

(Aus dem pathologischen Institut der Universität Marburg
[Direktor: Prof. Dr. M. Versé].)

Beiträge zur Morphologie des Lipoidstoffwechsels.

IV. Mitteilung.

Über die Steatosen des arteriellen Gefäßsystems unter normalen und abnormen Fütterungsbedingungen (Cholesterinölfütterung) nebst Bemerkungen über die Befunde an anderen Organsystemen.

Von

Toru Uchiyama aus Sendai, Japan.

Mit 5 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 10. Dezember 1929.)

Dienten die vorangehenden drei Mitteilungen einer möglichst erschöpfenden Darstellung der Lipoidbefunde am Hühnerauge, um Vergleichsunterlagen zu den Feststellungen von *Versé* und *Rohrschneider* bei Säugern zu schaffen, so soll diese letzte Arbeit eine mehr richtende Übersicht über die übrigen Organveränderungen geben, ohne sich in allzu viele Einzelheiten einzulassen.

Jeder weiß, daß gerade der Stoffwechselversuch sehr viele Versuchsreihen und Vergleichstiere in Anspruch nimmt, um ein genaues Ergebnis zu erzielen. Schon der Bau der verschiedenen Organe und ihre Lebensvorgänge im gesunden Zustand sind uns beim Haushuhn lange nicht so bekannt, wie beim Kaninchen und bei anderen Versuchstieren. So mußte erst eine Reihe Hühner für diesen vorbereitenden Zweck untersucht werden. Bis jetzt ist die Zahl der Versuche noch nicht groß; trotzdem möchte ich die bisher erhaltenen Ergebnisse hier vorläufig mitteilen.

Versuchsordnung und Untersuchungsmethode.

Es wurden im ganzen 20 Hähne und Hennen untersucht. Andererseits wurden 4 von 6 gleichzeitig ausgebrüteten Hähnen zuerst in den Fütterungsversuch genommen. Jeder bekam täglich 0,3 g Cholesterin, welches von Herrn Dr. E. Müller in der chemischen Abteilung unseres Institutes aus menschlichen Gallensteinen rein hergestellt wurde, in 6 ccm warmen Leinöls gelöst und mit einer Handvoll Haferflocken gemischt. Dabei erhielt jedes Tier etwas frisches Gemüse, um dadurch sonst leicht auftretende avitaminotische Erscheinungen zu vermeiden. Die Versuchsdauer schwankte von 137—420 Tagen. Die anderen zwei von den 6 gleichzeitig ausgebrüteten Hähnen wurden unter denselben Bedingungen gehalten,

nur ohne Cholesterin-Leinölaufuhr. Nachher wurden zu einem Versuch von kürzerer Dauer noch 5 Hähne herangezogen und 12—100 Tage mit derselben Menge Cholesterinleinöl gefüttert. Die Tiere sind teils während des Versuches gestorben und teils nach Ablauf der im voraus bestimmten Versuchsdauer geköpft worden. Zur histologischen Untersuchung wurde Formolfixation, Gelatineeinbettung und Gefrierschnitt bevorzugt. Anschließend Färbungen mit Hämatoxylin-Eosin, Sudan III und Nilblausulfat, sowie Untersuchung ungefärbter Schnitte unter dem Polarisationsmikroskop. Neben den obengenannten Verfahren wurden sowohl andere gebräuchliche Fettfärbungsmethoden und auch die Paraffineinbettung mit den verschiedenen geläufigen Färbungsarten je nach dem besonderen Bedarf angewandt.

Die Beobachtung, daß die fett- und lipoidreiche Nahrung eine Atherosklerose der Arterien hervorrufen kann, hat in den letzten zwei Jahrzehnten den Forschungen über diese Gefäßerkrankung einen starken Auftrieb gegeben. Seit *Jgnatowski* (1908) haben vor allem *Starokadomski*, *Stuckey*, *Fahr*, *Chalatow* und *Anitschkow* dem Cholesterin eine wesentliche Rolle bei der Entstehung der Atherosklerose zugeschrieben, während *Klotz* mehr die mechanischen Einwirkungen und *Saltykow* die Einflüsse der Bakterientoxine hervorheben. Andererseits haben *Lubarsch* und *Steinbiß* eine ähnliche Veränderung der Aorta durch Leber- (i. e. Eiweiß-)fütterung erzielt. Auf Grund seiner Beobachtungen behauptet *Anitschkow* mit Recht, daß eine cholesterinreiche Fütterung des Kaninchens diejenige Veränderung hervorrufen kann, die der Atherosklerose der menschlichen Aorta als nahestehend bezeichnet werden muß. Diese Veränderung soll auch durch die Fütterung mit reinem Cholesterin erzeugt werden. Er hat diese Veränderung als Cholesterintypus bezeichnet, gegenüber dem Adrenaltypus, welcher letzterer hauptsächlich durch Mediaveränderungen gekennzeichnet wird. Wie bekannt, tritt die Cholesterinfettabscheidung in der Gefäßwand zuerst in Form der tropfigen Ablagerung und der gleichmäßigen Durchtränkung auf; dann wandern Makrophagen von den Vasa vasorum bzw. von der Adventitia her ein. Kommt ein Zerfall des Gewebes zustande, so bilden sich Cholesterinkristalle und Kalkniederschläge. Daran anschließend, aber auch ohne dies, erfolgt eine Wucherung des Bindegewebes in der Intima. Später kann auch eine Umwandlung des Bindegewebes in Knorpel und auch in Knochen stattfinden (*Versé*, *Chuma* u. a.). Ein Übergang von der Verfettung zu der fibrösen Wucherung wurde von *Stuckey*, *Krylow* und *Versé* beobachtet.

Die der Intima benachbarte Mediaschicht wird auch bei der Verfettung in Mitleidenschaft gezogen, und zwar besonders die Muskelzellen (*Mönckeberg*). Was nun ganz allgemein diese Mediaveränderung anbelangt, so meinte *Mönckeberg*, daß sie für die peripheren Arterien von muskulösem Typus charakteristisch sei gegenüber der Atherosklerose der Aorta, welche bekanntlich den elastischen Typus darstellt. Medianekrosen mit Kalkablagerung wurden beim Kaninchen durch Adrenalininjektionen erzielt. Der Annahme *Mönckebergs*, daß sich der Kalk in der Media beim Menschen stets an oder in den Muskelfasern

ablagert, widersprechen die Untersuchungsergebnisse von *Fahr*, *Huebschmann*, *Marchand*, *Hueck*, *Schultz* und *Ssolowjew* und auch von *M. Hesse*. *Hesse* meint, daß das infiltrierende Ca-Salz sich allmählich in der Zwischensubstanz der Media niederschlägt, und daß diese Kalkablagerung durch die Adsorptionsfähigkeit der in der Zwischensubstanz vorkommenden Chondroitin-Schwefelsäure bedingt sei, welche mit dem Alter allmählich an Menge zunimmt.

