

- Fig. 4. Körnerschicht eines wie oben behandelten Stückes Kleinhirnrinde. Die mit *k* angegebenen runden leeren Räume entsprechen den Kernen der „Granula“. Im Protoplasma, welches dieselben umgibt, sind sudangefärbte Körnchen enthalten.
- Fig. 5. Ein „Granulum“ eines wie oben behandelten Stückes Kleinhirnrinde. In dem etwas gequollenen Protoplasma finden sich einige sudangefärbte Körnchen.
- Fig. 6. Purkinjesche Zelle eines vor der Verdauung 3 Stunden lang in Formol vorfixierten Stückes Kleinhirnrinde.

### Literatur.

1. Crzebinski, Beitrag zur Morphologie der Nervenzellen bei der Autolyse des Rückenmarks. *Folia neurobiologica* Bd. 6. — 2. Marinesco, Sur les modifications colloïdales des cellules des ganglions spinaux en autolyse. *C. R. Soc. biol.* Bd. 72. — 3. Buscaino, Grassi sterine e lipoidi nel sistema nervoso centrale ecc. *Riv. di patol. nerv. e mentale* 1913. — 4. Ziveri, Sul comportamento delle sostanze lipose del sistema nervoso centrale dopo l'autolisi. *Arch. f. Zellforschung* 1914. — 5. Fontanesi, Über die Autolyse des Nervengewebes. *Biochem. Zeitschr.* Bd. 63. — 6. Laiguel, Lavastine et Jonnesco, Degenerescence lipoïde de la cellule de Purkinje. *C. R. Soc. biol.* Bd. 72. — 7. Ciaccio, Contributo alla distribuzione ed alla fisiopatologia dei lipoidi cellulari. *Arch. f. Zellforschung* Bd. 5. — 8. Derselbe, Les lipoides intercellulaires. *Biol. med.* 1912. — 9. Luna, I lipoidi delle cellule nervose. *Folia neurobiol.* Bd. 6. — 10. Laiguel, Lavastine et Jonnesco, Nouvelles recherches sur les lipoides des cellules de Purkinje du cervelet. *C. R. Soc. biol.* Bd. 72. — 11. Nageotte, Mitochondries du tissu nerveux. *C. R. Soc. biol.* Bd. 67. — 12. Cowdry, Mitochondria and other cytoplasmic constituents of the spinal ganglion celles of the pigeon. *Anat. Record* 1912. — 13. Derselbe, The relation of mitochondria and other cytoplasmic constituents in spinal ganglion cells of the pigeon. *Intern. Monatschr. f. Anat. u. Physiol.* 1912. — 14. Luna, I condriosomi nelle cellule nervose adulte. *Folia neurobiol.* Bd. 7. — 15. Derselbe, Lo sviluppo dei plastosomi negli anfibi. *Arch. f. Zellforsch.* Bd. 11. — 16. Busacca, L'apparato mitocondriale nelle cellule nervose adulte. *Arch. f. Zellforsch.* Bd. 11. — 17. Schirokogoroff, Die Mitochondrien in den erwachsenen Nervenzellen des Zentralnervensystems. *Anat. Anz.* 1913. — 18. Sjövall, Über Spinalganglienzellen und Markscheiden. *Anat. Hefte* Bd. 30. — 19. Kopsch, Die Darstellung des Binnennetzes in spinalen Ganglienzellen und andern Körperzellen mittels Osmiumsäure. *Sitzungsber. d. Kgl. preuß. Akad. d. Wiss. zu Berlin*, 1902. — 20. Neubauer, Über die chemische und biologische Bedeutung der Osmiumschwärzung. *Verh. d. Ges. d. Naturf.* Karlsbad 1902. 21. Laiguel, Lavastine et Jonnesco, Sur la structure physique de la cellule nerveuse. *Revue neurol.* 1913. — 22. Mühlmann, Über die Lipidosomen im Nucleolus von Ganglienzellen. *Ztbl. f. allg. Path.* 1913. — 23. Biondi, Sul cosidetto „pigmento giallo“ dei centri nervosi. *Riv. ital. di neuropatol. psich. ed elettrot.* 1913. — 24. Derselbe, Sul significato dei corpuscoli delle cellule nervose e nevrogliche. *Riv. ital. di neuropatol. psich. ed elettroter.* 1913. — 25. Noll, Mikroskopischer Nachweis der Protoplasmalipide, insbesondere des Muskelgewebes. *Arch. f. Anat. u. Physiol.* 1913. — 26. Diering, Untersuchungen zur Lehre von der Fettpathrose der Niere. *Virch. Arch.* Bd. 217. — 27. Marinesco, Le pigment des cellules nerveuses est un produit d'autolyse. *C. R. Soc. biol.* Bd. 72.

### XVII.

## Über die experimentelle Atherosklerose der Herzklappen.

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität Freiburg i. B.)

Von

Dr. N. Anitschkow.

(Hierzu Taf. XIV und 1 Textfigur.)

Die pathologischen Veränderungen der Herzklappen beim Menschen, welche der Atherosklerose der Aorta und größeren Arterien analog sind, kommen be-

kanntlich in einer besonders scharf ausgesprochenen und typischen Form am Aortensegel der Mitralis und an den Semilunarklappen der Aorta vor. Am Mitralsegel erscheinen sie unter dem Bilde der sogenannten „weißen Flecke“, deren morphologische Merkmale in den Arbeiten von Beitzke<sup>14</sup>, Dewitzky<sup>16</sup>, Martius<sup>21 22</sup> und Sato<sup>30</sup> ausführlich geschildert sind. An den Semilunarklappen der Aorta sind die atherosklerotischen Veränderungen in Form von weißlichen Verdickungen der Ansatzstelle oder auch der weiteren Partien der Klappen bekannt und hauptsächlich von Dewitzky<sup>16</sup> und Mönckeberg<sup>23</sup> genauer beschrieben.

Wenn also das morphologische Bild in Rede stehender Veränderungen dank den genannten Arbeiten schon in vielen Punkten aufgeklärt ist, so gehen doch in der Frage der Histogenese und besonders der Ätiologie dieser Veränderungen die Ansichten der Autoren ziemlich scharf auseinander. Nur in einem wichtigen Punkte stimmen die neuesten Autoren vollständig miteinander überein, nämlich, daß der atherosklerotische Prozeß an den Herzklappen seiner Natur nach mit der Atherosklerose der Aorta und größeren Gefäße in allen wesentlichen Zügen identisch ist. Diese Schlußfolgerung macht leicht verständlich, daß für die Erklärung der Entstehung atherosklerotischer Veränderungen der Herzklappen dieselben Hauptmomente herangezogen wurden, welche auch in den Theorien über die Entstehung der Atherosklerose des Gefäßsystems die dominierende Rolle spielen. Es stehen sich nämlich heutzutage in dieser Frage zwei Theorien — die infektiös-toxische und die mechanische — gegenüber, die zum Teil auf morphologischen Merkmalen der uns interessierenden Klappenveränderungen (hauptsächlich auf der makro- und mikroskopischen Lokalisation derselben) basieren (mechanische Theorie), zum Teil auf statistischen Angaben (infektionstoxische Theorie), nämlich auf der Häufigkeit des Vorkommens von Klappenatherosklerose bei an Infektionskrankheiten gestorbenen Individuen (Martius<sup>22</sup>).

Diese Ansichten und überhaupt viele andere, die Pathologie der Klappenatherosklerose betreffende Fragen, die bis jetzt ausschließlich am menschlichen Material bearbeitet wurden, ist es jetzt möglich, auch im Lichte der Experimentalforschung nachzuprüfen. Wenn nämlich die Annahme richtig ist, daß den beiden obengenannten Prozessen — Atherosklerose der Herzklappen und Atherosklerose der Arterien — dieselben ätiologischen Momente zugrunde liegen, so sollen wenigstens einige der experimentellen Methoden, die zur Erzeugung der Atherosklerose der Arterien vorgeschlagen worden sind, auch die Entstehung atherosklerotischer Herzklappenveränderungen hervorrufen. Das konnte aber nur für die Methoden gelten, die bei Tieren eine in allen wesentlichen Punkten der menschlichen Atherosklerose ähnliche Gefäßerkrankung hervorrufen.

Von diesen Methoden kommt in erster Linie die in Betracht, welche in den letzten Jahren ausgearbeitet wurde und in Fütterung von Kaninchen mit bestimmten cholesterinreichen Nahrungsmitteln oder mit reinem Cholesterin besteht, dessen Anwesenheit in erhöhter Quantität im Kaninchenorganismus die Entwicklung von typischen atherosklerotischen Veränderungen der Aorta auch ohne

Mitwirkung anderer schädlicher Momente verursacht (Anitschkow und Chalatow<sup>1</sup>, Wacker und Huck<sup>24</sup>, Aschoff<sup>13</sup> u. a.).

Es sind nun tatsächlich in der Literatur, allerdings ganz kurze, Angaben zu finden, die diese Vermutung bestätigen und darauf hinweisen, daß bei Anwendung genannter Methoden pathologische Veränderungen nicht nur in der Aorta, sondern auch an Herzklappen hervorgerufen werden.

So erwähnt Saltykow<sup>26</sup> in seiner ersten Arbeit „Über Atherosklerose bei Kaninchen nach wiederholten Staphylokokkeninjektionen“, daß er in zwei Versuchen „typische, gelbliche, fleckige Verdickungen“ der Mitrals und in einem Fall der Aortenklappen gesehen hat, „genau wie sie beim Menschen angetroffen werden“ (a. a. O. S. 159). Eine noch kürzere Erwähnung über diese Veränderungen macht weiter Saltykow in einem Vortrag über dasselbe Thema, der von ihm auf der 12. Tagung der Deutschen Pathologischen Gesellschaft gehalten wurde<sup>27</sup>). In einem andern Vortrag über durch Alkohol hervorgerufene Organveränderungen<sup>28</sup> beschreibt derselbe Autor die von ihm in einem Fall am Herzen aufgenommenen Befunde folgendermaßen: „Das Herz war vergrößert. Die Mitrals und die Aortenklappen zeigten deutliche fleckweise, am Ansatz mehr diffuse, weißliche und blaßgelbliche Verdickungen“ (a. a. O. S. 230).

Schließlich in seiner letzten ausführlichen Arbeit über experimentelle Atherosklerose (1913) kommt Saltykow<sup>29</sup> wieder dazu, über Herzklappenveränderungen bei seinen Versuchstieren zu sprechen und erwähnt, daß er in 15 Versuchen „verschiedene hochgradige weiße und gelbliche fleckige Verdickungen“ an Herzklappen gesehen hat, und zwar 10 mal an den Aortenklappen und 15 mal an der Mitrals. Diese Veränderungen kommen nach Saltykow „hauptsächlich in Fällen mit hochgradiger Atherosklerose der Aorta vor, doch war die Mitrals dreimal in Fällen erkrankt, wo man sonst keine Atherosklerose nachweisen konnte. In zwei weiteren Fällen waren die Mitrals bzw. die beiderlei Klappen verändert, während die Aorta nur geringe Erkrankung aufwies“ (a. a. O. S. 440—441).

Eine mikroskopische Beschreibung der von ihm gesehenen Veränderungen der Herzklappen bei Kaninchen ebenso wie eine Erklärung ihrer Entstehung und Natur gibt Saltykow nicht, so daß die Frage bis jetzt noch nicht entschieden ist, was das für Veränderungen sind, wie sie entstehen und inwiefern sie der Klappen-atherosklerose beim Menschen entsprechen. Außerdem hat Saltykow in der Mehrzahl seiner Versuche neben der Fütterung von Versuchstieren mit cholesterinreicher Nahrung noch andere schädliche Momente, wie z. B. intravenöse Staphylokokkeninjektionen, angewandt, so daß die von ihm gesehenen Herzklappenveränderungen, wenigstens bei der Mehrzahl seiner Versuchskaninchen, unter komplizierten und schwer analysierbaren Bedingungen entstanden sein sollen. Wie ich aber schon in einer früheren Arbeit erwähnt habe<sup>4)</sup>, gelingt es, Herzklappenveränderungen bei Kaninchen, die längere Zeit mit reinem, in Öl gelöstem Cholesterin allein gefüttert wurden, zu konstatieren bzw. ihre Entstehungsweise und Morphologie zu studieren.

Deshalb scheint es mir berechtigt zu sein, diese bei meinen neueren im Freiburger Pathologischen Institut ausgeführten Versuchen aufgefundenen Herzklappenveränderungen, die, wie unten erörtert werden soll, eine weitgehende Analogie mit der Atherosklerose der Herzklappen beim Menschen aufweisen, in dieser Arbeit genauer zu beschreiben.

