

(Aus dem Pathologischen Institut des Krankenhauses Moabit [Geh.-Rat. C. Benda].)

## Experimentelle Venen-Atherosclerose.

Von

Rudolf Schönheimer (Leipzig).

Mit 3 Textabbildungen.

(Eingegangen am 29. Januar 1924.)

Die Versuche über die experimentelle Einverleibung von Cholesterin (*Wacker und Hueck*<sup>11</sup>), *Anitschkow*<sup>1</sup>), *Chalatow*<sup>4</sup>), *Versé*<sup>10</sup>) u. a.) haben uns wichtige Aufschlüsse über die Bedingungen der Ablagerung anisotroper Fette gegeben und zugleich Tatsachen gezeigt, die geeignet sind, unsere Kenntnisse über die Entstehung der Atheromatose der Arterien am Menschen zu erweitern. Danach erscheint die Erhöhung des Cholesterinspiegels im Blut eine wichtige Rolle in der Ätiologie dieser Arterienerkrankungen sowie des Arcus corneae (*Versé*), der Vergrößerung der Nebennierenrinde, vielleicht auch bei gewissen Formen der Hypertonie [*Fahr*<sup>5</sup>), *Leersum*<sup>7</sup>), *Schmidtmann*<sup>8</sup>)] sowie bei Xanthomen und Xanthelasma zu spielen.

Im Verlauf eines Cholesterin-Fütterungsversuches an Kaninchen und Meerschweinchen gelang es mir<sup>9</sup>), bei einer Reihe von Tieren zum Teil durch Kombination von intensiver Fütterung und Schwangerschaft, im Verlauf derer scheinbar das dem Körper zugeführte Cholesterin besonders schlecht ausgeschieden wird, einen ganz besonders hohen Grad von Cholesterinämie und überhaupt Lipämie zu erzeugen. Am Ende des Versuches hatte z. B. Kaninchen 7\*), dessen Venenbefunde hier besonders mitgeteilt werden sollen, ein Serum von weißer, undurchsichtiger, sahnenartiger Beschaffenheit. Das Blut selbst hatte schokoladenartige Farbe und ließ unter der Ölimmersion eine Unzahl allerkleinster Körperchen in Molekularbewegung (Hämokonien) erkennen. Der Cholesteringehalt\*\*) des Serums betrug 2,1%. Die auf Cholesterinzufuhr mit anisotroper Verfettung reagierenden Organe (Leber, Milz usw.) waren außerordentlich stark verändert, und in der Aorta war eine

\*) Das genaue Versuchsprotokoll erscheint in der angeführten Arbeit. Protokollauszug: K. 7, 3 Monate alt, hat in 212 Tagen 60 g Cholesterin in 1200 g Leinöl gelöst erhalten. Wird 30 Tage vor der Entblutung belegt.

\*\*) Bestimmt nach *Autenrieth und Funk*, Münch. med. Wochenschr. 23. 1913.

besonders hochgradige Intimaverfettung, die an einzelnen Stellen einen fast geschwulstartigen Charakter hatte und sich bis in die mittleren Gefäße erstreckte.

Bei der Sektion des Tieres wurden in den größeren Körpervenien keine makroskopisch sichtbaren Veränderungen gefunden, und da eine Miterkrankung dieser Gefäße ursprünglich nicht angenommen war, so ist dieses Material zur Untersuchung leider nicht eingelegt worden. Nach Abschluß der Arbeit wurden aus anderen Gründen die Lungen einer sehr genauen mikroskopischen Untersuchung unterzogen, und an einigen Venen wurde folgender Befund erhoben:

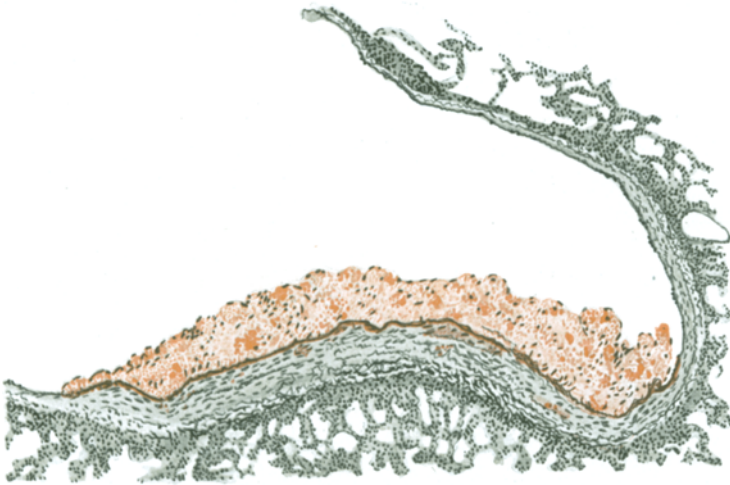


Abb. 1. Lipoidablagerung in einer mittleren Lungenvene.