Was nun die Versuchstiere angeht, so wurde für die Cholesterinfütterung meistens das Kaninchen bevorzugt. Beim Meerschweinchen war das Ergebnis fast dasselbe (*Anitschkow*). Beim Hunde soll die ständige Ablagerung des Cholesterinesters in Organen ziemlich schwer zu erreichen sein (*Arndt*, *Anitschkow*), und ebenso schwer oder fast gar nicht bei den meisten Allesfressern und Fleischfressern.

Über den Cholesterinstoffwechsel der Vögel wissen wir sehr wenig aus dem Schrifttum. *Wolkoff* hat aus *Anitschkows* Institut einen Fall von starker Atherosklerose des Papageis mitgeteilt, der 3 Jahre lang vorwiegend mit Eigelb gefüttert worden war. Auf Grund der histologischen Untersuchung will sie diese Befunde beim Papagei mit der menschlichen Atherosklerose gleichsetzen. *Kawamura* hat in seinem Werk eigene Untersuchungen und manche Angaben aus dem japanischen Schrifttum angeführt. Danach tritt bei den Hühnern sehr oft eine grau gelbe punktförmige Verdickung an den Semilunarklappen des Herzens und an der Aorta auf. *Yamaguchi* hat auch eine spontane Sklerose der Herzkranzarterien in ungefähr 75% von allen untersuchten Fällen und ebenfalls häufig Atherosklerose der Aorta beobachtet. Er meinte aber, bei der Eigelbfütterung keine besondere Zunahme der Veränderung bemerkt zu haben. Ähnliche Erfahrungen hat *Adachi* bei der experimentellen Reiskrankheit des Huhns gesammelt.

Bau der Arterienwandungen beim Huhn.

Zuerst sei einiges über den histologischen Bau der Aorta und der großen Arterien mitgeteilt, der doch ziemlich von dem der Säugetiere abweicht. Es erscheint mir dies um so mehr angebracht, als ich über die eigentümliche Formung der Vogelgefäße in den Lehr- und Handbüchern (von *Ellenberger* und *Baum*, von *Bronn* und auch von *Kükenthal*) und in dem sonstigen Schrifttum, soweit ich es hier erreichen konnte, nichts beschrieben finde und manche Untersucher diese Eigenart offenbar nicht genügend berücksichtigt haben.

Es ist schon bekannt, daß in dem Anfangsteil des Bulbus aortae normalerweise drei Knorpelstücke vorhanden sind. Über die histologische Bildung der Vogelaorta schrieb *Gadow* in dem *Bronnschen* Handbuch „Klassen und Ordnungen des Tierreiches“ nur so viel, daß „die Tunica media ringartig angeordnete glatte Muskelfasern nebst

elastischen Fasern enthält; in den stärkeren Arterien gewinnen die elastischen Elemente die Oberhand, während die Muskelfasern zurücktreten“. Aber in Wirklichkeit zeigt die Huhnaorta eine auffallende Verschiedenheit in ihrem Bau. Die Herzaorta bis zum Anfang des absteigenden Brustteils hat beim Huhn einen rein elastischen Typus, dann geht sie in den muskulösen Typus über. Die gewebliche Bildung der elastischen Aorta ist ähnlich wie die der Säugetiere. Es sind die elastischen Lamellen sehr dicht und gut entwickelt, nur die *Lamina elastica interna* ist nicht besonders deutlich und bildet keine zusammenhängende geschlossene Haut. Die Contractilität der elastischen Aorta ist offenbar sehr groß. Die Intima ist schon normalerweise ziemlich reichlich entwickelt. Auf dem Querschnitt des in Formol gehärteten und in sich zusammengezogenen fixierten Präparates bildet die innere Fläche der Intima hohe zottenartige Falten und tiefe Einstülpungen. Die innere Schicht der Media zeigt ebenfalls wie die Intima eine förmlich strahlige Anordnung, so daß die richtige Grenze von Intima und Media sich schwer feststellen läßt, weil ja auch die *Lamina elastica interna* nicht besonders hervortritt und oft unterbrochen ist. Die Adventitia ist hier sehr schwach ausgeprägt.

Die weitere Fortsetzung der Aorta, d. h. der übrige Teil der Brust-aorta und die ganze Strecke der Bauch-aorta, zeigt auch einen eigentümlichen Bau. Hier ist die Intima sehr dünn; sie besteht aus dem Endothel und einer ganz geringen Zellunterlage. Die Media ist im ganzen auch sehr schwach, vielleicht halb so stark als die Media der elastischen Aorta. Sie besteht vorwiegend aus glatten Muskelfasern, die meistens ringförmig verlaufen. Die elastischen Fasern sind verhältnismäßig sehr gering entwickelt und zart. Sie bilden keine starken elastischen Lamellen, wie sie in der elastischen Aorta vorkommen. Die *Lamina elastica interna* ist vorhanden; allerdings ist sie auch hier nicht besonders ausgebildet. Die Adventitia ist dagegen sehr mächtig, gewöhnlich viel breiter als die Media. Sie besteht vorwiegend aus straffem kollagenen Bindegewebe, welches hauptsächlich längsgerichtete und gewissermaßen Bündel von verschiedener Dicke bildet. Eine Menge elastischer Fasern umspinnen hier die Bindegewebsfasern und -bündel. Die Zahl der elastischen Fasern in der Adventitia überwiegt offenbar die in der Media. Nach innen zu, an der Grenze zur Media, wird das Geflecht der elastischen Fasern erheblich verdichtet. Die Adventitiagefäße treten meist in der äußeren Schicht der Adventitia hervor. Noch weiter nach außen kommt lockeres Bindegewebe und auch Fettgewebe.

Die Aa. coronariae cordis haben schon den muskulären Typus, dagegen sind die Aa. brachio-cephalicae bis zu den Trunci carotici und Aa. subclaviae ungefähr wie die Herzaorta beschaffen. In den weiteren Zweigen der A. carotis communis und ebenso der A. axillaris hört diese elastische Beschaffenheit auf.

