

(Aus der Pathologisch-Anatomischen Abteilung des Staatsinstituts für experimentelle Medizin zu Petersburg — Vorstand: Prof. Dr. N. Anitschkow.)

## **Zur vergleichenden Pathologie der Arterien. Pathologische Veränderungen der Aorta bei Kühen.**

Von

**Dr. W. D. Zinserling und Dr. I. M. Krinitzky.**

Mit 4 Textabbildungen.

*(Eingegangen am 27. März 1924.)*

In der Lehre von den Gefäßerkrankungen des Menschen macht sich in der letzten Zeit immer mehr das Bestreben bemerkbar, die hier auftretenden pathologischen Prozesse zu analysieren, unter diesen einzelne selbständige Formen festzustellen sowie die gegenseitigen Beziehungen und die Ätiologie der letzteren zu klären. Dieses Bestreben hat bereits zur Absonderung einiger selbständiger Formen aus der ganzen Menge der Gefäßwanderkrankungen geführt, und zwar: 1. die ihrer Natur nach infiltrativen Prozesse, zu denen die Verfettung, Hyalinose und Verkalkung gehören; 2. die sowohl primär als auch sekundär hyperplastischen Prozesse und 3. die entzündlichen Prozesse (*Anitschkow*).

Jedoch ungeachtet der so klaren Trennung dieser drei Grundformen der pathologischen Prozesse bleibt bisher doch noch vieles dunkel in der Lehre von den Erkrankungen der Arterienwandungen. Diese Erscheinung ist wohl dadurch zu erklären, daß die Wechselbeziehungen der sich hier abspielenden Prozesse überaus vielgestaltig sind, so daß es schwierig ist, die Abhängigkeit der einen Prozesse von den anderen, z. B. bei der Atherosklerose festzustellen, oder die rein hyperplastischen Vorgänge von den entzündlichen zu trennen, und dgl. mehr.

Uns schien es, daß diese schwierigen Fragen vielleicht ihrer Lösung näher gebracht werden könnten durch vergleichend-pathologische Untersuchungen der Gefäßveränderungen, vorzugsweise an größeren Haustieren. Auf Grund der diesbezüglichen Literaturangaben können keinerlei sichere Schlußfolgerungen gezogen werden, teils weil dieselben ungenügend und ungenau sind, teils einander widersprechen.

Nach dem Erscheinen des *Rievelschen* Referates und besonders der in letzter Zeit erschienenen Arbeit von *Krause* erübrigt es sich, auf die Literatur der Frage näher einzugehen. Es sei nur darauf hingewiesen, daß die meisten Untersucher nur makroskopische Untersuchungen ausführten,

über genauere mikroskopische Beobachtungen finden wir nur in 3 bis 4 Arbeiten entsprechende Angaben. Das oben erwähnte Referat *Rievels*, welcher alle Prozesse in der Arterienwand — mit Ausnahme nur der akut entzündlichen — unter der Bezeichnung „Atherosklerose“ zusammenfaßt, zeigt zur Genüge, wie unklar die Vorstellungen über diese pathologischen Vorgänge bei den Tieren noch bisher sind. *Rievel* ist sogar geneigt, auch die Veränderungen in den Pferdearterien, welche durch Parasiten hervorgerufen werden, mit den übrigen Prozessen zusammenzufassen, und zwar nur auf Grund ihrer groben äußeren Ähnlichkeit.

Wenn wir die Literaturangaben aber vom Standpunkt der Morphologie der Prozesse aus betrachten und die Summe der Angaben über Lokalisation, makro- und mikroskopisches Bild sowie das Alter der untersuchten Tiere im Auge behalten, so treten doch einzelne typische Prozesse bei den Tieren hervor, welche in das oben erwähnte Schema hineinpassen. Was das Pferd betrifft, ist ein ähnlicher Versuch schon früher von einem von uns (*Zinserling*) gemacht worden. Unter diesem Gesichtswinkel betrachtet auch *Krause* die Veränderungen bei den Tieren (Kühe, Pferde, Hunde); jedoch vereinigt er zum Schluß alle von ihm beobachteten Formen vom ätiologischen Standpunkt aus in eine Gruppe.

Am deutlichsten läßt sich auf Grund der Literaturangaben die *entzündliche Arterienveränderung*, speziell der Aorta beim Pferde, welche durch einen speziellen Parasiten (*Sclerostomum bidentatum*) hervorgerufen wird, als *nosologische Einheit charakterisieren* (*Kitt*, *Weinberg* und *Viellard*, *Zinserling*, *Krause*). Im akuten Stadium ist die Ätiologie dieses Prozesses völlig klar; in gewissen älteren Stadien kann jedoch eine Ähnlichkeit mit Atherosklerose des Menschen bestehen. Dieser Umstand hat einige Autoren dazu veranlaßt, sich irrtümlich für die Analogie desselben mit der „Arteriosklerose“ auszusprechen. Derartigen alten parasitären Plaques entsprechen die von *Hornowsky* beobachteten Veränderungen sowie scheinbar ein Teil der „Atherome“ von *Weinberg* und *Viellard* und der *Plaques* von *Lyding* und *Köllisch* bei Pferden. Es liegt auf der Hand, daß diese akute parasitäre Endo- und Meso-Aortitis mit ihren späteren fibrösen Stadien nichts mit den beim Menschen vorkommenden Prozessen zu tun hat. Anscheinend stehen diesen Veränderungen die bei verschiedenen anderen Tieren regellos in der Aorta verstreuten Plaques nahe, welche von einigen Forschern beschrieben sind (bei Ochsen von *Starokadomsky*, bei Schweinen von *Starokadomsky* und von *Hornowsky* sowie gewisse nicht parasitäre Plaques bei Pferden). Auf Grund der Angaben *Hornowskys* in bezug auf das Schwein kann man annehmen, daß diese vereinigten Plaques gleichfalls entzündlichen Ursprungs sind. Derselben Gruppe der entzündlichen Veränderungen müssen auch diejenigen Prozesse zugezählt werden, welche sich im Anfangsteil der Aorta über den Klappen und teils im Arcus abspielen (*Kitt*,

*Starokadomsky, Krause* u. a.), und deren fibröse und teilweise auch verkalkte Überreste oder Spuren häufig als arteriosklerotischer Prozeß angesprochen wurden.

Eine zweite durchaus typische und selbständige Art der Veränderungen, welche sich auf Grund der Literaturangaben leicht abgrenzen läßt und bei Tieren häufig beobachtet wird, ist die Kalkablagerung in der Aortenwand. Durchaus typisch ist dieser Prozeß bei Pferden und stellt eine Ablagerung von Ca-Salzen in der Media dar ohne vorhergehende Veränderungen in dieser letzteren und ohne Beteiligung der Intima (*Weinberg* und *Vieillard, Zinserling, Krause*). Nach *Krause* ist die Mediaverkalkung bei alten Pferden eine regelmäßige Erscheinung. Dieser Prozeß unterscheidet sich von der Atherosklerose des Menschen, wie wir diese heute auffassen (*Aschoff, Lubarsch, Anitschkow* u. a.), steht aber der Verkalkung der peripheren Arterien nahe. Bei Kühen tritt scheinbar diese Ablagerung von Ca-Salzen in der Aortenwand noch häufiger und in noch früherem Alter auf, wie die Untersuchungen von *Krause* lehren. Dieser Prozeß ist zuerst von *Kitt* unter der Bezeichnung *Petrificatio scutellata aortae* beschrieben und später von *Cesari, Ball, Faber, Starokadomsky* (1 Fall), *Hornowsky, Hafner, Raschke* u. a. beobachtet worden. Die erste eingehendere histologische Beschreibung desselben finden wir aber bei *Lyding*. Dieser untersuchte mikroskopisch solche Veränderungen der Aorta, welche makroskopisch mit der *Petrificatio scutellata Kitts* identisch waren. Er weist aber — im Gegensatz zu *Ball, Starokadomsky* und *Hornowsky* — darauf hin, daß die Verkalkung in der Intima und nicht in der Media lokalisiert sei, und faßt sie als terminales Stadium desjenigen Prozesses auf, welcher mit der Intimaverfettung beginnt. Durch die umfassenden Untersuchungen *Krauses* ist die Richtigkeit dieser Behauptungen sehr in Frage gestellt. *Krause* untersuchte denselben Prozeß und beschreibt ihn als Verkalkung der anscheinend morphologisch unveränderten Media, unabhängig von den Vorgängen in der Intima und im speziellen von der Verfettung, welche als degenerativer Prozeß infolge der mit dem Alter zunehmenden Schwächung der Media auftritt. Auf Grund der Literaturangaben läßt sich also die Natur dieser Veränderungen nicht genau feststellen. Auch bleibt es bisher unklar, ob die Ablagerung der Ca-Salze einen primären selbständigen Prozeß darstellt oder aber sich erst sekundär anderen Veränderungen zugesellt. Die genauesten diesbezüglichen Angaben von *Krause* sind leider doch einander widersprechend, worauf wir noch weiter unten zurückkommen. In der Frage nach den Beziehungen der betreffenden Veränderungen zur Atherosklerose des Menschen gehen die Ansichten der einzelnen Autoren auch weit auseinander. So trennen *Starokadomsky* und *Hafner* diese Vorgänge voneinander; *Cesari, Faber, Hornowsky, Lyding* und *Kitt* dagegen stellen sie der „Arteriosklerose“ des Menschen gleich.

