

und oft auch Kalk nieder. Aber diese etwas andere (durchaus nicht wesentlich verschiedene) chemische Zusammensetzung der Steine bedingt nicht ihre eigenartige Form. Diese hängt vielmehr davon ab, daß sich in der entzündlich veränderten Galle reichliche Niederschläge weicher Klümpchen bilden, die wegen ihrer Aneinanderlagerung eine pyramidenförmige Gestalt gewinnen und als Zentren für die geschichtete Abscheidung des Cholesterins und des Pigmentes dienen.

### III.

## Über Cholesterinsklerose.

(Aus den Pathologischen Instituten der städtischen Krankenanstalten zu Mannheim und des Allgemeinen Krankenhauses Hamburg-Barmbeck. Prosektor: Dr. K. Th. Fahr.)

Von

A. V. Knack.

Zu der heutzutage vielerörterten Frage der Erzeugung künstlicher Atherosklerose durch Fütterung von Kaninchen mit cholesterinreicher Nahrung möchten auch wir an Hand eines sich über die letzten Jahre erstreckenden experimentellen Materiales in folgendem Stellung nehmen.

Fahr fand bei Kaninchen, die er durch Fütterung mit Milch und Eiern atherosklerotisch gemacht hatte, ein eigenartiges Verhalten der Nebennieren.

Schon Ignatowsky, der Autor der Milcheierfütterungssklerose, hatte darauf hingewiesen, sich aber jeder Deutung enthalten.

Fahr berichtete über seine Befunde auf der Straßburger Tagung:

Die Nebennieren der Milcheiertiere haben etwa das doppelte Gewicht wie die der Kontrolltiere. Das Gesamtorgan ist weicher und brüchiger als normalerweise. Auf dem Querschnitt erkennt man, daß die Vergrößerung auf Kosten einer doppelt und mehrfachen Verbreiterung der Rindensubstanz statthatte. Die Farbe der Rinde zeigt ein opakes schmutziges Graugelb, die Grenze zwischen Rinde und Mark ist verwaschen.

Histologisch findet man das Bild einer schweren degenerativen Veränderung der Rinde, von der besonders die Zona fasciculata, in zweiter Linie aber auch die übrigen Rindenanteile befallen sind.

Im Beginn des Prozesses sind die Zellen gequollen, das Protoplasma von kleinsten Bläschen erfüllt, die Kerne klein, die Zellgrenzen noch erkennbar. Sobald der Prozeß älter wird, sieht man reichlichen Kernschwund, die Zellgrenzen zerfließen und die zusammengesinterte Protoplasma-masse zeigt einen wabig-schaumigen Charakter. Von der Markgrenze gegen die Peripherie zu abnehmend, findet sich mehr minder reichlich bräunliches Pigment, stellenweise sind als Endstufe des Degenerationsprozesses Schollen und Krümel von Kalk in der Rinde abgelagert.

Untersuchungen von Gefrierschnitten, die ich in Ergänzung der Fahr'schen Befunde vornahm, zeigten, daß die Rinde solcher Nebennieren vollgestopft von doppeltbrechenden Substanzen in Tröpfchen- und Nadelform ist. Mit der Sudan III-Färbung lassen sich daneben reichlich verseifbare Fette nachweisen.

Die Menge der verseifbaren und unverseifbaren (doppeltbrechenden) Fettsubstanzen geht parallel mit der histologischen Degeneration der Rindenzellen. Sobald diese beim Kaninchen normalerweise nur spärlich vorhandenen Substanzen unter pathologischen Verhältnissen in der Nebennierenrinde an Menge zunehmen, setzt auch schon die oben als Anfangsstadium der Degeneration beschriebene Quellung und schaumige Aufhellung der Zellen ein.

Diese von Fahr und nach ihm auch von mir bei zahlreichen Versuchstieren beobachtete Degeneration der Nebennierenrinde wurde vor kurzem von Krylow an Hand eines großen einschlägigen Materiales nochmals beschrieben und gewertet.

Der Zufall wollte es, daß Fahr damals nach Abschluß seiner Tierexperimente zwei Fälle von schwerer Atherosklerose am menschlichen Material beobachtete, die eine nahezu gleichsinnige degenerative Veränderung der Nebennierenrinde makroskopisch wie histologisch boten.

Die Gesamtorgane machten einen vergrößerten Eindruck, die Rinde war über die Norm verbreitert, von dichtstehenden opaken gelben Herden durchsetzt, die Marksubstanz mäßig entwickelt.

Histologisch waren die Zellen der Zona fasciculata stark gequollen, das Protoplasma wabig. In großer Ausdehnung sah man wabig-schaumige Herde, die ganz den in der Kaninchennebenniere beobachteten entsprachen, die Zellkerne zugrunde gegangen, das Protoplasma zusammengesintert. Die Gefrierschnitte zeigten auch hier reichliche Anwesenheit von Fetten und doppeltbrechenden Substanzen, und zwar entsprach auch hier die Menge dieser Substanzen der Lage der stärksten Degenerationsherde.

Diesen gleichsinnigen Befunden am menschlichen und tierischen Material mußte um so größere Bedeutung beigemessen werden, als gerade die durch Milcheierfütterung beim Kaninchen erzeugten Intimaprozesse weitgehend den Befunden bei der menschlichen Atherosklerose entsprechen. Da diese Ähnlichkeit für die Milcheierfütterungssklerose von Ignatowsky und Fahr, für die Cholesterinsklerose von Hueck, Anitschkow und Chaladow entsprechend beschrieben und gewürdigt worden ist, kann ich an dieser Stelle auf eine nochmalige Begründung verzichten.

Für uns war nun zunächst die Fragestellung gegeben:

1. Finden sich solche dem Tierexperiment analogen degenerativen Veränderungen der Nebennierenrinde häufiger bei der menschlichen Atherosklerose?
2. Besteht eine Wechselbeziehung zwischen Nebennierenrindendegeneration und atherosklerotischer Gefäßveränderung?

Um der ersten Frage näherzutreten, untersuchte ich regelmäßig die Nebennieren der laufenden Sektionen und sammelte so ein Material von 250 Fällen, unter denen sich 103 Atherosklerosen, und zwar 44 starken und 59 mäßigen Grades befanden.

Bei der meist zwei Stunden nach dem Tode vorgenommenen Sektion wurden die Nebennieren nach vorheriger Entfernung von Milz, Magen, Darm und Nieren im Zusammenhange mit der Leber herausgenommen, vorsichtig präpariert und durch einen Querschnitt über die Mitte

des Organs eröffnet. Darauf wurden sie sofort in 4 % Formalinlösung fixiert. Nach 24 stündiger Fixation wurden sie nach sorgfältiger Entfernung etwa noch anhaftender Bindegewebs- und Fettpartikel gewogen und die Breite von Rinde und Mark auf dem bei der Sektion angelegten und je einem weiteren, jede Hälfte noch einmal halbiierenden, zum ersten parallel laufenden Querschnitt gemessen. Dann wurden verschiedene Stücke des Organs in Paraffin eingebettet, mit Hämatoxylin-Eosin und Weigerts Elastika gefärbt, andere zu Gefrierschnitten weiterverarbeitet und mit Sudan III auf Fett, mit dem Polarisationsmikroskop auf doppeltbrechende Substanz untersucht.

