

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

## Über die vitale Farbstoffimbibition der Aortenwand.

Von

Dr. N. Okuneff.

Mit 4 Textabbildungen.

(Eingegangen am 21. Oktober 1925.)

Die bekannte Infiltrations- resp. Imbibitionstheorie der Atherosklerose [Aschoff<sup>6, 7</sup>, Ribbert<sup>15, 16</sup>, Anitschkow<sup>1, 2</sup>] u. a.] fand eine wichtige Stütze in den Versuchen von Petroff<sup>14</sup>], der zeigen konnte, daß die Aortenwand mit den ins Blut eingespritzten kolloidalen Farbstoffen vom Lumen her durchtränkt wird. Dadurch wurde das Vorhandensein eines Flüssigkeitsstromes von der Lichtung her durch die Intima der Arterien festgestellt sowie die Möglichkeit der Ablagerung auf diesem Wege verschiedener im Blut kreisender Stoffe in der Arterienwand nachgewiesen. Die Versuchsergebnisse Petroffs wurden bald in den wesentlichen Punkten von Lange<sup>10</sup>) bestätigt und sollen große Bedeutung für das Verständnis der Atheroskleroseentstehung beanspruchen [Anitschkow<sup>3</sup>]). Nun besteht aber zwischen der Farbstoffdurchtränkung der Aortenwand in den Versuchen von Petroff und der Lipoidinfiltration in denjenigen von Anitschkow u. a. in einer Beziehung ein großer Unterschied; während nämlich bei der Lipoidinfiltration der Kaninchenaorta *typisch lokalisierte* Infiltrationsherde [Anitschkow<sup>4</sup>]) beobachtet werden, deren Lage hauptsächlich von mechanischen Einflüssen abhängig ist, trat nach Trypanblau- resp. Carmineinspritzungen in Versuchen von Petroff nur eine *diffuse* Färbung der ganzen Aortenwand ein. Es liegt aber der Gedanke nahe, daß unter gewissen Bedingungen auch die Farbstoffdurchtränkung der Aortenwand in typisch lokalisierter Form auftritt, was z. B. von der Art der Einspritzung, von der Versuchsdauer usw. abhängig sein könnte.

Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist, die Ablagerungsart und -stellen des kolloidalen Farbstoffs Trypanblau in der Aorta bei verschiedenen Tierarten und bei verschiedener Einführungsweise zu verfolgen und dadurch zum weiteren Verständnis der infiltrativen Vorgänge der Arterienwand beizutragen.

Die Ablagerung von verschiedenen Stoffen in der Aortenwand ist als Regel eine herdförmige, wie es am Beispiel der Lipoidflecke der menschlichen Aorta allgemein bekannt ist. In den an Kaninchen ausgeführten Versuchen von *Anitschkow*<sup>4)</sup> wurde die Lipoidinfiltration am häufigsten an folgenden Stellen der Aortenwand beobachtet: Im Aortenbogen (die Abgangsstelle der Art. anonyma und subcl. sin., die Gegend des Ductus Botalli), im Anfangsteil der Aorta, z. B. am Sinusrande und an der Stelle oberhalb der rechten Semilunarklappe (Stelle mit fächerförmiger Anordnung der Fasern), und in der A. descendens, (z. B. an den Abzweigungsstellen der Art. intercostales). An letzter Stelle treten die Lipoidinfiltrationsherde in Form von flügelförmigen Flecken auf, die unterhalb der Mündungsstellen liegen, sowie in Form von Streifen, die zwischen den benachbarten Mündungen der genannten Arterien in der Längsrichtung ziehen. Außer den Lipoiden ist auch für die Gallenpigmente eine fleckenartige Ablagerung in der Aortenwand bereits von *R. Virchow*<sup>20)</sup> angemerkt worden. Diese Beobachtung führte *Virchow* eben zur Bestätigung der von ihm zum erstmal hervorgehobenen Tatsache, daß die Arterienwand durch Plasmabestandteile durchtränkt werden kann — eine Ansicht, die später von *Aschoff*<sup>6, 7)</sup> und *Ribbert*<sup>15, 16)</sup> weiter entwickelt wurde. Bei der intravenösen sowie subcutanen Einführung von Trypanblau tritt nach *Petroff*<sup>14)</sup> bei Kaninchen, Ratten und Fröschen eine stark ausgedrückte Durchtränkung der Aortenwand mit dem Farbstoff ein, wobei derselbe sich aber überall diffus ablagert. Nun kann aber bei diesen Tieren ein ungefärbter Streifen in den oberen Teilen der Brustaorta beobachtet werden, von 2—2½ mm Breite, der den dorsalen und linken Abschnitt des Aortenumfanges einnimmt. Außerdem konnte *Petroff* eine stärkere Trypanblaufärbung der Teilungswinkel der Arterien am Frosch- sowie am Rattengekroze nach intravenöser Trypanblauinjektion feststellen. Schließlich vermerkte derselbe Forscher die stärkere Färbung der geschädigten Teile der Aortenwand, eine Tatsache, die neuerdings eingehend von *Glasunoff*<sup>8)</sup> im hiesigen Institut studiert wurde.

