

Zur Ätiologie der Atherosklerose.

Von

N. Anitschkow (St. Petersburg).

(Eingegangen am 18. November 1923.)

Vor etwa 11 Jahren habe ich¹⁻³ zum erstenmal über die Aortaveränderungen berichtet, die bei Kaninchen entstehen, wenn diese Tiere längere Zeit hindurch reines in Öl gelöstes Cholesterin als Zusatz zu ihrem gewöhnlichen Futter (Heu, Hafer) bekommen. Die Resultate dieser Experimente wurden seitdem von einer Reihe von Autoren [*Aschoff*¹²), *Wacker* und *Hueck*³⁷), *Bailey*¹⁴), *Klotz*²⁹) u. a.] bestätigt, und es wird in fast allen diesbezüglichen Arbeiten darauf hingewiesen, daß die durch Cholesterinfütterung erzeugten Arterienveränderungen eine weitgehende morphologische Ähnlichkeit — ja, ich möchte sogar sagen Identität — mit der menschlichen Atherosklerose aufweisen. Augenscheinlich wurden auch die von *Ignatowski*¹⁹), *Saltykow*²⁷) und *Steinbiss*³¹) erzeugten analogen Veränderungen der Kaninchenaorta ebenfalls durch Cholesterin hervorgerufen, da diese Autoren ihre Versuchstiere mit cholesterinreicher Nahrung fütterten.

Trotzdem diese Erfolge der experimentellen Atheroskleroseforschung zu weitgehenden Schlußfolgerungen betreffs der Ätiologie dieses Prozesses beim Menschen veranlassen konnten (und z. T. auch veranlaßt haben), habe ich doch bis jetzt noch nicht gewagt, auf Grund meiner Versuchsresultate direkte Rückschlüsse in dieser Hinsicht zu ziehen. Wichtig erschien mir in diesen Versuchen vor allem die experimentelle Feststellung von folgenden drei Tatsachen: erstens, daß die Erscheinung von Lipoidablagerung in der Arterienwand als eine *Infiltration* (keine Degeneration!) derselben mit den im Blut bzw. in der Lymphe zirkulierenden Lipoidsubstanzen angesehen werden muß, wobei diese Substanzen, die in Form eines Emulsoids in die Gefäßwand mit der Gewebslymphe eindringen, in der Zwischensubstanz bzw. an der Oberfläche der elastischen Fasern adsorbiert werden^{6, 7}). Durch diese Feststellung wurde die Frage nach der Entstehung von Lipoidablagerung in der Gefäßwand — ein Prozeß, der wohl als Anfangsstadium der Atherosklerose auch beim Menschen anzusehen ist [*Aschoff-Torhorst*^{10, 11, 24}), *Saltykow*²⁷), *Lubarsch*²²), *Hueck*¹⁸) u. a.], in bedeutender Weise aufgeklärt. Zweitens, daß sämtliche darauffolgende Wucherungsprozesse seitens der zelligen und faserigen Elemente der Gefäßwand als eine Reaktion auf

die primär entstandenen Lipoidablagerungen erklärt werden können⁶⁻⁹). Schließlich, drittens, daß die Hauptrolle im Prozesse der Ablagerung von Lipoidsubstanzen in der Arterienwand *dem Cholesterin* zuzuschreiben ist^{8, 4}), da solche Ablagerungen nur bei der durch Cholesterinfütterung erzeugten Hypercholesterinämie bzw. Lipocholesterinämie [Verse³⁵] entstehen.

Die Feststellung dieser letzten Tatsache erscheint gerade vom ätiologischen Standpunkte von Interesse, da sie zur Vorstellung führen könnte, daß eben die Hypercholesterinämie der Hauptfaktor bei der Entstehung der Atherosklerose ist.

Trotzdem dieser Schluß auf Grund experimenteller Ergebnisse als ziemlich gut begründet erschien, habe ich neuerdings wiederum darauf hingewiesen, „daß die bei Cholesterinfütterung an Kaninchen bzw. Meerschweinchen gewonnenen Resultate, wenigstens was ihre Entstehungsbedingungen anbetrifft, nicht ohne weiteres auf den Menschen zu übertragen sind⁸“ (S. 279).

