

(Aus dem pathologischen Institut der Universität Berlin. [Direktor: Geh. Rat.
Prof. Lubarsch].)

Experimentelle Studien zur Pathogenese der Arteriosklerose.

Von

M. Schmidtman.

Mit 8 Textabbildungen.

(Eingegangen am 29. Oktober 1921.)

In den Ansichten über die Ätiologie der Arteriosklerose sind es vor allem zwei Richtungen, die einander gegenüberstehen, die einen stellen in den Vordergrund für die Entstehung der Erkrankung alle mechanischen Schädlichkeiten, die zu einer Blutdruckänderung führen, während die anderen infektiös-toxischen Einflüssen sowie Stoffwechselstörungen die Hauptbedeutung beimessen, ganz abgesehen, daß auch hier von vielen eine individuelle Disposition als wesentlich angenommen wird. Entsprechend diesen verschiedenen Auffassungen lassen sich die zahlreichen experimentellen Untersuchungen zur Ätiologie der Arteriosklerose in zwei Gruppen teilen: 1. die Versuche, die durch Hervorrufen von Blutdruckschwankungen die Gefäßerkrankung zu erzeugen suchten, 2. die Versuche, die die Ansicht, die Arteriosklerose sei Folge toxisch infektiöser Schädlichkeiten, stützen sollten. Während bekanntlich die ersten grob mechanischen Versuche der Blutdruckerhöhung (Kompression der Aorta, Aufhängen an den Hinterbeinen) zu keinerlei Veränderung der Arterienwand führten, gelang es zuerst durch Adrenalininjektionen eigenartige Arterienwunderkrankungen hervorzurufen, die besonders in Verkalkungsprozessen der Media bestanden, und wo, bei länger dauerndem Versuch, es zu Aneurysmabildung an verschiedenen Stellen der Aorta kommen konnte. Die erzeugten Arterienveränderungen unterschieden sich vor allem in der Lokalisation von der menschlichen Arteriosklerose der Aorta, während diese vorwiegend eine Erkrankung der Intima ist, an welche sich Veränderungen der Media erst sekundär anschließen, handelte es sich bei den Adrenalinsklerosen stets um primäre Mediaveränderungen. Auch in den auf Veranlassung von Lubarsch vorgenommenen Versuchen mit Leber- und Nebennierenpulverfütterung von Kaninchen gelang es noch nicht, der menschlichen Sklerose grundsätzlich entsprechende Veränderungen zu erzeugen — zwar traten hier in manchen Fällen auch stärkere Intimaveränderungen auf, doch

waren sie ausgesprochen sekundär, und Ablagerung fettiger und lipoider Stoffe in ihnen fehlten fast ganz. Erst später gelang es Steinbiß, beim Kaninchen Intimaveränderungen der Aorta hervorzurufen, die vollkommen denen der menschlichen Arteriosklerose entsprachen, und zwar erzielte er die Gefäßerkrankung durch Ernährung der Kaninchen mit Tierleber unter geringer Zugabe vegetabilischer Kost (Salatblätter, Mohrrübe oder dgl.). Steinbiß führte die erzeugte Arterienerkrankung auf die der normalen Ernährungsweise der Kaninchen nicht entsprechende Zuführung tierischen Eiweißes zurück und sah in dem Ergebnis seiner Versuche eine Stütze der besonders von Lubarsch vertretenen Ansicht, daß toxische Momente von Bedeutung für das Zustandekommen der Arteriosklerose seien. Die gleichen Aortenveränderungen konnte Antischkow durch Cholesterinfütterung erzielen, was auch Wacker und Hueck in ihrer Arbeit über die Bedeutung des Cholesterins im Kreislauf bestätigen. Ungefähr zu gleicher Zeit wie Steinbiß gelang es Ignatowski durch Milch-Eidotterfütterung die gleichen Arterienveränderungen beim Kaninchen hervorzurufen wie Steinbiß mit der kombinierten Leberfütterung. Seine Ergebnisse unterscheiden sich nur insofern von den Steinbißschen Befunden, als Ignatowski interstitielle Prozesse in den Nieren beobachtete, die in den Steinbißschen Versuchen fehlen. Saltykow erhielt bei intravenösen Staphylokokkeninjektionen ebenfalls die gleichen Veränderungen, allerdings hielt er die Versuchstiere bei Milch-Ei-Fütterung, die nach den vorher beschriebenen Experimenten ätiologisch für die Arterienveränderungen vielleicht nicht ganz ohne Bedeutung sein dürfte. Auch Lubarsch fand bei Kaninchen, die teils puerperalen septischen Infektionen erlegen, teils mit aus diesen Krankheitsherden gezüchteten Spaltpilzen geimpft waren, erhebliche Aortenerkrankungen, die zwar auch schwerere Intimaverdickungen und -verfettungen zeigten als bei den reinen Leberverfütterungen, aber einen ausgesprochen entzündlichen Charakter darstellten und von der Adventia her sich bis zur Intima erstreckten. Es schienen also die Versuche darauf hinzudeuten, daß toxisch infektiöse Schädlichkeiten für das Entstehen der Arteriosklerose eine besondere Bedeutung hätten, eine größere als die rein mechanischen, ja daß die Blutdruckerhöhung im Krankheitsbilde der Arteriosklerose vielleicht erst als eine sekundäre Erscheinung aufzufassen wäre. Leersum warf die Frage auf, ob bei diesen Fütterungen nicht Änderungen des Blutdrucks zustande kämen, und stellte bei seinen Versuchstieren Blutdruckmessungen nach einer eigenen Methode an, wonach sehr starke Blutdrucksteigerungen sich während der Fütterungsperiode feststellen lassen. Auf Leersums Methode und gefundene Werte werde ich später beim Besprechen meiner Versuchsergebnisse eingehen. Leersum bringt diese Blutdrucksteigerungen in keinen

Zusammenhang mit dem Hervorrufen der Arteriosklerose, denn er streitet überhaupt ab, daß sich durch die Steinbißsche Versuchsanordnung experimentell eine Arteriosklerose hervorrufen lasse. Nach seiner Meinung handelt es sich bei diesen sog. experimentellen Arteriosklerosen um Spontanarteriosklerosen, denn nach seinen Erfahrungen soll der Prozentsatz der arteriosklerotischen Kaninchen kein größerer sein als bei den im Stall gehaltenen Kaninchen, die nicht in einem derartigen Versuche sind.

Beim Beginn meiner Untersuchungen waren mir Leersums Arbeiten unbekannt und so habe ich gemeinsam mit Dr. van Eweyk eine unblutige Methode der Blutdruckmessung beim Kaninchen ausgearbeitet, die ausführlich in einem besonderen Aufsatz im 236. Band von Virchows Archiv beschrieben ist. Diese Methode habe ich dann für meine Messungen beibehalten, da sie einfacher und anscheinend genauer als die Methode von van Leersum ist. Die Messungen im Versuch wurden, nachdem vorher zur Orientierung der Blutdruck häufiger bestimmt war, einmal wöchentlich morgens an den nüchternen Tieren vorgenommen.

Zu diesem Zwecke wird bei den Tieren an dem Oberschenkel des einen Vorderbeins eine Gummimanschette befestigt. Nachdem das Bein durch Umwickeln mit einem Gummischlauch blutleer gemacht worden ist, wird die Manschette aufgeblasen, bis das Manometer einen weit über dem Blutdruck des Kaninchens gelegenen Wert zeigt. Nach Fortnahme der Gummibinde läßt sich durch ein erbsengroßes Loch, das man in das Fell des Tieres schneidet, beobachten, wann das Blut in die kleinsten Gefäße einströmt. Etwas später fängt der Wundrand an der Beobachtungsstelle an zu bluten. Beim Vergleich mit der blutigen Methode läßt sich feststellen, daß der Blutdruck beim Eintritt der Blutung genau dem blutig gemessenen minimalen Blutdruck entspricht.

Ich habe daher beim Aufstellen meiner Kurven stets den Eintritt der Blutung abgewartet, weil mir so jeder subjektive Beobachtungsfehler ausgeschlossen erscheint.

Bei meinen Untersuchungen bin ich ausgegangen von der Frage: Wie wirken alimentäre und infektiöse Schädlichkeiten auf Blutdruck und Gefäßsystem? Es sollte also zunächst durch die Versuche nachgeprüft werden: 1. ob sich nach der Steinbißschen Methode durch regelwidrige Ernährung arteriosklerotische Veränderungen beim Kaninchen hervorrufen lassen; 2. ob der Blutdruck während der Fütterung sich gegenüber seinem ursprünglichen Wert ändert; und 3. schließlich in welchem Zusammenhang Blutdruckänderung und Arterienerkrankung evtl. zu bringen sind. Die gleichen Untersuchungen beabsichtigte ich für Infektionserkrankungen (chronisch verlaufende Streptokokkeninfektionen) durchzuführen, die Versuche sind noch nicht abgeschlossen, so daß ich einstweilen nur über die Resultate meiner ersten Versuchsreihe berichten möchte.

