adrenalinkaninchen 1. Toluidinblau. Einzelheiten siehe im Text.

dem Herde sind bei starker Vergrößerung bloß sehr wenige, ganz blasses, Nervenzellen zu sehen. Keine Reaktion von seiten der Glia; auch die Gliazellen sind zum großen Teil ganz blaß. An der rechten Seite des Herdes (Abb. 2) sieht man auch schon bei schwacher Vergrößerung hochgradige Zerstörung der drei oberen Schichten, sowie starke Erweiterung der Capillaren. Die Zellen der 4. Schicht sind äußerst blaß, während die Zellen der tieferen Schicht bei schwacher Vergrößerung ziemlich normal erscheinen. Die Erweiterung der Gefäße ist insbesondere in den drei oberen Schichten ausgeprägt. Abb. 3 stammt ebenfalls aus dem Schläfenlappen, hier ist besonders in der dritten Schicht eine starke Erweiterung der Capillaren zu sehen. Andere Herde nehmen die ganze Breite der Rinde ein, ohne die untersten Schichten zu verschonen. Abb. 4 stammt aus der Gegend der Fissura rhinica; hier sind nebeneinander zwei verschieden große Herde zu sehen. Abb. 5 endlich zeigt nebeneinander vier herdförmige Ausfälle: der eine kleinere Herd liegt teils noch im Bereich der 2. Schicht, der größere, in der Mitte gelegene, hat die ganze Rindensubstanz zerstört, die beiden rechts gelegenen kleineren Herde liegen wieder in den oberen Schichten.

Außer diesen größeren herdförmigen Ausfällen sieht man bei stärkerer Vergrößerung noch zahlreiche kleinere Herde und Zellausfälle. Bei den übrigen

Kaninchen finden sich eher solche Zellausfälle als die oben beschriebenen Herde; hier stehen die encephalomalacischen Herde mit progressiver Gliaproliferation und Wucherung der Capillaren im Vordergrund.

Bei den beiden anderen Kaninchen bilden die *Blutungen* die auffallendste Erscheinung. Diese erreichen *an den Hirnhäuten* die größte Ausdehnung und sind hier meist subarachnoidal angeordnet. Ausgebreitete Blutungen sieht man noch am Bulbus insbesondere in der Umgebung des Pons. Abb. 6 zeigt das Bild einer

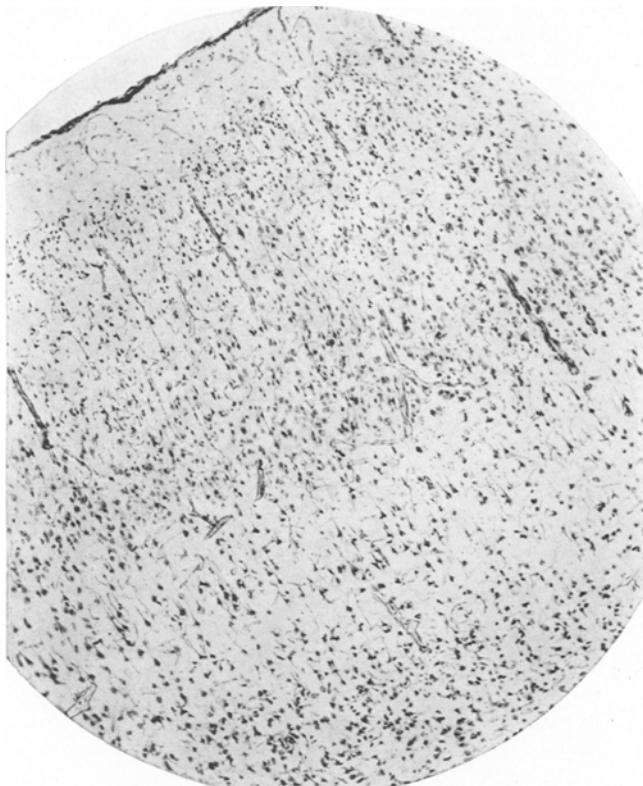


Abb. 3. Adrenalinkaninchen 1. Toluidinblau. Mittlere Vergrößerung.

starken Blutung bei schwacher Vergrößerung auf einem Horizontalschnitt aus der Gegend der *Lamina quadrigemina*. Die hier vorhandene Nervensubstanz zeigt das Bild der Erweichung. Auch die Epiphyse ist von Blutungen umgeben.

Die Nervenzellen sind im ganzen Gehirn im allgemeinen sehr schwer geschädigt. Einige Zellen erscheinen dunkel, „pyknotisch“ gefärbt; sie finden sich hier in bedeutend geringerer Zahl als bei den Insulinvergiftungen. Die meisten Zellen bieten das Bild der sog. *Nisslschen „schweren Zellerkrankung“*, doch besteht auch viel Ähnlichkeit mit den „ischämischen Zellveränderungen“ von *Spielmeyer*. Bei Kaninchen 1 finden sich insbesondere in der Nähe der Herde aber auch sonst diffus zerstreut zahlreiche Nervenzellen, die eine gewisse Ähnlichkeit mit den *Nisslschen „Inkrustationen“* aufweisen (Abb. 7). Man findet feine, staubförmige Körnchen oder auch gröbere, verschieden große und verschieden geformte, meist

kugelförmige Körner, die an der Wand oder den Fortsätzen der Zellen haften. Es ist schwer zu entscheiden, ob diese Gebilde auch innerhalb der Zellen vorkommen. Sie treten in großen Mengen in unmittelbarer Nachbarschaft der Zellen auf, ferner sind sie auch im pericellulären Raum, sonst jedoch nirgends im Parenchym an-