#### *Eigene Untersuchungen.*

Die Versuche wurden an Katzen (ausgewachsenen und jungen), Hunden (vorwiegend jungen), Kaninchen, Meerschweinchen, weißen Ratten und weißen Mäusen angestellt. Den Tieren wurden in einzelnen Versuchen ½—1 proz. Lösungen (in dest. Wasser) von Trypanblau (*Casella*) auf folgende Weise injiziert: 1. subcutan (5—20 ccm), 2. intraperitoneal (5—10 ccm), 3. intravenös (1—8 ccm), 4. in die Darmschlinge nach Laparotomie (10—20 ccm) und 5. in den Magen per os mit Hilfe der Magensonde (15—20 ccm, ½ proz. Lösung). Die Tiere wurden in verschiedenen Zeitperioden nach der Einspritzung getötet (10—15, 30, 45 Min., 1, 2, 3, 4, 5, 6, 9, 12, 14, 24, 48, 72 Stunden); gleich nach dem Tode wurde die Aorta abpräpariert und aufgeschnitten. Dabei wurde darauf geachtet, daß der Schnitt immer an der gleichen Stelle der Aortenwand geführt wurde. Die Lokalisation der Farbstoffdurchtränkungsherde in der Aortenwand wurde jedesmal möglichst naturgetreu auf eine schematische Abbildung des Gefäßes übertragen und die so erhaltenen Schemen später miteinander verglichen. Diese Methode, die von *Zinserling*<sup>21)</sup> zum Studium der Lokalisation der Lipoidflecke in den Kinder-aorten angewandt wurde, ist auch für den genauen Vergleich der Lokalisationsverhältnisse der Farbstoffflecke in der Aortenwand sehr bequem. Im ganzen wurden von mir an verschiedenen Tieren 96 Versuche angestellt, und zwar: 26 mit intraperitonealer, 21 mit subcutaner, 8 mit intravenöser Einführung des Farbstoffs, 24 mit der Einführung in die Darmschlinge und 17 mit der Einführung in den Magen mit Hilfe der Magensonde. In einigen Fällen wurde auch die mikroskopische Untersuchung der Aortenwände ausgeführt. Zu diesem Zwecke wurden

die in Formol fixierten Aortenstücke mit Hilfe des Gefriermikrotoms geschnitten und ohne Nachfärbungen in Glycerinwasser eingeschlossen.

Die von mir an verschiedenen Tieren angestellten Versuche zeigten, daß die Art der Ablagerung des Farbstoffs Trypanblau in der Aortenwand bei Kaninchen, Ratten, Mäusen und Meerschweinchen einerseits und bei den Hunden und Katzen andererseits bedeutende Unterschiede zeigt.

Deshalb scheint es mir zweckmäßig, die an den einzelnen Tieren erzielten Versuchsergebnisse gesondert zu beschreiben.

#### 1. Das Kaninchen.

Die Versuche wurden an 30 Tieren angestellt, und zwar: 8 mit subcutaner (8—10 ccm der Farbstofflösung; Tiere getötet 30 Min., 1, 2, 4 und 6 Stunden nach der Einspritzung), 12 mit intraperitonealer (dieselbe Farbstoffmenge; Tiere getötet 15, 30 Min., 1, 3, 6, 12, 24 und 48 Stunden nach der Einspritzung), 3 Versuche mit der intravenösen Einführung (5—8 ccm der Farbstofflösung, Tiere getötet 10 Min., 1, 3 Stunden nach der Injektion), 4 mit der Einführung in die Darmschlinge (10—20 ccm, Tiere getötet 5, 24, 48 Stunden nach der Einspritzung) und schließlich 3 Versuche mit der Einführung der Farbstofflösung durch die Magensonde (20—50 ccm einer  $\frac{1}{2}$  proz. Farbstofflösung, Tiere getötet 5, 24, 48 Stunden nach der Injektion).

Eine stärkere diffuse Blaufärbung der Aortenwand fand ich in allen Kaninchenversuchen mit intraperitonealer und subcutaner Farbstoffeinführung, wenn das Tier *einige Stunden* (2, 3 und mehr) nach der Einspritzung getötet wurde. Im Gegenteil konnten in Versuchen von kurzer Dauer keine bzw. geringe Erscheinungen der Farbstoffdurchtränkung der Aorta beobachtet werden. Die Aortenwand sah in diesen letzteren Versuchen ganz ungefärbt bzw. sehr schwach bläulich gefärbt aus. Solche negative Ergebnisse gaben mir z. B. die Versuche mit intraperitonealer resp. subcutaner Einführung, falls das Tier kurze Zeit nach der Farbstoffeinspritzung (15—30 Min., 45 Min. bis 1 Stunde) geopfert wurde. Der Unterschied in den Ergebnissen der Versuche mit verschiedener Dauer läßt sich leicht dadurch erklären, daß bei der parenteralen Resorption von Trypanblau, wie ich es früher zeigen konnte<sup>12)</sup>, mehrere Stunden vergehen, bis der Höchstgehalt des Farbstoffs im Blut erreicht wird. Reichlichere Farbstoffmengen findet man im Blute erst 2—3—4 Stunden nach der Farbstoffeinspritzung, und somit kann erst zu dieser Frist eine wahrnehmbare Farbstoffdurchtränkung der Aorta eintreten. Ferner fand ich beim Kaninchen gar keine Färbung der Aorta in den Versuchen, wo der Farbstoff auf enteralem Wege (per os oder direkt in die Darmschlinge) eingeführt wurde, wahrscheinlich, weil der Farbstoff, wenigstens bei erwachsenen Kaninchen, aus dem Darme nicht aufgesaugt wird.

Diese Tatsache steht im Einklang mit meinen früheren colorimetrischen Untersuchungen des Blutplasmas nach enteraler Trypanblaueinführung, in welchen es mir nicht gelang, bei normalen erwachsenen Kaninchen die Resorption dieses

Farbstoffs aus dem Darm nachzuweisen<sup>13)</sup>). Übrigens kann unter einigen Bedingungen die Farbstoffaufsaugung aus dem Darm auch bei erwachsenen Kaninchen geschehen. So könnte ich in Versuchen mit Einführung von Ol. crotonis, AgNO<sub>3</sub> und Sublimat (letzteres intravenös) das Erscheinen des Farbstoffes im Blutplasma bei gleichzeitiger oder nachfolgender Einführung desselben in den Magen feststellen (ibid.).