Mit Rücksicht auf die augenblicklichen Schwierigkeiten des Haltens von Versuchstieren, besonders mit Rücksicht auf die Schwierigkeit

der für diese Versuche erforderlichen Nahrungsbeschaffung konnte ich meine Untersuchungen nur an einem sehr kleinen Material ausführen, doch glaube ich, auf Grund des übereinstimmenden Verhaltens der Tiere berechtigt zu sein, gewisse Schlüsse schon jetzt zu ziehen.

Die erste Versuchsreihe umfaßt sechs Tiere, die wieder in zwei Gruppen zu teilen sind; die ersten drei Tiere wurden während der Versuchsdauer entsprechend der Steinbißschen Vorschrift mit getrockneter Leber, Brot und geringer vegetabilischer Beilage gefüttert, den anderen wurde in Ermangelung von Leber zunächst getrockneter Muskel gereicht, erst später, als mir reichlicher Leber zur Verfügung stand, konnten auch diese Tiere mit Leberpulver ernährt werden. (Die ausgiebige Leberfütterung wurde mir ermöglicht durch Herrn Direktor Dr. Henschel am Berliner Zentralviehhof, der mir das Material zur Fütterung liebenswürdigerweise zur Verfügung stellte.)

Die folgenden Protokolle geben Aufschluß über die Einzelheiten der Versuchsanordnung, sowie die gefundenen Blutdruckwerte und schließlich den bei der Sektion erhobenen Befund.

Protokoll I.

Kaninchen 986.

Als normaler Blutdruck wurde durch verschiedene Messungen während des Monats Februar ein Druck von 92 mm Quecksilber festgestellt. Am 1. III. 1920 Beginn der Fütterung mit 15 g getrockneter Leber täglich, dazu etwas eingeweichtes Brot, mit welchem das Leberpulver vermengt wird, und etwas Rübe oder Hafer. Vor Beginn der Fütterung ein Hungertag, darauf wird die Lebernahrung sofort gierig von dem Tiere genommen.

15. III. 1920	98 mm Hg	Gew. 1450 g
22. III. 1920	112 „	„ 2000 „
29. III. 1920	108 „	„ 2200 „
6. IV. 1920	120 „	„ 2200 „
12. IV. 1920	120 „	„ 2250 „
26. IV. 1920	112 „	„ 2200 „
3. V. 1920	114 „	„ 2200 „
10. V. 1920	122 „	„ 2250 „
17. V. 1920	116 „	„ 2100 „

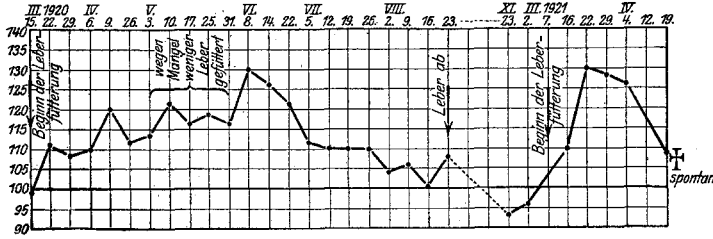
Wegen Mangel an getrockneter Leber kann eine nur geringere Menge des Leberpulvers verabreicht werden, es wird deshalb etwas Grünfutter der Nahrung beigefügt.

25. V. 1920	118 mm Hg	Gew. 2300 g
31. V. 1920	116 „	„ 2000 „

Es wird auf die frühere Menge Leberpulver zurückgegangen, das Grünfutter wieder ganz abgesetzt und nur etwas Mohrrübe oder Hafer als Beikost gegeben.

8. VI. 1920	130 mm Hg	Gew. 1700 g
14. VI. 1920	126 „	„ 1630 „
22. VI. 1920	122 „	„ 2150 „
5. VII. 1920	112 „	„ 1750 „
12. VII. 1920	110 „	„ 2000 „
19. VII. 1920	110 „	„ 1950 „

26. VII. 1920	110 mm Hg	Gew. 2000 g
2. VIII. 1920	104 „	„ 2200 „
9. VIII. 1920	106 „	„ 2150 „
16. VIII. 1920	100 „	„ 2150 „
23. VIII. 1920	108 „	„ 2150 „



Kurve 1.

Wegen Mangels an Leber können die Versuche einstweilen nicht fortgeführt werden. Eine Blutdruckmessung am 23. XI. 1920 ergibt, daß der Blutdruck auf 94 mm Quecksilber wieder abgesunken ist. Eine Blutdruckmessung im Dezember und Januar ergibt den gleichen Wert. Am 2. III. 1921 Blutdruck 96 mm, Gewicht des Tieres 2300 g. Am 7. III. 1921 werden die Fütterungsversuche von neuem aufgenommen, das Tier erhält täglich 15 g Leberpulver vermengt mit eingeweichten Brotkrumen, nachmittags ein Stück Rübe.

Die Blutdruckmessungen ergeben:

16. III. 1921	110 mm Hg	Gew. 2450 g
22. III. 1921	130 „	„ 2500 „
29. III. 1921	128 „	„ 2600 „
3. IV. 1921	126 „	„ 2550 „
19. IV. 1921	128 „	„ 2500 „

Am 24. IV. 1921 entsteht ohne eine erkennbare Ursache plötzlich eine starke Auftreibung des Abdomens, spontaner Exitus.

Sektion 25. IV. 1921.

Der Magen ist prall gefüllt mit einer Menge unverdauten Leberbreis, die Därme sind stark aufgetrieben, vorwiegend mit Gas gefüllt. Das Herz ist groß, hat sehr kräftige Muskulatur. Die Aorta zeigt an ihrer Innenfläche direkt über den Klappen eine weizenkorngroße, polsterartige gelbe längsgestellte 3 mm lange Erhabenheit. Am Abgang der Halsarterien ebensolche polsterartigen gelben Flecken, die von der gleichen Länge, aber etwas breiter sind, kleinere gelbe Flecken finden sich mit Regelmäßigkeit an den Abgangsstellen der Intercostalarterien, außerdem sind an der Innenfläche der absteigenden Brustaorta noch einige schmale, längsverlaufende gelbe Streifchen zu sehen. Am Abgang der A. coeliaca finden sich zwei in einem Winkel von etwa 50° zueinander stehende, unter dem Abgang der Arterie fast aneinander stoßende gelbe, leicht erhabene Streifchen, gelbe Flecken am Abgang der Aa. renales und iliacae. Die Nieren sind groß und feucht, haben glatte Oberfläche, lassen auf der Schnittfläche keine Besonderheiten erkennen. Die Nebennieren sind groß und sehr lipoidreich, Gewicht zusammen 0,8 g, Adrenalin-gehalt 0,8 mg. Die übrigen Organe sind alle sehr blutreich, lassen sonst weder an der Oberfläche noch auf dem Schnitt irgendwelche Besonderheiten erkennen.

Mikroskopischer Befund: Brustaorta direkt über den Klappen: vereinzelt an umschriebener Stelle Auflockerung der Intima, geringe Proliferation von Bindegewebs- und Intimazellen, geringe feintropfige Verfettung einzelner Bindegewe-

webs- wie auch Intimazellen, feintropfige Fettablagerung im interstitiellen Gewebe. Von der *Elastica* int. geringe Absplitterung von Fasern, die in den Herd ausstrahlen. An der Grenze eines solchen Herdes eine büschelförmige Verkalkung.

Absteigende Brustaorta: zahlreiche knopf- und polsterförmige Intimaverdickung, nur geringe Zellproliferationen. Sehr reichlich Fettablagerung, vorwiegend im interstitiellen Gewebe, aber auch in Bindegewebs- und gequollenen Intimazellen. Die Fettablagerung setzt an der Grenze der Vorbuckelung sich scharf gegen die Umgebung ab. *Elastica* int. zieht an den kleineren Herden unverändert vorbei, an den größeren ist sie z. T. gequollen, an manchen Stellen ist sie aufgesplittert. Dicht unter einem größeren Intimaherd eine geringe Fettablagerung in der Media, vorwiegend zwischen den Bindegewebsfasern, sonst keine Mediaveränderungen.

Bauchorta: sehr zahlreiche und ausgedehnte Intimaherde, die nicht so stark vorspringen wie die Herde der Brustaorta. Sehr starke Fettablagerung in den Herden, besonders im Zwischengewebe, aber auch in Bindegewebs- und vereinzelt auch in Intimazellen. Zwischen den Herden in der nicht verdickten Intima vereinzelt verfettete Bindegewebs- und Intimazellen. *Elastica* im Bereich der veränderten Partien an vielen Stellen zerrissen, die Bruchstücke als helle Bänder sind in den verfetteten Massen zu sehen. Die Fettablagerung greift tief auf die Media über, auch hier liegt das Fett größtenteils im Zwischengewebe. Es finden sich in den tieferen Mediaschichten, nicht mit den Intimaherden in Zusammenhang stehend, umschriebene Bezirke, in denen die Zwischensubstanz gequollen und in ihr reichlich Fett abgelagert ist.