Im linken Lungenflügel wurden 5 verschiedene Stellen an größeren und kleineren Venenästen gefunden, die das Bild einer starken Lipoidablagerung in der Intima boten. Die 5 Stellen zeigten verschiedene Stadien desselben Prozesses, da in ihnen dieselben Zellen vorhanden waren und sie sich nur in bezug auf die Ausdehnung des Prozesses unterschieden. An einer resp. mehreren Partien des Venenquerschnittes hebt sich das Endothel, das der Lamina elastica sonst ohne Zwischensubstanz aufzusitzen pflegt und im Querschnitt aus länglichen, fein ausgezogenen Gebilden mit einem fast strichförmigen, stark färbbaren Kern besteht, stark ab. Unter dem Endothel liegen dicht aneinander gedrängt große, bläschenförmige Zellen mit stark vakuoliertem Protoplasma und mäßig großem Kern. In diesen Zellen sind große Mengen von anisotropen und isotropen Fetten vorhanden, teils als ganz feine, staubartige Gebilde abgelagert, teils in größeren Tropfen, die nach Extraktion Vakuolen von verschiedener Größe hinterlassen

(Pseudoxanthomzellen). Zwischen diesen Zellen liegen vereinzelte Bindegewebelemente. An einigen Stellen dieser Platten liegen die großen Zellen nicht völlig aneinander, sondern lassen kleine Spalträume frei, in denen sich ebenfalls Fetttropfen, meist mittleren Kalibers, finden. In den der Venenmedia zugekehrten Partien sind die Zellen palisadenförmig angeordnet, und zwischen ihnen ziehen einzelne Fasern von *Elastica*. Die innere Grenzlamelle ist in der Gegend der Platten oft mehrreihig und zum Teil in dünne Fasern unregelmäßig aufgesplittert. Zwischen den Fasern liegen in den dem Xanthomherde zugekehrten Partien der Media zum Teil wenig, zum Teil reichliche Mengen von Fetttropfen.

Das Endothel, das diese Herde überzieht, ist zum größten Teil von Fetttropfen frei. Nur an den abfallenden Rändern der Verdickung findet man einzelne Endothelzellen, in denen feine Tröpfchen wahrnehmbar sind.

Die Plaques haben unregelmäßige Oberfläche; das Endothel zieht an manchen Stellen innerhalb der Herde spitzwinklig zur Media herab.

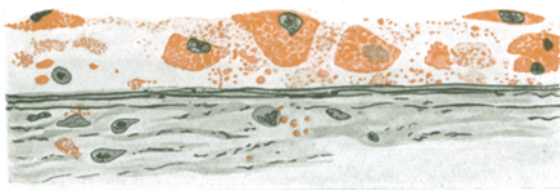


Abb. 2. Lipoidspeicherung in der Intima des V. cava. inf.

Alle zur Untersuchung herangezogenen Stellen der Lungenvenen zeigten ein fortgeschrittenes Stadium; in allen ließen sich schon beträchtliche Fettmengen nachweisen, so daß sich kein sicherer Schluß in bezug auf die histologische Entstehungsweise dieser Prozesse ziehen ließ.

Dagegen zeigte sich bei einem Männchen (6)\*, das zwar nicht so hochgradige Organveränderungen hatte, wie das geschilderte (schwängere) Weibchen, trotzdem es länger gefüttert war und größere Mengen Cholesterin erhalten hatte, ein Prozeß in der V. cava inf. dicht vor der Einmündung in den rechten Vorhof, der geeignet ist, Schlüsse auf die Entstehungsmechanik solcher Veränderungen in den Venen abzuleiten.

