

(Aus dem Pathologisch-anatomischen Institut der Militär-Medizinischen Akademie zu Leningrad. — Direktor: Prof. Dr. A. Moissejeff.)

## Über die Ablagerung der Lipoide in den Sehnen. (Experimentelle Untersuchung.)

Von  
Privatdozent Dr. N. Kusnetzowsky.

Mit 2 Textabbildungen.

(Eingegangen am 20. Juli 1926.)

Das in den letzten Jahren betriebene eingehende Studium der Prozesse, welche mit der Ablagerung der Lipoide in den Organen und Geweben verknüpft sind, insbesondere der Cholesterinverbindungen, hat uns äußerst wertvolle Daten geliefert, die uns erlauben, dem Verständnis des Wesens infiltrativer Prozesse in den interstitiellen Substanzen durch verschiedene Kolloidsubstanzen im tierischen Organismus näher zu treten. Dies Studium hat unter anderem das Vorhandensein einer ganzen Reihe von Strukturen, in denen die Prozesse der Lipoidablagerung äußerst schnell entstehen und ausgeprägte Grade erreichen, gezeigt. Das erlaubte *Versc<sup>21</sup>* sogar, von dem Vorhandensein „cholesterinophiler“ Gewebe zu sprechen, welche die größte Affinität zu Cholesterinverbindungen besitzen. Außer den Wandungen großer Gefäße des menschlichen Körpers, welche mit dem Alter bei der Entwicklung atherosklerotischer Veränderungen in ihnen so hohe Grade der Lipoidinfiltration äußern, vermerkt man bekanntlich eine häufige Ablagerung der Lipoide in dem Bindegewebe der Nierenpapillen [*Aschoff<sup>3</sup>*], der Augenhäute [*Versc<sup>22</sup>*], *Kolen<sup>10</sup>*). Zu derselben Gruppe der Gewebe können auch fibröse Kapseln einiger innerer Organe, z. B. der Milz [*Wassiljeff<sup>20</sup>*]) gerechnet werden. Bekannt ist die stark ausgeprägte Verfettung der fibrösen Lamellen der Herzklappen und ihrer Chordae tendineae [*Martius<sup>14</sup>*], *Sato<sup>17</sup>*), *Kusnetzowsky<sup>11</sup>*). Wie die Untersuchungen von *A. Moissejeff<sup>15</sup>* gezeigt haben, müssen hierher auch die Sehnen des menschlichen Körpers gerechnet werden, die mit dem fortschreitenden Alter sehr stark verfetten, was im weiteren auf großem Material von *Wilinski<sup>24</sup>* bestätigt ist. Es ist z. B. hinsichtlich der Sehnen bewiesen, daß die Stärke des Verfettungsprozesses parallel der Stärke der atherosklerotischen Veränderungen des Gefäßsystems des vorliegenden Falls verläuft, sie erscheint

somit nur als eine spezielle Äußerung eines allgemeinen Prozesses infolge ihrer strukturellen und vielleicht auch anderer Eigenschaften. Als auf ein derartiges begünstigendes Moment für die leichtere Ablagerung der Lipoide wird hier in den Sehnen analog der Gefäßwandung auf die kompakte Struktur aus dünnen Fasern, welche durch interstitielle Substanz vereinigt sind und einen verlangsamten Säfteumlauf haben, hingewiesen (*Moissejeff*). Das begünstigt hier das leichtere Niederschlagen feinster Lipoidteilchen, die sich im suspendierten Zustande befinden. In dieser Hinsicht muß auch eine gewisse Bedeutung der Adsorptionsfähigkeit von seiten der enormen Oberfläche beigemessen werden, welche durch die Gesamtheit der Fasern gebildet wird.

Andererseits kennt die Pathologie des Menschen seither sehr oft vorkommende Geschwülste an Sehnen, Gelenkbandern und -kapseln, sowie am Knochenperiost, insbesondere an den Extremitäten, deren strukturelle Eigenschaften und hauptsächlich ihr Reichtum an Cholesterinverbindungen veranlaßt sie, in eine besondere Gruppe auszuscheiden. Diese Geschwülste sind augenscheinlich in Abhängigkeit von verschiedenen Einzelheiten ihrer Struktur von den Forschern unter verschiedenen Benennungen beschrieben worden: „Xanthosarkom“, „Riesenzellen-xanthosarkom“, „pigmenthaltige Xanthosarkome“. Eingehender habe ich diese Frage in einer meiner früheren Arbeiten berührt [*Kusnetzowsky*<sup>12</sup>]. Das eingehendere Studium dieser Geschwülste in der letzten Zeit erlaubt in vielen Fällen immer bestimmter und genauer ihren Zusammenhang mit der Hypercholesterinämie festzustellen [*Weil*<sup>23</sup>), *Gauhl*<sup>5</sup>, *Schmidt*<sup>18</sup>), *Wustmann*<sup>25</sup>) u. a.]. Das gewinnt eine besondere Bedeutung im Zusammenhang mit der Ansicht über die Möglichkeit einer sekundären xanthomatösen Veränderung nach ihrer Struktur verschiedener Geschwülste [*Gauhl*<sup>5</sup>), *Kirch*<sup>9</sup>), *Petri*<sup>16</sup>) u. a.] infolge der allgemeinen Hypercholesterinämie oder lokaler Sättigung der Gewebe mit Cholesterinverbindungen, worin, was besonders *Lubarsch*<sup>13</sup>) betont, eine Lymphumlauffstörung eine wichtige Rolle spielt. Aber in der Literatur sind Fälle veröffentlicht, in welchen neben der genannten Sehngeschwülsten ihre Kombinationen mit lokalen Ablagerungen der Cholesterinverbindungen in anderen Geweben und Organen (z. B. Hautxanthomen — der Fall von *Hoessli*<sup>6</sup>), *Arning*<sup>2</sup>) u. a.) vorkommen, die, wie die Untersuchungen gezeigt haben, im Zusammenhang mit der allgemeinen Störung des Cholesterinstoffwechsels stehen und mitunter von der Hypercholesterinämie begleitet wurden. Das erlaubt uns hier, jenen Bildungen näher zu treten, welche unter dem Namen Xanthelasmen (nach der Klassifikation von *Aschoff-Kammer*<sup>8</sup>]) bekannt sind, und welche in Form lokaler Ablagerungen der Cholesterinverbindungen auf dem Boden der genannten Cholesterinstoffwechselstörung sich äußern. Nun begegnen wir gerade an Sehnen geschwulstartigen Bildungen dieser Art,

