

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität Münster i. W.
[Direktor: Prof. Dr. F. Klinge].)

Experimentelle Untersuchungen zur Pathogenese der rheumatischen Atherosklerose¹.

Lipoidablagerung im Allergie- (Hyperergie-) Schaden der Gefäßwand.

Von
Heinz Schmitt.

Mit 1 Tabelle und 12 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 7. Dezember 1935.)

I. Fragestellung.

Die Morphologie der rheumatischen Gefäßentzündungen ist im letzten Jahrzehnt durch zahlreiche Arbeiten und experimentelle Untersuchungen bekannt geworden, deren Ergebnisse von *Klinge* zusammengefaßt sind. Vor allem hat die pathologisch-anatomische Forschung nachgewiesen, daß bei Menschen, die an fieberhaftem Rheumatismus (sog. Gelenkrheumatismus) erkrankt sind, schon in den ersten Lebensjahrzehnten eine Atherosklerose besonders der Kranzgefäße des Herzens und der Hauptschlagader vorkommt und daß sich diese „Atherosklerose der Jugendlichen“ (*Beitzke*) auf dem Boden entzündlich-degenerativer Gefäßwandschäden entwickelt. Diese Wandschädigungen bestehen in: Rheumatischer Verquellung des Bindegewebes, Bildung rheumatisch-entzündlicher Zellknötchen und rheumatischer Narbe. Diese Erkenntnis war insofern für die pathologische Anatomie überraschend und neu, als bisher die Atherosklerose ganz allgemein als eine Alterserkrankung galt, und als „Abnutzungskrankheit“ aufgefaßt wurde. Dementsprechend wird trotz der eindeutigen histologischen Befunde in der menschlichen Pathologie geleugnet, daß der rheumatische Arterienschaden und die Atherosklerose überhaupt irgendwie zusammenhängen könnten (*Aschoff*). Die Ablehnung wird durchaus verständlich, wenn man von der heute geltenden Vorstellung über das Wesen und die Pathogenese der Atherosklerose ausgeht, die dem entzündlichen Geschehen keinerlei Raum bietet.

Um so mehr mußte der Versuch reizen, hier durch weitere Untersuchungen über die Beziehungen zwischen rheumatischer Arteriitis und Atherosklerose Klarheit zu suchen, um zu einer Deutung der am menschlichen Sektionsmaterial erhobenen Befunde zu gelangen. Diesen Zweck

¹ Der Notgemeinschaft der deutschen Wissenschaft, mit deren Unterstützung diese Arbeit ausgeführt wurde, sei an dieser Stelle noch besonders gedankt. Das Thema wurde als Preisarbeit der medizinischen Fakultät der Universität Münster behandelt.

verfolgt die vorliegende Untersuchung, die sich zur Aufgabe gestellt hat, am Modellversuch im Tierexperiment zu prüfen, ob es durch entsprechende Versuchsanordnung gelingt, aus einer entzündlichen Gefäßwandschädigung eine Atherosklerose hervorgehen zu lassen. Da wir heute in der Lage sind, durch den Serum-Hyperergieversuch zum mindesten ein Modell der menschlichen rheumatischen Erkrankung und andererseits durch das Cholesterinexperiment der Atherosklerose des Menschen histologisch gleiche Befunde willkürlich zu erzeugen, wurde auf diesen Grundlagen aufbauend geprüft, ob die im Serum-Allergieversuch erzielten Gefäßwandschäden einen günstigen Boden für spätere Lipoidinfiltrationen im Sinne der Atherosklerose abgeben. Dies war um so eher zu erwarten, als die im Beginn der menschlichen Atheromatose — noch vor der Lipoidinfiltration — in der Intima nachweisbare gallertige Aufquellung der bindegewebigen Grundsubstanz (Saftstauung, *Hueck*) anatomisch und auch wohl physikalisch-chemisch mit dem experimentellen Gefäßwandschaden in Parallele gesetzt werden konnte, wie er nach den Untersuchungen von *Klinge*, *Vaubel*, *Junghans*, *Knepper* und außerdem auch von *Masugi* im Serum-Hyperergieversuch erzielt worden ist.