Zu einem solchen vorsichtigen Verhalten zum Ätiologieproblem der Atherosklerose veranlaßten mich vor allem folgende zwei Versuchsergebnisse: Erstens entspricht das ganze Bild der Organveränderungen bei mit Cholesterinöl gefütterten Kaninchen keineswegs den bei menschlicher Atherosklerose in den inneren Organen vorkommenden Veränderungen. Die experimentell erzeugbare Kaninchen- bzw. Meerschweinchenatherosklerose tritt nämlich als Regel erst dann hervor, wenn die Infiltrationserscheinungen anderer Organe mit Lipoidsubstanzen einen ganz enormen Grad erreichen, was beim Menschen auch bei viel stärker ausgesprochener Atherosklerose gar nicht der Fall ist. Zweitens ist zur Erzeugung der experimentellen Atherosklerose eine dauernde und sehr hochgradige Hypercholesterinämie erforderlich, was bekanntlich den klinischen Erfahrungen am Menschen durchaus nicht entspricht.

Dieser wichtige Unterschied zwischen den Gesamtbildern der menschlichen und der Kaninchenatherosklerose habe ich nun durch neuere experimentelle Untersuchungen auszugleichen versucht. Die Aufgabe dieser Versuche habe ich bereits in meiner oben angeführten Arbeit präzisiert. Sie bestand darin, „*isolierte* atherosklerotische Gefäßveränderungen zu erzeugen, ohne dabei gleichzeitig eine Lipoidinfiltration sämtlicher Organe und eine exzessive Hypercholesterinämie hervorzurufen⁸“.

Eigentlich habe ich mir dieselbe Aufgabe bereits im Jahre 1914 gestellt, indem ich in einer Reihe von Versuchen, die von mir im Freiburger Pathologischen Institut angestellt wurden, die Cholesterineinführung mit der Einwirkung mechanischer Momente kombiniert hatte⁴). Der Zweck dieser Versuche bestand darin, in der Aortenwand selbst durch Heranziehung mechanischer Momente solche Bedingungen zu schaffen,

welche zur Entstehung von Lipoidablagerungen auch bei geringerer Hypercholesterinämie führen sollten. Von den Ergebnissen dieser Arbeit möchte ich an dieser Stelle nur folgende erwähnen: erstens wird scheinbar die Entstehung der experimentellen Atherosklerose durch das Zusammenwirken mechanischer Momente beschleunigt und zweitens bilden sich die Lipoidablagerungen bei der Kombination von Cholesterinfütterung mit intravenösen Adrenalininjektionen meistens gerade an denjenigen Stellen der Aortawand, an welchen Veränderungen vom Adrenalinotypus vorhanden sind und namentlich, wo es zu einer sekundären Intimawucherung entsprechend den Nekroseherden der Media gekommen ist.

Die angeführten Versuchsergebnisse veranlaßten mich, die mechanischen Momente sowie die hyperplastischen Intimawucherungen — die wohl auch z. T. infolge mechanischer Momente entstehen — als begünstigende und die Lokalisation atherosklerotischer Veränderungen beeinflussende Faktoren zu betrachten. Die Hauptaufgabe experimenteller Atheroskleroseforschung, die ich soeben erwähnt habe, und namentlich die Erzeugung *isolierter* Gefäßveränderungen bei geringen Cholesterinämiewerten blieb aber durch diese Versuche ungelöst.

In diesen letzten Jahren haben wir nun — ich und einige meiner Mitarbeiter (*Zinserling* und *Krinitzky*) — trotz der enormen Kosten, welche in jetziger Zeit die Cholesterinfütterungsversuche mit sich bringen, doch eine Reihe von Experimenten angestellt, um der Lösung obenerwähnter Aufgabe näher zu treten. Dazu sind wir auf drei verschiedenen, im Grundprinzip aber ähnlichen Wegen vorgegangen.