deren histologische Struktur in ihnen nicht ein Neoplasma im eigentlichen Sinne des Wortes, sondern ein Produkt eines entzündlichen Prozesses mit Bildung von Granulationsgewebe zu sehen veranlaßt, und deren Bestandteile bisweilen eine beträchtliche Menge der Lipoide, insbesondere des Cholesterins enthalten [z. B. der Fall von [Hoessli<sup>6</sup>]]. Einen ähnlichen Fall konnte ich vor einigen Jahren untersuchen und ihn als einen Fall multipler xanthomatöser Sehnengranulome beschreiben (Kusnetzowsky<sup>12</sup>)]. Ebenso beschreibt Seyler<sup>19</sup>) ähnliche Veränderungen in den Sehnen auch als xanthomatische Granulome. Wir müssen annehmen, daß in diesen Fällen auf dem Boden der Cholesterinstoffwechselstörung unter dem Einfluß irgendwelcher lokaler Faktoren (z. B. Trauma [Gost und Zurhelle<sup>4</sup>]) oder andere mechanische Reize) günstige Bedingungen für die Ablagerung gerade hier von Lipoiden in großer Menge mit nachfolgenden Veränderungen in den Geweben entstehen. Eine Bestätigung dieser Ansicht finden wir in den experimentellen Untersuchungen N. Anitschkows<sup>1,2</sup>), der bei Kaninchen bei der Hypercholesterinämie und unter dem Einfluß lokaler entzündlicher Prozesse (z. B. durch aseptische Einführung von Fremdkörpern) im Unterhautzellgewebe, sowie in einigen inneren Organen Herde reichlicher Ablagerung der Lipoide in Form typischer Xanthelasmen mit großer Anzahl der diesen Bildungen eigenen Xanthomzellen usw. erhalten konnte.

*Somit sehen wir, daß die Sehnen 1. die Eigenschaft besitzen, als Speicherungsorte für die Lipoide zu dienen, wobei diese Eigenschaft mit dem Alter und bei anderen günstigen Bedingungen zum Vorschein kommt; 2. kommen hier unter einigen pathologischen Bedingungen günstige Momente für die Entwicklung lokaler Lipoidablagerungen und insbesondere der Ablagerung von Cholesterinverbindungen mit Bildung oben beschriebener xanthomatöser Granulome zustande.*

Natürlich ist daher das Streben der Forscher, an die Bestätigung oben dargestellter Erwägungen auch hinsichtlich der Sehnen am experimentellen Material heranzutreten, und zwar mit Hilfe des üblichen Verfahrens zur Erzeugung der Hypercholesterinämie bei Kaninchen, durch ihre Fütterung mit Cholesterinlösungen in Öl. Man muß hier auf die Untersuchungen von Versé<sup>21</sup>) hinweisen, welcher vermerkt, daß wenigstens bei Kaninchen bei oben dargestellter Versuchsanordnung es gelingt, nur eine geringfügige Lipoidablagerung in Form feiner Tropfen in den Sehnenkörperchen und nur in den Randabschnitten der Sehnen (m. recti femoris) festzustellen, während die bindegewebigen Zellen, welche in die Bündel der Sehnenfasern umhüllendem lockeren Bindegewebe liegen, in hohem Grade verfetten. Jedoch konnte Verfasser bei Ausführung irgendeiner Verletzung der Gewebe, z. B. eines Traumas, eine Bildung xanthomähnlicher Verdickungen der Sehnen mit Entwicklung des Granulationsgewebes und reichlicher Anhäufung von Xanthomzellen hier-

selbst (sowie in den Gelenkkapseln, in synovialen Membranen derselben und an den Anheftungsstellen der Sehnen an die Fascien) feststellen. *Hoessli*<sup>7)</sup> stellte im Zusammenhang mit dem von ihm untersuchten Falle dieser Sehnenveränderungen Versuche an 4 Kaninchen an, indem er ihre Fütterung mit Cholesterin mit lokaler Verletzung der Sehnen durch wiederholtes Beklopfen, Gefrieren oder Durchziehung eines Fadens durch das Unterhautzellgewebe verband. Aber, wie *Hoessli* selbst bemerkte, gelang es ihm wegen der kurzen Dauer der Versuche nicht, in den Sehnenverdickungen Entstehung von Strukturen zu erzielen, welche vollkommen den Xanthomen des Menschen hätten gleichgestellt werden können. Er konnte auch nicht das Auftreten typischer Xanthomzellen beobachten. Hier muß man noch die in der letzten Zeit angestellten ähnlichen Versuche von *Wustmann*<sup>26)</sup> mit experimenteller Bildung xanthomatischer Periostgranulome, die er durch Verletzung eines bestimmten Knochenabschnitts durch Einführung von Kieselgur in die Wunde bei allgemeiner Hypercholesterinämie der Kaninchen erzeugte, berücksichtigen. Infolge der kurzen Dauer des Versuchs und der ungenügenden Sättigung des Organismus mit Cholesterin (es wurden im ganzen 2,0 Cholesterin eingeführt) konnte er jedoch keine xanthomähnlichen Zellen im Granulom erhalten.

*Somit stellte es ein großes Interesse vor, eine Bestätigung der oben angeführten Erwägungen über die Entstehung der in Rede stehenden Sehnenveränderungen am experimentellen Material bei Anstellung länger dauernder Versuche zu erhalten.*

#### *Material und Untersuchungsmethodik.*

Indem ich an meine eigenen Untersuchungen trat und die oben angeführten Aufgaben in Rücksicht zog, suchte ich 1. durch länger dauernde Versuche und lange dauerndes Füttern der Kaninchen mit Cholesterin in Sonnenblumenöl Bedingungen für die höchste Entwicklung der Hypercholesterinämie zu schaffen. Den Kaninchen führten wir nach der üblichen Methodik durch einen dünnen Gummikatheter in den Magen in der Menge 0,5 g Cholesterin in 10,0 ccm Sonnenblumenöl pro dosi. Die Tiere wurden somit mit Cholesterin im Laufe von 2—3 $\frac{1}{2}$  Monaten gefüttert und erhielten 30—48 g. Cholesterin, erst darauf begann ich in den Versuchen das 2. Moment einzuführen, indem ich durch verschiedene Verfahren lokale entzündliche Prozesse an einer der Achillessehnen des Tieres erzeugte. Da ich die verhältnismäßig langsame und lange dauernde Entwicklung der in Rede stehenden Sehnenveränderungen berücksichtigte, entnahm ich die Sehnen zur Untersuchung erst nach verhältnismäßig langen Zeitpunkten (von 2 Wochen bis 2 Monaten in verschiedenen Versuchen), indem ich die ganze Zeit die Fütterung mit Cholesterin in Sonnenblumenöl fortsetzte. Somit betrug die Gesamtdauer jedes Ver-