II. Serumbehandlung der Versuchstiere.

Nach den Arbeiten der genannten Untersucher u. a. kann es als erwiesen gelten, daß man durch wiederholte Injektionen artfremden Serums an Kaninchen eine entzündliche Reaktion erzeugen kann, die die charakteristischen Merkmale der hyperergischen Entzündung (*Rössle*) trägt. Eine ganz bestimmt geartete, immunbiologische Entzündungsbereitschaft kann an bestimmten Organen, Körperabschnitten und Geweben wirksam in Erscheinung treten. Auch das Gefäßsystem wird vom allergisch-hyperergischen Schaden sehr stark in Mitleidenschaft gezogen. Wir sehen hier als Ausdruck der allergischen Entzündung im morphologischen Bild die ödematöse und fibrinoide, sich bis zur Nekrose steigernde Verquellung und Granulombildung, Befunde, die Anlaß geben, von einer hyperergischen Arteriitis zu sprechen, die der menschlichen Arteriitis beim Rheumatismus entspricht.

Im Anschluß an die Versuche von *Junghans* wurde auch für unsere Versuche Schweineserum verwandt. Die zur Erzeugung der Gefäßwandschäden angestellten Versuche wurden, wie es auch in den erwähnten Untersuchungen geschehen ist, so ausgeführt, daß die Kaninchen zum Zweck der Sensibilisierung in Zwischenräumen von 5—14 Tagen 2 bzw. 3 ccm sterilen inaktivierten Schweineserums in den Oberschenkel erhielten. Daran anschließend folgte eine einmalige, gelegentlich auch wiederholte Erfolgsinjektion von 1 bis höchstens 5 ccm des gleichen Serums in die Ohrvene. Viele Tiere gingen dabei im anaphylaktischen Shock zugrunde; sie wurden für den Versuch nicht gewertet, sondern nur zu Vergleichszwecken untersucht.

Eigene Serumversuche (Vorversuch 1).

Außerdem wurden zur Sicherung des Ergebnisses der Hauptversuche Kontrollen angestellt. Im ganzen wurden hierfür 4 Kaninchen verwandt, denen 3mal in Abständen von einer Woche jeweilig 3 ccm Schweineserum in den Oberschenkel gespritzt wurde. Nach Verlauf einer weiteren Woche erfolgte eine einmalige Injektion von wiederum 3 ccm des gleichen Serums in die Ohrvene. Diese Tiere wurden am 3. Tage nach der Erfolgseinjektion getötet. Hauptzweck dieser Kontrolltiere war es, möglichst die gleiche zeitliche Versuchsdauer, gleiche Serummengen und die zeitlichen Abstände der Einzelinjektionen zu wahren, um dadurch einen Vergleich mit den Hauptversuchen zu ermöglichen. Es galt also nicht, mit möglichst geringen Serumgaben das Auftreten der hyperergischen Entzündungserscheinungen festzustellen, die Untersuchung mußte vielmehr bei Wahrung gleicher Versuchsbedingungen wie im Hauptversuch darüber hinaus Klarheit verschaffen, ob der allergisch-hyperergische Gewebeschaden auch von sich aus die Neigung hat, ohne Hinzutreten eines zweiten schädigenden Faktors — bei selbstverständlich gleichen Einbettungs- und Färbemethoden wie im Hauptversuch — zu verfetten.

Wenn wir die Ergebnisse der von uns untersuchten Tiere zusammenziehen, so müssen wir in erster Linie die Identität im morphologischen Bild mit den Befunden von *Junghans* hervorheben, wobei die Unterschiede nur gradueller Natur sind. Das liegt einmal begründet in der Menge des von ihm eingespritzten Serums und weiterhin in der längeren Versuchsdauer. Bei Berücksichtigung dieser Punkte sollen nachstehende Untersuchungsergebnisse als wesentlich hervorgehoben werden: Verquellung der Intima mit Zellvermehrung von histio- und lymphocytärem Charakter, die auch in den Mediaschichten angetroffen wird, Aufhebung und Quellung der Struktur der elastischen Lamellen. Auch in der Adventitia sieht man starken Zellreichtum. Im Herzen finden sich perivaskuläre Zellinfiltrate und Wandverdickungen, hauptsächlich in den kleineren Ästen der Kranzarterien.

Auf Grund unserer eigenen Untersuchungen können wir also einmal die Angaben der schon oben genannten Untersucher über die hyperergische Arteriitis bestätigen, darüber hinaus ist die Erweiterung unserer Feststellungen wesentlich, daß es in den von der hyperergischen Entzündung betroffenen Wandschichten ohne weiteres nicht zu einer sekundären Lipoidinfiltration kommt.