In der ersten Versuchsgruppe habe ich 3 Kaninchen eine *sehr lange Zeit* (fast $2\frac{1}{2}$ Jahre) mit *sehr kleinen* Mengen Cholesterin gefüttert, und zwar in Form von Milch, die stark mit Wasser verdünnt wurde, z. T. auch mit Zusatz kleinerer Mengen von Eidotter. Der Cholesteringehalt des Blutes wurde bei diesen Tieren mehrmals kontrolliert und erwies sich stets als *normal*, oder war vielleicht nur ganz gering über die Norm gestiegen. Drei andere Tiere vom selben Wurf dienten als Kontrolle. Nun erwies es sich, daß bei den in Rede stehenden Versuchstieren eine wohl nicht stark ausgesprochene Atherosklerose der Aorta sich entwickelt hatte, die sich in Lipoidablagerungen in der inneren Aortawandschicht mit sekundärer Bildung von großen Lipoidzellen und Faserwucherung äußerte. *In den inneren Organen waren dabei keine exzessiven Infiltrationserscheinungen mit Lipoidsubstanzen nachweisbar.* Freilich waren geringe Mengen von Lipoiden in den *Kupfferschen Sternzellen* und in den *Reticuloendothelialzellen* der Milz, sowie vielleicht eine Vergrößerung der Menge von Lipoidtröpfchen in der Nebennierenrinde zu finden, doch waren das alles Veränderungen, die *nichts Auffallendes darstellen und öfters auch an menschlichem Material auftreten.*

In den Versuchen der *zweiten Gruppe* wurden die Kaninchen (im ganzen 4 Tiere) 2—3 Monate lang mit größeren Mengen einer cholesterinreichen Nahrung (Eidotter) gefüttert, so daß bei ihnen eine sehr erhebliche Hypercholesterinämie eingetreten war. Dann wurde der Versuch abgebrochen und die Tiere wieder auf ihre gewöhnliche pflanzliche Nahrung übergeführt, wodurch eine ganz allmähliche Abnahme der Cholesterinmenge im Blut erzeugt wurde¹⁾. Nun wurde abgewartet, bis die Cholesterinämie bei diesen Tieren die ursprüngliche normale Höhe erreicht hatte und erst 1—3 Monate danach wurden die Tiere getötet. Es erwies sich, daß die *Aorta der betreffenden Tiere schwerere atherosklerotische Veränderungen aufwies, während in den inneren Organen fast gar keine Lipoidablagerungen mehr vorhanden waren.*

Die Leber von diesen Tieren zeigte unter dem Mikroskop diejenigen Veränderungen, die bereits von Fomenko¹⁶⁾ in analogen Versuchen eingehend beschrieben wurden, d. h., es befanden sich in solchen Lebern die Lipoidablagerungen in feintröpfiger Form nur in einigen interstitiellen sowie in den *Kupfferschen Zellen*, nicht aber in den Parenchymzellen. Das interstitielle Gewebe der betreffenden Lebern schien etwas vermehrt zu sein, doch stellten die erwähnten Veränderungen nichts besonders Auffallendes dar, *was man nicht an menschlichem Material alltäglich zu sehen bekommt.*

Besonders interessant waren bei diesen Tieren die Milzveränderungen. Die reticuloendothelialen Zellen enthielten nur sehr wenig Fetttröpfchen, *dagegen waren die Wände kleiner Milzarterien sehr stark verfettet.* Das waren ja wiederum Bilder, die so oft in der Menschenmilz in höherem Alter zu sehen sind, nur daß hier die beim Menschen ebenfalls sehr oft auftretende Hyalinose der kleineren Milzarterien vollständig fehlte. Diese Befunde an den kleineren Milz- sowie auch Leberarterien könnten wohl als eine experimentelle Bestätigung der Ansicht dienen, daß *die Arterienverfettung und die Hyalinose der Arterienwand ganz selbständige Prozesse darstellen*, die kaum unter der gemeinsamen Bezeichnung „Arteriosklerose“ vereinigt werden dürften.

Die Menge der Lipoidsubstanzen in der Nebennierenrinde war bei den in Rede stehenden Tieren anscheinend etwas vergrößert, in den übrigen Organen waren keine Veränderungen zu bemerken.