suchs von 3—4½ Monaten, in deren Verlauf die Kaninchen von 40,0 bis 56,0 g Cholesterin in Sonnenblumenöl in verschiedenen Versuchen erhielten. In allen Versuchen diente die Achillessehne an der anderen Extremität zum Vergleich, da an ihr nur Veränderungen, die ausschließlich von der Fütterung des Kaninchens mit Cholesterin abhingen, ohne den Einfluß des ergänzenden Faktors zutage treten. Außerdem unterschieden sich 2 Versuche mit gänzlich entsprechender Versuchsanordnung von den vorhergehenden nur dadurch, daß die Kaninchen im Laufe desselben Zeitzwischenraumes nur Sonnenblumenöl ohne Cholesterin erhielten (in der Menge 750,0 und 1040,0 ccm Sonnenblumenöl).

Als ergänzenden Faktor, der den lokalen Reiz in den Sehnen erzeugte, wandte ich in verschiedenen Versuchen verschiedene Agenzien an: entweder wurde das Gebiet der Achillessehne täglich im Laufe einiger Wochen durch die unversehrte Haut mit den Fingern zusammengepreßt; in den anderen Versuchen geschah das Zerdrücken der Sehne mit einer Pinzette nach Eröffnung der Hautdecken über derselben, in einigen Versuchen wandte ich in derselben Weise das Kauterisieren eines Achillessehnenabschnitts mit dem Thermokauter an; in einigen Versuchen endlich wurde in die Substanz der Sehne unter die Sehnenscheide aseptisch eine kleine Celloidinröhre eingeführt und über ihr die Wunde mit einigen Seidennähten vernäht.

Nach Ablauf der obengenannten Termine wurden die Tiere getötet und sogleich seziert. Die Achillessehnen von beiden Extremitäten wurden ausgeschnitten, ein Teil derselben an Gefrierschnitten nach Formolfixierung untersucht. Die Schnitte untersuchte ich sowohl ungefärbt mit Hilfe des Polarisationsmikroskopes, als auch unter Anwendung der üblichen Methoden der Färbung auf Lipoidsubstanzen (Sudan III, Nilblausulfat, *Smith-Dietrich* usw.). Ein anderer Teil der Sehnen wurde in jedem Fall nach *Zenker-Helly* fixiert und in Celloidin eingebettet, um die Schnitte mit verschiedenen Methoden zu färben (Eosin-Azur, Polychrom.-Methylenblau, Eisenhämatoxylin nach Heidenhain usw.). In einigen Fällen führte ich die mikrochemische Reaktion auf Eisen und auf mukoides Gewebe nach *Björling* aus.

Im ganzen sind von mir 12 Versuche angestellt, deren kurze Protokolle unten angeführt sind.

#### Versuchsprotokolle.

*Versuch 1.* Weißes Männchen, Gewicht beim Beginn des Versuches 1300 g, am Schluß 1750 g. Vom 6. X. 1925 bis zum 11. XII. 1925 sind 30,0 Cholesterin in Sonnenblumenöl eingeführt. Vom 11. XII. 1925 bis zum 11. I. 1926 wurde täglich das Gebiet der rechten Achillessehne leicht mit den Fingern durch die Hautdecken bei weitergehender Fütterung mit Cholesterin zusammengepreßt. Am 11. I. 1926 wurde das Kaninchen getötet, nachdem es im ganzen 44,0 Cholesterin erhielt.

*Versuch 2.* Graues Weibchen. Gewicht beim Beginn des Versuchs 1150 g, am Schluß 1330 g. Vom 6. X. 1925 bis zum 3. I. 1926 sind 40,0 g Cholesterin eingeführt. Vom 3. I. 1926 bis zum 17. I. 1926 ebensolches Zusammenpressen der rechten Achillessehne täglich wie im vorhergehenden Versuch und weitergehende Cholesterinfütterung. Am 17. I. 1926 wurde das Kaninchen getötet nach Einverleibung von im ganzen 47,5 Cholesterin.

*Versuch 3.* Buntes Weibchen. Gewicht beim Beginn 1100 g, am Schluß 1560 g. Vom 6. X. 1925 bis zum 24. I. 1926 sind 48,5 g Cholesterin eingeführt. Vom 24. I. 1926 bis zum 11. II. 1926 ebensolches Zusammenpressen des rechten Achillessehnengebets wie in den vorigen Versuchen. Am 12. II. 1926 wurde das Kaninchen getötet. Es erhielt im ganzen 56,0 Cholesterin.

*Versuch 4.* Buntes Männchen. Gewicht beim Beginn des Versuchs 1300 g, am Schluß 1500 g. Vom 6. X. 1925 bis zum 12. XII. 1925 sind 30,0 g Cholesterin eingeführt. Am 12. XII. 1925 Zerdrücken der rechten Achillessehne durch die Operationswunde mit Pinzette, worauf die Cholesterinfütterung bis zum 3. I. 1926 fortduerte, wann das Kaninchen getötet wurde, nachdem es 40,0 Cholesterin erhalten hatte.

*Versuch 5.* Weißes Männchen. Gewicht bei Beginn des Versuchs 1400 g, am Schluß 1660 g. Vom 6. X. 1925 bis zum 12. XII. 1925 erhielt es 30,0 Cholesterin. Am 12. XII. 1925 dieselbe Operation wie im vorhergehenden Versuch an der rechten Achillessehne. Die Cholesterinfütterung dauerte bis zum 12. I. 1926 fort, als das Kaninchen getötet wurde, nachdem es im ganzen 44,0 Cholesterin erhalten.

*Versuch 6.* Schwarzes Weibchen. Gewicht bei Beginn des Versuchs 1350 g, am Schluß 1760 g. Vom 6. X. 1925 bis zum 9. I. 1926 erhielt es 43,0 Cholesterin. Am 9. I. 1926 dieselbe Operation wie im vorhergehenden Versuch. Die Cholesterinfütterung wird bis zum 15. II. 1926 fortgesetzt, als das Kaninchen getötet wurde, nachdem es im ganzen 55,5 Cholesterin erhalten hatte.