In den Versuchen mit intravenöser Farbstoffeinführung konnte von mir beim Kaninchen nur eine diffuse Färbung der Aortenwand festgestellt werden, die auch in den kurzfristigen Versuchen (1 Stunde nach der Injektion) scharf ausgeprägt war.

Nur in zwei Versuchen gelang es mir, beim Kaninchen eine fleckförmige Anordnung der Trypanblaufärbung der Aorta wahrzunehmen. Es handelte sich in diesen Fällen um mittelgroße Tiere (Gewicht etwa 2000 g), welchen 10 ccm einer 1 proz. Trypanblaulösung in die Blutadern eingeführt wurden. Die Tiere wurden schon 10 Minuten nach der Einspritzung getötet. Im ersten Falle fand ich einen kleinen Farbenfleck von rundlicher Form, in der Nähe der Abzweigung der Art. anon. Im zweiten Versuch befand sich ein ganz ähnlicher Farbenfleck auf der Intima des Anfangsteils der Aorta. Die Intima aller übrigen Aortabezirke war vollständig farblos. Die angeführten Versuche zeigen, daß *beim Kaninchen, und zwar bei verschiedenen Einführungsarten des Farbstoffs, die Farbstoffdurchtränkung der Aortenwand als Regel in diffuser Form erscheint.*

#### *Mikroskopische Untersuchungen.*

Bei den mikroskopischen Untersuchungen der Aorta von Kaninchen, die eine stark ausgeprägte Trypanblaudurchtränkung zeigten, fand ich in Übereinstimmung mit den Befunden von Petroff (l. c.) eine starke Blaufärbung der elastischen Platten, und zwar vorwiegend in der inneren Wandschicht des Gefäßes. Außerdem war die ganze Wand der Aorta diffus blau gefärbt.

#### *2. Weiße Ratte und Maus.*

Es wurden im ganzen 11 Versuche an diesen Tieren angestellt: 3 mit subcutaner Einführung des Farbstoffs (5 ccm einer 1 proz. Trypanblaulösung, 2 Versuche an Mäusen, 1 an der Ratte, Tiere getötet 1 und 24 Stunden nach der Einspritzung), 1 Versuch mit intravenöser Einführung des Farbstoffs (4 ccm 1 proz. Lösung, die Ratte etwa 10 Minuten nach der Injektion getötet), 4 Versuche mit der Einführung der Farbe in die Bauchhöhle [1 ccm für die Maus (2 Vers.), 5 ccm für die Ratte (2 Versuche), Tiere getötet 2 und 3 Stunden nach der Injektion] und 3 Versuche mit der Einführung des Farbstoffs in den Darm (1,5—2 ccm per os, Versuche an Mäusen, Tiere getötet 1, 5 und 24 Stunden nach der Einspritzung).

In den an Ratten und Mäusen angestellten Versuchen fand ich dieselben Erscheinungen der Farbstoffimbibition der Aortenwand wie in den Versuchen an Kaninchen: entweder trat gar keine Ablagerung des Farbstoffes ein (z. B. in Versuchen mit subcutaner Einführung, wenn das Tier 1 Stunde nach der Einspritzung getötet wurde) oder aber war die Aortenwand diffus verfärbt (z. B. in Versuchen mit intraperitonealer

Einführung, wenn das Tier 3 Stunden nach der Injektion getötet wurde). Nur in einem Falle, wo größere Mengen von Farbstoff (4 ccm 1 proz. Lösung) intravenös eingeführt waren und die Ratte kurze Zeit (etwa 10 Minuten) nach der Einspritzung getötet wurde, gelang es mir, bei diesem Tier ein fleckförmiges Aussehen der Farbstoffimbibition zu beobachten. Die Anordnung der Farbstoffflecke entsprach im allgemeinen derjenigen bei der Katze (s. unten), war jedoch nicht so deutlich ausgeprägt. — Ebenso wie in Kaninchenversuchen hatte die Einführung des Farbstoffs in den Darm ein negatives Ergebnis, d. h. die Aortenwand blieb in diesen Versuchen stets ungefärbt.

### 3. Das Meerschweinchen.

Es wurden von mir im ganzen 7 Versuche an Meerschweinchen angestellt: 3 mit intraperitonealer (10 ccm der 1proz. Trypanblaulösung, Tiere getötet 45 Min., 5, 24 Stunden nach der Einspritzung) und 4 mit subcutaner Einführung (10 ccm, Tiere getötet 45 Min., 5 und 24 Stunden nach der Injektion).

Im allgemeinen war das Bild der Farbstoffdurchtränkung der Aorta beim Meerschweinchen dasselbe wie bei den anderen von mir untersuchten Nagetieren: bei längerer Zirkulation größerer Farbstoffmengen im Blute (5, 24 Stunden nach der Injektion) trat eine diffuse Durchtränkung der Aortenwand mit Farbe ein, bei kürzerer Versuchsdauer (45 Minuten nach der Einspritzung) färbte sich die Aorta gar nicht. In 3 Versuchen (ein Versuch mit intraperitonealer, zwei mit subcutaner Einführung des Farbstoffs, Tiere getötet 24 Stunden nach der Einspritzung) wurden auf der gleichmäßig diffus blaugefärbten Aortenwand 2—3 tiefblau gefärbte punktförmige stecknadelkopfgroße Flecke von runder Form beobachtet. Ihre Lokalisation entsprach dem Anfangsteil der Aorta (2 Flecken, oberhalb der hinteren und linken Aortenklappe) und dem Aortabogen (in der Nähe der Narbe des Duct. Botalli, etwas abwärts von dieser letzteren).