Vor allem sind aber noch einige Bemerkungen über die Besonderheiten der

normalen Struktur der Herzklappen von Kaninchen unentbehrlich, die eine wichtige Bedeutung für den Entstehungsmechanismus der uns interessierenden Veränderungen haben.

Das Aortensegel der Mitrals bestehen beim Kaninchen aus denselben Schichten, die beim Menschen von Martius<sup>21</sup>, Sato<sup>20</sup> u. a. beschrieben sind, nämlich aus einer peripherischen fibrös-elastischen Schicht und aus einer fibrösen Mittelplatte. In der ersten, fibrös-elastischen, Schicht (elastische Schicht nach Beitzke<sup>14</sup>), welche nach Martius<sup>21</sup> der Intima der Arterien entspricht, kann man unter der Endothelschicht noch zwei Schichten unterscheiden: die äußere elastische Schicht und die innere elastisch-fibröse Schicht (im engeren Sinne). Die von den Autoren am Aortensegel von Menschen differenzierte subendothiale Bindegewebsschicht, welche nach Sato<sup>20</sup> besonders stark bei älteren Individuen entwickelt ist, ist beim Kaninchen so gut wie nicht ausgesprochen. Unter dem Endothel liegt beim Kaninchen unmittelbar die elastische Schicht, welche sehr schmal ist und aus wenigen sehr dicht aneinander gelagerten, ziemlich starken längs-verlaufenden elastischen Fasern besteht. An der Ventrikulärseite der Klappe liegen die Fasern dieser Schicht besonders dicht aneinander, dagegen an der Aurikulärseite ist ihr Geflecht etwas lockerer, weshalb hier auch die ganze elastische Schicht etwas breiter ist. Die elastische Schicht geht allmählich nach innen in die aus elastischen und kollagenen Fasern bestehende elastisch-fibröse Schicht (im engeren Sinne) über, welche an der Aurikulärseite der Klappe breiter und lockerer ist als an der Ventrikulärseite.

Diese Schicht, welche die lockerste von allen Schichten des Mitralsegels ist, ist gleichfalls auch die reichste an Bindegewebzellen. Die letzteren sind besonders an der Aurikulärseite in großer Menge vorhanden. Es ist am Material von menschlichen Herzklappen schon versucht worden, verschiedene Typen von Zellen im Bindegewebe der Herzklappen aufzusortieren. So hat z. B. Veraguth<sup>24</sup> zwei Arten von Bindegewebzellen in der Mitralklappe unterschieden und außerdem angenommen, daß dort wahrscheinlich auch Wanderzellen vorkommen.

Wie von Hofmann<sup>17</sup> gezeigt wurde, gelingt es bei Anwendung der intravitalen Färbungsmethoden, z. B. mit Karmin, zwei Zellarten im Bindegewebe der Mitralklappe ganz deutlich zu differenzieren. Die einen Zellen erscheinen dabei gefüllt mit roten Karmingeranula, die andern verhalten sich gegen das Karmin vollständig negativ. Auf Grund dieser Beobachtung kann man annehmen, daß mindestens zwei verschiedene Arten von Zellen im Bindegewebe der Klappen existieren: die ersten kann man auf Grund ihres positiven Verhaltens zu den vitalen Farbstoffen nach dem Beispiel von Kyono<sup>20</sup> und Tschaschin<sup>22</sup> als Bindegewebsmakrophagen (Histiozyten, Klasmatozyten usw.) betrachten, die zweiten, die sich intravital nicht färben, zu den Fibroblasten rechnen. Es ist nicht auszuschließen, daß zwischen diesen sich intravital nicht färbenden Zellen auch einzelne glatte Muskelfasern vorkommen, die in der Mitrals des Menschen von verschiedenen Autoren beschrieben sind. Für unsere weiteren Ausführungen sei aber der Befund von Hofmann hervorgehoben, daß auch im normalen Klappengewebe Makrophagen stets und sogar in reicherlicher Menge, besonders in der elastisch-fibrösen Schicht, vorhanden sind.

Nach innen ist die elastisch-fibröse Schicht ziemlich scharf von der fibrösen Mittelplatte abgegrenzt, deren grobe Bindegewebfasern eine andere (Längs-) Richtung als die Fasern der elastisch-fibrösen Schicht haben. Diese scharfe Abgrenzung der lockeren, elastisch-fibrösen Schicht von der derben, fibrösen Mittelplatte ist für das Verständnis einiger Besonderheiten atherosklerotischer Klappenveränderungen von Wichtigkeit, worauf zum Teil schon Martius<sup>21</sup> beim Studium analoger Verhältnisse am menschlichen Material hingewiesen hat.

Die Struktur der fibrösen Mittelplatte, ebenso wie einzelne Details der Struktur des Aortensegels, die nicht so wesentlich für das Verständnis der Entwicklung atherosklerotischer Prozesse zu sein scheinen, brauche ich hier nicht zu beschreiben, weil sie schon genau am Mitralsegel des menschlichen Herzens studiert worden sind. Außerdem sind die Klappen des Kaninchenherzens wegen ihrer Dünnsigkeit für solche Studien überhaupt nicht besonders geeignet.

In dem hinteren Mitalsegel und in der Trikuspidalklappe kann man dieselben Schichten wie in dem Aortensegel der Mitrals unterscheiden, obwohl sie wegen der Zartheit dieser Klappen beim Kaninchen nicht scharf ausgesprochen sind. Ohne in eine Beschreibung der Struktur dieser Klappen einzugehen (wegen der Einzelheiten ihrer Struktur kann ich auf die neulich erschienene Arbeit von Sato<sup>20</sup> verweisen), möchte ich nur das Vorhandensein von Zellformen auch in diesen Klappen hervorheben, die sich intravital z. B. mit Lithionkarmin färben, d. h. zu der Gruppe der Bindegewebsmakrophagen (Klasmatozyten, Histiozyten) gehören.

Die Struktur der Semilunarklappen der Aorta beim Kaninchen ist im großen und ganzen mit der Struktur dieser Klappen beim Menschen identisch, die besonders ausführlich von Mönckeberg<sup>23</sup> beschrieben wurde. Man kann nämlich da auch beim Kaninchen die drei von Mönckeberg aufgestellten Hauptschichten unterscheiden: eine dem Ventrikel zugekehrte, vorwiegend elastische Schicht, eine mittlere Schicht, die aus lockerem Bindegewebe besteht und eine dem Aortenlumen zugewandete Schicht, die sich aus groben, querverlaufenden Bindegewebsbündeln zusammensetzt. In der ersten (elastischen) Schicht ist es beim Kaninchen sehr schwer, die von Mönckeberg am menschlichen Material aufgestellten drei Zonen zu differenzieren. Die subendothiale Bindegewebsschicht ist ebenfalls nicht zu konstatieren. Die in der peripherischen (subendothelialen) Partie der in Rede stehenden (elastischen) Schicht verlaufenden elastischen Fasern sind besonders stark und dicht aneinander gelagert. Nach innen zu wird ihr Geflecht looser, sie werden sehr zart und gehen unmittelbar in die darunterliegende lockere bindegewebige Schicht über. Diese beiden Schichten — die elastische und die bindegewebige — sind relativ zellreich und enthalten viele sich intravital färbende Zellen, die zu den Makrophagen (Klasmatozyten usw.) gehören. Die dritte dem Aortenlumen zugewandete grobfaserige Schicht, welche die breiteste Schicht der Semilunarklappen vorstellt, enthält elastische Fasern nur in der oberflächlichen, subendothelialen Partie und besteht ausschließlich aus dicken, querverlaufenden Bindegewebsfasern mit spärlichen bindegewebigen Zellen. Die erwähnte oberflächliche Partie dieser Schicht, welche dünne elastische Fasern enthält, kann man auch als eine besondere schmale, subendothiale Schicht betrachten. Wegen der weiteren Einzelheiten der Struktur der Semilunarklappen sei auf die Arbeit von Mönckeberg<sup>23</sup> hingewiesen. Die Struktur der Semilunarklappen der Pulmonararterie unterscheidet sich wesentlich nicht von der Struktur der Aortenklappen und bedarf keiner weiteren Beschreibung.

Das von mir untersuchte experimentelle Material von pathologischen Veränderungen der Herzklappen stammte von Kaninchen, die verschieden lange Zeitlang mit reinem, in Sonnenblumenöl oder Olivenöl gelöstem Cholesterin (von Merck bezogen) durch eine Magensonde gefüttert wurden<sup>1)</sup>. In einigen Versuchen wurden die Kaninchen nicht mit reinem Cholesterin, sondern mit einer cholesterinreichen Nahrung gefüttert, nämlich mit Eidotter, der in Milch zerrieben wurde.

Die Fütterung geschah jeden Tag (mit einigen Ausnahmen), wobei die tägliche Cholesterindosis 0,4 bis 0,5 g betrug. Außer Cholesterin bzw. Eigelb bekamen die Versuchskaninchen ihre gewöhnliche pflanzliche (Heu, Hafer) Nahrung in beliebiger Quantität. Die Herzen wurden samt den Aorten in 10%igem Formalin konserviert. Von jedem Herzen wurden die beiden Segel der Mitrals, ein Segel der Trikuspidalklappe und die Semilunarklappen der Aorta und der Pulmonararterie untersucht, wozu von diesen Klappen Gefrierschnitte (zum Teil nach Gelatineeinbettung) angefertigt und mit van Gieson-Hämatoxylin-Sudan III und Fuchselin nach Weigert-Hart gefärbt wurden. Für die Differenzierung der Lipoide wurden außerdem noch andere spezielle

<sup>1)</sup> Diese Versuche haben mir schon das Material geliefert zur Untersuchung der atherosklerotischen Aortenveränderungen und der Bildung von Xanthomzellenanhäufungen im subkutanen Bindegewebe (s. Zieglers Beitr. Bd. 59, 1914 und Arch. f. Dermatol. u. Syphilis Bd. 120, 1914).

Färbungsmethoden angewandt, worauf unten noch hingewiesen wird. In jedem Falle wurden die Gefrierschnitte von Herzklappen auch in polarisiertem Licht untersucht.

Die Versuchsanordnung und die wichtigsten in jedem Versuch aufgefundenen Veränderungen der Herzklappen sind aus den folgenden Protokollen ersichtlich:

**Versuch 1.** Graues männliches Kaninchen. Körpergewicht zu Beginn des Experiments 1020 g, am Ende 3190 g. Das Tier bekam im Laufe von 29 Tagen 11,8 g Cholesterin. Makroskopisch sind keine Veränderungen an den Herzklappen zu konstatieren. Mikroskopisch findet man am Aortensegel der Mitralis eine Ablagerung von Fettsubstanzen in Form reichlicher feiner Körnchen und Tropfen in den Bindegewebszellen der elastisch-fibrösen Schicht. An der Ansatzstelle der Klappe ist außerdem die zwischen den Bindegewebs- und elastischen Fasern liegende Grundsubstanz stellenweise mit Sudan gelblichrot gefärbt. Das hintere Mitralsegel, die Trikuspidalklappe und die Semilunarklappen der Pulmonalarterie ohne Veränderungen. Die Bindegewebszellen dieser Klappen enthalten zum Teil auch feine Fettröpfchen. An den Semilunarklappen der Aorta findet man an der Ansatzstelle der Klappen in den oberflächlichen Partien der fibrösen Schicht eine Ablagerung von vorwiegend anisotropen Fetten unter dem Epithel und in der Grundsubstanz zwischen den Bindegewebsfasern. Die Bindegewebszellen der Klappe enthalten zahlreiche Fettkörnchen.

In der Aorta (im Arkus) gelang es nur mikroskopisch, Anfangsstadien der Atherosklerose zu konstatieren in Form einer Fettablagerung in der Zwischensubstanz der oberflächlichen Schichten der Aortenwand.

**Versuch 2.** Gelbes männliches Kaninchen. Körpergewicht 1380 g, am Ende des Versuches 2250 g. Das Tier bekam innerhalb 30 Tagen 11,6 g Cholesterin. Die Herzklappen und die Aorta sind makro- und mikroskopisch nicht verändert. Nur in den Bindegewebszellen der Klappen findet man eine Anhäufung feiner Fettröpfchen.