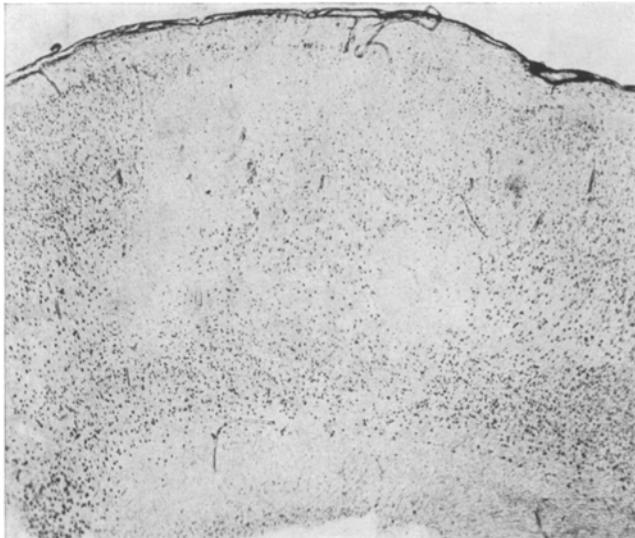


Abb. 4. Adrenalinkaninchen 1. Toluidinblau.

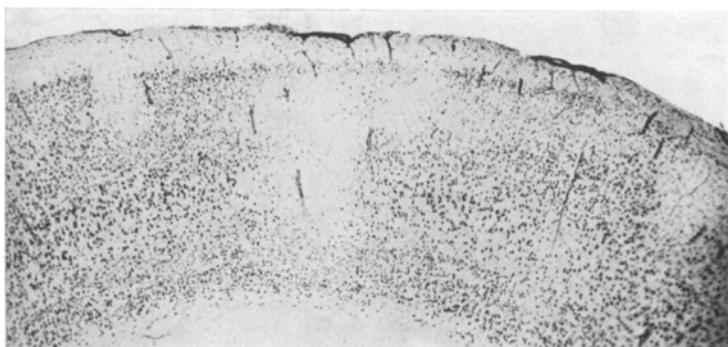


Abb. 5. Adrenalinkaninchen 1. Toluidinblau. Erklärung siehe im Text. Leitz Oc. 10, Obj. 1.

zutreffen. Diese Körner zeigen metachromatische Färbung; die meisten Zellen in deren Umgebung, die zu sehen sind, zeigen das Bild der „Verflüssigung“: der Zellkörper ist sehr blaß, die *Nisslschen* Körner sind verschwunden; an vielen Stellen ist bloß der Zellkern zu sehen, der von den metachromatischen Körnchen umgeben wird. Zu bemerken ist, daß man in der Umgebung von typischen oder schon abgeblaßten sklerotischen Zellen dieselben Körner finden kann. Scheinbar handelt es sich hier um eine schwere Stoffwechselstörung der Zellen. Die Glia zeigt außerhalb der beschriebenen Herdgebiete meist Wucherung.

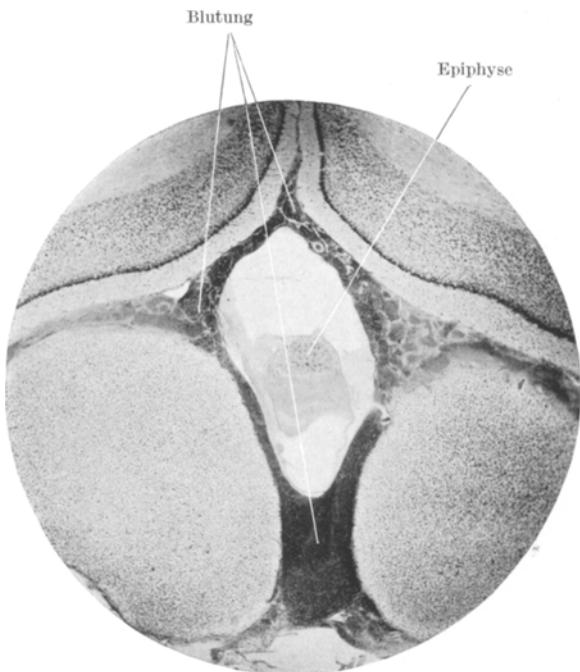


Abb. 6. Adrenalinkaninchen 2. Toluidinblau. Schwache Vergrößerung.

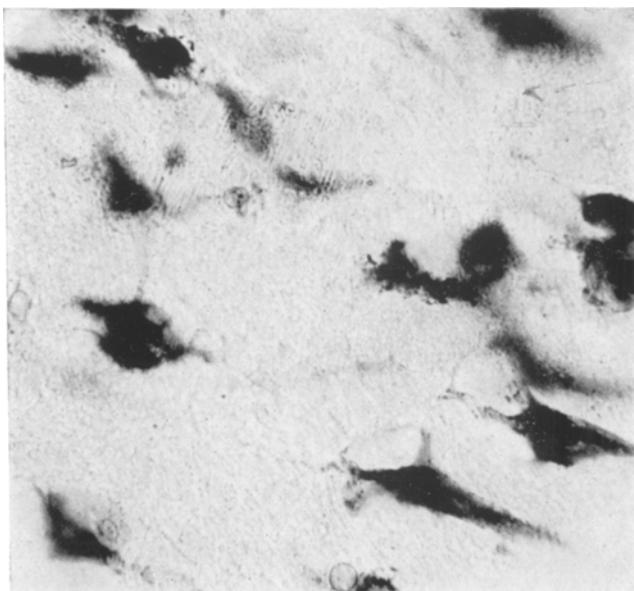


Abb. 7. Adrenalinkaninchen 1. Zellkrustationen und Verflüssigung mit Vacuolenbildung. Toluidinblau. Starke Vergrößerung.