Spontane Atherosklerose der Aorta beim Huhn.

Wie schon im Schrifttum angegeben wurde, ist die Atherosklerose der Aorta bei gewöhnlichen Haushühnern gar nicht so selten, ja, sie tritt schon in dem zweiten Lebensjahre gewöhnlich mehr oder weniger deutlich hervor. Der Lieblingssitz dieser Veränderung ist die Bauch-aorta, die, wie oben erwähnt, beim Huhn einen muskulären Typus hat, insbesondere die Abgangsstellen der Arterienzweige. Am stärksten ausgeprägt ist die Atherosklerose in der Regel direkt unter der von den beiderseitigen Nebennieren umgebenen Stelle und dann weiter bis zur Verzweigung der Aa. iliacae communes, wo die Aorta zwischen beide Nieren eingelagert ist.

Nach den histologischen Befunden lassen sich bei der Atherosklerose der Bauch-aorta des Haushuhns zwei verschiedene Formen unterscheiden, wie es beim Kaninchen und auch beim Menschen beobachtet worden ist. Bei der einen handelt es sich hauptsächlich um eine Veränderung der Intima, bei der anderen um die der Media. Der erste Krankheitsvorgang beginnt mit einer Lipoidspeicherung in den sog. Intimazellen bzw. in den eingewanderten mononucleären Zellen. Dann tritt ein Gewebszerfall mit Atherombildung auf; andererseits kann ihm eine Wucherung des Bindegewebes folgen. Dabei wird die innere Schicht der Media bis zu einem gewissen Grade in Mitleidenschaft gezogen. Die zweite Form fängt schon von vorne herein mit einer Verhärtung der Media durch die Kalkablagerung in der Grundsubstanz an, und daran anschließend kommt es zu einer bindegewebigen Umwandlung der Media. Die erste Form entspricht, nach *Anitschkow* und *Mönckeberg*, offenbar dem Cholesterintypus der Gefäßerkrankung beim Kaninchen und die zweite dem Adrenalintypus. Die Intimaveränderung hat die Neigung, sich in bestimmtem Umfang zu begrenzen, und bildet meist eine scharf umschriebene Erhebung, also einen „Plaque“, während die Mediaveränderung sich mehr verbreitet, so daß die ganze Aorta und sogar die weiteren Zweige starr werden und ihre Elastizität sowohl als auch ihre Dehnbarkeit dadurch mehr oder weniger einbüßen.

Die selbständige Intimaveränderung der Bauch-aorta bei den Vergleichstieren kann unter Umständen ziemlich hochgradig werden, wie z. B. bei K. 5 und auch bei K. 14. Hier findet sich eine deutliche Fettinfiltration in den dort ansässigen Zellen; außerdem treten Lipidophagen auf. Darauf kommt es zu einem Zerfall des Gewebes in einem umschriebenen Bezirk und auch zu einer Kalkablagerung an manchen Stellen. Andererseits findet eine lebhaftige Wucherung des Bindegewebes statt, auf Kosten des eigentlichen Intimagewebes und auch der dort vorhandenen verfetteten Zellmasse. Dieser ausgebildete fibröse Herd der Intima kann wiederum verfetten. Gerade da, wo er weitestgehend ausgereift ist, d. h. wo sich zwischen den straffen Faserzügen nur noch wenige, schmalgestreckte Kerne finden, wird er häufig

wieder von feinen Lipoidtröpfchen durchsetzt, oder er färbt sich mit Sudan III gleichmäßig rot, ohne daß einzelne Tröpfchen wahrzunehmen wären.

Eine kurze Bemerkung in bezug auf die Befunde bei K. 5 möchte ich noch einschleichen. Im Anschluß an die ziemlich starke Intimaveränderung ist bei diesem Fall die darunterliegende Media deutlich in Mitleidenschaft gezogen. Am Grunde des ausgebildeten fibrösen Herdes findet sich eine locker zerfaserte Schicht, die offenbar wegen seiner geringen Nachgiebigkeit bei der Zusammenziehung des Gefäßes zustande gekommen ist. In dieser Schicht und ihrer Nachbarschaft zeigt sich eine auffallende Fetteinlagerung und ein fettiger Zerfall. Andererseits fängt in diesem Bereich eine neue lebhafte Wucherung der Bindegewebszellen an. Die letzteren wachsen hier nicht nach innen, sondern nach außen in die Media hinein, auf Kosten der eigentlichen Mediabestandteile, so daß die Media an Ort und Stelle vollständig ersetzt wird. In der alten, den neu wachsenden Bindegewebszügen benachbarten fibrösen Masse sowohl als auch in dem Muskelgewebe der Media findet eine deutliche Kalkablagerung statt.

Immerhin bleibt meines Erachtens die spontane Intimaveränderung hinsichtlich ihrer Stärke hinter derjenigen der cholesteringefütterten Hähne weit zurück, obwohl sich zwischen beiden, soweit meine Untersuchungen reichen, kein wesentlicher Unterschied in der Zusammensetzung zu ergeben scheint; nur schwankt das Maß in den einzelnen Fällen durch die verschiedene Anfälligkeit der Einzeltiere innerhalb eines ziemlich großen Spielraumes.

Die Mediaveränderung, vorwiegend die Kalkablagerung in der Media, fällt unter den von mir untersuchten Vergleichstieren bei K. 14, 15 und 25 besonders auf.

Bei K. 14 sind an den beiden seitlichen Intimaflächen der Bauchaorta, direkt unterhalb von der Nebennierengegend, zwei gleichartige sich gegenüberstehende kissenförmige Erhabenheiten wahrzunehmen; sonst läßt sich keine makroskopisch sichtbare Veränderung an der Bauchaorta feststellen. Trotzdem ist die Bauchaorta überall stark erweitert, fühlt sich sehr hart an, ihre Elastizität und Dehnbarkeit ist stark beeinträchtigt. Bei K. 25 findet man nur einen solchen Herd an der Intimafläche der Bauchaorta; dennoch ist die Aortenwand ebenfalls sehr steif, wenig elastisch und wenig dehnbar.

Ob dieser Vorgang der Mediaverkalkung durch die Cholesterinfütterung begünstigt wird, habe ich bei meinen Untersuchungen nicht feststellen können; ich habe den Eindruck, daß er nur wenig beeinflusst wird.