Niere: Die Arterien o. B., ebenso an den Vasa afferentia keine Veränderung zu sehen. Reichlich Lipoidablagerung in der Inter-cellularsubstanz und in der Basalmembran. Lipoidablagerung in den Endothelien der Glomerulusschlingen, z. T. auch Lipoidablagerung der Kapselendothelien. Schwellung der Glomerulusschlingen, vereinzelt interstitielle Infiltrate. Kalkzylinder und ger. Kalkablagerung im interstitiellen Gewebe der Marksubstanz.

Protokoll II.

Kaninchen 989.

Blutdruckmessungen, die während des Monats Februar vorgenommen wurden, ergaben als normalen Wert 92 mm Quecksilber. Am 1. III. 1920 Beginn der „Leberfütterung“, die in der gleichen Weise durchgeführt wird wie bei dem vorherbeschriebenen Versuchstier. Die Blutdruckmessungen ergaben:

15. III. 1920	92 mm Hg	Gew. 2100 g
22. III. 1920	108 „	„ 2100 „
29. III. 1920	122 „	„ 2200 „
6. IV. 1920	128 „	„ 2050 „
12. IV. 1920	124 „	„ 2100 „

Es wurde an diesem Tage nach einem Tage Hunger der Reststickstoff bestimmt, der erhaltene Wert betrug 28,4 mg, was keine Abweichung gegenüber den normalen Werten bedeutet.

26. IV.	112 mm Hg	Gew. 2050 g
3. V.	122 „	„ 2050 „

Wegen Mangel an Leber kann nur eine geringere Menge von Leberpulver verfüttert werden (knapp die Hälfte der bisherigen Menge), es wird der Kost daher etwas Grünfutter beigegeben.

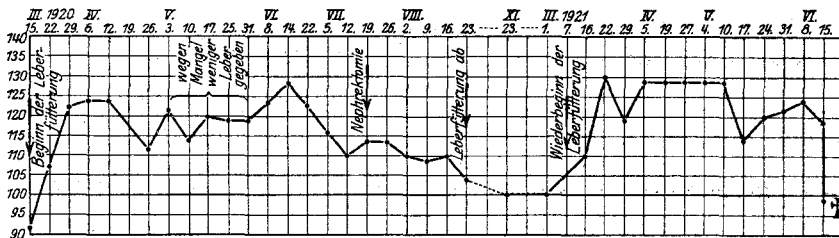
10. V. 1920	114 mm Hg	Gew. 2100 g
17. V. 1920	120 „	„ 2000 „
25. V. 1920	118 „	„ 2000 „

Vom 12. V. wird wieder 15 g Leberpulver mit den ursprünglichen Beigaben verabreicht.

31.	V.	1920	118 mm Hg	Gew.	2050 g
8.	VI.	1920	124 „	„	2150 „
14.	VI.	1920	128 „	„	1700 „
22.	VI.	1920	122 „	„	2300 „
5.	VII.	1920	116 „	„	1800 „
12.	VII.	1920	110 „	„	2100 „
19.	VII.	1920	114 „	„	2250 Nephrektomie
26.	VII.	1920	114 „	„	2020 g
2.	VIII.	1920	110 „	„	2250 „
9.	VIII.	1920	108 „	„	2150 „
16.	VIII.	1920	110 „	„	2250 „
23.	VIII.	1920	104 „	„	2200 „

Wegen Mangels an Tierleber müssen die Versuche unterbrochen werden. Eine Blutdruckmessung am 23. XI. 1920 ergibt den Wert von 100 mm Quecksilber, derselbe Wert wurde bei einer Messung am 1. III. 1921 festgestellt. Gewicht des Tieres sowohl im November wie im März 2500 g. Am 7. III. 1921 werden die Fütterungsversuche von neuem aufgenommen, und zwar erhält das Tier täglich 15 g Leberpulver vermengt mit in Wasser eingeweichtem Brot und außerdem etwas Rübe. Die weiteren Blutdruckmessungen ergeben:

16.	III.	1921	110 mm Hg	Gew.	2500
22.	III.	1921	130 „	„	2800
29.	III.	1921	118 „	„	2900
5.	IV.	1921	128 „	„	2900
19.	IV.	1921	128 „	„	2950
27.	IV.	1921	128 „	„	2750
4.	V.	1921	128 „	„	2750
10.	V.	1921	128 „	„	2650
17.	V.	1921	114 „	„	2600
24.	V.	1921	120 „	„	2650
31.	V.	1921	122 „	„	2600
8.	VI.	1921	124 „	„	2400



Kurve 2.

Am 16. VI. wird eine blutige Blutdruckmessung vorgenommen, bei der Freilegung der Carotis kommt es zu erheblichen Blutungen, so daß der Puls des Tieres sehr schwach wird. Die Blutdruckmessung ergibt blutig einen Druck von 86/96 mmHg der sofort danach unblutig gemessene Blutdruckwert ist 98 mm, während der Blutdruck vor der Blutung 118 mm war. Danach Tod durch Nackenschlag.

Sektion: Das Herz, besonders der linke Ventrikel ist weit, die Muskulatur ist nicht hypertrophisch. Das Vordersegel der Mitralis ist verdickt und diese

fleckförmigen Verdickungen sind gelb gefärbt, auch die Aortenklappen sind an der Basis der Segel verdickt und gelb gefärbt. Die aufgeschnittene Aorta zeigt sehr ausgedehnte Veränderungen ihrer Innenfläche: direkt über den Klappen und im aufsteigenden Brustteil der Aorta finden sich einige, leicht erhabene gelbe Flecken, im Bogen sind die Flecken ausgedehnter und zahlreicher, die Innenfläche der Aorta stellenweise stark gerunzelt, besonders schwere Veränderungen zeigen sich am Abgang der großen Halsarterien. In der absteigenden Brustaorta finden sich polsterartige Erhebungen am Abgang der Aa. intercostales, und zwar befinden sich diese Erhebungen immer caudalwärts von der Abgangsstelle; meist sind es zwei streifenförmige Flecken, die im spitzen Winkel zueinander stehen, in der Öffnung des Winkels befindet sich die Abgangsstelle der Arterie. Auch in der Bauchaorta sind die Flecken an den Abgangsstellen der Arterien lokalisiert. Außer diesen Flecken finden sich sowohl in der Brust- wie auch Bauchaorta noch recht zahlreiche, meist längsgestellte gelbe, deutlich erhabene Flecken. In beiden Aa. iliacae sowie in den Aa. femorales und an der Innenfläche der Aa. carotides sind gleichartige, gelbe Flecken und Streifen zu sehen. — Die linke Niere zeigt eine tiefe, narbige Einziehung dem Nephrektomieschnitt entsprechend an der konvexen Seite. Außerdem finden sich an der Oberfläche beider Nieren einige grubenförmige Einziehungen. Die Leber und Milz ohne Besonderheiten. Die Knochen zeigen einen geringen Grad von Brüchigkeit. Die Nebennieren sind groß und lipoidreich, ihr Gewicht beträgt zusammen 0,8 g. Der Adrenalingehalt 0,7 mg.

Mikroskopischer Befund:

Mitralklappe: Im Bereich der schon makroskopisch sichtbaren Vorbuckelung eine mächtige Proliferation von Bindegewebs- und Intimazellen, die Bindegewebsfasern z. T. hyalin. In der verdickten Partie nur ganz geringe Verfettung einzelner Bindegewebszellen, vereinzelt auch kleine Fettkörnchen zwischen den Zellen, z. T. streifig angeordnet. In den angrenzenden Partien ist die Intima gleichmäßig verdickt, indem es auch hier zur Proliferation von Bindegewebs- und Endothelzellen gekommen ist, einzelne der Zellen sind verfettet. Zwischen der Intima und dem bindegewebigen Grundstock der Klappe zieht sich bandartig ein Streifen gleichmäßiger, sehr feintropfiger und reichlicher Fettablagerung im Zwischengewebe, der an der Grenze der oben beschriebenen buckeligen Vorwölbung in einer kolbigen Auftreibung endigt.

A. pulmonalis: Ausgedehnte, scharf gegen die Umgebung sich absetzende Intimaverdickung. Im Bereich der Verdickung Wucherung und starke Verfettung von Intima- und Bindegewebszellen. *Elastica* int. gequollen, spaltet an vielen Stellen Fasern ab, an einzelnen Stellen sind die Fasern zerbrochen. An der Grenze zwischen Intima und Media streifenförmige, feintropfige Fettablagerung im Zwischengewebe, das gequollen erscheint. An einzelnen Stellen auch in der Media eine feintropfige Fettablagerung des Zwischengewebes und einzelner Bindegewebszellen.