Einen, der Aortenverkalkung der Kuh so gut wie analogen Prozeß beschreibt *Krause* auch bei der Ziege.

Es sei noch darauf hingewiesen, daß in der Tieraorta manchmal auch zweifellos *sekundäre* Kalkablagerungen vorkommen, so z. B. an der Stelle des vernarbten Duct. Botallii (*Starokadomsky*) oder in den parasitären Plaques der Pferde (*Zinserling*).

*Im Gegensatz zu den Ablagerungen von Ca-Salzen sind diejenigen der lipoiden Substanzen in der Aortenwand bei Tieren nur schwach ausgeprägt* (*Kitt, Lyding, Starokadomsky, Krause* u. a.). Dieser Prozeß wurde von den einzelnen Autoren beobachtet: 1. in Form herdförmiger Intimaverfettungen und 2. in Form einer diffusen Verfettung der ganzen Aortenwand. Die erstere Form ist anscheinend zuerst von *Lyding* bei Kühen beobachtet worden; sie äußerte sich hier in einer Fettablagerung ausschließlich in der Zwischensubstanz, wird von ihm als Anfangsstadium des arteriosklerotischen Prozesses aufgefaßt und führt schließlich, wie schon oben bemerkt, zu einer ausgedehnten Verkalkung der Aorta. Späterhin hat *Krause* sich eingehender mit dieser Frage befaßt und schreibt der Intimaverfettung bei Kühen eine sekundäre Rolle bei der Verdickung der Intima zu. Er lehnt hierbei ausdrücklich jeglichen genetischen Zusammenhang dieser Intimaverdickungen mit der Verfettung und Mediaverkalkung ab. Ähnliche Fettablagerungen konnte *Krause* auch bei Pferden beobachten, wobei — in einzelnen seltenen Fällen — in der Tiefe derartiger Verdickungen die Verfettung bis zum atheromatösen Zerfall vorgeschritten war und dem atherosklerotischen Prozeß beim Menschen überaus nahe kam. Bedeutendere Intimaverfettungen konnte *Starokadomsky* beim Schwein beobachten; die Fettablagerungen fanden sich hier in der Zwischensubstanz und in den Zellen der tieferen Schichten der verdickten Intima an der Abgangsstelle der Intercoastalarterien. Diese Vorgänge der Fettablagerung in der Aortenintima verdienen ein ganz besonderes Interesse im Hinblick auf ihre sich in der letzten Zeit herausstellende Bedeutung für die Entwicklung des atherosklerotischen Prozesses beim Menschen. Es scheint jedoch, daß, unter allen Fettablagerungsprozessen in der Intima bei Tieren nur dieser Vorgang beim Schwein durch die Mitbeteiligung der Zellelemente und die fibröse Verdickung der Atherosklerose des Menschen verwandt ist (*Starokadomsky*). Vielleicht kann man dasselbe auch noch von ähnlichen Verfettungsherden bei alten Pferden sagen (*Krause*).

Außer den oben angeführten Fällen sieht man örtliche Fettablagerungen in der Intima auch als Begleiterscheinung anderer Prozesse, z. B. der Intimaverdickung an der Stelle des vernarbten Duct. Botallii oder der parasitären Plaques bei Pferden (*Starokadomsky, Zinserling*).

Die zweite Form der Verfettung — die diffuse Ablagerung lipoider Substanzen in der Aortenwand, und zwar vorzugsweise in der Zwischen-

substanz der Media — ist scheinbar nur zweimal bei Pferden beobachtet worden (die Fälle von *Casparini* und *Zinserling*).

Aus den angeführten Literaturangaben über die Fettablagerung in der Aortenwand bei den großen Haustieren geht hervor, daß es bei diesen keinen, der Atherosklerose völlig entsprechenden, Prozeß gibt; hierin muß man sich mit *Starokadomsky*, *Krause* u. a. einverstanden erklären. Hier besteht — den Literaturangaben zufolge — keine primäre Infiltration der Intima mit lipoiden Substanzen (darunter auch mit Cholesterinestern), welcher wir bei der Entstehung der menschlichen Atherosklerose die entscheidende Bedeutung zuschreiben. Die bei Tieren beobachtete Intimaverfettung ist allem Anschein nach eine sekundäre Erscheinung, welche sich der vorausgehenden Verdickung dieser Wand-schicht anschließt (*Krause*). Es entsteht nun die Frage nach dem Charakter derartiger Verdickungen der Aortenintima bei Tieren und nach den Beziehungen derselben zur Atherosklerose beim Menschen. Die einzigen genaueren Angaben über diese Verdickungen finden wir bei *Krause* bezüglich der Kühe und Pferde. Bei den ersteren unterscheidet er a) eine diffuse Wandverdickung der Bauchaorta auf Kosten der hypertrophischen Schicht („Längsfasernetzschicht“) und der sich nach innen zu von dieser entwickelnden Bindegewebsschicht, b) herdförmige Intimaverdickungen in der Bauchaorta ohne bestimmte Lokalisation mit einer besonders stark entwickelten bindegewebigen Schicht. Beide Prozesse stellen verschiedene Grade eines und desselben Verdickungsmodus dar. Bei Pferden entwickelt sich mit zunehmendem Alter auch eine diffuse bindegewebige Intimaverdickung, welche unter besonderen lokalen Bedingungen eine nodöse Form annehmen kann. Die vorhandenen Literaturangaben sind somit ungenügend, um diese Frage endgültig zu klären. Jedoch die Abwesenheit der charakteristischen Merkmale der Atherosklerose — z. B. das Fehlen der typischen Lokalisation (*Krause*) und der lipoiden Ablagerungen, die für die Atherosklerose (*Saltykow*, *Aschoff*, *Anitschkow*, *Zinserling*) charakteristisch sind — spricht dafür, daß es sich hier wohl um einen selbständigen Prozeß handelt, welcher der Atherosklerose nicht entspricht. Die Ätiologie und Pathogenese dieser Intimaverdickungen bei Tieren sind uns bisher noch völlig unbekannt.

So finden wir denn in der einschlägigen Literatur keine deutliche und klare Antwort auf die wichtigste Frage nach dem Vorhandensein eines der menschlichen Atherosklerose analogen Prozesses bei Tieren, fernerhin über die Natur der Verkalkungsprozesse u. dgl. mehr. Die umfassende neue Arbeit *Krauses*, welche die pathologischen Vorgänge in der Aorta der Tiere behandelt, gibt uns zwar ein großes Tatsachenmaterial, klärt aber doch nicht die oben aufgeworfenen Fragen. Im Hinblick darauf, daß die Angaben *Krauses* in vielem den von uns noch

vor dem Erscheinen seiner Arbeit gewonnenen Resultaten<sup>1)</sup> widersprechen, halten wir es für angebracht, unsere Erfahrungen auf diesem Gebiete mitzuteilen.

Zu Beginn unserer Untersuchungen erschienen uns die Veränderungen in der Kuhaorta am wenigsten geklärt und zugleich am wichtigsten im Hinblick auf ihre Beziehungen zur menschlichen Atherosklerose. Daher wählten wir gerade diese Tiere zum Gegenstand unserer Forschung. Ein anderes, aus denselben Gründen interessantes Objekt — das Schwein — konnten wir leider der ungünstigen technischen Verhältnisse wegen nicht ausnutzen.

Das ganze von uns untersuchte Material bilden 65 Aorten von Kühen (Stiere und Ochsen waren nicht vertreten), welche auf dem Petersburger Schlachthof geschlachtet wurden. Das Alter der Tiere betrug meist ca. 6 Jahre, manche waren jünger, manche älter (12—14 Jahre). Die Kühe waren meist gesund; nur 4 mal fand sich Lungentuberkulose. Die Aorten der eben geschlachteten Tiere wurden im frischen Zustande untersucht, wobei die makroskopisch wahrnehmbaren Veränderungen auf einem Schema dargestellt wurden. Hierdurch wurde die weitere Untersuchung wesentlich erleichtert (s. Abb. 1). Darauf wurden die Aorten im Ganzen in 10 Proz. Formol fixiert. Von allen diesen Aorten mit Veränderungen wurden 13 einer systematischen genauen Untersuchung unterworfen; aus den übrigen wurden nur einzelne Stückchen mikroskopiert. Die Gefrierschnitte wurden stets mit Hämalaun-Eosin, nach *van Gieson*, mit Fuchselin *Weigert* und mit Carmin, ferner mit Sudan III gefärbt und in einem Teil der Fälle noch speziell bearbeitet zwecks Darstellung der Kalkablagerungen u. dgl. (nach *Kossá* u. a.). Von den 21 Aorten ohne makroskopische Veränderungen wurden nur 3 genauer histologisch untersucht, um den normalen Bau der Kuhaorta im Vergleich mit den übrigen untersuchten Fällen feststellen zu können. Das Alter der Tiere konnte nicht genau festgestellt werden.