Was nun die spontane Veränderung der Herzaorta anbelangt, welche durch ihre elastische Beschaffenheit gekennzeichnet ist, so konnte weder eine fortgeschrittene Intimaverdickung noch eine verbreitete Kalkablagerung der Media bei allen untersuchten Tieren jemals festgestellt werden.

Merkwürdig ist der Befund bei Hennen, die an Peritonitiden oder durch Einkeilung des gereiften Eies starben, wobei sich mehrere Eier in der Bauchhöhle verfault und zerfallen fanden. Hier läßt sich annehmen, daß der zerfallene Eiinhalt in den letzten Lebenstagen teilweise

wieder aufgesaugt worden ist. Bei diesen Fällen ist meist eine deutliche Lipoidablagerung in der Intima und auch in der inneren Schicht der Media nachweisbar, besonders auffallend im elastischen Abschnitte der Aorta, wie beispielsweise bei K. 3, 6, und 16. Darauf möchte ich nachher bei Besprechung der Ergebnisse von kürzeren Fütterungsversuchen wieder zurückkommen.

Gefäßveränderungen beim Fettfütterungsversuch.

Wie schon erwähnt, verhalten sich die Herzaorta und die Bauch-
aorta des Haushuhns bei der spontanen Gefäßerkrankung sehr ver-



Abb. 1. Cholesterin-Hahn 2. Hälfte der Bauch-
aorta. Weigertsche Elastinfärbung. Die Aorta wurde mitten durch den sklerotischen Intimaherd aufgeschnitten, der die Aortenlichtung beinahe ausfüllt. Keine elastischen Fasern in dem fibrösen Herd. Verhältnismäßig wenige und schwache elastische Lamellen in der Media, stärkere in der Adventitia.
m Media, a Adventitia. Mikrophot. Zeiß, Obj. 16 mm, Okul. K. 2.

schieden; das gleiche Verhalten beobachtet man auch in bezug auf den Einfluß übermäßiger Cholesterinzufuhr. Beginnen wir mit dem *muskulösen Abschnitte*, nämlich der *Bauch-
aorta*.

Drei Fälle von länger dauernder Cholesterinfütterung, nämlich Ch. 2 (172 Tage), Ch. 3 (420 Tage) und Ch. 5 (138 Tage), zeigen in gleicher Weise eine hochgradige Intimaveränderung in dem bestimmten Abschnitte der Bauch-
aorta. Im Gegensatz dazu bleibt die Veränderung bei Ch. 4, welcher Hahn gleich alt wie die anderen und unter denselben Bedingungen 172 Tage lang im Versuch war, an Schwere weit zurück.

Bei ihm war das Herz auffallend kleiner und schmaler als bei den anderen und zeigte sozusagen die Form des Tropfenherzens.

Die genannte Veränderung der Intima ist an demjenigen Abschnitte am stärksten ausgeprägt, der bei der spontanen Atherosklerose am ehesten ergriffen zu werden pflegt. (Er erstreckt sich von der Ausgangsstelle der A. coeliaca ab nach unten bis zu den Aa. renales, ja manchmal bis zur Teilungsstelle der Aa. iliacae communes, d. h. an Stellen, wo die Aorta von den Nebennieren umgeben oder zwischen beide Nieren eingelagert ist.)

Durch die Verdickung der Intima ist die Gefäßlichtung beinahe verstopft; es bleibt nur eine schmale Spalte offen. Der äußere Umfang der Aorta ist in dem betreffenden Abschnitt merkwürdigerweise in der Regel nicht besonders vergrößert. Die bindegewebige Wucherung der Intima ist nicht in dem ganzen Umfang gleichmäßig, sondern fängt entweder an beiden Seitenwänden oder an einer an. So hebt sich die Innenfläche allmählich hügelartig bis zur Halbkugelform hervor. Die freie Fläche der Erhebung ist stets mit Endothelzellen bekleidet. Dieser Auswuchs besteht hauptsächlich aus faserigem Bindegewebe, genau so wie bei der spontanen Veränderung. Die Begrenzung nach der benachbarten Intima hin ist meist ziemlich scharf. In dieser Gegend finden sich manchmal neue Gefäßbildungen von der benachbarten Media aus. Die innerste elastische Schicht der Media, die aber bei den Haushühnern keine richtige Lamina elastica interna darstellt, ist meist noch erhalten oder teilweise zerfasert. In der neu gewucherten Bindegewebsmasse habe ich nie eine neue entwickelte elastische Faser feststellen können, während man sie bei menschlicher Atherosklerose häufig zu sehen bekommt. Der Fettgehalt dieser Herde ist stets größer als sonst bei spontaner Atherosklerose. Die Fettstoffe lagern sich mit Vorliebe in der Grenzschicht zur Media, dort meist frei in der Zwischenmasse ab, und auch in der Mitte des Herdes, wo sich nur noch wenige kleine Kerne finden, erscheinen die Fette meist in Form von feinen staubartigen Tröpfchen. An den Randteilen, wo die Kerne noch verhältnismäßig jung sind und sich manchmal neue Capillaren oder Gewebsspalten finden, lagern sich auch Lipoidtropfen ab. Sie treten meist in den Zelleibern des dort befindlichen Bindegewebes auf; die Tropfen sind gewöhnlich gröber und färben sich mit Sudan III lebhaft rot. Die fettspeichernden Zellen werden allmählich größer und bilden auch Lipoidophagen. Schließlich zerfallen sie; es entsteht ein Atheromherd. Bei Ch. 3 ist eine ausgedehnte Verkalkung sowie auch eine Verknöcherung in dem bindegewebigen Herd eingetreten. In der Tiefe eines umschriebenen Bezirkes lagern sich gröbere Kalkschollen ab, wo das Bindegewebe teils zugrunde gegangen, teils hyalin umgewandelt ist. Daneben tritt auch eine unregelmäßige Knochenbildung in der Kalkmasse auf.

Die benachbarte Intima bleibt neben der oben geschilderten Verdickung meistens ziemlich verschont. Manchmal vermehrt sich das Intimagewebe, welches sonst bei der Bauchaorta sehr spärlich ist, und ist dann auch verfettet. Hier werden die Fettstoffe meist in den Zelleibern aufgespeichert; auch große Lipoidophagen kommen vor. Schließlich gehen sie auch zugrunde und bilden so wieder einen Atheromherd. Die innere Mediaschicht, die die Unterlage des Herdes darstellt, ist nicht selten in Mitleidenschaft gezogen. Es findet hier dann ebenfalls eine Aufspeicherung der Fette in den dort befindlichen Zellen und eine verbreitete



Abb. 2. Cholesterin-Hahn 5. Bauchaorta. Sudan III-Färbung. Der sklerotische, sekundär verfettete Intimaherd nimmt ungefähr die Hälfte der ganzen Aortenlichtung ein. Teilweise Verdünnung und Ausbiegung der Media darunter. Farbiges Mikrophot. Zeiß Planar 3,5 cm.