Aorta direkt über den Klappen: An einem Umfang der Aorta mehrere größere und kleinere buckelförmige sich vorwölbende Intimaverdickungen, die fast aneinander stoßen. Die sich stärker vorbuchtenden Verdickungen grenzen sich schärfer ab, die flacheren gehen mehr allmählich in die normalen Partien der Gefäßwand über. Im Bereich der Verdickungen mächtige Wucherung von Bindegewebs- und Intimazellen, die starke, großtropfige Fettablagerung zeigen. Feintropfige Verfettung des gequollenen Zwischengewebes. Im Bereich der verdickten Partien ist die *Elastica* int. gequollen, aufgesplittert, an vielen Stellen sind die Fasern zerbrochen. An einzelnen Stellen auch geringe Verfettung von Bindegewebszellen der Media und feintropfige Fettablagerung im Zwischengewebe, sonst keine Mediaveränderungen.

Absteigende Brustorta: An einem Umfang 2—3 ziemlich ausgedehnte, stark nach dem Lumen vorspringende Intimabuckel, die das gleiche Verhalten zeigen wie die eben beschriebenen.

Bauchaorta: Die gleichen schweren Veränderungen wie die Brustorta, etwa 2—3 Intimabuckel im Bereich eines Umfangs.

A. iliaca: An umschriebener Stelle ist die Intima verdickt. Wucherung von Bindegewebs- wie Intimazellen, Quellung der Zwischensubstanz. Verfettung namentlich von gewucherten Bindegewebszellen. *Elastica int.* am Übergang von der normalen Arterienwand zum Buckel stark gequollen, im Bereich der Verdickung aufgesplittert. Zwischen den aufgesplitterten Fasern der *Elastica int.* findet sich an einer Stelle eine wellenförmige Verkalkung.

Nierenarterie: o. B.

Niere: Die Arterien zeigen im allgemeinen keine Veränderungen, nur in einem Schnitt ist an dem Querschnitt einer größeren Arterie eine starke feintropfige Fettablagerung vorwiegend im Zwischengewebe an umschriebener Stelle zu sehen, und zwar ist die Fettablagerung am ausgedehntesten in der *Media*. Die Intima zeigt an dieser Stelle keine Verdickung, die *Elastica int.* ist wohl erhalten. — Starke Lipoidablagerung in der Zwischensubstanz der Niere, besonders des Marks, Lipoidablagerung in der Basalmembran der Tub. recti, Lipoidablagerung in den Endothelien der Glomerulusschlingen. Zahlreiche verödete Glomeruli, vereinzelt partiell verödete Glomeruli. Hyaline Zylinder in den Harnkanälchen ausgedehnter Kalkinfarkt.

Protokoll III.

Kaninchen 48.

Mehrfache Blutdruckmessungen im Januar und Februar 1920 ergeben als normalen Blutdruck des Tieres 48 einen Wert von 90 mm Quecksilber. Am 1. III. 1920 Beginn der Leberfütterung wie bei Tier 986 und 989. Die Blutdruckmessungen ergeben:

15. III. 1920	90 mm Hg	Gew. 2400 g
22. III. 1920	90 "	" 2500 "
29. III. 1920	96 "	" 2650 "
6. IV. 1920	110 "	" 2350 "
12. IV. 1920	116 "	" 2400 "
26. IV. 1920	96 "	" 2450 "
3. V. 1920	104 "	" 2500 "

Es kann wegen Mangels an Tierleber nur weniger Leberpulver verabfolgt werden; um das Tier auf seinem Gewicht zu erhalten, wird etwas Grünfütter beigegeben.

10. V. 1920	110 mm Hg	Gew. 2550 g
17. V. 1920	108 "	" 2450 "
25. V. 1920	112 "	" 2650 "
31. V. 1920	114 "	" 2600 "

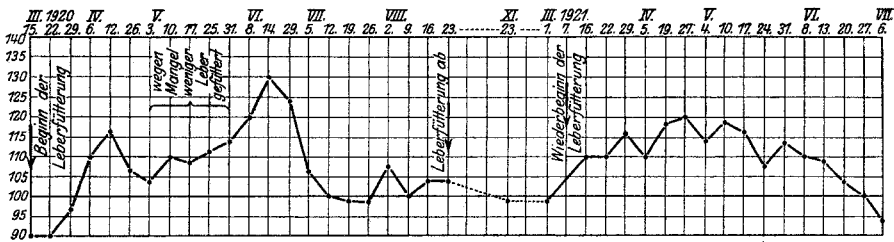
Es wird die ursprüngliche Fütterung (15 g Leberpulver) wieder aufgenommen.

8. VI. 1920	120 mm Hg	Gew. 2400 g
14. VI. 1920	130 "	" 2250 "
22. VI. 1920	124 "	" 2700 "
5. VII. 1920	106 "	" 2250 "
12. VII. 1920	100 "	" 2600 "
19. VII. 1920	98 "	" 2650 "
26. VII. 1920	98 "	" 2600 "
2. VIII. 1920	108 "	" 2800 "
9. VIII. 1920	100 "	" 2700 "
16. VIII. 1920	104 "	" 2700 "
23. VIII. 1920	104 "	" 2650 "

Wegen Mangels an Tierleber müssen die Versuche unterbrochen werden. Eine Blutdruckmessung am 23. XI. 1920 ergibt einen Wert von 98 mm, den gleichen Wert ergeben Messungen, die im Januar und Februar 1921 vorgenommen sind, und eine Messung am 1. III. 1921.

Am 7. III. 1921 werden die Fütterungsversuche in der gleichen Weise, wie es in Protokoll I beschrieben ist, wiederaufgenommen. Die Blutdruckmessungen ergeben:

16.	III. 1921	110 mm Hg	Gew. 3150 g
22.	III. 1921	110	„ 3150 „
29.	III. 1921	116	„ 3150 „
5.	VI. 1921	110	„ 3100 „
19.	IV. 1921	118	„ 3100 „
27.	IV. 1921	120	„ 3100 „
4.	V. 1921	114	„ 2950 „
10.	V. 1921	118	„ 3150 „
17.	V. 1921	116	„ 3220 „
24.	V. 1921	108	„ 2950 „
31.	V. 1921	114	„ 2950 „
8.	VI. 1921	110	„ 2750 „
13.	VI. 1921	108	„ 2850 „
20.	VI. 1921	104	„
27.	VI. 1921	100	„ 2960 „
6.	VII. 1921	94	„ 3000 „



Kurve 3.

Die blutige Messung am gleichen Tage gab als Wert für den minimalen Blutdruck 94 mm Hg, als Wert für den maximalen Blutdruck 120 mg Hg.

Nach der blutigen Messung Tod durch Nackenschlag.

Sektionsbefund: Das Herz hat mittlere Größe, die Muskulatur des linken Ventrikels ist kräftig. Die Mitral- und Aortenklappen sind zart, die Aorta zeigt an ihrer Innenfläche im Bogen, besonders am Abgang der großen Halsarterien, gelbe leicht erhabene Fleckchen und Streifen. Auch in den Carotiden vereinzelt derartige Intimaveränderungen. In der absteigenden Aorta nur am Abgang einiger Intercoastalararterien kleine, leicht erhabene gelbe Fleckchen, etwas zahlreicher finden sich dieselben an den Arterienabgängen der Bauchaorta. Die Nieren zeigen an der Oberfläche vereinzelte seichte grubenartige Einsenkungen, die Kapsel läßt sich überall leicht abziehen, auf der Schnittfläche sind an beiden Nieren Besonderheiten nicht erkennbar. Nebennieren groß, lipoidreich, Adrenalingehalt 1,3 mg. Die übrigen Organe sind ohne Besonderheiten, die Knochen zeigen keine abnorme Brüchigkeit.

Mikroskopischer Befund: Aorta direkt über den Klappen: An vereinzelten Stellen Intimaverdickung, die durch umschriebene Proliferation von Zellen

der tieferen Intimaschichten hervorgerufen wird, im Bereich dieser Herde so gut wie keine Verfettung. Die Zwischensubstanz ist gequollen.

Absteigende Aorta: Es lassen sich 2 Arten von Intimaherden unterscheiden: solche, bei denen die Verfettungsprozesse überwiegen und solche, bei denen es sich nur um Proliferationsprozesse handelt. Bei den ersteren findet sich besonders reichlich eine feintropfige Verfettung des gequollenen Zwischengewebes, auch Bindegewebs- und Intimazellen enthalten feintropfiges Fett. Die *Elastica int.* zeigt die in den früheren Protokollen beschriebenen Veränderungen: Aufsplitterung, Quellung an manchen Stellen Zerreißen der Fasern. Die Proliferationsherde sitzen in den tieferen Intimaschichten, an der Grenze zur Media, z. T. auf diese übergreifend. Auch hier ist die Zwischensubstanz gequollen, es findet sich aber keine Fettablagerung. Die elastischen Fasern splitteln sich am Eintritt in diese Herde büschelförmig auf. In einem solchen Herd eine Kalkablagerung.