Somit gelang es mir auch in der zweiten soeben kurz geschilderten Versuchsgruppe, *isolierte* Veränderungen der Arterien vom Typus der menschlichen Atherosklerose zu erzeugen, wobei die Tiere *zur Zeit der Untersuchung* keine Lipoidablagerung in Parenchymzellen innerer Organe sowie keine Hypercholesterinämie zeigten. Dieses Resultat ist

¹⁾ Genauere Angaben über die Schwankungen der Blutcholesterinmenge bei diesen Tieren sollen an einer anderen Stelle von Herrn Dr. Ssokoloff veröffentlicht werden.

wohl dadurch zu erklären, daß die Lipoidsubstanzen viel langsamer aus der Zwischensubstanz der Arterienwand verschwinden als aus den zelligen Elementen der inneren Organe, da die Zellen augenscheinlich einen viel regeren Stoffwechsel als die Zwischensubstanz besitzen. Es ist wohl anzunehmen, daß die Lipoidsubstanzen schließlich auch aus den Gefäßwandungen verschwunden und der Atheroskleroseprozeß vom infiltrativ-reaktiven in ein fibröses Stadium übergegangen wäre.

Solche Übergangsbilder zum fibrösen Stadium der Atherosklerose beim Kaninchen sind bereits von *Stuckey*³³), *Krylow*²¹) sowie neuerdings von *Verste*³⁶) in ihren Experimenten notiert worden. Dadurch kann wohl auch das Bild der fibrösen Intimaplaques bei der Atherosklerose des Menschen erklärt werden, wo manchmal nur recht wenig Lipoidsubstanzen in der Tiefe der verdickten fibrösen Intimapartien liegen [siehe hierzu *Aschoff*¹³].

Schließlich sei hier noch erwähnt, daß es *Zinserling* und *Krinitzky*³⁹) auch auf dem dritten Wege eine *isolierte* Atherosklerose der Arterien bei Kaninchen (ohne gleichzeitige Hypercholesterinämie und Lipoidablagerungen in den Organen) zu erzeugen gelang, und zwar dadurch, daß sie ihre Versuchstiere mit einer Substanz (Lanolin) fütterten, die zwar große Mengen Cholesterin enthält, aber sehr schwer resorbierbar ist. Die Resultate dieser Versuche waren im großen und ganzen dieselben, wie in meinen oben angeführten Experimenten der ersten Gruppe, in welchen die Tiere lange Zeit hindurch eine gut resorbierbare Nahrung erhielten, die aber verhältnismäßig nur sehr wenig Cholesterin enthielt. In beiden betreffenden Versuchsreihen lag die Sache wahrscheinlich so, daß *das Cholesterin nur ganz allmählich in kleinen Mengen den Gewebelementen zugebracht wurde und sich nur an denjenigen Stellen des Organismus ablagerte, wo entweder die physikalisch-chemischen Bedingungen für seine Ausflockung die besten sind, oder wo es infolge des relativ trügen Gewebsstoffwechsels nicht so schnell eliminiert werden kann*. Die beiden genannten Momente, die eine *lokale Prädisposition* der Gewebe zur Entstehung von Lipoidablagerungen bedingen, spielen wohl gerade in den Arterienwänden eine große Rolle, und zwar infolge des Vorhandenseins von großen Mengen einer besonderen Zwischensubstanz [*Schultz*²⁸), *Ssolowjew*³⁰]), die infolge ihrer physikalisch-chemischen Eigenschaften ganz besonders zur Festhaltung von Lipoidteilchen geeignet zu sein scheint [*Ssolowjew*³⁰]). Ob dabei eine etwaige primäre „Desorganisation“ der Zwischensubstanz [*Hueck*¹⁸]) eine Rolle spielt, erscheint mir noch fraglich, da eine solche „Desorganisation“ bei ganz jungen Kindern oder bei sonst ganz gesunden Kaninchen, die sehr kleine Mengen Cholesterin bekommen, kaum annehmbar wäre, und doch sind die Lipoidablagerungen in der Aortenintima beispielsweise schon gerade bei Kindern angefangen von 2 Wochen alten als Regel in fast sämt-

lichen Fällen und ohne jeglichen Zusammenhang mit der Grundkrankheit anzutreffen [Zinserling³⁸]).