**Versuch 3.** Granes Männchen. Gewicht 2250 g, am Ende des Versuches 2700 g. Bekam innerhalb 48 Tage 18,4 g Cholesterin per os eingeführt. Makroskopisch sind die Herzklappen nicht verändert. Mikroskopisch findet man Fettablagerung in Form feiner Körnchen und Tropfen in den Bindegewebszellen der Klappen. Außerdem ist eine kleine, zirkumskripte Verdickung an der Ansatzstelle der Semilunarklappen der Aorta zu sehen, bestehend aus einer Ansammlung von meistens anisotropen Fettsubstanzen in den oberflächlichsten Partien der fibrösen Schicht der Klappen. Die Fettsubstanzen liegen zum Teil frei und diffus zwischen den Bindegewebsfasern, zum Teil sind sie in Form feiner Tropfen im Protoplasma großer „Pseudoxanthomzellen“ eingeschlossen.

In der Aorta (im Arkus) sind nur mikroskopische Anfangsstadien der Atherosklerose zu konstatieren (Fettinfiltration der Zwischensubstanz in den oberflächlichen Schichten der Wand).

**Versuch 4.** Graues Männchen. Körpergewicht zu Beginn des Versuches 850 g, am Ende 1100 g. Das Tier bekam innerhalb 78 Tagen 31,5 g Cholesterin. Am Aortensegel der Mitralis sieht man auch makroskopisch eine Trübung der Ansatzstelle der Klappe. An den Semilunarklappen ist der Ansatzrand deutlich verdickt, weißlich. Andere Klappen makroskopisch ohne Veränderungen. Mikroskopisch findet man in der Ansatzpartie des Aortensegels entsprechend seiner Ventrikulärseite eine bedeutende Ablagerung von vorwiegend anisotropen Fettsubstanzen zwischen den Fasern der fibrös-elastischen Schicht der Klappe in Form einer diffusen Infiltration der Zwischensubstanz der Klappe. Besonders reichlich sind die Fettsubstanzen an der Grenze der fibrös-elastischen Schicht und der fibrösen Mittelplatte abgelagert. Die oberflächlichen Partien der fibrös-elastischen Schicht enthalten keine Fettablagerung in der Zwischensubstanz, dagegen findet man hier eine Anhäufung von Zellen, die mit zahlreichen Fettropfen angefüllt sind. In den übrigen Partien des Aortensegels sind die Fettsubstanzen nur in den Bindegewebszellen, hauptsächlich in den tieferen Zonen der elastisch-fibrösen Schicht zu sehen. Diese Zellen bilden aber keine Anhäufungen und sind nicht zahlreicher als die Bindegewebszellen in einer normalen Klappe. Die Anhäufung von fetthaltigen Zellen findet, wie beschrieben, nur an den Stellen statt, wo es in den

tieferen Schichten zu einer Fettinfiltration der Zwischensubstanz der Klappe kommt. Am hinteren Mitralsegel, an der Trikuspidalklappe und an den Semilunarklappen der Pulmonalarterie findet man nur eine Fettinfiltration der Bindegewebszellen.

An den Semilunarklappen der Aorta sieht man eine reichliche Ablagerung von Fettsubstanzen an der Ansatzstelle der Klappen. Die Ablagerung lokalisiert sich in den oberflächlichen Partien der fibrösen Schicht unter dem Endothel und in der Zwischensubstanz zwischen den Bindegewebsfasern. Infolge der Ablagerung von Fettsubstanzen ist die Ansatzstelle der Klappen stark verdickt. Der Bau der verdickten Partien ist derselbe wie im Versuch 3. Die Fettsubstanzen bilden zum Teil diffuse Ablagerungen in der Grundsubstanz, hauptsächlich in den tieferen Partien der verdickten Bezirke, zum Teil, besonders in den oberflächlichen Partien, sind sie im Innern von großen Zellen in Form von Tropfen abgelagert. In andern Teilen der Semilunarklappen der Aorta findet man nur eine intrazelluläre Fettablagerung in Form von feinen Tropfen. Besonders zahlreich sind die mit Fett gefüllten Zellen an der zum Ventrikel zugewendeten Seite der Klappen, nämlich in den elastischen und bindegewebigen Schichten derselben, die auch normalerweise viel Bindegewebszellen enthalten. In der Aorta (im Arkus und an den Abgangsstellen der Interkostalarterien) sind auch makroskopisch sichtbare atherosklerotische Veränderungen zu konstatieren, in Form weißlicher kleiner Herde.

**Versuch 5.** Weiß-schwarzes Männchen. Gewicht 840 g am Anfang und 1590 g am Ende des Versuches. Versuchsdauer 87 Tage. Gesamtmenge des eingeführten Cholesterins 34,7 g. Makroskopischer Befund: weiße Verdickungen an den Ansatzstellen der Semilunarklappen der Aorta und des Aortensegels der Mitralklappe. Mikroskopisch sieht man an der Ventrikelseite der Ansatzzone des Aortensegels eine Ablagerung von Fettsubstanzen in Form von einer diffusen Masse in den tieferen Partien der elastisch-fibrösen Schicht. Diese Ablagerung lokalisiert sich zwischen den Fasern der Klappe (in der Grundsubstanz). Die abgelagerten Fettsubstanzen sind zum größten Teil doppeltbrechend. Die oberflächlichen Teile der elastisch-fibrösen Schicht enthalten an den Stellen der genannten Ablagerungen zahlreiche Zellelemente, die mit Fettropfen gefüllt sind. In den übrigen Teilen des Aortensegels findet man nur eine feintropige Fettablagerung in den Zellen der elastisch-fibrösen Schicht.

Die verdickten Partien der Ansatzstellen von Semilunarklappen der Aorta zeigen eine reichliche Ablagerung von Fettsubstanzen in den oberflächlichsten Partien der fibrösen Schicht, und zwar unter dem Endothel und zwischen den Bindegewebsfasern. Daselbst findet man auch große fetthaltige Zellen vom Typus der „Pseudoxanthomzellen“. Andere Herzklappen sind unverändert, abgesehen von einer Ablagerung feiner kleiner Fettropfen in vielen Bindegewebszellen.

**Aorta makroskopisch ohne Veränderungen.** Mikroskopisch sind an vielen Stellen im Arkus Initialstadien der Atherosklerose zu sehen in Form von Ablagerungen von Fettsubstanzen in den oberflächlichen Schichten der Aortenwand.

**Versuch 6.** Schwarzes Weibchen. Körpergewicht 1150 bis 1990 g. Bekam innerhalb von 90 Tagen 33,9 g Cholesterin. Makroskopisch sind Veränderungen nur an den Semilunarklappen der Aorta in Form weißlicher Verdickungen des Ansatzrandes zu sehen. Mikroskopisch findet man in der Ansatzzone des Aortensegels stellenweise kleinere Anhäufungen von Fettsubstanzen in der Zwischensubstanz von tieferen Partien der elastisch-fibrösen Schicht. Ebenso wie beginnende Infiltrationsprozesse der Zwischensubstanz sind auch am freien Rande des Aortensegels an der Ansatzstelle der Chordae zu finden. Sehr viele Bindegewebszellen der elastisch-fibrösen Schicht sind mit kleinen Fettröpfchen gefüllt. Besonders zahlreich sind diese Zellen an der Vorhofseite der Klappe, wo es auch normalerweise viel Bindegewebszellen gibt. Auch in den andern Klappen (Trikuspidalklappe, hinteres Mitralsegel, Pulmonalklappen) sind viele Bindegewebszellen mit feinen Fettropfen gefüllt. An der Ansatzstelle der Semilunarklappen der Aorta findet man eine Anhäufung von Fettsubstanzen in Form eines größeren Herdes, der auch auf die Anfangspartien der Klappen selbst übergreift. Die Fettsubstanzen sind zum Teil in Form von diffusen Massen zwischen den Bindegewebsfasern und unter dem Endothel, zum Teil in Form

kleiner Tropfen im Innern von Zellen abgelagert. Viele Bindegewebsszellen der Semilunarklappen sind ebenfalls mit Fettropfen gefüllt, besonders an der Ventrikulärseite der Klappen, wo die Bindegewebsszellen auch normalerweise relativ zahlreich sind.

In der Aorta sind auch makroskopisch atherosklerotische Veränderungen zu sehen in Form von konfluierenden weißen Herden, die sich im Arkus und an den Abgangsstellen der Interkostalarterien lokalisieren.

Versuch 7. Weißes Männchen. Körpergewicht zu Beginn des Versuches 2140 g und 2360 g am Ende. Versuchsdauer 109 Tage. Gesamtmenge des eingeführten Cholesterins 39,2 g. Die letzten 7 Tage vor dem Tode bekam das Tier täglich 0,4 bis 0,6 ccm Lithionkarminalösung intravenös eingespritzt. Makroskopisch sieht man eine weiße Trübung bzw. Verdickung der Ansatzzone der Semilunarklappen der Aorta und des Mitalsegels. Mikroskopisch konstatiert man eine reichliche Ablagerung von Fettsubstanzen (vorwiegend von anisotropen Fetten) an der Ventrikulärseite der Ansatzzone (Zone I von Sato) des Mitalsegels. Die Fettablagerung findet vorwiegend in den tieferen Partien der elastisch-fibrösen Schicht an der Grenze der fibrösen Mittelplatte statt und bildet da eine diffuse, sich zwischen den Fasern verbreitende Fettmasse. Oberhalb dieser Ablagerung in den oberflächlichen Partien der elastisch-fibrösen Schicht ist eine Ansammlung von Zellformen zu sehen, deren Protoplasma zahlreiche Fettropfen enthält. Eben solche Herde von Fettinfiltrationen findet man auch am freien Rande der Klappe, an den Ansatzstellen der Chordae. In vielen Bindegewebsszellen der Klappe sind zahlreiche Fettröpfchen enthalten. Da in diesem Versuch eine intravitale Karminfärbung vorgenommen wurde, so ist es deutlich zu sehen, daß die Fettröpfchen sich in denselben Zellen lokalisieren, wo sich auch die Karmingeranula finden, d. h. in den Bindegewebsmakrophagen (Klastozyten, Histozyten). Auch an den übrigen Herzklappen ist überall derselbe Prozeß einer Fettinfiltration der Makrophagen sehr schön zu sehen. Außerdem findet man an der Ansatzstelle von Semilunarklappen der Aorta eine bedeutende, durch Fettablagerung verursachte Verdickung von oberflächlichen Partien der fibrösen Schicht, die sich auch auf die benachbarten Partien der Aortenseite der Klappen verbreitet. Die Fettablagerung bildet einen breiten Saum, der die oberflächliche Partie der fibrösen Schicht einnimmt und in die Tiefe zwischen den Bindegewebsfasern verdrängt. Daselbst findet man auch große Zellen, die mit Fettropfen gefüllt sind.

In der Aorta findet man schon makroskopisch ziemlich stark ausgesprochene atherosklerotische Veränderungen in Form von miteinander konfluierenden Flecken und Streifen im Arkus und von kleineren Plaques an den Abgangsstellen der Interkostalarterien.

Versuch 8. Graues Weibchen. Körpergewicht zu Beginn des Versuches 2370 g, am Ende 3020 g. Das Kaninchen wurde 114 Tage lang mit Cholesterin gefüttert. Im ganzen wurden während dieser Zeit 42,4 g Cholesterin eingeführt. Makroskopisch ist nur an den Semilunarklappen der Aorta eine weiße Verdickung des Ansatzrandes wahrnehmbar. Mikroskopisch sieht man am Aortensegel (an dessen Ventrikulärseite) eine beginnende Infiltration der Grundsubstanz zwischen den Fasern mit Fettmassen, die sich hauptsächlich in den tieferen Partien der elastisch-fibrösen Schicht, entsprechend der Ansatzgegend der Klappe, lokalisieren. Außerdem sind, wie am Aortensegel, so auch an allen andern Herzklappen die Bindegewebsmakrophagen mit zahlreichen Fettröpfchen gefüllt. Am Ansatzrande der Aortensemilunarklappen findet sich eine mächtige Ansammlung von Fettsubstanzen (hauptsächlich von anisotropen Fetten) in den oberflächlichen Partien der fibrösen Schicht, mit Fettinfiltration der Grundsubstanz zwischen den Fasern und Anhäufung von fetthaltigen „Pseudoxanthomzellen“.

In der Aorta sind auch makroskopisch die Anfangsstadien der Atherosklerose wahrnehmbar in Form kleiner, weißlicher Verdickungen der oberflächlichen Wandschicht, die sich im Arkus lokalisieren.