Außerdem haben wir noch die Aorten von ca. 75 jungen Hammeln und Schafen makroskopisch untersucht. Da dieselben aber keinerlei sichtbare Veränderungen aufwiesen, wurden sie nicht mikroskopiert.

Wir beginnen die Darlegung unserer Untersuchungen mit der Beschreibung des normalen Baus der Kuhaorta. Hierbei richteten wir unsere Aufmerksamkeit vorzugsweise auf gewisse Abschnitte und Stellen der Aorta, welche ganz besonders zu pathologischen Prozessen prädisponiert sind, denn in der Literatur konnten wir keine diesbezüglichen Angaben finden. Im übrigen fallen unsere Resultate im wesentlichen mit denjenigen der anderen Autoren, besonders von *Krause*, zusammen, auf dessen Arbeit wir hier noch besonders hinweisen.

#### *Der normale Bau der Kuhaorta.*

Der Anfangsteil der Aorta (die aufsteigende und der kraniale Teil der Brust-aorta) sowie der anliegende Teil des Truncus brachiocephalicus weisen überall einen mehr oder weniger gleichartigen Bau auf. Die Intima besteht hier meist aus 2 Schichten, 1. der inneren bindegewebigen, welche als ein Geflecht dünner elastischer und kollagener Fasern erscheint, und 2. einer äußeren, hauptsächlich aus dickeren längsverlaufenden elastischen Fasern bestehenden (die elastisch-muskulöse Fasernetzschicht *Krauses*). Bei den einzelnen Tieren schwankt die Entwicklung dieser beiden Schichten recht bedeutend, was besonders bei der bindegewebigen Schicht zutrifft. Diese letztere ist bei einigen, besonders den älteren Kühen gut

<sup>1)</sup> *W. Zinserling*, Verhandl. d. Russ. pathol. Gesellschaft. R. Virchows Tagung 15. X. 1921. — *Krinitzky*, Russ. pathol. Ges. 1922.

ausgeprägt, fehlt aber bei anderen wiederum fast völlig. Zellenelemente finden sich in beiden beschriebenen Schichten.

An der Abgangsstelle des Truncus brachiocephalicus ist meist eine bedeutende Verdickung der Intima vorhanden, welche entsteht dank dem Erscheinen stärkerer Bündel kollagener Fasern und Mengenzunahme der dicken elastischen Längsfasern. Weniger deutlich ausgesprochene Verdickungen finden wir auch an der Abgangsstelle der Interkostalarterien und der übrigen Aortenäste. Einen durchaus eigenartigen Bau weist die Intimaverdickung an der Stelle des vernarbten Duct. Botallii auf; hier beteiligen sich an der Bildung dieser Verdickung sowohl Bindegewebs- als auch elastische Fasern und endlich auch Muskelzellen. Genauer wollen wir hier eben nicht auf diese Veränderungen eingehen.

Die Grenze zwischen der Intima und Media ist in diesem Teil der Aorta nicht deutlich ausgesprochen. Die oben beschriebene äußere Intimaschicht geht in peripherer Richtung allmählich in eine zirkuläre Schicht über, deren Gewebselemente nur teilweise längsgerichtet sind.

Die Media dieses Teiles der Kuhaorta hat einen eigenartigen Bau: Man kann in ihr deutlich einen inneren und einen äußeren Teil unterscheiden, welche eine durchaus verschiedene Zusammensetzung aufweisen. Die innere Schicht setzt sich vorzugsweise aus zirkulär gerichteten Elementen zusammen, und zwar aus dicken elastischen Fasern (und Membranen), welche das Bestreben haben, sich in regelmäßigen Reihen anzuordnen, mit dazwischenliegenden Muskelschichten mit Bindegewebe. In den äußeren Mediaschichten, bis zu  $\frac{2}{3}$  ihrer Dicke (s. auch Krause) liegen die Muskelzellen in Form spiralenförmiger Bündel, umgeben von dicken elastischen Fasern und Bindegewebe. Die Adventitia fehlt fast völlig.

Besondere Erwähnung verdient noch die Eigenart des Baues im Anfangsteil der Aorta, und zwar an der Stelle des Überganges in die Wand des Sinus Valsalvae, diese selbst und die Gegend des Ansatzes der Klappenwinkel. Beim Übergang in die Wand des Sinus werden die Intima und Media allmählich dünner, wobei die innere Schicht der letzteren länger ihr ursprüngliches Aussehen bewahrt, während die äußere bald durch fibröses Bindegewebe ersetzt wird. Die Wand des Sinus besteht nur aus einer Schicht längsgerichteter elastischer Fasern, welche einer dicken Schicht festen Bindegewebes aufliegen. An der Ansatzstelle der Klappen ist die Wand der Aorta verdickt, unter dem Endothel liegt die aus einer oder mehreren elastischen Fasern bestehende Intima; in der Media sehen wir hier auf eine recht bedeutende Tiefe feste fibröse Bindegewebsbündel sich einschieben — manchmal auch mit Knorpelbildung —, wodurch eine Wandverdickung an dieser Stelle bedingt wird.

Im unteren Teil der Brustaorta setzt sich die Intima hauptsächlich aus einem Geflecht überaus feiner, teils zirkulär, teils längs verlaufender elastischer Fasern zusammen; in der Media sind hier schon wesentlich mehr muskuläre als elastische Elemente vorhanden, und die Struktur der Gefäßwand nimmt einen geordneteren Charakter an.

Die Bauchaorta zeichnet sich durch große Schwankungen ihrer Wanddicke aus; am bedeutendsten ist dieselbe an der ventralen Seite der Aorta, wobei hier alle Schichten stark entwickelt sind, ganz besonders aber die Media. Die seitlichen Partien sind am schwächsten ausgebildet. Die Intima besteht hier aus einer einzigen elastischen Membran und einer unbedeutenden Schicht kollagener und feiner elastischer Fasern. Zur ventralen Seite zu verdickt sich die Intima dank dem Auftreten neuer Schichten längs verlaufender elastischer Fasern, welche feiner sind als die Lam. elast. int. und nach innen zu von der letzteren liegen. Im ventralen Teil ist die Intima noch dicker, und hier sehen wir häufig eine Zunahme an dicken elastischen Fasern und Membranen, welche scheinbar durch

Spaltung der Lam. elast. int. entstehen. Dieses eben beschriebene Bild der Intima der Bauchaorta fand sich jedoch nicht ausnahmslos in allen Fällen, und es wiesen einige Tiere einen wesentlich einfacheren Bau dieses Gefäßabschnittes auf. In derartigen Fällen bestand die Intima durchweg aus einer lockeren Bindegewebsschicht und der Lam. elast. int.

Die Media der Bauchaorta trägt einen rein muskulären Charakter ihres Baues, und die einzelnen Gewebeelemente sind, mit Ausnahme des ventralen Teiles, regelmäßig angeordnet. Nach außen zu von der Media sieht man eine Schicht zirkulärer elastischer Fasern mit einigen dazwischen verlaufenden muskulären Elementen, welche im Bindegewebe der Adventitia liegen.

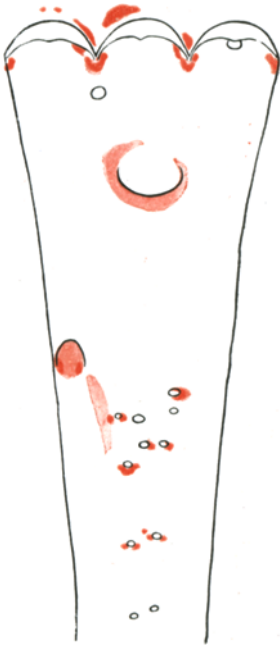


Abb. 1. Schema der Lokalisation hochgradiger Fettablagerungen im Brustteil der Kuhaorta.

#### *Die pathologischen Veränderungen der Kuhaorta.*

Unter 65 von uns untersuchten Kuhaorten wiesen 41 pathologische Wandveränderungen auf. Diese müssen, auf Grund des makro- und mikroskopischen Befundes, in 2 scharf geschiedene Gruppen getrennt werden: 1. die Intimaverfettung und 2. die Mediaverkalkung.

#### *Die Intimaverfettung.*

Die pathologischen Veränderungen dieser Gruppe äußerten sich an der frischen Aorta in kleinen, gelb oder orange gefärbten Flecken, welche nicht über die Oberfläche des Gefäßes hervortraten. Diese Flecken waren bald scharf umgrenzt, bald sah man einen allmählichen Übergang zur unveränderten Intima. Bei Präparaten, welche in Formol fixiert wurden, verschwanden die Flecke allmählich, waren nach einiger Zeit nicht mehr zu sehen, traten aber bei der Färbung der ganzen Aorta mit Sudan III wieder hervor und zeigten alle Farbenübergänge von Rosa bis zu einem starken Rot. Eine derartige Färbung der Aorten im Ganzen wurde von uns in 7 Fällen ausgeführt.

