

zu überzeugen, daß es tatsächlich möglich ist, die Gallensekretion so zu gestalten, daß einmal gebildete Gallensteine sich wieder auflösen.

Ich möchte glauben, daß diese Untersuchungen vollkommen dazu berechtigen, der Lösungstherapie der Gallensteine sowohl durch spezifische Lösungsmittel als auch auf dem Wege der Beseitigung der Katarrhe optimistischer gegenüberzustellen, als es in den letzten Jahren Mode gewesen ist. Diese Ansicht soll natürlich in keiner Weise die Indikation für operative Eingriffe beeinträchtigen und nur darauf hinweisen, daß in denjenigen Fällen, wo eine solche Indikation nicht vorliegt, auch in anderer Weise die Möglichkeit vorhanden ist, einen heilenden Einfluß auszuüben.

## V.

### Über experimentelle alimentäre Atherosklerose.

(Aus dem Institut für allgemeine Pathologie und pathologische Anatomie in Düsseldorf und dem Pathologischen Institute der Krankenanstalten Bethel-Bielefeld.)

Von

Dr. Walter Steinbiß,

früher I. Assistent des Pathologischen Institutes in Düsseldorf, jetzt Prosektor der Krankenanstalten Bethel-Bielefeld.

Hierzu Tafel II, 1 Kurve und 4 Textfiguren.

Seit J o s u é die Resultate seiner Versuche über die Veränderungen der Aorta nach intravenösen Adrenalininjektionen beim Kaninchen bekanntgab, ist die experimentelle Sklerose der Blutgefäße ein beliebtes Arbeitsgebiet experimenteller Forschung geworden, und es liegt eine große Zahl von Publikationen vor, die dieses Thema zum Gegenstande haben. Trotz der reichlich darauf verwandten Arbeit ist es indessen bisher nicht gelungen, Übereinstimmung in der Auffassung der erzielten Veränderungen und ihrer Ätiologie zu erreichen. Besonders ist in den letzten Arbeiten bestritten worden, daß die experimentell auf den verschiedenen Wegen erhaltenen Aortenveränderungen irgend etwas zur Aufklärung der Pathogenese der menschlichen Atherosklerose beizutragen imstande seien. Nur K l o t z <sup>18-20</sup>, S a l t y k o w <sup>35-40</sup> und neuerdings I g n a t o w s k y <sup>14-15</sup> haben beim Kaninchen Veränderungen erzielt, die zweifellos den Befunden bei der menschlichen Atherosklerose erheblich näher stehen als alle übrigen bisher auf experimentellem Wege erzeugten Aortenerkrankungen.

Die Diskussion über die sklerotischen Gefäßwandveränderungen beim Menschen wie beim Kaninchen wird beherrscht von der Auffassung, daß für die Genese dieser Erkrankungen vor allem mechanische Momente in Gestalt gesteigerten arteriellen Druckes in Betracht kämen. Gegen diese Auffassung haben D ' A m a t o <sup>6-8</sup>, S a l t y k o w <sup>36</sup> und andere Stellung genommen und toxischen Wirkungen

zum mindesten erheblichen Anteil an dem Zustandekommen der Erkrankung zuerkannt.

Die umfangreiche Literatur über diesen Gegenstand ist von Saltykow in einem ausführlichen, kritischen Referat: „Die experimentell erzeugten Arterienveränderungen in ihrer Beziehung zu Atherosklerose und verwandten Krankheiten des Menschen“ (Ztbl. f. allg. Path. u. path. Anat. Bd. 19, Nr. 8 u. 9, 1908) zusammengestellt worden; desgleichen gibt Thorel in Lubarsch-Ostertags Ergebnissen, 15. Jahrg., ausführlichen Bericht über die einschlägigen diesbezüglichen Arbeiten.

Meine Versuche, die 1908 begannen, nahmen ihren Ausgang von einem mehr zufälligen Befunde. Dr. Nerking, damals Vorsteher der chemischen Abteilung des pathologischen Institutes der Düsseldorfer Akademie, überließ mir ein Kaninchen, bei dem es ihm gelungen war, das Tier 91 Tage mit tierischem Eiweiß (Leber) zu füttern. Abgesehen von Veränderungen anderer Art, fanden sich besonders schwere Alterationen am Gefäßsystem, die mich veranlaßten, im Einverständnis mit meinem damaligen Chef, Herrn Prof. Lubarsch, die Versuche in größerer Zahl aufzunehmen und durch lange Zeit fortzusetzen.

Die Technik dieser Versuche ist nicht einfach und setzt große Geduld seitens des Untersuchers voraus, zudem fordern sie reichliches Tiermaterial, da sehr viele Tiere schon in den ersten Versuchstagen durch Tod in Verlust gehen. Aus diesem Grunde will ich die Technik der Versuche im Interesse eventueller Nachuntersucher etwas ausführlicher schildern.

Frisches tierisches Eiweiß refusieren die Tiere konsequent! Es gelingt aber verhältnismäßig leicht, es ihnen in getrocknetem Zustande beizubringen. Ich habe auf diese Weise zahlreiche Tiere mit Leber, Nebenniere, Thymus und Muskeln ernähren und bis zu 121 Tagen am Leben erhalten können. Das zu verfütternde Fleisch wird möglichst von allem anhaftenden Fett befreit, maschinell fein zerkleinert, hierauf auf dem Wasserbade so lange getrocknet, bis es sich im Mörser zu einem feinen Pulver zerreiben oder in einer Kaffeemühle zermahlen läßt. Dann werden 12 bis 20 g, dem durch Stoffwechselversuch festgesetzten Eiweißbedarf des Tieres entsprechend, mit einer halben zerkleinerten und angefeuchteten Semmel innig gemischt und dem Tiere als alleinige Nahrung geboten. Daneben erhielten die Tiere zur Stillung ihres Flüssigkeitsbedürfnisses nur etwas Schwarzteeaufguß, später nur reines Wasser. Bei dieser Versuchsanordnung gehen sehr zahlreiche Tiere schon in den ersten Tagen ein. Ein Teil verweigert diese Nahrung von vornherein und konsequent; ein anderer Teil macht nach einigen Tagen, vom Hunger getrieben, einen Versuch, die Nahrung aufzunehmen, um dann aber gänzlich davon abzustehen. Diese Tiere sind dann natürlich, falls man sie nicht unnütz durch Verhungern verlieren will, vom Versuch auszuschließen. Endlich nimmt ein nicht gar kleiner Prozentsatz der Kaninchen, wenn auch widerwillig, von vornherein und dauernd die gebotene Nahrung. Auch von diesen sich zum Versuch günstig verhaltenden Tieren gehen noch zahlreiche innerhalb der ersten 14 Tage ein. Sie fallen bei der zu kurzen Versuchsdauer für die Beurteilung der Folgen des Experimentes für das Gefäßsystem gleichfalls außer Betracht. Da ich die ersten Veränderungen nach 12 Tagen fand, habe ich alle Tiere, die den Versuch 12 und mehr Tage aushielten, für die folgende Statistik in Rechnung gebracht.

Was die einzelnen zur Verfütterung gelangten tierischen Eiweißarten betrifft, so sei darüber folgendes bemerkt:

Am ungeeignetsten erwies sich T h y m u s. Die Tiere gehen sämtlich nach 5 bis 6 Tagen höchstens nach 10 bis 12 Tagen ein. Da zudem Thymus sehr teuer ist (ich mußte in Düsseldorf 4 M. pro Kilogramm bezahlen), so empfiehlt sich Thymus auch schon in Rücksicht auf den Kostenpunkt nicht.

Nicht wesentlich günstiger liegen die Verhältnisse bei Verfütterung getrockneter M u s k u l a t u r. Die Tiere werden von hochgradigen Diarrhöen befallen, gehen dabei aber nicht an Inanition, sondern an Intoxikation zugrunde. Das Körpergewicht sinkt entweder gar nicht oder nur um ein Geringes. Die Gewichtskurve gibt darüber am besten Aufschluß; sie stammt übrigens von dem einzigen Tiere, das mir 60 Tage am Leben zu erhalten gelang. Ich muß noch bemerken, daß ich für meine Versuche Pferdefleisch verwandte; möglicherweise spielt hierbei der hohe Glykogengehalt der Pferdemuskulatur eine Rolle, so daß die Versuche vielleicht günstiger bei Fütterungsmaterial anderer Herkunft verlaufen. Ich habe aber von Versuchen in dieser Richtung abgesehen, da ich bei den mit Muskulatur gefütterten Tieren die bei Leber- und Nebennierenverwendung auftretenden Veränderungen nicht fand.

Einen äußerst schweren Eingriff in den Stoffwechsel der Tiere stellt die Verfütterung getrockneter N e b e n n i e r e dar. Ich verwandte Nebenniere vom Rind und Pferd. In der beigegebenen Tabelle habe ich die Gewichtskurven zweier mit Nebenniere gefütterter Tiere, die zufällig genau das gleiche Anfangsgewicht von 3530 g aufwiesen, wiedergegeben. Die Kurven decken sich fast vollkommen und sind absolut typisch für die Nebennierenfütterung. Sie fallen ganz steil ab; die kleinen Zacken nach oben und unten, die die gerade Linie unterbrechen, erklären sich aus den täglichen Gewichtsschwankungen, wie sie auch beim normal ernährten Tiere durch natürliche Umstände (Füllungszustand des Darmes, der Blase), die hier keiner weiteren Erörterung bedürfen, vorkommen. Es gelingt dem Tiere offenbar nicht, bei Gegenwart spezifischer Nebennierenstoffe das gebotene tierische Eiweiß bis zu resorbierbaren Spaltprodukten abzubauen, oder die Abbauprodukte zu assimilieren, und es ist genötigt, von seinem eigenen Bestande, wenn auch vielleicht in etwas verzögerter Weise, wie im Hungerzustande abzubauen. Übrigens verhalten sich hierin die Kaninchen ähnlich wie eigentliche Fleischfresser. Ich habe mit Nebennierenfütterung in etwas modifizierter Form an Katzen experimentiert; auch diese gehen bei reiner Nebennierenfütterung zugrunde. Allerdings zeigt sich hier, daß nicht der Mangel an Resorption von Eiweiß der alleinige Grund der Kachexie sein kann, sondern toxische Momente eine wesentliche Rolle beim Zugrundegehen der Tiere spielen müssen. Ich hoffe demnächst, über diese Versuche berichten zu können und will hier nur soviel andeuten, daß ich Grund zu der Annahme zu haben glaube, daß die Ursache in einer durch die spezifische Wirkung der spezifischen Nebennierensubstanzen hervorgerufenen Alteration der Darmschleimhaut auf dem Umwege der Gefäße zu suchen ist.

Erhebliche Eiweißmengen erscheinen dabei nicht im Urin, wohl aber tritt regelmäßig eine deutliche Glykosurie auf. Der Kot der Tiere bleibt vollkommen geformt; leider wurde versäumt, den Kot auf Eiweiß bzw. Spaltprodukte des Eiweißes zu untersuchen; ich hoffe aber, das Versäumte gelegentlich der in Aussicht gestellten Publikation meiner Versuche an Katzen nachzuholen. Bei meinen Untersuchungen stand das morphologische Interesse zunächst im Vordergrund und physiologische Fragen entwickelten sich erst aus den unterschiedlichen Beobachtungen an den Tieren im Verlaufe der verschiedenen Versuchsanordnungen.

Am zweckmäßigsten erwies sich für die Durchführung der Versuche die Verfütterung getrockneter Leber.

Das erste, mir von Dr. N e r k i n g überlassene Tier war mit Kalbsleber gefüttert; da sich in der Folge die erheblich billigere P f e r d e l e b e r als ebenso brauchbar erwies, wurde diese dann ausschließlich verwandt. Die Tiere bleiben bei diesem Regime verhältnismäßig lange am Leben, so daß ich über 5 Beobachtungen verfüge, bei denen sich die Versuche über 3 Monate ausdehnen ließen. 4 Monate ist nach meinen Erfahrungen das Maximum, bis zu dem sich die Tiere am Leben erhalten lassen.

Die Gewichtskurve verläuft der bei Muskelfütterung sehr ähnlich. Nach einem anfänglichen schnellen Gewichtsabfall von 200 bis 400 g erholen sich die Tiere meist schon in der ersten Woche rasch, erreichen fast ihr Ausgangsgewicht wieder und bleiben nun zunächst auf dieser Höhe stehen. Am Ende der 5. bis 6. Woche tritt dann abermals ein rapider Gewichtsabfall ein, dem die meisten Tiere erliegen. Überstehen sie diesen Gewichtssturz, so ist mit ziemlicher Sicherheit darauf zu rechnen, daß sie noch weitere 4 bis 6 Wochen aushalten. Am Ende des Versuches tritt wieder ein steiler Gewichtsabfall ein; im Anschluß daran gehen die Tiere nach mehrstündigem tiefen Coma ein. Daß bei diesen Versuchen die Inanition keine Rolle spielt, ergibt sich schon aus der Dauer; die zweite schwarz punktiert dargestellte Kurve eines Tieres, das 117 Tage am Leben blieb, zeigt sogar, daß vom 17. Tage an ein allmählicher, stetig zunehmender Gewichtsansatz stattfinden kann, bei dem das Tier fast das Ausgangsgewicht nach Wochen wiedererreicht.

Die Kurven tun die Bedeutung des Fütterungsmaterials in überzeugender Weise dar. Bei Nebenniere gelingt es niemals die Tiere ins Stoffwechselgleichgewicht zu bringen, während das bei Muskulatur und Leber verhältnismäßig rasch möglich ist. Die Versuche mit Muskulatur werden vielleicht aussichtsvoller, wenn statt Pferdefleisch Material vom Rind genommen wird oder es auf andere Weise gelingt, die verhängnisvollen Diarrhöen zu vermeiden. Bei Leber, Nebenniere und Thymus treten dieselben nicht ein; der Kot bleibt, wie schon erwähnt, vollkommen geformt.

Wichtig für das Gelingen der Experimente ist, wie ich hier für eventuelle Nachprüfungen ausdrücklich betonen möchte, die Mischung des Organpulvers mit angefeuchtetem Weißbrot. Die Versuche schlagen, soweit meine Erfahrungen reichen, unbedingt fehl, wenn man das Weißbrot durch andere Stoffe ersetzt. Besonders gefährlich ist in dieser Beziehung Kleie. Die Tiere fressen das Kleie-Organpulvergemisch zwar lieber, erliegen aber gleichfalls rasch profusen Diarrhöen.

Auch bei Leberfütterung tritt eine deutliche Glykosurie ein; Eiweiß ist im Harn nur in Spuren nachzuweisen.

Endlich habe ich noch in gleicher Weise Stierhoden verfüttert. Doch wird auch das schlecht vertragen; die Versuche verlaufen ganz gleich denen mit Thymus; die Tiere gehen nach 5 bis 6 Tagen ohne wesentlichen Gewichtsverlust komatös zugrunde; ich mußte diese Fütterungsversuche übrigens bald aufgeben, da es mir weder in Düsseldorf noch hier gelang, Hoden in so reichlicher Menge zu erhalten, daß ich größere Versuchsreihen damit hätte aufnehmen können.

Ignatowsky hat in zwei Arbeiten<sup>14,15</sup> über Versuche berichtet, die auch von Starokadomsky und Sobolew<sup>41</sup> nachgeprüft wurden. Er verfütterte Kaninchen Eidotter in Milch und erzielte dabei Veränderungen am Gefäßsystem, auf die ich gelegentlich meine modifizierten Fütterungsversuche weiter unten noch ausführlicher zurückkommen werde. In beiden Arbeiten spricht er wiederholt von „Fleischfütterung“, die er den Tieren bot. Diese Bezeichnung ist zum mindesten ungenau, da doch im Eier-Milchgemisch nicht gleich „Fleisch“-fütterung zu sehen ist.

Soweit ich die Literatur kenne, sind Versuche in der von Nering und mir ausgeführten Form bisher überhaupt nicht angestellt worden. Übrigens waren unsere Versuche bereits in vollem Gange, als die erste Publikation Ignatowskys: *Influence de la nourriture animale sur l'organisme des lapins* im *Archive de méd. expériment.* XX, 1908, erschien. Unsere Versuche waren daher in ihrer Entstehung vollkommen unabhängig von denen Ignatowskys. Herr Prof.

Lubarsch teilte mir übrigens noch mit, daß er früher selbst wiederholt versucht habe, Kaninchen an gekochtes Fleisch zu gewöhnen, doch seien seine Versuche jeweils am Widerstande der Tiere gescheitert, so scheint denn in der Tat das Vorgehen, den Tieren tierisches Eiweiß in der Form getrockneter und gepulverter Organe beizubringen, die zweckmäßigste Methode zu sein.

Bevor ich nun auf eine, wie mir scheint, sehr wichtige und in ihren Resultaten bedeutungsvolle Modifikation meiner Fütterungsversuche eingehe, möchte ich zunächst die makroskopischen und mikroskopischen Befunde bei den nach der geschilderten Methode behandelten Tieren schildern.

Ganz allgemein tritt bei unseren den Versuchen ausgesetzten Kaninchen eine schon im Leben zu konstatierende Veränderung am Skelettsystem auf, die schon vor der Sektion mit ziemlicher Sicherheit darauf hindeutet, ob bei der Obduktion des Tieres auch anderweitige Organveränderungen, im besonderen am Gefäßsystem, zu erwarten sind. Die Erscheinung äußert sich in einem auffallenden Weicher- und Brüchigerwerden der Knochen, besonders der Wirbel und Rippen. Dorn- und Seitenfortsätze werden biegsam und brechen leicht, in vorgeschrittenen Fällen gelingt es leicht, die Wirbelkörper ohne sonderliche Gewaltanwendung zwischen zwei Fingern zu zerdrücken. Weniger ausgeprägt ist die Erscheinung an den langen Röhrenknochen der Extremitäten. Dieses Verhalten der Knochen ist fast die Regel, fehlt nur selten und stellt sich verhältnismäßig früh ein. In der 3. bis 4. Woche ist es fast konstant vorhanden. Schon beim Schneiden mit dem Skalpell zeigt sich, daß die Knochen des größten Teiles ihres Kalkgehaltes beraubt sind; auch mit dem Mikrotom sind sie ohne vorherige Entkalkung und ohne Beschädigung der Messerschneide leicht zu bearbeiten.