Versuch 9. Graues Männchen. Körpergewicht 1120 g und 2420 g. Bekam in 149 Tagen 58,2 g Cholesterin durch die Sonde. Makroskopisch findet man eine starke Verdickung des Ansatzrandes und der Aortensemilunarklappen und eine diffuse Trübung der Ansatzpartie des

Aortensegels. Mikroskopisch ist eine stark ausgesprochene feintropfige Verfettung der Bindegewebzellen zu sehen, die sich in den Klappenabschnitten lokalisiert, welche auch normalerweise besonders zellenreich sind, d. h. in der elastisch-fibrösen Schicht der Mitrals und Trikuspidalis (besonders an der Kammerseite dieser Klappen) und in den elastischen und bindegewebigen Schichten der Aortasemilunarklappen. Außerdem treten in der Ansatzpartie des Aortensegels (an der Ventrikulärseite) Initialerscheinungen einer Fettinfiltration der Grundsubstanz, die ganz ähnlich den im vorigen Versuch beschriebenen Infiltrationsveränderungen sind. An der Ansatzstelle der Aortasemilunarklappen sieht man eine starke Verdickung der oberflächlichen Schicht, die sich auf die Klappen selbst verbreitet und das proximale Drittel derselben einnimmt. Diese Verdickung ist durch eine Ablagerung von Fettsubstanzen in der oberflächlichen Partie der fibrösen Schicht und zwischen derselben und der Endothelschicht verursacht. Nach der Tiefe zu verbreitet sich die Fettinfiltration auf die Zwischensubstanz der fibrösen Schicht. In der oberflächlichen Schicht der verdickten Partien finden sich große, mit Fett gefüllte Zellen vom Typus der „Pseudoxanthomzellen“.

In der Aorta sind stark ausgesprochene, auch mit bloßem Auge sichtbare atherosklerotische Veränderungen wahrnehmbar, und zwar in Form miteinander konfluierender weißlicher Verdickungen der oberflächlichen Schichten im Arkus und in Form einzelner Plaques an den Abgangsstellen der Interkostalarterien.

**Versuch 10.** Graues Männchen. Körpergewicht zu Beginn des Versuches 1200 g, am Ende 1720 g. Das Tier wurde 152 Tage lang mit Cholesterin gefüttert, wobei im ganzen 59,2 g Cholesterin eingeführt wurden. Makroskopisch findet man eine weiße Verdickung des Ansatzrandes der Aortasemilunarklappen und der Ansatzpartie des Aortensegels. Außerdem ist auch der freie Rand des Mitalsegels an den Ansatzstellen der Chordae tendineae verdickt und weißlich verfärbt. Mikroskopisch ist außer einer kleintropfigen Fettinfiltration der Bindegewebzellen sämtlicher Herzklappen noch eine diffuse Fettablagerung in den tieferen Partien der elastisch-fibrösen Schicht an der Ventrikelseite des Aortensegels zu sehen. An den veränderten Abschnitten sind deutlich zwei Partien zu unterscheiden: eine tiefere, die an der Grenze zwischen der elastisch-fibrösen Schicht und der fibrösen Mittelplatte liegt, und eine oberflächliche. In der tiefen Partie (tiefe Partie der elastisch-fibrösen Schicht oder elastisch-fibröse Schicht im engeren Sinne) verbreitet sich die Infiltration mit Fettsubstanzen (vorwiegend mit anisotropem Fett) in Form diffuser oder feinkörniger Massen, die sich zwischen den Fasern (in der Grundsubstanz) ablagern. In der oberflächlichen Partie findet eine Anhäufung von Zellenelementen statt, welche runde, mehr oder weniger dunkle, kleinere Kerne und ein ziemlich stark entwickeltes, mit feinen (meistens anisotropen) Fettropfen gefülltes Protoplasma haben. Man findet diese Zellformen von sehr verschiedener Größe, aber gewöhnlich erreichen sie in der Mitrals nicht so große Dimensionen wie analoge, mit Fett gefüllte „Pseudoxanthomzellen“ der Aortenintima oder der Infiltrationsherde der Aortasemilunarklappen. Die an der Ansatzstelle der Chordae des Aortensegels schon makroskopisch konstatierten Verdickungen haben dieselbe Struktur wie die soeben beschriebenen, mit Fett infiltrierten Bezirke der Ansatzpartie dieser Klappe.

An der Ansatzstelle der Aortasemilunarklappen zeigen die Veränderungen genau dieselben Eigenschaften wie im vorigen Versuch (Fettinfiltration der oberflächlichen Partien der fibrösen Schicht, Ansammlung von Pseudoxanthomzellen usw.).

In der Aorta sind in diesem Falle stark ausgesprochene atherosklerotische Veränderungen auch schon makroskopisch zu sehen (miteinander konfluierende Plaques im Arkus und an den Abgangsstellen der Seitenäste).

**Versuch 11<sup>1)</sup>.** Graues Männchen. Körpergewicht zu Beginn des Versuchs 2240 g, am

<sup>1)</sup> Dieser Versuch gehört zu der Gruppe von Experimenten, die von mir und Chalatow vor ca. 2 Jahren ausgeführt wurden (s. Ztbl. f. allgem. Path. 1913 Nr. 1). Die Veränderungen der Herzklappen beim betreffenden Tier wurden aber von mir erst später im Freiburger Institut untersucht.

Ende desselben 2150 g. Versuchsdauer 139 Tage. Gesamtmenge des eingeführten Cholesterins 82,7 g. Makroskopisch wurde eine scharf ausgesprochene weiße Verdickung der Ansatzpartie des Aortensegels und dessen freien Randes an den Ansatzstellen der Chordae tendineae gefunden. Diese Verdickungen sind an der Ventrikularseite der Klappe lokalisiert. An der aufgespannten Klappe haben sie das Aussehen von typischen „weißen Flecken“, wie sie am Aortensegel beim Menschen vorkommen. Das hintere Mitralsegel ist entsprechend seiner Ansatzstelle verdickt. Die Semilunarklappen der Aorta zeigen ebenfalls eine starke Verdickung ihres Ansatzrandes und ihres proximalen Abschnittes. Die Trikuspidalklappe und die Semilunarklappen der Pulmonalarterie ohne Veränderungen. Mikroskopisch sind, außer einer feintropfigen Verfettung des Bindegewebsmakrophagen sämtlicher Herzklappen, noch folgende Veränderungen zu sehen: Ablagerung großer Fettmassen überall in den tieferen Partien der elastisch-fibrösen Schicht an der Ventrikularseite des Aortensegels der Mitralis. Die dort abgelagerten Fettsubstanzen sind meistens anisotrop. Sie liegen in besonders dicken Haufen an der Grenze selbst der fibrösen Mittelplatte der Klappe und bilden da eine kompakte, homogene bzw. feinkörnige Schicht. In den oberflächlichen Partien findet sich entsprechend diesen Fettablagerungen eine Ansammlung von Zellen mit zahlreichen feintropfigen Fetteinschlüssen im Protoplasma. Eben solche Veränderungen sind auch an der Ventrikularseite des hinteren Mitralsegels entsprechend seiner Ansatzstelle zu beobachten.

An der Semilunarklappe der Aorta findet man eine starke Verdickung ihrer oberflächlichen, dem Aortenlumen zugewandten Schicht, verursacht durch eine reichliche Ablagerung von Fettsubstanzen bzw. von anisotropen Fetten, die eine dichte Masse an der Stelle der subendothelialen Schicht bzw. der oberflächlichen Partien der fibrösen Schicht bilden. Dasselbst finden sich auch große Zellelemente mit Fetteinschlüssen im Protoplasma, welche besonders zahlreich in den oberflächlichen (subendothelialen) Schichten der Verfettungsserde sind. Die geschilderten Verfettungsprozesse nehmen nicht nur die ganze Ansatzstelle der Aortensemilunarklappen ein, sondern verbreiten sich ungefähr auf die Hälfte ihrer dem Aortenlumen zugewandten Seite. In der Aorta sieht man stark ausgesprochene atherosklerotische Veränderungen, die sich hauptsächlich im Arkus und an den Abgangsstellen der Seitenäste lokalisieren.

**Versuch 12.** Graues Weibchen. Körpergewicht zu Beginn des Versuchs 1520 g, am Ende desselben 2150 g. Dem Kaninchen wurde innerhalb von 79 Tagen das Gelb von 131 Hühnereiern durch eine Magensonde eingeführt. Makroskopisch ist eine starke Verdickung der Ansatzstellen des Aortensegels und der Aortensemilunarklappen wahrnehmbar. Mikroskopisch: am Aortensegel der Mitralis: Fettablagerung in den tieferen Partien der fibrös-elastischen Schicht an der Ventrikularseite der Klappe, Verfettung der Zwischensubstanz, Anhäufung von mit Fett beladenen Zellelementen. An den Semilunarklappen der Aorta: Anhäufung von größtenteils anisotropen Fettsubstanzen an der dem Aortenlumen zugewandten Seite der Klappe entsprechend der Ansatzstelle derselben.

Die Fettsubstanzen bilden eine dicke Lage in der oberflächlichen (subendothelialen) Partie der fibrösen Schicht und sind zum Teil extrazellulär, zum Teil im Innern großer „Pseudoxanthomzellen“ lokalisiert. Außer diesen Veränderungen der Aortensemilunarklappen und des Aortensegels der Mitralis findet man an sämtlichen Herzklappen eine feintropfige Verfettung von Bindegewebszellen.

In der Aorta sind auch makroskopisch gut wahrnehmbare Erscheinungen der Atherosklerose zu finden in Form von konfluierenden Verdickungen der inneren Wandschichten im Arkus und einzelnen weißen Flecken an den Abgangsstellen der Seitenäste.

**Versuch 13.** Schwarzes Weibchen. Körpergewicht 1640—2250 g. Das Tier bekam innerhalb von 96 Tagen das Gelb von 145 Hühnereiern durch die Magensonde eingeführt. Makroskopisch sind weiße Verdickungen an der Ansatzpartie und am freien Rande (an der Ansatzstelle der Chordae tendineae) des Aortensegels zu sehen, die sich an der Ventrikelseite der Klappe lokalisieren. Ebenfalls ist auch die Ansatzpartie des hinteren Mitralsegels verdickt. Die Semi-

funarklappen der Aorta zeigen eine stark ausgesprochene weißliche Verdickung des Ansatzrandes. Andere Herzklappen sind nicht verändert. Mikroskopisch findet man außer einer sich in allen Versuchen wiederholenden feintropfigen Fettinfiltration der Bindegewebeszellen (Makrophagen) sämtlicher Herzklappen noch lokale Verfettungsherde an der Mitralklappe und an den Aorten-semilunarklappen. Die Fettablagerung lokalisiert sich am Aortensegel in den tieferen Partien der fibrös-elastischen Schicht, an den Semilunarklappen der Aorta in den oberflächlichen (subendothelialen) Partien der fibrösen Schicht. Am Aortensegel ebenso wie am hinteren Mitralsegel ist die Ventrikelseite, an den Aortensemilunarklappen die dem Aortenlumen zugewendete Seite verändert. Im großen und ganzen sind diese Veränderungen mit denen in den vorigen Versuchen beschriebenen identisch. In der Aorta sind stark ausgesprochene, auch mit bloßem Auge gut sichtbare atherosklerotische Veränderungen im Arkus und an den Abgangstellen der Seitenäste zu finden.

Versuch 14. Graues Männchen. Körpergewicht zu Beginn des Versuches 2000 g. am Ende desselben 2250 g. Dauer des Versuchs 137 Tage, innerhalb welcher Zeit das Gelb von 245 Hühnereiern verfüttert wurde. Außerdem wurde das Tier in den letzten Tagen des Versuchs intravital mit Lithionkarmin gefärbt. Makroskopisch wurden an den Herzklappen folgende Befunde erhoben: stark ausgesprochene weißliche Verdickung der Ansatzpartie des Aortensegels und dessen freien Randes, Verdickung der Ansatzpartie des hinteren Mitralsegels; starke Verdickung der Ansatzstelle der Aortensemilunarklappen und von dessen ganzem proximalem Abschnitt. Diese Verdickungen lokalisieren sich an der Mitralklappe an ihrer Ventrikelseite, an den Semilunarklappen der Aorta an ihrer dem Aortenlumen zugewandeten Seite. Mikroskopisch findet man am Aortensegel der Mitralis eine reichliche Ablagerung von Fettsubstanzen bzw. von anisotropen Fetten überall in den tieferen Partien der fibrös-elastischen Schicht. Besonders dichte Fettmassen lagern sich an der Grenze der fibrösen Mittelplatte. In diesen tieferen Partien der fibrös-elastischen Schicht lokalisieren sich die Fettmassen extrazellulär und bilden eine kompakte Lage zwischen den Bindegewebefasern der genannten Klappenschicht. In ihren oberflächlichen Partien sind dagegen die Fettsubstanzen hauptsächlich intrazellulär gelagert, wobei die fetthaltigen Zellen eine reichliche Anhäufung oberhalb der tieferen, aus diffusen Fettmassen bestehenden Ablagerungen von Fettsubstanzen bilden. Dasselbe Bild weisen auch die Veränderungen am hinteren Mitralsegel auf: An den Semilunarklappen der Aorta findet man eine reichliche Fettablagerung in den oberflächlichen Partien der fibrösen Schicht und hauptsächlich zwischen derselben und der Endothelschicht. Diese Ablagerung nimmt nicht nur die Ansatzstelle der Klappen, sondern auch fast ihre ganze, dem Aortenlumen zugewendete Seite ein. In den tieferen Partien besteht diese Ablagerung aus diffusen Fettmassen, die sich extrazellulär anhäufen, in den oberflächlichen Partien werden dagegen die Fettsubstanzen in Form kleiner Tropfen im Innern von größeren Zellelementen abgelagert. Außer diesen lokalen Veränderungen der Mitralklappe und der Semilunarklappen der Aorta ist an sämtlichen Herzklappen eine feintropfige Fettinfiltration der Bindegewebeszellen (der Makrophagen) wahrzunehmen.