### 4. Die Katze.

Es wurden von mir im ganzen 38 Versuche an Katzen angestellt, davon 20 an erwachsenen und 18 an jungen Tieren. Darunter 4 Versuche mit subcutaner Einführung des Farbstoffes (10 ccm einer 1 proz. Lösung von Trypanblau, Tiere getötet 1, 4, 24 und 48 Stunden nach der Einspritzung), 7 Versuche mit intraperitonealer Einführung (5—10 ccm, Tiere getötet 1,  $1\frac{1}{4}$ , 3, 5, 24 Stunden nach der Injektion), 2 Versuche mit intravenöser Einführung (5 ccm einer 1 proz. Lösung, Tiere getötet 45 Minuten nach der Injektion), 18 Versuche mit der Einführung des Farbstoffes in eine Darmschlinge nach Eröffnung der Bauchhöhle (15—20 ccm einer 1 proz. Lösung, Tiere getötet 1,  $3\frac{1}{2}$ ,  $4\frac{1}{2}$ , 5, 8, 9, 14, 20, 22, 24, 48 Stunden nach der Injektion) und schließlich 7 Versuche mit der Einführung des Farbstoffes durch die Magensonde (15—20 ccm  $\frac{1}{2}$  proz. Lösung, Tiere getötet 5, 24 und 48 Stunden nach der Einspritzung).

Bei den Katzen war in meinen Versuchen die Farbstoffdurchtränkung der Aortenwand unabhängig vom Alter immer streng lokalisiert

gefunden: es traten nämlich auf der Intima der Aortenwand an einigen typischen Stellen blaugefärbte Flecken auf (Abb. 2). Ihre Anzahl, Größe und Stärke waren nicht immer die gleichen, und zwar spielte dabei der Reichtum des Blutes an Farbstoff eine wichtige Rolle (s. u.). Dagegen war die *topographische Verteilung* der blauen Flecke auf der Aortenwand eine ziemlich konstante. In dieser Beziehung lassen sich folgende fünf Bezirke der Aortenwand unterscheiden, an denen vorzugsweise Trypanblauflecken angetroffen werden.

*1. Das Gebiet der Abzweigung der Art. anonyma und der Art. subcl. sin. (Abb. 2).*

Besonders oft findet man einen Farbfleck an der Zirkumferenz der Abgangsstelle der Art. anonyma von der Aorta, und zwar auf dem dem Herzen zugerichteten Bogenrande derselben. Der Winkel zwischen den Abgangsstellen der Art. anonyma und der Art. subcl. sin. wird seltener vom Farbstoff durchtränkt. Noch seltener trifft man einen blauen Fleck in dem distalen Winkel, den die Art. subcl. sin. mit der Aortenwand bildet. Die Flecken der genannten Gruppe zeigen gewöhnlich eine unregelmäßig dreieckige Form und können bisweilen auch auf die Intima der abzweigenden Gefäße sich erstrecken.

*2. Das Gebiet der Narbe des Duct. Botalli (Abb. 2).*

Die Flecken in der Gegend der Narbe des D. art. Botalli kommen vorwiegend in dem distal von derselben gelegenen Aortaabschnitt vor. Doch sind auch Flecken, die zentralwärts von der Narbe liegen, nicht selten (vgl. Abb. 2). Endlich fand ich in einigen Versuchen Flecken, die seitwärts von dem Duct. Botalli lagen, und zwar in der Richtung zum Abgangsorte der Art. subcl. sin. Die Narbe selbst wird gewöhnlich vom Farbstoff nicht imbibiert. Der Fleck, der unterhalb (caudalwärts) von der Narbe liegt, ist gewöhnlich am stärksten ausgebildet und zeichnet sich durch seine längliche Form aus. Sein der Narbe anliegender Abschnitt ist am stärksten gefärbt. In der caudalen Richtung wird er allmählich schmäler und blasser. Der oberhalb der Narbe gelegene Fleck ist kleiner als der eben beschriebene und hat keine längliche, sondern eher eine rundliche Form.

*3. Das Gebiet des Sinusrandes (Abb. 3).*

Sehr typische Flecken wurden gewöhnlich dicht oberhalb und unterhalb des Sinusrandes entsprechend der linken und rechten Aortenklappe beobachtet. Die Flecken in der Nähe der mittleren Aortenklappe waren weit seltener. Der Sinusrand selbst sowie die Ansatzwinkel bleiben stets ungefärbt. Die oberhalb des Sinusrandes gelegenen Flecken zeigen eine mehr längliche, die unterhalb desselben liegenden eine mehr rundliche Form. Unterhalb des Sinusrandes findet man oft kleine rundliche Flecken in der Zirkumferenz der Mündungen der Art. cor. cordis.