Durchtränkung des Grundgewebes statt. Bemerkenswert ist noch, daß die Mediaschicht unter dem Herd in der Regel deutlich verschmälert ist, was wohl auf Dehnung und Schwund zurückzuführen ist. Hier färbt sich die Grundmasse häufig mit Hämatoxylin diffus bläulich, was vielleicht auf eine beginnende Verkalkung hindeutet. Manchmal sieht man in der Umgebung der adventitialen Gefäße geringe Anhäufungen von kleinen einkernigen Zellen; sonst fehlen merkbare Gefäßneubildungen oder entzündliche Zellansammlungen in den betreffenden Abschnitten der Media und Adventitia.

Die obengenannte atherosklerotische Intimaveränderung verbreitet sich weiter nach unten bis zur A. femoralis — bei Ch. 3 fällt dies besonders auf — und auch in die Aa. renales und coeliaca. Die Aa. axillares

zeigen auch starke sklerotische Umwandlungen. In diese Gefäße wurde während des Fütterungsversuches eine Kanüle eingeführt, um Blut zur Cholesterinbestimmung abzunehmen. Diese mechanische Schädigung der Arterienwand mag bei der sklerotischen Veränderung ursächlich mitgewirkt haben.

Bei den 5 Hähnen mit kürzerer Versuchsdauer ist ebenfalls eine deutliche gleichartige Aortenveränderung wahrzunehmen, wenn auch nicht so hochgradig wie bei den oben erwähnten. Beispielsweise tritt sie bei Ch. 18 (20 Tage im Versuch), Ch. 20 (100 Tage), Ch. 22 (37 Tage) gut hervor. Dagegen zeigen Ch. 19 (20 Tage) und Ch. 21 (12 Tage) keine besonderen Veränderungen. Ob man nun dieses positive Ergebnis auch noch auf die Cholesterineinverleibung zurückführen darf, ist wohl nur mit einer gewissen Einschränkung zu bejahen.

Bei der längeren Fütterung ist ohne Zweifel anzunehmen, daß die hochgradige Gefäßveränderung durch die Cholesterinzufuhr gefördert worden ist, und daß wahrscheinlich das Cholesterin teilweise unmittelbar und in erster Linie die Intimaveränderung verursacht hat, wie es beim Kaninchen oft angegeben wurde. Ferner möchte ich auch vermuten, daß bei den kürzere Zeit mit Cholesterin gefütterten Hähnen der Krankheitsvorgang, der vielleicht schon vor der Fütterung im Gang war, durch die vermehrte Zufuhr erheblich begünstigt worden ist, weil hier die eingelagerte oder in den Zellen aufgespeicherte Fettmenge viel reichlicher hervortritt.

In dem *elastischen Abschnitt der Aorta* ist, wie schon erwähnt, bei den von mir untersuchten gesunden Hühnern weder eine fortgeschrittene Bindegewebswucherung noch eine Verkalkung der Intima beobachtet worden. Bei Hennen aber, die an Bauchfellentzündung oder Eitretention erkrankt waren, zeigte sich auch hier eine deutliche Fettablagerung in der Intima und der inneren Schicht der Media (beispielsweise bei K. 2, 16). Bei der Vergleichshenne 16, die, über 1 Jahr alt, an Peritonitis starb, ist die Verfettung besonders stark.

Dieselbe Verfettung wurde nun auch bei den mit Cholesterin gefütterten Hähnen in Intima und Media beobachtet, wie beispielsweise bei Ch. 4 und 22, während bei den Vergleichshähnen diese Erscheinung fast nie gefunden wurde. Bei dieser Fettablagerung haben fast alle spindligen Intimazellen mehr oder wenig reichlich Lipoid aufgespeichert; nach der Media zu sind sie weniger angeschwollen; sie enthalten auch weniger Fett. Nach der Gefäßlichtung hin nehmen die Zellen an Umfang und auch an Fettgehalt erheblich zu. Sie zeigen schließlich eine große und runde Form, die wir als das Kennzeichen für die Lipoidophagen anzunehmen pflegen. Zwischen diesen und den spindligen Intimazellen gibt es verschiedene Übergänge. Durch diesen Befund ist es meines Erachtens bewiesen, daß die von vornherein dort ansässigen spindligen Intimazellen sich in Lipoidophagen umwandeln können, im Gegensatz zu

der Annahme mancher Forscher, daß die Lipoidophagen in der verfetteten Intima hauptsächlich von den Vasa vasorum resp. von der Adventitia aus hineingewandert sein müssen. Bei K. 16 und auch

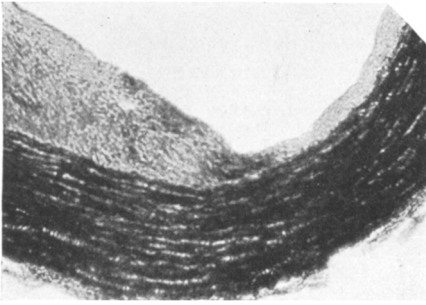


Abb. 3. Cholesterin-Hahn 3. Arcus aortae. Weigertsche Elastinfärbung. Herdbildung in der Intima durch Bindegewebswucherung. Im Gegensatz zu der Bauchaorta (vgl. Abb. 1) mächtige elastische Lamellen in der Media. Mikrophot. Zeiß Obj. 10, Okul. 8. Leitz-Aufsatzkamera 4 : 6 cm.

bei Ch. 4 ist die Fettinfiltration in der Mediaschicht besonders stark ausgeprägt, so daß sie an Menge weit die Intimaverfettung übertrifft.