Ich fasse unter der letzteren die anisotropen Fettsubstanzen zusammen, die als ein integrierender Bestandteil der Nebennierenrinde bezeichnet werden müssen und die, soweit sie bekannt sind, von Kawamura zusammengestellt wurden. Ich verzichtete bei meinen Untersuchungen auf die verschiedenen färberischen Methoden der doppeltbrechenden Fette, da nach meinem Ermessen eine weitere zweckdienliche Differenzierung derselben dadurch vorerst doch nicht zu erreichen ist.

Das Gesamtgewicht beider Nebennieren schwankte bei 44 Atherosklerosen hohen Grades zwischen 7,3 und 20,6 g, 59 Atherosklerosen mäßigen Grades zwischen 6,3 und 16,7 g, 72 Nichtatherosklerosen zwischen 6,8 und 24,9 g. Bei letzteren 72 Fällen handelte es sich um Erkrankungen verschiedenster Art, die ein absolut intaktes Gefäßsystem aufwiesen. Die Individuen waren 20 und mehr Jahre alt.

Das Durchschnittsgewicht beider Nebennieren betrug bei 44 Atherosklerosen hohen Grades 12,9 g, 59 Atherosklerosen mäßigen Grades 11,01 g, 72 Nichtatherosklerosen 12,6 g.

Nach diesen Zahlen lag eine Erhöhung des Nebennierengewichtes bei den Atherosklerosefällen nicht vor. Auch ließ sich in Einzelfällen eine, wie vielleicht vermutet werden könnte, relative Vergrößerung des Organes gleichgehend mit der Anwesenheit degenerativer Prozesse, auf die noch weiter unten eingegangen werden muß, nicht feststellen.

Überhaupt ist hinsichtlich der Nebennierengröße äußerste Vorsicht in der Beurteilung eines einzelnen Falles geboten, da das Gewicht innerhalb weiter Grenzen schwankt und auch bei nichtatherosklerotischen Individuen exzessive Werte (24,9 g) erreicht werden.

Die Messung der Nebennierenquerschnitte zeigte bei Rinde und Mark keinerlei nennenswerte Unterschiede zwischen den Fällen von Atherosklerosen und Nichtatherosklerosen.

Die größte Breite der Rinde lag bei 44 Atherosklerosen hohen Grades zwischen 0,8 und 2,0 mm, 59 Atherosklerosen mäßigen Grades zwischen 0,6 und 1,5 mm, 72 Nichtatherosklerosen zwischen 0,2 und 2,0 mm, und betrug im Mittel bei 44 Atherosklerosen hohen Grades 1,18 mm, 59 Atherosklerosen mäßigen Grades 1,09 mm, 72 Nichtatherosklerosen 1,16 mm.

Die größte Breite der Marksubstanz lag bei 44 Atherosklerosen hohen Grades zwischen 1,5 und 5,0 mm, 59 Atherosklerosen mäßigen Grades zwischen 1,5 und 5,0 mm, 72 Nichtatherosklerosen zwischen 1,0 und 5,0 mm und betrug im Durchschnitt bei 44 Atherosklerosen hohen Grades 3,08 mm, 59 Atherosklerosen mäßigen Grades 2,67 mm, 72 Nichtatherosklerosen 2,55 mm.

Auch hier ließ sich ebenso wie beim Gewicht nicht eine relative Vergrößerung in Einzelfällen parallelgehend zu den degenerativen Veränderungen nachweisen.

Ich möchte an dieser Stelle noch betonen, daß ich regelmäßig nach Abschluß

des dieser Statistik zugrunde gelegten Materiales seit etwa  $1\frac{1}{2}$  Jahren den Nebennieren jedes Sektionsfalles besondere Aufmerksamkeit zuwandte, niemals aber Beobachtungen machte, die mit den hier niedergelegten Befunden nicht übereinstimmten hätten.

Von einer gesetzmäßig deutlichen Vergrößerung der Nebennieren oder einer ihrer beiden Komponenten — Rinde und Mark — kann bei der menschlichen Atherosklerose keine Rede sein.

Bei der Betrachtung des frisch eröffneten Organs fiel aber eine Veränderung auf, die sich nur bei Atherosklerosen fand.

Die Rinde der normalen Nebenniere ist cremefarben, weißlich-graugelb, homogen und gegen die Marksubstanz scharf abgegrenzt. Dabei tritt oft an der Grenzzone eine grünschwärzliche Pigmentschicht deutlich hervor.

Bei den Atherosklerosen nennenswerten Grades ist die Rinde entweder ausgesprochen zitronengelb und überall springen kleine intensiv gelbliche Herdchen fleckig vor, in diesen Fällen ist die Abgrenzung gegen das Mark ziemlich scharf. Oder die Rinde hat einen schmutzig graubraunen Grundton, in dem sich zahlreiche intensiv gelbliche Herdchen spritzerartig abheben, die Grenze zwischen Rinde und Mark ist in diesen Fällen meist unscharf.

Die mikroskopische Untersuchung gibt den Grund dieser Farbunterschiede. Während in Gefrierschnitten von normalen Nebennieren die verseifbaren und unverseifbaren Fettsubstanzen gleichmäßig verteilt wie ein feiner Staub die protoplasmareichen Rindenzellen erfüllen, sieht man in den Nebennieren atherosklerotischer Individuen einmal eine außerordentlich starke Vermehrung dieser Substanzen, die schon Hueck und Weltmann an großen Statistiken nachgewiesen haben, dann aber herrscht nicht mehr eine gleichmäßige Verteilung der Fettsubstanzen vor, sondern dieselben sind an einigen Stellen außerordentlich dicht, an anderen weniger dicht gelagert.

Die Fälle, bei denen durch Adenombildung eine unregelmäßige Verteilung der Fettsubstanzen bedingt war, habe ich bei dieser Betrachtung außer acht gelassen.

Die nun am meisten interessierende Frage nach degenerativen, dem Tierexperiment analogen Prozessen brachte eine gewisse Enttäuschung wenigstens in der Größe der Ausdehnung dieser Prozesse. Ich fand nur in einem Falle (von mäßiger Atherosklerose) eine außerordentlich starke schaumige Degeneration der Rinde, in 28 weiteren Fällen etwas geringere, in 16 Fällen eine zwar deutliche, aber doch nur wenig ausgedehnte Veränderung, in 40 Fällen fanden sich minimale schaumige Herdchen, in 18 Fällen war die Rindenstruktur intakt.

Besonders betont muß werden, daß nur in dem einen Falle die Veränderungen so stark waren, daß sie direkt in Analogie zu den starken Veränderungen der Kaninchenorgane gesetzt werden konnten.

Bei den Fällen von nichtatherosklerotischen Erkrankungen fand sich nur

in einem Falle eine noch nennenswerte schaumige Degeneration (S.-Nr. 1913/333, ♂ 40 Jahre, chron. Alkoholismus), in 33 Fällen war eine Spur<sup>1)</sup>, in 109 Fällen keine Degeneration vorhanden. Eine Übersicht gibt folgende Tabelle:

Fälle von	Starke, dem Tierversuch entsprechende Veränderung	Etwa $\frac{1}{3}$ der Rinde verändert	Etwa $\frac{1}{10}$ der Rinde verändert	Kleinste Degenerationsherde	Unverändert	Zusammen
starker Atherosklerose .....	1	10	8	21	5	44
mäßiger Atherosklerose .....		18	8	19	13	59
Aortitis luica .....				2	2	4
nicht atherosklerotischen Erkrankungen .....			1	33	109	153
Summa ...	1	28	17	75	129	250

Das Resultat dieser statistischen Zusammenstellung ist also:

Die menschliche Nebennierenrinde zeigt bei atherosklerotischer Erkrankung der Fütterungssklerose histologisch analoge, nur graduell geringere degenerative Veränderungen, die mit dem Gehalt derselben an Fettsubstanzen zusammenhängen scheinen, an denen gerade bei Atherosklerose die Rinde außerordentlich reich ist.