Durch die oben angeführten Versuchsresultate erscheint mir der wichtigste oben erwähnte Einwand beseitigt zu sein, der mir bis jetzt nicht erlaubte, auf Grund meiner Experimente die Atherosklerose nicht nur vom Standpunkte ihrer *formalen Genese*, sondern auch vom *ätiologischen* Standpunkte zu besprechen. In meinen oben angeführten Versuchen der ersten Gruppe wurde von mir eigentlich nur ein neues Moment eingeführt, und zwar das *Zeitmoment*. Wenn die früheren Versuche, in welchen die Tiere größere Cholesterinmengen während eines relativ kurzen Zeitraums erhielten, durch die *rasche Entstehung* schwerer atherosklerotischer Veränderungen gekennzeichnet waren, so trug in den oben angeführten Versuchen die Atheroskleroseentstehung einen *mehr chronischen* Charakter. Unter diesen Bedingungen braucht die experimentell erzeugbare Vermehrung der Cholesterinmenge im Blut nur ganz gering zu sein und doch wird dadurch die Entstehung typischer atherosklerotischer Arterienveränderungen hervorgerufen.

Die Versuche der zweiten Gruppe beweisen nun, daß die Cholesterinämie zur Zeit der Untersuchung *ganz normale Werte zeigen kann* und doch können die betreffenden Tiere ausgesprochene atherosklerotische Arterienveränderungen zeigen, weil in ihrem früheren Leben eine vorübergehende stärkere Hypercholesterinämie bestanden hatte.

Selbstverständlich kann man sich alle möglichen Kombinationen von Hypercholesterinämiedauer, ihrer Höhe, Dauer der darauffolgenden Zeitperiode usw. denken und auch experimentell erzeugen. Das eine aber erscheint mir auf Grund oben angeführter Experimente von Wichtigkeit, nämlich, daß auch *die schwere Atherosklerose nicht konstant von einer Hypercholesterinämie begleitet zu werden braucht*. Eine lange Zeit anhaltende geringe Hypercholesterinämie, die öfters auch zu normalen Werten zurücksinkt, dürfte genügen, um die Ablagerung der Lipoidsubstanzen in den Gefäßwandungen zu verursachen, besonders wenn mechanische Momente oder primär-hyperplastische Prozesse in der Arterienwand (Altersveränderungen, funktionell-hypertrophische Erscheinungen) oder überhaupt etwaige andere „prädisponierende“ Momente mit im Spiele sind.

Auf Grund der angeführten Experimente sollte man aber allen diesen Momenten keine *auslösende* Rolle bei der Atheroskleroseentstehung zuschreiben. Die bis jetzt gewonnenen Resultate der experimentellen Atheroskleroseforschung weisen m. E. unzweideutig darauf hin, daß *die sozusagen „Materia peccans“ dieses Prozesses das Cholesterin ist*, das dabei dieselbe Rolle spielt, wie z. B. die Harnsäure bei der Entstehung der gichtischen Tophi. Es muß aber ausdrücklich darauf hingewiesen werden, daß ein so komplizierter Prozeß wie die Atherosklerose

durchaus nicht als das Resultat der Einwirkung eines einzigen Faktors anzusehen ist. Das war eben der Fehler fast sämtlicher früherer Autoren, daß sie diesen Prozeß nur von einem einzigen Faktor abhängig machen wollten. Man muß vielmehr auch bei der Besprechung der Frage nach der Ätiologie der Atherosklerose wenigstens prädisponierende und auslösende Faktoren unterscheiden, worauf bereits von einigen Autoren [Fahr¹⁵), Herxheimer¹⁷)] hingewiesen wurde.

Als *auslösenden Faktor* möchte ich auf Grund hauptsächlich experimenteller Forschungen *die Störung des Cholesterinstoffwechsels* betrachten. Die Cholesterinmenge im Blut braucht dabei keinesfalls — das möchte ich nochmals hervorheben — dauernd und bedeutend erhöht zu sein. Vielleicht spielt dabei nicht nur die *Menge* des Cholesterins eine Rolle, sondern auch *die Form*, in welcher diese Substanz im Blut bzw. in der Lymphe suspendiert ist. Man könnte sich leicht vorstellen, daß das Cholesterin- resp. Cholesterinlipoidemuloid einmal in einer stabilen, ein anderes Mal dagegen in einer mehr leicht ausflockbaren Form vorhanden ist. Das sind gewiß Fragen, deren Entscheidung der physikalischen Chemie bzw. Kolloidchemie überlassen werden sollen.