Noch ein Befund darf nicht unerwähnt bleiben. Bei der Herzaorta des Huhns ist die Grenze von der Intima und der Media nicht scharf. Das kommt nicht nur durch die mangelhafte Entwicklung der Lamina elastica interna, sondern der Aufbau der inneren Mediaschicht ist insofern sehr ähnlich dem der Intima, als dort reichlich vorhandene, spindlige Zellen ebenfalls strahlig

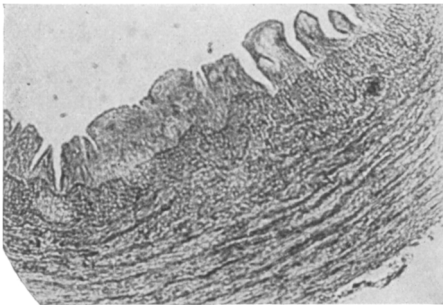


Abb. 4. Cholesterin-Hahn 5. Arcus aortae. Hämatoxylin-Eosin-Färbung. Papillenartige Faltenbildung (und starke Fettspeicherung) in der verdickten Intima. Die Intimafalten zum Teil heller aufgequollen. Mikrophot. Zeiß Obj. 10, Okul. 8. Leitz-Aufsatzkamera 4 : 6 cm.

gerichtet sind, wie wenn sie noch direkte Fortsetzungen des Intimagewebes wären, obwohl sie von dem feineren Netzwerk der zarten elastischen Fasern umspinnen und auch an manchen Stellen durch dickere elastische Lamellen unterbrochen sind. Nach außen zu nehmen in der Media diese Zellen allmählich eine ringförmige oder Längsrichtung an. Diese radiär gerichteten spindligen Zellen sind meist an der Verfettung mit beteiligt.

Bei der längeren Cholesterinfütterung tritt eine weiter fortschreitende Veränderung in der Intima auf.

Der Hahn Ch. 3, der 420 Tage lang im Versuch war, zeigte keine Intimaverfettung. Dagegen fanden

sich in manchen Zonen der Media fleckweise Fettablagerungen, aber keine Verkalkung oder bindegewebige Umwandlung.

Der Hahn Ch. 5 bot wieder ein anderes Bild. Hier erschien in der Herzaorta nicht nur eine gleichmäßig den ganzen Umfang einnehmende Verfettung der Intimazellen, sondern auch eine Wucherung des Bindegewebes in einem umschriebenen Bezirk, was bei den Vergleichshühnern nicht vorkam. Dieses gewucherte Bindegewebe ist gleich beschaffen wie das der Intima in der Bauchaorta; nur sind die

einzelnen Zellen noch jung und fettfrei. Der Rand ist von der benachbarten verfetteten Intima sehr scharf abgegrenzt. Nur manchmal sieht man gerade am Rand dieses Gebildes ein zerfallenes Herdchen von fettgespeicherten Intimazellen. Dort wird dann eine eben beginnende Wucherung der Bindegewebszellen erkennbar.

Die oben geschilderten Befunde scheinen mir sehr wahrscheinlich so deutbar zu sein, daß die Verfettung der Intima unter entsprechenden Umständen bis zu einem gewissen Grad schwinden kann, wie man dies auch bei Fettflecken der menschlichen Aortenintima annimmt, und daß

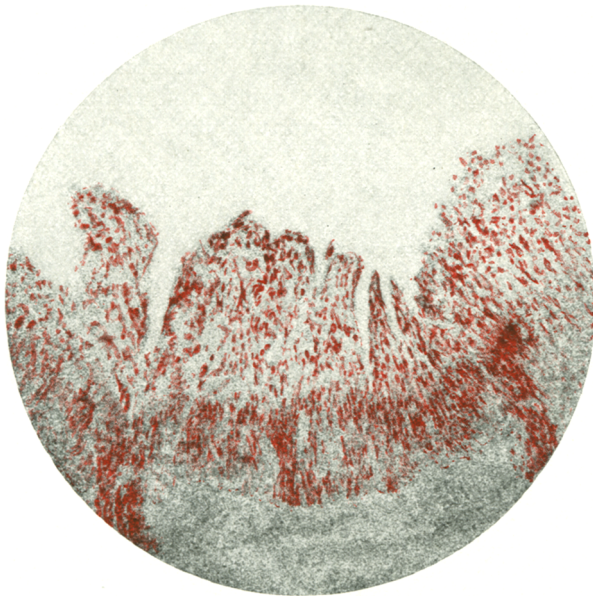


Abb. 5. Cholesterin-Hahn 5. A. brachio-cephalica dextra. Starke Verfettung der Intima und auch der inneren Schicht der Media. Fast sämtliche spindlige Zellen speichern hier Fetttropfen. In der inneren Schicht der hochgefalteten, verdickten Intima finden sich sog. Lipoidophagen, daneben verschiedene Übergänge von den ursprünglich spindligen Intimazellen. Farbiges Mikrophot. Zeiß Obj. 8 mm, Homal 1.

für die Wiederaufsaugung der eingelagerten Fetttropfen sich die Intima in einer mehr oder weniger günstigeren Lage befindet als die Media. So könnten die vereinzelt Verfettungsflecke der Media bei Hahn Ch. 3 vielleicht dort zurückgeblieben sein, während die gleichzeitig abgelagerten Fetttropfen in der Intima schon wieder vollständig ausgespült worden sind.

Bei dem Hahn Ch. 5 kann man den Ersatz der fettig zerfallenden Intimaherde durch eine Bindegewebswucherung verfolgen.

Die A. brachio-cephalica sowie der Truncus caroticus und auch die A. subclavia verhalten sich in bezug auf die Fettablagerungen ungefähr ebenso wie der elastische Abschnitt der Aorta.

Zusammenfassung.

1. Anatomisch-histologisch zerfällt die Aorta der Haushühner in zwei Abschnitte. Vom *Bulbus aortae* an bis zum Anfangsteil der *Aorta thoracica descendens* ist sie nach dem elastischen Typus gebaut, von dort abwärts aber nach dem rein muskulären. *A. brachio-cephalica* sowie *Truncus caroticus* und auch *A. subclavia* gehören zur ersteren Form, *A. coronaria* und die großen Arterienzweige im Bauchgebiete dagegen zur letzteren.

2. Die spontane Atherosklerose der Aorta bei Haushühnern tritt sehr häufig auf, und zwar gewöhnlich schon im zweiten Lebensjahre; man kann eine Intima- und eine Mediasklerose unterscheiden.

3. Bei den mit Cholesterinöl gefütterten Hähnen kommt es zu einer sehr ausgeprägten Intimaverfettung und Bindegewebswucherung der Aorta. Dagegen ist die Mediaverkalkung anscheinend von dieser Fütterung sehr wenig abhängig. Dem Wesen nach verhält sich die im Fütterungsversuch erzeugte Intimaveränderung im großen und ganzen wie die spontane Intimaveränderung bei den Vergleichshühnern.