Auch bei nichtatherosklerotischer Erkrankung finden sich diese Degenerationsprozesse in manchen Fällen (meist infektiösen Prozessen!), sie sind aber auch hier an die Menge und Ablagerungsstelle der Fettsubstanzen gebunden.

Makroskopisch ist zwar keine gesetzmäßige wäg- oder meßbare Vergrößerung der Nebennieren, insbesondere auch nicht ihres Rindenanteils bei der Atherosklerose feststellbar. Wohl aber ist ein deutlicher Unterschied in der Farbe der Rinde bei atherosklerotischer und nichtatherosklerotischer Erkrankung, bedingt durch den verschieden reichlichen Gehalt an doppeltbrechenden Substanzen vorhanden.

Die Frage nach der Entstehung dieser degenerativen Prozesse in der Nebennierenrinde greift eng hinein in die zweite Fragestellung, welche Wechselbeziehung zwischen Rindendegeneration und Entstehung der Atherosklerose vorhanden sei.

Erstens besteht die Möglichkeit, daß das gleiche schädigende Agens die atherosklerotischen Veränderungen der Gefäße und degenerativen Prozesse in der Nebenniere erzeuge. Diese Möglichkeit wurde bereits von Fahr im Straßburger Referat erwogen, da die mit Milcheierfütterung atherosklerotisch gemachten Tiere sämtlich das Bild einer schweren Stoffwechselstörung darbieten: Adipositas, Lebererkrankung, Hyperplasie der lymphatischen Organe. Vielleicht werden bei dieser Ernährungsstörung Stoffwechselgifte frei, die, in den Kreislauf gelangt, die Zellen der Nebennierenrinde ebenso wie die der Intima der Gefäße in der Weise schädigen, daß

<sup>1)</sup> Darunter 14mal Tuberkulose, 9mal Sepsis und Peritonitis, 5mal Unfall, 2mal Karzinom, je 1mal Masern, Diphtherie, Salzsäurevergiftung.

Fettsubstanzen, die von der gesunden Zelle ohne Schwierigkeit eliminiert werden, in diesen geschädigten Zellen zu vermehrter Ablagerung gelangen, unter der die Zelle langsam zugrunde geht.

Zweitens ist aber auch die Möglichkeit vorhanden, daß die Nebenniere eine aktive Rolle im Stoffwechsel der Fettsubstanzen einnimmt, die später in der Gefäßwand abgelagert als Atherosklerose imponieren. Es müßte also die Nebennierenrinde eine selbst produzierende oder auch nur regulierende Rolle im Fettstoffwechsel spielen. Unter pathologischen Verhältnissen könnte sie dann durch Hypersekretion die ihr arteigenen Fettstoffe vermehrt ins Blut absondern, aus dem heraus sie zur Ablagerung in der Gefäßwand gelangen, oder sie könnte als Regulator einer vermehrten Zufuhr von Fettstoffen durch Insuffizienz erliegen. In beiden Fällen könnte es aber zu einer derartigen Belastung der Nebennierenrindenzellen mit Fettsubstanzen kommen, daß sie einer sicheren Degeneration anheimfallen müßten.

Ich möchte an dieser Stelle nicht versäumen, auf die in letzterer Zeit erschienenen Arbeiten Landaus über die Stellung der Nebennierenrinde im Fettstoffwechsel hinzuweisen, in welchen der letztere Standpunkt vertreten wird.

Als ich an die Lösung der eben erörterten Fragen herantrat, erschien die Arbeit von Anitschkow und Chaladow, die durch Verfütterung reinen Cholesterins in Sonnenblumenöl die gleichen atherosklerotischen Veränderungen bei Kaninchen erzeugen konnten wie mit der Milcheierfütterung. Bald darauf erschien die Publikation von Hueck und Wacker, die mit gleichem Erfolge reines Cholesterin in Hafer an Kaninchen verfütterten.

Nach den experimentellen Ergebnissen dieser Autoren wurde die Annahme nahegelegt, daß es sich bei der Entstehung der künstlichen Atherosklerose lediglich um eine Erhöhung des Cholesterinspiegels im Blute handle, die einmal zur direkten Ablagerung des Cholesterins in der Intima der Gefäße führe, dann aber auch eine Überlastung der Nebennierenrinde bedinge.

Da wir uns nicht zu der Überzeugung entschließen konnten, daß das physiologischerweise im Kreislauf, wenn auch nur in geringer Menge, vorhandene Cholesterin bei stärkerer Anreicherung als solches zu dem schweren Bilde der Gefäßerkrankung, wie sie die atherosklerotisch gemachten Kaninchen aufwiesen, führe, dachten wir bei den Versuchen Anitschkows und Chaladows daran, daß vielleicht durch die Auflösung des Cholesterins in heißem Sonnenblumenöl toxische Substanzen frei würden, die primär die Gefäßintima ähnlich wie die Bakterientoxine Saltykows schädigten und so die Ablagerung cholesterinhaltiger Verbindungen beförderten. Bei den Versuchen Huecks und Wackers lag der Verdacht vor, daß, da diese Autoren aus Gallensteinen selbst hergestelltes Cholesterin verwandten, vielleicht unbekannte, in den Gallensteinen enthaltene Stoffe den Tieren mitverfüttert wurden, die die Rolle von Giften spielen konnten.

Wir gingen darum zu eigenen Versuchen über:

1. fütterten wir 9 Kaninchen mit verschiedenen großen Dosen und verschiedenen langen Zeiten mit reinem Cholesterin, das wir zum Teil von der Firma Boehringer Söhne (Mannheim-Waldhof), zum Teil von der Firma Merck (Darmstadt) bezogen. Die abgewogene Menge Cholesterin wurde mit frischem Graubrot, das nach Bedarf angefeuchtet wurde, zu einer Kugel verknetet, die den Tieren vor der ersten Grünfuttermahlzeit morgens gegeben wurde. Diese Form der Verabreichung von Medikamenten in Brotpillen an Kaninchen ist äußerst einfach und zweckmäßig, da die Tiere sehr gerne Brot fressen und alle beigemengten Stoffe in kurzer Zeit ohne Widerwillen nehmen. Dazu kommt die Annehmlichkeit, daß wegen der zähen Konsistenz des Brotteiges kaum etwas von dem beigemischtem Medikament verzettelt wird, wenn es den Tieren auf sauber gehaltenen Drahtnetzen vorgelegt wird.

Die verfütterten Tagesmengen waren 0,5, 1,0, 1,5 und 4,5 g Cholesterin.

Drei Tiere wurden mit Cholesterin gefüttert, das von dem Vorsteher der chemischen Abteilung am Allgemeinen Krankenhaus Barmbeck Herrn Dr. Feigl nach Kumagawa-Sutos Methode aus Gallensteinen hergestellt wurde. Die Tagesmenge betrug hier 1,0 g.