*Versuch 7.* Weißes Weibchen. Gewicht beim Beginn des Versuchs 1400 g, am Schluß 1620 g. Vom 6. X. 1925 bis zum 24. XII. 1925 erhielt es 35,5 Cholesterin. Am 24. XII. 1925 die Operation der Kauterisation eines Teils der rechten Achillessehne durch die Operationswunde. Fütterung mit Cholesterin bis zum 16. I. 1926, als das Kaninchen getötet wurde, nachdem es im ganzen 46,0 Cholesterin erhalten.

*Versuch 8.* Buntes Männchen. Gewicht beim Beginn des Versuchs 1310 g, am Schluß 1720 g. Vom 6. X. 1925 bis zum 13. XII. 1925 erhielt es 30,0 Cholesterin. Am 13. XII. ist dieselbe Operation wie im vorigen Versuch ausgeführt. Die Cholesterinfütterung dauerte bis zum 19. II. 1926, als das Kaninchen getötet wurde. Im ganzen hatte es 56,0 Cholesterin erhalten.

*Versuch 9.* Graues Weibchen. Gewicht beim Beginn des Versuchs 1280 g, am Schluß 1430 g. Vom 6. X. 1925 bis zum 19. XII. 1925 wurde ihm 33,5 Cholesterin eingeführt. Am 19. XII. 1925 ist in die rechte Achillessehne durch die Operationswunde eine kleine Celloidinröhre eingeführt. Die Fütterung mit Cholesterin dauert bis zum 3. I. 1926 fort, als das Kaninchen getötet wurde, nachdem es im ganzen 40,0 Cholesterin erhalten.

*Versuch 10.* Graues Männchen. Gewicht beim Beginn des Versuchs 1430 g, am Schluß 1800 g. Vom 6. X. 1925 bis zum 24. XII. 1925 erhielt es 35,5 Cholesterin. Am 24. XII. 1925 dieselbe Operation wie im vorhergehenden Versuch. Die Cholesterinfütterung dauert bis zum 20. II. 1926 fort, als das Kaninchen getötet wird, nachdem es im ganzen 56,0 Cholesterin erhalten.

*Versuch 11.* Graues Weibchen. Gewicht beim Beginn des Versuchs 1390 g, am Schluß 1660 g. Vom 6. X. 1925 bis zum 24. XII. 1925 erhielt es 660 ccm Sonnenblumenöl. Am 24. XII. 1925 ist die Operation des Zerdrückens der rechten Achilles-

sehne mit der Pinzette durch die Operationswunde ausgeführt. Die Fütterung mit Sonnenblumenöl wird bis zum 6. I. 1926 fortgesetzt. Am 6. I. 1926 wurde das Kaninchen getötet nach Einverleibung im ganzen von 720 ccm Sonnenblumenöl.

*Versuch 12.* Schwarzes Weibchen. Gewicht beim Beginn des Versuchs 1400 g, am Schluß 1850 g. Vom 6. X. 1925 bis zum 19. XII. 1925 erhielt es 620 ccm Sonnenblumenöl. Am 19. XII. 1925 wurde in die rechte Achillessehne ein Celloidinröhrenchen eingenäht. Fütterung mit Öl bis zum 2. II. 1926 fortgesetzt, als das Kaninchen getötet wurde, nachdem es 1040 ccm Sonnenblumenöl erhalten hatte.

#### *Ergebnisse eigener Untersuchungen.*

Die makroskopischen Veränderungen der Achillessehnen, welche man bei der Sektion entsprechend der Stelle der Zufügung der betreffenden Verletzung fand, äußerten sich in verschiedenen Versuchen in Form verschieden großer Verdickungen der Sehnen im Vergleich mit der Kontrollsehne der anderen Extremität des Tieres. Die Größe dieser Verdickung schwankte von einer kaum mit dem Auge wahrnehmbaren bis zu recht beträchtlicher (bis erbsengroßer); mitunter waren sie mit der Haut verlötet, insbesondere in den Versuchen mit der Einführung in die Sehnensubstanz eines Fremdkörpers in Form eines Celloidinröhrenchens. Die Verdickungen hatten eine ziemlich feste Konsistenz und zeigten im Durchschnitt ein weißes Aussehen, mitunter mit etwas gelblicher Schattierung.

Vor der Besprechung der mikroskopischen Veränderungen der Achillessehnen an den Stellen, welche die Einwirkung verschiedener Reize erlitten hatten, muß man darauf hinweisen, daß an den Vergleichssehnen, welche von der anderen Extremität derselben Tiere entnommen waren, die Lipoidablagerung selbst in den Versuchen mit der längsten Dauer der Cholesterinfütterung im allgemeinen nur in geringer Quantität geschah. Dabei lokalisierte sich die Lipoidablagerung hier vorzugsweise in dem die Sehnen umgebenden lockeren Bindegewebe, wo man eine größere oder geringere Anzahl fetthaltiger Zellen von dem Typus der Histiocyten sehen konnte, die stellenweise beträchtliche Ausmaße erreichten. Bedeutend weniger Fetttropfen bestimmte man im Protoplasma der Fibroblasten. In den Schichten des Bindegewebes zwischen den einzelnen Bündeln der Sehnenfasern mit den in ihnen verlaufenden Blutgefäßen begegnete man stellenweise wenig zahlreichen Histiocyten, die im Protoplasma Fetttropfen enthielten. Endlich konnte man bisweilen einzelne Fetttropfen auch im Protoplasma der Sehnenzellen selbst begegnen, welche sich in Reihen längs der Sehnenfasern (primären Bündeln aus zahlreichen Fibrillen) lagerten. In keinem Falle gelang es, hier eine irgendwie deutlich ausgeprägte Verfettung der Sehnenfasern selbst festzustellen. Eine etwas größere Menge der Lipoide gelang es hier im lockeren Bindegewebe zu beobachten, welche in den oben erwähnten Zellformen an den Übergangsstellen der Muskeln in die Sehnen eingeschlossen waren. Viele von den hier beschriebenen Fetttropfen

besaßen doppeltlichtbrechende Eigenschaften und gaben die den Cholesterinverbindungen eigentümlichen Färbungsreaktionen.