III. Cholesterinbehandlung der Versuchstiere.

Bekanntlich gelingt es bei experimenteller Einverleibung von Cholesterin allein in Fütterungsversuchen an Kaninchen mit Sicherheit eine Atherosklerose zu erzeugen, die entsprechend ihrem morphologischen Bild mit den gleichen Befunden beim Menschen in Parallele zu setzen ist. Dieser krankhafte Prozeß kommt allerdings beim Kaninchen nur über den

Umweg einer starken Cholesterinämie im Blut zustande, wie sie in dem Grade beim Menschen nicht beobachtet wird, obschon auch für die Genese der Verfettung der Gefäßwand beim Menschen eine Störung im Cholesterinstoffwechsel verantwortlich zu machen ist, die zur Ablagerung von Cholesterinestern in die Gefäßwand führt (*Hueck*). Für den Erfolg des Cholesterinexperimentes beim Kaninchen ist es notwendig, daß in entsprechend langer Zeit den Versuchstieren eine gewisse Menge Cholesterin zugeführt wird. Für unsere Versuche, bei denen die Cholesterinfütterung nur als zweiter Faktor neben den vorher bestehenden, durch die Serum-Überempfindlichkeit gesetzten Veränderungen in Betracht kommt, war daher Voraussetzung, nur so geringe Cholesterinmengen zu verfüttern, daß dadurch *allein keine Schäden im Sinne der Atheromatose entstehen konnten*. Um daher einen Maßstab zur Wertung unserer Methode und der erzielten Ergebnisse zu haben, ist es notwendig, in einer kurzen Literaturübersicht über Art, Dauer und vor allem auch über die Mengenverhältnisse des verfütterten Cholesterins dieser Versuche zu berichten, um daraus gleichzeitig den Beginn und die Schwere der bei der experimentellen Cholesterinsklerose erzielten Veränderungen festzustellen.

Die ersten Versuche, mit reinem Cholesterin einen der menschlichen Atherosklerose ähnlichen Befund im Tierexperiment zu erzeugen, gehen auf *Anitschkow* und *Chalatow* sowie *Hueck* und *Wacker* zurück; die ersteren sahen nach 4—8wöchentlicher Fütterung den Beginn atheromatotischer Prozesse in der Intima der Aorta. Zur gleichen Zeit fanden *Wacker* und *Hueck* die Bestätigung langjähriger, theoretischer Erwägungen. Sie hatten ihren Kaninchen Cholesterin unter ihre gewöhnliche Nahrung gemischt und dosierten die Menge so, daß jedes Tier am Tag 1,25 g Cholesterin fraß. Vom 5. Monat an beobachteten sie dann Aortenveränderungen, die der menschlichen Atherosklerose der Aorta vergleichbar waren. *Anitschkow* verfütterte in einer Versuchsreihe Cholesterin in geringen Mengen mittels Gummisonde — täglich 0,4 g in 8 ccm Sonnenblumenöl gelöst — in der Absicht, festzustellen, innerhalb welcher Zeit nach Beginn der Fütterung und nach welcher Gesamtdosis reinen Cholesterins die ersten mikroskopisch wahrnehmbaren Veränderungen in der Aorta bei den Versuchstieren auftreten ohne Mitwirkung irgendwelcher anderer schädlicher Momente. Als Ergebnis fand er, daß Veränderungen am Ende des ersten Monats oder in der ersten Hälfte des zweitens Monats in Erscheinung treten, wenn die Gesamtmenge des eingeführten Cholesterins 11—18 g erreicht hat. Die Experimente einer weiteren Versuchsreihe mit Aufhängen der Kaninchen an den Hinterläufen in Kombination mit gleichzeitiger Cholesterinfütterung beschleunigten den Eintritt der atherosklerotischen Veränderungen in geringem Maße. Auch *Schönheimer* konnte später diese Veränderungen beobachten, und zwar noch in stärkerer Ausdehnung, was auf die Dauer der Versuche über 100 Tage und die dadurch erhöhte Cholesterinzufuhr zurückzuführen ist.

M. Schmidtman fand nach Milzexstirpation, an die sich intravenöse Cholesterininjektionen ganz geringer Mengen in kolloidaler Lösung anschlossen, in einem Fall nach 4 Wochen, in einem anderen Fall bei gleicher Vorbehandlung bereits nach 15tägiger Cholesterinzugabe Anzeichen beginnender Veränderungen in der Aorta. Von Interesse für uns ist ihre Bemerkung in einem Vortrag auf der Pathologentagung im Jahre 1929, daß sie bei reinen Cholesterintieren erst nach *Amonatiger* Fütterung die typischen Anfangsstadien der Intimaveränderungen an einzelnen Stellen der Aorta sah. *Wolkoff* fütterte ihre Kaninchen mit in Sonnenblumenöl

gelöstem Cholesterin mittels Katheter bis zu 176 Tagen und beobachtete Veränderungen in den Wänden der Kranzgefäße von verschiedener Ausdehnung, gemäß der Dauer der Fütterung und der verabreichten Menge.