Mikroskopisch stellt sich diese Knochenerweichung als eine einfache Auslaugung der Kalksalze des Knochens dar, ohne daß dabei die Struktur des Knochengewebes anderweitig verändert erscheint. Die mikroskopische Untersuchung, besonders der Wirbelkörper, läßt aber auch sofort erkennen, wo ein großer Teil des aus dem Knochen ausgelaugten Kalkes bleibt. Er lagert sich ab in nekrotisch gewordener, am Wirbel sich ansetzender Muskulatur. Ich komme weiter unten noch ausführlicher auf die Veränderungen der Muskulatur zurück.

Die Veränderungen am Gefäßsystem sind absolut typisch und unterscheiden sich nur nach dem Grade, d. h. sie sind im allgemeinen parallel der Versuchsdauer, bei länger am Leben gebliebenen Tieren hochgradiger als bei kurzlebigen.

Die früheste makroskopische Veränderung, die sich an der Aorta findet, besteht in feinen, ziemlich scharf gegen die etwas gelbliche Intima sich absetzenden Flecken und kaum merklichen Hervorragungen, die einen sehr charakteristischen Asbest- bzw. Seidenglanz erkennen lassen. Sie sind zunächst unmittelbar über den Aortenklappen gelegen; die Beteiligung des Arcus aortae und peripherisch gelegener Teile des arteriellen Gefäßrohres erfolgt nach meinen Beobachtungen etwas später.

Die frühesten makroskopisch erkennbaren Veränderungen habe ich am 12. Versuchstag gefunden. Allerdings beschränkt sich der Befund nur auf ein Tier; zahlreiche andere Tiere, die am 12. bis 14. Tage eingingen — gerade die Zeit, in der man die meisten Tiere verliert —, waren frei, nicht nur von makroskopischen, sondern, wie ich hier gleich nebenbei erledigen möchte, auch frei von mikroskopischen Gefäßwandveränderungen speziell der Aorta.

Die feinen Flecke und Erhebungen nehmen bei länger am Leben bleibenden Tieren an Größe zu, erhalten auf ihrer Kuppe dellenförmige Einbuchtungen, benachbarte fließen zusammen, nicht selten bis zu dem Grade, daß die ganze Zirkumferenz der Aorta von dem Prozeß befallen ist. Dabei bleibt die ursprüngliche Weite der Aorta meist nicht erhalten, sie nimmt zu, ja es kommt zuweilen zur Bildung recht beträchtlicher Aneurysmen.

Der häufigste Sitz dieser Veränderungen ist, wie schon bemerkt, der Anfangsteil und der Arcus aortae, doch können sie sich über die ganze Aorta bis in den Beginn der Iliaca communis erstrecken und hier gleichfalls zu Aneurysmenbildung Anlaß geben. Im allgemeinen halten sich aber die Erkrankungen der Aorta in etwas bescheideneren Grenzen als bei andern auf Gefäßveränderungen abzielenden Versuchen, speziell den intravenösen Adrenalininjektionen, und demgemäß scheinen mir auch hochgradige Aneurysmenbildungen seltener zu sein als gerade bei den Adrenalinversuchen. Große Aneurysmen habe ich daher auch nur bei zwei über 3 Monate im Versuch stehenden Tieren gefunden, bei einem derselben allerdings dann an zwei Stellen des Gefäßrohres: im Arcus aortae und in der Aorta abdominalis.

Die weiteren Verzweigungen, besonders die Carotiden und Femoralarterien, weisen makroskopisch diese Veränderungen nicht auf. Doch kommt nicht selten eine rein peripherische Sklerose der feineren arteriellen Gefäße, speziell der Nieren, aber auch der Leber und Milz vor, bei denen ich trotz eifrigen, auch mikroskopischen Suchens keine Erkrankung der größeren Gefäße, auch der Aorta nicht, finden konnte. Die Intima überzieht glatt sowohl die kleinen Hervorragungen und Dellen wie auch die Aneurysmen; Intimadefekte habe ich niemals beobachten können.

Die aneurysmatischen Stellen sind vollkommen starr und brechen bei Druck mit hörbarem Geräusch ein. Auch an den größeren eingedellten Stellen der Gefäßwand ist ohne weiteres zu konstatieren, daß hier die Wand starr und brüchig geworden ist.

Bei aufmerksamer Betrachtung ergibt sich aber auch schon makroskopisch, daß auch die kleinen Arterien miterkrankt sind; besonders häufig läßt sich das an der Arteria renalis konstatieren. Die kleinen Gefäße sind fühlbar starr und klaffen auf dem Schnitt. Im Gegensatz zu den Befunden nach intravenöser Adrenalininjektion habe ich eine Erkrankung der Gefäße des Zentralnervensystems niemals finden können.

Ohne weiteres ist aus der gegebenen Beschreibung erkenntlich, daß die von uns erhaltenen Veränderungen an der Aorta vollkommen identisch sind mit der Mehrzahl der auf andere Weise experimentell erzeugten Gefäßkrankungen beim Kaninchen, speziell mit denen von Adrenalin-tieren.

Die mikroskopische Untersuchung bestätigt die Übereinstimmung mit den Adrenalinveränderungen in überzeugender Weise. Es handelt sich um in der Media gelegene Herde, die meist dicht unter der Intima sitzen. Die Intima ist anfänglich an dem Prozeß vollkommen unbeteiligt; bei hochgradigeren Wandveränderungen bei Tieren, die lange Zeit im Versuche gewesen sind, findet man allerdings wohl eine Wucherung der kollagenen Fasern und größeren Zellreichtum, indessen kommt eine Wucherung der Intimaendothelien niemals vor, und die elastischen Fasern beteiligen sich, wenn überhaupt, in ganz untergeordneter Weise an der Zunahme. Es kann keinem Zweifel unterliegen, daß bei unvoreingenommener Untersuchung der Beginn der Gefäßwand-erkrankung nicht in die Intima verlegt werden kann; denn die Intimabeteiligung fehlt im Anfange der Erkrankung immer und ist in späteren Stadien ohne Zwang als sekundäre Folge der schweren Mediaveränderungen zu deuten. Zudem ist sie auch in fortgeschrittenen Fällen nicht einmal Regel, sondern kann auch da vollkommen fehlen. (s. Taf. II, Fig. 1).

Als allerersten sichtbaren Anfang des Prozesses findet man eine deutliche Kernvermehrung und ein Auseinanderweichen der Muskelfasern der Media. Ich halte die Kernvermehrung für den Ausdruck geringfügiger Bindegewebswucherung. Die Zellkerne sind oval, blaß, der Zelleib, soweit er deutlich wird, spindelig, ohne Einschlüsse. Ihr ganzes Aussehen deutet auf ihre bindegewebige Abkunft hin. Um Leukozyten handelt es sich sicher nicht, dagegen spricht schon die Kernform; für Lymphozyten, die in Frage kommen könnten, ist der Kern zu blaß und der Zelleib zu groß. Auch neugebildete Muskelkerne, auf die Lissauer<sup>26</sup>, Ziegler<sup>42</sup> und Erb<sup>11a</sup> die Kernvermehrung zurückführen, sind nach meinem Dafürhalten ausgeschlossen. An den im Bereiche der Kernvermehrung liegenden Muskelkernen fehlen alle Zeichen progressiver Tätigkeit; es will mir im Gegenteil scheinen, als ob an ihnen sich eher regressive Veränderungen wahrnehmen ließen:

sie nehmen nach meinen Beobachtungen wohl etwas intensiver Häkalaun auf, sind aber im ganzen verwaschener, weniger klar in der Zeichnung und die Chromatinkörnchen weniger distinkt gefärbt als in normalen Präparaten.

Die Muskelzellen selbst sind, wie schon bemerkt, etwas auseinandergedrängt, bieten aber sonst kaum Veränderungen. Hin und wieder finden sich wohl einige feine Fettröpfchen, doch nimmt die Fettinfiltration nie erheblichen Umfang an. Für die späteren Vorgänge an den Muskelfasern erscheint sie mir indessen nicht bedeutungslos; sie ist der erste, morphologisch erkennbare Ausdruck der beeinträchtigten Vitalität der Muskelzelle infolge eines gestörten Zellstoffwechsels; in normalen Muskelzellen gesunder Aorten finden sie sich nicht.

An den elastischen Fasern fehlt in diesem frühen Stadium noch jede Veränderung. Die die zirkulären groben Lamellen verbindenden feinen elastischen Fasern sind allerdings etwas weniger kraus in ihrem Verlauf, doch erklärt sich diese Streckung aus der Volumzunahme; auch die gröberen Züge sind ja auseinandergedrängt; eine Vermehrung des elastischen Gewebes habe ich nicht konstatieren können.

Die bindegewebige Kernvermehrung bleibt aber immer eine bescheidene. In späteren Stadien findet sich dann zunächst zentral in den Kernanhäufungen eine Aufhellung, die elastischen Fasern strecken sich und sind zum Teil zerbröckelt, behalten aber eine gute Färbbarkeit. Die Muskelfasern erscheinen gequollen, ihre Affinität zu Häkalaun nimmt zu, während die Färbbarkeit der Kerne abnimmt. Das Plasma der Muskelzellen ist noch vollkommen homogen, ohne jede Spur von Körnelung. Auf dieser Höhe der Veränderung springt die veränderte Wand noch buckelig in das Gefäßlumen vor.

Die weiteren Stadien sind nun charakterisiert durch die Abplattung der Wülste und ihre Eindellung vom Gefäßlumen her. Zentral finden sich jetzt spießförmige, parallel angeordnete Kalkablagerungen, die sich an Stelle der Muskulatur setzen. Anfänglich handelt es sich um feine, deutlich voneinander gesonderte Züge, die die Muskelfasern ersetzen; dazwischen können die elastischen Fasern, wenigstens teilweise, erhalten und noch gut färbbar sein. Ihre Schlingelung freilich haben sie vollkommen verloren, zum Teil sind sie auch zerrissen; sie zerbröckeln schließlich vollkommen, und die feinen, isolierten Kalkablagerungen verschmelzen zu Platten. Die nekrotisch gewordenen elastischen Fasern verkalken schließlich auch, doch nimmt der Verkalkungsprozeß in der Arterienwand seinen Ausgang von den Muskelfasern.

Der Prozeß dehnt sich dann mehr und mehr in der Fläche aus; die benachbarten elastischen Fasern erscheinen gestreckt, doch darf diese Streckung kaum als primäre Veränderung gedeutet werden. Der Tonus der Gefäße wird eben nicht nur durch die elastischen Fasern aufrecht erhalten, sondern wesentlich verstärkt durch die Muskulatur. Tritt Nekrose oder eine die Kontraktilität der Muskulatur schädigende Veränderung der Muskelzelle ein, so ist die elastische Faser eben auf die Dauer auch dem normalen Blutdrucke nicht gewachsen, verliert ihre Elastizität und kehrt nicht mehr zur Schlingelung zurück. Daß die elastische Faser schließlich auch durch die gleichen chemischen Einflüsse, die die Muskulatur schädigen, angegriffen wird, soll nicht in Abrede gestellt werden, ihre Streckung und schließlich Zerreißen ist aber viel mehr der Ausdruck einer mechanischen Schädigung der Gefäßwand als einer chemischen Alteration.

Der Prozeß führt schließlich zu einer sichtbaren Schwächung der Gefäßwand; die ursprüngliche Verdickung sinkt nicht nur an der Oberfläche napfförmig ein, sondern greift auch in der Gefäßwand selbst Platz. Das wird besonders deutlich, wenn benachbarte spezifische Wandveränderungen zusammenfließen. Die Wand erleidet dadurch erhebliche Verdünnungen, und der Prozeß führt schließlich zur Aneurysmenbildung.

Die Erkrankung der Muskulatur, bestehend in Nekrose und Verkalkung, kann an jeder Stelle des Gefäßrohres auftreten, bevorzugt sind aber, wenigstens was die hochgradigen Veränderungen anbelangt, der Anfangsteil der Aorta, der Aortenbogen und die Brustaorta; in einem Falle (114 Versuchstage) war auch eine starke Aneurysmenbildung in der Bauchaorta vorhanden.

Die Lage des Krankheitsherdes innerhalb der Gefäßwand ist gleichfalls wechselnd. Meist ist die innere Schicht der Media bevorzugt; doch trifft man die Veränderungen nicht gar selten in den mittleren Wandschichten; am wenigsten häufig sind die äußeren Medialagen befallen.

Die Umgebung der Herde kann vollkommen reaktionslos sein; außer einer Streckung der elastischen Fasern und einer etwas stärkeren Affinität des Muskelzellplasmas zu Hämalan sind keinerlei Veränderungen zu konstatieren. Ich möchte diese fast reaktionslosen Stellen für Bezirke halten, in denen der Prozeß zum Stillstande gekommen ist. In einer andern Gruppe von Herden findet sich nämlich peripherisch der gleiche Prozeß wieder, den ich als erste Andeutung der Gefäßerkrankung beschrieben habe. Er besteht in einer Auflockerung und Eindellung der unmittelbaren Nachbarschaft der stärkeren Veränderungen. Hier findet sich denn auch die gleiche dort beschriebene Kernvermehrung. Exsudative Prozesse fehlen dabei vollkommen; die Kernvermehrung wird ausschließlich durch Bindegewebswucherung hervorgerufen. Gerade diese Herde sind es, bei denen die zentrale Einsenkung von einem mehr oder weniger ausgeprägten kreisförmigen Wulst umgeben ist. Dieser Wulst ist der makroskopische Ausdruck der fortschreitenden Bindegewebsproliferation und des Weitergreifens des Prozesses auf die Umgebung.

Nur in seltenen Fällen tritt zu der Gewebsalteration und -proliferation ein exsudativer Prozeß. Es finden sich dann neben Vermehrung der Bindegewebskerne Leukozyten und Riesenzellen. Die Kalkplatte wirkt dann offenbar als entzündlicher Reiz in der Gefäßwand und löst entsprechende Reaktionen aus. Dabei sind es nicht etwa die größten Kalkplatten, in deren Umgebung sich die eben beschriebenen Veränderungen finden. Sie bilden, wie gesagt, die Ausnahme, und es ist nicht ersichtlich, auf welche besonderen Umstände diese ausgesprochen entzündlichen Vorgänge zurückzuführen sind; die Mehrzahl der von mir untersuchten Herde zeigt entweder die von mir im Sinne der Progression des Prozesses gedeuteten Veränderungen oder Stillstand bei vollkommener Reaktionslosigkeit der Umgebung.

Besonders wichtig scheint mir die äußerst geringe Beteiligung der Intima, sie findet sich nur in fortgeschrittenen Stadien, fehlt am Anfang vollkommen; im Endothel sind dann hin und wieder kleine Fettröpfchen zu finden, eine Vermehrung bleibt vollkommen aus, und das spärliche Bindegewebe zeigt nur geringe Zunahme. Es kann niemandem beifallen, zwischen diesen unbedeutenden Veränderungen und denen bei der menschlichen Atherosklerose beschriebenen eine Parallele zu ziehen.

Die Prozesse in der Media stehen auch in keinerlei Beziehung zu den Vasa vasorum. Obwohl ich, wie die späteren Ausführungen zeigen werden, sehr häufig an kleinen arteriellen Gefäßen typische Veränderungen fand, habe ich trotz speziell darauf gerichteter Aufmerksamkeit und Beachtung diesbezüglicher Angaben von Orłowsky<sup>1)</sup> und Trachtenberg<sup>1)</sup> niemals Erkrankung der Vasa vasorum nachweisen können.

Vollkommen unbeteiligt ist auch die Adventitia. Es fanden sich weder Entzündungsherde noch auch die von Trachtenberg bei Adrenalininjektionen beschriebenen Blutungen.

Mir sind diese Veränderungen aus andern Beobachtungen bekannt; ich traf sie bei septischen, mit Aortenveränderungen einhergehenden Erkrankungen und komme bei Beschreibung dieser Veränderungen nochmals auf die Beteiligung der Adventitia zurück.

Ich habe die an der Aorta beobachteten Veränderungen im Zusammenhange geschildert und von der Besprechung der Einzelbeobachtungen abgesehen, weil ich bei dieser Behandlungsweise genötigt gewesen wäre, die Aortenveränderungen von den Prozessen zu trennen, die sich am übrigen Gefäßsystem abspielen; ich glaube, daß die beigefügte Tabelle diesen Mangel der Darstellung in klarer Weise ausgleicht.

Nicht allzu selten kommt es nämlich vor, daß die Aorta auch bei langdauernden Experimenten vollkommen unbeteiligt ist. Zuweilen liegen die Verhältnisse dann freilich so, daß eine

<sup>1)</sup> zitiert bei Saltykow<sup>40</sup>.



eingehende mikroskopische Untersuchung der Aorta noch ergibt, daß gleichwohl mikroskopische, spezifische Veränderungen vorliegen. Immerhin bleibt eine Anzahl von Fällen übrig, in denen auch die ausgedehntesten Untersuchungen auch mikroskopisch ein negatives Ergebnis haben. Trotz scheinbaren oder vollkommenen Intaktseins der Aorta kann das Gefäßsystem gleichwohl in ausgedehntestem Maße erkrankt sein. Ja, die Erkrankung des peripherischen Gefäßsystems ist geradezu die Erkrankung der arteriellen Blutgefäße bei Ernährung der Tiere mit tierischem Eiweiß.