*Somit sehen wir, daß für den Eintritt irgendwie stark ausgeprägter Lipoidablagerung im Sehnengewebe des Kaninchens die selbst sehr lange dauernde Cholesterinfütterung nicht ausreicht. In dieser Hinsicht bestätigen unsere Untersuchungen vollkommen die oben angeführten Hinweise auf diese Tatsache von Versé<sup>21</sup>).*

Ein ganz anderes Bild der Sehnenveränderungen finden wir bei der Untersuchung derselben cholesterinisierten Tiere, wenn man in den Versuch irgendeinen von den oben angeführten, eine Gewebsschädigung erzeugenden ergänzenden Faktoren einführt. Wie die mikroskopische Untersuchung zeigt, muß die Verdickung der Sehnen in diesen Versuchen durch den hier entstandenen entzündlichen Prozeß erklärt werden, mit Bildung von Granulationsgewebe, welches hier auch den verschiedenen Grad der Reife in Abhängigkeit von der Versuchsdauer vorstellt. Eine besonders reichliche Entwicklung des Granulationsgewebes konnte man in den Versuchen mit Einführung der Celloidinröhren beobachten, an deren Peripherie wie auch an derjenigen der Ligaturfäden sich sehr dicke Kapseln aus neugebildetem Bindegewebe mit zahlreichen Riesenzellen in der Umgebung der Fäden entwickelten. Ich werde hier nicht auf der Beschreibung verschiedener Einzelheiten der Struktur des Granulationsgewebes in verschiedenen Stadien seiner Entwicklung und der verschiedenen Zellformen, die sich daran beteiligen usw., verweilen. Diese Fragen sind recht erschöpfend studiert; ich werde direkt zum Ziele der vorliegenden Untersuchung, nämlich zur Frage über die Lipoidablagerung in dem Sehnengewebe, übergehen.

Hier muß man vor allem vermerken, daß die in den Sehnen abgelagerte Lipoidmenge in verschiedenen Versuchen verschieden war in Abhängigkeit von der Dauer des Versuchs und der Menge des im Sonnenblumenöl eingeführten Cholesterins, ebenso wie auch von dem verschiedenen Charakter des ergänzenden Reizfaktors. So wurde in den Versuchen mit dem Zusammenpressen der Achillessehne durch die unverletzte Haut weniger Lipoide abgelagert als in denjenigen mit der Zerdrückung der abpräparierten Sehnen. Eine noch größere Menge der abgelagerten Lipoide konnte man in den Versuchen mit der Kauterisation der Sehnen feststellen, und endlich begegneten wir mit der ausgeprägtesten Sehnenverfettung in den Fällen der Einführung der Fremdkörper.

Für die bequemere Betrachtung der Untersuchungsergebnisse stellt es sich geeigneter vor, den ganzen Prozeß der Lipoidablagerung in den Sehnen der Abhängigkeit von seiner Lokalisation einzuteilen.

Erstens muß man die *Lipoidablagerung in dem die Achillessehne umgebenden lockeren Bindegewebe* berücksichtigen. Hier beobachtet man, wie oben gesagt, die am stärksten ausgedrückte Entwicklung des Granulations-

gewebes, welches eine Verdickung der Sehne (insbesondere in den Versuchen mit der Einführung der Fremdkörper) nach sich zog. Hier stellte man in den bindegewebigen Zellen eine sehr reichliche Ablagerung der Lipoide fest, welche sich hauptsächlich in den Zellen vom Typus der Histiocyten-Makrophagen lagerten. Dabei gruppierten sich die Tropfen der Lipoidsubstanzen in ihrem Protoplasma entweder in geringerer Zahl oder sie füllten sie in großer Menge aus. Die Zellen erreichten, indem sie verschiedene Formen zeigten, mitunter sehr große Ausmaße, und die Kerne dieser Zellen stellten sich zu einem der Zellpole verlagert vor. Endlich konnte man hier sehr oft den unmittelbaren Übergang von den eben beschriebenen Zellformen zu typischen Formen sog. Xanthomzellen sehen, welche bedeutende Größe erreichten, eine polygonale oder abgerundete Form zeigten, sich fest aneinander anlegten und stellenweise sich in große Gruppen mit gleichmäßig das ganze Protoplasma dieser Zellen ausfüllenden Lipoidtropfen vereinigten (Abb. 1). Mitunter gelang es besonders, große Anhäufungen dieser Zellen in der Umgebung zahlreicher das Granulationsgewebe durchziehender Blutgefäße sehen. Außer diesen Zellen vom Typus der Histiocyten-Makrophagen des Granulationsgewebes und der aus ihnen entstehenden Xanthomzellen fand man reichliche Ablagerungen der Lipoidtropfen auch in den Fibroblasten. Es muß vermerkt werden, daß in den Fällen der Einführung von Fremdkörpern eine besonders reichliche Ablagerung der Lipoidsubstanzen in den Bindegewebskapseln und zwar in den mehr nach außen liegenden Schichten der Kapseln weniger Lipoide sich ablagerten. Ebenso beobachtete man in den an der Peripherie der Seidenfäden liegenden Riesenzellen keine Ablagerung der Lipoidtropfen. Die überwiegende Mehrzahl der hier abgelagerten Lipoide besaß doppeltlichtbrechende Eigenschaften, welche beim Erhitzen verschwanden und bei der nachfolgenden Abkühlung des Präparates reichliche, für Cholesterinester kennzeichnende Figuren schwarzer Kreuze gaben. Besonders reichliche Massen der Cholesterinverbindungen konnte man in den Herden der Anhäufung der Xanthomzellen beobachten. Man muß darauf hinweisen, daß man in einigen Präparaten eine Ablagerung feiner Fetttropfen auch in den Wandungen der hier verlaufenden Blutgefäße vermerken konnte; diese Tropfen lagerten sich auch mitunter in ihren Muskelzellen.

Neben der Ablagerung der Lipoide in dem die Sehne umgebenden Bindegewebe, konnte man eine sehr stark ausgeprägte *Verfettung der Bindegewebsschichten feststellen, welche zwischen den Bündeln der Sehnenfasern gelagert sind* (Abb. 2) und wo auch die Blutgefäße verlaufen. Die Verfettung dieser Schichten verbreitete sich auf eine bedeutende Erstreckung längs der ganzen Sehne, weit von der Stelle der Anwendung des Reizes und der Entwicklungsstelle des entzündlichen Prozesses. Die bindegewebigen Schichten stellten sich mitunter bedeutend erweitert

vor, waren zellreich, und enthielten Lipoideinschlüsse im Protoplasma der Zellen vom Typus der Makrophagen, welche verschiedene Größe und Form zeigten und bisweilen typische Xanthomzellen bildeten. Besonders deutlich traten in einigen Versuchen die in Reihen gelagerten Xanthomzellen längs der kleinen hier verlaufenden Blutgefäße hervor (Abb. 2). Hierher muß man auch den äußerst stark ausgesprochenen Prozeß der Lipoideablagerung in den bindegewebigen Schichten an den Übergangsstellen der Muskeln in die Sehnen rechnen. Hier konnte man in vielen Fällen außerordentliche Anhäufungen der Lipoide und hauptsächlich der Cholesterinverbindungen beobachten, welche sich in großen Makrophagen lagerten.