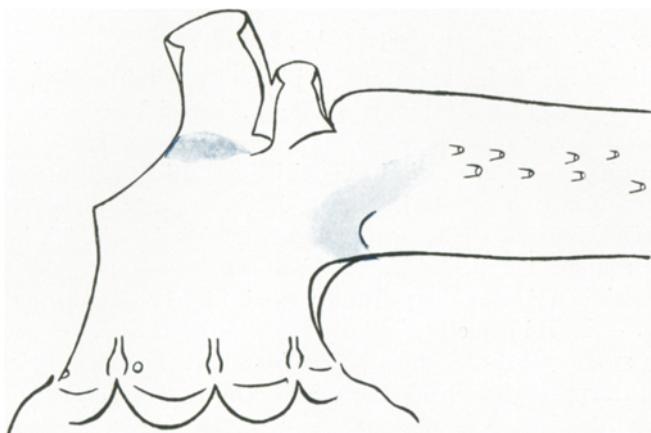


Abb. 1<sup>1)</sup>. Aorta eines jungen Hundes 5 Stunden nach der Einspritzung von 30 ccm einer  $\frac{1}{2}$  proz. Trypanblaulösung in den Magen. Deutlicher Farbstofffleck an der Abgangsstelle der Art. anon. und sehr schwache Farbstoffdurchtränkung in der Gegend der Ductusnarbe.

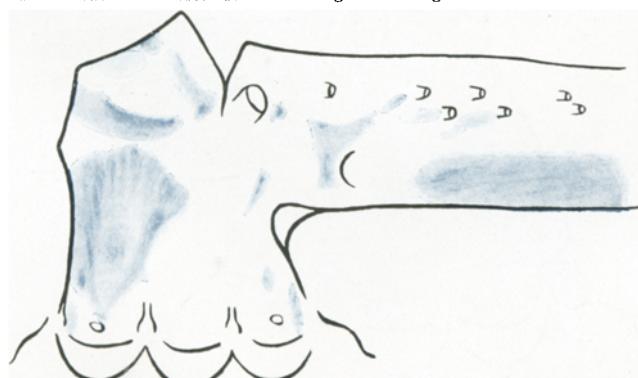


Abb. 2. Katzenaorta. Intravenöse Einspritzung von 5 ccm einer 1 proz. Trypanblaulösung 45 Min. vor der Tötung des Tieres. Zahlreiche deutlich ausgeprägte Trypanblauflecken an den typischen Stellen (ausführlichere Erklärung siehe im Text).

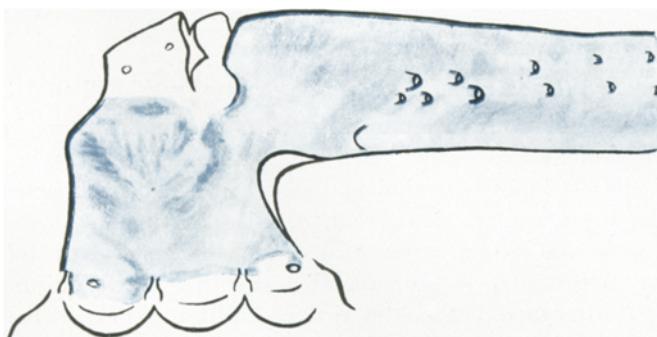


Abb. 3. Katzenaorta. Subcutane Einspritzung von 10 ccm einer 1 proz. Trypanblaulösung, Tötung 24 Stunden nach der Einspritzung. Die Flecken fließen schon zum Teil miteinander zusammen. Deutlich ausgeprägte fächerförmige Figur in der Aorta ascendens. Typische Flecken am Sinusrande.

<sup>1)</sup> Sämtliche Textabbildungen stellen schematische Abbildungen der Aorta dar, an welchen die Trypanblauflecken möglichst naturgetreu abgetragen sind.

*4. Der Anfangsteil der Aorta (Abb. 2 und 3).*

An dieser Stelle fand ich oft typische Farbstoffflecken, die entsprechend der rechten Aortenklappe lagen. Dabei konnte man bei genauer Betrachtung oftmals sehen, daß die genannten Flecken aus einzelnen Streifen bestanden, die in verschiedener Richtung aus einem gemeinsamen Zentrum ausstrahlten, so daß der ganze Fleck etwa eine fächerartige Figur darstellt. Außer diesem Flecke konnte ich in einigen Versuchen einen länglichen Trypanblaufleck beobachten, der entsprechend der linken Aortenklappe, und zwar in der Längsrichtung des Gefäßes lag. — Es sei bemerkt, daß die Flecken der Gruppen 3 und 4 miteinander zusammenfließen können, so daß zwischen den Flecken der einzelnen Gruppen bisweilen keine scharfe Grenze gezogen werden kann.

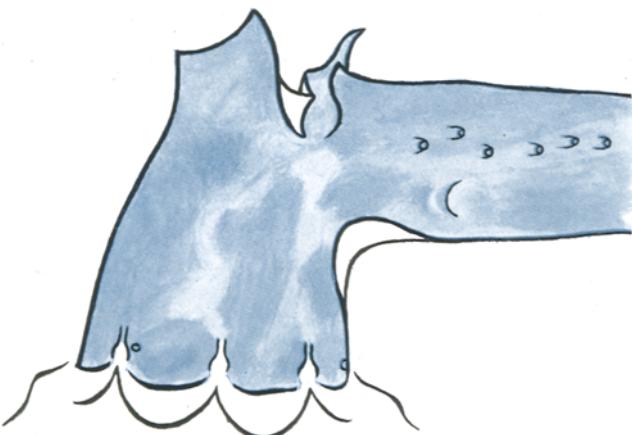


Abb. 4. Katzenaorta. Tägliche Einspritzung von je 10 ccm einer 1proz. Trypanblaulösung in die Bauchhöhle im Laufe von 5 Tagen. Zusammenfließen einzelner Imbibitionsherde und diffuse Verfärbung der ganzen Aortenwand. Die einzelnen primären Durchtränkungsstellen zeichnen sich durch den starken Farbenton aus.