Bis zu welchem Grade die Erkrankung der peripherischen Gefäße gedeihen kann, demonstriert am besten der Querschnitt einer Arteria renalis, die von einem Tier stammt, das 114 Tage mit Leber gefüttert wurde. Hier ist es sogar zur Bildung eines doppelten, vollkommen geschlossenen Kalkrohres gekommen, das eine liegt in der inneren und mittleren Medianschicht, das anderer in der äußeren Media direkt an die Adventitia grenzend. Auch hier fehlt jede Spur entzündlicher Veränderungen in der Media sowohl als auch in der Adventitia. Bei diesem Tiere war allerdings auch die Aorta in ausgiebiger Weise erkrankt, und es war zur Aneurysmenbildung in der

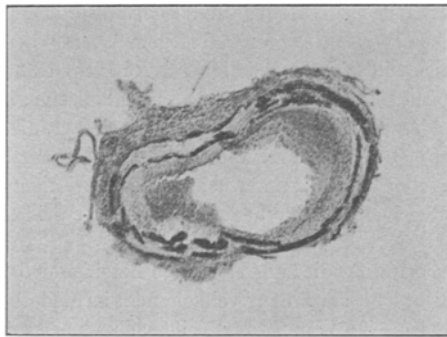


Fig. 1. Arteria renalis bei einem 114 Tage mit Leber gefütterten Kaninchen. Doppelter vollkommen geschlossener Kalkring des Gefäßes in innerer und äußerer Media. Zeiss Apochr. 8 mm ohne Okular.

Aorta ascendens und der Aorta abdominalis gekommen. Die Arteria renalis und ihre Verzweigungen erkranken aber sehr häufig, auch dann, wenn jede Veränderung in der Aorta fehlt.

Sehr intensiv ausgebildet waren die Nierenerkrankungen schon in einem Falle, bei dem das Tier 22 Tage mit Leber gefüttert war, und zwar in der Art, daß die Arteria renalis zwar vollkommen frei, ihre ersten gröberen Verzweigungen aber bereits in hochgradigster Weise ergriffen waren. Die gesamte Media ist hier von einem unförmigen Kalkklumpen, der die ganze Zirkumferenz des Gefäßes in unregelmäßiger Weise einnimmt, substituiert. Bei längerer Dauer des Versuches nimmt dann die Erkrankung der arteriellen Verästelungen gradatim zu, so daß es fast in allen Arterien zu vollständiger Zerstörung bzw. Verkalkung der Muskulatur gekommen ist. Dabei ist bemerkenswert, daß trotz der enormen Mediaerkrankung die Intima unbeteiligt ist. Auch kommt eine vollkommene Verlegung des Gefäßlumens durch den Wandprozeß nie vor. Das Gefäß bleibt immer wegsam. Trotz eifrigen Suchens ist es mir auch nicht gelungen, innerhalb der erkrankten Gefäße Thromben nachzuweisen.

Vereinzelt traf ich auch eine Sklerose der Coronargefäße des Herzens und ihrer Verzweigungen. Auch hier findet sich ein fast vollkommenes Zugrundegehen der Gefäßwandmuskulatur in den Verzweigungen der Coronararterie. Nach dem Einsetzen des Verkalkungsprozesses fällt offenbar auch das sich neubildende Bindegewebe rasch der Nekrose und Verkalkung anheim, so daß schließlich die Wand das Vielfache der ursprünglichen Dicke des Gefäßes erreicht.

Wie an der Niere und am Herzen, kommen die gleichen Prozesse auch an den übrigen Gefäßen zur Entwicklung. So an den Arterien des Darmes, des Pankreas, der Lunge und besonders der Leber. Nicht beobachtet habe ich sie an den Gefäßen des Zentralnervensystems. Bei Adrenalininjektionen in die Venen scheinen aber Gefäßwandveränderungen an den Gefäßen nicht gerade sehr selten zu sein, wenigstens ist von verschiedenen Seiten erwähnt worden, daß sich nach wiederholten intravenösen Adrenalininjektionen bei den Versuchstieren apoplektische Insulte bzw. Gehirnblutungen einstellten (Erb<sup>11b</sup>). Man geht wohl nicht fehl, wenn man annimmt, daß diese Gefäßrupturen an in ähnlicher Weise veränderten Arterien des Zentralnervensystems eintreten. Der Prozeß beginnt nach meiner Erfahrung überhaupt zunächst an den kleinen Arterien und ist dann am leichtesten in der Niere nachweisbar. Schon nach 14 Tagen findet man nicht selten einen großen Teil der kleinen Gefäße in der Niere, besonders in der Rinde, erkrankt. Im Gesichtsfeld erscheinen dann bei schwacher Vergrößerung mehr oder weniger zahlreiche, sich mit Hämalaun dunkelblauschwarz färbende Punkte und Flecke, die sich bei starker Vergrößerung als verkalkte Gefäßwände erweisen. An den ganz kleinen Gefäßen ist die Entwicklung des Prozesses sehr schwer zu verfolgen. Bei den einfachen Muskelzellagen fehlt die Möglichkeit des Vergleiches mit benachbarten Muskelzellen, und die mehr oder weniger große Affinität zu Hämalaun ist kein hinreichendes Kriterium für den Entscheid, ob die betreffende Muskelzelle schon erkrankt ist oder nicht. Nekrose und Verkalkung folgen sich sehr rasch, und der Prozeß ist erst erkennbar, wenn die Kalkablagerung eingetreten ist. Hin und wieder lassen sich in einzelnen Muskelfasern wohl feine Fettröpfchen erkennen, die immerhin als Ausdruck einer zellulären Ernährungsstörung gedeutet werden mögen, schwerere, morphologisch zum Ausdruck kommende Alterationen sind aber an den Gefäßen nicht erkennbar. An den stärkeren Arterien verläuft der Prozeß ganz analog wie an der Aorta; nur fehlt hier die Bildung von Hervorragungen in das Gefäßlumen; die Wand gibt offenbar infolge ihres weniger stark entwickelten elastischen Apparates dem Blutdruck eher nach außen nach und läßt ein Vordringen gegen das Lumen nicht zustande kommen.

Ich habe schon erwähnt, daß das Gefäßlumen durch die pathologischen Vorgänge in der Wand niemals vollkommen verlegt wird und daß ich Thrombenbildung nicht beobachten konnte. Daraus erklärt sich denn auch, daß Parenchymveränderungen im Anschluß an die Gefäßerkrankungen so gut wie nicht beobachtet werden. Ignatowsky<sup>15</sup> erwähnt bei seinen Versuchen, daß speziell und sehr früh in der Niere interstitiell-entzündliche Prozesse regelmäßig anzutreffen sind. Ich habe nur sehr selten etwas Derartiges gesehen, und dann ließ sich fast immer nachweisen, daß die interstitielle Kernvermehrung in unmittelbarer Nachbarschaft sehr großer Herde lag, die, offenbar als Fremdkörper wirkend, Ursache einer mäßigen Gewebsproliferation wurden. Hin und wieder finden sich auch Kalkzylinder, besonders in den geraden Harnkanälchen; es ist aber auffallend, wie selten sie trotz der zweifellos hochgradigen Knochenauslaugung sind und wie wenig sie mit entzündlichen Prozessen vergesellschaftet auftreten. Eine Schädigung der Niere im Sinne einer alternativen oder produktiven Entzündung kommt also wenigstens bei der von mir praktizierten Fütterung mit tierischen Eiweiß bei den Versuchstieren nicht zustande.

Etwas schwieriger ist die Frage nach dem Vorkommen parenchymatöser oder interstitieller Veränderungen an der Leber zu entscheiden. Zur Beurteilung dieser Frage scheiden natürlich zunächst alle Tiere mit Kokzidiose oder Diastomatois aus. Ich habe übrigens, wie ich hier ausdrücklich bemerken will, auch alle Tiere, bei denen sich bei der Sektion eine stärkere Kokzidiose der Leber herausstellte, als Belege für die experimentelle Sklerose ausgeschaltet, hingegen keinen Anstand genommen, Tiere mit vereinzelt kleinen Kokzidienherden gelten zu lassen; es handelt sich da übrigens nur um einige Tiere, die in der Tabelle ausdrücklich als an Kokzidiose erkrankt in der letzten Kolonne aufgeführt sind.

Zweimal traf ich bei meinen zahlreichen Tieren eine typische Leberzirrhose, die genau dem entsprach, was Saltykow<sup>39</sup>) bei seinen Experimenten mit intravenösen Alkoholinjektionen erhielt. Ich habe diese Sklerose auch zweimal noch bei der noch zu besprechenden Modifikation

meiner Fütterungsversuche gefunden und zudem bei einem Tiere konstatieren können, an dem keinerlei Experiment vorgenommen war. Die Zirrhose scheint demnach auch aus andern Gründen vorzukommen. Bei dem geringen Prozentsatze, in dem sie bei meinen Versuchen zu finden war, möchte ich sie nur als Nebebefund registrieren, ohne mir ein Urteil darüber zu erlauben, ob sie ursächlich mit der von mir geübten Ernährungsweise in Zusammenhang zu bringen ist.

Sehr viel häufiger traf ich aber Nekrosen, in einzelnen Fällen in ganz mächtiger Ausdehnung. Die Lebern erinnern dann in ihrem Aussehen an das bekannte Bild der Leberinfarkte bei experimenteller Meerschweinchentuberkulose. Sie unterscheiden sich von ihnen aber dadurch, daß sie durch feine Züge netzartig zusammenhängen, so daß ein äußerst zierliches Bild zustande kommt. Die Gefäße sind dabei vollkommen frei; die Nekroseherde sind auch nicht gebunden an das Vorhandensein der beschriebenen Gefäßwandveränderungen; vielmehr scheinen sie mit Veränderungen des Gallengangsinnhaltes zusammenzuhängen; sie haben eine ausgesprochen ikterische Farbe; die Gallenblase ist mit einer breiigbröckligen Galle angefüllt, und in der Gallenblasenschleimhaut finden sich sehr häufig dabei ausgedehnte Schleimhautnekrosen. Bindegewebe und Gefäße sind innerhalb der Nekrosen gut erhalten; Mikroorganismen sind weder färberisch noch kulturell nachzuweisen. Natürlich sind, wie ich nicht besonders zu betonen brauche, die Gallengänge frei von Distomen oder andern tierischen Parasiten.

Ich muß es unentschieden lassen, ob es sich hier um eine organspezifische, durch die Leberfütterung (bei anders ernährten Tieren fehlte sie) verursachte Veränderung handelt. Es wäre ja denkbar, daß bei der Verfütterung der Leber z. B. direkt die darin enthaltenen Gallenbestandteile zur Resorption und infolgedessen in der Leber in so vermehrter Weise zur Ausscheidung gelangen, daß die Parenchymzellen dadurch eine zu Nekrose führende Schädigung erfahren; nur ist dann nicht recht einzusehen, warum diese Schädigung nicht immer eintritt und sich nur bei etwa einem Fünftel der Versuchstiere findet. Bei anderer Fütterung habe ich diese Veränderungen nie gesehen, und sie sind doch andererseits so zahlreich, daß die Möglichkeit organspezifischer Wirkung nicht ganz von der Hand gewiesen werden kann. In drei Fällen habe ich übrigens etwas Ähnliches bei Verfütterung von Nebenniere in den Nebennieren gesehen. Es handelte sich da um totale Nekrose des Nebennierenmarkes bei vollkommener Intaktheit der Rinde.

Ich erwähne diese Befunde nur der Vollständigkeit halber und deute einen möglicherweise vorhandenen Zusammenhang mit der Ernährungsweise an; Entscheidung können aber nur speziell darauf gerichtete Untersuchungen bringen.

Sehr wesentlich für die Auffassung der Gefäßwandveränderungen scheinen mir aber Befunde an der Herzmuskulatur und der quergestreiften Muskulatur zu sein.

Die Herzmuskelveränderungen habe ich nur bei Tieren gefunden, die 3 Monate bzw. länger am Leben blieben. Die Erkrankung der Koronargefäße und ihrer Verzweigungen findet sich aber erheblich früher, sie entspricht durchaus dem, was ich über die Gefäßwanderkrankung ausgeführt habe, und bedarf deshalb hier keiner weiteren Erörterung mehr. Auch die Erkrankung der quergestreiften Körpermuskulatur findet sich in hohem Grade nur bei den am längsten im Versuch stehenden Tieren, ist aber auch bereits in geringem Grade bei weniger lange dauernden Fütterungsversuchen nachweisbar und findet sich dann, wie ich schon bei der Erwähnung der Knochenverweichung hervorhob, namentlich in der Rumpfmuskulatur, speziell in den von den Wirbeln ihren Ursprung nehmenden Muskeln.

In der Textfig. 2 gebe ich die Lupenvergrößerung eines Längsschnittes durch die Muskulatur des linken Ventrikels wieder, von einem Tiere, das 110 Tage bei Leberfütterung lebte.

Die hochgradige Veränderung ist in die Augen springend. Ganze Muskelzüge erweisen sich als verkalkt. Die verkalkten Muskelbündel liegen in Büscheln beieinander, in sich kaum eine einzige Faser mit normal erhaltener Struktur freilassend. Die Verkalkung trifft auch hier nicht etwa das interstitielle Bindegewebe; es handelt sich vielmehr gleichfalls um nekrotisch gewordene Muskelfasern, in denen in reichlichem Maße Kalkablagerung stattgefunden hat. Auch dieser Prozeß geht ohne alle entzündlichen Begleiterscheinungen vor sich, nirgends eine

Kernvermehrung, keinerlei Exsudation. Die Büschel liegen zwischen vollkommen gut erhaltenen Muskelfasern mit gut ausgeprägter Querstreifung. Die benachbarten Fasern verraten in nichts ein krankhaftes Mitergriffensein, kaum daß innerhalb der Faser in der Nähe des gut erhaltenen Kernes hie und da ein Fettröpfchen sichtbar ist, ja stellenweise läßt sich erkennen, daß die Muskelfaser in der einen Hälfte vollkommen verkalkt ist, während in der unmittelbar anstoßenden Hälfte die Querstreifung noch gut erhalten ist. Das ganze Herz sah makroskopisch aus wie mit feinen, glänzenden Kalkspießen durchsetzt. Von der Veränderung war sowohl der linke wie der rechte Ventrikel ergriffen, während beide Vorhöfe davon frei waren. Es ist das allerdings das Beispiel mit den hochgradigsten Herzmuskelveränderungen, doch fanden sie sich in geringerer Ausbildung bei weiteren drei Tieren mit einer Lebensdauer von 98, 121 und 114 Versuchstagen. Daneben bestehen dann selbstverständlich die schon erwähnten Veränderungen an den Koronargefäßen und ihren Verzweigungen.

Ein gleiches Interesse beanspruchen die Erkrankungen der quergestreiften Skelettmuskulatur, die häufiger als die Herzmuskelerkrankungen auftreten.

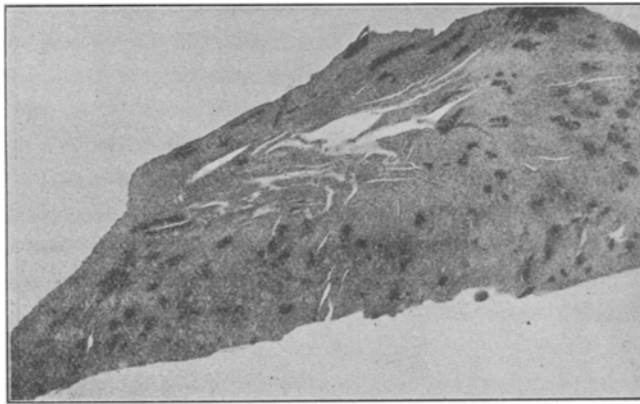


Fig. 2. Schwere Verkalkung der Herzmuskelfasern bei einem 110 Tage mit Leber gefütterten Kaninchen. Es erkrankten immer ganze Gruppen von Muskelbündeln, die von morphologisch nicht betroffenen Muskelzügen getrennt sind. Wand des linken Ventrikels. Lupenvergrößerung. Leitz, Mikrosommar 64 mm.

Untersucht man die Umgebung erweichter Wirbelkörper, so fällt einem in der Muskulatur auf, daß sie in unregelmäßiger Verteilung mehr oder weniger zahlreiche, vollkommen verkalkte Muskelbündel aufweist, die intensiv Hämalan aufnehmen. Der Grad der Verkalkung ist verschieden; in den weitest fortgeschrittenen Fällen sind die Kalkmassen zu unförmigen, unregelmäßig gestalteten Platten zusammengefloßen, in andern Fällen findet sie sich in fein granulierter Verteilung durch das ganze Plasma der Muskelfaser zerstreut.

Dieser Befund ist, wie schon hervorgehoben, ein ziemlich regelmäßiger und mit Bestimmtheit zu erwarten, wenn die Untersuchung des lebenden oder verstorbenen Tieres eine auffallende Weichheit und Brüchigkeit der Knochen erkennen läßt. Wie die Knochenveränderungen am ausgesprochensten an den Wirbelkörpern und ihren Fortsätzen sind, so treffen wir auch die Muskelverkalkungen am regelmäßigsten in der an die Wirbel ansetzenden Muskulatur, und zwar meist schon recht frühzeitig. Hat das Tier das Experiment etwas länger ausgehalten, so beteiligt sich auch die übrige Skelettmuskulatur je nach Dauer des Versuches in mehr oder weniger hohem Grade, am frühesten noch die Interkostalmuskulatur, wie ja denn auch die Auslaugung der Knochen von ihren Kalksalzen in zweiter Linie nach den Wirbeln an den Rippen zu finden ist.