Was nun *die Ablagerung der Lipoide in den Sehnenzellen* anbelangt, so konnte diese Erscheinung fast in allen Fällen, aber nicht in gleich starkem Grade festgestellt werden. Im allgemeinen verlief sie parallel dem Grade der Verfettung der lockeren bindegewebigen Schichten zwischen den Sehnenbündeln, indem sie oft am stärksten in den peripheren Teilen der Sehne ausgeprägt war. — Bei schwach ausgeprägtem Prozeß der Verfettung der Sehnenzellen äußerte sie sich im Auftritt feinster Lipoidtropfen, die in unmittelbarer Nachbarschaft mit den ausgezogenen (an Längsschnitten) Kernen der Sehnenkörperchen gelagert waren (Abb. 1). Bei stärkerer Verfettung wurden diese Tropfen größer, die Zellen lagerten sich dichter aneinander, wurden größer und zeigten nicht mehr ausgezogene, sondern eine gleichsam ovale oder eine viereckige (an Längsschnitten) Form; das Protoplasma dieser Zellen erwies sich mit gleichmäßigen Fetttropfen angefüllt, in dem es in dieser Hinsicht demjenigen der oben beschriebenen Xanthomzellen ähnlich war. Das konnte man besonders deutlich an entfetteten Präparaten sehen, in welchem das charakteristische, schaumige Aussehen des Protoplasmas dieser Zellen mit Deutlichkeit hervortrat. Indem sich diese Zellen in regelmäßigen Reihen zwischen den Sehnenfasern lagerten, erweiterten sie beträchtlich den Raum zwischen den einzelnen Fasern (Abb. 1), wobei sich auch die Zahl dieser Zellen anscheinend vergrößerte. Die überwiegende Mehrzahl der Lipoide muß hier auf Grund ihrer Eigenschaften zu den Cholesterinestern zum Teil zu neutralen Fetten gerechnet werden.

Was endlich *die Verfettung der Sehnenfasern selbst* betrifft, so trat diese Erscheinung gleichfalls in verschiedenen Versuchen bei weitem nicht mit gleicher Stärke hervor, und verbreitete sich nicht in gleichmäßigem Grade längs der ganzen Sehne. Im allgemeinen verlief auch diese Erscheinung entsprechend der Stärke der Verfettung des lockeren Bindegewebes, welches die ganze Sehne umgab oder zwischen den Bündeln der Sehnenfasern gelagert war. In Fällen stark ausgeprägter Verfettung konnte man eine Ablagerung feinster staubförmiger Lipoidteilchen an den Sehnenfasern auf großer Erstreckung entlang derselben

sehen, wobei sie ihnen an mit Sudan III gefärbten Präparaten eine diffuse orangegelbe Schattierung verlieh (Abb. 2). In den Fällen schwächeren Verfettung (z. B. in den Versuchen mit dem Zusammendrücken der Sehne durch die unverletzte Haut) ließ sich die Verfettung der Sehnenfasern selbst nur in Form einzelner begrenzter Herde bestimmen, welche sich

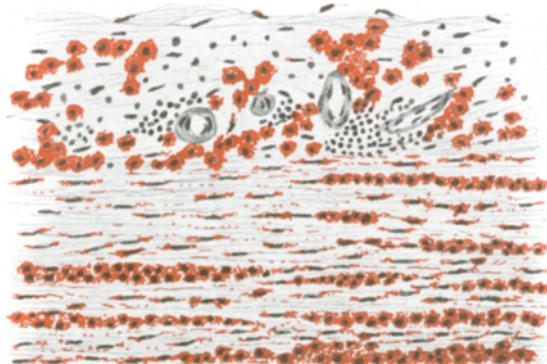


Abb. 1. Versuch 6. Peripherer Teil der Sehne mit Anhäufung von lipoidhaltigen Zellen und Xanthomzellen im stark verdickten lockeren Bindegewebe und mit Verfettung der Sehnenzellen. Einzelne Sehnenbündel sind von den stark verfetteten Zellen auseinandergedrängt. Sudan III Hämatoxylin. Reichert Ob. 6, Oc. 4 comp.

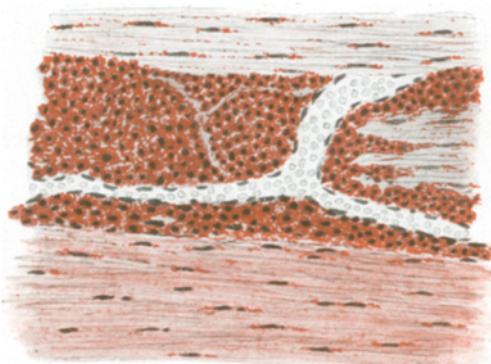


Abb. 2. Versuch 10. Große Anhäufung von Xanthomzellen um die Blutgefäße herum im stark erweiterten, lockeren Bindegewebe zwischen den Bündeln der Sehnenfasern. Stark ausgeprägte Verfettung der Sehnenfasern selbst. Sudan III Hämatoxylin. Reichert Ob. 6, Oc. 4 comp.

in peripheren Abschnitten der Sehne lokalisierten, oder sich den verfetteten Abschnitten der Bindegewebsschichten zwischen den Bündeln der Sehnenfasern anlagerten.

*Somit ließen sich die stärksten Grade der Lipoidablagerung in diesen Versuchen im Bindegewebe bestimmen, welches die Sehne von außen umhüllt mit Bildung mitunter reichlicher Anhäufungen der Xanthomzellen,*

*dann in den Bindegewebsschichten zwischen den Bündeln der Sehnenfasern. Im allgemeinen ist dieser Prozeß in den Sehnenkörperchen schwächer ausgeprägt, und endlich am schwächsten in den Sehnenfasern selbst.*

Man muß darauf hinweisen, daß in einigen Fällen kleine bräunliche Körnchen in Makrophagen des die Sehne umgebenden Granulationsgewebes bestimmt wurden, welche eine positive Reaktion auf Eisen gaben.