Bauchaorta: Außer geringer Auflockerung der Intima an umschriebenen Stellen keine Veränderungen.

A. iliaca zeigt keine Veränderungen.

Niere zeigt keine Veränderungen.

Protokoll IV.

Kaninchen 991.

Mehrfache Blutdruckmessungen während der Monate Januar bis Juni 1920 ergeben als normalen Blutdruck des Tieres einen Wert von 88 mm Quecksilber. Am 9. VI. 1920 Beginn der Fütterung. Da nicht genügend getrocknete Leber zur Verfügung stand, erhält dieses Tier getrocknete Muskulatur 15 g täglich, das Pulver wird mit eingeweichtem Brot, vermengt und außerdem eine Rübe. Auch hier vor Beginn der Fütterung ein Hungertag, darauf wird die Kost von dem Tier gern genommen. Die Blutdruckmessungen ergeben:

10.	VI. 1920	96 mm Hg	Gew. 2750 g
17.	VI. 1920	110 "	" 2700 "
24.	VI. 1920	106 "	" 2800 "
1.	VII. 1920	100 "	" 2400 "
8.	VII. 1920	94 "	" 2150 "
15.	VII. 1920	90 "	" 2200 "
22.	VII. 1920	100 "	" 2350 "
29.	VII. 1920	100 "	" 2600 "
5.	VIII. 1920	100 "	" 2650 "
12.	VIII. 1920	96 "	" 2700 "
19.	VIII. 1920	108 "	" 2650 "

Wegen Mangels an Tiermuskel müssen die Versuche unterbrochen werden. Eine Blutdruckmessung im November 1920 ergibt einen Wert von 100 mm Hg. Messungen im Januar und Februar 1921 ergeben 90 mm Hg, den gleichen Wert ergibt eine Messung am 1. III. 1921. Am 7. III. 1921 werden die Fütterungsversuche von neuem aufgenommen, und zwar erhält das Tier die gleiche Leberkost, wie sie in den ersten drei Protokollen beschrieben ist. Die Blutdruckmessungen ergeben:

15.	III. 1921	100 mm Hg	Gew. 2750 g
23.	III. 1921	116 "	" 2800 "
30.	III. 1921	114 "	" 2850 "
5.	IV. 1921	114 "	" 2900 "

20. IV. 1921 Das Tier verweigert seit einigen Tagen die Nahrung, ist stark abgemagert, das Fell ist struppig und es gehen große Haarbüschel aus. Blutdruckmessung ergibt:

20.	IV. 1921	94 mm Hg	Gew. 2300 g
26.	IV. 1921	90 "	" 2090 "

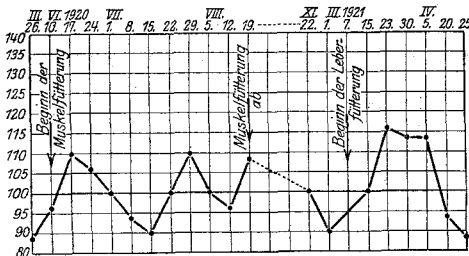
Nach der Blutdruckmessung wird das Tier am 26. IV. durch Nackenschlag getötet.

Sektion: In der linken Pleurahöhle findet sich ein pflaumengroßes Empyem, das stark eingedickt eine weißliche breiige Masse ist. Die Lunge ist fast vollkommen atelektatisch. Das Herz ist nach oben und rechts verdrängt, ist schlaff. Die Aorta zeigt makroskopisch keine Veränderungen. In der sehr blutreichen Leber sind einige Coccidien. Der Magen enthält wenig breiigen Inhalt. Die Nieren zeigen

makroskopisch keine Veränderungen, die Knochen sind außerordentlich brüchig. Die anderen Organe zeigen keine Besonderheiten. Das Tier ist sehr stark abgemagert.

Mikroskopischer Befund:

Aorta direkt über den Klappen: an umschriebener Stelle eine Intimaverdickung, die durch eine umschriebene Zellproliferation an der Grenze von Intima



Kurve 4.

zu Media hervorgerufen wird, keine Verfettung von Intimazellen.

Absteigende Brustaorta und Bauchorta o. B.

Niere zeigt bis auf einen ausgesprochenen Kalkinfarkt keine Veränderungen.

Protokoll V.

Kaninchen 993.

Die vor dem Beginn der Versuche vorgenommenen Blutdruckmessungen ergeben als konstanten normalen Blutdruck einen Wert von 100 mm Quecksilber. Am 9. VI. wird in der gleichen Weise wie bei Kaninchen 991 eine Fütterung mit getrocknetem Muskel usw. begonnen. Die vorgenommenen Blutdruckmessungen ergeben:

10.	VI. 1920	100 mm Hg	Gew. 2500 g
17.	VI. 1920	112 "	" 2500 "
24.	VI. 1920	98 "	" 2500 "
1.	VII. 1920	98 "	" 2500 "
8.	VII. 1920	94 "	" 2050 "
15.	VII. 1920	106 "	" 2200 "
22.	VII. 1920	106 "	" 2200 "
29.	VII. 1920	106 "	" 2400 "
5.	VIII. 1920	104 "	" 2450 "
12.	VIII. 1920	106 "	" 2450 "
19.	VIII. 1920	100 "	" 2400 "

Wegen Mangels an Pferdemuskel müssen die Versuche unterbrochen werden. Blutdruckmessungen am 22. XI. 1920 sowie im Januar und Februar 1921 ergeben einen Wert von 98 mm Hg. Am 4. III. 1921 ist der Blutdruckwert 92, das Gewicht 2900 g. Am 7. III. 1921 wird bei diesem Tier wie bei den anderen die Fütterung mit 15 g Trockenleber vermengt mit eingeweicherter Semmel und bei Zugabe von einer Rübe durchgeführt. Die Blutdruckmessungen ergeben:

15.	III. 1921	100 mm Hg	Gew. 2720 g
23.	III. 1921	104 "	" 2800 "
30.	III. 1921	110 "	" 2600 "
5.	IV. 1921	106 "	" 2650 "
20.	IV. 1921	100 "	" 2200 "
27.	IV. 1921	90 "	" 2100 "

Das Tier ist stark abgemagert, verliert die Haare und zeigt eine eigenartige Steifigkeit der Glieder.

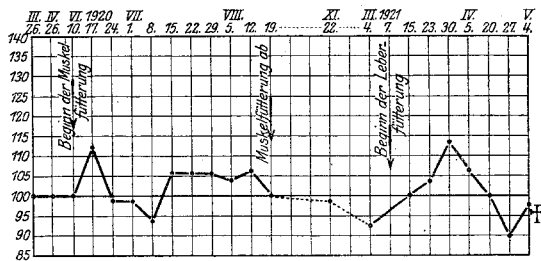
4. IV. 1921

98 mm Hg

Das Tier wird blutig nachgemessen, die Messung ergibt einen Blutdruck von 98/108, danach wird das Tier getötet durch Nackenschlag.

Sektion: Die Brust-

organe zeigen keine Veränderungen, die Aorteninnenfläche ist glatt. Das Herz hat kräftige Muskulatur. Die Nebennieren sind groß, lipoidreich, ihr Gewicht beträgt 0,8 g, ihr Adrenalingehalt 1,3 mg Adrenalin. Die Nieren lassen makroskopisch keine Veränderungen erkennen, in der Leber ganz vereinzelt Coccidien. Die übrigen Organe ohne Veränderungen, nur die Knochen sind sehr brüchig.



Kurve 5.

Mikroskopischer Befund:

Brustaorta: Aufsteigender wie absteigender Teil zeigen keine Veränderungen.

Bauchaorta: keine Intimaverdickung, in einzelnen Intimazellen feintropfige Fettablagerung.

Niere: o. B. bis auf vereinzelte Kalkzylinder.

Protokoll VI.

Kaninchen 46.