Die *Blutgefäße* sind im ganzen Gehirn stark erweitert. Auffallend ist besonders die starke Erweiterung der kleineren Gefäße und der Capillaren; die roten Blutkörper stehen eng aneinander gereiht, so daß man an vielen Stellen das Bild der roten Stase erhält. Die Endothelzellen der Gefäße sind im allgemeinen gedunsen, die Kerne der Media stellenweise abgebläßt, sonst zeigt sich jedoch bei der Verwendung der Färbung mit Toluidinblau, nach *van Gieson* oder mit der Elastica-färbung keine wesentliche Veränderung. Mit Hilfe der Fettfärbung lassen sich keine wesentlicheren Fettmengen in den Gefäßwänden nachweisen. Da sich an

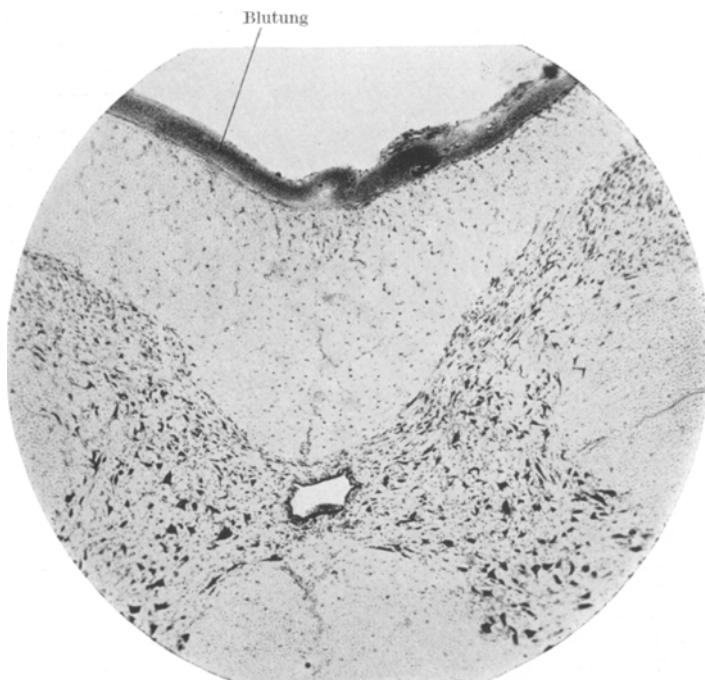


Abb. 8. Adrenalinkaninchen 1. Subarachnoidale ausgedehnte Blutung am hinteren Rückenmark. Toluidinblau.

keiner Stelle eine Gefäßzerreißung mit Sicherheit nachweisen ließ, muß man annehmen, daß die Blutungen per diapedesim zustande gekommen sind. In den Gebieten der ausgebreitetsten Blutungen ist die Wand der hier verlaufenden Gefäße sehr blaß, stellenweise nekrotisch, doch waren Kontinuitätstrennungen auch hier nicht zu finden.

Mit der Markscheidenfärbung ließ sich an einzelnen Stellen die Schwellung oder der Zerfall der Markscheiden nachweisen; die Glykogen und Eisenfärbungen führten zu negativen Ergebnissen.

Eine der auffallendsten Erscheinungen im *Rückenmark* sind die Blutungen. Auf Abb. 8 (Kaninchen 1) wird der ganze Umfang des Rückenmarks, insbesondere der hintere Teil, von mächtigen subarachnoidalen Blutungen eingenommen, die am Rande auch in die Rückenmarkstränge eindringen. Stellenweise sieht man hier hyaline Degeneration der kleineren Gefäße. In der grauen Substanz sind die Gliazellen, vor allem die Oligodendrogliazellen diffus vermehrt. Zahlreiche Nervenzellen sind sklerotisch verändert. In den unteren Segmenten des Halsrücken-

marks zeigen die Nervenzellen schwere Veränderungen: sklerotische, verflüssigte und mit Vakuolen gefüllte Zellen; ferner sieht man hier Gliarosetten und erweiterte Capillaren.

Auch das Rückenmark des Kaninchen 2 zeigt schwere Veränderungen. Unter den Zellen des Ganglion spinale des Halsrückenmarks finden sich zahlreiche degenerierte Zellformen. Die Zellkerne sind im allgemeinen dunkel und diffus gefärbt. In vielen Zellen sind die Nisslkörper zerfallen und nicht selten kann man die Stelle der früheren Ganglienzellen bloß an kleinen Körnchen erkennen. Charakteristisch ist die Art des Zerfalls der Nisslkörper: dieser beginnt an der Peripherie der Zellen, so daß die Zellen von einem blassen helleren ringförmigen Saum umgeben werden. In der Umgebung der Ganglia spinalia sieht man in der Arachnoidea und in der Pia ausgedehnte Blutungen, in den hinteren Wurzeln und in der Pia stark erweiterte Gefäße.

In der Rückenmarkssubstanz selbst fällt besonders die starke Erweiterung der Gefäße auf. Der größte Teil der Zellen erscheint dunkel, fast schwarz gefärbt, die Zellfortsätze sind deutlich sichtbar; zahlreiche Trabantenzenellen. Auch hier sind die Oligodendrogliazellen stark vermehrt. Zwischen den sklerotisch veränderten Zellen des Vorderhorns finden sich viele vollständig verflüssigte Zellformen. Die Gesamtzahl der Zellen ist deutlich vermindert.