*5. Der Brustteil der Aorta (Aorta descendens, s. Abb. 2 und 3).*

Hier treten die Durchtränkungsstellen mit dem Farbstoff in Form von blassen, länglichen, verschieden scharf abgegrenzten blauen Streifchen auf, die 3—4 mm lang sind und zwischen den benachbarten Mündungen der Intercostalarterien verlaufen. Diese Streifchen sahen manchmal wie gesprenkelt (marmoriert) aus. Neben diesen Farbstoffstreifchen wird im Brustteil der Aorta auch eine diffuse Farbstoffdurchtränkung der Aortenwand beobachtet, jedoch nicht in jedem Falle.

Die Anzahl, Größe und Stärke aller besprochenen Flecken waren, wie gesagt, nicht immer die gleichen. Dabei scheint die Menge des eingeführten Farbstoffs sowie die Zeitdauer nach der Einführung desselben

(bzw. die Dauer des Verbleibens des Farbstoffs im Blute) eine große Rolle zu spielen (vgl. Abb. 2 u. 4). In den Versuchen, wo verhältnismäßig kleine Farbstoffmengen kurze Zeit im Blute umliefen (z. B. in Versuchen, wo die Tiere 10 Minuten, 1, 1 $\frac{1}{4}$  Stunde nach der parenteralen Einführung der Farbe getötet wurden), waren die Farbenflecken blaß und wenig zahlreich (Abb. 2). Sie konnten dann nur an einigen der aufgezählten Stellen gefunden werden, am häufigsten an folgenden drei: in der Nähe der Abzweigung der Art. anonyma und der linken Art. subcl., in der Gegend der Narbe des Duct. art. Botalli und im Gebiete des Sinusrandes. Falls die im Blut umlaufende Farbstoffmenge recht klein war (so in Versuchen mit enteraler Einführung, s. u.), konnten die Farbstoffflecken überhaupt nur an einer Stelle, höchstens an zwei, nämlich am Sinusrand und (sel tener) in der Nähe der Narbe des D. Botalli, angetroffen werden. Anders in den Versuchen, wo verhältnismäßig große Farbstoffmengen resp. längere Zeit im Blute umliefen (so in den Versuchen mit intravenöser Einführung des Farbstoffs, auch in Versuchen mit parenteraler Einführung, in welchen die Tiere länger als 2–3 Stund. nach der Einspritzung am Leben blieben). Hier war die Farbe der Flecken stärker, ihre Ausmaße größer. In Versuchen dieser Gruppe fand ich die Flecken als Regel an allen oben aufgezählten typischen Stellen. Endlich fand ich in 2 Versuchen, wo die Versuchstiere besonders große Mengen des Farbstoffs erhielten (4–5 Einspritzungen von je 10 ccm 1 proz. Trypanblaulösung intraperitoneal im Laufe von 5–6 Tagen), die Aortenwand diffus dunkelblau gefärbt, aber nicht überall gleich stark; die Stellen, die den oben besprochenen Flecken entsprachen, waren bei weitem dunkler gefärbt als die übrigen Teile der Aorta. Die Farbstoffdurchtränkung blieb somit auch in diesen Versuchen gewissermaßen eine fleckenartige (Abb. 4). Es ist lehrreich, daß bei erwachsenen und jungen Katzen die Farbstoffdurchtränkung der Aortenwand zum Unterschiede von Kaninchen (s. o.) auch nach enteraler Farbstoffseinführung erzielt werden kann. Dabei spielt aber das Alter der Tiere eine Rolle, und zwar in dem Sinne, daß bei erwachsenen Tieren die Färbung der Aorta nur dann eintritt, falls der Farbstoff unmittelbar in eine Darmschlinge nach der Eröffnung der Bauchhöhle eingespritzt wird. Hingegen bei den jungen Tieren genügt es dazu, die Farbstofflösung einfach in den Magen mit Hilfe der Magensonde einzuführen. Diese Befunde über die bessere Aufsaugung von Trypanblau aus dem Darmschlauch bei den jungen Tieren als bei den erwachsenen stimmen mit den Beobachtungen v. Möllendorffs<sup>11)</sup> an Mäusen überein. Einige von mir bei erwachsenen Katzen ausgeführten colorimetrischen Bestimmungen des Farbstoffs im Citratplasma ergaben, daß die im Blut vorhandene Farbstoffmenge bei enteraler Einführung des Farbstoffs eine nur sehr geringe ist.

### 5. Der Hund.

Es wurden von mir im ganzen 10 Versuche an Hunden angestellt, 3 an erwachsenen und 7 an jungen Tieren und zwar: 2 Versuche mit subcutaner Einführung des Farbstoffes (15—20 ccm, Tiere getötet 24 Stunden nach der Injektion), 3 Versuche mit Einführung desselben per os (20—40 ccm, Tiere getötet 5, 7 Stunden nach der Einspritzung), 3 Versuche mit Einführung in die Darmschlinge (20—50 ccm, Tiere getötet 5 und 24 Stunden nach der Injektion) und schließlich 2 Versuche mit der intravenösen Farbstoffeinführung (10 ccm, Tiere getötet 3 Stunden nach der Einspritzung).