4. In bezug auf die Gefäßveränderung, besonders auf die Reaktionsweise gegenüber der übermäßigen Cholesterinzufuhr, muß der elastische Aortenanteil und der muskuläre getrennt betrachtet werden.

5. Der elastische Abschnitt der Aorta bleibt von der Mediaverkalkung und auch von der Bindegewebswucherung ziemlich verschont. Aber die Fettablagerung in den Intimazellen tritt hier in der Regel am deutlichsten auf. Die innere Schicht der Media wird dabei mehr oder weniger in Mitleidenschaft gezogen. Wucherung des faserigen Bindegewebes in der Intima wird nur bei längster Versuchsdauer beobachtet. Auch ist anzunehmen, daß die infiltrative Verfettung der Intima bis zu einem gewissen Grade ausgleichbar ist.

6. Die Bindegewebswucherung der Intima tritt vorzüglich und am ausgedehntesten an der Bauchaorta auf, insbesondere an dem Abschnitt unterhalb der Abgangsstelle der *A. coeliaca*. Bei den Cholesterinhähnen wird die Intimawucherung so hochgradig, daß das eigentliche Aortenlumen nur noch eine sehr schmale Spalte bildet.

7. Der bindegewebige Herd ist im jüngeren Stadium in der Regel frei von Fett. Später kann er wieder sekundär verfetten. Er kann auch teilweise verkalken und weiterhin zum Teil verknöchern, wenn er alt wird. An der darunter liegenden Media findet sich meist eine Atrophie und Dehnung, wenn der Herd einen größeren Umfang erreicht hat. Stellenweise wird sie auch durch das Hineinwachsen des Bindegewebes vollständig ersetzt und kann ebenfalls verkalken.

8. Die *A. brachio-cephalica* sowie der *Truncus caroticus* und auch die *A. subclavia* verhalten sich bei dem Cholesterinfütterungsversuch ebenso wie die elastische Aorta. Im Gegensatz dazu weisen die anderen Arterien, wie beispielsweise die *A. coeliaca*, die *Art. renalis*, die *A. iliaca comm.*

und andere ähnliche Verhältnisse auf, wie die Bauchorta. An den größeren Arterien in dem Bauchgebiet treten bei alten Hühnern manchmal sehr deutliche Mediaveränderungen hervor.

Auf die Befunde an den *übrigen Organen* kann ich hier aus äußeren Gründen nur ganz kurz eingehen. Ich beschränke mich auf die Mitteilung der tatsächlichen Ergebnisse und muß mir eine vergleichende Darstellung mit der bei anderen Versuchstieren unter den gleichen Fütterungsbedingungen entstandenen Veränderungen für eine spätere Arbeit vorbehalten.

Die Leber: Es wurde schon von *Kawamura* und *Yamaguchi* angegeben, daß in den Leber- wie den Sternzellen bei gesunden Hühnern entweder Neutralfett oder andere Lipide — darunter besonders die Cholesterinester — histochemisch häufig nachweisbar sind. Bei der Cholesterinfütterung ist auch bereits festgestellt worden, daß die Sternzellen und die Epithelien der kleinen Gallengänge besonders stark verfetten. Meine Untersuchungsergebnisse stimmen damit vollständig überein. Nur die cirrhotische Veränderung der Leber, die bei längerer Fütterung häufig beobachtet worden sein soll, fehlt bei meinen Fällen, selbst bei dem Hahn 3, der 420 Tage im Versuch war. Die Epithelverfettung ist bei den meisten Cholesterinhähnen in den kleinen Gallengängen deutlich ausgeprägt, nicht aber in den großen; die Epithelien der Gallenblase sind in der Regel frei von Lipoiden.

Die Lunge: Im Schrifttum wird bereits erwähnt (vgl. *Kawamura*), daß die Drüsen der Luftröhrenschleimhaut bei den Vögeln unter Umständen fetthaltig sind, bzw. von ihnen eine gewisse Menge von Fettstoffen ausgeschieden wird. In den größeren Luftröhren habe ich diese Erscheinungen nicht bestätigen können. Aber in den kleinen tritt, manchmal auch bei den Vergleichstieren, eine breiähnliche Masse auf, die Schleim und Lipide enthält. Bei den mit Cholesterin gefütterten Hähnen nimmt diese Fettmenge manchmal erheblich zu. Bei höheren Graden siedelten sich zahlreiche Bakterien in dieser Masse an. Die Wandungen des Bronchus werden von Entzündungszellen durchsetzt, unter denen eosinophile Leukocyten überwiegen.

Der Magen: Nach der Angabe von *Akamatsu* und auch von *Yamaguchi* soll bei längerer Cholesterinfütterung eine papillomatöse Schleimhautwucherung im Drüsenmagen auftreten. In meinen Versuchen ist es dazu nicht gekommen.

Der Dünndarm: Im oberen Dünndarmrohr findet man noch unverändertes verfüttertes Cholesterin. Bemerkenswert ist nun hier das Verhalten der Darmepithelien. Gruppenweise färben sich die Darmepithelien mit Sudan III deutlich rot und ebenso mit Nilblausulfat, während die benachbarten Epithelzellen fettfrei sind. Die in die Lichtung ausgestoßenen Darmepithelzellen, die durch die rote Sudanfärbung eine

deutliche Verfettung anzeigen, werden mit Nilblau dagegen meist dunkelblau. Die Lymphspalten in den Darmzotten sind manchmal erweitert und häufig mit einer in der Nilblaulösung sich rot oder mehr violett färbenden Flüssigkeit gefüllt. Auf Grund dieser Befunde nehme ich an, daß die Darmepithelien bei der Aufsaugung der Fette nicht alle gleichzeitig in derselben Weise tätig sind, sondern gruppenweise. Der Ausfall der Nilblaufärbung zeigt weiterhin an, daß die aufgenommene Fettmenge schon in den Lymphspalten der Zotten keine freie Fettsäure mehr enthält. Merkwürdig ist noch, daß in den Darmzotten reichlich fett-speichernde Monocyten auftreten, und daß die von diesen Zellen aufgespeicherten Fettstoffe mit Nilblausulfat fast immer eine dunkelblaue Färbung zeigen.