Was die Verfettung der Sehnen in den Versuchen mit der Fütterung mit Sonnenblumenöl allein ohne Cholesterin betrifft, so war der Verfettungsprozeß hier bedeutend schwächer ausgeprägt. Die Fetttropfen lagen sich hauptsächlich im Granulationsgewebe, und sie besaßen keine doppellichtbrechende Eigenschaften; in ihrem vorwiegenden Teil mußten sie somit zu den neutralen Fetten gerechnet werden.

#### *Schlußfolgerungen.*

Fassen wir die Ergebnisse der vorliegenden Versuche zusammen, welche sich zur Aufgabe das experimentelle Studium der Frage über die Lipoidablagerung in der Sehne der Kaninchen stellten, so muß man sagen, daß *selbst bei sehr lange dauernder Fütterung und Einverleibung einer großen Cholesterinmenge (bis 56 g) man keine irgendwie starke Ablagerung der Lipoide im Gewebe der Achillessehne erhält*. Dabei bemerkt man nur eine verhältnismäßig geringe Verfettung der Zellen des lockeren Bindegewebes, welches die Sehne umgibt, sowie der Bindegewebsschichten zwischen den Bündeln der Sehnenfasern und eine etwas beträchtlichere Lipoidablagerung an den Übergangsstellen der Muskeln in die Sehnen. *Somit ist das Vorhandensein einer selbst beträchtlichen Überladung des Kaninchenorganismus mit Cholesterinverbindungen ungenügend, um eine irgendwie starke Verfettung der Sehnen und insbesondere der Sehnenfasern selbst zu erzeugen.*

Diese Versuche zeigen uns aber, daß es die Anwendung irgendeines ergänzenden Faktors zu der Cholesterinfütterung genügt, welche *selbst geringfügige lokale Schädigung des Gewebes erzeugt, damit in der Sehne des Kaninchens hochgradige Lipoidablagerung entsteht*. Aus dem Dargestellten ist ersichtlich, daß in den Fällen der Verletzung der Sehnen an entsprechenden Stellen eine mit der Zeit deutlich wahrnehmbare Verdickung des Sehnengewebes entstand infolge der Entwicklung an dieser Stelle eines entzündlichen Prozesses mit Bildung des Granulationsgewebes und reichlicher Infiltration der Elemente desselben mit Lipoidsubstanzen und speziell mit Cholesterinverbindungen. Eine besondere Stärke erreichten die in Rede stehenden Veränderungen in den Fällen der aseptischen Einführung eines Fremdkörpers in die Sehnen. Die Makrophagen des Granulationsgewebes erreichten, sich mit Tropfen der Fettsubstanzen auffüllend, eine bedeutende Größe, und verwandelten

sich in ganze Anhäufungen typischer Xanthomzellen. Eine sehr große Menge von Lipoiden lagerte sich auch in den Fibroblasten ab, worauf sich auch Hinweise in den entsprechenden Versuchen von *Hoessli*<sup>7)</sup>, und *N. Anitschkow*<sup>1, 2)</sup> bei experimentell erzeugtem entzündlichen Prozeß des Unterhautzellgewebes finden.

Somit können diese Veränderungen jenen auf experimentellem Wege erzielten xanthelasmatischen Bildungen gleichgestellt werden, welche seinerzeits in dem Unterhautzellgewebe und einigen inneren Organen des Kaninchens *N. Anitschkow*<sup>1)</sup> beschrieb, wo, wie auch bei uns in den *Sehnen auf dem Boden der allgemeinen Hypercholesterinämie und unter dem Einfluß lokaler Verletzungen der Gewebe lokale Herde reichlicher Lipoidablagerung in ihnen entstanden.*

Aber außer diesen lokalen Ablagerungen der Lipoide entsprechend den Herden der Entwicklung des Granulationsgewebes an den Stellen der betreffenden Sehnenverletzung läßt sich in den oben angeführten Versuchen eine bedeutende Ausbreitung des Prozesses der Lipoidablagerung in dem Sehnengewebe bestimmen. Diese Lipoide lagerten sich in großer Menge sowohl in dem die Sehne umgebenden Bindegewebe als auch in den stark verdickten bindegewebigen Schichten zwischen den Bündeln der Sehnenfasern, und sie lokalsierten sich hauptsächlich in den stark vergrößerten Histiozyten-Makrophagen, welche sich in typische Xanthomzellen umwandelten und mitunter in Reihen längs der hier verlaufenden Blutgefäße lagen.

Somit schaffen die durch Entwicklung eines lokalen entzündlichen Prozesses auf dem Boden irgendeiner Verletzung der Sehne entstehenden Veränderungen in dem Gewebe desselben günstige Bedingungen für die Ablagerung an dieser Stelle großer Lipoidmengen bei gleichzeitiger Fütterung der Kaninchen mit Cholesterin. *Die Lipoide lagern sich hier auf großer Erstreckung der Sehne ab und nicht nur im lockeren Bindegewebe, sondern auch in den Sehnenzellen selbst*, die sich dabei vergrößern, ihre Form verändern, und bei großer Überfüllung des Protoplasmas mit Lipoidtropfen insbesondere der Cholesterinverbindungen dem Aussehen nach den Xanthomzellen sehr ähnlich werden. Eine etwas geringere Größe dieser Zellen hängt vielleicht von ihrer Lage zwischen den Sehnenfasern, wo sie in regelmäßigen Reihen liegen. *Endlich tritt unter dem Einfluß der oben angeführten Ursachen eine Ablagerung der Lipoide auch in den Bündeln der Sehnenfasern selbst ein, welche stellenweise sehr stark und auf großer Erstreckung verfetten.* Anscheinlich muß man analog dem Verfettungsprozeß an der Oberfläche anderer aus Fasern bestehenden Strukturen im Organismus auch hier eine gewisse Bedeutung den Adsorptionserscheinungen feinster Teilchen der Lipoidsubstanzen an der Oberfläche dieser Fasern zuschreiben. Irgendwie wahrnehmbare Veränderungen in der interstitiellen Substanz, welche die Fasern vereinigt, konn-

ten wir im Zusammenhange mit ihrer Verfettung nicht feststellen (im Sinne z. B. der Anhäufung der sog. Mukoidsubstanz, was beispielweise bei der Atherosklerose in der Aorta vermerkt wird).