Die Lokalisation der Fettflecke ist eine durchaus typische (Abb. 1). Sie finden sich auf dem Endokard unmittelbar unterhalb der Aortenklappen in Form von Streifen bis zu einigen Millimetern Länge, welche meist intensiv gefärbt erscheinen. Durchaus charakteristisch ist fernerhin auch ihre Lokalisation in der aufsteigenden Aorta, besonders die Gegend der Klappenwinkel und die obere Grenzlinie der Sinusse. Einige stecknadelkopfgroße oder auch größere, meist scharf umgrenzte und intensiv gefärbte Flecken sitzen einzeln oder in kleinen Gruppen an den Klappenwinkeln. Manchmal setzen sich streifenförmige Flecke auch auf die Sinusse fort. Seltener fanden sich Fettflecke an der Abgangsstelle des Truncus brachiocephalicus und in dessen Anfangsteil und waren dann meist auf den hier häufig zu beobachtenden Intimaverdickungen (s. den normalen Bau) lokalisiert. Die Flecken dieser Gegend waren meist recht groß, blaß gefärbt und weniger scharf umgrenzt. Die nächste Lokalisationsstelle der Fettflecke ist die Narbe des Duct. Botallii, wobei manchmal die ganze Narbe diffus blaß-orange gefärbt war (resp. rosa mit Sudan III) oder aber einzelne intensiv gefärbte Punkte hervortraten. Charakteristisch ist auch die Lokalisation der Fettflecken in der absteigenden Aorta, wo dieselben an der Hinterwand in der Gegend der Abgangs-



stelle der Bronchial-, Intercoastal- und anderer Arterien liegen, meist in Form kleiner Fleckchen zu beiden Seiten der betreffenden Arterien. Häufig zog sich ein Streifen solcher Flecken von der Abgangsstelle eines Paares der Intercoastalarterien bis zum darunterliegenden Paare, manchmal nur die Hälfte dieses Abstandes einnehmend. Im unteren Teil der Bauchaorta (unterhalb der Art. mesenter. sup.) fanden sich die Flecken über den ganzen Gefäßumfang verstreut, waren meist größer als in den oberen Abschnitten, aber blasser gefärbt und weniger scharf umgrenzt.

Bei schwach ausgesprochener Verfettung finden sich meist ein oder mehrere Flecken an der Ansatzstelle der Klappen, seltener auch niedriger am Endokard, in der Gegend des Duct. Botallii und an der Abgangsstelle der Intercoastalarterien (1, 2 oder mehrere — bis zu 5 — in der ganzen Aorta descend.), noch seltener in der Bauchaorta und nur ausnahmsweise an der Abgangsstelle des Truncus brachiocephalicus. Bei stärker ausgesprochener Verfettung nimmt die Anzahl der Flecken überall zu, besonders in der absteigenden Aorta (Narbe des Duct. Botallii und Abgangsstelle der aa. bronch. et intercost. — an den letzteren ständig); in zweiter Linie ist zu nennen die Ansatzstelle der Klappen, das Endokard unterhalb der letzteren und die Bauchaorta (etwa in  $\frac{2}{3}$  der Fälle), und endlich die Abgangsstelle des Truncus brachiocephalicus (in  $\frac{1}{3}$  der Fälle). Bei weit vorgeschrittener Verfettung der Aorta finden sich die Flecken stets an allen typischen Stellen (ausgenommen zuweilen die Abgangsstelle des Truncus brachiocephal.) in großer Anzahl, besonders am Klappenansatz und an den Intercoastal- und anderen Arterien. Die Ausdehnung der Verfettung in der auf- und absteigenden Aorta ist nicht immer die gleiche, und die Veränderungen sind bald in der einen, bald in der anderen deutlicher ausgesprochen. Ganz besonders bezieht sich dieses auf die Fälle von schwächer ausgeprägter Verfettung. In etwa der Hälfte der Fälle sahen wir eine geringfügige Verfettung, sehr stark ausgesprochene Grade kommen verhältnismäßig selten vor.

Die in der Aorta abgelagerten lipoiden Substanzen in Form kleinster Tröpfchen waren bei der Untersuchung frischer Zupfpräparate und frisch in Formol fixierter und mit dem Gefüermikrotom angefertigter Schnitte intensiv dunkelgelb gefärbt und zeigten meist keine deutlich ausgesprochenen anisotropen Eigenschaften. Die Untersuchung auf doppeltlichtbrechende Fette wurde hier erschwert durch die Anwesenheit von Pigment und durch die sehr geringe Größe der Tröpfchen. Nur einmal waren in einem Fettherde in der bindegewebigen Intimaverdickung der Bauchaorta, wo bedeutendere Fettablagerungen vom selben Charakter beobachtet wurden und die Tropfen größer waren, die für die Cholesterinester charakteristischen Eigenschaften überaus deutlich ausgeprägt.

Der Charakter der lipoiden Ablagerungen hängt von der Struktur der veränderten Bezirke ab. Am Endokard und an der Ansatzstelle der Aortenklappen findet die Fettablagerung in den normalerweise hier vorhandenen kollagenen Bündeln statt (s. Abb. 2 u. 3); die letzteren bilden genau an der Ansatzstelle der Klappen eine Verdickung und treten an die Stelle der gewöhnlichen Elemente der Media und Intima. Die kollagenen Bündel färben sich hier im Fall ihrer Verfettung mit Sudan III manchmal nur schwach diffus, manchmal aber auch derart intensiv rot, daß es an der Hand solcher Präparate nicht möglich ist, die Struktur des verfetteten Gewebes genauer festzustellen. Bei der Bearbeitung der Präparate nach *van Gieson* erscheinen die betreffenden Fasern mit Fuchsin intensiv und mit Hämalalaun gleichzeitig schwach gefärbt. An solchen verfetteten Stellen sind neben diffus (Sudan III) gefärbten Bezirken auch stets feinste einzelne Fetttröpfchen vorhanden. Die Anzahl der Zellelemente ist an den verfetteten Stellen etwas vermehrt. Die Zellen haben meist einen blaß gefärbten länglichen Kern mit gleich-

mäßig in demselben verteiltem Chromatin. Hier und da sieht man durch rundliche Zellen mit einem oder zwei stark gefärbten Kernen. Im Protoplasma dieser Zellen sind nur selten kleine, kaum zu unterscheidende Fetttropfen vorhanden, und auch dann nur in geringer Menge.

An der Abgangsstelle des Truncus brachioceph. und der anderen, z. B. der Intercostalarterien, sowie auch im Anfangsteil der Aorta abseits vom Klappenansatz war der Charakter der Lipoidablagerungssubstanzen ein anderer (s. Abb. 4). Hier ist die Intima normalerweise verdickt und setzt sich hauptsächlich aus ziemlich dicken elastischen Längsfasern zusammen. Die Dicke und Anzahl der letzteren

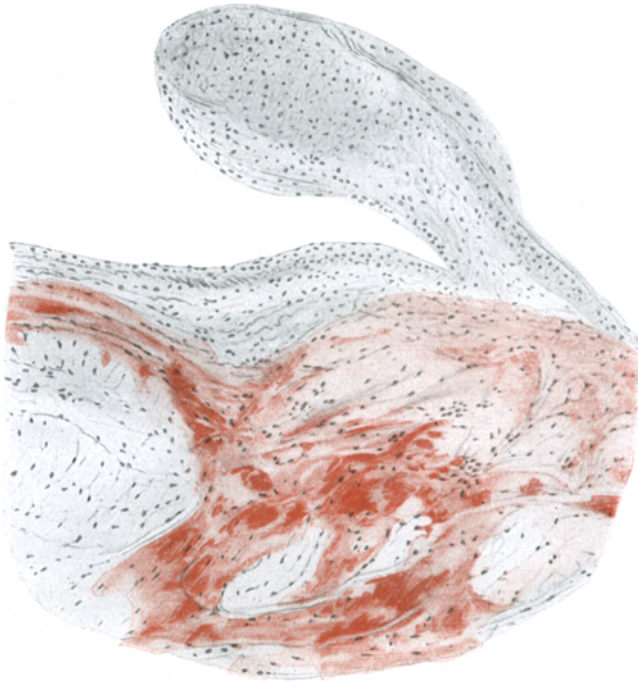


Abb. 2. Verfettung der fibrösen Bündel entsprechend dem Klappenansatz (Querschnitt schwache Vergrößerung).

nimmt in der Richtung zum Aortenlumen zu allmählich ab, so daß die innersten Schichten der verdickten Intima nur aus einem Geflecht feiner kollagener Fasern bestehen. Die Verdickung der Intima ist besonders an der Abgangsstelle größerer Äste (Trunc. brachioceph.) stark ausgeprägt; an den Intercostalarterien ist sie unbedeutend und erscheint hier nur in Form einiger weniger längsverlaufender elastischer Fasern. An den genannten Stellen lokalisiert sich die Fettablagerung meist in den äußeren Schichten der Intima, welche der *Elastica interna* anliegen und wesentlich seltener in den benachbarten Schichten der Media. Die Ablagerung der lipoiden Substanzen erfolgt hier hauptsächlich längs den dicken elastischen Fasern, welche durch Sudan bald diffus gefärbt erscheinen, bald von verhältnismäßig großen Fetttropfen umgeben sind. Gleichzeitig lagert sich die lipoid Substanz auch in der Zwischensubstanz ab, jedoch stets nur in geringer Menge. Auch fehlt das Fett fast völlig in den Zellenelementen. In der Narbe des Duct.