Von den *prädisponierenden Faktoren* bei der Atheroskleroseentstehung sollten vor allem *die mechanischen Momente* von Wichtigkeit sein, wie es die Beobachtungen am menschlichen Material (Lokalisation des Prozesses, Entwicklung in jugendlichem Alter oberhalb der Aortenstenose usw.) und die oben angeführten experimentellen Ergebnisse zeigen. Ich habe sogar in einer früheren Arbeit die Ansicht ausgesprochen, daß, falls die mechanischen Momente sehr stark ausgeprägt sind, die Atherosklerose auch bei normaler Cholesterinämie bzw. normalem Cholesterinstoffwechsel entstehen kann⁴). Ganz besonders scheinen aber diejenigen Stellen der Arterienwand zur Lipoidablagerung prädisponiert zu sein, die, wie oben angeführt, eine Intimahypertrophie sowie eine primäre Hyalin- bzw. Amyloidablagerung in der Intima [kleinere Milz-, Pankreas- und Nierenarterien, siehe die Arbeiten von Herxheimer¹⁷), Nukonetschny²³) u. a.] zeigen.

Es scheint aber, daß die Atherosklerose gerade in denjenigen Fällen am raschesten entsteht und am stärksten ausgeprägt ist, wo *eine Kombination* der Cholesterinstoffwechselstörung mit mechanischen Momenten besteht, d. h., wo die beiden Faktoren — Prädisposition und auslösendes Moment — zusammenwirken. Das war eben der Sinn der von mir vor etwa 10 Jahren skizzierten „*Kombinationstheorie*“ der Atheroskleroseentstehung^{4, 5}). *Doch ist auch in diesen Fällen immer das Cholesterin, wohl im Gemisch mit anderen Lipoiden, diejenige Substanz, welche die charakteristischen Arterienveränderungen hervorruft. Ohne Cholesterin kann keine Atherosklerose entstehen.*

Bei den Fütterungsversuchen mit Cholesterin scheint das mechanische Moment in Form der dabei eintretenden, wohl nicht stark ausgeprägten Blutdruckerhöhung auch eine gewisse Rolle zu spielen, worauf besonders *Schmidtmann*³²⁾ hingewiesen hat. Ich kann die Resultate von *Schmidtmann* auf Grund der von mir ausgeführten Blutdruckmessungen z. T. bestätigen, möchte aber doch den mechanischen Momenten keine *primäre ausschlaggebende* Bedeutung bei der Atheroskleroseentstehung als Regel zuschreiben. Wenn dies wirklich der Fall wäre, so würde das mit der Tatsache schwer in Einklang zu bringen sein, daß die Lipoidablagerung in der Aortenintima gerade bei den ganz kleinen Kindern als Regel auftreten [*Saltykow, Zinserling*³³⁾], bei welchen von besonders schweren mechanischen Einwirkungen bzw. Abnutzung der Arterienwände kaum die Rede sein kann, bei welchen aber so oft verschiedene Stoffwechselstörungen beobachtet werden.

Was schließlich die *toxischen Momente* anbetrifft, so möchte ich ihre Bedeutung bei der Atheroskleroseentstehung keinesfalls leugnen. Sie können augenscheinlich ihre Wirkung in *zwei Richtungen* entfalten: entweder, daß sie eine Störung des Cholesterinstoffwechsels verursachen [worauf z. B. Hinweise in der Arbeit von *Ssokoloff*²⁹⁾ zu finden sind], oder daß sie in der Arterienwand selbst prädisponierende Bedingungen schaffen, welche die Lipoidablagerung begünstigen. In dieser letzten Hinsicht scheinen mir die Versuche von *Petroff*²⁴⁾ von Interesse, in welchen die mechanische sowie toxische (durch Adrenalininjektionen) Schädigung der Arterienwand zu einer starken Ablagerung von kolloidalen Farbstoffen an den geschädigten Stellen führte.