Die Kalkmetastase kann aber in der gesamten Körpermuskulatur einen enormen Grad erreichen, derart, daß die einzelnen Muskeln aussehen, als ob sie von unzähligen verkalkten Trichinen

durchsetzt seien. Die beigegebene Abbildung (Textfig. 3) gibt das Photogramm bei Lupenvergrößerung eines Längsschnittes durch den Gastroknemius wieder und demonstriert die Hochgradigkeit der Muskelerkrankung in klarer Weise.

Die Entwicklung der Verkalkung der Muskulatur geht in analoger Weise vor sich wie die der Gefäßwand und des Herzens, nur sind die Prozesse hier in ihren Einzelheiten besser verfolgbar.

Das erste Zeichen des Ergriffenseins der Muskelfasern besteht in einer ungleichmäßigen Quellung derselben. Die Faser erscheint zunächst in ihrer Gesamtheit etwas verbreitert und hebt sich von ihrer Umgebung durch etwas dunklere Färbung bei Hämalauntinktion ab. Die Quellung wird dann aber sehr bald eine äußerst unregelmäßige, die Muskelfaser nimmt eine perlschnurartige Form an, indem stark aufgetriebene mit fast normalbreiten Partien abwechseln, jedoch die Faser ihre Kontinuität noch vollkommen beibehält. Schon jetzt findet sich an einzelnen Stellen meist als äquatoriale Scheibe senkrecht zur Längsachse der Faser eine Kalkablagerung, und zwar zunächst nicht als zusammenhängende Masse, sondern in Form feinsten Körnchen, die sich intensiv mit Hämalaun färben. An andern Stellen kommt es aber vor der Kalkablagerung zu einem Zer-

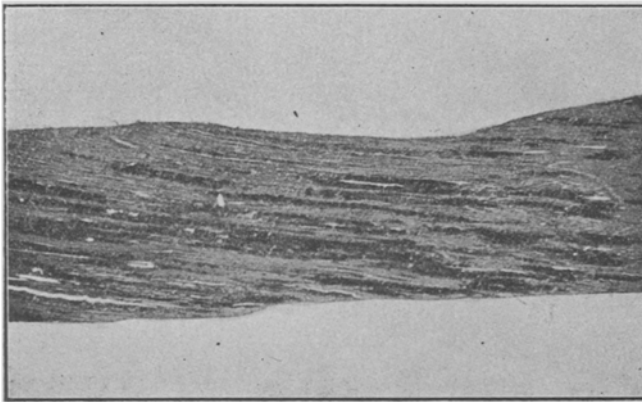


Fig. 3. Hochgradige Muskelverkalkung (Oberschenkelmuskulatur) bei einem 121 Tage mit Leberfütterung behandelten Kaninchen. Lupenvergrößerung. Leitz, Mikrosu<sub>mar</sub> 64 mm.

brechen der gequollenen Muskelfaser; es bilden sich quergestellte, breitere als längere Scheiben, deren Rand immer durch kugelig gebogene Flächen gebildet wird. Das anfänglich vollkommen homogene Plasma läßt feine, durch Essigsäurezusatz deutlicher werdende Körnelung erkennen, die Körner fließen auch wohl zu etwas größeren Tröpfchen zusammen, und in und zwischen ihnen tritt Kalkablagerung zunächst in Form feinsten Körnchen ein. Chemisch erweisen sich diese Körnchen in der Hauptsache als phosphorsaurer Kalk, kohlensaurer Kalk scheint nur in äußerst geringen Mengen zur Ablagerung zu kommen. Diese Körnchen fließen schließlich zusammen und stellen homogene und kristallinische, beim Schneiden zerbröckelnde Massen dar. Die Querstreifung ist dabei vollkommen zugrunde gegangen. Aber nicht in allen Muskelfasern nimmt der sich hier deutlich als Nekrose mit nachträglicher Verkalkung präsentierende Prozeß diesen Verlauf. Neben den gerade in ihrem Aussehen beschriebenen Muskelfasern verlaufen andere, die ihre Querstreifung mit aller wünschbaren Deutlichkeit bewahrt haben; hie und da wird dann eine solche Muskelfaser plötzlich durch eine Auftreibung in ihrer Gleichmäßigkeit unterbrochen. In diesen Auftreibungen, die selbst zum Teil noch Quer- und Längsstreifung erkennen lassen, findet sich Kalk entweder in feinen Körnchen oder in gröberen amorphen Massen abgelagert. Die übrige Muskelfaser zwischen zwei Auftreibungen verrät aber in nichts, daß sie von einem krankhaften, mit Nekrose einhergehenden Prozesse ergriffen ist. Soviel ich mich entsinne, hat Marchand

an einer Stelle, die ich leider nicht wieder auffinden kann, auf diese nekrotischen Prozesse an der Muskulatur hingewiesen und ausdrücklich betont, daß die Muskelfaser trotz bestehender Querstreifung bereits vollkommen nekrotisch und funktionsunfähig sein kann.

Entzündliche Erscheinungen sind in der entartenden Muskulatur nicht nachzuweisen. Hat der Prozeß allerdings eine gewisse Höhe erreicht, so finden sich in der Umgebung der Kalkablagerungen auch mehr oder weniger starke Ansammlungen von Rundzellen, hie und da einmal auch eine Fremdkörperriesenzelle (Taf. II, Fig. 2).

Frei von der Erkrankung habe ich immer die glatte Muskulatur des Darmes gefunden (nicht seiner Gefäße); während in der Lunge sich hin und wieder vereinzelte nekrotisch verkalkte Muskelfasern an den Bronchien fanden.

Bevor ich die Ergebnisse meiner Versuche diskutiere, möchte ich die wichtige Frage nach dem Vorkommen der Spontansklerose beim Kaninchen erledigen. Kaiserling<sup>17</sup> hat in der Diskussion über die experimentelle Adrenalsklerose zuerst auf das Vorkommen einer Spontanerkrankung, die mit der experimentell erhaltenen identisch ist, hingewiesen und sich gegen die Anerkennung des Adrenalins als Ursache der von Josué u. a. gefundenen Arterienveränderungen gewandt. Kaiserling erachtet den Beweis, daß die Sklerose beim Kaninchen experimentell durch Adrenalininjektionen, Nikotin, Alkohol usw. erzeugt werden könnte, nicht für erbracht. Er stellt die rigorose Forderung, daß erst das Sektionsergebnis von 10 000 Tieren, die keinerlei Experiment unterworfen gewesen seien, vorliegen müsse, bevor ein zutreffendes Urteil über die Häufigkeit der Spontansklerose abgegeben werden könne. Erst nach Bekanntgabe der Resultate an so großen Zahlen ließe sich dann im Anschluß an Experimente dartun, ob der Prozentgehalt der Sklerosen durch Adrenalin-, Nikotin-, Alkohol- usw. -verabfolgung zu vermehren sei.

Diese Forderung Kaiserlings ist schon von Heding er u. a. als zu weit gehend zurückgewiesen worden, wenn auch allgemein zugegeben wurde, daß beim Kaninchen eine Spontansklerose in der Tat vorkommt. Auch ich will das Vorkommen einer Spontansklerose des Kaninchens nicht in Abrede stellen, glaube aber schon jetzt, daß trotz dieser von Kaiserling geforderten 10 000 Obduktionen die Frage nicht entschieden würde, wenn es sich nicht um Tiere handelte, die unter möglichst gleichen Bedingungen gehalten worden wären. Gerade die Lebenshaltung der Tiere, so scheint mir nach meinen Erfahrungen, ist für die Beantwortung der Frage so wichtig, daß sie die Resultate zweier Untersucher mit gleicher, der geforderten Beobachtungsreihe nahekommender Obduktionszahl unter Umständen so beeinflussen würde, daß die beiden Ergebnisse erheblich voneinander abwichen und wir trotz der großen Beobachtungszahl so klug sein würden wie zuvor. Ich meine aber auch, daß jeder einzelne Beobachter mit einer weit geringeren Zahl von Sektionen sich ein ziemlich zuverlässiges Urteil über den Prozentgehalt von Spontansklerosen unter seinem eigenen Material bilden können. Dieser Prozentgehalt wäre dann, wie das u. a. auch schon von Metschnikoff<sup>30</sup> geschehen ist, bei der Bewertung der experimentell erzeugten Veränderungen zu berücksichtigen. Trotz alledem bleibt es ein Verdienst von Kaiserling, auf die Spontansklerose beim Kaninchen aufmerksam gemacht zu haben. Durch die

Beobachtungen K a i s e r l i n g s werden die Resultate, die an einer nur geringen Anzahl von Tieren erhalten wurden, in ihrem Werte stark beeinträchtigt, und es kann nur größeren Beobachtungsreihen beweisende Kraft zuerkannt werden.

Ich habe seit dem Beginn meiner Versuche 1908 jede Gelegenheit wahrgenommen, nach Spontansklerose beim Kaninchen zu suchen, habe mir außer den mir bei meinem Material vorkommenden Todesfällen und Tötungen aus andern als den mit meinen Experimenten zusammenhängenden Gründen vielfach Herz und Aorta von Schlachttieren verschafft, so daß ich über 500 Beobachtungen an über 3 Monate alten Tieren verfüge. Außer zwei fraglichen Fällen sind mir weder in Düsseldorf noch hier in Bielefeld Tiere mit Spontansklerose begegnet, das würde, selbst wenn man die sehr fraglichen Fälle mitrechnet, kaum 0,4 % ausmachen; damit decken sich auch die fortgesetzten Beobachtungen Prof. L u b a r s c h s in Düsseldorf. M e t s c h n i k o f f<sup>30</sup> gibt für Laboratoriumstiere 6 % Spontansklerose an; M i l e s<sup>31</sup> konstatierte in zwei Beobachtungsreihen, daß anscheinend normale Kaninchen ebenso häufig Veränderungen der Aorta zeigen wie die Adrenalintiere, und auch die Art der Veränderungen vollkommen übereinstimmt, während bei M e t s c h n i k o f f 6 % Spontansklerose 60 % bei seinen Versuchstieren gegenüberstehen. Ich glaube, daß die Differenz zwischen unseren Resultaten bezüglich der Spontansklerose sich aus der Verschiedenheit des Ausgangsmaterials erklärt.

Meine Düsseldorfer wie Bielefelder Tiere erhielt ich durch Aufkauf von ländlichen Gelegenheitszüchtern. Die Züchter hielten ihre Tiere fraglos unter möglichst natürlichen Lebensbedingungen, und in unseren Ställen wurde dafür gesorgt, daß sich diese Bedingungen außer in unseren Experimenten nicht änderten. Die in Großstädten aufgezogenen oder in den Tierställen von Instituten gehaltenen Tiere sind in dieser Beziehung erheblich ungünstiger gestellt. Die Autoren, die über experimentelle Sklerose beim Kaninchen berichten, machen in dieser Richtung keine Angaben, nur S a l t y k o w erwähnt, daß seine Tiere unter ungewöhnlichen Bedingungen gehalten wurden, und wir werden sehen, daß gerade die abnorme Tierhaltung bei S a l t y k o w für seine Ergebnisse vielleicht nicht ohne Bedeutung gewesen ist.

Die Großstadttiere wie die der Institute werden vielfach mit Küchenabfällen ernährt, die es sicher an Frische und zweckmäßiger Zusammensetzung mit dem ländlichen Futter nicht aufnehmen können. Die Küchenabfälle enthalten in fauliger Zersetzung befindliche Gemüsereste, wohl auch Fleischabfälle. Die Folge dieser unnatürlichen Ernährungsweise äußert sich dann unter anderem auch wohl in der als Spontansklerose bekannt gewordenen Gefäßerkrankung. Daß nicht alle Tiere erkranken, wird wie beim Menschen wohl mit einer zunächst nicht näher zu präzisierenden Disposition zusammenhängen. In dieser Beziehung sind die Kaninchen dem Menschen gleichgestellt; bei beiden wäre die Sklerose gleichsam der Ausdruck eines Lebens unter „gehobenen Kulturbedingungen“.

Man braucht ja nicht ausschließlich eine unnatürliche Ernährungsweise für

die Erkrankung des Gefäßsystems verantwortlich zu machen. Wer je einmal in einer Großstadt auf den Kaninchenhandel auch außerhalb des Marktes gegangen ist, weiß, unter welch elenden Bedingungen die Tiere auch sonst in der Stadt gehalten werden; in enge Käfige eingesperrt, in dunklen Höfen ohne Licht und Luft, ohne die Möglichkeit freier Bewegung sind die Tiere eingesperrt, in den heizbaren Ställen unserer Institute verweichlichen sie, und auch diese scheinbar günstigen Lebensbedingungen machen sie empfänglich für alle möglichen Erkrankungen.

Bei Vergleich meines menschlichen Materials muß ich bezüglich der Atherosklerose gleichfalls die erhebliche Differenz zwischen dem Düsseldorfer und dem Bielefelder Sektionsmaterial hervorheben. Während sich in Düsseldorf Atherosklerose häufig auch bei relativ Jugendlichen fand, habe ich hier bei doch nunmehr fast 1000 Sektionen die Atherosklerose nicht nur sehr selten angetroffen, sondern ich habe bisher nicht einmal einen Fall gefunden, der sich als Demonstrationsobjekt einer hochgradigen Atherosklerose geeignet hätte. Ich kann auch hierfür den Grund nur in der durchaus verschiedenen Lebensführung zwischen den Bewohnern der Großstadt und unserer vornehmlich aus ländlichen Verhältnissen stammenden Krankenhausbevölkerung sehen.

Dabei ist noch zu berücksichtigen, daß mein hiesiges Material etwa zur Hälfte aus Epileptikern besteht. Die Epilepsie ist aber von verschiedenen Seiten, so von Weber<sup>43</sup>, als die Atherosklerose wesentlich begünstigender Faktor hingestellt worden, weil der epileptische Anfall vielfach mit Blutdrucksteigerung einhergeht und die funktionelle Überinanspruchnahme des Gefäßrohres ja für die Ätiologie der Gefäßwandveränderungen in erheblichem Grade mitverantwortlich gemacht wird. Die von Weber<sup>43</sup> behauptete Wechselbeziehung zwischen Epilepsie und Atherosklerose ist sicher ein Irrtum, der leicht an einer größeren Beobachtungsreihe zu konstatieren ist. Es erklärt sich vielleicht auch aus der Verschiedenheit des Materials, das die großen Kliniken aufsucht, und dem, was in die provinziellen Anstalten eintritt.

Meine Experimente am Kaninchen sowohl als auch meine Beobachtungen am Menschen haben mich trotz anfänglichen großen Widerstrebens doch von der Anschauung, daß die Sklerose eine Folge übermäßiger funktioneller Inanspruchnahme des Gefäßrohres infolge Blutdrucksteigerung sei, gründlich bekehrt.

Ich habe, um die Rolle, die veränderte Lebensweise bei der Entstehung der Spontansklerose spielt, kennen zu lernen, jetzt zwei Versuchsreihen angesetzt. Bei der einen kommen die üblichen Küchenabfälle zur Verfütterung, bei der andern werden die Tiere nur mit einwandfreiem Futter ernährt. Die Beobachtung wird lehren, ob ich mit meiner Auffassung über die Bedeutung der Ernährungsweise für die Ausbildung der Kaninchensklerose Recht behalte. Es bedarf das natürlich größerer Versuchsreihen, bevor ein Urteil abgegeben werden kann. Levin und Larkin<sup>23</sup> geben 13 % Spontansklerose für das Kaninchen an und finden für den Rest makroskopisch scheinbar intakter Arterien 37,3 % mit mikroskopisch nachweisbaren sklerotischen Veränderungen. Es handelte sich



dabei, wie ausdrücklich bemerkt wird, um für Laboratoriumszwecke gebrauchte, mit Blutserum und „nicht toxischen Substanzen“ behandelte Tiere. Über die Ernährungsweise der Tiere wird nichts mitgeteilt.

Die Einspritzung von Blutserum in die Blutbahn ist aber für das Tier durchaus nicht gleichgültig. *Abderhalden* hat nachgewiesen, daß hierbei innerhalb der Blutbahn Abbauprozesse gegenüber dem artfremden Eiweiß bei Bildung von Fermenten, wie sie sonst bei der Verdauung im Darm auftreten, vor sich gehen. Es handelt sich also um eine sicherlich nicht gleichgültige Alteration des Stoffwechsels, die sehr wohl, wenn nicht allein, so doch im Verein mit nicht durchaus natürlichen Ernährungsverhältnissen eine hinreichende Erklärung für das Zustandekommen sklerotischer Gefäßveränderungen abgeben können. Ich habe übrigens bei meinen Tieren, die ich zwecks Gewinnung von Ambozeptoren, Agglutininen und Präzipitinen mit artfremdem Eiweiß behandelte, keinerlei Gefäßveränderungen, auch mikroskopisch nicht, konstatieren können. Allerdings habe ich meine Tiere nach Gewinnung der biochemischen Reagentien nie lange mehr am Leben erhalten. Die „nicht toxischen Substanzen“, die in die Blutbahn eingeführt wurden, werden von *Levin* und *Larkin* nicht namentlich aufgeführt; ich habe kein Urteil darüber, ob diese in ihrer Bedeutung für das Zustandekommen der Spontansklerose hinter dem artfremden Serum zurückstehen. Aber 50 % Spontansklerose sind sicherlich ein so ungewöhnlicher Befund, daß man wohl skeptisch gegenüber der Frage sein darf, ob die Behandlung mit den Substanzen „zu andern Laboratoriumszwecken“ für das Zustandekommen der Spontansklerose bedeutungslos sind.