Botallii finden sich beide Arten der Fettablagerung und sind hier bedingt durch die Anwesenheit fibrösen Gewebes und elastischer Fasern.

#### *Die Mediaverkalkung.*

Die Kalkherde erschienen — von der Innenfläche der Aorta aus betrachtet — entweder in Form kleiner (von stecknadelkopf- bis 3—4 mm großen) grauen Erhebungen mit wallartigen Rändern und zentraler Vertiefung oder aber als kaum wahrnehmbare scharf umgrenzte Einsenkungen. Die kleineren Herde sind meist rundlich, die größeren unregelmäßig viereckig. In der Regel finden wir sie in Gruppen von einzelnen Herden oder aber als diffuse Veränderung des betreffenden Gefäßabschnittes, wobei aber doch die Grenzen der einzelnen Herde deutlich ausgeprägt sind.

Der Verkalkungsprozeß war stets in der absteigenden Aorta lokalisiert und fing meist von der Abgangsstelle des 5. bis 6. Paares der Intercoastalararterien an — in Fällen mit geringen Veränderungen vom 7. bis 9. Paare, in schwereren Fällen vom 4. Paare. Bei geringeren Graden der Verkalkung, sowie in den kranialen Abschnitten der hochgradig veränderten Aorta liegen die Herde einzeln oder in kleinen Gruppen (zu etwa 5—6). Die Lokalisation der Kalkherde in der Brustaorta ist recht typisch, und zwar in den hinteren Seitenpartien, besonders zwischen den Abgangsstellen der Intercoastalararterien oder in deren Nähe, jedoch nicht unmittelbar an denselben. Häufig sieht man die Kalkherde in Form längsgerichteter Streifen oder Ketten von einem Paare der Intercoastalararterien zum anderen verlaufen. In vorgeschritteneren Fällen ist der ganze Aortenumfang befallen. In der Regel ist die Bauchaorta stärker verändert. Hier sieht man zuweilenausgedehnte Verkalkungsherde, welche aus eng aneinanderliegenden Platten bestehen und bis zu 4—5 cm in der Längs- und 2 cm in der Breitrichtung erreichen können. Derartige Veränderungen in der Bauchaorta fanden sich etwa in  $\frac{3}{4}$  aller Fälle. In der Narbe des Duct. Botallii waren auch häufig Kalkablagerungen vorhanden; dieselben erscheinen in Form einzelner, bis zu 3 cm großer, fester, weißlicher, über die Oberfläche erhabener Platten. Nur in einem Falle sahen wir in dieser Gegend eine Gruppe typischer kleiner Kalkherde.

Die Kalkablagerungen lokalisierten sich in den von uns untersuchten Fällen in den mittleren und inneren Schichten der Media. Im Anfangsstadium der Ablagerung wurden sie schon in der makroskopisch unveränderten Aorta beobachtet,

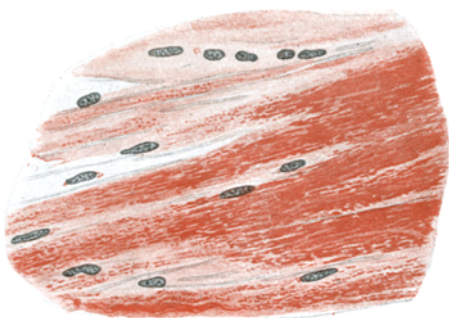


Abb. 3. Dasselbe bei starker Vergrößerung.

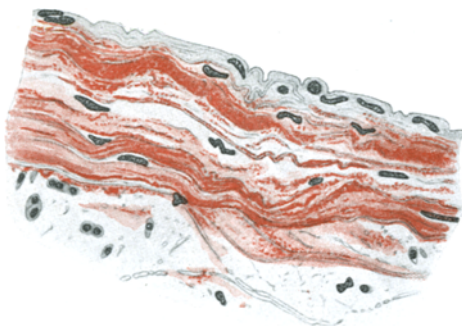


Abb. 4. Anfangsteil der Aorta, abseits vom Klappenansatz. Ausgesprochene Intimaverfettung, hauptsächlich längs den elastischen Elementen.

und zwar in Form sehr kleiner, runder, durch Hämalalaun stark blau gefärbter Körnchen, welche in der Zwischensubstanz der Gefäßwand lagen; diese letztere nahm nach Hämalalaunfärbung häufig einen diffusen bläulichen Ton an. Die Kalkkörnchen hatten schon in diesem Stadium das Bestreben, sich den dicken elastischen Fasern anzulagern; hierbei war es nicht möglich weder in den elastischen noch in den muskulären Elementen irgendwelche pathologische Veränderungen nachzuweisen. Bei stärker ausgesprochener Ablagerung der Ca-Salze bildeten diese kompakte Ansammlungen um die einzelnen elastischen Fasern. Die letzteren, umgeben von Kalkhüllen, lagen teils einzeln, teils zu mehreren übereinander in Form gestreckter, dem Aortenlumen paralleler Linien, welche manchmal wie gebrochen erschienen. Die verkalkten elastischen Fasern ließen sich nur wenig langsamer und schwächer spezifisch färben, die Muskelfasern der Umgebung ließen keine Veränderungen erkennen.

Entsprechend den makroskopisch sichtbaren Platten waren in der Aortenwand massive Kalkherde vorhanden, welche mehrere Schichten der elastischen Fasern und deren Zwischenräume umfaßten, meist — gleich den oben beschriebenen Anfangsstadien — in den mittleren Mediaschichten lagen und nur manchmal auch auf die inneren übergriffen. Auf Quer- und Längsschnitten hatten die verkalkten Partien das Aussehen langer schmaler Streifen oder unregelmäßig-ovaler Inseln, welche sich bisweilen eng aneinanderreiheten und dann nur durch einen schmalen Streifen normalen oder wenig veränderten Gewebes voneinander getrennt waren. In der Umgebung solcher Partien finden sich häufig Veränderungen, welche dem oben beschriebenen Anfangsstadium entsprechen. An der Grenze der Kalkherde setzt sich der Prozeß der Kalkablagerung nur an den aus dem Herde hervortretenden elastischen Fasern fort und bedingt hier das besenartige Aussehen; weiterhin sehen wir dann körnige Ca-Ablagerungen in den Zwischenräumen der einzelnen Mediaelemente. Die an den Kalkherd herantretenden elastischen Fasern sind stark gewellt, im Herde selbst erscheinen sie gestreckt und gleichzeitig einander genähert. Die Muskelzellen in der unmittelbaren Umgebung der Kalkherde und innerhalb der nicht völlig verkalkten Partien haben unveränderte Kerne, welche erst bei der gänzlichen Verkalkung verschwinden.

In der Umgebung der massiven Kalkherde war die Menge des Bindegewebes vergrößert und manchmal reich an Zellen vom Typus der Fibroblasten.

Kalkherde der eben beschriebenen Art bildeten einen der häufigsten Befunde. Seltener finden sich solche, die mit Hämalalaun entweder überhaupt nicht oder nur in ihren zentralen Partien blaß gefärbt erscheinen und eine krystallinische Struktur annehmen, wobei sich in ihnen weder elastische noch muskuläre Elemente nachweisen lassen. In einigen Herden waren große unregelmäßige Hohlräume vorhanden mit körnigen oder homogenen Massen in denselben; diese ließen sich durch basische Farbstoffe nur schwach oder auch gar nicht färben. In diesen Partien fanden sich häufig rundliche Massen, welche mit Hämalalaun im Zentrum intensiv gefärbt erschienen, und einen blassen, stark lichtbrechenden Saum hatten. An den Stellen, wo diese Hohlräume nicht von Kalkmassen umgeben waren, erschienen sie vom normalen Gewebe durch bindegewebige Wucherungen getrennt. In einigen Fällen nahm das den Kalkherd umgebende Bindegewebe ein homogenes einförmiges Aussehen an und färbte sich mit Hämalalaun bläulich. In dieser homogenen Masse sieht man Hohlräume mit ovalen und rundlichen Zellen, welche 1—2 Kerne enthalten und typischen Knorpelzellen sehr ähnlich sehen. In einem Teil der Fälle waren endlich die auf den Schnitten streifenförmigen Herde durch das in der Umgebung wuchernde und auch in dieselben eindringende, häufig zellenreiche Bindegewebe in einzelne Teile zerlegt. Manchmal war ein Kalkherd in seiner ganzen Ausdehnung durch Bindegewebe ersetzt, so daß an Stelle desselben, statt

der strukturellen Elemente der Aortenwand, nur ein Streifen zellarmen Bindegewebes zu sehen war.