Auf Grund der hier gemachten Ausführungen möchte ich die weitere Aufgabe der experimentellen Atheroskleroseforschung in der Klärung folgender Hauptfragen ersehen, erstens: Was sind die Bedingungen, die zu einer Störung des Cholesterinstoffwechsels führen und wie ist die Natur dieser Störung? In dieser Hinsicht sind wohl die neuen Untersuchungen von *Thannhauser* als ausschlaggebend zu betrachten. Von besonderer Wichtigkeit wäre es aber, eine funktionelle Prüfung des Organismus, wohl in erster Linie der Leber, dem Cholesterin gegenüber auszuarbeiten, wie es z. B. vor kurzem *Ssokoloff* versucht hat. Zweitens wäre es angebracht, auch die *örtlichen* Bedingungen genauer zu untersuchen, die zur Ausflockung des Cholesterinemuloids in der Gefäßwand führen. In diesem Sinne scheinen die physikalisch-chemischen Eigenschaften der sog. Zwischensubstanz der Gefäßwand eine große Rolle zu spielen, worauf neuerdings *Ssolowjew* hingewiesen hat, sowie möglicherweise auch Adsorptionserscheinungen an der Oberfläche des Fasernetzes, aus welchem die Arterienwand zusammengesetzt ist⁶⁾.

Das sind aber lauter Fragen, deren Entscheidung der physikalischen bzw. kolloidalen Chemie zu überlassen ist. Doch ist es m. E. ein großes Verdienst der morphologischen und experimentellen Atheroskleroseforschung, daß sie die Ätiologie des betreffenden Prozesses so weit geklärt hat, daß dadurch der Weg für weitere, vor allem physikalisch-chemische Untersuchungen auf diesem Gebiet angezeigt ist.

Literaturverzeichnis.