Auch in der V. cava inf. liegt an unveränderten Stellen das Endothel unmittelbar der Lamina elastica auf. An einem großen Teil einiger Querschnitte ist bei diesem Tier eine Schicht zwischen Endothel und *Elastica*, in der ganz vereinzelt spindlige und rundliche Zellen

\*) Protokollauszug: K. VI, 4 Monate alt, hat in 189 Tagen 82,5 g Cholesterin in 1650 g Leinöl gelöst erhalten.

liegen. Der größte Teil dieser Schicht besteht aus einer homogenen, durchsichtigen, mit Eosin mattrosa färbbaren Substanz. Diese verdickte Innenschicht wird von einem Endothel überzogen, dessen Zellen teilweise reichlich mit anisotropen Fetttropfen angefüllt sind. Streckenweise sind sie von Fett frei. Der größte Teil der Verdickungen aber besitzt eine verfettete Endothellage. An einigen Teilen sind diese verfetteten Zellen durch ihren Lipoidgehalt außerordentlich gequollen und reichen als halbrunde Gebilde tief in die beschriebene homogene Masse hinein. Niemals wölben sich diese Zellen in das Lumen des Gefäßes hinein. Der Kern nimmt bei der Vergrößerung der Zelle runde Form an. An solchen Abschnitten liegen auch innerhalb der verdickten Innenschicht freie, große, außerordentlich fettreiche Zellen, die nach Extraktion des Fettes ein vakuolisiertes Protoplasma zeigen und alle Übergänge zu den geblähten Endothelzellen aufweisen. Die Lamina elastica ist auch

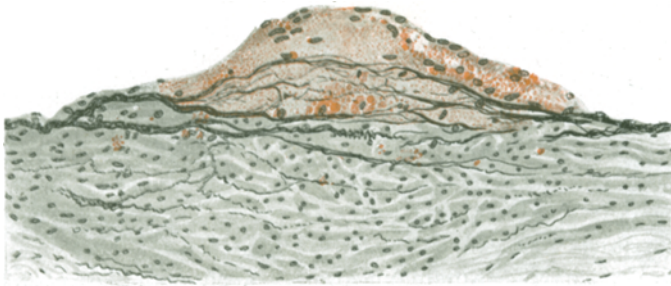


Abb. 3. Atherosclerose der Pfortader.

unter diesen Herden in 2 oder 3 Lamellen aufgefasert, zwischen denen vereinzelt Fetttropfchen liegen.

In den Präparaten der V. cava inf. ist demnach eine ganz beginnende Atheromatose zu erkennen, in der die Pseudoxanthomzellen aus phagocythierenden Endothelien derselben Gefäßwand gebildet werden.

Das 3. Venengebiet, das zur Untersuchung herangezogen werden konnte, ist die Pfortader. Hier ließen sich bei K. 7 (schwangeres Weibchen) 2 Verdickungen unweit des Leberhilus nachweisen, die in der Vene an gegenüberliegenden Stellen saßen. Die Venenwand ist an diesen Abschnitten in ihrem ganzen Durchschnitt verdickt. Die Muskelfasern der Media liegen unregelmäßig, nicht ganz eng aneinander und lassen Spalträume frei. In diesen Gebieten ist der elastische Anteil sehr verstärkt und liegt mit zerstörter Anordnung zwischen den Muskelfasern. Die elastische Innenlamelle ist in eine große Zahl von sich durchflechtenden Streifen zerfasert. Das Endothel ist stark abgehoben und beherbergt unter sich eine homogene, hyalinartige Schicht, die mit kleinen Fetttropfen durchsetzt ist, und einzelne große, zum Teil strotzend

mit tropfigem Fett angefüllte Zellen. Zwischen diesen liegen ebenfalls, vor allem an den unteren Partien, starke, unregelmäßige, elastische Fasern. Auch hier geht die Verfettung bis in das Gebiet der Media hinein.

Diese Herde in der Venenintima haben die größte Ähnlichkeit mit den von *Anitschkow*<sup>1)</sup>, *Wacker* und *Hueck*<sup>10)</sup> u. a. beschriebenen Veränderungen der Aorta und der anderen größeren Arterien bei der Cholesterinfütterung. Allerdings tritt die reaktive Bindegewebsentwicklung in den Venenherden hinter denen der Arterien zurück. Trotzdem lassen sich in den Präparaten der fortgeschrittenen Herde immer beginnende, sclerosierende Prozesse feststellen. Die geringe Bindegewebsentwicklung ist mit der fast fehlenden subendothelialen Zone in normalen Venen zu erklären. So führte *Anitschkow*<sup>1)</sup> das fast gänzliche Fehlen von Bindegewebe in den athemoratösen Meerschweinchen-Aorten im Gegensatz zum Kaninchen auf die verschiedene Ausbildung der normalen subendothelialen Schicht zurück.