Die Nebenniere: Bekanntlich ist der Bau der Nebenniere bei den Hühnern sehr eigentümlich. Die Mark- und Rindesubstanzen sind hier nicht scharf getrennt, wie bei den Säugetieren, sondern sie mischen sich inselartig im ganzen Bereich der Nebenniere durcheinander. Nach *Ogawa* und auch nach *Yamaguchi* soll bei der Cholesterinfütterung der Cholesteringehalt in den Rindenzellen zunehmen. Bei meinen histologischen Untersuchungen erhielt ich bei den Vergleichshühnern eine ebenso starke Fett- wie auch Cholesterinreaktion in der Rinde, als bei den Cholesterinhähnen, so daß ich keinen merkbaren Unterschied zwischen beiden feststellen konnte.

Die Niere: Bei der Cholesterinölfütterung tritt eine mehr oder weniger deutliche Fettablagerung im Zwischengewebe auf; doch ist keine Verfettung der Kanälchenepithelien oder der Glomeruli wahrzunehmen. Eine leichtgradige Sklerose der Nierengefäße wird bei alten Tieren beobachtet.

Die Milz: Die Milz ist unter den gewöhnlichen Bedingungen frei von Fett. Bei der Cholesterinölfütterung kommt manchmal eine Verfettung der Sinuszellen und eine Fettablagerung in dem Interstitium vor; allerdings ist sie wenig ausgeprägt.

Das Herz: In der Herzmuskulatur habe ich bei meiner Untersuchung keine besondere Verfettung feststellen können, die auf die Cholesterinölfütterung zu beziehen wäre.

Die Lymphknoten: Bekanntlich ist es bei Hühnern ziemlich schwer, Lymphknoten einzeln zu finden. Dagegen kommen Lymphknötchen sehr reichlich in verschiedenen Organen vor, wie beispielsweise in der Leber, der Niere, der Lunge und auch im Myokard. Im Herzen treten sie sogar zahlreich auf, im Gegensatz zu den Säugern. Diese sehr verschiedenen Organlymphknötchen zeigen bei der Cholesterinölfütterung manchmal eine geringe Verfettung des Stützgewebes.

Das Pankreas: Hier kommt manchmal eine Fettablagerung in dem Zwischengewebe vor. Eine Verfettung der Parenchymzellen oder der Inseln habe ich nicht wahrgenommen.

Der Hoden: Bei der längeren Cholesterinölfütterung (wobei die Hähne gleichzeitig lange in einem Käfig eingesperrt einzeln gehalten wurden), zeigen die Hoden einen deutlichen Schwund und eine starke Verfettung der Zwischenzellen wie auch der Kanälchenepithelien, worauf ich hier aber nicht weiter eingehen möchte.

Die Schilddrüse und die Epithelkörperchen: Das Organgewebe zeigt bei der Fütterung keine merkbare Veränderung. (Die Epithelkörperchen sind bei Hühnern bekanntlich sehr groß; sie erreichen etwa ein Drittel des Umfangs der Schilddrüse.)

Der Thymus: Auch er ist offenbar von der Fütterung weitgehend unabhängig.

Die Bürzeldrüse: In ihr ist keine Fettvermehrung bei der Cholesterinölfütterung histochemisch nachweisbar.

Schrifttum.

- Abderhalden, E.:* Lehrbuch der Physiologie. Berlin-Wien 1925. — *Anitschkow, N.:* Virchows Arch. **249**, 71 (1924). — Klin. Wschr. **4**, Nr 47, 2233 (1925). — *Arndt, H. J.:* Verh. dtsh. path. Ges. 20. Tagung 1925, S. 127; 21. Tagung 1926. — Klin. Wschr. **5**, Nr 30, 1372 (1926). — Beitr. path. Anat. **79**, 69—116 u. 523—588 (1928). — *Binet, L. u. J. Verne:* Ann. d'Anat. path. **1925**, H. 2. Ref. Zbl. Path. **36**, 333 (1925). *Chalatow, S.:* Die anisotrope Verfettung im Lichte der Pathologie des Stoffwechsels. Jena 1922. — *Chuma, M.:* Virchows Arch. **242**, 275 (1923). — *Clarkson, S. u. L. H. Newburgh:* J. of exper. Med. **43**, 595 (1926). Ref. Zbl. Path. **39**, 164 (1927). — *Fox, H.:* Amer. J. med. Sci. **139**, 821 (1920). — *Gadow, H.:* Bronns Klassen und Ordnung des Tierreiches. Bd. 6, Vögel, S. 767. 1891. — *Herxheimer, G.:* Zbl. Path. **1923**, 111. — Krankheitslehre der Gegenwart. Dresden u. Leipzig 1927. — *Hesse, M.:* Virchows Arch. **249**, 437 (1924); **261**, 225 (1926). — *Höber, R.:* Lehrbuch der Physiologie des Menschen. 4. Aufl. 1928. — *Hueck, W.:* Verh. dtsh. path. Ges. 20. Tagung 1925, S. 18. — *Jäger, B.:* Beitr. path. Anat. **80**, H. 1, 15. — *Kawamura, R.:* Morphologie und Physiologie der Cholesterinsteatose. Jena 1927. — *Kleeberg, J.:* Virchows Arch. **243**, 237 (1923). — *Kükenthal, W.:* Handbuch der Zoologie. Bd. 7, H. 2, S. 199. 1927. — *Kutschera-Aichbergen, H.:* Virchows Arch. **256**, 569 (1925). — *Löwenthal, K.:* Verh. dtsh. path. Ges. 21. Tagung 1926, S. 209. — Frankf. Z. Path. **34** (1926). — *Luciano, C.:* Virchows Arch. **269**, 739 (1928). — *Miassnikow, A. u. B. Jijinsky:* Z. exper. Med. **53**, 100 (1926). — *Mönckeberg, J. G.:* Virchows Arch. **216**, 408 (1914). — Münch. med. Wschr. **1924**, Nr 13, 365. — *Reineck, H.:* Beitr. path. Anat. **80**, H. 1, 145 (1928). — *Schönheimer, R.:* Virchows Arch. **249**, 1 (1924). *Schönheimer, R. u. D. Yuasa:* Verh. dtsh. path. Ges. 22. Tagung 1927, S. 304. — *Ssolowjew, A.:* Virchows Arch. **261**, 253 (1926). — *Versé, M.:* Zbl. Path. **34**, 614 (1924). — Verh. dtsh. path. Ges. 20. Tagung 1925, S. 67. — Dtsch. med. Wschr. **1925**, Nr 2, 49. — Beitr. path. Anat. **80**, H. 1, 235 (1928). — *Wolkoff, K.:* Virchows Arch. **252**, 208 (1924); **256**, 750 (1925).