Von weiteren Arbeiten seien noch die Versuche von *Liebig* erwähnt, der bei seinen mit Cholesterinöl mehrere monatelang gefütterten Kaninchen auch schwerste Aortenveränderungen fand. Das Ausmaß der Veränderungen entsprach ungefähr der einverleibten Cholesterinmenge.

Abschließend zu diesen Ausführungen soll noch über die Befunde *Dormanns* aus der jüngsten Zeit berichtet werden. Nach $4\frac{1}{2}$ monatlicher Fütterung mit Pferdefett-Cholesterin hafer beobachtete er deutliche „atherosklerotische“ Veränderungen der Herzklappen und herdförmige Bildungen im Aszendenzteil der Aorta, die bei einem weiteren Versuchstier nach 8monatlicher Fütterung mit Olivenöl-Cholesterin-Hafer noch weit ausgedehnter waren.

Faßt man die hier angeführten Versuche zur experimentellen Erzeugung einer Atherosklerose bei Kaninchen durch Fütterung mit reinem Cholesterin oder cholesterinreicher Nahrung zusammen, um daraus den Beginn der atherosklerotischen Veränderungen zu sehen, zugleich auch welche Gesamtmenge Cholesterin für die Erzeugung solcher Veränderungen notwendig ist, so ergibt sich daraus ein nur wenig einheitliches Bild. Einigkeit in der Auffassung herrscht insofern, daß man nach *mehrmonatlicher* Fütterung Veränderungen bekommt, deren Ausdehnung und Schwere im großen und ganzen der einverleibten Cholesterinmenge entsprechen. Bei reinen Cholesteringaben findet *Anitschkow* am Ende des ersten und in der ersten Hälfte des zweiten Monats als *einziger* die ersten Anzeichen einer Veränderung bei einer Gesamtgabe Cholesterin von 11—18 g im ganzen. Bei allen anderen liegt der Beginn des Prozesses erst wesentlich später, abgesehen natürlich von den Fällen, bei denen durch Hilfsbedingungen, wie durch Milzexstirpation oder durch Einführung mechanischer Momente Begleitumstände gesetzt sind, die den Ausgang des Experimentes beeinflussen.

Die Berücksichtigung dieser Umstände legte uns von vornherein insoweit Beschränkung auf, als die von diesen Forschern benutzte Cholesterinmenge wie auch die Dauer des Versuches in keinem Fall erreicht werden durfte, um dem Einwand zu begegnen, daß auf Grund solcher Umstände bereits allein das Krankheitsbild der experimentellen Atherosklerose entstehen konnte. Setzt man bei kritischer Würdigung der angeführten Literatur den günstigsten Fall des Eintritts atherosklerotischer Veränderungen an das Ende des ersten Monats bei einer Gesamtmenge Cholesterin von 11 g, so mußten für unsere Versuche sowohl die Versuchsdauer als auch die Gesamtdosis Cholesterin noch wesentlich herabgemindert werden. Für die Hauptversuche wurde daher eine Höchstdauer des Cholesterinexperimentes von 2 Wochen bei einer Gesamtdosis Cholesterin von höchstens 4,4 g nicht überschritten. Wenn somit nicht einmal die Hälfte der Versuchszeit noch auch die Hälfte des verfütterten Cholesterins für unsere Versuche verwandt ist, wie das derart günstig nur von *Anitschkow* angegeben ist, so ist diese an sich geringe Menge Cholesterin und

die auch nur kurz bemessene Versuchsdauer gewöhnlich noch unterboten worden. Zur Sicherung unseres Ergebnisses wurden außerdem auch hier Kontrollversuche angestellt, über die anschließend zusammenfassend berichtet wird.

Eigene Cholesterinversuche (Vorversuch 2).

Als Kontrolltiere wurden 11 Kaninchen verwandt, die mittels Schlundsonde mit in Sonnenblumenöl gelöstem Cholesterin — wie im Hauptversuch — gefüttert wurden. In Anlehnung an frühere Untersuchungen war die Einzeldosis auf 0,4 g Cholesterin, in 10 cem Sonnenblumenöl gelöst, bemessen. Die Dauer dieser Versuche betrug im Höchstfall einen Monat. Dabei erhielt die erste Gruppe von zwei Tieren im ganzen 4mal, die zweite 8mal, die dritte 9mal, die vierte 12mal und die fünfte 16mal die Einzeldosis Cholesterin von 0,4 g. Nach Beendigung des Versuchs wurden die Kaninchen an dem der letzten Fütterung folgenden Tag getötet.