Über die Beteiligung des Arterienendothels an der Verfettung bei der experimentellen Atheromatose sind die Meinungen bisher verschieden gewesen. Ich habe bei genauer Untersuchung an wenigen Stellen Endothelverfettungen gesehen. Vielleicht spielen sie in den Anfangsstadien der Arterien-Atheromatose dieselbe Rolle wie die der Venen.

Die weitgehende Ähnlichkeit zwischen Arterien- und Venenplatten sowie ihre gleichartige Entstehungsweise berechtigen, diese ebenfalls als Atheromatose aufzufassen.

Die Tatsache, daß selbst bei Tieren, die aus gleichen Würfen stammen, dieser Prozeß nur an denjenigen hervorgerufen werden konnte, bei denen eine *ganz besonders starke* Hypercholesterinämie entweder wegen besonders großer Fütterungsdosen oder anderer Momente (Kombination mit Schwangerschaft) bestand, deutet darauf hin, daß die experimentelle Venenatherosclerose nur bei *außergewöhnlich* starker Hypercholesterinämie auftritt.

Beim Menschen gehört die Atheromatose der Venen zu den größten Seltenheiten. Sie ist in der Pfortader beobachtet worden über Stellen, in denen die ganze Wand verdickt war. Über Beziehungen zum Blutcholesterin ist in diesen Fällen nichts bekannt. Der einzige bisher beobachtete Fall von Atheromatose in den Venen, bei denen lokale Bedingungen keine Rolle spielen, ist von *Benda*<sup>2)</sup> mitgeteilt.

Bei der Pat. B. H., 19 Jahre, die mit der klinischen Diagnose: Chronische Nierentzündung und Lipämie am 19. XI. 1911 zur Sektion kam, wurde außer einer für dieses Alter ganz ungewöhnlich starken Atherosklerose des gesamten Arteriensystems und einer Xanthomatose des Nierenstromas und der Schilddrüse eine Atheromatose der Lungenvenen gefunden. Dieselbe dehnte sich bis in den l. Vorhof aus, dessen Endokard zu einem großen Teil ebenfalls von

diesem Prozeß befallen war. Auch hier konnten in den Venen- und Endokardherden mikroskopisch alle Formbestandteile der Arterienplaques gefunden werden: Reichliche Mengen von anisotropen Fetten, Pseudoxanthomzellen, mäßige Bindegewebsentwicklung, Aufsplitterung der elastischen Fasern und Übergreifen des Verfettungsprozesses auf die inneren Mediaschichten. Besonders bemerkenswert ist, daß in diesem Falle auch eine Lipämie von einer Stärke bestand, wie sie beim Menschen zu den größten Seltenheiten zählt und deren Entstehung in diesem Falle nicht geklärt ist. Das Serum hatte eine weiße, undurchsichtige, sahnenartige Beschaffenheit. Der Cholesteringehalt betrug 1,2 %. (Mitteilung von Herrn Geh. Rat G. Klemperer.)

Die Kombination der seltenen Erscheinungen von *besonders* starker Lipämie und Venenatheromatose beim Kaninchen und beim Menschen sprechen für die ätiologische Bedeutung ersterer für das Auftreten letzterer.

Die histologische Übereinstimmung der gefundenen Venenveränderungen mit denen der Arterien geben einen wichtigen Hinweis auf die Entstehungsbedingungen der Atheromatose überhaupt. Nachdem von *Fahr*<sup>5)</sup>, *Leersum*<sup>7</sup> und *Schmidtmann*<sup>8)</sup> bei Fütterung mit cholesterinreicher Nahrung am Kaninchen eine Blutdruckerhöhung nachgewiesen war, lag der Gedanke nahe, daß auch die Hypertonie außer dem erhöhten Cholesterinspiegel im Blut eine Rolle spiele, und einzelne Forscher (*Froboese*) vernachlässigen in ihren Betrachtungen die Bedeutung der Lipoidämie für die Entstehung der Atherosclerose überhaupt.