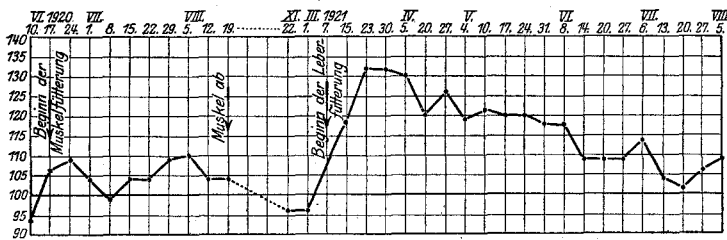
Vor dem Beginn der Versuche werden verschiedentlich Blutdruckmessungen vorgenommen, bei denen sich ein Wert von 94 mm Hg als normaler Blutdruck für das Tier ergibt. Am 9. VI. 1920 Beginn der Fütterung wie bei Tier 991 und 993. Die Nahrung wird nach einem Hungertag gierig gefressen. Die Blutdruckmessungen ergeben:

10.	VI. 1920	94 mm Hg	Gew. 2500 g
17.	VI. 1920	106 „	„ 2400 „
23.	VI. 1920	108 „	„ 2500 „
1.	VII. 1920	104 „	„ 2150 „
8.	VII. 1920	98 „	„ 2000 „
15.	VII. 1920	104 „	„ 2100 „
22.	VII. 1920	104 „	„ 2150 „
29.	VII. 1920	108 „	„ 2300 „
5.	VIII. 1920	110 „	„ 2350 „
12.	VIII. 1920	104 „	„ 2350 „
19.	VIII. 1920	104 „	„ 2350 „

Wegen Mangel an Pferdemuskel müssen die Versuche unterbrochen werden. Am 22. XI. 1920 ergibt die Blutdruckmessung einen Wert von 96 mm Hg. Den gleichen Wert ergeben Messungen im Januar und Februar 1921. Am 7. III. 1921 wird bei diesem Kaninchen wie auch bei den vorhergehenden Tieren die Fütterung

mit 15 g getrockneter Leber vermennt mit eingeweichem Brot und bei Zugabe von einer Rübe aufgenommen. Die Blutdruckmessungen ergeben:

15.	III. 1921	118 mm Hg	Gew. 3300 g
23.	III. 1921	132 "	" 3350 "
30.	III. 1921	132 "	" 3300 "
5.	IV. 1921	130 "	" 3300 "
20.	IV. 1921	120 "	" 2980 "
27.	IV. 1921	126 "	" 3000 "
4.	V. 1921	118 "	" 3050 "
10.	V. 1921	122 "	" 2850 "
17.	V. 1921	120 "	" 3050 "
24.	V. 1921	120 "	" 2900 "
31.	V. 1921	118 "	" 2850 "
8.	VI. 1921	118 "	" 2650 "
13.	VI. 1921	108 "	" 2650 "
20.	VI. 1921	108 "	" 2800 "
27.	VI. 1921	108 "	" 3150 "
6.	VII. 1921	114 "	" 3200 "
13.	VII. 1921	104 "	" 3200 "
20.	VII. 1921	102 "	" 3000 "
27.	VII. 1921	106 "	" 3020 "
5.	VIII. 1921	108 "	" 3000 "



Kurve 6.

An dem Kaninchen wird eine blutige Blutdruckmessung vorgenommen und der Blutdruckwert als 106/130 festgestellt. Danach wird das Tier durch Nackenschlag getötet.

Sektion: Das Herz ist schlaff und sehr weit, besonders der linke Ventrikel. Die Klappen sind durchweg zart. Die Innenfläche der Aorta zeigt im Bogen ganz vereinzelt kleine, leicht erhabene gelbe Fleckchen, am ausgesprochensten am Abgang der Carotiden. In dem absteigenden Brustteil der Aorta finden sich kleine gelbe Flecken fast nur am Abgang der Intercoalararterien, in der Bauchaorta ebenfalls spärlich gelbe Flecken. Die Femorales und die Carotiden lassen, soweit aufschneidbar, keine Veränderungen erkennen. Lungen o. B. Die Nebennieren sind gegenüber denen der anderen Versuchstiere auffallend klein, ihr Gewicht beträgt 0,5 g. Ihr Adrenalinegehalt ist 0,6 mg Adrenalin. Die Nieren zeigen makroskopisch keine Veränderungen, die anderen Bauchorgane ebenfalls ohne Veränderungen. Die Knochen sind fest.

Mikroskopischer Befund:

Aorta über den Klappen: Geringe Auflockerung der Intima an umschriebener Stelle, geringe Proliferation von Bindegewebs- und Intimazellen. Sehr reichlich

feinkörnige Fettablagerung im Zwischengewebe und auch in Bindegewebs- und Intimazellen. Elastica im Bereich dieser Herde z. T. aufgefasert.

Aorta absteigender Brustteil: Die gleichen Veränderungen wie über den Klappen nur in etwas größerem Umfang und mit stärkerer Verfettung von Bindegewebszellen und Intimazellen. Sowohl in diesen Präparaten wie auch in den vorigen springen die Herde in das Aortenlumen kaum vor.

Bauchaorta: Vereinzelt Intimaverdickung ohne Fettablagerung.

Art. iliaca: o. B.

Niere: o. B.

Auch in meinen Versuchen wurde, wie dies übrigens auch Steinbiß angibt, die Fütterung von Leberpulver unter Zugabe vegetabilischer Nahrung gut vertragen: die Tiere nahmen zu. Allerdings haben die Kaninchen während längerer Zeit diese Nahrung erhalten, so verweigern sie manchmal plötzlich das Leberpulver; gibt man dann während 2—3 Tagen vegetabilische Kost allein, so wird danach das Leberpulver wieder gern genommen.

Wie verhält sich nun der Blutdruck? Aus den Kurven ist zu ersehen, daß sich bei den mit Leber gefütterten Tieren eine recht beträchtliche Blutdrucksteigerung feststellen läßt, und zwar bietet sich gewöhnlich folgendes Bild: Zunächst erfolgt eine entweder steil verlaufende oder mit Remissionen staffelförmige Aufwärtsbewegung des Blutdrucks bis zu einer bestimmten Höhe, bei der weiteren Fütterung hält sich der Blutdruck bei allerdings oft großen Schwankungen auf einem Durchschnittswert, der bei weitem höher ist als der Normalblutdruck vor der Fütterung. Nach etwa 3 Monaten zeigen die Blutdruckkurven meist eine gewisse Tendenz abzufallen. Wird mit der Leberfütterung ausgesetzt, so sinkt der Blutdruck allmählich wieder ab, es besteht also während kurzer Zeit noch eine Nachwirkung. Bei diesen Blutdrucksteigerungen lassen sich, ich möchte sagen, individuelle Verschiedenheiten beobachten: während bei Kaninchen 986 und 989 sehr erhebliche Blutdrucksteigerungen, 30 % und darüber, während langer Zeit zu verzeichnen wurde, kommt es bei Kaninchen 48, das bei genau gleicher Diät gehalten wurde, wohl vorübergehend auch zu derartig hohen Blutdruckwerten. Im allgemeinen ist die Blutdrucksteigerung aber bei diesem Versuchstier sehr viel geringer. (Was die Veranlassung für das verschiedene Verhalten ist, dafür habe ich keinen Anhaltspunkt gefunden.) Bei der Fütterung mit getrocknetem Muskel trat bei meinen Versuchstieren im Anfang der Fütterung eine geringe Blutdrucksteigerung ein, während der weiteren Fütterung gingen die Werte bis wenig über den normalen Blutdruck zurück. Als später diesen Tieren Leber verfüttert wurde, stieg bei Kaninchen 46 der Blutdruck in typischer Weise an, während bei den beiden anderen Tieren nach kurzem Anstieg ein Absinken eintrat, ein Verhalten, das in interkurrenten Erkrankungen seine Erklärung fand.

Vergleicht man nun mit diesen Blutdruckbefunden das Sektions ergebnis: Die beiden Tiere mit der stärksten Blutdruckerhöhung, Kaninchen 986 und 989, weisen die großartigsten arteriosklerotischen Veränderungen der Aorta und auch der größeren Arterien auf, während dieselben bei Kaninchen 48 sehr viel geringer sind, bei Kaninchen 46 erst in den ersten Anfangsstadien. Dieses Ergebnis erscheint mir in zweierlei Hinsicht von Wert: Zunächst ist festgestellt, daß durch die Leberfütterung eine Steigerung des Blutdrucks erzeugt wird. Dieses stimmt überein mit den Befunden von van Leersum, auch er konnte eine Blutdrucksteigerung nachweisen, die bis zu 30% des ursprünglichen Wertes betrug. Die Werte von van Leersum und meinen Untersuchungen gehen also parallel, wenn auch die absoluten Zahlen nicht miteinander übereinstimmen, was durch die verschiedene Methode der Blutdruckmessung zu erklären ist. Auch darin stimmen Leersums und meine Untersuchungen überein, daß der Blutdruck nur während der Fütterungsperiode erhöht ist, bei Rückkehr zur vegetabilischen Kost sinkt der Blutdruck allmählich zur Norm zurück. Endlich ist auch bei van Leersum die Blutdruckerhöhung bei den verschiedenen Versuchstieren verschieden hochgradig.