2. Versuche an Hunden.

Hund 1 erhält am 25. 6. 31 vormittags um 10 Uhr 20 eg Tonogen subcutan. Nach 5 Min. stellen sich folgende schweren Erscheinungen ein: Speichelfluß, Erbrechen, Tränenfluß, sehr frequente Atmung, die fast kreideweise Zunge hängt bis zur Wurzel heraus. Nach ungefähr $\frac{1}{2}$ Stunde kann sich das Tier nicht mehr auf die Hinterbeine stellen, es wirft sich unruhig umher, die Hinterbeine werden nachgeschleppt, alsbald können auch die Vorderbeine nicht mehr gebraucht werden, das Tier fällt um. Unter allmählich seltener werdenden Atemzügen kommt es um 11,15 Uhr zum Herzstillstand. Das Tier verendete also in $1\frac{1}{4}$ Stunden nach der Injektion unter akuten Erscheinungen. Bei der Obduktion finden sich an der Oberfläche der Lungen Blutungen, Magen und Darm sind auffallend blaß, blutarm, dabei bei gutem Tonus. Die Harnblase ist straff, gefüllt.

Hund 2. Körpergewicht 6,5 kg. Erste Injektion am 15. 5. 1 mg Tonogen subcutan. Steigerung der Dosis durchschnittlich um je 1 mg täglich. Höchstdosis 25 mg am 17. 6., wonach das Tier verendet. Während der Injektionen war die niedrigste Körpertemperatur 38,3, die höchste 39,7. Aus dem Verlauf: 30. 5. nach 9 mg Unruhe, bellt viel und läuft umher. Am 11. 6. nach 15 mg bei Tag ruhig, etwas somnolent. Am nächsten Tag 16 mg. Vor der Injektion somnolent, $\frac{1}{2}$ Stunde nach der Injektion unruhig, stete Bewegung. Der Hund wird im Hofe an eine lange Leine gebunden, läuft ununterbrochen umher, dreht sich oft um die eigene Achse. Er nimmt viel Wasser zu sich, die dargebotene Nahrung wird mit anscheinendem Ekel verweigert. Später sucht er schattige Stellen auf und keucht dort mit weit aufgerissenem Mund. Die Zunge ist fast kreideweiß, das Fell kraut sich auf. Nun legt sich das Tier manchmal auf kurze Zeit hin, springt wieder auf, macht einige Schritte, zeigt abermals Miene zum Setzen und setzt sich wieder plötzlich in Bewegung. Dabei läßt es oft und ohne jede Ursache ein heiseres klangloses Bellen vernehmen, das klingt, als wäre ihm der Rachen ausgetrocknet. Der Atem ist stets sehr frequent, oft keuchend, manchmal kann man verlängerte Exspirien wahrnehmen. Schließlich kauert sich das Tier oft unter schmerzlichen Lauten zusammen, man sieht, daß es schwer leidet. Dieser Zustand dauert $2\frac{1}{2}$ Stunden. Später kann das Tier immer längere Zeit in Ruhe verbringen, wobei auch der Atem an Frequenz abnimmt. Dann bleibt es erschöpft auf der Seite liegen und schläft endlich bei ruhiger Atmung ein. Am Abend desselben Tages scheint sich der Hund wieder wohl zu fühlen. Am nächsten Tage ist eine gewisse psychische

Störung zu beobachten: die Injektionen werden ohne Widerstand geduldet, das Tier wehrt sich nicht wie sonst. Nach abermaliger Injektion von 20 mg wiederholt sich das Bild des vorigen Tages. Am 17. 6. stellt sich nach 25 mg der oben beschriebene Zustand wieder ein, bleibt aber jetzt bestehen und ungefähr 15 Stunden nach der Injektion tritt der Exitus ein.

Der Obduktionsbefund deckt sich mit dem beim Hund 1 gefundenen. Auffallend ist die große Härte und der kontrahierte Zustand des Herzens.

In bezug auf die histologischen Befunde besteht ein wesentlicher Unterschied zwischen Hund 1 und Hund 2. Bei dem ersteren, bei dem sich eine akute Vergiftung abgespielt hatte, findet man kaum irgendwelche wesentlichen histologischen

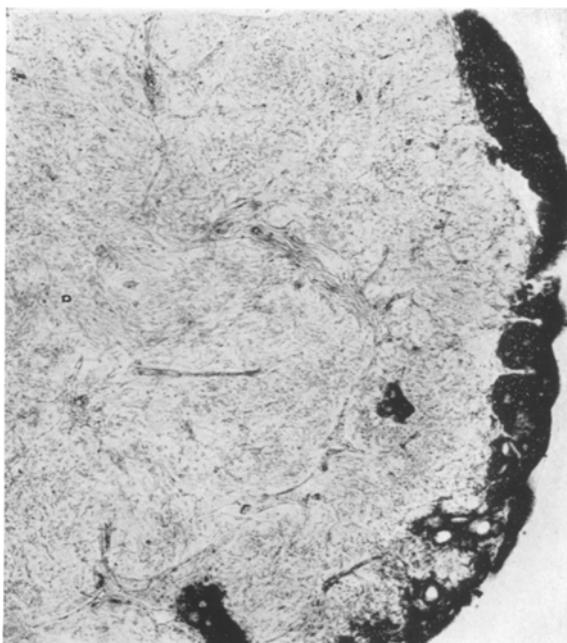


Abb. 9. Adrenalinhund 1. Neurohypophyse. Einzelheiten siehe im Text. Toluidinblau.

Veränderungen. In der Hirnrinde sieht man nirgends herdförmige Ausfälle, Erweichungen oder verblaßte Zellen; auch die feineren strukturellen Verhältnisse bieten ein ziemlich normales Bild. Die Gefäße, vor allem jene der Pia, sind zwar etwas verengt, doch sieht man auch viele erweiterte kleine Gefäße und Capillaren. Am auffallendsten ist der Zustand der *Neurohypophyse*: hier finden sich diffus im Parenchym verstreut und insbesondere an den Rändern zahlreiche kleinere und stärkere Blutungen, die stellenweise die Nervensubstanz zerstört haben. Die Gefäße sind hier erweitert, auch Anzeichen der Gliaproliferation sind vorhanden (Abb. 9). Der *Nucleus supraopticus* ist ebenfalls erkrankt: die Zellen lassen Verflüssigung und Vakuolenbildung erkennen. Die übrigen vegetativen Kerne, insbesondere der *N. paraventricularis*, erscheinen normal.