Die Aorta zeigt stark ausgesprochene atherosklerotische Veränderungen in Form einer diffusen Verdickung der oberflächlichen Wandpartien.

Die Reihe der vorliegenden Versuche, in welchen die Herzklappenveränderungen durch eine Einführung reicher Cholesterinmengen in den Kaninchenorganismus hervorgerufen wurden, könnte man auch durch weitere von mir ausgeführte Fütterungsversuche vervollständigen. Da aber in dem letzteren außer einer Fütterung der Kaninchen mit Cholesterin noch andere auf den Kaninchenorganismus schädlich wirkende Einflüsse angewandt wurden (z. B. Vergiftung mit Adrenalin, Einführung von Staphylokokken in das subkutane Bindegewebe usw.), so halte ich es für richtiger, von der Zitierung dieser Versuche in der vorliegenden Arbeit Abstand zu nehmen und nur diejenigen Klappenveränderungen zu berücksichtigen, welche unter einfacheren, leichter analysierbaren Bedingungen, d. h. bei Cholesterinfütterung allein, entstanden sind.

Wie sich aus den angeführten Protokollen ergibt, waren die Herzklappenveränderungen bei Kaninchen in allen von mir ausgeführten Versuchen die gleichen und unterschieden sich voneinander nur durch die Intensität ihrer Entwicklung, die im großen und ganzen der Versuchsdauer entsprach. Ihrer Natur nach waren diese Veränderungen an allen affizierten Partien der Herzklappen ebenfalls die gleichen und, wie noch unten erörtert wird, auch mit den atherosklerotischen Aortenveränderungen identisch, die an demselben Material von mit Cholesterin gefütterten Kaninchen auftraten.

Makroskopisch bestanden die in Rede stehenden Veränderungen aus weißen Verdickungen, welche entweder diffus (z. B. am Ansatzrande des Aortensegels) oder in Form einzelner Flecke bzw. Plaques auftraten. Diese Verdickungen waren mit einer auffallenden Regelmäßigkeit nur an zwei Klappen zu sehen, nämlich am Aortensegel der Mitrals und an den Semilunarklappen der Aorta. Viel seltener traten sie auch am hinteren Segel der Mitrals hervor und waren schließlich an der Trikuspidalklappe und an den Semilunarklappen der Pulmonalarterie in keinem einzigen Versuch zu finden.

In den früheren Stadien ihrer Entwicklung stellten sich die uns interessierenden Herzklappenveränderungen am Aortensegel nur in Form einer Trübung des Klappengewebes dar (hauptsächlich an der Ansatzstelle der Klappe). An den Semilunarklappen der Aorta war diese Trübung am Ansatzrande in Form eines schmalen, weißen Streifens lokalisiert. An stärker veränderten Klappen konnte man auch makroskopisch feststellen, daß die Veränderungen bzw. weißen Verdickungen immer an denselben Stellen der Klappen und an denselben Oberflächen lokalisiert waren. Am Aortensegel der Mitrals fanden sie sich nämlich immer an der Kammerseite der Klappe, und zwar vorwiegend an den Anheftungsteilen derselben und an den Eintrittstellen der Sehnenfäden. An den Semilunarklappen der Aorta nahmen die Veränderungen immer die basale Partie der Klappe, d. h. ihre Ansatzstellen, ein und waren nur an der Seite der Klappen zu finden, welche dem Aortenlumen zugewendet ist. Die linke Semilunarklappe schien in manchen Versuchen etwas stärker verändert zu sein als die andern Semilunarklappen der Aorta. Am hinteren Mitralsegel lokalisierten sich schließlich die Veränderungen ebenso wie am Aortensegel, an der Ansatzpartie der Klappe, und zwar an ihrer Ventrikelseite.

Mikroskopisch erwiesen sich die Herzklappenveränderungen in meinen Versuchen als Ausdruck von zwei verschiedenen Hauptprozessen. Sie bestanden nämlich erstens aus einer diffusen feintropfigen Fettinfiltration von Bindegewebszellen sämtlicher Herzklappen, die in allen Versuchen zu finden war, und zweitens aus lokalen Anhäufungen größerer Mengen von Fettsubstanzen, die immer an bestimmten, oben angeführten Bezirken der Klappen lokalisiert waren.

Ad 1. Die Bindegewebszellen der Herzklappen, welche in allen Versuchen und in sämtlichen Klappen mit feinen Fettropfen gefüllt waren, gehörten in erster Linie zu den Bindegewebsmakrophagen (Histozyten, Klasmatozyten), was aus

ihrer Fähigkeit, intravital eingeführte Farbstoffe zu speichern, hervorging. Die Menge dieser Zellen in den sonst nicht veränderten Partien der Herzklappen war im Vergleich mit den Klappen von normalen Kaninchen im großen und ganzen nicht vermehrt, so daß es sich in diesen Fällen um eine Fettanhäufung in kleintropfiger Form in den normalerweise präexistierenden Makrophagen des Bindegewebes der Herzklappen handelte.

Daraus wird der Befund ohne weiteres verständlich, daß die größere Menge der fetthaltigen Bindegewebszellen gerade in den Schichten der Klappen zu finden war, wo sich auch normalerweise besonders viele Makrophagen befinden. Zu solchen Schichten gehören, wie schon oben angegeben wurde, an den atrio-ventrikulären Klappen die tieferen lockeren Partien der fibrös-elastischen Schicht (fibrös-elastische Schicht im engeren Sinne), und zwar besonders an der atrialen Seite der betreffenden Klappen, an den Semilunarklappen die lockeren Partien der elastischen Schicht, d. h. die Seite der Klappen, welche dem Ventrikellumen zugewendet ist.

Man kann überhaupt sagen, daß die fetthaltigen Bindegewebszellen, abgesehen von lokalen, unten näher zu besprechenden Infiltrationsherden, an denjenigen Partien der Klappen in besonders reichlicher Menge auftraten, welche eine verhältnismäßig lockere Struktur besitzen. Ebensolche lockere Bindegewebsschichten, die auch normalerweise zahlreiche Makrophagen enthalten, befinden sich außerdem, wie es besonders von Sato hervorgehoben wurde, an den Ansatzstellen der Klappen und der Chordae tendineae. Dementsprechend fanden sich gerade auch in diesen Bezirken bei meinen Versuchstieren zahlreiche mit Fettropfen gefüllte Makrophagen.

Die Anhäufung von Fettropfen in Makrophagen des Klappengewebes stellte in manchen Versuchen von kurzer Dauer die einzige Veränderung dar, die man überhaupt an den Herzklappen in den betreffenden Fällen finden konnte. An der Trikuspidalklappe und den Semilunarklappen der Pulmonalarterie waren auch in Versuchen von langer Dauer keine andern Veränderungen außer diesen kleintropfigen Fettablagerungen in den Bindegewebsmakrophagen zu finden.

Ihrer Natur nach gehörten die Fettsubstanzen, die sich in feintropfiger Form in den Makrophagen befanden, wenigstens zum größten Teil zu den anisotropen Cholesterinfetten. Da diese Fetteinschlüsse normalerweise in den Makrophagen der Herzklappen, wie ich mich an Kontrollpräparaten überzeugen konnte, nicht vorkommen, so ist es klar, daß sie in den betreffenden Zellen unter dem Einflusse der Fütterung der Versuchstiere mit Cholesterin entstanden sind und das Resultat einer lokalen Speicherung von Cholesterinfetten seitens der Makrophagen vorstellen. Von diesem Standpunkte aus unterscheiden sich die Makrophagen der Herzklappen in keiner Weise von den Makrophagen (Histiozyten, Klasmatozyten) des Bindegewebes überhaupt, weil auch diese letzteren sich immer bei Cholesterinfütterung der Versuchstiere mit anisotropen Cholesterinverbindungen beladen (vgl. Anitschkow<sup>4</sup>).

Auf diese Weise kann man die Anhäufung von Fettsubstanzen in den Bindegewebsmakrophagen der Herzklappen bei Cholesterinfütterung lediglich als eine

Teilerscheinung einer allgemeinen Steatose dieser Zellen im Organismus betrachten. Es kann sein, daß die Steatose der Makrophagen nicht überall im Organismus der cholesterinisierten Kaninchen von gleicher Intensität ist und vielleicht in einzelnen Organen sich schneller als in andern entwickelt. Wie dem auch sei, stellt aber der Infiltrationsprozeß der Makrophagen mit Fett in den Herzklappen nichts Prinzipielles, Spezifisches vor und ist als eine direkte Folge der Sättigung des ganzen Organismus der Kaninchen in meinen Versuchen mit Cholesterinfetten zu betrachten.

Interessant ist aber, daß einige Autoren (Beitzke<sup>14</sup>, Sato<sup>30</sup>) denselben Prozeß, d. h. eine Fettinfiltration der Bindegewebszellen (wahrscheinlich ebenfalls der Makrophagen) der Herzklappen auch am menschlichen Material beobachtet haben, und zwar, ebenso wie in meinen Versuchen, zum Teil unabhängig von den andern, unten noch näher zu besprechenden lokalen Veränderungen der Klappen. Per analogiam könnte man mit einem gewissen Grade von Wahrscheinlichkeit annehmen, daß in den betreffenden Fällen ebenfalls eine Vermehrung des Cholesteringehaltes im Organismus vorhanden war, durch den eine lokale Steatose der Makrophagen in den Herzklappen hervorgerufen wurde. Diese Annahme ist um so wahrscheinlicher, als in den betreffenden Fällen auch andere Veränderungen der Herzklappen, nämlich derartige atherosklerotische Veränderungen konstatiert wurden, die sich wenigstens bei ihrer Lokalisation in der Aorta, konstant mit einer Hypercholesterinämie, kombinieren (Chaffard<sup>15</sup>, Pribam<sup>24</sup> und viele andere).

Ad 2. Von den geschilderten Infiltrationserscheinungen der Makrophagen ist eine zweite Gruppe von Verfettungsprozessen zu unterscheiden, die, wie oben erwähnt, nur an bestimmten Stellen des Klappenapparates vorkommen und makroskopisch in Form der oben beschriebenen Verdickungen der Klappen erscheinen. Mikroskopisch handelte es sich dabei um Ablagerung von größeren Mengen von Fettsubstanzen, und zwar hauptsächlich von anisotropen Cholesterinfetten mit rektiven Erscheinungen seitens des Klappengewebes. Da dieser Prozeß etwas verschieden an den Semilunarklappen der Aorta und am Aortensegel der Mitralis verlief, so wollen wir die Veränderungen der beiden Klappen einer besonderen Betrachtung unterziehen.

Die früheren, mikroskopisch wahrnehmbaren Veränderungen am Aortensegel der Mitralis bestanden im Auftreten kleinerer, feinkörniger Fettansammlungen, die sich ganz regelmäßig in der tieferen lockeren Partie der fibrös-elastischen Schicht an der Grenze der fibrösen Mittelplatte lokalisierten. Es war dabei immer ausschließlich nur die Ventrikularseite der Klappe befallen, selbst wenn die Veränderungen sehr stark ausgesprochen waren.