*Auf die Bedeutung der lokalen Lipoidablagerung in den Sehnen begünstigenden Faktoren* weisen besonders deutlich die Stellen hin, welche stärkerer Verfettung anheimfallen, nämlich die dem *Übergange der Muskeln in die Sehnen entsprechende Abschnitte*. An ihnen konnte man, wie oben gesagt, eine bedeutende *Ablagerung der Lipoide* nicht nur in den Sehnen beobachten, welche die Einwirkung des ergänzenden Faktors in Form der lokalen Verletzung erlitten haben, sondern auch *an der Kontrollextremität des Tieres*. Augenscheinlich kommen hier vielleicht durch beständige mechanische oder andere Einflüsse z. B. bei der Muskelkontraktion günstige lokale Bedingungen zustande, welche hier die Ablagerung großer Mengen von Lipoide bei der allgemeinen Hypercholesterinämie beeinflussen. Als auf analoge Veränderungen beim Menschen kann man auf den starken Verfettungsprozeß der Sehnenfäden der Herzklappen entsprechend ihrer Übergangsstelle in die Klappen oder in die Herzpapillarmuskeln hinweisen.

Vergleichen wir die von uns erzeugten Erscheinungen der Lipoidablagerungen in den Sehnen in Versuchen an Kaninchen mit der Verfettung der Sehnen beim Menschen, so müssen wir vor allem den folgenden Unterschied vermerken. Wie oben erwähnt, beobachtet man eine Ablagerung der Lipoide in den Sehnen der Menschen sehr oft, sie tritt hier mit dem Alter ein und verläuft parallel den anderen analogen Prozessen im Organismus (z. B. den atherosklerotischen Veränderungen der Aorta). Beim Kaninchen lassen sich aber diese Veränderungen nur schwer erzeugen. Die Ursache liegt hier augenscheinlich in der Verschiedenheit der Sehnenstruktur, vielleicht aber auch in anderen ungleichen Bedingungen beim Menschen und beim Kaninchen. Die Entwicklung der Sehnenverfettung geschieht ja beim Menschen im Laufe vieler Jahre. Es ist auch ein Unterschied in dem histologischen Verhalten des Lipoidablagerungsprozesses beim Menschen und der Ablagerung der Lipoide in den Sehnen beim Kaninchen vorhanden. Sie kommt beim Kaninchen mit großer Leichtigkeit gerade in den Zellformen so wohl im lockeren Bindegewebe, als auch in den Sehnenzellen zustande, während die Verfettung der Sehnenfasern selbst später und in geringerem Grade sich vollzieht. Hingegen tritt bei der Verfettung der Sehnen beim Menschen gerade die Ablagerung der Lipoide entlang den Bündeln der Sehnenfasern mit Deutlichkeit hervor. Andererseits erlaubt das gesamte pathologisch-histologische Bild, welches in den vorliegenden Versuchen an den Sehnen des Kaninchens erzeugt wurde — Entwicklung des Granulationsgewebes mit reichlicher Ablagerung der Lipoide in demselben, und speziell der Cholesterinverbindungen, Bildung typi-

scher Xanthomzellen und Verbreitung des Verfettungsprozesses auf eine große Erstreckung an der Sehne usw. — *einen sehr vollständigen Vergleich mit der Entwicklung der oben erwähnten xanthomatösen Granulome der Sehnen beim Menschen durchzuführen.* Wie oben gesagt, stehen diese letzteren in deutlichem Zusammenhange mit der Cholesterinstoffwechselstörung. Dieser letzte Umstand wurde in unseren Versuchen durch lange dauernde Fütterung der Kaninchen mit Cholesterin geschaffen. Die bestimmte Lokalisation dieser Ablagerungen entlang der Sehne wird augenscheinlich auch beim Menschen durch jene ergänzenden lokalen Faktoren geschaffen, die vielleicht beträchtlich zarter sind als in den vorliegenden Versuchen, aber wohl ständig und während langer Zeit wirken.

#### Literaturverzeichnis.

- <sup>1)</sup> *Anitschkow*, N., Münch. med. Wochenschr. 1913, Nr. 46. — <sup>2)</sup> *Anitschkow*, N., Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **120**, H. 3, S. 627. 1914. — <sup>3)</sup> *Arning*, Ärztl. Verein zu Hamburg 19. IV. 1910. — <sup>4)</sup> *Aschoff*, Vorträge über Pathologie. Jena 1925. S. 83. — <sup>5)</sup> *Gast* und *Zurhelle*, Berlin. klin. Wochenschr. 1918, Nr. 39. — <sup>6)</sup> *Hoessli*, Bruns' Beitr. z. klin. Chir. **90**, H. 1. 1914. — <sup>7)</sup> *Hoessli*, Ibidem **95**, 198. 1915. — <sup>8)</sup> *Kammer*, Inaug.-Diss. Freiburg i. Br. 1909. — <sup>9)</sup> *Kirch*, Klin. Wochenschr. 1924, Nr. 3—32. — <sup>10)</sup> *Kolen*, zitiert nach Manuskript. — <sup>11)</sup> *Kusnetzowsky*, Verhandl. d. I. allruss. Pathologentagung 1923, S. 346. — <sup>12)</sup> *Kusnetzowsky*, Arch. f. klin. Chir. **124**, H. 1, S. 73. 1923. — <sup>13)</sup> *Lubarsch*, Dtsch. med. Wochenschr. 1918, Nr. 18. — <sup>14)</sup> *Martius*, Frankfurt. Zeitschr. f. Pathol. **5**. 1910. — <sup>15)</sup> *Moissejeff*, A., Verhandl. d. Virchow-Tagung d. russ. Pathologen. Petersburg 1921. — <sup>16)</sup> *Petri*, Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. 1923, Nr. 1. — <sup>17)</sup> *Sato*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **211**. 1913. — <sup>18)</sup> *Schmidt*, Arch. f. Dermatol. u. Syphilis **140**, 408. 1922. — <sup>19)</sup> *Seyler*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **239**. 1922. — <sup>20)</sup> *Wassiljeff*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **247**, 640. 1924. — <sup>21)</sup> *Versé*, Verhandl. d. dtsch. pathol. Ges. 20. Tag. 1925. — <sup>22)</sup> *Versé*, Verhandl. d. dtsch. pathol. Ges. 19. Tag. 1923. — <sup>23)</sup> *Weil*, Bruns' Beitr. z. klin. Chir. **93**. 1914. — <sup>24)</sup> *Wilinsky*, zitiert nach Manuskript. — <sup>25)</sup> *Wustmann*, Dtsch. Zeitschr. f. Chir. **192**, H. 6, S. 381. 1925. — <sup>26)</sup> *Wustmann*, Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. **46**, H. 3/6, S. 731. 1925.