Bei dem anderen — dem chronisch vergifteten Hunde 2 — findet sich ein diffuser Krankheitsprozeß, der jedoch kein einheitliches Bild zeigt, da hier, wie bei den Kaninchen, regellos kleinere und größere herdförmige Ausfälle anzutreffen

sind. Herdförmig angeordnetes Verbllassen der Zellen ist hier selten zu sehen, die Herde zeigen meist deutliche Erweichungen. Es kommen hier auch lamelläre Ausfälle in den oberen oder unteren Schichten vor, ferner zahlreiche kleinere Zellausfälle. Im Gebiete der Rinde sieht man hier auffallenderweise die schwersten Veränderungen und Ausfälle in der Gegend der Windungstäler; dies konnten wir auch bei den mit Insulin vergifteten Tieren beobachten.

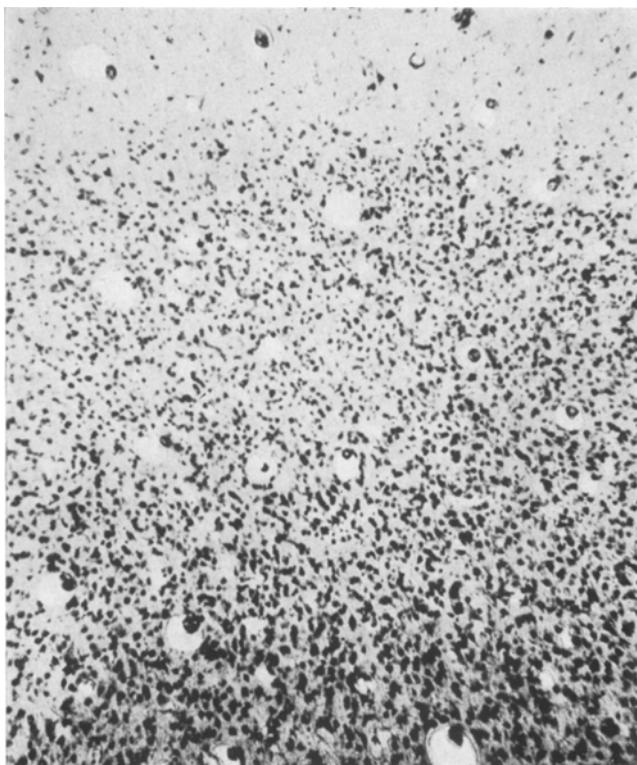


Abb. 10. Adrenalinhund 2. Encephalomalacischer Herd mit Körnchenzellenbildung usw. in der Rinde mit Sichtbarwerden der perivaskulären Räume und hochgradiger Verengung der Gefäße. Toluidinblau.

Die *Gefäße* sind, besonders in der Rinde und im Striatum, *stark verengt*. Die kleineren Gefäße und Capillaren liegen ganz zusammengefaltet, scheinbar lumenlos, in den breiten perivaskulären Räumen, wodurch die Rinde bei schwacher Vergrößerung ein eigenartiges durchlöchertes Aussehen erlangt (Abb. 10). Neben diesen stark verengten sieht man jedoch — am meisten in der Pia — auch erweiterte Gefäße. Blutungen trifft man hauptsächlich unterhalb der Arachnoidea an, von wo aus diese stellenweise auch in die Rindensubstanz eindringen. Kleinere Blutungen sind auch in der grauen Substanz des Rückenmarks zu finden.

Schwer geschädigt sind die großen Ganglien der Hirnbasis. Im Striatum sind die kleinen Zellen sehr blaß, die großen erscheinen relativ vermehrt, die Gefäße sind verengt, in ihrem Umgebung sieht man weite perivaskuläre Spalten. Von den vegetativen Kernen ist der *N. supraopticus* am schwersten — bedeutend schwerer

als der N. paraventricularis — geschädigt. Das Protoplasma der Zellen ist gefüllt mit Vakuolen, man findet zahlreiche sklerotische Zellen, sowie Wucherung der Glia. Die Neurohypophyse zeigt hier, ebenso wie bei dem akut vergifteten Hunde, schwere Veränderungen. Im Parenchym finden sich zahlreiche Blutungen, erweiterte Gefäße, Proliferation der Capillaren, vermehrte Gliazellen und bindegewebige Elemente.

Unter den Zellen der Ganglia spinalia, sowie der sympathischen Ganglien gibt es viele abgeblaßte Elemente, in denen die Nisslkörper in staubförmige Körnchen zerfallen sind. Einzelne Zellen enthalten Vakuolen.

Die Plexus chorioidei weisen sowohl bei den Kaninchen als auch bei den Hunden in einzelnen ausgebreiteten Gebieten nekrotische Zellen auf.

Bei der Fettfärbung findet sich Fett bloß stellenweise und in geringen Mengen in den Endothelzellen und in den Elementen der Adventitia. In den Nervenzellen selbst war kein Fett nachweisbar. Die Eisen- und Glykogenfärbung blieben ergebnislos.

Mit Hilfe der Markscheidenfärbung konnte eine schwere Schädigung der Markscheiden festgestellt werden. Diese zeigen stellenweise mächtige blasenförmige Schwelungen. In einzelnen Gebieten sieht man den vollständigen Zerfall der Marksubstanz. In bezug auf das Fibrillenbild ist noch zu erwähnen, daß die Silberfibrillen der kleineren Gefäße und Capillaren vermehrt sind.