2. fütterten wir zwei Tiere mit Milch und Eiern. Das einzelne Tier erhielt täglich wie auch in den Fahrschen Versuchen 1 l Milch und ein Ei. Während jedoch Fahr seinen Tieren strengste Milcheierdiät gab und nur in kleinen eingeschobenen Zeiträumen, je nach dem Befinden der Tiere wieder Grünfutter gab, verabreichte ich den Tieren täglich neben der Milcheierkost eine winzige Menge, etwa eine Handvoll Grünfutter und konnte so die Tiere dauernd in gutem Ernährungszustand halten, während das Versuchsergebnis das gleiche war wie bei Fahrs Tieren, die wir später nochmals in Tabelle II neben meinen beiden Tieren aufführen werden.

Bei diesen Milcheiertieren berechnete ich die Cholesterinmenge, die in der täglich zugeführten Kost enthalten war.

Nach Farwick, König und Krauch beträgt das Dottergewicht 12—18 g, nach Parke ist 1,75 % Cholesterin im Dotter enthalten. Im Eiweiß und in der Milch sind nach Hammarsten nur Spuren von Cholesterin vorhanden. Aus diesen Angaben kann man einen Annäherungswert von etwa 0,3 g Cholesterin in 1 l Milch und 1 Ei berechnen.

Dieser Wert von 0,3 g Cholesterin ist als Tagesdosis der Berechnung in Tabelle II zugrunde gelegt.

3. fütterten wir neun Tiere mit Ätherextrakt aus Nebennieren nichtatherosklerotischer Individuen, und acht Tiere mit Ätherextrakt aus Nebennieren atherosklerotischer Individuen.

Der Gesichtspunkt, der uns bei dieser Fütterungsreihe leitete, war der, ob vielleicht im Extrakt atherosklerotischer Nebennieren neben den doppelt und einfach brechenden Fetten Stoffe enthalten seien, die die Ablagerung von Fetten

in der Gefäßintima befördern könnten im Gegensatz zu dem die gleichen Fettsubstanzen enthaltenden Extrakt nichtatherosklerotischer Nebennieren, in denen solche Stoffe vielleicht fehlten.

Die frisch der Leiche entnommenen Nebennieren wurden möglichst von der sie umgebenden Fettbindegewebehülle befreit, dann zerkleinert und in 20 ccm 20 % Natronlauge 2 Stunden lang unter der von Kumagawa und Suto angegebenen Glasglocke zerkocht, durch die eine dauernde Temperatur von 100° C über dem Wasserbade erhalten bleibt. Dann wurde der Brei in einen Scheidetrichter gebracht, auf 50° C unter Leitungswasser abgekühlt, mit 20 % Salzsäure überneutralisiert, wieder unter Leitungswasser abgekühlt. Mit 50 ccm Äther ausgeschüttelt, die Ätherschicht abgegossen. Der nach Ablassen der ausgeschüttelten Flüssigkeit bleibende Niederschlag mit 2 ccm *n*-Natronlauge aufgenommen und zusammen mit der zuvor abgelassenen Flüssigkeit nochmals mit 30 ccm Äther durchgeschüttelt, wiederum der Äther abgegossen. Der vereinigte Ätherextrakt im Vakuum verdunstet. Der Rückstand nochmals mit 50 ccm absolutem Äther aufgenommen, durch Asbest filtriert und das Filtrat wiederum im Vakuum verdunstet.

Der nun bleibende Rückstand enthält die verseifbaren und unverseifbaren Fettsubstanzen der Nebennierenrinde, unter letzteren vor allem das Cholesterin, dessen Reindarstellung durch Weiterbehandlung nach Kumagawa und Sutos Methode leicht möglich ist. Wir ließen es beim Ätherextrakt bewenden, um sicher etwaige schädliche Fettstoffe mitverfüttern zu können.

Die ätherextrahierten Fettsubstanzen wurden messerspitzenweise täglich in Brotpillenform den Tieren nüchtern gegeben.

Zunächst lasse ich die Protokolle der Tierversuche folgen.

Kaninchen I, ♀ Albino erhielt täglich 0,5 Cholesterin-Boehringer in Brotpille. Fütterungsdauer vom 28. Februar bis 3. Juli 1913.

Sektion am 3. Juli 1913: Mageres Tier. Innere Organe o. B. Mikroskopisch: Aorta in verschiedenen Querschnitten untersucht, intakt. Leber-, Nieren-, Darmgefäße o. B. Nebennieren (Gewicht 0,6 g) zeigen geringe Vermehrung der Fettsubstanzen der Rinde. Vereinzelte Zellen der Zona fasciculata zeigen geringe Aufhellung und blasige Struktur des Protoplasmas. Kerne sind überall erhalten. Marksubstanz o. B.

Kaninchen 3, ♂ grau, erhielt täglich 0,5 g Cholesterin-Boehringer in Brotpille. Fütterungsdauer vom 28. Februar bis 10. September 1913.

Sektion am 10. September 1913: Zeigt die gleichen Verhältnisse wie Kaninchen 1. Nebennierengewicht 0,85 g.

Kaninchen 92, ♂ grau, erhielt täglich 1,0 g Cholesterin-Merek in Brotpille. Fütterungsdauer vom 10. Februar bis 9. Mai 1914.

Das Tier magert in den letzten Tagen rapid ab, stirbt unter krampfartigen Erscheinungen.

Sektion am 9. Mai 1914: An der Aorta ascendens und dem Arcus aortae bemerkt man flache, grauweiße, beetartige Erhebungen. Ähnliche Herde finden sich vereinzelt in den großen Ästen der Arteria pulmonalis. Die Leber ist von entsprechender Größe, vermehrter Konsistenz. Auf der Schnittfläche ist die Läppchenzeichnung sehr deutlich. Zwischen den gelbbraunen Läppchen hebt sich ein feines graugelbliches Netz von vermutlichem Bindegewebe ab. Die Nebennieren



sind etwas vergrößert (Gewicht 1,0 g), weich, die Rinde von schmutzig graugelblicher Farbe, die Grenze gegen das Mark unscharf. Übrige Organe o. B. Mikroskopisch sieht man die von den verschiedenen Autoren (Ignatowsky, Fahr, Hueck, Anitschkow u. a.) stets in gleicher Weise beschriebenen Prozesse der Intima der Aorta: Quellung der Intimalamellen, Einlagerung iso- und anisotroper Substanzen. Media intakt. Die Art. pulmon. zeigt gleichsinnige Veränderungen. Nebennierenrinde reich an Fettsubstanzen. Zellen der Zona fascicularis blasig, zum Teil schaumig zerfallen. Keine Kalkablagerungen. Leber zeigt ausgedehnte Rundzellinfiltration im Interstitium, kleine Anhäufungen um die Gallengangskapillaren herum. Im Interstitium doppeltbrechende Kristalle in geringer Menge. Übrige Organe o. B.

Kaninchen 93, ♂ grau, erhielt täglich 1,0 g Cholesterin-Merck in Brotpille. Fütterungsdauer vom 10. Februar bis 3. April 1914.

Sektion am 3. April 1914: Makroskopisch und histologisch kein pathologischer Befund.