Daher halte ich es auch nicht für berechtigt, daß *Levin* und *Larkin* erklären: „It would seem, therefore, that the rabbit is not a suitable animal for the study of experimental arterio-sclerosis.“ Im Gegenteil! Die Neigung der Kaninchen zu Aortenveränderungen läßt sie für das experimentelle Studium dieser Erkrankung hervorragend geeignet erscheinen. Gerade die Empfänglichkeit der Meerschweinchen für die Tuberkulose hat doch nicht nur diagnostischen Wert gehabt, sondern hat dazu beigetragen, unsere Kenntnisse über die Pathologie der Tuberkulose wesentlich zu vertiefen. Das spontane Vorkommen der Tuberkulose ist beim Meerschweinchen gleichfalls vorhanden, hindert uns aber nicht, das Tier mit Vorliebe für Versuchszwecke zu verwenden. Es ist nur hier wie dort erforderlich, zu eruieren, unter welchen Umständen die Erkrankung spontan auftritt und dann beim Experiment die Bedingungen zu umgehen, die die Eindeutigkeit des Versuches beeinträchtigen können. Für die Beurteilung unserer Versuchsergebnisse kommt ferner vor allem in Betracht der Parallelismus zwischen Stärke und Ausdehnung der Schlagaderveränderungen auf der einen und der Versuchsdauer auf der anderen Seite; je länger die Tiere am Leben erhalten werden konnten, um so stärker und ausgedehnter waren die Veränderungen. Das wäre ganz unverständlich, wenn es sich um eine unabhängig von der Versuchsanordnung entstandene spontane Atherosklerose handelte.

Ein anderer, aber sehr wichtiger Umstand scheint mir bei der Frage der Spontansklerose des Kaninchens bisher nicht genügend gewürdigt zu sein, das ist das Überstehen von Infektionskrankheiten. Ich bin durch die zufällige Beobachtung einer kleinen Epidemie, die unter frisch aufgekauften Kaninchen im Düsseldorfer Stalle ausbrach, auf diesen Umstand näher aufmerksam geworden.

Es handelte sich um 8 Tiere, die an septischen Prozessen am Halse erkrankten und an der Erkrankung wenige Tage hintereinander eingingen. Bei 6 von diesen Tieren fanden sich nun zum Teil recht hochgradige Veränderungen im Anfangsteil der Aorta, die makroskopisch durchaus den durch Leber- und Nebennierenfütterung verursachten glichen. Mikroskopisch bestanden dann allerdings insofern Abweichungen, als hier im Endothel und auch in und zwischen den Muskelfasern etwas reichlicher feine Fettröpfchen zu finden waren. Der wesentlichste Unterschied bestand aber darin, daß die Veränderungen mit ausgesprochen entzündlichen Prozessen einhergingen. Das beigegefügte Photogramm (Textfig. 4) läßt das auch auf das deutlichste erkennen. Abgesehen von dem erheblich größeren Zellreichtum in der Umgebung der Verkalkung, finden sich in der Media verstreut da und dort kleine zirkumskripte Rundzellenansammlungen, die an die Vasa vasorum anschließen; sie sind sogar in der Adventitia noch reichlicher als in der Media.

Es kommt dadurch ein Bild zustande, das absolut dem entspricht, was D'A m a t o s bei Injektion von Fäulnisprodukten in seinen Versuchen erhielt. Noch eine Eigentümlichkeit weisen die Verkalkungsherde gegenüber den von uns experimentell erhaltenen auf: das ist eine meist lumenwärts gelegene Zone von ausgesprochener Kernarmut. Im v a n G i e s o n -Schnitt färbt sich die Zone

intensiv rot. Daraus schließe ich, daß sich im Gefolge des entzündlichen Prozesses eine bindegewebige Narbe bildete und in den durch Toxine nekrotisch gewordenen Muskelfasern Kalk zur Ablagerung kam. Die Bindegewebsvermehrung ist also bei den auf entzündlichem Wege zustande gekommenen Aortenveränderungen etwas stärker als bei unseren experimentell erzeugten. Freilich ist der Unterschied nicht durchgängig. Es kommen auch Herde vor, bei denen die Bindegewebsvermehrung sehr unerheblich ist und als differentialdiagnostisches Kriterium nicht herangezogen werden kann. Ist dann die Entzündung durch vollkommene Abheilung in Wegfall gekommen, so wird ein Urteil über die Genese des sklerotischen Prozesses kaum mehr möglich sein.

Bei meinen Fällen konnte ich aus den septischen Prozessen ein kleines, Gram-negatives Stäbchen züchten, das aber leider bei der Weiterimpfung sehr bald



Fig. 4. Mediaherd bei Sepsis. In Media und Adventitia kleine, an die Vasa vasorum gebundene Rundzellenherde. Kernvermehrung an beiden Enden und adventitiawärts vom Kalkherd. Intimawärts ist die Kernarmut der Media beachtenswert.

abstarb, so daß es mir nicht möglich war, Kulturen zu erhalten, mit denen ich hätte experimentell ihre Beziehung zu der gefundenen Sklerose feststellen können. Bei einer andern Epidemie gelang es aber Herrn Prof. L u b a r s c h, mit Hilfe der gezüchteten Bakterien experimentell Aortenveränderungen hervorzurufen, die jedoch histologisch mehr von den bei Leber- und Nebennierenfütterung erhaltenen abwichen und sich mehr den von S a l t y k o w beschriebenen nach Injektion abgeschwächter Staphylokokkenaufschwemmungen näherten.

Bei meinen Nachprüfungen der K l o t z schen Experimente habe ich zwei Fälle mit Aortenveränderung von dem typischen Baue der Adrenalin- bzw. Leberfütterungsherde gefunden. Sie bestanden je in einem einzigen, kaum stecknadelkopfgroßen Herde im Anfangsteil der Aorta. Bei dem einen Tiere ergab indessen die Sektion und mikroskopische Untersuchung, daß das Tier an einer septischen Endometritis litt, und ich muß daher für diesen Fall nach meinen Erfahrungen über die Bedeutung septischer Infektionen für das Zustandekommen der Aortenerkrankungen die septische Endometritis für die gefundene Sklerose verantwortlich machen. Bei dem zweiten Falle ließen sich trotz eifrigen Suchens anderweitige Erkrankungen nicht nachweisen. Gleichwohl bin ich geneigt, auch diesen Fall nicht als Folge des angestellten Experimentes nach K l o t z anzusehen, möchte vielmehr annehmen, daß es sich hier um Residuen abgelaufener, vielleicht infektiöser Prozesse unbekannten Sitzes handelt. Jedenfalls zeigen diese Beobachtungen, daß man beim Studium der experimentellen Gefäßerkrankungen in der Auswahl der Tiere äußerst vorsichtig sein muß. Nimmt man wahllos alle scheinbar gesunden Tiere, die eventuell früher Stallseuchen oder sonstige Infektionskrankheiten überstanden haben, oder wie bei L e v i n und L a r k i n Tiere, die nur für Laboratoriumszwecke gebraucht, mit Blutserum und nicht toxischen Substanzen behandelt wurden, so darf man sich nicht wundern, wenn das Resultat wie bei M i l e s dahin ausfällt, daß annähernd gleichviel Tiere an Aortenerkrankungen leiden, ob mit Adrenalininjektionen behandelt oder nicht, oder man gar, wie L e v i n und L a r k i n, 50 % an Spontansklerose erkrankt findet. Man muß sich eben um den Stall kümmern, persönlich, wie das in Düsseldorf immer geschieht, die Stallkontrolle ausüben und sein Interesse nicht ausschließlich den erkrankten oder gerade im Experiment stehenden Tieren widmen, sondern auch für das gesunde Tiermaterial täglich einen Blick übrig haben, die Tierhaltung, Pflege und Ernährungsweise usw. beobachten und sich hierin nicht ausschließlich auf den Wärter, und sei er auch der brauchbarste, verlassen. Übt man, wie das bei uns in Düsseldorf üblich war, eine derartig weitgehende Kontrolle, so wird man finden, daß die Spontansklerose beim Kaninchen mindestens eine recht seltene Erkrankung ist.

K l o t z und H a r v e y haben versucht, die B e d e u t u n g g e s t e i g e r t e n B l u t d r u c k s für das Zustandekommen der Aortensklerose beim Kaninchen zu erweisen. K l o t z <sup>19</sup> ging dabei so vor, daß er Kancinhen bis zu 130 Tagen täglich 3 Minuten an den Hinterbeinen aufhing. Er wies nach, daß dabei der Aorten-

druck tatsächlich steigt und fand nun in der Aorta Veränderungen, auf deren Histologie ich weiter unten noch zurückkomme. Sie unterscheiden sich nicht unwesentlich von denen unserer Fütterungsversuche und denen nach Adrenalininjektionen, stehen vielmehr den von der menschlichen Sklerose der Aorta her bekannten Bildern sehr nahe.

Harvey erzielte die Drucksteigerung dadurch, daß er digital die Aorta unterhalb der Niere komprimierte. In der Tat läßt sich dadurch eine ganz erhebliche Steigerung des Aortendruckes erreichen; die seiner Arbeit beigegebenen Kurven lassen das aufs schönste erkennen. Er fand nun im Anschluß an seine Experimente Veränderungen, die vollkommen denen nach intravenösen Adrenalininjektionen und nach unseren Fütterungsversuchen gleichen und erzielte dabei wiederholt so hohe Grade von Gefäßwanderkrankungen, daß die Aorta vom Herzen bis zum Zwerchfelldurchtritt in ein starres Rohr umgewandelt war.

Auf Veranlassung meines damaligen Chefs, Herrn Prof. Lubarsch, unterzog ich gelegentlich meiner Fütterungsversuche sowohl die Klotzschens als auch die Harveyschen Experimente einer eingehenden Nachprüfung. Für die Klotzschens Versuche hielt ich mich, was die Technik anbelangt, genau an die von Klotz gegebene Vorschrift, wich dann aber nach ungefähr einem Monat Versuchsdauer insofern von ihm ab, als ich die Tiere täglich zweimal an den Hinterbeinen für 5 Minuten aufhing. An 12 Tieren führte ich die Versuche bis zu 180 Tagen, später an weiteren 6 bis zu einem vollen Jahre aus.

Die Harveyschen Versuche modifizierte ich von vornherein insofern, als ich nicht unterhalb, sondern oberhalb der Niere, also unmittelbar unter dem Zwerchfell, komprimierte. Die Aorta ist hier so bequem wie an der von Harvey gewählten Stelle zu erreichen, und man hat nach der Kompression insofern ein sicheres Kriterium dafür, daß dieselbe gut ausgeführt wurde, als sich nachher eine nach einigen Minuten vorübergehende Lähmung der Hinterextremitäten einstellt. Die Lähmung ist in der Hauptsache eine motorische; die Sensibilität scheint weniger zu leiden, wenigstens fliehen die Tiere, wenn man sie an den gelähmten Extremitäten mit Nadelstichen traktiert. Ich habe Wert auf die Kompression oberhalb der Niere gelegt, weil gerade die konstante Lähmung der Hinterextremitäten ein sicherer Beleg dafür ist, daß das Experiment exakt durchgeführt wurde. Die Digitalkompression, hintereinander bei 12 Tieren je für 5 Minuten durchgeführt, ist nämlich ein recht ermüdendes Geschäft; bleibt die Lähmung aus, so ist das ein sicherer Beweis, daß der ermüdete Finger das Blut nicht vollkommen von der Peripherie abspernte, das Experiment somit auch seinen Zweck, den Binnendruck der Aorta zu steigern, zum mindesten nur unvollkommen erreichte, mithin zu wiederholen ist.

Die Modifikation ist mindestens ebenso wirksam wie die Harveysche Anordnung, sie steigert eher noch in bemerkenswerter Weise den Druck innerhalb des Gefäßrohres; es tritt fast momentan erhebliche venöse Stauung ein, die besonders an den Ohrvenen deutlich wird.

Auch hier habe ich an 18 Tieren experimentiert. Die ersten 12 Tiere standen gleichfalls 180 Tage im Versuch, die letzten 6 wiederum ein volles Jahr. Die Versuche habe ich persönlich durchgeführt, da sie, namentlich die nach H a r v e y, eine exakte Technik verlangen. Bei 6 Tieren der ersten Gruppe wurde übrigens das Experiment täglich zweimal wiederholt.

Das Ergebnis war in beiden Versuchsreihen bis auf 2 Tiere, die nach K l o t z behandelt wurden, vollkommen negativ. Die beiden Tiere habe ich schon erwähnt: das eine litt an septischer Endometritis, scheidet also nach dem, was bei der Besprechung der Bedeutung infektiöser Prozesse für das Zustandekommen der Aortenveränderungen gesagt wurde, von vornherein aus. Über das zweite Tier ließe sich streiten. Ich muß aber bemerken, daß dieses Tier bereits am 24. Tage des Experimentes getötet wurde, und da bei allen folgenden Tieren selbst bei einer Versuchsdauer bis zu einem Jahre in den K l o t z schen Experimenten sogar in ihrer verstärkten Form, jegliche Veränderungen auch mikroskopisch vollkommen fehlten, wird kaum etwas Anderes übrig bleiben, als diesem Prozeß bei diesem Tiere eine nicht geklärte Ätiologie zuzuweisen. Auf keinen Fall wird man aber dem Ergebnis beweisende Kraft für die Rolle gesteigerten Aortendruckes beim Zustandekommen der Gefäßwandveränderung zubilligen können. Zudem war die sicherlich erheblichere Drucksteigerung bei dem H a r v e y schen Modus in keinem Fall imstande, die geringste Gefäßwandveränderung hervorzurufen. Biedl und Braun konnten die H a r v e y schen Befunde bestätigen, allerdings nur, wenn sie sich der auch von uns ausschließlich geübten Technik der Kompression oberhalb des Abganges der Nierenarterien bedienten.

Herr Prof. L u b a r s c h teilt mir mit, daß nach meinem Weggange die H a r v e y schen Versuche noch in der Weise abgeändert wurden, daß an Stelle des komprimierenden Fingers der M o m b u r g sche Schlauch zur Anwendung kam und die Dauer des Versuches noch erheblich gesteigert wurde. Als Konsequenz stellten sich schwere Rückenmarksveränderungen ein, das Gefäßrohr blieb vollkommen unbeeinflusst.

Auch von anderer Seite, so von A s c h o f f<sup>3</sup>, sind die K l o t z schen Versuche einer Nachprüfung unterzogen worden, gleichfalls mit vollkommen negativem Erfolge.

Vergleicht man übrigens die histologischen Befunde, die beide Untersucher, K l o t z und H a r v e y, erheben konnten, so findet man, daß dieselben erheblich voneinander abweichen. K l o t z erhielt Resultate, die denen gleichen, die er selbst durch intravenöse Injektion von Typhusbazillen, S a l t y k o w durch Injektion abgeschwächter Staphylokokken erhielt und die der menschlichen Sklerose ziemlich nahe stehen, kombiniert mit Aneurysmenbildung und Verkalkung. Die H a r v e y schen Resultate hingegen entsprechen unseren bzw. den Adrenalin-, Nikotin- usw. -versuchen. Es wäre ja denkbar, daß die Intensität des Druckes, die bei beiden Versuchsanordnungen sicher verschieden ist, auch verschiedene Wirkung hat; ich kann aber nicht umhin, nach meinen doch sicherlich intensiv durchge-

fürten Nachprüfungen und den A s c h o f f s c h e n Ergebnissen die Resultate, die K l o t z und H a r v e y erhielten, auf andere Ursachen zurückzuführen. Gefäßwandveränderungen sind nur durch gesteigerten Blutdruck nicht zu erzielen, und die Resultate von K l o t z und H a r v e y sind für mich nur dann verständlich, wenn ich annehme, daß für ihre Entstehung wichtige Momente außer Acht gelassen wurden, auf die die Sektion keine Rücksicht nahm oder die zur Zeit der Tötung der Tiere nicht mehr nachweisbar waren. Für die Genese der Gefäßwanderkrankung durch gesteigerten Blutdruck sind sie nicht beweisend.

Obwohl ich die Ergebnisse des Kaninchenexperimentes nicht ohne weiteres auch auf den Menschen übertragen will, glaube ich doch, daß man bei diesem dem gesteigerten Blutdruck gleichfalls keine erhebliche Rolle bei der Entstehung sklerotischer Gefäßwandveränderungen zuweisen darf. Liegen doch Beobachtungen vor, in denen trotz erheblicher Hypertrophie des linken Ventrikels und beträchtlicher Drucksteigerung keinerlei erheblichere Sklerose der Aorta und der peripherischen Gefäße gefunden wird.

Ich habe noch kürzlich bei zwei Sektionen Befunde erhoben, die mir die Drucksteigerung als alleiniges Moment für die Entstehung der Atherosklerose recht fraglich erscheinen lassen.

In dem einen Falle handelte es sich um einen 96 jährigen Mann, bei dem sich im Anschluß an eine Prostatahypertrophie eine hochgradige Hydronephrose entwickelt hatte; es bestand eine ganz enorme Hypertrophie des linken Ventrikels, die Aorta war allgemein stark erweitert, am Arkus stark verdünnt, so daß hier die Wand stark durchscheinend geworden war; trotzdem war nirgends, auch peripherisch nicht, eine Atherosklerose nachweisbar. Die mikroskopische Untersuchung der Nieren ergab insofern einen auffallenden Befund, als die interstitiellen Prozesse sehr gering waren und der Nierenrest im wesentlichen aus gut funktionierendem Parenchym bestand. Ganz analog war der zweite Fall bei einer 82 jährigen Frau, die vor längerer Zeit eine mit starker, narbiger Schwielenbildung einhergehende Beckenbindegewebsentzündung überstanden hatte. Die Ureteren waren in die narbigen Massen eingeschlossen, und es war im Anschluß daran zu einer hochgradigen Hydronephrose mit anschließender sehr erheblicher Hypertrophie des linken Ventrikels gekommen. Auch hier war, wie die mikroskopische Untersuchung ergab, das funktionierende Nierenparenchym in auffälliger Weise trotz der hochgradigen Hydronephrose gut erhalten und interstitielle Veränderungen nur in geringem Grade ausgeprägt.