Die Intima wies über den verkalkten Partien der Media keinerlei Veränderungen auf, erschien hier höchstens etwas gespannt, und die Lam. elast. int. verlief gestreckt über diese Stellen. Die Adventitia war gleichfalls wenig verändert, und nur hin und wieder konnten perivaskuläre Zellenansammlungen — meist vom Typus der Fibroblasten — um die Vasa vasorum beobachtet werden.

Die beiden beschriebenen Typen der Veränderungen fanden sich in den Aorten häufig gleichzeitig; so sahen wir an unserem Material eine gleichzeitige Intimaverfettung und Mediaverkalkung in 29 von 41 Fällen, in welchen überhaupt pathologische Veränderungen bestanden. Eine isolierte Intimaverfettung fand sich in 7 Aorten (3 derselben waren hoch abgeschnitten), eine isolierte Mediaverkalkung in 5 Aorten. In einem der letzteren Fälle fand sich nur eine Kalkplatte am Trunc. brachiocephalicus, und in 2 Fällen von Kombination beider Prozesse waren nur in der Nabengegend des Duct. Botallii Kalksalze vorhanden.

Der Grad der Intimaverfettung und der Mediaverkalkung entsprachen einander — bei gleichzeitigem Auftreten in der Aorta — keineswegs. Kalkablagerungen kamen sowohl bei geringfügiger als auch hochgradiger Verfettung vor. Häufig sah man die Kombination beider Prozesse am gleichen Aortenabschnitt, und zwar im Bauchteil und an der Narbe des Duct. Botallii, wo die typischen Lokalisationen derselben zusammenfallen. Das Zusammentreffen beider Vorgänge an ein und derselben Stelle läßt sich häufiger in den Fällen von stark ausgeprägter Verfettung beobachten, da hier die Bauchaorta häufiger befallen wird und gerade hier auch der Verkalkungsprozeß lokalisiert ist. Bei geringfügiger Verfettung wird dieses Zusammentreffen in der Bauchaorta nur in  $\frac{1}{4}$  der Fälle beobachtet, bei mittleren Graden schon in der Hälfte; am Duct. Botallii sehen wir dieselben Verhältnisse, nur ist hier das Zusammentreffen überhaupt seltener. In allen diesen Fällen behalten beide Prozesse ihre charakteristischen Eigenheiten bei, und es lassen sich keinerlei Wechselbeziehungen feststellen.

Besonders hervorgehoben zu werden verdienen die Veränderungen in der Gegend des Duct. Botallii, welche häufig von beiden Prozessen befallen wird. Der Vorgang der Fettablagerung entspricht hier im allgemeinen demjenigen an anderen typischen Stellen (Anwachsen des Vorganges hier parallel mit den anderen typischen Stellen). Dasselbe läßt sich keineswegs von der Verkalkung an dieser Stelle sagen; die Ablagerung der Ca-Salze geht hier keineswegs mit denselben Vorgängen in der absteigenden Aorta parallel (Kalkablagerungen in der Narbe werden bei stark ausgesprochener Kalkablagerung in der absteigenden Aorta, sowie bei geringer und auch ganz fehlender etwa gleich häufig — in  $\frac{1}{3}$  der Fälle — beobachtet). Dieser Umstand sowie die Fälle von isolierter Verkalkung der Narbe und der eigentümliche Aufbau dieser Gegend, welcher sich hauptsächlich in einer bedeutenden bindegewebigen Verdickung der Intima als Folge der Obliteration des Duct. Botallii äußert, verlangen eine Zusammenfassung der hier zu beobachtenden Veränderungen in eine besondere Gruppe.

*Fassen wir nun die Ergebnisse unserer Untersuchungen der pathologischen Veränderungen der Kuhaorta zusammen, so muß in erster Linie auf zwei Arten von Vorgängen bei diesen Tieren hingewiesen werden: 1. die Intimaverfettung und 2. die Mediaverkalkung.*

Der erstere Prozeß läßt sich charakterisieren als Ablagerung lipoider Substanzen an typischen Stellen der Aorta (Klappenansätze, Abgangsstelle der Äste usw.). Der Verfettung unterliegen entweder die kolla-

genen Bündel an den Stellen, wo sie in der Norm reichlich vertreten sind, oder aber die Ablagerung erfolgt längs den elastischen Fasern und zwischen denselben in der Zwischensubstanz in den äußeren, der Media angrenzenden Schichten der Intima. Sie erfolgt in morphologisch unverändernden Gefäßbezirken und führt nicht zu sekundären Veränderungen; sogar die Fettablagerung in Zellen fehlt fast völlig.

*Der zweite Prozeß* stellt eine Ablagerung von Ca-Verbindungen in der Media dar und tritt in den distalen Abschnitten der Brust- und der ganzen Bauchaorta auf. Die Kalkablagerung beginnt in der anscheinend unveränderten Gefäßwand und bevorzugt hier die elastischen Fasern; anfangs verkalken einzelne derselben, später fließen sie zu massiven Kalkherden zusammen. Erst im letzten Stadium der Verkalkung treten schwere Gewebsschädigungen der Aortenwand auf, welche sich sogar in völligem Schwund der muskulären und elastischen Fasern innerhalb der Herde äußern können. Um die letzteren sehen wir in der Regel reaktive Veränderungen, meist in Form von Bindegewebswucherungen, welche bisweilen zur Einkapslung und völligen Zerstörung der Kalkplatten mit schließlicher Narbenbildung führen können; seltener kommt es zur Bildung knorpelähnlichen Gewebes um die Herde. Diesen reaktiven Vorgängen muß anscheinend auch die Bildung der Höhlen mit den homogenen Massen zugezählt werden, sowie auch die Prozesse, welche letzten Endes zur Zerstörung der Kalkherde führen. Die Intima und Adventitia sind entsprechend den befallenen Partien der Media unverändert.

*Stellen wir nun die gedrängte Charakteristik der beiden Prozesse einander gegenüber, so muß gesagt werden, daß wir es augenscheinlich mit zwei völlig selbständigen und voneinander unabhängigen Vorgängen zu tun haben.* Hierauf weisen hin: die ihrer Natur nach verschiedenen Substanzen, die Lokalisation in verschiedenen Teilen der Aorta und in verschiedenen Wandschichten, das Fehlen der Intimaveränderungen bei der Verkalkung und umgekehrt usw. Es liegt auf der Hand, daß das in einem gewissen Prozentsatz der Fälle zu beobachtende gleichzeitige Auftreten nicht gegen diese Behauptung spricht, um so mehr, als sich kein Parallelismus der Schwere dieser Prozesse feststellen läßt. Ein unmittelbarer genetischer Zusammenhang der Mediaverkalkung mit den verfetteten Intimaverdickungen wird auch von Krause in Abrede gestellt, worauf wir auch oben schon hinwiesen.

Im Gegensatz hierzu steht *Lyding* auf dem Standpunkt der Gleichheit dieser beiden Prozesse und meint, daß die verdickte Intima mit Fettablagerungen das Anfangsstadium eines Prozesses darstellt, welcher später zur Verkalkung führt. Diese Ansicht *Lydings* muß aber infolge großer Ungenauigkeiten seiner Angaben als irrtümlich bezeichnet werden. *Lyding* beschreibt alle von ihm beobachteten Veränderungen zusammen,

gibt eine makroskopische Beschreibung, welche nur der *Petrificatio scutellata Kitts* entspricht, macht keine genauen Angaben über die Lokalisation der beiden Prozesse, behandelt sogar die Veränderungen an der Narbe der Duct. Botalli gemeinsam mit den übrigen und bekräftigt seine Schlußfolgerungen endlich weder durch genaue Beschreibungen der mikroskopischen Befunde noch durch Abbildungen usf.

Die übrigen Literaturangaben, welche sich nur auf die Mediaverkalkung beziehen, widersprechen nicht den Erfahrungen *Krauses* und den unseren.

So kann denn unser erster Grundsatz von der Selbständigkeit beider Prozesse auch nach dem Vergleich mit den diesbezüglichen Literaturangaben als feststehend bezeichnet werden.

*Der zweite Grundsatz, den wir uns erlauben aufzustellen, betrifft den primären Charakter dieser beiden Vorgänge.* In der Tat treten die beiden Substanzen anfänglich in der anscheinend unveränderten Aortenwand auf ohne irgendwelche nachweisbare prädisponierende Veränderungen derselben.

Der primäre Charakter dieser Veränderungen findet jedoch keine Bekräftigung in den vorhandenen Literaturangaben; so hält z. B. *Krause* sowohl die Verfettung als auch Verkalkung für sekundär. Den ersteren Vorgang hält er für einen Folgezustand der vorausgehenden Intimaverdickung, welche er in eine diffuse und nodöse Form getrennt wissen will. Die diffuse Form der Intimaverdickung *Krauses* müssen wir aber scheinbar auf Grund unserer Untersuchungen nicht als pathologische, sondern eher als physiologische Alterserscheinung bezeichnen, ebenso wie die ungleiche Dicke der Intima in der Bauchaorta (s. auch bei Pferden, *Zinserling*). Der Meinung *Krauses*, welcher den Prozeß der Fettablagerung nicht systematisch untersucht hat und denselben für sekundär hält, widerspricht die Lokalisation desselben an ganz bestimmten Stellen der Aorta, die sich ihrer Struktur nach nicht vom normalen Bilde an diesen Partien unterscheidet.