Zusammenfassend läßt sich demnach sagen, daß wir — insbesondere bei den *Kaninchen* — verhältnismäßig wenig klinische Erscheinungen beobachten konnten. Bei den Kaninchen verlief die Adrenalinvergiftung chronisch, sie erhielten in 5—6 Wochen durchschnittlich 30 Injektionen; die einzige klinische Erscheinung bei diesen Tieren war eine Abnahme des Körpergewichts, die sich bei allen dreien einstellte. Bei dem einen Hunde verlief die Vergiftung akut, bei dem anderen chronisch. Nennenswerte Schwankungen der Körpertemperatur, die von mehreren Autoren erwähnt werden, konnten wir nicht beobachten. Auffallend war, daß wir weder bei den Kaninchen, noch bei den Hunden epileptiforme Anfälle zu sehen bekamen, deren Auftreten man in Anbetracht der Zirkulationstörung und der bekannten vasokonstriktorischen Wirkung des Adrenalins hätte erwarten können. Im Gegensatz zu dieser Beobachtung steht die Tatsache, daß bei den mit Insulin vergifteten Tieren fast in jedem Falle sehr schwere epileptiforme Krampfanfälle vorkamen. Der geringe Grad der Erscheinungen bei Kaninchen bietet insofern keine Überraschung, als bei diesen Tieren bekanntlich auch die stark ausgebreiteten spontanen Encephalitiden sozusagen symptomlos verlaufen können.

Bei den beiden Adrenalin waren die Erscheinungen bedeutend mannigfaltiger als bei den Kaninchen. Außer der motorischen Unruhe und der sich später einstellenden Somnolenz zeigten sich vor allem vegetative Symptome: großer Durst, Tränenfluß, Speichelfluß, frequente Atmung und ähnliches mehr, zu epileptiformen Krämpfen kam es jedoch auch bei diesen Tieren niemals. Von umschriebeneren Lähmungserscheinungen ist die Lähmung der Hinterbeine bei Hund 1 zu erwähnen.

Histologisch fand sich ein ziemlich diffuser Prozeß, der insbesondere bei den Kaninchen eine herdartige Akzentuation aufwies. Es handelt sich hier um ziemlich scharf begrenzte *Ausfälle* von kleinerer oder größerer Ausdehnung. Diese Ausfälle beschränken sich in der Rinde nicht auf bestimmte Schichten; einmal sind die oberen, ein andermal die unteren oder die mittleren Schichten mehr befallen. Einzelne Herde erstrecken sich auf die ganze Breite der Rinde.

Es gibt jedoch auch lamelläre Ausfälle — bzw. das Abbllassen der Zellen ist manchmal lamellär angeordnet —, die vornehmlich die drei obersten Schichten betreffen. Die schwersten Veränderungen finden sich in der Tiefe der Sulci. Schließlich sieht man noch, besonders an Stellen, die Blutungen aufweisen, aber auch unabhängig von solchen, encephalomalacische Herde. Diese waren am häufigsten bei dem chronisch vergifteten Hunde anzutreffen.

An feineren histologischen Veränderungen waren zu sehen: Abbllassung, Verflüssigung oder Sklerose der Zellen. Bei Kaninchen traten den *Spielmeyerschen* ischämischen ähnliche Zellveränderungen auf: massenhafte metachromatische Körner verschiedener Größe in der Umgebung der Zellen.

Hervorzuheben ist die schwere Schädigung der Neurohypophyse bei Hunden. Da in diesen Fällen auch am N. supraopticus schwere Veränderungen zu finden sind, spricht dieser Befund für die Zusammengehörigkeit des Hypophysen- mit dem Supraopticussystem.

Blutungen waren häufig anzutreffen; sie zeigen meist subarachnoidale Anordnung und erreichen mitunter — insbesondere bei Kaninchen — recht große Ausbreitung. In das Nervenparenchym selbst sind die Blutungen bloß an den Rändern von den Hirnhäuten her, ferner in die graue Substanz des Rückenmarks durchgesickert. In den Hirnkammern finden sich keine Blutungen. Den höchsten Grad erreichen die Blutungen bei Kaninchen in der Umgebung des Hirnstamms, auch die Epiphyse liegt nicht selten in ihrem Bereich. Endlich kann man noch in der Neurohypophyse diffuse Blutungen antreffen.

An den Gefäßen haben wir es zweifellos mit einer schweren Funktionstörung zu tun. Diese läßt sich vor allem durch die starke *Verengerung oder Erweiterung der Gefäße* anatomisch erkennen. An den stark erweiterten Gefäßen erhält man stellenweise das Bild der roten Stase. Kontinuitätsdurchtrennungen der Gefäßwände oder die Bildung von Thromben in den Gefäßen war jedoch nicht zu beobachten. Ebenso fehlten andere schwerere Veränderungen an den Gefäßwänden; zu erwähnen ist bloß die Vermehrung der Silberfibrillen und die stellenweise sichtbare Blässe der Media.

Die große Ausbreitung des Prozesses bietet eine genügende anatomische Grundlage für die Erscheinungen von seiten des Nerven-

systems, die von einigen Autoren zum Teil schon beschrieben wurden und die wir auch bei unseren Versuchen beobachten konnten. Die von manchen Forschern beschriebenen Lähmungen der Extremitäten (auch wir hatten so einen Fall) hängen offenbar mit den Blutungen im Rückenmark zusammen. Bezuglich der anderen, teils vegetativ, teils zentral bedingten Symptome läßt sich wegen der großen Ausbreitung des Prozesses die Lokalisation nicht bestimmen. Außer der Hirnrinde zeigen auch die Kerne des Hypothalamus sowie auch der peripheren Sympathicus Schädigungen. Auch die Frage, ob nicht etwa durch die Schädigung der vasomotorischen Zentren die funktionellen Gefäßstörungen hervorgerufen werden — wie dies unter anderem auch von *Tournade* angenommen wird —, muß unentschieden bleiben.