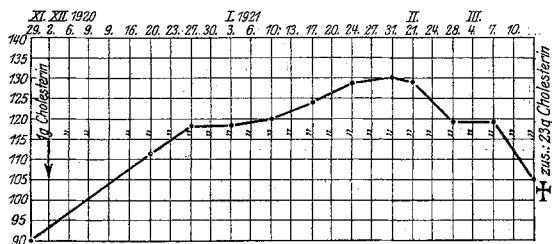
Als besonders wichtig erscheint mir nun zweitens die Übereinstimmung der Blutdruckerhöhung mit der Schwere der Arterienveränderung, besonders mit Rücksicht auf die Bewertung dieser Veränderungen als experimentelle Arteriosklerose. Wir haben gesehen: in allen Fällen, wo wir starke Blutdruckerhöhung erzeugt haben, da finden sich schwere Aorten- und Arterienveränderungen, wo die Blutdruckerhöhung geringer, da ist die Gefäßveränderung entsprechend geringer. Anscheinend weichen hier meine Untersuchungen von den Ergebnissen van Leersums, der bei keinem seiner Kaninchen Arterien- resp. Aortenveränderungen fand (die Untersuchung bestand allerdings in makroskopischer Betrachtung, Prüfung auf Elastizität und chemischer Kalkbestimmung); ab, und es entsteht die Frage, wie dieses zu erklären ist. In seiner Polemik gegen Lubarsch und Steinbiß scheint Leersum übersehen zu haben, daß Steinbiß zwei Versuchsreihen streng trennt: die nur mit Tierleber ernährten Tiere und die mit Tierleber und vegetabilischer Kost ernährten. Die erste Gruppe ist schwer an die Nahrung zu gewöhnen, und die Fütterung führt zu schweren Störungen des Allgemeinbefindens, hier fallen besonders die starken Störungen im Kalkhaushalt auf, die Knochen werden brüchig und es kommt zu den beschriebenen Kalkmetastasen, die Arterien zeigen die gleichen Veränderungen wie bei der Adrenalinsklerose. Ganz anders verhalten sich, wie Steinbiß betont, die Kaninchen, die außer dem Leberpulver eine geringe Beilage vegetabilischer Kost erhalten: diese können beliebig lange bei

dieser Kost erhalten werden, sie nehmen an Gewicht zu und zeigen keine Krankheitserscheinungen, es fehlt z. B. auch die bei der ersten Gruppe stets vorhandene Glykosurie. Der Arterienbefund ist hier ein anderer: es handelt sich um Intimaveränderungen, die der menschlichen Arteriosklerose gleichen, die sich aber, wie Steinbiß besonders hervorhebt, im Gegensatz zu den durch reine Leberfütterung hervorgerufenen Mediaveränderungen sehr langsam entwickeln. Steinbiß fand diese Intimaveränderungen konstant bei Tieren, die 9 Monate im Versuch waren, sie fehlten bei Tieren, die nach 5 oder 6 Monaten Versuchsdauer getötet wurden. Die Versuchsdauer bei van Leersum war aber in allen Fällen erheblich kürzer, es sind also gar keine Veränderungen zu erwarten gewesen. Der scheinbar negative Ausfall dieser Fütterungsversuche ist also kein Gegenbeweis für die Steinbißschen Versuchsergebnisse.

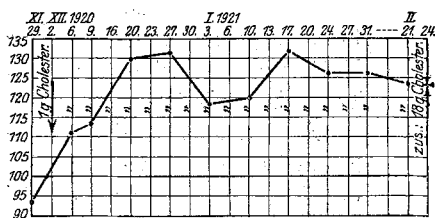
Als Ursache für das Entstehen der Kaninchenarteriosklerose nimmt Steinbiß an, daß das tierische Eiweiß toxisch auf das Gefäßsystem des Pflanzenfressers wirkt. Aus meinen obigen Versuchen geht hervor, daß nur die tierische Nahrung, die Blutdrucksteigerung hervorruft, die Arterienveränderungen bewirkt, denn bei Kaninchen 991 und 993 fanden sich keine Veränderungen, bei Kaninchen 46, das erst kürzere Zeit wesentliche Blutdrucksteigerungen erfahren hatte, die ersten Anfänge der Erkrankung. Es entsteht also die Frage, welches die Blutdruck steigernde Substanz der gegebenen Nahrung ist. Die Blutdrucksteigerung tritt ein bei Leber, nicht aber bei Muskelfütterung, was mit den Steinbißschen Angaben übereinstimmt, daß sich die Versuche am besten mit getrockneter Leber und Nebenniere durchführen ließen. Gemeinsam ist beiden Organen im Gegensatz zum Muskel der hohe Gehalt an Cholesterin. Berücksichtigt man, daß es Anitschkow, Wacker und Hueck gelang, durch Cholesterinfütterung die gleichen Arterienveränderungen zu erzeugen, so liegt es nahe, für die Leberfütterung auch den Cholesteringehalt als die Arterienerkrankung bedingend anzusehen, eine Annahme, die bereits Anitschkow erwähnt und es mußte interessieren, wie sich der Blutdruck bei mit Cholesterin ernährten Kaninchen verhält.

Es wurde von mir zwei Kaninchen nach den Angaben von Anitschkow in Öl gelöstes Cholesterin gegeben und zwar erhielten die Tiere zweimal wöchentlich 1g Cholesterin. Bei beiden Tieren trat eine deutliche Blutdrucksteigerung auf (siehe Tabelle Kurve 7 und 8), die bei der weiteren Fütterung zunahm, bis eine Erhöhung von etwa 50% des ursprünglichen Blutdrucks erreicht war. Der Blutdruck hielt sich dann bei beiden Tieren mit mäßigen Schwankungen auf dieser Höhe, bei dem einen Kaninchen, das in den letzten Wochen an schwerer Vereiterung von Bißwunden litt, sank er kurz vor dem Tode ab, während bei dem

zweiten, das beim Sondieren starb, der Blutdruck noch 124 mm Hg. betrug. Wir sehen also bei Gaben von reinem Cholesterin eine sehr ausgesprochene Blutdrucksteigerung eintreten, die sogar die durch Leberfütterung erzeugte übertrifft, doch müssen wir berücksichtigen, daß bei der täglichen Gabe von 15 g Trockenleber nicht ganz 2 g Cholesterin von dem Versuchstier in der Woche aufgenommen wird. Wir können danach wohl annehmen, daß auch in der Leber die Blutdruck steigernde Substanz das Cholesterin ist. Um über die Richtigkeit dieser Annahme weiteren Aufschluß zu erhalten, ist der Versuch



Kurve 7.



Kurve 8.

anzustellen, wie Blutdruck und Gefäßsystem sich bei Kaninchen verhalten, die mit cholesterinfreiem Leberpulver gefüttert sind; diese Versuche sind begonnen, es wird später über sie berichtet werden. Ich möchte hier nur erwähnen, daß der Japaner Kon Kaninchen mit cholesterinfreier Leber fütterte und dadurch Arteriosklerose nicht erzielen konnte, während ihm das bei der gewöhnlichen Steinbißschen Anordnung immer gelungen ist.

Wie ist die Entstehung der Blutdruckerhöhung zu erklären? Bei den Cholesterinfütterungen wurde beobachtet, daß die Nebennieren solcher Versuchstiere besonders groß waren, eine Erscheinung, die durch die Cholesterinspeicherung der Nebennierenrinde leicht zu erklären ist. Immerhin muß man, mit Rücksicht auf die Wieselschen Theorien, die Frage erörtern, ob diese Cholesterinvermehrung der Rinde eine Wirkung auf den Adrenalingehalt der Nebennieren hat. Es wurden daher die Nebennieren nach einer von Dr. Brahn am hiesigen Institut ausgearbeiteten Methode quantitativ auf ihren Adrenalingehalt untersucht. Bei der Untersuchung anderer Kaninchennebennieren war von uns gefunden, daß der Adrenalingehalt der Nebennieren des Kaninchens so viel Milligramm beträgt, wie die Nebennieren in Gramm gemessen schwer sind (übrigens ist das das gleiche Verhältnis, wie es sich auch beim Menschen findet), und zwar wiegen beide Kaninchennebennieren zusammen gewöhnlich 0,6–0,8 g und enthalten 0,6 bis 0,8 mg Adrenalin. Bei fünf Versuchstieren der ersten Versuchsreihe wurde der Adrenalingehalt der Nebennieren bestimmt, bei Kaninchen

48 und 993 war der Adrenalingehalt vermehrt und betrug 1,3 mg; es sind gerade diese Tiere, bei denen der Blutdruck in den letzten Wochen vor dem Tode nur geringe Steigerungen erfahren hatte. Die Tiere, die einen besonders hohen Blutdruck zeigten, hatten normale Werte, er betrug zweimal 0,8 und einmal 0,6 mg Adrenalin. Die gefundenen Zahlen erlauben nicht, irgendwelche weitgehende Schlüsse zu ziehen, sie sagen uns nur, daß in unseren Versuchen kein Parallelismus zwischen Blutdrucksteigerung und Adrenalingehalt der Nebennieren besteht. Der üblichen Prüfung des Einflusses einer Substanz auf das Gefäßsystem durch den Versuch am Trendelenburgschen Präparat oder durch Aufnahme der Blutdruckkurve nach intravenöser Injektion stehen beim wasserunlöslichen Cholesterin Schwierigkeiten entgegen. Wir müssen versuchen, hier auf andere Weise Aufschluß zu erhalten. Ferner wird in weiteren Versuchen der Einfluß des Lecithins auf Blutdruck und Gefäßsystem zu prüfen sein, da besonders nach den Versuchen von Ignatowski zu vermuten ist, daß Lecithin ähnliche Wirkung wie das Cholesterin ausübt.