Im Mittelpunkt der Untersuchungen standen auch hier Aorta und Herzgefäße. Makroskopisch waren an der Aorta, selbst bei Lupenbetrachtung, keinerlei Veränderungen festzustellen. Die histologische Untersuchung zeigt bei Elasticafärbung die vollkommen parallele Anordnung der elastischen Fasern ohne Aufsplitterung. Man sieht keine Wandverdickungen der Intima, keine eingelagerten Zellelemente bei Hämatoxylin-Eosinfärbung, wie überhaupt die normale Wandstruktur nicht gestört erscheint. Diese Befunde stimmen also vollkommen überein mit den experimentell gewonnenen Erkenntnissen, über die schon in den früheren Abschnitten berichtet ist. Bei Sudanfärbung konnte man selbst bei genauester Untersuchung keine Fetteinlagerungen feststellen, abgesehen von einem Kaninchen, das nach 16tägiger Cholesterinfütterung in dem Protoplasmateil vereinzelter Endothelzellen kleinste Fettpartikelchen erkennen ließ. Diese kleinen Fettparzellen sind jedoch nicht von einer Quellung der Innenfläche begleitet, auch finden sich keine großkernigen Zellen dort mit phagocytärem Charakter. Ob hier schon die Toleranzgrenze für Cholesterinschädigungen erreicht ist, kann man auf Grund eines solchen Einzelbefundes mit Sicherheit nicht behaupten, zumal beim Schnitt immer einmal perivaskuläres Fett in die Innenfläche gepreßt werden kann. Außerdem weist aber auch das andere Kaninchen mit der gleichen Cholesterinmenge aus dieser Gruppe keinerlei Wandschädigung bzw. atheromatöse Erscheinungen auf. Die an den Herzen, insbesondere auch an den Kranzarterien erhobenen Befunde zeigen keine Abweichung von der Norm. Es ist ja bekannt, daß die Cholesterinämie zu einer Fettinfiltration führen kann, die wir bei unseren Kontrolltieren jedoch nicht beobachten konnten, weil die Cholesterinmenge und wohl auch die Zeit des Experimentes zu gering dazu waren. Aorta sowohl wie Kranzgefäße und deren Äste zeigten in allen Teilen normale Wandschichten ohne Zellvermehrung und vor allem ohne jede Fetteinlagerungen.

Aus den Kontrollversuchen geht jedenfalls mit Sicherheit hervor, daß mit derart geringen Cholesterinmengen bei entsprechend kurzer Versuchsdauer eine experimentelle Atherosklerose nicht zu erzeugen ist. Es fehlen die Kernpunkte, die erst den atherosklerotischen Prozeß ausmachen: die lipoiden Degeneration und Hyperplasie der Intima.

IV. Hauptversuch: Eigene Untersuchungen am Gefäßsystem bei vereinigttem Allergie- (Hyperergie-) Cholesterinexperiment.

Nachdem durch diese Versuche das Serum-Hyperergie- und das Cholesterinexperiment in den Grundzügen zeit- und mengenmäßig festgelegt sind, ergibt sich die Arbeitshypothese, durch die Vereinigung beider Versuche die Bedingungen zu schaffen, die der Pathogenese der rheumatischen Atherosklerose entsprechen, d. h. genauer, es ist zu prüfen, ob die im Hyperergieexperiment zu erzielende, der rheumatischen des Menschen entsprechende Quellung und entzündliche Auflockerung des Bindegewebes den Boden für Einlagerung von Lipoiden abgeben.

Dementsprechend werden folgende Versuchsreihen angesetzt:

1. Gleichzeitige Serumbehandlung und Cholesterinfütterung (7 Tiere).
2. Vorhergehende Serumbehandlung und nachfolgende Cholesterinfütterung (25 Tiere).