Wie es an einigen Präparaten der früheren Entwicklungsstadien des Verfettungsprozesses sehr schön zu sehen war, geschah die primäre Ablagerung von Fettsubstanzen immer zwischen den Bindegewebs- bzw. elastischen Fasern der genannten Schicht des Aortensegels (Fig. 1, Taf. XIV). Es handelte sich also dabei, ebenso wie bei der Atherosklerose der Aorta (Untersuchungen von Jores, Thorst, Aschoff, Hallenberger, Ribbert, Saltykow am menschlichen Ma-

terial und von Saltykow, Anitschkow an atherosklerotisch veränderten Kaninchenarten), um eine primäre Fettinfiltration der mit Kitt- bzw. Zwischensubstanz aus gefüllten Zwischenpalten des Klappengewebes. Dabei waren die Zwischenpalten etwas erweitert, wahrscheinlich infolge einer Aufquellung der Kittsubstanzen, und enthielten außer Fett auch körnige, sich bläulich mit Hämatoxylin färbende Plasmamassen, ganz ähnlich, wie es auch bei der Aortensklerose vorkommt (s. die Beschreibungen der oben zitierten Autoren). Allerdings prävalierte am Aortensegel immer die Fettinfiltration, dagegen war die Ansammlung von Plasmamassen nur schwach ausgesprochen.

Während in den tieferen Schichten der fibrös-elastischen Klappenschicht die geschilderten Infiltrationsprozesse vor sich gingen, entstand gewöhnlich in der entsprechenden oberflächlichen Schicht, d. h. oberhalb der Infiltrationszone, eine Anhäufung von Zellelementen, die große Mengen von kleintropfigen Fetteinschlüssen enthielten (Fig. 5, Taf. XIV). Das waren dieselben sich intravital färbenden Zellen (Histiocyten, Makrophagen), die oben als ständige Komponente des Bindegewebes der Herzklappen beschrieben wurden. Sie bildeten gewöhnlich an den beschriebenen Stellen eine ziemlich dichte Zellenansammlung, wobei einzelne von ihnen keine besonders große Dimension und Regelmäßigkeit erreichten, so daß man sie nicht als typische große „Pseudoxanthomzellen“ betrachten konnte. Ohne die Frage nach der Entstehung dieser Zellenansammlung besprechen zu wollen, möchte ich nur hervorheben, daß sie sich immer an der Oberfläche der Verfettungs herde bildeten, wobei es sich in diesen Partien zum Teil um eine direkte Phagozytose der im Zwischengewebe abgelagerten Fettsubstanzen seitens der Makrophagen handeln konnte. Jedenfalls entstand gewöhnlich die Infiltration der Zwischensubstanzen primär und war allein als das früheste Stadium der in Rede stehenden Veränderungen wahrzunehmen. Erst wenn diese Infiltration etwas stärker ausgesprochen war, begann sich oberhalb der infiltrierten Partien eine Ansammlung von fetthaltigen Zellelementen zu bilden.

Es zeigten somit die Infiltrationsherde am Aortensegel in ihrer ausgesprochenen Form einen typischen Bau, indem sie in den tieferen Partien aus diffus im Bindegewebe liegenden Fettmassen und an der Oberfläche aus einer Anhäufung von Zellen mit zahlreichen Fettropfen im Protoplasma bestanden. Besonders dicht war die Anhäufung von Fettsubstanzen in den tiefsten Partien der elastisch-fibrösen Schicht, an der Grenze der fibrösen Mittelplatte selbst, deren Schichten einer Fettinfiltration nicht verfielen.

Die elastischen Fasern des Aortensegels verhielten sich zu den Fettinfiltrationen anscheinend ziemlich passiv. Wenigstens eine Wucherung derselben konnte ich in den Verfettungsherden bzw. in ihrer Umgebung nicht finden. In den Versuchen von langer Dauer war die Fettinfiltration der fibrös-elastischen Schicht sehr stark ausgeprägt und nahm diese ganze Schicht an der ganzen Ventrikularseite der Klappe ein (Fig. 7, Taf. XIV). In diesen vorgerückten Stadien konnte man die primäre Lokalisation der Fettsubstanzen in der Zwischensubstanz der Fasern nicht mehr

feststellen, da die enorme Ablagerung von Fetten die normale Struktur der Klappe vollständig maskierte. Die ganze fibrös-elastische Schicht erschien dabei als eine breite, dicht mit Fettsubstanzen ausgefüllte Zone, deren faserige Bestandteile vollständig mit Fett zugedeckt waren. Es ist möglich, daß mehrere solcher in Fettmassen eingeschlossener Fasern einem allmählichen Schwund unterlagen.



Fig. 1. Aortensegel des Mitralis und linker Semilunarklappe der Aorta bei schwacher Vergrößerung (schematisiert). Die Ablagerungen von Fett an den typischen Partien der Klappen sind mit Schwarz bezeichnet.

Die geschilderten Verfettungsprozesse waren, wie man schon makroskopisch sehen konnte, immer an bestimmten Stellen des Aortensegels lokalisiert. Bei der mikroskopischen Untersuchung von Schnitten, die durch die ganze Klappe geführt wurden, trat bei der schwachen Vergrößerung diese typische Lokalisation noch schärfer hervor. Es lokализierten sich nämlich die Verfettungsherde mit Vorliebe an den folgenden Stellen des Aortensegels: an den Anheftungsstellen desselben an den Ansatzstellen der Chordae tendineae und an der Grenze der Ansatzpartie (Zone I von Sato) und der mittleren Partie (Zone II von Sato) der Klappe (s. die Textfigur 1). An allen diesen Stellen traten die Veränderungen gewöhnlich gleichzeitig auf, so daß keine von ihnen bevorzugt im Vergleich zu den andern war. In den späteren Stadien der Entwicklung von Verfettungsprozessen konfluiereten die Verfettungsherde miteinander und nahmen die ganze fibrös-elastische Schicht der Ventrikelseite der Klappe ein, so daß die Lokalisation der primären Infiltrationsbezirke nicht mehr zu erkennen war.

Was die Verfettungsprozesse am hinteren Mitalsegel anbetrifft, die nur in den Versuchen von langer Dauer auftraten, so unterschieden sie sich in keiner Beziehung von den analogen Erscheinungen am Aortensegel und brauchen deshalb nicht besonders beschrieben zu werden.

Die Verfettungsprozesse an den Semilunarklappen der Aorta ebenso wie diejenigen am Aortensegel gelang es, an meinem Material in verschiedensten Entwicklungsperioden zu verfolgen. Sie entstanden anscheinend bei Fütterung von Kaninchen mit Cholesterin noch früher als die Veränderungen der Mitrals. Es gelang wenigstens in einigen Versuchen von kurzer Dauer, mikroskopisch Ver-

fettungsprozesse ausschließlich an den Aortenklappen zu konstatieren. Dagegen waren sie am Mitralsegel noch nicht zu finden. Im Gegenteil waren an meinem Material isolierte Verfettungsherde am Aortensegel ohne gleichzeitige Beteiligung der Aortenklappen in der Regel nicht zu sehen.

Dieses Resultat steht im Widerspruch zu den Angaben Saltykows, der an seinen Tieren in 6 Fällen eine isolierte Verfettung der Mitralis gefunden hat. Der Grund dieser Verschiedenheit der Resultate kann darin bestehen, daß erstens Saltykow über das Vorhandensein der Verfettungsprozesse an den Herzklappen anscheinend ausschließlich nach dem makroskopischen Bilde derselben urteilte, so daß die früheren Entwicklungsstadien dieser Prozesse von ihm nicht bemerkt werden konnten. Zweitens waren die Versuchsbedingungen bei Saltykow in der Mehrzahl seiner Versuche etwas komplizierter als bei mir, da er den Versuchstieren neben einer Fütterung mit cholesterinreicher Nahrung noch Bakterienkulturen injizierte, was vielleicht nicht ohne Einfluß auf das ganze Bild der von ihm erzeugten Veränderungen blieb. Auf einige andere Differenzen zwischen den Versuchsresultaten von Saltykow und mir werde ich noch zurückkommen.

Die frühesten Entwicklungsstadien des Verfettungsprozesses an den Semilunarklappen der Aorta äußerten sich in einer Ablagerung von Fettsubstanzen in der oberflächlichen, subendothelialen Schicht der Klappen, d. h. in der schmalen Zone zwischen dem Endothel und der darunter liegenden fibrösen Schicht. Die Anhäufung von Fett geschah dabei immer in der Grundsubstanz der Klappe bzw. in den Zwischenpalten des Klappengewebes. Durch die Ansammlung von Fett unter dem Endothel wurde gewöhnlich die Endothelschicht an den betreffenden Stellen vorgewölbt, so daß sich kleine Verdickungen an der Oberfläche der Klappe bildeten (Fig. 2, 3, Taf. XIV).

Die Lokalisation solcher Verdickungen war in allen Fällen konstant und sehr typisch. Sie bildeten sich nämlich immer an der Oberfläche der Klappe, die dem Aortenlumen zugewendet ist, was man zum Teil auch makroskopisch sehen konnte (s. Textfig. 1). Es waren dabei in den Anfangsstadien der Entwicklung von Verfettungsprozessen nur die Anheftungstellen der Klappen, nämlich die Übergangsstellen zwischen der Aortenwand und der betreffenden Klappe, durch die Verfettung eingenommen. An diesen Stellen zieht sich die fibröse Schicht der Klappe nach der Anfangsstelle der Aorta hin, indem sie allmählich in die Aortenmedia übergeht (vgl. auch die Beschreibung von Martius<sup>21</sup>), und gerade entsprechend dieser Übergangsschicht entwickeln sich immer die ersten mikroskopisch wahrnehmbaren Veränderungen, und zwar in Form von zirkumskripten oberflächlichen Verfettungsherden.

In den späteren Stadien der Entwicklung von Verfettungserscheinungen an den Aortensemilunarklappen verbreitete sich allmählich die Verfettung auf die benachbarten basalen Partien der Klappen (Fig. 3, Taf. XIV), wobei die Ablagerung von Fettsubstanzen immer in den oberflächlichsten Schichten an der aortenwärts gewendeten Seite der Klappe stattfanden. Schließlich war in den späteren von mir untersuchten Stadien fast die ganze betreffende Seite der Klappen vom Ver-

fettungsprozeß eingenommen. Außerdem verbreiteten sich allmählich die Verfettungserscheinungen auch auf den Anfangsteil der Aorta bis ungefähr zu dem Rande der Sinus Valsalvae, wobei in einem Fall (Versuch 11) auch eine starke Verfettung und Verdickung der Wand an der Ausmündungsstelle der linken Koronararterie gefunden wurde.

Mikroskopisch blieb der Verfettungsprozeß an der Aortenklappe auch in den späteren Entwicklungsstadien nur in den oberflächlichen Partien der Klappen lokalisiert. Von der fibrösen Schicht derselben waren auch in den Versuchen von längerer Dauer nur die oberflächlichen Partien verfettet, wobei sich die Fettsubstanzen zwischen den Fasern ablagerten. Die stärkste Ablagerung von Fett fand aber immer in der subendothelialen Schicht statt, die dadurch einer sehr starken Verdickung anheimfiel.

Somit konnte man in der Lokalisation der Fettsubstanzen bei den in Rede stehenden Veränderungen der Aortensemilunarklappen einen gewissen Unterschied im Vergleich zu der Fettinfiltration des Aortensegels der Mitralis konstatieren. Wie es schon oben beschrieben wurde, geschah nämlich die Ablagerung von Fett an der Mitralis immer zuerst in den tieferen Schichten der Klappe, an der Grenze der fibrösen Mittelplatte, nicht aber in den oberflächlichen subendothelialen Partien, wie es an den Aortenklappen der Fall war.

Diesen Unterschied kann man gewissermaßen durch die Besonderheiten des normalen Baues der betreffenden Klappen erklären. Ebenso wie in der Aortenwand (an der Grenze von Media und Intima) bildeten sich nämlich die Fettablagerungen zuerst auch an den Herzkklappen mit Vorliebe an den Grenzen zwischen den lockeren und dichten Bestandteilen der Klappensubstanz, d. h. am Aortensegel, an der Grenze der fibrösen Mittelplatte, dagegen an den Aortenklappen an der Grenze der fibrösen Schicht, d. h. in den oberflächlicheren Partien der Klappen. Man kann sich vorstellen, daß die fettreiche Gewebslymphe, welche frei die lockeren Schichten der Herzkklappen passiert, an der Grenze von dichteren, schwer passierbaren Schichten Niederschläge von in ihr emulgierten Fettsubstanzen bildet. Vielleicht spielt dabei auch die größere Absorptionsfähigkeit der Grenzschichten dichterer Bindegewebspartien eine Rolle, dank der die in der Lymphe suspendierten Teilchen von Fettsubstanzen an den betreffenden Stellen niedergeschlagen werden.