Ich schließe daraus, daß nicht durch die in meinen Fällen einwandfreie Drucksteigerung im Gefäßsystem die Ursache von Gefäßwandveränderungen gegeben ist, diese vielmehr auch dann eintreten, wenn infolge fortgeschrittener Einbuße an funktionierendem Parenchym der Organismus nicht mehr imstande ist, die harnfähigen Substanzen aus dem Kreislauf los zu werden. Erst auf diesem chemischen Umwege leidet das Gefäßsystem und reagiert mit Ausbildung der Atherosklerose.

Das hat L u b a r s c h auch schon gegen die Versuche von I s r a e l und R a u t e n b e r g <sup>34</sup> geltend gemacht. Die Ursache der Gefäßerkrankung liegt auch hier nicht in der Steigerung des Blutdruckes, sondern in einer Verkleinerung des Querschnittes des funktionierenden Parenchyms derart, daß für die Ausscheidung bestimmte Stoffwechselprodukte in der Blutbahn bei so erheblicher Ein-

engung des funktionellen Querschnittes der Niere in der Blutbahn zurückbleiben müssen. Wenn nun Israel die dem Tiere bleibende eine Niere durch Alkoholinjektionen krank macht, Rautenberg dasselbe durch vorherige dreiwöchentliche Harnstauung erreicht, so nehmen beide der verbleibenden Niere die Möglichkeit der sonst einsetzenden Hypertrophie. Denn bei einseitiger Nierenexstirpation hypertrophiert ja das normale zurückbleibende Organ. Das ist doch der Ausdruck dafür, daß die zurückbleibende Niere allein den normalen physiologischen Ansprüchen einer genügenden Harnsekretion nicht entsprechen kann und der Organismus alle Möglichkeiten aufbietet, durch Hypertrophie den Ausfall der einen Niere zu kompensieren. Macht man aber die zurückbleibende Niere krank, so beschränkt man damit die Möglichkeit einer ausreichenden Hypertrophie in einem Maße, daß der verbleibende funktionierende Rest nicht hinreicht, die Stoffwechselgifte aus dem Körper zu schaffen.

Daß die Experimente von Israel und Rautenberg Blutdrucksteigerungen im Gefolge haben und daß die Blutdrucksteigerungen den Gefäßwandveränderungen vorausgehen, ist selbstverständlich; es folgt aber nicht daraus, daß nun die Ursache der Wandveränderung in der nachweisbaren Blutdrucksteigerung liegt. Die chemischen Schädigungen infolge Zurückhaltung von Stoffwechselgiften müssen eben auch erst eine Zeitlang wirksam sein, bevor sie makroskopisch und mikroskopisch erkennbare Veränderungen setzen können.

So wird es auch verständlich, daß D'Amato<sup>8</sup>, Sicard<sup>1)</sup> und Brissaud<sup>1)</sup> nur geringe, nicht verkalkende Muskelnekrosen, keineswegs aber sklerotische Veränderungen an den Gefäßen nach intravenösen Injektionen von harnsauren Salzen erhielten. Die intakten Nieren vermögen auch erheblicheren Steigerungen in der Sekretion mindestens eine Zeitlang zu genügen, die Stoffe wirken erst dann schädlich, wenn die Nieren nicht mehr in genügend rascher Weise den notwendigen funktionellen Anforderungen entsprechen und toxisch wirkende Substanzen aus dem Kreislauf entfernen können.

Ganz ähnlich sind nach meiner Meinung auch die Sklerosen der Pulmonalarterie zu erklären. Es ist nicht das den kleinen Kreislauf erschwerende Emphysem usw., was die Gefäßwandschädigung setzt, sondern die nicht in genügend rascher Weise zur Abgabe gelangenden schädlichen Stoffe des Gasstoffwechsels. Nicht die Einengung der Blutbahn an sich bedingt die Sklerose, die versucht der Organismus durch Hypertrophie der rückwärts vom Hindernis gelegenen Teile des Gefäßsystems zu kompensieren; es ist vielmehr die Einengung des spezifischen Parenchyms, das das Blut von seinen zur Exkretion bestimmten Stoffwechselprodukten befreien soll. Gelingt es dem Organismus, durch vermehrte mechanische Arbeit diese Stoffe loszuwerden, so bleiben auch, wie in meinen beiden Fällen von Hydronephrose, trotz erheblicher Blutdrucksteigerung die sklerotischen Wand Erkrankungen aus.

---

<sup>1)</sup> Zitiert bei D'Amato<sup>8</sup>.

Unsere Versuche bzw. Nachprüfungen sowohl der Klotz'schen wie der Harvey'schen Experimente, die letzteren sogar in erheblich intensiverer Ausführung, haben unzweifelhaft dargetan, daß Drucksteigerung bei Tieren mit vollkommen intaktem Gefäßsystem nicht zu sklerotischen Veränderungen führt.

Ich will natürlich damit dem gesteigerten Blutdruck nicht jede Bedeutung in der Ätiologie der Sklerose absprechen. Selbstverständlich wird eine Steigerung des Druckes bei schon erkrankter Aortenwand für die erkrankten Wandteile nicht gleichgültig sein. Die Wand ist an diesen Stellen weniger widerstandsfähig gegen den Innendruck, und so wird es im Bereich der erkrankten Wandpartien leicht zu einer Ausbuchtung und Aneurysmenbildung kommen können, notwendig hierfür ist aber eine Steigerung des Blutdrucks auch nicht. Zur Ausbildung aneurysmatischer Erweiterungen genügt schon der normale, nicht gesteigerte Druck. Auch mag wohl eine hinzutretende mechanische Schädigung eine chemisch bedingte steigern und die Intensität des Krankheitsprozesses im Sinne einer Verstärkung beeinflussen, auch für die Lokalisation des Prozesses bedeutungsvoll sein. Den Beweis der Bedeutung übermäßiger funktioneller Inanspruchnahme für das Zustandekommen der Aortenwandveränderungen kann ich aber nicht für erbracht erachten.

Klotz und Harvey berichten übrigens, daß sie bei ihren Versuchen Herzhypertrophie gefunden haben; ich habe das bei meinen Nachprüfungen nicht bestätigen können. Die Drucksteigerung, zum mindesten in der Klotz'schen Versuchsanordnung, scheint mir übrigens nicht hinreichend, um eine Herzhypertrophie hervorzurufen. Sollte ein täglich drei Minuten dauerndes Kopfstehen wirklich eine so große Kreislaufbelastung sein, daß das Herz zu kompensatorischer Muskelhypertrophie schreiten muß? Derartigen Ansprüchen ist das Herz ohne Frage auch ohne Hypertrophie gewachsen. Auch die zweifellos stärkeren Drucksteigerungen in den Harvey'schen Versuchen in der von uns angewandten Modifikation ließen keine Beeinflussung des Herzens im Sinne einer Hypertrophie erkennen.

Für die Adrenalinsklerose muß ich gleichfalls die Bedeutung des gesteigerten Blutdrucks als wesentliche Ursache der Gefäßerkrankung ablehnen. Allgemein zugegeben ist, daß das Adrenalin sehr rasch aus dem Blutkreislaufe verschwindet, demnach also auch die Blutdrucksteigerung eine rasch vorübergehende ist. Die Drucksteigerung gleicht sich so rasch aus, daß meines Erachtens die Schädigung der Wand gar nicht ohne die Annahme chemischer Einwirkungen zu erklären ist. Mag diese nun, wie B. Fischer<sup>12</sup> will, infolge einer allgemein hochgradigen schweren Stoffwechselstörung oder aber, im Sinne Josué's, als Folge direkt toxischer Wirkung des Adrenalins auf die Muskelfaser eintreten. So sind denn auch die Experimente, bei denen neben Adrenalin gleichzeitig blutdrucksenkende Mittel eingeführt wurden (Mironescu<sup>32</sup>, Klotz, Bennecke u. a.) schließlich nur im Sinne einer chemischen Beeinflussung der Gefäßmuskulatur zu deuten.



D'Amato<sup>7</sup> hat dann Adrenalin den Tieren durch den Magen zugeführt und hierbei in den Gefäßen die gleichen Veränderungen nachweisen können wie bei intravenöser Applikation. Selbst angenommen, das Adrenalin gelange vom Magendarmkanal aus ungespalten zur Resorption und werde unzersetzt in den Kreislauf aufgenommen, so wird bei diesem Modus doch kaum eine so wesentliche Drucksteigerung eintreten, daß das Gefäßsystem in erheblichem Maße eine funktionelle Überbelastung erfährt. Viel wahrscheinlicher ist da doch die toxische Wirkung. Das Adrenalin ist eine Substanz, die wohl ohne den Umweg über das Nervensystem zu nehmen, direkt als chemischer Reiz auf die Muskulatur wirkt. Beruhen doch gerade auf dieser chemischen Relation des Adrenalins zur Muskulatur die Methoden des biologischen Nachweises kleinster Adrenalinmengen.

Für die große Zahl von Mitteln, die, zu intravenösen Injektionen angewandt, ohne jeden Einfluß auf den Blutdruck, diesen zum Teil sogar herabsetzend sind und trotzdem gleiche Veränderungen in der Gefäßwand setzen, bleibt ja übrigens kein anderer Ausweg als der, die Wirkung in einer chemischen Schädigung der Muskulatur zu suchen. Was nun unsere Fütterungsversuche betrifft, so kann bei ihnen eine Wirkung auf die Gefäßmuskulatur auf dem Umwege gesteigerten Blutdruckes überhaupt nicht in Frage kommen. Wollten wir einen gesteigerten Blutdruck selbst für die Nebennierenfütterung zugeben, so würde eine derartige Annahme für die Leberfütterung sicherlich in Wegfall kommen. Aber auch bei der Nebenniere sind die durch den Magendarmkanal zugeführten Adrenalinmengen so gering, daß von ihnen eine den Blutdruck steigernde Wirkung nicht zu erwarten ist, für die Erklärung ihrer Wirkung vielmehr auf anderweitige chemische Beeinflussung der Gefäßwandmuskulatur zu rekurrieren ist. In 12 bis 20 g Nebennierentrockensubstanz sind nur minimale Adrenalinmengen enthalten, die nicht als drucksteigernd in Frage kommen können.

Die Beobachtung, daß wir bei Muskel- und Thymusfütterung die bei Leber- und Nebennierenverfütterung leicht erhaltbaren Gefäßwandveränderungen nicht erzielen konnten, brachte uns auf den Gedanken, daß vielleicht doch auch in der Leber Adrenalin oder wenigstens eine dem Adrenalin nahestehende Vorstufe bzw. ein noch in gleichem Sinne wirksames Abbauprodukt vorhanden sein könne. Sehr zahlreiche und umfangreiche chemische Untersuchungen, die N e r k i n g in dieser Richtung anstellte, fielen absolut negativ aus, so daß wir die auch von uns anfänglich gehegte Anschauung, die Gefäßwandveränderungen müßten im Zusammenhange mit einer durch die Experimente veranlaßten Blutdrucksteigerung stehen, fallen ließen. Manometrische Messungen wurden allerdings nicht ausgeführt, da zuverlässige diesbezügliche Untersuchungen ja kaum ohne Preisgabe des Tieres möglich sind, an zwei verschiedenen Tieren vorgenommene Messungen aber nicht ohne weiteres vergleichbare Resultate liefern.

Da für die Anschauung, daß funktionelle Überinanspruchnahme des Gefäßrohres die primäre Ursache seiner Wanderkrankung sei, keine haltbaren Belege

zu erbringen waren, so blieb nur der Ausweg, für die Erklärung der Erkrankung chemische Ursachen in Anspruch zu nehmen.

Die mikroskopische Untersuchung unserer Veränderungen bei Leber- und Nebennierenfütterung ergibt die fast vollkommene Identität der Prozesse mit den durch Adrenalin, Digitalis, Nikotin usw. erhaltenen experimentellen Gefäßwand-erkrankungen. Und zwar sind es in erster Linie die glatten Muskelfasern der Gefäße, die erkranken. Die erste zu beobachtende Veränderung besteht in einer leichten Quellung der einzelnen Muskelfaser unter Zunahme der Affinität zu Alaunfarbstoffen. Doch ist das Ergriffensein der Muskelfasern äußerst schwierig zu erkennen und die Gefahr der Täuschung ist eine recht große. Ich habe im Gegensatz zu Klotz und in Übereinstimmung mit Saltykow keine Verfettung der Muskulatur nachweisen können. Hin und wieder findet sich wohl ein Fetttröpfchen in, etwas häufiger noch zwischen den Muskelfasern; aber die Fettablagerung ist so gering, daß sie als Anhaltspunkt bzw. als Vorstufe einer folgenden Degeneration der Muskelfasern nur mit großer Reserve zu verwerten ist. Der mikroskopisch so schwer erkennbaren Nekrose folgt unmittelbar die Verkalkung. Übrigens hat schon Marchand auf den Umstand hingewiesen, daß das Erkennen der Muskelnekrose schwierig sein kann, da die quergestreiften Muskelfasern trotz Nekrose ihre Querstreifung sogar vollkommen beibehalten kann. Der Nekrose folgt, ohne daß vorher Resorptionsercheinungen nachweisbar würden, die Verkalkung auf dem Fuße. Lichtwitz<sup>28</sup> hat darauf aufmerksam gemacht, daß gefällttes kolloidales Eiweiß besondere Neigung habe, aus kalkhaltigen Lösungen Kalk niederzuschlagen.

Mit der Nekrose kann eine geringe Vermehrung der Kerne des Bindegewebes einhergehen, so daß tatsächlich alterative und produktive Prozesse vergesellschaftet wären. Halten wir uns an die Definition der Entzündung von Lubarsch, so würde bei unseren hier vorliegenden Prozessen das Fehlen des dritten Kriteriums, die Exsudation, hindern, dieselben zu den entzündlichen zu stellen.

Ich glaube, daß das Fehlen der exsudativen Vorgänge betont werden muß, weil gerade dieser Umstand die von uns erhaltenen Gefäßerkrankungen von denen, die auf infektiöser Basis entstanden sind, scheidet. Hier finden sich deutliche, wenn auch kleine, meist nachweisbar an die Vasa vasorum gebundene Rundzelleninfiltrate, die bei unseren im Laufe der Leber- und Nebennierenfütterung erkrankten Gefäßen vollkommen fehlen; ebenso fehlen bei unserer Versuchsanordnung stärkere Bindegewebswucherungen, die bei älteren Herden infektiösen Ursprungs meist noch als deutlicher Hinweis ihrer entzündlichen Genese vorhanden sind. Die Bindegewebswucherung ist in unseren Fällen minimal und als leichte Kernvermehrung im Beginne gerade angedeutet. Das Primäre ist also auch bei unseren Fütterungsversuchen wie bei den Adrenalin-, Digitalis- usw. -veränderungen die Nekrose der Muskelfaser mit unmittelbar anschließender Verkalkung.

Die elastischen Fasern sind erst in zweiter Linie beteiligt. Zwar tritt in den erkrankten Bezirken sehr bald eine Streckung der elastischen Fasern ein, ihre

Färbbarkeit bleibt dabei aber gut erhalten. Die Streckung der Faser ist vielleicht in der Weise zu erklären, daß die Wandpartie, in der die Muskelfaser bereits nekrotisch oder in ihrer Kontraktilität geschwächt ist, eine Stellung einnimmt, in der nicht nur die Spannung aufgehoben ist, sondern in der sie auch unter dem Einfluß des Binnendruckes mindestens bis zu dem Grade nachgibt, der der Dilatation des Gefäßes entspricht. Diese Anschauungen hatten schon Marchand und Mönckeb erg<sup>1)</sup> ausgesprochen, und letzterer hat durch Injektionsversuche mit innerhalb der Gefäße erstarrenden Substanzen nachgewiesen, daß die *Elastica interna* in Vasodilatation vollkommen gestreckt verläuft. Das Aufhören der Schlängelung der elastischen Fasern kann also nicht als der Ausdruck ihrer Miterkrankung gedeutet werden. Der Tonus der Gefäße wird nicht durch die elastischen Fasern allein aufrecht erhalten, sondern wesentlich mitbedingt durch die Muskulatur; da letztere bei der Nekrose dem Binnendruck, der die Wand ja in Dilatation zu versetzen bestrebt ist, nachgibt, so sind die elastischen Fasern allein nicht imstande, diesem Druck Widerstand zu leisten und verfügen auch nicht über die genügende Kraft, die quasi tote Wand in Mittelstellung zurückzuzwingen. In der Folge nun leiden allerdings auch die elastischen Fasern. Sie zerreißen zunächst, werden schließlich bröcklig, behalten aber auffallend lange ihre Färbbarkeit. Eine Kalkablagerung in den elastischen Fasern selbst habe ich nicht beobachten können. Sie verschwinden total in den verkalkenden Muskelfasern. Entkalkt man die Herde, so läßt sich bei nachheriger Färbung mit Resorzinfuchsin bzw. Orzein innerhalb der Erkrankungsherde nichts mehr von ihnen nachweisen.

Die Gefäßwandveränderungen beschränken sich nach meinen Untersuchungen nicht auf die Aorta. In nicht gar seltenen Fällen kann die Aorta sogar makroskopisch wie mikroskopisch vollkommen verschont bleiben, und es kann zu einer ausgedehnten Erkrankung der peripheren Gefäße kommen.

Gerade diese Form der Sklerose ist meines Erachtens nicht ganz ohne Bedeutung für die Entscheidung der Frage: In welcher Beziehung stehen die experimentellen Gefäßwandveränderungen beim Kaninchen zu denen des Menschen?