Die Angaben *Krauses* über nodöse Intimaverdickungen, welche von ihm zweimal beobachtet wurden, sind schwerer zu bewerten, besonders was ihr Verhältnis zur Verfettung betrifft. Wir konnten eine solche Veränderung nur einmal beobachten und zwar in Form einer festen weißen Intimaverdickung seitlich von der Abgangsstelle des A. mesent. sup., welche etwa 3 qcm groß war und ohne deutliche Grenze in die umgebende normale Intima übergang. In den unter dieser fibrösen Verdickung liegenden hyperplastischen Schichten, häufig auch die tieferen Schichten der Verdickung selbst befallend, fand sich eine Verfettung des Zwischensubstanz und der elastischen Fasern mit deutlich ausgesprochenen anisotropen Eigenschaften des Fettes. Auf Grund dieses einen Falles können wir uns nicht über den primären oder sekundären Cha-

rakter der Fettablagerungen hier äußern; wir sind geneigt, eher die zweite Möglichkeit anzunehmen, können aber doch die erstere im Verhältnis zu der Intimaverdickung auch nicht ausschließen. Lehrreich ist es, daß *Krause* selbst die Möglichkeit zuläßt, daß die degenerative Fettinfiltration selbst als formativer Reiz bei der Bildung der Intimaverdickung wirksam sein kann. Es muß betont werden, daß die Lokalisation der nodösen Verdickungen nach *Krause* nicht der Lokalisation der atherosklerotischen Veränderungen beim Menschen entspricht. So widerspricht denn das eben Gesagte unserer Meinung nach nicht der Anerkennung des primären Charakters des von uns beschriebenen Prozesses der Fettablagerungen bei der Kuh, wodurch natürlich, die Möglichkeit sekundärer Verfettungen, z. B. in der Gegend der Narbe des Duct. Botallii oder in bindegewebigen Verdickungen der Intima verschiedener Natur, auch nicht ausgeschlossen wird, worauf wir schon oben hinarbeiten.

Die Ablagerungen von Ca-Salzen ist nach *Krause* gleichfalls ein sekundärer Vorgang, wobei sie in toten oder nekrobiotischen Wandelementen erfolgt. Dieser Satz widerspricht aber direkt dem Tatsachenmaterial desselben Autors. Er selbst unterstreicht es, daß der Aortenverkalkung keinerlei sichtbare Veränderungen, besonders der elastischen Fasern, vorausgehen; was die Muskelemente betrifft, so weist er nur auf die Degeneration einzelner Zellen hin. Auf das Vorhandensein nekrotischer oder nekrobiotischer Veränderungen in der Gefäßwand schließt er scheinbar nur aus der Tatsache der Kalkablagerung, was natürlich völlig willkürlich ist und unserem Grundsatz dem primären Charakter dieses Vorganges nicht widerspricht. Auf diese Frage wollen wir hier nicht näher eingehen und verweisen an dieser Stelle nur auf die Arbeit von *Hesse*, welche auf Grund vergleichend-histologischer Untersuchungen gleichfalls den primären Charakter der Verkalkungsvorgänge feststellen konnte.

Es fragt sich nun, in welchem Verhältnis diese beiden bei der Kuh beobachteten Prozesse zu den Veränderungen beim Menschen, im speziellen zu der Atherosklerose, stehen?

*Der Prozeß der Intimaverfettung in der Kuhaorta hat augenscheinlich sehr vieles gemein mit demselben Vorgang beim Menschen, welcher den meisten Autoren zufolge als das Anfangsstadium der Atherosklerose angesehen wird, — und gleichfalls auch mit der experimentellen Atherosklerose der Kaninchen und Meerschweinchen. Das Gemeinsame dieser Prozesse äußert sich darin, daß die Ablagerung der lipoiden Substanzen in der Zwischensubstanz beginnt (s. Aschoff, Torhorst, Saltykow, Anitschkow, Zinserling), die Lokalisation der Prozesse in der Aorta identisch ist, die Verfettung die Intima betrifft (Jores u. a.) usw. Besonders deutlich tritt diese Übereinstimmung zutage, wenn wir die Aorten der Kühe*



mit denjenigen von Kindern vergleichen (s. *Zinserling*). Jedoch können auch gewisse Unterschiede dieser beiden Prozesse vermerkt werden; so vermißt man bei der Kuh die für den Menschen übliche phagocytaire Zellenreaktion und andere sekundäre, für die Atherosklerose charakteristische Veränderungen. Auf Grund unseres Tatsachenmaterials können wir leider keine Antwort geben auf die Frage, ob diese Unterschiede nur qualitativer Art sind und, z. B. von der geringen Fettablagerung und kurzen Lebensdauer der Kühe abhängen, oder aber es sich hier um tiefer liegende wesentlichere Unterschiede handelt, etwa um ihrer Natur nach verschiedene Lipoidstoffe (vielleicht ein geringerer Gehalt an Cholesterinestern) oder eine andere Reaktion des Kuhorganismus. Auf Grund des Gesagten muß immerhin anerkannt werden, daß der Prozeß der Intimaverfettung der Kuhaorta seiner Natur nach dem Anfangsstadium der humanen und der experimentellen Atherosklerose, wenn auch nicht identisch so doch jedenfalls nah verwandt ist.

*Der zweite Vorgang — die Aortenverkalkung — ist dagegen durchaus von der Atherosklerose zu unterscheiden, steht aber der Mediaverkalkung der peripheren Arterien des Menschen sehr nahe.* In beiden Fällen haben wir eine primäre Kalkablagerung in der Media vor uns mit einer Bevorzugung der elastischen Fasern und gleichzeitigem Fehlen jeglicher Veränderungen von seiten der Intima. Der Unterschied beschränkt sich hier nur auf die Lokalisation des Prozesses, — bei der Kuh ist die Aorta befallen, beim Menschen die peripheren Arterien.

Wenden wir uns nun der Frage zu nach der Beziehung der pathologischen Vorgänge in den Arterien bei Mensch und Tier, so muß in erster Linie die große Unklarheit unterstrichen werden, die bei den meisten Autoren hierüber herrscht. Die Mehrzahl faßt alle Prozesse unter dem Sammelnamen „Arteriosklerose“ zusammen, ohne sich auf eine genauere Analyse einzulassen und erschwert dadurch die Beurteilung der von ihnen gewonnenen Ergebnisse.

Wir wollen hier nur auf die Arbeit *Krauses* näher eingehen. Dieser vereinigt auch alle von ihm gemachten Beobachtungen an veränderten Tieraorten — allerdings nur vom Standpunkt ihrer Ätiologie — (die bindegewebige Verdickung, Fettablagerung und Verkalkung) und bringt sie in Abhängigkeit von der primären Altersschwächung der Media. Indem er, auf Grund der Literaturangaben, für die humane „Arteriosklerose“ die Degeneration mit Fettablagerung als primär ansieht, schließt er daraus, daß der Prozeß bei Mensch und Tier ein verschiedener ist; er ist es nicht nur vom Standpunkt der Pathogenese, sondern auch dem Charakter der regressiven Metamorphose nach, der Histogenese der Verdickungen, dem klinischen Bilde usw. Nur die einzeln betrachtete Verkalkung ist der beim Menschen beobachteten analog. Anlässlich dieses komplizierten Gedankenganges von *Krause* scheint es

uns, daß der Kernpunkt der *Krause*schen Theorie, der primäre Charakter der Mediaveränderungen, im oben dargelegten Sinne, völlig unbewiesen ist und folglich sein ganzes pathogenetisches System in drei selbständige Prozesse zerfallen muß: die Verdickung der Intima, ihre Verfettung und die Mediaverkalkung. Aus dem Gesagten geht klar hervor, daß nicht die Summe aller dieser drei Prozesse — wie *Krause* es tat — sondern ein jeder derselben einzeln für sich mit den beim Menschen zu beobachtenden Veränderungen verglichen werden muß. Wie schon oben bemerkt, sind wir auf Grund unserer Beobachtungen geneigt, die Intimaverdickung teils als physiologische Alterserscheinung aufzufassen (die diffuse Form), teils als Prozeß sui generis von unbekannter Ätiologie (die nodöse Form); die Fettablagerung in der Intima steht dem Anfangsstadium der Atherosklerose sehr nahe; die Mediaverkalkung ist demselben Prozeß beim Menschen analog. Es sei noch bemerkt, daß *Krause* dort, wo er die Mediaverkalkung gesondert bespricht, sich im gleichen Sinne äußert.