Kaninchen 20, ♀ grau; Kaninchen 21, ♀ weiß, erhielten täglich 1,5 g Cholesterin-Merck. Fütterungsdauer vom 27. Dezember 1913 bis 19. Januar 1914.

Wegen Räude getötet.

Sektion am 19. Januar 1914: Kein pathologischer Befund an den inneren Organen.

Kaninchen 53, ♀ grau, erhielt täglich 1,5 g Cholesterin-Merck. Fütterungsdauer vom 27. Januar bis 4. April 1914.

Stirbt unter rapider Abmagerung.

Sektion am 4. Juni 1914: Außerordentlich starke Coccidiosis. Leber, Milz und Darmwand dicht von grauweißen, käsigen Knoten durchsetzt. Netz und Mesenterium erfüllt von kleinen blasigen Gebilden. Aorta ascendens, Arcus aortae und Aorta descendens bis zur Abgangsstelle der Nierenarterien von dichten graugelblichen Beeten durchsetzt. Auch in der Art. pulmon., carotis, subclavia, renalis kleine graugelbliche Beeten. Herz erscheint leicht vergrößert. Nebennieren groß, 1,5 g schwer, brüchig, Rinde bis aufs dreifache verbreitert, schmutzig graugelb. Markgrenze völlig verwaschen. Nieren zeigen an der Oberfläche mehrere flachgrubige Vertiefungen, die Infarktmarken entsprechen. Mikroskopisch: Große Gefäße und Nebennieren im Sinne der Fütterungssklerose schwer verändert. In den Nieren ältere Infarkte. In der Leber neben zahlreichen Verkalkungen und Nekrosen (Coccidiosis) ausgedehnte interstitielle Prozesse.

Kaninchen 54, ♂ grau, erhielt täglich 1,5 g Cholesterin-Merck in Brotpille. Fütterungsdauer vom 27. Januar bis 4. Juni 1914.

Stirbt am 4. Juni 1914.

Sektion am 4. Juni 1914: Querfingerbreit rechts vom Sternum findet sich ein klein-walnußgroßer käsiger Knoten, der sich unter Zerstörung der 7. Rippe gegen die Pleurahöhle vorwölbt. In der Umgebung dieses Knotens drei kleinere, etwa erbsengroße gleichbeschaffene Knoten auf der Pleura parietalis. Die Drüsen der rechtsseitigen Regio axillaris sind geschwollen, von kleinen Käseherden durchsetzt. Im Abstrich aus den Käsemassen *Staphylococcus pyogenes albus* in Reinkultur. Der mit einer Emulsion aus dem käsigen Inhalt eines kleineren Knotens angestellte Meerschweinchenversuch ergibt keinen Anhalt für Tuberkulose. Aorta und sonstige Organe zeigen analoge schwere Veränderungen wie bei Kaninchen 53. Nebennierengewicht 1,1 g.

Kaninchen 100, ♀ grau, erhielt täglich dreimal 1,5 g Cholesterin-Merck in Brotpille. Fütterungsdauer vom 26. Februar bis 21. April 1914.

Stirbt unter Abmagerung und Krämpfen.

Sektion am 21. April 1914 zeigt die gleichen Verhältnisse wie Kaninchen 1.

Kaninchen 97, ♀ grau, erhielt täglich 1,0 g Gallensteincholesterin. Fütterungsdauer vom 25. Februar bis 15. Juli 1914.

Sektion am 15. Juli 1914: An der Aorta ascendens finden sich dicht über dem Aortenringe drei kleine weißliche Beete, sonst innere Organe o. B. Nebennierengewicht 0,6 g. Mikroskopisch: Nebennieren o. B.

Kaninchen 98, ♀ weiß, erhielt täglich 1,0 g Gallensteincholesterin in Brotpille. Fütterungsdauer vom 25. Februar bis 13. Juni 1914.

Sektion am 13. Juni 1914 ergibt keinen pathologischen Befund.

Kaninchen 99, ♀ grau, erhielt täglich 1,0 g Gallensteincholesterin in Brotpille. Fütterungsdauer vom 25. Februar bis 15. Juli 1914.

Sektion am 15. Juli 1914: Die Intimaveränderungen der Aorta ascendens sind etwas ausgedehnter als bei Kaninchen 97. Nebennierengewicht 0,65 g. Mikroskopisch: Nebennieren o. B. In der Leber mäßig ausgedehnte interstitielle Prozesse.

Eine Übersicht über die mit der Cholesterinfütterung erzielten Resultate gibt Tabelle I.

Kaninchen	Dauer der Fütterung in Tagen	Cholesterin		Körpergewicht in g zu Beginn der Fütterung		Todesursache	Befund			
		täglich g	insgesamt g				Herz und Gefäße	Nebennieren	lymphat. System	übrige Organe
reines Cholesterin Merck-Böhringer	I	126	0,5	63,0		getötet	o. B.	o. B.	o. B.	o. B.
	III	195	0,5	97,5	3300	"	"	"	"	"
	92	88	1,0	88,0	2120	Kachexie	Geringe atheroskl. Veränderungen	mäßig vergrößert	"	interstitielle Hepatitis
	93	52	1,0	52,0	1925	Kachexie	o. B.	o. B.	"	"
	20	22	1,5	33,0	1895	Räude	"	"	"	o. B.
	21	22	1,5	33,0	2185	"	"	"	"	"
	53	67	1,5	100,5	1895	Coccidiosis	stärkere atheroskl. Veränderungen	vergrößert	"	interstitielle Hepatitis
	54	128	1,5	192,0	1510	Staphylomycosis	"	"	"	"
	100	85	4,5	382,5	2770	Kachexie	o. B.	o. B.	"	o. B.
	97	141	1,0	141,0	2115	getötet	Spur atheroskl. Veränderungen	"	"	"
Gallensteincholesterin	98	108	1,0	108,0	1705	Kachexie	o. B.	"	"	"
	99	141	1,0	141,0	2305	getötet	geringe atheroskl. Veränderungen	"	"	interstitielle Hepatitis

Ich lasse gleich die Versuchsprotokolle über die mit Milcheiern gefütterten Tiere folgen. Ich kann mich hier kurz fassen, da Kaninchen I 1—4, II 1—6 bereits in der Arbeit Fahrs ausführlich beschrieben worden sind und die von mir angestellten Fütterungsversuche ganz im Sinne Fahrs ausfielen.

Kaninchen III 1 (II), ♀ weiß. Fütterung mit Milch und Eiern vom 28. Februar bis 3. Juli 1913.

Kaninchen III 2 (IV), ♀ grau. Fütterung mit Milch und Eiern vom 28. Februar bis 10. September 1913.

Die Sektion ergab bei beiden Tieren außerordentlich starke Intimaveränderungen der Aorta bis zur Abgangsstelle der Nierenarterien herab und der Arteria pulmonalis. Die Nebennieren waren stark vergrößert, 1,0 g bzw. 1,1 g schwer. Dazu kam als Zeichen der Stoffwechselstörung Fettleibigkeit, Hyperplasie der lymphatischen Organe (Tonsillen, Thymus, Milz, Darmfollikel, interstitielle Hepatitis). Mikroskopisch: das bekannte Bild schwerer Degeneration an Gefäßen und Nebennieren.

Eine Übersicht über die Ergebnisse der Fütterung mit Milch und Eiern gibt Tabelle II.