B. Fischer empfiehlt die größte Vorsicht bei der Anstellung von Vergleichen. Hingegen läßt sich doch nicht leugnen, daß die Befunde große Ähnlichkeit mit den peripherischen Gefäßsklerosen des Menschen erkennen lassen. Trotz der bestehenden Differenzen ist ja doch auch die Speziesdifferenz zu berücksichtigen, und wir sind doch auch sonst nicht so rigoros, bei allen unseren Experimenten absolute Identität der pathologischen Prozesse bei Mensch und Tier zu verlangen. Und wenn wir mit Marchand<sup>29</sup> auch annehmen, daß die Sklerose der peripheren Gefäße möglicherweise eine Erkrankung für sich sei, so würde das nicht gegen die Verwandtschaft der experimentellen Veränderungen der Kaninchenaorta mit den Erkrankungen der peripheren Gefäße beim Menschen sprechen.

<sup>1)</sup> Zitiert bei Aschoff?

Für die primäre Erkrankung der Muskulatur haben unsere Versuche, wie mir scheint, wichtige Belege gebracht. Es erkrankten nicht nur die Muskelfasern der Gefäße, sondern z. B. auch die glatten Muskelfasern der Bronchien, in einer Reihe von Fällen die quergestreifte Herzmuskulatur und endlich ziemlich häufig auch die quergestreifte Stammuskulatur. Die letzteren allerdings nicht häufig in so hohem Grade, wie ihn das wiedergegebene Photogramm (Textfig. 3) demonstriert; in diesem Falle erschien schon makroskopisch die gesamte Muskulatur wie mit verkalkten Trichinen durchsetzt, doch verfüge ich noch über einige andere Beobachtungen, in denen sich wenigstens makroskopisch die Zwischenrippenmuskulatur mit zahlreichen Kalkmetastasen durchsetzt erwies; ziemlich regelmäßig läßt sich das Ergriffensein der quergestreiften Muskulatur wenigstens mikroskopisch in den an der Wirbelsäule ansetzenden Rumpfmuskeln nachweisen. Auf den ersten Blick denkt man bei der mikroskopischen Untersuchung an Miescher'sche Schläuche, die genaue Betrachtung ergibt indessen, daß Parasiten nicht in Frage kommen können, daß es sich vielmehr tatsächlich um Nekrosen der Muskelfasern mit anschließender Verkalkung handelt. Dabei scheinen die weißen Muskelfasern bevorzugt zu sein, während die roten längeren Widerstand leisten.

Die Annahme, daß wir für die Erkrankung der Muskulatur der Bronchien, der Gefäße, des Herzens und der quergestreiften Muskulatur die gleichen Ursachen verantwortlich zu machen haben, ist doch mehr als wahrscheinlich. Hier können wir gesteigerten Blutdruck nicht zur Erklärung heranziehen, sondern haben kaum einen andern Ausweg, als anzunehmen, daß chemische Ursachen für die Muskel-erkrankungen herangezogen werden müssen. Dabei ist es zunächst gleichgültig, ob wir annehmen, daß wir bei der Verfütterung tierischen Eiweißes, bei Adrenalin-injektionen wie bei Nikotin usw., direkt Gifte zuführen, oder ob wir solche erst durch Beeinträchtigung des Stoffwechsels entstehen lassen. Die Versuche haben die Frage unberücksichtigt gelassen, ob sich vielleicht Ptomaine oder ähnliche Stoffe im Darmkanal bilden, zur Resorption gelangen und giftig wirken. Die Tiere gehen ja schließlich an Intoxikation zugrunde, und gerade die große Sterblichkeit in der ersten Versuchszeit wäre vielleicht in dem Sinne zu deuten, daß sich innerhalb des Darmes direkt organische Gifte bilden. Näher als eine direkte Giftbildung im Darne liegt aber wohl die Annahme einer allgemeinen Stoffwechselstörung. Bei Nebennierenfütterung scheint das Tier nicht imstande zu sein, das in der Nahrung gebotene Eiweiß zu verwerten; das liegt vielleicht an dem Umstande, daß das im Nebennierenpulver enthaltene Adrenalin lokal derartig auf die Gefäße der Darmschleimhaut wirkt, daß eine Resorption nicht zustande kommen kann oder so erheblich beschränkt wird, daß das Tier genötigt ist, von seinem eigenen Körpereiß abzubauen. Immerhin gehen auch die Nebennierentiere, wie schon die Dauer der Versuche dartut, nicht unmittelbar an Inanition ein; 41 Tage Hunger verträgt kein Tier. Die Veränderungen an den Gefäßen scheinen mir aber doch auch wieder zu beweisen, daß die Resorption seitens des Darmes nicht vollkommen unterbunden ist. Allerdings sieht B. Fischer<sup>12</sup> in der Kachexie

ein die Ausbildung der Gefäßveränderungen erheblich begünstigendes Moment. Allein reicht sie aber wohl in den seltensten Fällen aus, die Gefäßsklerose zu erklären; ich habe eine Reihe aus andern Gründen kachektisch gewordener Tiere untersucht und bei ihnen keine Gefäßsklerose gefunden. Man wird also der die Kachexie veranlassenden Ursache eine wesentliche Rolle für die Entstehung der Gefäßsklerose zubilligen müssen. Das können z. B. chronische Infektionskrankheiten sein; für unsere Experimente muß ich die durch die abnorme Ernährungsweise gesetzte schwere allgemeine Stoffwechselstörung als das wesentliche Moment für das Zustandekommen der Gefäßwandschädigungen annehmen. Übrigens ist auch B. Fischer<sup>12 13</sup> geneigt, für die mit intravenösen Injektionen von Adrenalin behandelten Tiere mehr eine Beeinträchtigung des Stoffwechsels als eine direkte Giftwirkung anzunehmen.

Die Leberfütterung stellt die Tiere für die Erhaltung des Stoffwechselgleichgewichtes günstiger. Es gelingt, sie bei Leberfütterung nicht nur länger am Leben zu erhalten, sondern sie auch im Gegensatze zur Nebennierenfütterung vor rapidem Gewichtsverlust zu schützen. Setzen die Tiere auch nicht an Gewicht an, so nehmen sie doch meist nach anfänglichem Gewichtsverlust bald wieder soweit zu, daß sie das Ausgangsgewicht wieder erreichen können. Dabei ist die Gewichtskurve allerdings immer unruhig, aber der Verlauf des Experimentes zeigt, daß das Tier tatsächlich imstande ist, tierisches Eiweiß für seinen Körperhaushalt zu verwerten. Es ist fähig, tierisches Eiweiß bis zu den einfachsten resorbierbaren Bestandteilen abzubauen und zu assimilieren. Der Grund des Nichtgedeihens der Tiere liegt wahrscheinlich in dem ungünstigen Verhältnis der einzelnen Bausteine, aus denen dann die Synthese des körpereigenen Eiweißes stattzufinden hat. Es wäre zu untersuchen, ob nicht das ungünstige Verhältnis der einzelnen Abbaustoffe durch Zufuhr oder Eliminierung eines bestimmten Abbauproduktes aufgehoben werden könnte und es auf diese Weise gelänge, das Tier in vollkommenes Stoffwechselgleichgewicht zu bringen. Vielleicht ist die Störung des Körperhaushaltes im wesentlichen auf den Mangel an Kohlehydraten zurückzuführen. Darauf scheinen wenigstens die Versuchsergebnisse, auf die ich gleich zu sprechen komme, hinzudeuten (siehe beigefügte Gewichtstabelle).

Metschnikoff<sup>30</sup> hat die Vermutung ausgesprochen und durch Experimente zu belegen versucht, daß aromatische, bei der Darmfäulnis entstehende Gruppen, insbesondere die Phenole und das Indol, die Quelle einer „physiologischen Arteriosklerose“ seien. Verabfolgung kleiner Mengen von Parakresol zeitigte bei 61 % der Versuchstiere Aortenveränderungen gegenüber 6 % Spontansklerose. Löb<sup>25</sup> hatte ja schon den interessanten Nachweis gebracht, daß die aromatischen Aldehyde Aortenveränderungen verursachen, während die der aliphatischen Reihe sich als wirkungslos erwiesen.

Ob in unseren Experimenten die durch die wohl anzunehmende Änderung der Darmflora umgestimmte Darmfäulnis hinreicht, schon in so kurzer Zeit typische Aortenveränderungen zu zeitigen, will mir doch recht fraglich erscheinen; ich

meine, daß man ohne die Annahme, die Stoffwechselstörung an sich sei ein wesentlicher Faktor für das Zustandekommen der Gefäßkrankungen, schwer wird auskommen können. Für die schwere Stoffwechselstörung und ihre Bedeutung für das Zustandekommen der Verkalkungen der nekrotischen Muskulatur spricht auch das Ergriffensein des Knochensystems. Die Pflanzenfresser neigen ja, wie bekannt, dazu, in nekrotischem Gewebe sehr leicht Kalk abzulagern; ich brauche ja da nur an die ausgedehnten und sehr frühzeitigen Verkalkungen der tuberkulösen Herde schon bei ganz jungen Kälbern zu erinnern. Auch ist für das Kaninchenblut ein ziemlich hoher Kalkgehalt nachgewiesen. Wird aber, wie in unseren Experimenten, dem Tiere durch Fleischfütterung der Kalkgehalt des Blutes durch mangelnde Zufuhr herabgesetzt, so holt es sich denselben aus seinen eigenen Knochen; er wird dann zum Teil wieder niedergeschlagen in den nekrotischen Muskelherden. Es wäre noch zu untersuchen, ob und in welcher Weise sich der Kalkgehalt des Blutes bei Fleischfütterung beim Kaninchen ändert, und ich gedenke in der Fortsetzung meiner Versuche, hierüber ins Klare zu kommen.

Für die schwere Stoffwechselstörung, die durch die Fleischfütterung gesetzt wird, spricht auch das regelmäßige Auftreten von Glykosurie. Die Niere scheint, abgesehen davon, daß die Reaktion des Harnes bei Fleischfütterung sauer wird, nicht beeinträchtigt zu sein. Entzündliche oder stärkere degenerative Prozesse habe ich im Gegensatze zu Ignatowsky bei meinen Versuchen nicht nachweisen können, auch nie Albuminurie beobachtet.

Zu sehr interessanten Resultaten führte nun eine kleine Modifikation meiner Versuche, die an 14 Tieren durchgeführt wurde.

Der große Tierverlust bei der geschilderten Versuchsanordnung und der Wunsch, eine größere Anzahl von Tieren länger, als es durch die von mir angewandte Versuchstechnik möglich war, am Leben zu erhalten, brachte mich auf den Gedanken, daß durch ganz kleine Beigaben frischen Gemüses sich die Lebensdauer der Tiere vielleicht verlängern und die große Mortalität herabsetzen ließe. Meine Kaninchen erhielten deshalb zu dem beschriebenen Organpulver-Brotgemisch jeweils eine kleine Karotte von beiläufig 10 bis 15 g oder ein entsprechend größeres Stück Kohl oder Salat.

Meine in diese Modifikation der Versuche gesetzten Hoffnungen bestätigten sich, was die Einschränkung der großen Mortalität betrifft, in überraschender Weise. Die Tiere fraßen die so gebotene Nahrung nicht nur gierig, sondern gediehen dabei sogar vorzüglich und nahmen an Körpergewicht beträchtlich zu.

Die erste auffallende Erscheinung war, daß trotz sauren Urins die Glykosurie vollkommen ausblieb und die so charakteristische Erweichung der Knochen durchaus nicht eintrat. Nach Ablauf des vierten Monats konnte ich der Versuchung, ein Tier zu töten, nicht widerstehen, und fand nun zu meiner großen Enttäuschung nicht die geringste Veränderung am Gefäßsystem. Nach 5 und 6 Monaten das gleiche Resultat. Ich war schon im Begriff, den Versuch abubrechen,

entschloß mich aber doch, das Experiment möglichst lange fortzusetzen und zu sehen, wohin schließlich diese doch immerhin recht erheblich von der Norm abweichende Ernährungsweise führen würde.

Nach 9 Monaten tötete ich das 5. Tier von der ersten Achtergruppe und fand nun hier in der Aorta sehr ausgedehnte, von den bisher beobachteten durchaus abweichende Veränderungen.

Zunächst nahm ich an, daß es sich um einen zufälligen Befund handle. Als ich aber bei den übrigen 3 Tieren die gleichen Veränderungen fand, setzte ich 6 weitere Tiere an, die ich gleichfalls 9 Monate am Leben ließ. Auch hier konnte ich dann ausnahmslos die gleich näher zu beschreibenden Veränderungen an der Aorta finden, so daß ich zu dem Schlusse berechtigt zu sein glaube: die Versuchsergebnisse seien eine Folge des Experimentes, zumal mir dieselben spontan beim Kaninchen nie begegnet sind.

Es fanden sich bei allen 10 Tieren ohne Ausnahme ausgedehnte Plaques im Anfangsteil und im Arcus aortae, desgleichen in den Karotiden. Auch die Abgangsstellen der Interkostalarterien erwiesen sich in gleicher Weise erkrankt. Schon der erste Blick ließ erkennen, daß die erhaltenen Veränderungen den von S a l t y k o w <sup>36</sup> in seinen schönen Photogrammen wiedergegebenen sehr nahe verwandt sein mußten.

Die Veränderungen sind von den durch Adrenalininjektion, Leber- und Nebennierenfütterung erzielten durchaus verschieden. Es handelt sich um ungleichmäßige, wulstige, gelblichtrübe oder weißlichopake Vorwölbungen der Intima, die nichts von dem Asbestglanz der bekannten Herde nach Adrenalininjektionen an sich tragen. Die Karotiden sind von einem ganzen Kranze dieser Hervorragungen umgeben. Ihre geringe Transparenz und Farbe verrät sofort, daß wir es mit starken Verfettungen zu tun haben, und die mikroskopische Untersuchung bestätigt diese Vermutung.

Die mikroskopische Untersuchung ergibt, daß die Vorwölbungen in das Lumen in der Hauptsache gestellt werden durch Verdickung der Intima (Taf. II, Fig. 3). Die Endothelzellen der Intima erscheinen vergrößert, vollkommen mit Fett beladen, zum Teil in Form feinsten Tröpfchen, zum Teil zu großen Tropfen zusammengefloßen; daher bekommen dann auch die Endothelzellen an Paraffinmaterial ein entsprechendes Aussehen; das Plasma weist je nach dem Grade der Verfettung eine fein spongiöse oder grobwabige Struktur auf. Die unter normalen Verhältnissen kaum nachweisbare Bindegewebslage der Intima ist im Verhältnis zur Wanddicke ganz erheblich verbreitert und besteht aus großen polymorphen, spindeligen, sternförmigen, zum größten Teil aber rundlichen Zellen, die dick mit in ihrer Größe variierenden Fettkügelchen durchsetzt sind. Das ist bei einzelnen Stellen so stark, daß der Kern vollkommen verdeckt und vom Zellprotoplasma nur wenig erkennbar ist. Die Zellen sind dann in ihrer Struktur den namentlich im Zentralnervensystem bekannten Körnchenzellen sehr ähnlich. Nicht selten finden sich auch feine, nadel-förmige Fettsäurekristalle.

Wo diese Intimaverdickungen, wie am Abgang der Interkostalarterien, vereinzelt stehen, heben sie sich meist ziemlich scharf von der tieferliegenden unveränderten Intima ab. An andern Stellen ist der Übergang aber ein mehr allmählicher, und die Intima ist auf weite Strecken diffus verdickt. Sie besteht überall aus großen, blassen Zellen, die zum Teil vollkommen mit Fett beladen sind, an andern Stellen aber fast vollkommen frei von Fett sein können. Das Fett tritt, wie auch S a l t y k o w <sup>37</sup> für seine Untersuchungen beschrieb, zunächst zwischen den Zellen in Form ganz feiner Tröpfchen auf, und die Fettröpfchen scheinen, wie auch ich bestätigen kann, erst nachträglich von den gewucherten Intimazellen aufgenommen zu werden. Obwohl auch die Endothelzellen,

wie schon bemerkt, reichlich Fett enthalten können, tritt es in ihnen doch niemals in so kompakten Massen auf wie in den Bindegewebszellen. Die vermehrten, bindegewebigen Intimazellen vertragen sich durch ihren Bau in der Hauptsache als Fibroblasten.

Der Prozeß macht aber, sofern er größeren Umfang annimmt, nicht an der Intima Halt, sondern geht auf die Media über (Taf. II, Fig. 4). An den stärksten veränderten Stellen erscheinen die Muskelzellen dicht von reihenförmig angeordneten Fettkörnchen durchsetzt; an den geringer beteiligten zeigt sich aber, daß die schon von S a l t y k o w<sup>36</sup> und A s c h o f f<sup>3</sup> gemachte Beobachtung auch hier zutrifft: die Fettkörnchen liegen zunächst nicht in den Muskelfasern, sondern ordnen sich, den elastischen Fasern anliegend, zwischen ihnen an, und zwar am frühesten an den radiär angeordneten Verbindungslamellen der elastischen Ringfasern.

Aber schon die oberflächliche mikroskopische Betrachtung läßt erkennen, daß die Verfettung nicht die einzige, an der Media zu beobachtende Veränderung ist. Man sieht sofort, daß neben der distinkten gelblichroten Färbung der Fettkörnchen eine andere, mehr ins Bläuliche spielende Verfärbung in streifiger Anordnung die inneren Schichten der Media durchsetzt. Diese Verfärbung ist nicht in Körnchen auflösbar, ist diffus und an das Bindegewebe geknüpft (Taf. II, Fig. 4.) Die Art der Veränderung läßt erkennen, daß wir es mit einer hyalinen Umwandlung des Bindegewebes zu tun haben. Bei Thioninfärbung nimmt es einen leicht metachromatisch rötlichen Ton an, was von S a l t y k o w<sup>36</sup> in seinen Beobachtungen im Sinne einer schleimigen Umwandlung gedeutet wird. Da aber andere auf Schleimnachweis gerichtete Färbungen mit Muzikarmin und W e i g e r t s Fibrinmethode negativ ausfielen, will ich die Frage, ob auch in unseren Versuchen eine schleimige Umwandlung des Bindegewebes neben der Hyalinbildung auftritt, offen lassen.