In den Versuchen an Hunden fand ich die gleichen Erscheinungen der Farbstoffimbibition der Aortenwand wie in den oben angeführten Versuchen an Katzen, nämlich das Auftreten von Trypanblauflecken, die eine typische Lokalisation zeigten. Die Topographie, das Aussehen, die Größe und Anzahl der Flecken waren bei Hunden dieselben wie bei den Katzen. Es traten nämlich Trypanblauflecken hauptsächlich an den typischen oben erwähnten Stellen auf, und zwar um so zahlreicher, je mehr Farbstoff im Blute umlief. Der angebliche Unterschied von den bei den Katzen auftretenden Flecken besteht nur darin, daß, während bei der Katze die ersten Flecken der Farbstoffdurchtränkung vorwiegend in der Gegend oberhalb der linken und rechten Aortenklappe auftreten, beim Hunde der Ort der ersten Farbstoffimbibition die Gegend der Abzweigung der Art. anon. und der Art. subcl. sin. ist (s. Abb. 1). Auch in bezug auf die Resorption des Farbstoffs aus dem Darm hatten die Versuche an Hunden gleiche Ergebnisse wie diejenigen an Katzen, nämlich im allgemeinen eine sehr schwache Aufsaugung, die bei erwachsenen Tieren nur dann zustande kommt, wenn ihnen der Farbstoff unmittelbar in die Darmschlinge eingeführt wird.

Die angeführten Versuchsergebnisse zeigen, daß *bei Katzen und Hunden die Farbstoffdurchtränkung der Aortenwand als Regel in Form bestimmter lokalisierter Flecken auftritt*. Diese Imbibitionsherde erscheinen in der Mehrzahl der Fälle als Flecken, deren Anzahl und Größe von der im Blute umlaufenden Farbstoffmenge bzw. von der Dauer des Versuchs abhängig sind. Allmählich fließen diese Flecke miteinander zusammen und es entsteht eine diffuse Farbstoffdurchtränkung der ganzen Aortenwand. Doch sind auch in diesen Fällen die als erste erschienenen Trypanblauflecke durch ihre dunklere Farbe deutlich zu erkennen.

Bei den von mir untersuchten Nagetieren, wie es aus den entsprechenden Versuchsergebnissen ersichtlich ist, ist es viel schwerer eine fleckförmige Anordnung der Durchtränkungsstellen der Aortenwand zu erzeugen (s. o. S. 688). Scheinbar ist dafür die Einspritzung des Farbstoffs *unmittelbar ins Blut* und *kurze Versuchsdauer* erforderlich. Dieser Umstand kann wahrscheinlich dadurch erklärt werden,

daß die Aortenwand bei diesen Tieren sehr rasch diffus durchtränkt wird, so daß das erste Stadium — die fleckförmige Anordnung der Imbibitionsstellen — sehr leicht versäumt werden kann.

#### Zusammenfassung.

Die Versuche von *Anitschkow*<sup>4)</sup>, *Saltykow*<sup>18)</sup>, *Stuckey*<sup>19)</sup> u. a. zeigten, daß die Ablagerung der Lipoide in der Aortenwand bei experimenteller Atherosklerose eine herdförmige ist. Bemerkenswert ist, daß *Anitschkow*<sup>4, 5)</sup> für die Verteilung der Lipoidflecke in der Aorta gerade die gleichen Stellen angibt, an denen auch ich die Ablagerung von Trypanblau in Versuchen an Katzen und Hunden beobachtet habe, nämlich im Aortenbogen — die Abgangsstelle der Art. *anon.* und der Art. *subcl. sin.* und die Gegend des D. *Botalli*, im Anfangsteil der Aorta —, die Stellen am Sinusrande und diejenigen oberhalb der Klappen (mit fächerförmiger Anordnung der Fasern) und endlich im Brustteil der Aorta — die Abzweigungsstellen der Art. *intercostales*. Auch in bezug auf die Form der Flecke besteht eine gewisse Ähnlichkeit zwischen den Lipoidablagerungen in Versuchen von *Anitschkow*<sup>4)</sup> und den Imbibitionsherden mit Trypanblau in meinen Versuchen. So haben die Flecken in der Nähe des D. *art. Botalli* in beiden Fällen eine distalwärts ausgezogene längliche Form, die Flecken in der Gegend der Aorta *ascendens* zeigen in beiden Fällen die Form eines Fächers, die Flecken im Brustteil der Aorta haben das Aussehen von Streifen, die zwischen den benachbarten Mündungen der Art. *intercostales* ziehen. Sehr typisch ferner ist in beiden Fällen das Auftreten von vereinzelt stehenden kleinen Flecken in der Nähe der Mündungen der Art. *coron. cordis*, unterhalb des Sinusrandes. Der Sinusrand und die Ansatzwinkel blieben in Versuchen von *Anitschkow*<sup>1, 2)</sup> frei von Lipoidablagerungen. Auch in meinen Versuchen konnte ich keine Trypanblaudurchtränkung an diesen Stellen nachweisen.

Alles Gesagte erlaubt mir den Schluß zu ziehen, daß in topographischer Hinsicht kein wesentlicher Unterschied zwischen der Lipoidablagerung in Versuchen mit exper. Atherosklerose von *Anitschkow* und Trypanblau-imbibition in meinen Versuchen besteht.

Selbstverständlich kann man eine vollkommene Ähnlichkeit zwischen den Lipoid- und Trypanblauflecken wie in topographischer Hinsicht so auch bezüglich ihrer Form kaum erwarten. So sind z. B. die Durchtränkungsherde an den Mündungen der Art. *intercostales* weitaus nicht in so typischer Weise ausgebildet wie die an den gleichen Stellen als Regel auftretenden Lipoidflecke, die hier eine charakteristische Anordnung und Form zeigen. Daß gewisse Unterschiede zwischen den beiden genannten Arten von Flecken bestehen müssen, ist ja ganz natürlich. Handelt es sich doch in einem Falle um einen chronischen

Versuch mit enteraler Einführung von Lipoidgemischen, unter welchen das Cholesterin von besonderer Bedeutung ist, in dem anderen um einen ganz akut verlaufenden Vorgang, in welchem ein Stoff von ganz anderer chemischer Natur mit im Spiele ist. Auch die Art der Versuchstiere ist in beiden Versuchsreihen eine andere. Die Lipoidflecken können nur an Kaninchen, die Trypanblauflecke dagegen fast ausschließlich an Hunden und Katzen erzeugt werden. Trotz diesen Unterschieden ist doch die Ähnlichkeit der beiden Arten von Flecken eine sehr große.