Die histologischen Veränderungen, die in meinen Versuchen erzeugt wurden, stimmen, wie aus den Protokollen hervorgeht, völlig mit den von Steinbiß beschriebenen überein, so daß sich eine eingehende Besprechung dieser Befunde im allgemeinen hier wohl erübrigt. Nur kurz möchte ich auf die histologischen Befunde der Nieren eingehen, die mit Rücksicht auf die längere Zeit bestehende Blutdruckerhöhung von besonderem Interesse sind. Bei den meisten Tieren waren weder an dem Gefäßapparat noch an dem Parenchym der Nieren irgendwelche Veränderungen, die an das Bild einer beginnenden Schrumpfniere erinnerten, festzustellen. Bei Kaninchen 986 sind außer einer reichlichen Lipoidablagerung im interstitiellen Gewebe frische Glomerulusveränderungen und einzelne interstitielle Infiltrate zu sehen, die ich nicht als Folgen der Blutdrucksteigerung ansehen möchte. Kaninchen 989, das die stärkste Blutdrucksteigerung und Arteriosklerose aufgewiesen hatte, zeigt auch in den Nieren gewisse Veränderungen: nämlich totale und partielle Verödung von Glomeruli, außerdem auch eine Lipoidablagerung im interstitiellen Gewebe sowie in den Endothelien der Glomerulusschlingen. Die Vasa afferentia ließen keine Veränderungen erkennen, ebensowenig die Arterien im allgemeinen bis auf einen größeren Arterienast mit einer umschriebenen Lipoidablagerung, die vorwiegend in der Media lokalisiert war. Da beim Kaninchen nicht ganz selten derartige Glomerulusveränderungen vorkommen, so lassen sich aus einem derartigen Fall noch keine Schlüsse ziehen. Es muß erst nachgeprüft werden, ob solche Befunde mit einer genügenden Regelmäßigkeit in derartigen Fällen erhoben werden können. Der negative Befund bei den anderen Versuchstieren zeigt, daß beim

Kaninchen eine Blutdruckerhöhung verhältnismäßig lange ohne Schädigung der Nieren bestehen kann, ferner daß es möglich ist, bei gesunden Nieren eine chronische, sehr beträchtliche Blutdrucksteigerung experimentell zu erzeugen.

Meine Untersuchungen möchte ich einstweilen dahin zusammenfassen:

Es gelingt mit der Steinbißschen Methode stets, bei genügend langer Versuchsdauer der menschlichen Arteriosklerose entsprechende Aorten- und Arterienveränderungen hervorzurufen. Bei den verschiedenen Versuchstieren können diese Veränderungen unter den genau gleichen Versuchsbedingungen verschieden hochgradig sein. Bei Fütterung von Leberpulver unter Beigabe vegetabilischer Kost treten bedeutende Blutdrucksteigerungen beim Kaninchen auf; die Höhe der Blutdrucksteigerung ist bei den verschiedenen Versuchstieren verschieden, sie betrug bis über 30% des normalen Blutdrucks.

Die Schwere der erzeugten arteriosklerotischen Veränderungen geht parallel der Blutdruckerhöhung, d. h. je ausgesprochener die Blutdruckerhöhung, desto schwerer die Arterienveränderungen. Durch Fütterung mit Muskelpulver an Stelle des Leberpulvers lassen sich keine derartigen Blutdrucksteigerungen hervorrufen. Da die Blutdrucksteigerung auch durch Cholesterin zu erzeugen ist, durch Cholesterinfütterung ferner von verschiedenen Autoren gleiche Arterienveränderungen wie in unseren Versuchen hervorgerufen wurden, ist die Annahme berechtigt, daß das Cholesterin die blutdruckerhöhende Substanz des Leberpulvers ist, diese Annahme wird nachgeprüft durch Fütterungsversuche mit cholesterinfreier Leber.

Festgestellt ist durch die Versuche, daß bei der experimentellen Erzeugung der Arteriosklerose beim Kaninchen neben der Cholesterinämie des Blutes stets eine Blutdrucksteigerung vorhanden ist, ob eine chronische Blutdrucksteigerung allein, ohne Cholesterinämie arteriosklerotische Veränderungen hervorrufen kann, läßt sich einstweilen nicht sagen, da ein Mittel, chronische Blutdruckerhöhungen zu erzeugen, mir sonst nicht bekannt ist.

(Ich beobachtete das Verhalten des Blutdrucks bei regelmäßigen Injektionen von Adrenalin; außer den bekannten, kurz andauernden starken Blutdruckerhöhungen nach den Injektionen zeigte der Blutdruck keine Abweichungen von der Norm.)

Die Nieren zeigten in den meisten Fällen trotz der monatelangen, z. T. beträchtlichen Blutdrucksteigerungen keine Veränderungen. In einem Fall waren partielle und totale Verödung von Glomeruli vorhanden, die vielleicht als Folge der Blutdruckerhöhung anzusehen sind, da in diesem Fall die Blutdruckerhöhung wie auch die Arterien-erkrankung am ausgesprochensten war. Aus einem derartigen Fall lassen sich selbstverständlich keine Schlüsse ziehen, da derartige Veränderungen ein Zufallsbefund sein können. Es wird in weiteren Versuchen zu prüfen sein, ob sich Nierenveränderungen mit einer gewissen Regelmäßigkeit bei Tieren mit beträchtlicher chronischer Blutdrucksteigerung finden.

Literaturverzeichnis.

- Anitschkow, Über die Veränderungen der Kaninchenaorta bei experimenteller Cholesterinsteatose. Ziegl. **56**, 379. — Anitschkow und Chalatow, Über experimentelle Cholesterinsteatose. Zentralbl. f. allgem. Path. **24**, 1913. — Benecke, Studien über Gefäßerkrankungen durch Gifte. Virch. Arch. **191**, 208. 1908. — Erb, Experimentelle und histologische Studien über Arterien-erkrankungen nach Adrenalininjektion. Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. **53**, 173. 1905. — Faber, Die Arteriosklerose. Jena 1912 (s. dort Literatur). — Harvey, Die Ursache der Arteriosklerose. Virch. Arch. **196**, 303. 1909. — Hirsch und Thorspecken, Experimentelle Untersuchungen zur Lehre von der Arteriosklerose. Dtsch. Arch. f. klin. Med. **107**, 411. 1912. — Ignatowsky, Über die Wirkung des tierischen Eiweißes auf die Aorta und parenchymatösen Organe der Kaninchen. Virch. Arch. **198**, 248. 1909. — Jores, Die Entwicklung der Arteriosklerose seit Virchow. Virch. Arch. **235**, 262. 1921. — Lubarsch, Über alimentäre Schlagaderverkalkung. Münch. med. Wochenschr. **57**, 1577. 1910. — Lubarsch, Zur Pathogenese der Atherosklerose usw. Münch. med. Wochenschr., S. 1819. 1909. — van Leersum, Zur Frage der experimentellen alimentären Atherosklerose. Virch. **217**, 452 und Pflügers Arch. **172**, 377. 1911. — Loeb, Über experimentelle Arterienveränderungen usw. Dtsch. med. Wochenschr., S. 1819. 1913. — Saltykow, Atherosklerose bei Kaninchen nach wiederholten Staphylokokkeninjektionen. Ziegl. Beitr. **43**, 1908. — Saltykow, Weitere Untersuchungen über Staphylokokkenatherosklerose. Verhdlgen. d. Dtsch. path. Ges. XIV. Tagung 1910. — Steinbiß, Über experimentelle alimentäre Atherosklerose. Virch. Arch. **212**, 152. 1913. — Wacker und Hueck, Chemische und morphol. Untersuchungen über die Bedeutung des Cholestearins im Organismus. Arch. f. experim. Path. u. Pharmakol. **74**, 1913. — Versé, Über die experimentelle Lipo-Cholesterinämie. Ziegl. Beitr. **63**, 789. 1917.