Houssay und *Molinelli* gelangten auf dem Versuchswege zu dem Schluß, daß das die Adrenalinausscheidung regulierende Zentrum im Hypothalamus liege; zu demselben Ergebnis kam auch *L. Morgan* gelegentlich seiner letzten Arbeit. Unsere histopathologischen Befunde sind zur Entscheidung dieser Frage ungeeignet. Wir können höchstens sagen, daß bei dem akut vergifteten Hunde das Neurohypophysen-Supraopticusystem von den Schädigungen am meisten befallen war.

Auch zur Klärung der Pathogenese der epileptiformen Anfälle in histopathologischer Hinsicht können unsere Versuchsergebnisse nicht genügen. Einerseits konnten wir bei der subcutan erfolgten Adrenalinvergiftung bei unseren Versuchstieren niemals epileptiforme Krämpfe beobachten, obwohl solche — insbesondere bei Kaninchen — von anderen Autoren erwähnt werden. Andererseits findet man, zumindest beim Menschen, als histopathologisches Zeichen der Epilepsie sozusagen stets den Ausfall oder eine andere Schädigung im Ammonshorn; dieses Zeichen ist nun in unseren Fällen deshalb nicht zu verwerten, weil dieses Organ beim Kaninchen sehr stark entwickelt ist und daher von verschiedenen Gefäßgebieten aus mit Blut versehen wird.

Bei der Beurteilung der Pathogenese der nach der Adrenalinvergiftung vorgefundenen Veränderungen, muß man sagen, daß die *Störungen der Blutgefäße im Vordergrund stehen*. In bezug auf die Art der Gefäßinnervationsstörungen bieten jedoch unsere Ergebnisse bloß ungenügende Anhaltspunkte, da wir nicht sagen können, ob angiospastische oder angiodilatatorische Vorgänge für die Schädigungen verantwortlich zu machen sind. Während wir bei Kaninchen hauptsächlich eine Erweiterung der Gefäße sehen konnten, standen bei den Hunden anatomisch mehr die Verengerungen im Vordergrund. Bei beiden Tierarten fanden sich jedoch neben kontrahierten auch dilatierte Gefäße. Ob nun in unseren Fällen die Vasodilatation als postmortale Erscheinung aufzufassen sei, oder ob wir es mit einer nach dem anfänglichen Angiospasmus aufgetretenen Gefäßlähmung zu tun haben, läßt sich aus den anatomischen Befunden ebenso wenig entscheiden, wie die Frage, ob es sich

um eine rein mechanische, als Folge der Hypertonie aufgetretene „passive Dilatation“ handelt, wie dies von einigen Autoren behauptet wird. Wir beachten gesondert das Verhalten der Arterien, Venen, größeren und kleineren Gefäße und der Capillaren, ohne jedoch in bezug auf die Frage des Angiospasmus bzw. der Vasodilatation zu einem brauchbaren histopathologischen Ergebnis zu gelangen. Vielleicht ist von einer größeren Anzahl von Versuchen, bei denen auf die Art der Verabreichung, auf die verschiedene Verdünnung des Adrenalin und auf noch andere Bedingungen zu achten sein wird, eine Klärung der Frage zu erwarten. Nach *Ricker* und *Regendanz* kommt es bei kleinsten Adrenalinindosen zu einer Dilatatorenreizung, bei mittleren Dosen zu einer Constrictorenreizung, bei großen Dosen zunächst zu einer Constrictorenreizung und später zu einer Lähmung der Dilatatoren. Dieses Ergebnis entspricht annähernd der Auffassung von *Gruber* und *Roberts*, wonach Adrenalin in konzentrierten Lösungen eine Kontraktur, in dünnen Lösungen eine Dilatation der Hirngefäße hervorruft. Auch *Kurusu Masao* beobachtete nach kleinen intravenös verabreichten Adrenalinmengen Kontraktion der Gehirngefäße. Wichtiger für unsere Frage sind die Versuchsergebnisse von *Jakobi* und *Magnus*: Diese Forscher untersuchten bei Lupenvergrößerung die Wirkung des Adrenalin auf die Vasomotilität der Plexus und der feinen pialen Gefäße. Nach Adrenalininjektionen in die Carotis verblaßte sofort das ganze Gesichtsfeld, das Gehirn nahm an Rauminhalt ab, es kam also zu einer Vasoconstriction; schließlich war ein Hervortreten der circumadventitiellen Scheiden zu beobachten. Dieser Zustand wurde später von einer mit Ödem einhergehenden Dilatation gefolgt. Diese Autoren betonen, daß die Vasoconstriction bloß ganz kurze Zeit, sozusagen Augenblicke, andauert. Unter unseren Fällen herrschte bei dem akut vergifteten Hunde zweifellos die Vasoconstriction vor, doch zeigte sich auch Dilatation, insbesondere in den Gefäßen der Hirnhäute. Aus unseren histologischen Befunden läßt sich demnach mit Sicherheit darauf schließen, daß bei dem Zustandekommen der Veränderungen der Gefäßfaktor eine der ersten Rollen spielt; Einzelheiten dieses Vorganges lassen sich allerdings aus dem histologischen Bilde einstweilen nicht feststellen.