Die Versuche selbst wurden ausschließlich an Kaninchen ausgeführt. Die Tiere wurden unter gleichen Stallbedingungen und entsprechend der Jahreszeit üblicher Fütterung gehalten. Ein besonderes Auswahlprinzip nach Rassen bestand nicht, nur gesunde Tiere aus hiesigen Züchtungen wurden zum Versuch ausgewählt. Das Alter der Tiere betrug ungefähr 4—6 Monate. Ältere Kaninchen wurden absichtlich nicht zum Versuch benutzt, um die in dem Auftreten von Spontansklerosen gerade bei älteren Tieren beobachtete Fehlerquelle möglichst herabzumindern. Wenn auch die Spontansklerose bei Kaninchen als äußerst seltene Erkrankung anzusprechen ist (Steinbiß), so haben wir dennoch zur Kontrolle die Aorta sämtlicher Tiere genau untersucht, die vor dem Beginn der eigentlichen Cholesterinfütterung im anaphylaktischen Shock zugrunde gingen, ohne allerdings einen einzigen Fall von Spontansklerose zu entdecken. Wir wollen den Wert unserer Beobachtungen nicht überschätzen, glauben jedoch für die Wertung unserer Befunde in Anspruch nehmen zu dürfen, daß das Versuchsergebnis durch eine vielleicht einmal vorkommende Spontansklerose nicht wesentlich beeinträchtigt wird.

Nach Beendigung des Versuchs wurden die Tiere durch Nackenschlag getötet. Die körperwarm entnommenen Herzen und Aorten wurden in 4%igem Formalin fixiert. Die Herzen werden in Querscheiben zerlegt und nach Einfrieren mit dem Mikrotom geschnitten. Die Herzklappen wurden mit der Aorta sorgfältig herauspräpariert und nach besonderer Vorbehandlung in Gelatine eingebettet. Nach Aufrollung der Aorta konnte man so im Übersichtsbild an jedem einzelnen Präparat die ganze Aorta untersuchen. Um dem häufig erhobenen Vorwand zu begegnen, daß bei dieser Methode der Aufrollung perivaskuläres Fett im Schnittverfahren in die angrenzende Intimalage hineingepreßt würde, sind wir dazu übergegangen, schon makroskopisch sichtbare, veränderte Stellen aus dem Gefäß herauszuschneiden und in isolierten Gelatineblöcken zu untersuchen. Die einzelnen Blöcke wurden dann größtenteils serienmäßig aufgeschnitten. Gefärbt wurden die Schnitte mit Sudanrot und zu Vergleichszwecken mit Elastica und Hämatoxylin-Eosin.

Aus Gründen der Übersichtlichkeit und aus der Erkenntnis der Gleichartigkeit der geweblichen Veränderungen wurden für unsere Untersuchungen nur die Befunde an den Kranzgefäßen und an der Aorta herangezogen in Analogie zu den früheren Ergebnissen der Forschung und zu den am menschlichen Sektionsmaterial erhobenen Befunden, die somit einen zwanglosen Vergleich gestatten.

1. Versuche mit gleichzeitiger Sensibilisierung und Cholesterinfütterung.

Die in dieser Gruppe verwandten sieben Tiere erhielten 5mal je 2 ccm Schweineserum in einem zeitlichen Abstand von durchschnittlich 5 Tagen in den Oberschenkel gespritzt. 8 Tage nach der letzten Injektion erfolgten dann gewöhnlich zwei, in einem Fall auch drei intravenöse Erfolgsinjektionen von je 1 ccm, bisweilen auch 3 ccm des gleichen Serums in die Ohrvene. Die Cholesterinfütterung setzte 2 Tage nach der letzten subcutanen Vorbehandlung ein und endete am Tage nach der zweiten intravenösen Erfolgsinjektion. Die verfütterte Cholesterinmenge schwankt zwischen 3,5 und 4,8 g, zwei Fälle mit längerer Fütterungszeit und entsprechend größerer Cholesterinmenge (4,6 und 12,4 g) wurden aus dem