Die Veränderungen der Media sind nicht nur an die Stellen der Intimaverdickung gebunden, sondern greifen vielfach weit darüber hinaus und stellen nicht selten eine tiefliegende Verbindung zweier entfernt voneinanderliegender Intimaherde her. Über der so veränderten Media kann sich so über ganze Strecken eine durchaus intakte Intima hinziehen (Taf. II, Fig. 4).

Hin und wieder trifft man nun auch in den Intimaherden größere körnige, sich mit Scharlach sehr intensiv dunkel färbende Massen, die nicht in Zellen liegen, vielleicht durch Erdrückung des Plasmas frei geworden und zu wahrhaften kleinen Atherommassen geworden sind. Nur in einem einzigen Schnitte habe ich in einem großen Intimaherde ein intensiv Hämalalaun aufnehmendes, rundliches Körnchen finden können, das wie ein Psammomkörnchen deutliche Schichtung erkennen ließ; sonst habe ich, trotz eifrigen Suchens danach, Verkalkungen in dieser zweiten Versuchsgruppe niemals nachweisen können.

Sehr instruktiv ist nun das Bild, das man mit elastischer Faserfärbung erhält. Es zeigt, wie sich von der inneren elastischen Schicht am äußeren Rande der Intimaherde fontänenartig Büschel feinsten elastischen Fasern abheben und in den Intimaherd divergierend einstrahlen. Unter der Oberfläche, dicht unter dem Endothel, drängen sie sich zu einer etwas dichteren, vornehmlich parallelfaserigen Schicht zusammen (Taf. II, Fig. 5).

Der ganze Intimabuckel ist verhältnismäßig zellarm; äußerst feine, zeichnerisch kaum wiederzugebende elastische Fasern durchsetzen ihn scheinbar unregelmäßig nach allen Richtungen; doch läßt sich bei näherer Prüfung erkennen, daß in diesem Fasergewirr eine Reihe blasiger Räume ausgespart wird, in denen offenbar die großen, fettbeladenen, neugebildeten Intimazellen liegen, und die ringsum von einem Strickwerk feinsten, elastischen, neugebildeter Fasern umspinnen werden.

Es findet indessen nicht nur eine Neubildung elastischer Fasern statt, es gehen auch solche zugrunde. Meist unter der Mitte über der höchsten Kuppe der Intimahervorragung erscheint die Elastika interna aufgelockert, die elastischen Fasern zerbrochen, und zwischen den Bruchstücken findet sich meist eine mäßige Kernvermehrung; die Kernvermehrung ist zweifellos eine solche von Bindegewebskernen (Taf. II, Fig. 5). Überall, auch wo die Intima gerade erst anfängt zu wuchern, tritt sofort auch von Anfang an eine Vermehrung und Neubildung feinsten elastischer Fasern auf.

Nirgends sind auch bei unseren modifizierten Fütterungsversuchen entzündliche Vorgänge bei den Gefäßerkrankungen nachzuweisen.



Es handelt sich also hier um eine in der Hauptsache progressive Ernährungsstörung, bestehend in Vermehrung der zelligen Elemente und der elastischen Fasern der Intima, die gefolgt ist von einer sehr rasch einsetzenden fettigen Degeneration der zelligen Elemente; vielleicht ist an einzelnen Stellen Atherombildung angedeutet, eigentliche Nekrose besteht nur in beschränktem Maße in der inneren Elastika und zeigt sich in Form von Zerbröckelung der elastischen Fasern, diese ist gefolgt von einer Bindegewebswucherung mäßigen Grades; der Ausgang dieses Prozesses würde dann Sklerosierung sein. Verkalkung ist nicht sicher nachweisbar.

Der Prozeß bleibt freilich nicht auf die Intima beschränkt, sondern greift schon sehr früh auf die Media über, ja kann sogar in der Media sich noch erheblich über den entsprechenden Bezirk der Intima in die Fläche ausdehnen.

Entsprechen auch die hier geschilderten Veränderungen nicht in allen Punkten streng der aus der menschlichen Pathologie abgeleiteten Definition der Atherosklerose, so kann doch nicht bestritten werden, daß sie dieser Erkrankung zum mindesten sehr nahe stehen, vor allem auch nach der Richtung, daß sie sich ganz langsam und allmählich, also ausgesprochen chronisch entwickeln. Die bestehenden geringen Differenzen können lediglich Speziesdifferenzen der gleichen Erkrankung sein. Ich glaube, es hieße vom Experiment am Tier zu viel verlangen, wenn man beim Kaninchen vollkommen identische Befunde mit den Erkrankungen beim Menschen anstreben will. Schon die Differenz im Bau der Gefäßwand läßt eine vollkommene Übereinstimmung wohl niemals zu.

Mag man die Identität des Prozesses mit der menschlichen Sklerose bestreiten, so haben die Untersuchungen doch dargetan, daß man vom Darmkanal aus durch inadäquate Ernährung Gefäßerkrankungen hervorrufen kann.

I g n a t o w s k y <sup>14,15</sup> kommt bei seinen Versuchen, Kaninchen mit tierischem Eiweiß in Form von Milch und Eiern zu ernähren, zu durchaus ähnlichen Resultaten. Auch bei den Saltykowschen Versuchen spielt die vom Autor angegebene Ernährungsweise der Tiere mit Milch und Brot möglicherweise eine gewisse Rolle. Ruft die Saltykowsche Ernährungsweise vielleicht auch nicht allein die Gefäßerkrankung hervor, so genügt dabei doch wohl ein an und für sich nicht hinreichendes Akzidens, die Schädigung der Gefäßwand zu erreichen. Ich möchte damit den Wert der Saltykowschen Versuche nicht herabsetzen und ohne weiteres zugeben, daß Schädigungen in der von Saltykow geübten Form sehr wohl für sich allein die Gefäßwunderkrankung nach sich ziehen können, und es gelang ja auch in der Tat Lubarsch, bei dem Saltykowschen analogen Vorgehen trotz natürlicher Ernährungsweise wenigstens ähnliche Veränderungen beim Kaninchen hervorzurufen. Allerdings stimmen die Resultate Lubarschs insofern nicht vollkommen mit denen Saltykows überein, als sich bei den Lubarsch'schen Tieren Veränderungen fanden, die mehr denen bei Adrenalininjektion bzw. bei reiner tierischer Eiweißkost glichen.

Ich möchte, um nicht mißverstanden zu werden, ausdrücklich hervorheben, daß ich nicht daran denke, nun alle Aortenveränderungen nur auf Stoffwechsel-

störungen zurückzuführen. Meine Versuche haben nur, wie ich hoffe, mit Sicherheit dargetan, daß Gefäßerkrankungen sehr wohl bei unzweckmäßiger Ernährung infolge von Stoffwechselstörungen zustande kommen können, und der Gedanke liegt nahe, daß auch die menschliche Atherosklerose vielleicht mehr als bisher zugestanden wurde, von Stoffwechselstörungen abhängig ist. Der Krankheitsprozeß braucht ja nicht immer eine durchaus einheitliche Ätiologie zu haben. Im allgemeinen ist ja der Organismus arm an Reaktionsmöglichkeiten und die allgemeine Pathologie ist reich an Beispielen, die beweisen, daß die verschiedenartigsten Schädlichkeiten zu prinzipiell gleichen Veränderungen führen können.

Daß unsere beim Kaninchen erzeugten Veränderungen tatsächlich abhängig sind von der abnormen Ernährungsweise, geht schon aus dem Umstande hervor, daß die Erkrankungen wie schon oben bemerkt, mit der Dauer des Versuches an Häufigkeit und Ausdehnung zunehmen; alle Tiere, die nach dem ersten Versuchsmodus 40 Tage überleben, wiesen Gefäßerkrankungen auf. Bis zu diesem Termin trifft man aber immer noch einzelne Tiere, die trotz genügender Nahrungsaufnahme keinerlei Veränderungen am Gefäßsystem aufweisen. Warum einzelne Tiere gegen die Schädigung widerstandsfähiger sind, andere schon nach 12 Tagen zweifelloso Erkrankungen zeigen, ist schwer zu sagen. Man wird sich für diese Differenz bis auf weiteres mit dem Begriff verschiedener individueller Disposition helfen müssen. Vielleicht werden genaue Stoffwechseluntersuchungen dartun, daß der Grund in einer mehr oder weniger weitgehenden Fähigkeit des Abbaues der gebotenen Nahrung beruht. Freilich kämen wir damit letzten Endes auch wieder auf eine verschiedene individuelle Disposition hinaus.

Sehr interessant sind die Ergebnisse der zweiten Versuchsanordnung insofern, als sie zeigen, daß geringe Variationen prinzipiell gleicher Schädigungen zu erheblich abweichenden pathologischen Befunden führen können. Die geringe Beikost verlängert nicht nur in eklatanter Weise die Lebensdauer der Tiere, sie verhindert auch die Glykosurie und zeitigt in der Aorta Veränderungen, die zum mindesten denen bei der menschlichen Atherosklerose sehr nahe stehen. Die Erkrankungen treffen nur die Aorta und lassen die peripheren Gefäße vollkommen frei. Auch das stützt den besonders von Lubarsch vertretenen Standpunkt, daß zwischen der eigentlichen Atherosklerose und der Mediaverkalkung der peripheren Schlagadern in ätiologischer Hinsicht grundsätzliche Unterschiede nicht bestehen.

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

1. Die Spontansklerose ist beim Kaninchen eine äußerst seltene Erkrankung, sofern nur Tiere zur Entscheidung dieser Frage herangezogen werden, die möglichst unter natürlichen Ernährungsbedingungen gehalten werden, die nicht zu anderweitigen Experimenten benutzt wurden, bei denen irgendwelche chemische Schädigungen des Blutes oder Beeinträchtigungen des Stoffwechsels statthatten oder die Infektionskrankheiten überstanden haben.

2. Durch mechanisch bedingte Steigerung des Aortendruckes, Digitalkompression, M o m b u r g s c h e Blutleere, Aufhängen an den Hinterextremitäten, gelingt es bei unter natürlichen Lebensbedingungen gehaltenen gesunden Kaninchen nicht, Aortenveränderungen hervorzurufen.

3. Bei Infektionskrankheiten, speziell septischen Prozessen, können ausgedehnte sklerotische Veränderungen in der Aorta auftreten.

4. Es gelingt, Kaninchen an fast reine tierische Eiweißnahrung zu gewöhnen und bis zu 3 Monaten am Leben zu erhalten.

5. Die hauptsächlichste Folge der Ernährung von Kaninchen mit tierischem Eiweiß ist neben regelmäßiger Glykosurie eine Erkrankung des Aorten- und peripheren Schlagadersystems, die identisch ist mit den durch Adrenalininjektionen erzeugten Aortenveränderungen. Der Grad der Erkrankung des Gefäßsystems wächst mit der Dauer des Versuches.

6. Eine geringe vegetabilische Beikost zur Fütterung mit tierischem Eiweiß ermöglicht, das Leben der Tiere fast beliebig zu verlängern.

7. Bei dieser Modifikation des Versuches ändert sich der Gefäßbefund in bemerkenswerter Weise. Die Veränderungen treffen im wesentlichen die Intima, in geringerem Grade die Media, und stehen den von der menschlichen Atherosklerose her bekannten Intimaerkrankungen histologisch sehr nahe.

Tabellarische Übersicht der Versuchsergebnisse bei Leberfütterung.

Lau- fende Nr.	Ver- suchs- dauer in Tagen	Befund der Aorta	Herz	Niere	Leber	Bron- chien	Darm- gefäße	Kno- chen	Mus- kula- tur	Kokzidiose
1	12	+	—	+	+	?	?	—	—	
2	12	—	—	—	—	— ?	— ?	—	—	
3	12	—	—	—	—	— ?	— ?	—	—	
4	12	—	—	—	—	— ?	— ?	—	—	
5	12	—	—	—	—	— ?	— ?	—	—	
6	12	—	—	—	—	— ?	— ?	—	—	
7	12	—	—	—	—	—	—	—	—	
8	12	—	—	—	—	—	—	—	—	
9	12	—	—	—	—	—	—	—	—	
10	14	+	—	+	—	?	?	—	—	
11	14	—	—	—	—	?	?	—	—	
12	14	—	—	+	+	?	?	—	?	
13	14	—	—	—	—	— ?	?	—	?	
14	14	—	—	—	+	—	—	—	?	
15	15	+	—	—	+	?	— ?	+	+	
16	15	—	—	—	+	?	—	?	+	
17	15	—	—	—	—	?	?	—	—	
18	16	+	—	+	—	—	—	—	+	
19	16	—	—	—	—	—	—	—	?	
20	16	—	—	—	+	—	?	—	—	
21	16	—	—	—	—	—	?	—	—	
22	17	—	—	+	+	?	?	+	+	
23	17	+	—	—	—	?	?	+	+	
24	17	—	—	—	—	?	?	—	—	
25	17	—	—	—	+	?	—	?	+	

Laufende Nr.	Ver- suchs- dauer in Tagen	Befund der Aorta	Herz	Niere	Leber	Bron- chien	Darm- gefäße	Kno- chen	Mus- kula- tur	Kokzidiose
26	17	—	—	—	—	—	—	—	—	Kokzidiose.
27	18	+	—	—	—	?	?	+	—	
28	18	—	—	—	—	—	—	—	—	
29	18	—	—	—	—	—	—	—	—	
30	19	+	—	—	—	—	?	+	+	
31	19	+	—	+	—	—	?	+	+	
32	19	—	—	—	—	—	?	—	—	
33	20	+	+ <sup>1)</sup>	+	+	?	?	+	+	
34	20	—	—	—	—	—	—	—	—	
35	20	—	—	—	—	?	?	—	—	
36	20	—	—	+	+	?	?	+	+	
37	20	—	—	—	+	?	?	+	+	
38	20	—	—	—	+	?	?	—	—	
39	21	—	—	—	—	—	—	—	—	
40	22	+	—	—	—	?	?	+	+	
41	22	+	—	—	—	?	?	+	+	Kokzidiose.
42	22	+	—	—	—	—	—	—	—	
43	22	—	—	+	+	—	—	—	—	
44	24	+	—	—	—	—	—	?	+	
45	24	+	—	—	—	—	—	—	+	
46	26	+	—	+	+	?	—?	+	+	
47	26	+	—	—	+	?	?	+	+	
48	26	—	—	+	—	—	—	?	—	
49	26	—	—	—	—	—	—	—	—	
50	26	—	—	—	—	—	—	—	—	
51	29	+	—	+	+	?	?	+	+	
52	29	+	—	+	—	?	?	+	+	
53	29	—	—	+	+	—	—	+	+	
54	29	—	—	+	+	—	—	?	+	
55	30	—	—	—	—	—	—	—	—	Aneurysma d. Arkus und Abdominalis
56	30	—	—	—	—	—	—	—	—	
57	31	+	—	+	+	—	—	+	+	
58	31	—	—	—	—	—	—	—	—	
59	37	+	—	+	+	+	+	+	+	
60	37	+	—	—	+	—	—	+	+	
61	37	—	—	—	—	—	—	—	—	
62	44	+	+ <sup>1)</sup>	+	+	—	—	+	+	
63	44	+	—	+	+	—	—	+	+	
64	45	+	—	+	+	?	?	+	+	
65	45	+	—	+	+	?	?	+	+	
66	45	—	—	—	—	—	—	—	—	
67	60	+	+	+	+	?	+	+	+	
68	60	+	—	+	+	?	?	+	+	
69	60	+	+	+	+	+	?	+	+	
70	60	+	—	+	+	?	—	+	+	
71	61	+	—	+	+	?	—	+	+	
72	90	+	+	+	+	?	+	+	+	
73	98	+	+	+	+	+	—	+	+	
74	110	+	+	+	+	?	?	+	+	
75	114	+	+	+	+	+	?	+	+	
76	117	+	+	+	+	+	+	+	+	Aneurysma.
77	121	+	+	+	+	+	+	+	+	

1) Coronararterie.



Fig. 1.

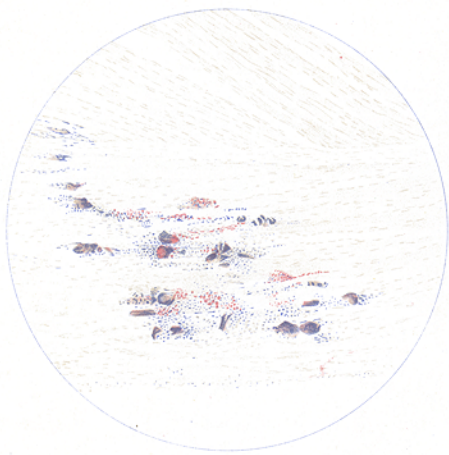


Fig. 2.



Fig. 3.



Fig. 4.

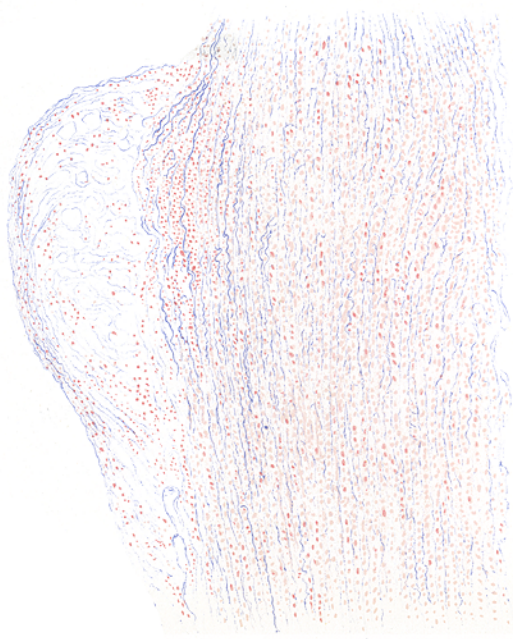


Fig. 5.