Während nun die herdförmigen Ausfälle mit Hilfe dieses „Gefäßfaktors“ erklärt werden können, lassen sich die diffusen Schädigungen der Nervenzellen sowie die lamellären Veränderungen mit diesem nicht ohne weiteres in Einklang bringen. An der Hand zweier Fälle behandelt neuerdings *Wohlwill* dieselbe Frage und meint, daß der Gefäßfaktor allein nicht genüge, um die Veränderungen zu erklären; es bedürfe hierzu noch der Annahme einer toxischen Komponente.

Sowohl die klinischen als auch die experimentellen Erfahrungen sprechen für die Richtigkeit dieser Annahme und zahlreiche Autoren sprechen sich für die toxische Wirkung des Adrenalin aus. In Anbetracht

der großen Rolle, welche die endokrinen Drüsen im Chemismus des Gehirns, insbesondere im Cholesterinstoffwechsel, spielen, erscheint die Annahme einer toxischen Komponente ebenfalls berechtigt. Auf diese Umstände machte in neuerer Zeit *Page* eben in Verbindung mit Insulin und Adrenalin aufmerksam. Die bei Kaninchen beobachteten pericellulären Substanzbrocken sind vielleicht ebenfalls dem Einfluß der toxischen Komponente zuzuschreiben; offenbar sprechen sie für schwere Stoffwechselstörungen der Zellen, obwohl bekanntlich gerade diese Veränderung vor allem als Folge der „ischämischen“ Zellveränderung (*Spielmeyer*), also als Folge einer Zirkulationsstörung aufgefaßt wird.

Gröbere Veränderungen der Gefäße konnten wir nicht beobachten. Die von *Josué* beschriebenen Veränderungen stellten sich also an den Hirngefäßen nicht ein, was jedoch nicht besagen will, daß solche hier — wie an den peripheren Arterien — nicht vorkommen könnten. Vielleicht bedarf es hierzu einer längere Zeit dauernden Verabreichung kleinerer Mengen. Für das Zustandekommen der Blutungen, die offenbar per diapedesim entstanden sind, ist außer der Steigerung des Blutdruckes vielleicht tatsächlich die kolloidale Veränderung des Gefäßendothels bzw. die Verminderung der Elastizität und der Widerstandskraft der Gefäße verantwortlich zu machen (*Josué*).

Aus unseren Versuchen läßt sich demnach immerhin der Schluß ziehen, daß nach subcutanen Adrenalininjektionen im Gehirn tiefgreifende Veränderungen entstehen können. Diese sind zum großen Teil geeignet, die Annahme, daß die Entstehung der herdförmigen Ausfälle durch funktionelle Zirkulationsstörungen bedingt sei, zu bekräftigen. Die bisher ausgeführten Versuche, bei denen die Wirkung der Luft-, Fett- oder Lykopodiumembolien untersucht wurde (*Spielmeyer*, *Neubürger*, *Bodechtel* und *Müller* u. a.) beruhen vor allem auf mechanischen Einwirkungen, während wir es in unseren Versuchen mit einem „rein“ funktionellen Zustand zu tun haben. Zweifellos spielt daneben auch noch eine toxische Komponente eine Rolle.

Literaturverzeichnis.

- Bayer, G.:* Nebennieren. Handbuch der inneren Sekretion. Bd. 2, Lief. 3. — *Bodechtel, G. u. G. Müller:* Die geweblichen Veränderungen bei der experimentellen Gehirnembolie. Z. Neur. 124 (1930). — *Gruber, Ch. M. u. S. J. Roberts:* The effect of adrenalin and other vasomotor drugs upon the cerebral blood vessels. J. of Pharmacol. 27 (1926). — *Houssay u. Molinelli:* Nerfs pneumogastriques et sécrétion surréale de adreanline. C. r. Soc. Biol. Paris 97, Nr 31 (1927). — *Id, Masao:* Zbl. Neur. 55 (1929). — *Jaffe, R. u. I. Tannenberg:* Nebennieren. Handbuch der inneren Sekretion Bd. 1. — *Jakobi, W. u. G. Magnus:* Pharmakologische Beeinflussung des Hirnwassers. Arch. f. Psychiatr. 74 (1925). — *Josephy, H.:* Normale und pathologische Anatomie der vegetativen Zentren des Zwischenhirns.

Handbuch der inneren Sekretion Bd. 1. — *Környey*: Beiträge zur Entwicklungsmechanik und Pathologie des fetalen Zentralnervensystems. Arch. f. Psychiatr. **72**. — Physiologisch-anatomische Beobachtungen bei metencephalen Mißbildungen. Arch. f. Psychiatr. **85**. — *Kilbs*: Experimentelle Studien über die Wirkung des Nebennierenextrakts. Arch. f. exper. Path. **53** (1905). — *Müller*: Lebensnerven und Lebenstrieben. 3. Aufl. **193**. — *Rives, Johannes*: Über die histopathologischen Veränderungen im Zentralnervensystem bei experimenteller Nebenniereninsuffizienz. Fol. neuropath. eston. **8**, 177 (1929). — *Rontscheusky, S. P.*: Über den Einfluß des Adrenalins auf den Hirnkreislauf und die Erregbarkeit der motorischen Zentren der Rinde. Z. Neur. **124** (1930). — *Shapiro*: The relation of certain glands of internal secretion to the development of atherosclerosis. Endocrinologia **2** (1927). — *Shima*: Neur. Zbl. **1908**. — *Spielmeyer, W.*: Kreislaufstörungen und Psychosen. Z. Neur. **123** (1930). — *Tournade*: L'adrenaline exerce-t-elle une action stimulante sur les centres nerveux vaso-moteurs? C. r. Soc. Biol. Paris **97** (1927). — *Wohlwill, Fr.*: Über akute pseudolaminäre Ausfälle in der Großhirnrinde bei Krampfkranken. Mschr. Psychiatr. **80** (1931).