Ohr- marke Nr.	Subcutane Injektion	Datum	Intravenöse Injektionen	Datum
	ccm		ccm	
283	2. 3	8. u. 22. 1. 35	3	6. 2. 35
285	2. 3	8. u. 22. 1. 35	3 u. 5	6. u. 14. 2. 35
288	2. 3	22. 1. u. 6. 2. 35	2 u. 2	12. u. 19. 2. 35
292	2. 3	8. u. 22. 1. 35	3	4. 2. 35
421	2. 3	22. 2. u. 9. 3. 35	2. 3	27. 3. u. 9. 4. 35
423	2. 3	22. 2. u. 9. 3. 35	3 u. 2	27. 3. u. 9. 4. 35
424	2. 3	22. 2. u. 9. 3. 35	2. 3	27. 3. u. 9. 4. 35
425	2. 3	22. 2. u. 9. 3. 35	3 u. 5	27. 3. u. 9. 4. 35
453	3. 3	6., 13., 20. 4. 35	3	26. 4. 35
455	3. 3	6., 13., 20. 4. 35	3	26. 4. 35
458	3. 3	18., 26. 4. u. 4. 5. 35	3	14. 5. 35
460	3. 3	18., 26. 4. u. 4. 5. 35	3 u. 5	14. u. 21. 5. 35
461	3. 3	18., 26. 4. u. 4. 5. 35	3 u. 5	14. u. 21. 5. 35
462	3. 3	28. 5., 3. u. 10. 6. 35	3	17. 6. 35
463	3. 3	28. 5., 3. u. 10. 6. 35	2	17. 6. 35
464	3. 3	28. 5., 3. u. 10. 6. 35	2 $\frac{1}{2}$	17. 6. 35
465	3. 3	1., 7., 15. 6. 35	3	22. 6. 35
466	3. 3	1., 7., 15. 6. 35	3	22. 6. 35
467	4. 3	6., 13., 20., 28. 6. 35	2. 3	9. u. 16. 7. 35
469	4. 3	6., 13., 20., 28. 6. 35	2. 3	9. u. 16. 7. 35
470	4. 3	6., 13., 20., 28. 6. 35	2. 3	9. u. 16. 7. 35
471	4. 3	6., 13., 20., 28. 6. 35	2. 3	9. u. 16. 7. 35
472	3. 3	27. 6., 4., 11. 7. 35	3	18. 7. 35
474	3. 3	27. 6., 4., 11. 7. 35	3	18. 7. 35
378	4. 3	27. 6., 4., 11. 7. 35	3	23. 7. 35

schon früher erhobenen Bedenken für das Ergebnis nicht gewertet. Drei Kaninchen starben am zweiten bzw. am dritten Tage nach beendeter Fütterung, die übrigen wurden durch Nackenschlag getötet.

Das Ergebnis dieser Versuchsreihe ist immerhin so bemerkenswert, daß zusammenfassend darüber berichtet werden soll.

Die makroskopische Besichtigung der herausgenommenen Hauptschlagadern zeigt in allen Fällen Veränderungen, die ihren Ausgang im aufsteigenden Teil der Aorta haben, von da aus weitergehen über den Bogen und sich gewöhnlich im Brustteil verlieren, Bilder also, wie sie aus der experimentellen Atheroskleroseforschung genugsam bekannt sind. Erwähnenswert ist, daß bei fünf der Versuchstiere auch die Bauch-aorta mitbefallen ist. Die Veränderungen selbst sind vielgestaltig; man sieht streifige Verziehungen, hirsekorngroße Einlagerungen, die sich über das Niveau der Intima erheben und beetförmig angeordnete Herde. Die Farbe dieser veränderten Stellen ist übereinstimmend weißlich gelb.

Im mikroskopischen Bild fällt sofort die streifige Verquellung und Verfettung der Intima auf, begleitet von einer teils geringgradigen, teils auch sehr starken Zellvermehrung von histio- und lymphocytärem

Cholesterin- fütterung g	Dauer von bis	Tod	Befund		
			Herz	Brust- Aorta	Bauch-
4 . 0,4	6. bis 9. 2. 35	gest. 10. 2. 35		+	
8 . 0,4	6. bis 14. 2. 35	get. 15. 2. 35	+	+	
7 . 0,4	12. bis 20. 2. 35	get. 22. 2. 35	+++	+++	+++
4 . 0,4	4. bis 7. 2. 35	gest. 8. 2. 35		+	
11 . 0,4	29., 30. 3. bis 12. 4. 35	get. 15. 4. 35	+		
11 . 0,4	29., 30. 3. bis 12. 4. 35	get. 12. 4. 35	++	+++	
10 . 0,4	29., 30. 3. bis 11. 4. 35	gest. 12. 4. 35	+		
11 . 0,4	29., 30. 3. bis 12. 4. 35	get. 13. 4. 35		+	
4 . 0,4	27. bis 30. 4. 35	get. 1. 5. 35	+	+	
4 . 0,4	27. bis 30. 4. 35	get. 1. 5. 35	++	++	++
3 . 0,4	15. bis 17. 5. 35	get. 18. 5. 35	++	++	
10 . 0,4	15. bis 25. 5. 35	get. 27. 5. 35	+		
9 . 0,4	15. bis 25. 5. 35	get. 27. 5. 35	++		
3 . 0,4	18. bis 20. 6. 35	gest. 22. 6. 35	+		
9 . 0,4	18. bis 28. 6. 35	get. 29. 6. 35	++	+++	+++
9 . 0,4	18. bis 28. 6. 35	get. 29. 6. 35	++		
5 . 0,4	24. bis 28. 6. 35	get. 29. 6. 35	+	++	
5 . 0,4	24. bis 28. 6. 35	get. 29. 6. 35	+	++	+++
8 . 0,4	10. bis 18. 7. 35	get. 19. 7. 35	+	++	
6 . 0,4	10. bis 16. 7. 35	get. 17. 7. 35		++	
8 . 0,4	10. bis 18. 7. 35	get. 19. 7. 35	+		
8 . 0,4	10. bis 18. 7. 35	get. 19. 7. 35	++		
9 . 0,4	19. bis 28. 7. 35	get. 30. 7. 35	++	+++	+++
10 . 0,4	19. bis 30. 7. 35	get. 31. 7. 35	++		
8 . 0,4	24. bis 31. 7. 35	get. 1. 8. 35		++	