Kaninchen	Dauer der Fütterung in Tagen	Darin Cholesterin in g		Körpergewicht in g zu Beginn der Fütterung zu Ende der Fütterung		Todesursache	Befund			
		täglich	insgesamt				Herz u. Gefäße	Nebennieren	lymphat System	übrige Organe
I 1	122	ca.0,3	ca.41			gestorben	atheroskl. Veränderungen	groß	hyperplastisch	o. B.
I 2	186	„	„ 62			getötet	„	„		interstitielle Hepatitis
I 3	194	„	„ 65			„	„	„		„
I 4	196	„	„ 65			„	„	„		o. B.
II 1	248	„	„ 82			gestorben	„	„		interstitielle Hepatitis
II 2	275	„	„ 92			„	„	„		„
II 3	280	„	„ 93			getötet	„	„		o. B.
II 4	281	„	„ 93			„	„	„		interstitielle Hepatitis
II 5	282	„	„ 94			„	„	„		„
II 6	282	„	„ 94			„	„	„		„
III 1 (II)	126	„	„ 42			„	„	„	hyperplastisch	„
III 2 (IV)	195	„	„ 65			„	„	„	„	„

Bemerkenswert ist, daß bei der Milcheierfütterung trotz geringer Cholesterinmengen und trotz teilweise geringerer Fütterungsdauer erstens in allen Fällen, dann aber auch meist stärkere Veränderungen erzielt wurden als bei reiner unkomplizierter Cholesterinfütterung. Schon dieser Umstand legt den Gedanken nahe, daß hier neben dem Cholesterin noch ein anderer Faktor im Spiel sein muß.

Die Protokolle zeigen, daß die Cholesterinfütterung nur bei 5 von 12 Tieren zu atherosklerotischen Gefäßveränderungen führte, unter den positiven Fällen wurden 3 mit Cholesterin-Merck, 2 mit aus Gallensteinen selbst hergestelltem Cholesterin gefüttert. Die verabreichten Gesamtmengen Cholesterin betrugen

88 g (bei Kaninchen 92), 100,5 g (bei Kaninchen 53), 141 g (bei Kaninchen 97), 141 g (bei Kaninchen 99), 192 g (bei Kaninchen 54). Die Fütterungsdauer betrug bei den betreffenden Tieren 88, 67, 141, 141 und 128 Tage.

Eine schwere Gefäßveränderung, wie sie im Einklang mit den Fahrnschen Versuchen auch bei meinen Milcheiertieren erreicht wurde, erzielte ich nur in den beiden Fällen, in denen gleichzeitig eine schwere Infektionskrankheit vorlag: Coccidiosis bei Kaninchen 53, Staphyloomykosis bei Kaninchen 54.

Ein greifbarer Unterschied zwischen der Wirkung des Böhringer- oder Merekschen Cholesterins und dem Gallensteincholesterin war nicht feststellbar.

Auf Grund dieses Ausfalls der Tierexperimente möchten wir den Standpunkt vertreten, daß nicht das Cholesterin als solches, also die einfache Erhöhung des Cholesterinspiegels im Blute, die atherosklerotische Gefäßveränderung hervorrufen kann, wie es Hueck, Chalатов und Anitschkow wollen, sondern daß erst eine infektiös-toxische oder auch mechanische Schädlichkeit, die die Gefäße trifft, vorangehen muß.

Das mechanische Moment scheint uns in den Versuchen von Anitschkow und Aschoff eine bedeutende Rolle zu spielen. Diese Autoren brachten den Tieren das Cholesterin in Sonnenblumenöl gelöst mit dem Magenschlauch bei oder injizierten es intraperitoneal. Diese Prozeduren bedeuten für die Tiere eine starke, regelmäßig wiederkehrende Erregung, die zweifellos zu den gleichen Blutdrucksteigerungen resp. -schwankungen führt, wie das vorübergehende Aufhängen der Tiere an den Beinen. Die begünstigende Wirkung dieser letzteren Prozedur hat ja Anitschkow selbst in seiner jüngsten Arbeit beschrieben. In der Überzeugung, daß gerade auch nur leichte Blutdruckschwankungen starke Anforderungen an die Anpassungsfähigkeit des Gefäßsystems stellen, vermieden wir bei unseren Versuchen strengstens jede Erregung der Tiere, was bei der Zuführung der Medikamente in Brotpillen leicht möglich war.

Die Rolle der infektiös-toxischen Komponente schien uns einmal durch die Fälle Kaninchen 53 und Kaninchen 54 unserer Fütterungsreihe bewiesen zu sein, dann aber wollte es der Zufall, daß wir folgenden Fall seziierten, der unsere Auffassung weitgehend unterstützte:

Kaninchen IX, ♀ grau. Stalltier. Stirbt spontan am 11. Juli 1913.

Sektion am 12. Juli 1913: Ausgedehnte Lungentuberkulose mit kleinkavernösem Zerfall. Verkäsung der Hilus- und Trachealdrüsen. Tuberkel in Milz, Leber und Nieren. Die Intima der Aorta ascendens und des Arcus aortae zeigt ausgedehnte grauweißliche Beete. Vereinzelt finden sich die gleichen Verdickungen auch in der Aorta descendens und Art. pulmon. Nebennieren klein, graubraun, Gewicht 0,65 g. Thymus nicht auffindbar. Mikroskopisch: An den Gefäßen typische atherosklerotische Veränderungen wie bei den früheren Versuchstieren, reichlich Fett und doppeltbrechende Substanz zwischen den aufgelockerten und zerstörten Intimalamellen abgelagert. Nebennieren: Spur von doppeltbrechender Substanz in der Rinde, vereinzelte Rundzellinfiltrate. Übrige Organe, abgesehen von tuberkulösen Veränderungen, o. B.

Hier also war ein Fall, bei dem die Schädigung durch die Tuberkelttoxine

genügt hatte, um das normalerweise im Kaninchenblute nur in geringster Menge vorhandene Cholesterin zur Ablagerung in der Gefäßintima zu bringen.

Hier liegt auch wohl der Schlüssel zu einem Teil der Saltykowschen Versuche. Bei primärer Schädigung der Intima durch intravenöse Staphylokokken- und Alkoholinjektionen genügt die nicht nennenswerte, in der Milch zugeführte Cholesterinmenge, schwere atherosklerotische Prozesse zu erzeugen. Auch ein auffallendes Ergebnis der umfassenden Steinbißschen Fütterungsreihen scheint uns hierher zu gehören. Derselbe fütterte Kaninchen mit Leber u. a. Organen. Verfütterte er nun ausschließlich Leber, so erhielt er Medianekrosen und Verkalkungen an den Gefäßen, wie sie bei der Adrenalinvergiftung entstehen, setzte er jedoch der Leberfütterung eine geringe Menge Grünfutter zu, so entstand das typische Bild der Milcheier- bzw. Cholesterinsklerose. Auch hier liegt primär eine schwere Stoffwechselstörung, hervorgerufen durch die abnorme Ernährung, vor. Sie setzt die toxische Schädigung, die genügt selbst bei Anwesenheit der geringen, durch das Grünfutter zugeführten Cholesterinmenge beträchtliche atherosklerotische Prozesse zu erzeugen.