Durch die Anhäufung von Fettsubstanzen, in den oberflächlichen Schichten der Aortensemilunarklappen bzw. ihrer Anheftungsstelle entstanden auch in den früheren Entwicklungsstadien dieser Veränderungen bedeutende Verwölbungen an den betreffenden Stellen der Klappen. Solche Verwölbungen am Aortensegel waren begreiflicherweise nicht so stark ausgesprochen wie an den Semilunarklappen der Aorta, weil, wie gesagt, die Ablagerung von Fettsubstanzen am Aortensegel immer zuerst in den tieferen Partien der Klappe an der Grenze der fibrösen Mittelplatte stattfand. Diese Differenzen in der Lokalisation von Fettablagerungen an den beiden Klappen machen somit die Tatsache verständlich, daß es sich in unsrern Fällen makroskopisch am Aortensegel um eine Trübung, Fleckenbildung und Verdickung der Klappe, dagegen an den Semilunarklappen der Aorta um eine Bildung von

oberflächlichen Plaques handelte. Die betreffenden, allerdings rein sekundären Unterschiede waren besonders schön unter dem Mikroskop bei schwacher Vergrößerung und bei Fettfärbung der Schnitte zu sehen.

Die reaktiven Erscheinungen seitens des Klappengewebes bei Ablagerung von Fettsubstanzen äußerten sich an den Semilunarklappen ebenso wie am Aortensegel in einer Anhäufung von Zellelementen, die große Mengen von feinen Fettropfen im Protoplasma enthielten. Die Anhäufung von diesen Zellen geschah immer in den oberflächlichen Zonen der veränderten Klappenpartien, so daß man an denselben ebenso wie am Aortensegl manchmal zwei Schichten unterscheiden konnte: eine oberflächliche, zellreiche und eine tiefere mit diffusen, extrazellulären Ablagerungen von Fettsubstanzen. Einige von den fettenthaltenden Zellen zeigten besonders große Dimensionen, regelmäßige Konturen und nach der Extraktion des Fettes ein helles, schaumiges Protoplasma, so daß sie sich dem Typus von Xanthom- bzw. Pseudoxanthomzellen näherten.

Die Frage nach der Entstehung dieser Zellen in den verfetteten Partien der Aortenklappen konnte ich mit Sicherheit nicht entscheiden. Es ist nur zu bemerken, daß im Bindegewebe der Semilunarklappen der Aorta auch normalerweise Makrophagen bzw. Histiozyten vorhanden sind (s. oben die Beschreibung der normalen Struktur der Herzklappen), die eine so große Rolle bei der Aufnahme von fremden, im Organismus abgelagerten Substanzen, auch von Cholesterinfetten, spielen<sup>6</sup>. Es wäre deshalb naheliegend, die Entstehung von fettenthaltenden Zellen in der Umgebung von Verfettungsbergen der Aortenklappen in erster Linie ebenfalls auf die Tätigkeit der Bindegewebshistiozyten zu beziehen.

Zwischen den in den oberflächlichen Schichten von veränderten Klappenpartien angesammelten und mit Fett angefüllten Zellen konnte man feinere elastische Fasern finden, die wahrscheinlich von den auch normalerweise zwischen dem Endothel und der fibrösen Schicht der Aortenklappen (an ihrer aortenwärts gewandeten Seite) vorhandenen elastischen Fasern abstammten. Eine Vermehrung dieser Fasern im Vergleich zu den normalen Verhältnissen konnte man an den veränderten Stellen sicher wahrnehmen, obwohl es sich nie um eine so gewaltige Hyperplasie derselben wie z. B. bei der Aortenatherosklerose handelte. Diese verhältnismäßig geringe Reaktion des elastischen Gewebes an den veränderten Stellen der Aortenklappen kann wahrscheinlich dadurch erklärt werden, daß die elastischen Fasern an den betreffenden Partien auch normalerweise sehr schwach entwickelt sind und ihrer Menge nach in keinen Vergleich mit den elastischen Elementen der Aortenwand gestellt werden können.

---

Bevor ich zu den allgemeinen Schlüssen aus der vorliegenden Arbeit übergehe, seien noch die Angaben über die mikrochemischen bzw. färberischen Reaktionen der in den Herzklappen abgelagerten Fettsubstanzen angeführt, deren Resultate in allen von mir untersuchten Fällen dieselben waren. Wie schon erwähnt, waren die meisten von den in den Herzklappen abgelagerten Fetten doppelbrechend, wobei die Fettropfen im polarisierten Licht die typischen schwarzen Kreuzfiguren

zeigten. Die Umwandlung von diesen doppeltbrechenden Fettropfen in isotrope Tropfen bei Erwärmung und das Wiederherstellen der doppeltbrechenden Eigenschaft nach Abkühlen, ebenso wie andere optische Eigenschaften derselben waren ganz typisch für die Tropfen von Cholesterinverbindungen, wie sie von Aschoff<sup>10</sup>, Kawamura<sup>19</sup> u. a. beschrieben sind.

Die färberischen Reaktionen der betreffenden Fettsubstanzen waren folgende: gelbrote bzw. bräunliche Färbung mit Sudan III, rosaviolette mit Nilblausulfat, schwarze nach der Methode von Smith-Dietrich und von Fischler. Weiter ist zu bemerken, daß bei Färbung mit gewöhnlichem (DelafIELDSchem) Hämatoxylin ganz deutlich eine blaue Färbung der Fettmassen und eine schwarzblaue nach Färbung mit Eisenhämatoxylin von Weigert hervortrat. Nach Behandlung der Schnitte mit Alkohol abs. oder Alkoholäther trat diese Färbung der Fettmassen mit Hämatoxylin nicht mehr ein. Dagegen war sie auch nach einer vorherigen Bearbeitung derselben mit 1%iger Salzsäure ganz deutlich ausgesprochen. Schließlich gab die Silberreaktion von Kossa ein negatives Resultat.

Die angeführten Resultate der mikrochemischen bzw. färberischen Analyse erlauben, den Schluß zu ziehen, daß die „Fettmassen“, welche in unseren Fällen die Herzklappen infiltrierten, wenigstens aus zwei Hauptkomponenten bestanden, nämlich aus Cholesterin- und Kalkverbindungen. Das Vorhandensein von Cholesterinfetten wurde durch die optischen Eigenschaften der betreffenden Fettsubstanzen und durch die Resultate der Färbung mit Nilblausulfat, zum Teil auch mit Sudan III bewiesen.

Für das Vorhandensein von Kalkverbindungen in den veränderten Klappen sprach der positive Ausfall der Fischlerschen Reaktion und zum Teil auch die blaue Färbung der untersuchten Substanzen mit Hämatoxylin. Da aber diese Substanzen in Alkoholäther leicht lösbar, dagegen in Salzsäure unlösbar waren, so handelte es sich in unseren Fällen höchstwahrscheinlich um Ablagerungen von fettsaurem Kalk, d. h. von Kalkseifen, nicht aber von kohlen- oder phosphorsaurem Kalk. Das Nichtvorhandensein letzterer Kalkverbindungen wurde auch durch den negativen Ausfall der Kossaschen Reaktion bestätigt.

Was den positiven Ausfall der Smith-Dietrichschen Reaktion anbetrifft, so war er, wahrscheinlich zum Teil auch durch das Vorhandensein von Kalkseifen, zum Teil vielleicht durch eine Beimischung von anderem Fett bzw. Lipoidsubstanzen (z. B. von Fettsäuren) bedingt. Es ist nicht auszuschließen, daß den in Rede stehenden Ablagerungen von Fettsubstanzen auch Neutralfette beigemischt waren, weil ein Teil der Fettropfen isotrop war und einen mehr rötlichen Ton nach Färbung mit Nilblau bzw. einen roten nach Sudan III zeigte.

Abgesehen von solchen Beimischungen bestand doch die Hauptmasse der von mir untersuchten Fettsubstanzen aus Cholesterinverbindungen und wahrscheinlich auch aus Kalkseifen. Die Bedingungen für die Entstehung von Fettablagerungen von Cholesterinfetten waren in meinen Versuchen durch die Versuchsanordnung selbst gegeben, da die Tiere längere Zeit mit großen Mengen von Cholesterin gefüttert wurden. Das eingeführte Cholesterin wurde dabei wenigstens

teilweise resorbiert, was durch das Auftreten einer starken Hypercholesterinämie auch bei den betreffenden Tieren von Dr. Rotschild<sup>25</sup> bewiesen wurde, und in Form von Estern bzw. Mischungen mit Fettsäuren an den Herzkappen als an einer besonders dazu prädisponierten Stelle des Organismus abgelagert. Für die Erklärung der Entstehungsweise von Kalkseifen könnte man für unsere Versuche dieselbe Auffassung heranziehen, die von Aschoff<sup>10 11</sup> für die Entstehung der analogen Substanzen in der menschlichen Aorta bei Atherosklerose angegeben wurde, nämlich daß die Cholesterinfette sich im Gewebe zum Teil zersetzen und die dadurch freigewordenen Fettsäuren in Verbindung mit den Kalksalzen des Plasmas treten.

---

Wenn wir die oben angeführten Beschreibungen zusammenfassen, so sehen wir, daß die Veränderungen der Herzkappen, welche bei Kaninchen infolge einer Vermehrung des Cholesteringehaltes im Organismus entstehen, als lokale Ablagerungen von Fettsubstanzen und in erster Linie von Cholesterinfetten mit sekundären reaktiven Erscheinungen seitens des Klappengewebes betrachtet werden können. Als wichtigste Merkmale dieses Prozesses sind die typische Lokalisation der Fettablagerungen an bestimmten Klappen und in bestimmten Bezirken und Schichten derselben, die typische histologische Struktur der veränderten Partien in verschiedenen Entwicklungsstadien der Fettinfiltration und schließlich die Zusammensetzung der abgelagerten Fettsubstanzen hauptsächlich aus Cholesterinfetten und Kalkseifen aufzufassen.

Eine große Ähnlichkeit mit diesen sich an Herzkappen entwickelnden Verfettungsprozessen zeigt der unter denselben Versuchsbedingungen (d. h. bei Fütterung von Kaninchen mit Cholesterin bzw. mit cholesterinreicher Nahrung) bei Kaninchen entstehende infiltrativ-hyperplastische Prozeß in den inneren Schichten der Aortenwand, dessen Morphologie und Pathogenese in mehreren in den letzten Jahren erschienenen experimentellen Arbeiten erörtert wurden (s. die Arbeiten von Ignatowsky<sup>18</sup>, Saltykow<sup>29</sup>, Stuckey<sup>31</sup>, Anitschkow<sup>3</sup> u. a.). Diese Ähnlichkeit bezieht sich auf die Morphologie der beiden Prozesse (Kombination von Fettablagerungen mit reaktiven Erscheinungen), ihre Entwicklung (primäre Fettinfiltration der Zwischensubstanz), weiter auf die Natur der abgelagerten Fettsubstanzen (Cholesterinfette und Kalkseifen) und schließlich auf die Entstehungsbedingungen (Erhöhung des Cholesteringehaltes im Organismus) dieser Fettablagerungen.

Freilich ist die Ähnlichkeit des morphologischen Bildes der beiden in Rede stehenden Prozesse keine vollständige, was auch schwer zu erwarten wäre, wenn man an die auch unter normalen Bedingungen vorhandenen Differenzen der Struktur der Herzkappen und der Aortenwand denkt. Dieser Unterschied bestand hauptsächlich in einer viel geringer ausgesprochenen Hyperplasie des elastischen Gewebes an den veränderten Bezirken der Herzkappen im Vergleich zu den mächtigen Wucherungsscheinungen des genannten Gewebes, welche in der Aortenwand bei den entsprechenden Prozessen entstehen. Wie oben gesagt, kann man diesen Unterschied durch eine relativ geringere Entwicklung des elastischen Gewebes auch unter

normalen Bedingungen an den zur Verfettung disponierten Partien der Herzklappen erklären.