Von Bedeutung ist ferner, daß etwa die gleiche Lokalisation und Form der Lipoidflecke auch in den Aorten von Menschen auftritt, worin man sich mit besonderer Leichtigkeit beim Studium der Lipoidablagerungen in den kindlichen Aorten überzeugen kann. In der letzten Zeit wurde diese Frage von *Zinserling*<sup>22)</sup> sowie von *Kube*<sup>9)</sup> in eingehender Weise studiert. Man braucht nur die Schlußfolgerungen von *Kube*<sup>9)</sup> bezüglich der Lokalisation der Fettflecken in den Aorten von Kindern mit den von mir angeführten Angaben über die Trypanblauflecken zu vergleichen, um die Überzeugung zu gewinnen, daß in der Tat kein grundsätzlicher Unterschied in der Topographie beider Arten von Flecken besteht.

Dieser Umstand kann gewiß nicht durch Zufall erklärt werden, und es liegt die Vermutung nahe, daß *bei der Entstehung beider Arten von Flecken ein gemeinsamer Mechanismus* bzw. die gleichen Faktoren mitbeteiligt sind. Diese Annahme steht nun im Einklang mit der modernen Vorstellung über die Entstehung der Lipoidflecken beim Menschen wie auch beim Tier, welche besagt, daß die Lipoide mit dem Lymphstrom in die Arterienwand vom Lumen her gelangen und dort abgelagert werden (*Aschoff*<sup>6, 7), *Anitschkow*<sup>4, 5)</sup>). Nun erweist es sich aus meinen Versuchen, daß auch für eine andere Substanz kolloidaler Natur die gleiche Art des Eindringens in die Aortenwand anzunehmen ist. Die typischen Stellen der Lipoidablagerung in der Aortenwand sind in diesem Fall als Stellen zu betrachten, wo der Durchtränkungsstrom der Blutlymphe am stärksten ausgeprägt ist.</sup>

Worin der Grund dieser verstärkten Durchtränkung der Aortenwand an ganz bestimmten typischen Stellen besteht, ist gewiß schwer zu sagen. Es können dabei vor allem mechanische Einflüsse — etwa im Sinne von *Ranke*<sup>15)</sup> — von Bedeutung sein oder vielleicht auch die Verteilung der Abflußwege der Lymphe oder schließlich die Besonderheiten der Blutströmung, die infolge der Unebenheit des Strombettes an den betreffenden Stellen der Aorta entstehen. Alle diese Umstände beeinflussen wohl die Lymphbildung bzw. die Lymphzirkulation in der Aortenwand und führen somit zur örtlichen Anhäufung einer ins Blut eingeführten kolloidalen Substanz.

### Literaturverzeichnis.

- <sup>1)</sup> *Anitschkow*, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **59**, 306. 1914. —
- <sup>2)</sup> *Anitschkow*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **249**, 73. 1924. —
- <sup>3)</sup> *Anitschkow*, Verhandl. d. Virchow-Tag. d. russ. Pathol. Leningrad 1921, S. 46.
- <sup>4)</sup> *Anitschkow*, Verhandl. d. Dtsch. pathol. Ges., 20. Tagung 1925, S. 149. —
- <sup>5)</sup> *Anitschkow*, Ergebni. d. inn. Med. u. Kinderheilk. **28**, I. 1925. — <sup>6)</sup> *Aschoff*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **235**, 152. 1921. — <sup>7)</sup> *Aschoff*, Vorträge über Pathologie. Jena: G. Fischer 1925. — <sup>8)</sup> *Glasunoff*, Vortrag, gehalten a. d. 2. allruss. Pathologentag., Moskau 1925. — <sup>9)</sup> *Kube*, Vortrag, gehalten a. d. 2. allruss. Pathologentag., Moskau 1925. — <sup>10)</sup> *Lange*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **248**, 463. 1924. — <sup>11)</sup> *v. Möllendorff*, Münch. med. Wochenschr. 1924, Nr. 18, S. 569. — <sup>12)</sup> *Okuneff*, Biochem. Zeitschr. **147**, 103. 1924. — <sup>13)</sup> *Okuneff*, Inaug.-Diss. Leningrad 1922 (russ.). Ref. siehe Münch. med. Wochenschr. 1921, Nr. 47. — <sup>14)</sup> *Petroff*, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **71**, 115. 1922. — <sup>15)</sup> *Ranke*, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **71**, 78. 1922. — <sup>16)</sup> *Ribbert*, Verhandl. d. Dtsch. pathol. Ges. 8, 168. 1905. — <sup>17)</sup> *Ribbert*, Dtsch. med. Wochenschr. 1918, Nr. 35. — <sup>18)</sup> *Saltykow*, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **43**. 1908. — <sup>19)</sup> *Stuckey*, Inaug.-Diss. 1910 (russ.). — <sup>20)</sup> *Virchow*, Gesamm. Abhandl. S. 497—500. — <sup>21)</sup> *Zinserling*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **255**, 577. 1925. — <sup>22)</sup> *Zinserling*, Vortrag, gehalten a. d. 2. allruss. Pathologentag., Moskau 1925.