Die Bedeutung der durch ungewohnte Ernährung hervorgerufenen Stoffwechselstörung kommt auch bei den Erfolgen der Milcheierfütterung zum Ausdruck. Abnorme Stoffwechselprodukte wirken wohl hier als Toxine, die, in den Kreislauf gelangt, die Gefäßintima schädigen und schon bei Anwesenheit einer kleinen Cholesterinmenge in kurzer Zeit zur Entstehung der Atherosklerose führen.

Auch bei den Fällen, bei denen anscheinend ohne jede Begleitschädigung im Verlauf von monatelanger Cholesterinfütterung, wie sie Hueck und Wacker publiziert haben, eine stärkere Atherosklerose entsteht, werden irgendwelche kleinen Infektionen, die sich die Tiere zuziehen und die unbeachtet verlaufen und um so häufiger sind, je länger die Tiere gefüttert werden, die primäre Intimaläsion setzen.

Das reine Cholesterin führt bei gleichzeitiger Beibehaltung normaler Grünfutterkost (also Vermeidung einer einseitigen, eine Stoffwechselstörung begünstigenden Ernährung) nicht zur Atherosklerose. Ein krasses Beispiel dafür ist unser Fall Kaninchen 100, in dem ich 85 Tage lang 4,5 g Cholesterin täglich verfütterte, im ganzen also 382,5 g dieser Substanz einführte und keinerlei Befund weder makroskopisch noch histologisch an den Gefäßen erheben konnte.

Die Menge des eingeführten Cholesterins scheint nur insofern von Bedeutung zu sein, als eine größere Menge meist eine längere Fütterungsdauer voraussetzt und damit die Gelegenheit zur primären Schädigung erhöht wird. Die relativ kleinen Mengen, mit denen Anitschkow und Aschoff bereits Atherosklerose erzielen, beruhen wohl auf den gleichzeitig mitwirkenden, oben kritisierten mechanischen Momenten, wenn nicht etwa auch der Lösung des Cholesterins in heißem Sonnenblumenöl besonderer Wert beizumessen sein sollte, vielleicht in dem Sinne, daß durch die gleichzeitige Einführung des Sonnenblumenöls eine der Milcheier-

fütterung ähnliche Stoffwechselstörung gesetzt würde. Diese letztere Möglichkeit entzieht sich aber meiner Beurteilung.

Tabelle III zeigt die Resultate, die ich durch Fütterung mit dem Ätherextrakt aus menschlichen Nebennieren erzielte. Es gelang mir, mit dem Nebennierenextrakt atherosklerotischer Individuen in 6 von 8 Fällen Gefäßveränderungen zu erzeugen, einmal sogar eine außerordentlich starke Atherosklerose, die in Parallele zur Sklerose der Milcheiertiere zu setzen war. Aber auch mit Nebennierenextrakt nicht atherosklerotischer Individuen gelang es, in 3 von 9 Fällen geringe Intimaveränderungen zu setzen.

Kaninchen	Dauer der Fütterung in Tagen	Körpergewicht zu Beginn   zu Ende der Fütterung		Todesursache	Befund			
					Herz und Gefäße	Nebennieren	lymphat. System	übrige Organe
Ätherextrakt von Nebennieren nicht atherosklerotischer Indiv.	V	179	2530	getötet	geringe Atherosklerose	o. B.	o. B.	o. B.
	VII	179	2690	„	o. B.	„	„	„
	38	21		Räude	„	„	„	„
	40	21		„	„	„	„	„
	41	21		„	„	„	„	„
	86	76	2500 1400	Kachexie	o. B.	„	„	„
	87	44	2710 2540	Pneumonie	„	„	„	„
	88	161	2510 2150	getötet	geringe Atherosklerose	„	„	„
	95	144	2105 2150	„	„	„	„	„
	VI	179	2500	„	o. B.	„	„	„
Ätherextrakt aus Nebennieren arteriosklerotischer Individuen	VIII	179	2850	„	starke Atherosklerose	groß	hyperplastisch	interstitielle Hepatitis
	37	20		Räude	Spur atherosklerot. Veränderungen	o. B.	o. B.	o. B.
	39	20		„	„	„	„	„
	42	20		„	o. B.	„	„	„
	89	161	2410 2550	getötet	geringe atherosklerotische Veränderungen	„	„	interstitielle Hepatitis
	90	121	2650 1620	Pneumonie	„	„	„	o. B.
	91	161	3110 2425	getötet	„	„	„	o. B.

In dem Falle schwerer atherosklerotischer Veränderungen lag das Bild einer ausgesprochenen Stoffwechselstörung vor (Adipositas, Lebererkrankung, Hyperplasie des lymphatischen Systems), und man ist wohl zu der Annahme berechtigt, daß diese Fettgemische ähnlich wie die Milcheierernährung über die Brücke der Stoffwechselschädigung zur Intimadegeneration führen. Die Menge und Zu-

sammensetzung der eingeführten Extrakte mag dabei nebenher von Einfluß sein, um den relativ höheren Prozentsatz atherosklerotischer Veränderungen bei Fütterung mit Extrakt aus Nebennieren atherosklerotischer Individuen zu erklären.

Um den Kreis der Erörterungen zu schließen, muß ich noch einmal auf die Stellung, die die Nebennierenrinde in der Genese der Atherosklerose einnimmt, zurückkommen.

Wenn wir die Tabellen betrachten, so haben wir

1. eine Anzahl Fälle, in denen weder Gefäße noch Nebennieren verändert sind,
2. eine Anzahl Fälle, in denen bereits die Gefäße verändert sind, die Nebennieren aber noch keine degenerative Veränderung, höchstens eine geringe Vermehrung der Fettsubstanzen zeigen,
3. eine Anzahl Fälle, in denen Gefäße und Nebennieren gleichzeitig das Bild schwerer Degeneration zeigen.

Nach dieser Betrachtung ist es auszuschließen, daß die Nebennieren vor der Gefäßintima erkranken. Man hat eher den Eindruck, daß die gleichen Schädlichkeiten auf Gefäße wie Nebennieren gleichzeitig einwirken und so die degenerativen Prozesse an beiden Organen gleichzeitig einsetzen. Sicherlich sind bei den bis zur Organnekrose führenden degenerativen Veränderungen der Nebennierenrinde bei Fütterung cholesterinreicher Substanzen infektiös-toxische und andere Schädlichkeiten von entscheidender Bedeutung. So sehen wir in allen Fällen, in denen zwar reichliche Cholesterinmengen verfüttert wurden, atherosklerotische Gefäßveränderungen aber nicht zustande kamen, weil primär schädliche Agentien fehlten (Fall Kaninchen 100), auch nur eine geringe Vermehrung der doppeltbrechenden Fette in der Nebennierenrinde, ohne die kleinste Spur degenerativen Zerfalles.

Die russischen Autoren nehmen zu Unrecht an, daß es sich sowohl in Gefäßintima, wie Nebennierenrinde und anderen Organen nur um eine vermehrte Ablagerung von Cholesterinen handle, die dann rein mechanisch durch Überlastung der Zelle zur Degeneration derselben führe. Wie wäre dann die Hyperplasie der lymphatischen Organe zu erklären, die sich bei vielen, wenn auch nicht allen künstlich atherosklerotisch gemachten Tieren findet. Gerade diese gelegentlich beobachtete Hyperplasie des lymphatischen Apparates paßt besser in den Rahmen unserer Auffassung. Wir können uns doch viel besser vorstellen, daß wir hier den Ausdruck einer irgendwie gearteten, im Körper kreisenden Noxe als die Folge einer rein mechanischen Cholesterinüberladung des Körpers vor uns haben. Wir können uns wenigstens nicht vorstellen, wie ein solches „rein mechanisches“ Moment der Cholesterinablagerung in Leber, Aorta und Nebennieren diese Wirkung auf das lymphatische System üben sollte.