Wie aus den oben angeführten Versuchsprotokollen zu ersehen ist, waren auch bei den Kaninchen, deren Herzklappenmaterial für die vorliegende Arbeit verwandt wurde, die Aortenveränderungen in allen Versuchen von langer Dauer zu konstatieren, und zwar in Form von typischen Verfettungs- bzw. Wucherungs-herden in den inneren Schichten der Aortenwand. Wie gesagt, waren diese Herde ihrer Natur nach mit den Verfettungsherden der Herzklappen identisch. Außerdem schien die Entwicklung der Verfettungsprozesse in der Aortenwand überhaupt ganz parallel mit dem analogen Prozeß der Herzklappen zu verlaufen. Wenn nämlich mikroskopisch in Versuchen von kurzer Dauer die Initialerscheinungen der Aortenveränderungen hervortraten, so waren auch gewöhnlich die entsprechenden Veränderungen an den Herzklappen zu finden. In den Versuchen von langer Dauer waren schließlich die Aortenveränderungen und die Verfettungsscheinungen an den Herzklappen immer sehr stark ausgesprochen, so daß man nie eine isolierte Verfettung der Klappen ohne Aortenveränderungen oder eine isolierte Verfettung der Aortenintima ohne Klappenveränderung finden konnte. Dieses Resultat steht mit den Befunden von Saltykow nicht im Einklang, der isolierte Aortenveränderungen und sogar isolierte Klappenveränderungen ohne gleichzeitige Verfettung der Aortenwand notiert hat. Der Grund dieser Verschiedenheit der Versuchsresultate kann wahrscheinlich durch dieselben Momente erklärt werden, welche schon oben von mir angeführt wurden.

Zum Schluß soll noch die Frage besprochen werden, in welcher Beziehung die oben beschriebenen Herzklappenveränderungen bei Kaninchen zu den Klappenveränderungen des menschlichen Herzens stehen. Wie gesagt, sind die Veränderungen an Herzklappen von Kaninchen mit Veränderungen der Aorta derselben Tiere identisch. Da aber die in Rede stehenden Aortenveränderungen bei Kaninchen der Atherosklerose der menschlichen Aorta vollständig entsprechen (siehe darüber die betreffende Literatur), d. h. als Atherosklerose bezeichnet werden können, so sollten schon a priori auch die Klappenveränderungen derselben Tiere den atherosklerotischen Herzklappenveränderungen nahestehen.

Diese Voraussetzung findet eine Bestätigung beim Vergleichen der oben beschriebenen Veränderungen der Herzklappen bei Kaninchen mit den atherosklerotischen Veränderungen der menschlichen Herzklappen. Nicht nur die Lokalisation und das makroskopische Aussehen der Veränderungen in den beiden Fällen waren die gleichen, sondern auch alle Einzelheiten der mikroskopischen Struktur der veränderten Klappenpartien. Ich brauche z. B. nur hervorzuheben, daß der pathologische Prozeß in beiden Fällen mit einer Fettinfiltration der Zwischensubstanz der Herzklappen begann (siehe die Beschreibungen von Sato<sup>30</sup> und Martius<sup>21</sup> am menschlichen Material), daß die Fettablagerungen sich in beiden Fällen in denselben Schichten und Stellen der Herzklappen entwickelten (fibrös-elastische Schicht an der Ventrikelseite des Mitralsegels und subendothiale Schicht an der aortenwärts zugewendeten Seite der Semilunarklappen der Aorta),

daß der mikroskopische Bau der veränderten Partien ebenfalls dasselbe Bild zeigte (diffuse Ablagerung von Fettsubstanzen in den tieferen Schichten der Klappen und Anhäufung von fettenthaltenden Zellen in den oberflächlichen) und schließlich, daß die Natur der abgelagerten Fettsubstanzen in beiden Fällen identisch war (Cholesterinfette und Kalkverbindungen). Freilich fehlten beim Kaninchen die phosphor- bzw. die kohlensäuren Verbindungen von Kalk, aber diese Substanzen in Analogie mit den entsprechenden Prozessen in der Aortenintima hätten sich wahrscheinlich erst in späteren Entwicklungsstadien aus dem fettsauren Kalk gebildet (s. Aschoff<sup>10 11</sup>).

Die sehr weitgehende Ähnlichkeit der in dieser Arbeit beschriebenen Herzklappenveränderungen beim Kaninchen mit der Herzklappenatherosklerose des Menschen erlaubt diese Veränderungen in eine Parallele mit der Atherosklerose zu stellen und sie als experimentell erzeugte atherosklerotische Veränderungen der Mitralklappe (sogenannte „Weiße Flecke“ der Mitrals) und der Aortensemilunarklappen zu betrachten.

Die vollständige Ähnlichkeit der morphologischen Bilder genannter Veränderungen beim Menschen und beim Kaninchen erlaubt aber nur mit größter Vorsicht, auf Grund experimenteller Befunde etwaige Schlüsse über die Ätiologie der Herzklappenatherosklerose beim Menschen zu ziehen. Das scheint ganz sicher zu sein, daß für die Entstehung dieser Prozesse die infektiös-toxischen Momente, die nach einigen Autoren (Martius<sup>21 22</sup>) dabei die ausschlaggebende Rolle spielen, gar keine so wichtige Bedeutung haben, weil auch bei ihrer Abwesenheit, durch die Erhöhung allein des Cholesteringehaltes im Organismus, sich die stärksten atherosklerotischen Veränderungen beim Kaninchen entwickeln.

Freilich ist es nötig, um diese Veränderungen hervorzurufen, relativ sehr große Mengen von Cholesterin in den Kaninchenorganismus einzuführen, Mengen, die beim Menschen gar nicht in Betracht kommen. Es ist aber sehr gut möglich, daß die Atherosklerose der Herzklappen bei Kaninchen ebenso wie nach meinen Beobachtungen die Aortenatherosklerose<sup>6</sup> auch durch Einführung viel geringerer Cholesterindosen hervorgerufen werden kann, wenn nur die Cholesterinfütterung mit Einwirkung von andern, vor allem mechanischen, Momenten kombiniert wird.

Ebenso wie für die Entwicklung der Aortenatherosklerose ist wahrscheinlich auch für die Entstehung der Herzklappenatherosklerose das Vorhandensein eines gewissen Minimums von Cholesterin im Blut notwendig. Wenn diese Cholesterinmengen, wie bei meinen Versuchstieren, sehr groß sind, sind die normalen mechanischen Bedingungen genügend, um an bestimmten, den mechanischen Einwirkungen besonders exponierten Stellen des Klappenapparates des Herzens (s. Sato<sup>30</sup>) Ablagerungen von Fettsubstanzen und Entwicklung von Atherosklerose hervorzurufen. Wenn aber die Menge des Cholesterins im Organismus bzw. im Blut relativ gering ist, werden wahrscheinlich die mechanischen, vielleicht auch infektiös-toxischen Momente, wenn sie stark ausgesprochen sind, in erster Linie in Betracht kommen und durch eine „Schwächung“ der Klappen dieselben zur Ablagerung von Cholesterinfetten besonders prädisponieren.

## Erklärung der Abbildungen auf Taf. XIV.

## Färbung der Präparate mit Sudan III-Hämatoxylin.

- Fig. 1. (Versuch 3.) Ablagerung von Fett zwischen den Fasern der fibrös-elastischen Schicht an der Ventrikularseite des Mitralsegels.
- Fig. 2. (Versuch 3.) Fettablagerung in der oberflächlichen Schicht der Semilunarklappe der Aorta.
- Fig. 3. (Versuch 5.) Weiteres Entwicklungsstadium desselben Prozesses.
- Fig. 4. (Versuch 10.) Typischer atherosklerotischer Fleck an der Ansatzstelle der Aorten-semilunarklappe.
- Fig. 5. (Versuch 7.) Atherosklerose des Mitralsegels. In der verfetteten fibrös-elastischen Schicht an der Ventrikularseite der Klappe (links) ist deutlich die oberflächliche zellreiche Schicht und die tiefere, mit diffusen Fettmassen infiltrierte Schicht zu unterscheiden. An der Aurikularseite der Klappe (rechts) ist nur eine Verfettung der Bindegewebsszellen der elastisch-fibrösen Schicht zu sehen.
- Fig. 6. (Versuch 13.) Dieselben Veränderungen wie auf Fig. 5 bei etwas stärkerer Vergrößerung.
- Fig. 7. (Versuch 13.) Atherosklerose des Mitralsegels. Verfettungsherde an der Anheftungsstelle der Chordae tendineae.

## Literatur.

1. Anitschkow und Chalatow, Über exper. Cholesterinsteatose. Ztbl. f. allg. Pathol. Bd. 24, 1913. — 2. Anitschkow, Veränd. innerer Organe bei experim. Cholesterinsteatose. D. med. Wschr. Nr. 16, 1913. — 3. Derselbe, Veränd. der Kaninchenaorta bei experim. Cholesterinsteatose. Ziegls. Beitr. Bd. 56, 1913. — 4. Derselbe, Experim. Anhäufung von Xanthomzellen. Münch. med. Wschr. Nr. 46, 1913. — 5. Derselbe, Über vitale Färbung u. Cholesterinspeicherung. Med. Klin. Nr. 11, 1914. — 6. Derselbe, Über Atherosklerose der Aorta bei Kaninchen. Ziegls. Beitr. Bd. 59, 1914. — 7. Aschoff, Diskussionsbemerkung zu Ribbert, Verhdl. d. D. Path. Ges. 8. Tag., S. 168, 1905. — 8. Derselbe, Ein Beitrag zur Myelinfrage. Verhdl. d. D. Path. Ges. 10. Tag., 1907. — 10. Derselbe, Zur Morphologie der lipoiden Substanzen. Zieglers Beitr. Bd. 47, 1910. — 9. Derselbe, Atherosklerose und andere Sklerose d. Gefäßsystems. Beitr. z. Med. Klin. 4. Jahrg. H. 1, 1908. — 11. Derselbe, Diskussionsbemerkung zu Saltykow, Verhdl. d. D. Path. Ges. 14. Tag. S. 123, 1910. — 12. Derselbe, Herz u. Herzbefund, in Path. Anat., herausgeg. von L. Aschoff, 3. Aufl. Bd. 2, 1913. — 13. Derselbe, Arteriosklerose, Beitr. z. Med. Klin. 10. Jahrg. H. 1, 1914. — 14. Beitzke, Über die sog. weißen Flecken am großen Mitralsegel. Virch. Arch. Bd. 163, 1904. — 15. Chauffard, Les dépôts locaux de la cholestérol. Rev. de méd. Okt. 1911. — 16. Dewitzky, Über den Bau und die Entstehung verschied. Formen d. chron. Veränd. in den Herzklappen. Virch. Arch. Bd. 199, 1910. — 17. Hofmann, zit. nach mündlicher Mitteilung. — 18. Ignatowsky, Über die Wirkung des tierischen Eiweißes usw. Virch. Arch. Bd. 198, 1909. — 19. Kawamura, Cholesterinesterverfettung. Jena 1911. — 20. Kiyono, Vitale Karminspeicherung. Jena 1914. — 21. Martius, Über die weißen Flecke des Mitralsegels. Frankf. Ztschr. f. Path. Bd. 5, 1910. — 22. Derselbe, Beitrag z. Frage der Entstehung der Arteriosklerose. Frankf. Ztschr. f. Path. Bd. 15, 1914. — 23. Mönckeberg, Der normale histol. Bau und die Sklerose der Aortenklappen. Virch. Arch. Bd. 176, 1904. — 24. Pribram, Über den Cholesteringehalt des Blutes. Prag. Med. Wschr. 17, 1912. — 25. Rotschild, zit. nach Landau: Zur Physiol. d. Cholesterinstoffwechsels. Ber. d. Naturf. Ges. zu Freiburg i. Br. 1913. — 26. Saltykow, Atherosklerose nach Staphylokokkeninjektionen. Ziegls. Beitr. Bd. 43, 1908. — 27. Derselbe, Über experim. Atherosklerose. Verhdl. d. D. Path. Ges. 12. Tag., 1908. — 28. Derselbe, Beitr. z. Kenntnis der durch Alkohol hervorgerufenen Veränderungen. Verhdl. d. D. Path. Ges. 14. Tag., 1910. — 29. Derselbe, Experimentelle Atherosklerose. Ziegls. Beitr. Bd. 57, 1913. — 30. Sato, Über die Atherosklerose der Atrioventrikularklappen. Virch. Arch. Bd. 211, 1913. — 31. Stuckey, Veränderungen der Kaninchenaorta bei animaler Nahrung. Inaug.-Diss., St. Petersburg 1910. — 32. Tschaschin, Über die „ruhenden Wanderzellen“ usw. Folia haematol. Bd. 17, 1913. — 33. Veraguth, Unters. über normale und entzündl. Herzklappen. Virch. Arch. Bd. 139, 1895. — 34. Wacker und Hueck, Über experimentelle Atherosklerose. Münch. med. Woch. Nr. 38, 1913.