Das Auftreten der Intimaverfettungen und Xanthombildungen in der V. pulmonalis und V. cavae inf., in denen ein negativer Druck nachgewiesen ist (*Bressler*<sup>3</sup>) u. a.) zeigt, daß die Entstehung dieser Vorgänge nicht an eine konstante Hypertonie gebunden ist. Aber auch die systolisch-diastolischen Druckschwankungen, die im Venengebiet in Herznähe, wenn auch gering, so doch vorhanden sind, können keine Bedeutung haben, da ein analoger Prozeß in der Pfortader gefunden ist, die, zwischen 2 Capillargebiete eingelagert, vor diesen Druckschwankungen geschützt ist.

Daß mechanische Momente, zu denen auch der Blutdruck zu rechnen ist, die Ausdehnung der Atheromatose *begünstigen*, ist von *Anitschkow* bewiesen. Auch in den Tierexperimenten mag die Hypertonie das Auftreten und die Ausdehnung dieser Prozesse verstärken. Wir können aber in ihm nicht die Ursache allein sehen. Wahrscheinlich bewirkt die Cholesterinzufuhr sowohl Hypertonie als auch Atheromatose und Sklerose, und das gemeinsame Fehlen beider Erscheinungen (*Schmidtmann*) kann nur beweisen, daß sich das betreffende Kaninchen gegen Cholesterinzufuhr widerstandsfähig verhielt, wie ich es in früheren Versuchen auch einmal bei einem Tier gesehen habe, bei dem ich trotz langer Fütterungsdauer auch in Organen wie Leber und Milz keinerlei Ablagerungen von anisotropen Fetten gefunden habe.

### *Zusammenfassung.*

1. Durch besonders starke experimentelle Lipämie läßt sich beim Kaninchen eine Atheromatose verschiedener Venengebiete hervorrufen. Ein dem Tierexperiment analoger Fall von *hochgradiger* Lipämie mit Lungenvenen-Atheromatose beim Menschen (*Benda*) beweist zugleich mit den Tieruntersuchungen den ätiologischen Zusammenhang der beiden Erscheinungen.

2. Diese Befunde in Gefäßgebieten mit negativem Druck (V. pulmonalis, V. cava inf.) sowie in einem Gebiet, das auch vor Druckschwankungen geschützt ist (Pfortader), zeigen, daß der Hypertonie, die im Verlauf von Cholesterinfütterung festgestellt ist, ebensowenig eine besondere Bedeutung bei der Entstehung dieser Gefäßerkrankung zukommt wie der Druckschwankung.

### Literaturverzeichnis.

- <sup>1)</sup> *Anitschkow, N.*, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **56**. 1913; **59**. 1914; **70**. 1922; Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **220**. 1915. — <sup>2)</sup> *Benda, C.*, Verhandl. d. Deutsch. Pathol. Ges., 16. Tagung; Aschoff, Pathologische Anat., Jena 1923; Lubarsch-Henke, Handbuch. — <sup>3)</sup> *Bressler*, Inaug.-Diss. Utrecht 1859. nach *v. Eysselsteyn*, Zeitschr. f. klin. Med. **70**. 1910. — <sup>4)</sup> *Chalatow, S. S.*, Frankf. Zeitschr. f. Pathol. **13**. 1913; Die anisotrope Verfettung im Lichte der Pathologie des Stoffwechsels. Jena 1922. — <sup>5)</sup> *Fahr, Th.*, Verhandl. d. deutsch. pathol. Ges. **12**. 1912. — <sup>6)</sup> *Froboese*, Dtsch. med. Wochenschr. 1922, S. 1129. — <sup>7)</sup> *Leersum*, Zit. n. Zentralbl. f. d. ges. inn. Med. **2**. 1920. — <sup>8)</sup> *Schmidtman, M.*, Virchows Arch. **237**. 1922. — <sup>9)</sup> *Schönheimer, R.*, Über die experimentelle Cholesterinkrankheit der Kaninchen. Virchows Arch. **249**. 1924. — <sup>10)</sup> *Versé, M.*, Münch. med. Wochenschr. 1916; Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **63**. 1917. — <sup>11)</sup> *Wacker u. Hueck*, Münch. med. Wochenschr. 1913.