- ¹⁾ *Anitschkow*, Organveränderung bei experimenteller Cholesterinesterverfettung. Verh. d. Ges. russ. Ärzte zu Petersburg, Sitzg. am 25. X. 1912. — ²⁾ *Anitschkow* und *Cholatow*, Experimentelle Cholesterinstearose. Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. **24**. 1913. — ³⁾ *Anitschkow*, Veränderung der Kaninchenaorta bei experimenteller Cholesteratose. Beitr. z. pathol. Anat. u. allg. Pathol. **56**. 1913. — — ⁴⁾ *Anitschkow*, Atherosklerose beim Kaninchen. Beitr. z. pathol. Anat. u. allg. Pathol. **59**. 1914. — ⁵⁾ *Anitschkow*, Experimentelle Atherosklerose der Herzkklappen. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **220**. 1915. — ⁶⁾ *Anitschkow*, Lipoidablagerung in der Zwischensubstanz. Charkowsche med. Zeitschr. 1916. — ⁷⁾ *Anitschkow*, Genese der Atherosklerose. Vortr. geh. auf der Tag. Petersb. u. Moskauer Pathologenges. am 14. X. 1921. Ref. Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. **33**, Nr. 24. 1913. — ⁸⁾ *Anitschkow*, Experimentelle Atherosklerose beim Meerschweinchen. Beitr. z. pathol. Anat. u. allg. Pathol. **70**. 1922. — ⁹⁾ *Anitschkow*, Pathologie der Arterienwand. Verhandl. d. 15. Chirurgenkongresses Petersburg 1922. — ¹⁰⁾ *Aschoff*, Diskussionsbem. zu *Ribberts* Vortrag. Verhandl. d. dtsch. path. Ges. 8, 168. 1905. — ¹¹⁾ *Aschoff*, Ein Beitrag zur Myelinfrage. Verhandl. d. dtsch. path. Ges. **10**. 1907. — ¹²⁾ *Aschoff*, Arteriosklerose. Beih. z. Med. Klinik **10**. 1914. — ¹³⁾ *Aschoff*, Die plötzlichen Todesfälle. Mil.-ärztl. Sachverständl. Tätigkeit. II. 1917, S. 315—316. — ¹⁴⁾ *Bailey*, Atheroma in rabbits. Journ. of exper. med. **23**. 1914. — ¹⁵⁾ *Fahr*, Beziehungen von Arteriosklerose zur Hypertonie. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **239**. 1922. — ¹⁶⁾ *Fomenko*, Rückbildung durch Cholesterin hervorgerufene Lebervänderungen. Inaug.-Diss. Petersburg 1921. — ¹⁷⁾ *Herxheimer*, Zur Frage der Arteriosklerose. Zentralbl. f. allg. Path. u. pathol. Anat. **33**. 1923. — ¹⁸⁾ *Hueck*, Anatomisches zur Frage nach Wesen der Arteriosklerose. Münch. med. Wochenschr. **67**. 1920. — ¹⁹⁾ *Ignatowski*, Wirkung des tierischen Eiweißes. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **192**. 1909. — ²⁰⁾ *Klotz*, Fatty degen. of the intima. Journ. of med. res. **32**. 1915. — ²¹⁾ *Krylov*, L'arteriosclerose expérим. Cpt. rend. de la soc. de biol. **79**. 1916. — ²²⁾ *Lubarsch*, Vortr. geh. in der Sitz. d. Ges. f. pathol. Anat. u. vergl. Pathol. am 11. XII. 1919; Ref. Berl. klin. Wochenschr. 1920, Nr. 1. — ²³⁾ *Nakoneitschny*, Pathol. Arterienveränderung in der Milz. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **245**. 1923. — ²⁴⁾ *Petroff*, Vitalfärbung der Gefäßwand. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Path. **71**. 1922. — ²⁵⁾ *Ribbert*, Genese der arteriosk. Veränderungen. Verhandl. d. dtsch. path. Ges. 8, 1905. — ²⁶⁾ *Saltykow*, Weitere Untersuchungen über die Staphylokokken-Atherosklerose. Verhandl. d. dtsch. pathol. Ges. **14**. 1910. — ²⁷⁾ *Saltykow*, Zur Kenntnis der alim. Krankheit. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **213**. 1913. — ²⁸⁾ *Schultz*, Chromotropie des Gefäßbindegewebes. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **239**. 1922. — ²⁹⁾ *Ssokoloff*, Experimentelle Untersuchungen über die Hypercholest. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **245**. 1923. — ³⁰⁾ *Ssolowjew*, Zwischen-substanz der Blutgefäßwand. Virchows Arch. f. path. Anat. u. Physiol. **241**. 1923. — ³¹⁾ *Steinbiss*, Experimentelle alim. Atherosklerose. Virchows Arch. f. path. Anat. u. Physiol. **212**. 1913. — ³²⁾ *Schmidtmann*, Experimentelle Studien zur Pathogenese

der Arteriosklerose. *Virchows Arch. f. path. Anat. u. Physiol.* **237**. 1922. — ³³⁾ *Stuckey*, Veränderungen der Kaninchenaorta bei animal. Nahrung. Inaug.-Diss. Petersburg. 1910. — ³⁴⁾ *Torhorot*, Sklerose der Pulmonalart. Beitr. z. pathol. Anat. u. allg. Pathol. **46**, 1904. — ³⁵⁾ *Versé*, Lipcholesterinämie. Beitr. z. pathol. Anat. u. allg. Pathol. **61**, 1916. — ³⁶⁾ *Versé*, Einige Organveränderungen bei experimenteller Lipcholest. Verhandl. d. dtsc. pathol. Ges. Zentralbl. f. allg. Pathol. **33**, S. 574. — ³⁷⁾ *Wacker u. Hueck*, Experimentelle Atherosklerose. *Münch. med. Wochenschr.* 1913, Nr. 38. — ³⁸⁾ *Zinserling*, Atherosklerose bei Kindern. Verh. d. Tag. Petersb. u. Moskauer Pathol. 1921. Ref. Zentralbl. f. allg. Pathol. u. path. Anat. **33**, Nr. 24. 1923. — ³⁹⁾ *Zinserling u. Krinitzki*, Zur Frage der experimentellen Atherosklerose. Vortr. geh. auf dem I. allruss. Pathologenkongreß am 20. IX. 1923.