*Treten wir nun an die bei Tieren in der Aortenwand vorkommenden pathologischen Veränderungen vom Standpunkt des am Anfang dieser Arbeit angeführten Klassifikationsschemas von Anitschkow heran, so müssen wir auf Grund unserer eigenen und der Literaturangaben feststellen, daß die — im morphologischen Sinne — primären infiltrativen Prozesse für die großen Haustiere wie auch den Menschen charakteristisch sind. Die abgelagerten Substanzen sind sowohl hier wie da Lipide und Ca-Verbindungen. Bei den Tieren erreichen die Fettablagerungen jedoch nie so hohe Grade wie beim Menschen, so daß wir einen der humanen Atherosklerose völlig entsprechenden Vorgang bei den großen Haustieren nicht beobachten (eine Ausnahme bilden vielleicht nur die Schweine — Starokadomsky). Bei der Kuh spielt sich der Vorgang der Fettablagerung ab, nicht verdunkelt durch sekundäre Veränderungen, ohne Beteiligung der Zellenelemente usw., wodurch der primäre Charakter der lipoiden Infiltration der Zwischensubstanz der Gefäßwand besonders deutlich hervortritt.*

Die Kalkablagerung ist, dagegen besonders für die großen Herbivoren (Pferd, Kuh, Ziege) überaus charakteristisch und häufig in der Aorta sehr stark ausgesprochen. Diese Lokalisation läßt die Möglichkeit zu, daß für die Ablagerung von Kalksalzen nicht so sehr der Typus der Gefäße maßgebend ist — z. B. der muskuläre, wie man auf Grund des humanen Materials glauben könnte — als andere, uns bisher noch unbekannte Bedingungen.

Es ist beachtenswert, daß auch bei sekundären infiltrativen Prozessen (Narbe des Duct. Botellii, Plaques entzündlichen Ursprungs) die Ablagerungen von Kalksalzen diejenigen von Fetten übertreffen.

Es sei hier noch kurz die Frage nach der Ätiologie der besprochenen pathologischen Veränderungen in der Aorta bei Tieren berührt. Die

verschiedenen Autoren schreiben meist über die Ätiologie der „Arteriosklerose“, unter welchem Namen sie alle in der Tieraorta vorkommenden Veränderungen vereinen und die betr. Überlegungen sind meist eine Wiederholung der alten Theorien der Atherosklerose des Menschen. Einige der einschlägigen Bemerkungen verdienen besonders hervorgehoben zu werden, so z. B. diejenige *Weinbergs* über die Bedeutung der Ernährungsart der Tiere (es sollen die Herbivoren zur „Arteriosklerose“ prädisponiert sein), und von *Lyding* und *Krause* über die Bedeutung der Lactation. Interessant ist es, daß *Lyding* im Gegensatz zu *Faber* die Bedeutung der Infektion für die Entwicklung der pathologischen Prozesse in den Arterien bei Tieren in Abrede stellt, was auch durch unsere Beobachtungen und diejenigen von *Krause* bekräftigt wird.

Unsere Untersuchungen klären augenscheinlich auch nicht die dunkle Frage nach der Ätiologie der pathologischen Vorgänge in der Aorta bei Tieren, jedoch weisen sie uns wenigstens die Richtung in welcher die weitere Erforschung dieser schwierigen Frage zu erfolgen hat.

Uns will es scheinen, daß der infiltrative Charakter der wichtigsten Prozesse, welche sich in der Tieraorta abspielen, schon allein auf die grundlegende Bedeutung zwei Momente für die Ätiologie und Pathogenese — analog der menschlichen Pathologie — hinweist: 1. der gestörte Stoffwechsel der abgelagerten Substanzen — eine allgemeine Bedingung und 2. örtliche Bedingungen in den Gefäßwandungen, welche die Ablagerung begünstigen. Das erstere Moment ist wohl völlig verschieden, je nachdem es sich um die Intimaverfettung oder die Mediaverkalkung handelt; das zweite Moment kann in beiden Fällen bis zu einem gewissen Grade gleich sein, wenigstens insofern es sich beide Male um Ablagerungen in der Zwischensubstanz handelt (s. *Anitschkow*). In diesem Sinne kann unter anderem auch die mit dem Alter zunehmende Menge der Zwischensubstanz (*Schultz*, *Ssolowjew*) von Bedeutung sein, wodurch sich vielleicht auch das häufige Zusammentreffen der Intimaverfettung und Mediaverkalkung in ein und demselben Falle bei Kühen erklären läßt. Es liegt auf der Hand, daß nur nach erfolgter Feststellung dieser beiden grundlegenden Faktoren eine Klärung der anderen ätiologischen Momente sozusagen der Momente zweiter Ordnung, möglich ist; z. B. der Charakter des Stoffwechsels bei den einzelnen Tierspezies (Herbi- und Carnivoren), in den verschiedenen Lebensperioden (z. B. Gravidität und Lactation) usw.

Es sei hier noch auf ein wichtiges Moment hingewiesen, welches zum mindesten für das Zustandekommen der Verfettung von Bedeutung ist — die mechanische Einwirkung auf die Gefäßwand. Dieser kommt bei Tieren scheinbar eine geringere Bedeutung zu, denn die infiltrativen Prozesse treten hier in gleichem Maße sowohl bei Pferden als auch bei Kühen auf, und doch könnte man annehmen, daß sie sich bei Pferden stärker äußern würden als bei Kühen. Endlich verdient —

im Vergleich mit dem Menschen — noch ein Moment besondere Beachtung — das ist die Zeit, welcher eine große Bedeutung besonders bei der Fettablagerung in der Aorta zukommt. Vielleicht ist es gerade die kurze Lebensdauer der Tiere, welche die Tatsache erklärt, daß wir bei ihnen keinen der Atherosklerose des Menschen völlig entsprechenden Vorgang sehen.

Aus dem Gesagten folgt, daß die beiden Grundformen der pathologischen Veränderungen bei Tieren — die Intimaverfettung und die Mediaverkalkung — streng geschieden werden müssen sowohl von anderen Vorgängen (diffuse Intimaverdickung, entzündliche Prozesse u. a.) als auch voneinander. Infolgedessen ist auch ihre Bezeichnung „Arteriosklerose“ (*Lyding*), welche von den Autoren häufig gemeinsam für alle Prozesse in der Gefäßwand gebraucht wird, nicht zu empfehlen. Aus demselben Grunde erscheint uns auch die von *Krause* vorgeschlagene Benennung als „senile diffuse bzw. nodöse Aortensklerose“ nicht glücklich gewählt. Um so unpassender ist für diesen Zweck auch die Bezeichnung als „Atherosklerose“ (*Rievel*), worunter wir beim Menschen einen streng umgrenzten Prozeß verstehen, welchem kein analoger bei Tieren, speziell bei Pferden und Kühen, entspricht. Uns scheint es am rationellsten, diese Veränderungen entsprechend dem Grundvorgange, welcher hierbei beobachtet wird, als „Intimaverfettung“ und „Mediaverkalkung“ zu bezeichnen, wie wir es auch in der vorliegenden Arbeit getan haben.

### Literaturverzeichnis.

- Anitschkow*, Vortrag auf dem XV. Chirurgenkongresse zu Petersburg 1922. — *Anitschkow*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **249**. 1924. — *Aschoff*, L., Arteriosklerose. Beihefte zur Med. Klinik 1914. — *Ball*, Thèse de Lyon 1907, zit. nach *Krause*. — *Casparini*, Arch. sc. d. Soc. ed. Accad. vét. 1903, S. 83, zit. nach *Rievel*. — *Cesari et Parisset*, Bull. et mém. de la soc. anat. de Paris 1906. — *Faber*, Die Arteriosklerose usw. Jena 1912. — *Haffner*, Mitt. d. Vereins Badischer Tierärzte **12**, Nr. 10. 1915, zit. nach *Krause*. — *Hesse*, M., Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **249**. 1924. — *Hornowsky*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **215**, H. 2. — *Jores*, Wesen und Entwicklung der Arteriosklerose. Wiesbaden 1903. — *Kitt*, Lehrbuch der pathologischen Anatomie der Haustiere, 1906. — *Köllisch*, Inaug. Diss. Bern 1910, zit. nach *Krause* und *Hausers* Bemerkung zum Vortrag von *S. Saltykow*, Verhandl. d. dtsh. pathol. Ges. 1910. — *Krause*, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **70**, H. 1. 1922 (Lit.). — *Lubarsch*, Vortrag in der Berl. Gesellschaft für pathol. Anatomie u. vergleich. Pathologie 1919. — *Lyding*, Inaug. Diss. Gießen 1907. — *Raschke*, Dtsch. tierärztl. Wochenschr. 1918, Nr. 52, zit. nach *Krause*. — *Rievel*, *Lubarsch* und *Ostertags* Ergebnisse **17**, 2. 1915 (Lit.). — *Saltykow*, Korrespondenzbl. f. Schweiz. Ärzte **14**, Nr. 34/35. 1915. — *Schultz*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **239**, 3. 1923. — *Ssolowjew*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **241**. 1923. — *Starokadomsky*, Inaug. Diss. Petersburg 1909. — *Torhorst*, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **36**. 1904. — *Weinberg*, Presse méd. 1914, Nr. 15, S. 148. — *Weinberg* et *Vieillard*, Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. 1908, S. 616. — *Zinserling*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **213**. 1913. — *Zinserling*, Festschrift für *A. Netschajeff*. Petersburg 1922.