Die geschädigte Nebennierenzelle vermag die ihr in vielen Fällen noch dazu vermehrt zugeführten Fettstoffe nicht mehr auszuschcheiden, sie geht zugrunde, und an ihrer Stelle bleibt im Gewebe eine Anhäufung von Cholesterin zurück.

Anitschkow wies das mechanische Moment als begünstigenden Faktor

der Cholesterinablagerung in der Gefäßwand nach. Durch Verengerung der Aorta abdominalis, Aufhängen der Tiere an den Beinen und intravenöse Adrenalininjektionen, wodurch er dauernde Blutdrucksteigerung bzw. vorübergehende Blutdruckschwankung bei den Versuchstieren erzeugte, konnte er bereits mit kleinen Mengen Cholesterin in kurzer Zeit beträchtliche atherosklerotische Gefäßveränderungen erzeugen.

Wenn wir die Versuche dieses Autors mit unseren Beobachtungen, die die Bedeutung der infektiös-toxischen Schädlichkeiten für die Ablagerung der Cholesterinsubstanzen in der Gefäßwand in gleicher Weise dartun, zusammenfassen, so können wir ohne weiteres die Ergebnisse des Tierexperiments auf die Genese der menschlichen Atherosklerose übertragen.

Auch hier sind das Primäre mechanische oder infektiös-toxische Schädlichkeiten, die die Gefäßintima treffen und die Ablagerung der im Blut kreisenden Cholesterine und anderen unverseifbaren Substanzen in derselben begünstigen.

Ich erinnere an die erst kürzlich erschienene Arbeit von Stumpf, der bei Kindern bereits nach chronischen Infektionen (besonders Tuberkulose) und durch schwere Ernährungsstörungen bedingten Intoxikationen die gleiche Intimadegeneration nachweisen konnte, die der Tierversuch zeigt.

Wiederholen sich die Schädlichkeiten mit höherem Alter und steigt noch dazu der Cholesteringehalt des Blutes, so wird langsam das Bild der schweren Atherosklerose entstehen.

Sicherlich genügt, wie auch der Tierversuch zeigt, die mechanische oder infektiös-toxische Schädigung der Intima allein bei normalem Cholesteringehalte des Blutes zur Erzeugung einer beträchtlichen Atherosklerose beim Menschen, die exzessivsten Formen dieser Krankheit, die wir oft auf dem Sektionstische sehen, sind aber doch nur möglich, wenn gleichzeitig eine Erhöhung des Cholesterinspiegels im Blut vorhanden ist, wie man ihn ja auch bei Atherosklerotikern meist findet (Henes u. a.).

Wie allerdings diese Cholesterinämie beim Menschen zustande kommt, muß noch der weiteren Forschung vorbehalten bleiben. Gerade hierbei mag das neuerdings wieder mehr und mehr in den Vordergrund tretende Moment der Disposition eine beachtenswerte Rolle spielen<sup>1)</sup>.

---

#### Literatur.

Anitschkow, N., D. med. Wschr. 1913, Nr. 16. — Derselbe, Zieglers Beitr. Bd. 56, H. 2, 1913. — Derselbe, Zieglers Beitr. Bd. 59, H. 2, 1914. — Aschoff, L., Beihefte z. med. Klinik, X. Jahrg., H. 1. — Chaladow, S., und Anitschkow, N., Ztbl. f. path. Anat. Bd. 24, H. 1, 1913. — Fahr, K. Th., Verh. d. D. Path. Ges., XV. Tagung 1912. — Farwick, B., und König, J., Ztschr. f. Biologie 1876, 12, S. 497. — Hammarsten, Lehrb. d. physiol. Chemie 1913. — Henes,

<sup>1)</sup> Histologische Belegpräparate werden in kürzester Zeit an die Zentralsammlung gesandt werden.



D. Arch. f. klin. Med. Bd. 111, H. 1, 1913. — Hueck, W., Verh. d. D. Path. Ges., XV. Tagung, 1912. — Ignatowsky, Virch. Arch. Bd. 142. — Kawamura, R., Die Cholesterinester-Verfettung. 1909. — Krauch, C., vgl. Farwick. — Krylow, D. D., Zieglers Beitr. 1914, Bd. 58, H. 2 u. 3. — Kumagawa und Suto, Biochem. Ztschr. — Landau, M., Zieglers Beitr. 1914, Bd. 58, H. 3. — Derselbe, Verh. d. D. Path. Ges., XVII. Tagung 1914. — Parke, Hoppe-Seyler, Med. chem. Untersuchungen H. 2, S. 209. — Saltykow, S., Zieglers Beitr. Bd. 57, H. 3, 1914. — Derselbe, Virch. Arch. Bd. 213, H. 1, 1913. — Steinbiß, W., Virch. Arch. Bd. 212, H. 1 u. 2, 1913. — Wacker, L., und Hueck, W., Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 71, 1913. — Dieselben, Münch. med. Wschr. 1913. — Weltmann, O., Zieglers Beitr. Bd. 56, H. 2, 1913.

#### IV.

### Über die Veränderungen am Skelettsystem, insbesondere am Kopfe, bei senilen Hunden.

(Aus dem Pathologischen Institut des Krankenhauses im Friedrichshain, Berlin.)

Von

Dr. phil. Max Schmey,

Tierarzt an der Hauptsammelstelle der städtischen Fleischvernichtungsanstalt Berlin.

(Hierzu 5 Textfiguren.)

Unter der Bezeichnung „senile Atrophie am Hundeschädel“ haben L. Pick<sup>1)</sup> am 22. März 1911 in der Berliner medizinischen Gesellschaft und ich selbst am 12. November 1912 in der Berliner tierärztlichen Gesellschaft berichtet über unsere makroskopischen Untersuchungsergebnisse, die jene merkwürdigen und auffallenden, dabei aber bis dahin scheinbar ganz übersehenen Veränderungen an dem Schädel älterer Hunde betreffen. Unsere damaligen Ausführungen konnten zunächst nur diejenigen Verhältnisse berücksichtigen, wie sie sich am mazerierten Präparate für das bloße Auge ergaben. Nach diesem rein makroskopischen Eindruck haben wir seinerzeit den Prozeß bezeichnet und uns die mikroskopischen Untersuchungen vorbehalten, die ich im Einvernehmen mit Pick auch besonders in Aussicht gestellt habe. Der wesentliche Zweck der heutigen Publikation ist, diese inzwischen durchgeführten histologischen Untersuchungsergebnisse bekannt zu geben.

Ich darf zur Charakterisierung der Verhältnisse folgendes vorausschicken.

Den Ausgangspunkt für unsere Untersuchungen bildete ein Hundekopf, den Herr L. Pick im Juni 1910 in halb mazeriertem Zustande erhielt. Der Kopf stammte von einem männlichen, 1899 geborenen, also im Alter von 11 Jahren verstorbenen, rasseechten schottischen Schäferhunde, der bald nach

<sup>1)</sup> L. Pick, Berl. klin. Wochenschr., 1911, Nr. 18.