Charakter. Die Verfettung erstreckt sich manchmal bis in die angrenzenden Schichten der Media. Die Adventitia ist von Fett frei, dafür sieht man hier umschriebene Infiltrate von Lymphocyten und Histiocyten. Die Schichten selbst sind hochgradig verworfen, die elastische Faserstruktur verworren und häufig unterbrochen. Die mikroskopisch festgestellten Veränderungen sind an die Stellen gebannt, die auch schon makroskopisch als deformiert festgestellt waren.

Sind schon diese Befunde sehr eindeutig, so erfolgt die Bewertung doch nur vorsichtig. Ausgehend von der Überlegung, daß zuerst das rheumatische Zustandsbild vollkommen entwickelt sein müßte, bevor der zweite schädigende Faktor in der Cholesterinfütterung einsetzte, mußte eine Zweiteilung der Versuchsanordnung nach diesen Gesichtspunkten vorgenommen werden, zumal auch die teilweise langdauernde Cholesterinfütterung das Ergebnis beeinträchtigt haben könnte.

2. Sensibilisierung der Versuchstiere und nachfolgende Cholesterinfütterung.

Die Anordnung dieser Versuche ist in der nachfolgenden Tabelle mit allen notwendigen Angaben über Zeit- und Mengenverhältnisse, sowie über den Sitz und die Ausdehnung des Prozesses genau festgelegt. Über die pathologisch-anatomischen Veränderungen folgt jeweils ein kurzes Protokoll.

Befunde. Nr. 283. *Makroskopisch:* Streifige, gelblich-weiße Erhebungen der Intima in der Aorta ascendens. Hirsekorngroße Auflagerungen daselbst mit feiner Eindellung in der Mitte. *Mikroskopisch:* Intimaquellung der Aorta mit Zellvermehrung und feintropfiger Verfettung. Perivaskuläre Zellinfiltrate im Herzen mit geringgradiger Verquellung und Verfettung der Intima.

Nr. 285. *Makroskopisch:* Streifige Einziehungen und fettige Einlagerungen in der Intima der Aorta ascendens und im Bogen. *Mikroskopisch:* Starke Verquellung der Intima mit Verwerfung der Wandschichten der Aorta. Im diffus verfetteten Herzmuskel finden sich mehrere perivaskuläre, großzellige Granulome mit zentraler Verfettung.

Nr. 288. *Makroskopisch:* Beetartige Intimapolster der Aorta thoracica, zum Teil geschwürig aufgebrochen, und weiter unterhalb in der Nähe der Abgangsstellen der großen Bauchgefäße (s. auch Abb. 1 im Text). *Mikroskopisch:* Verquellung der Intima bei gleichzeitiger Fettablagerung mit Zellvermehrung in palisadenartiger Ausrichtung. Große Fettherde durch die ganze Breite der Media mit Verwerfung der Schichten, fibrinoide Verquellung besonders in der Umgebung der Fettherde. Zellanhäufungen von histio- und lymphocytärem Charakter zwischen den gequollenen Lamellen der Media (Abb. 2, 3, 4, 5 und 6). Herz: Palisadenartige Ausziehung der Endothelkerne in einer Coronararterie an umschriebener Stelle mit Cholesterinablagerung in den darunter liegenden verquollenen Gefäßwandschichten. Ansatz zu Granulombildung (Abb. 7).

Nr. 292. *Makroskopisch:* Hirsekorngroße, erhabene Auflagerung der Intima mit feiner Eindellung in der Mitte im aufsteigenden Teil der Aorta. *Mikroskopisch:* Beginnende, geringgradige Verfettung der Intima mit leichter Zellvermehrung.

Nr. 421. *Makroskopisch:* Keine sichtbaren Veränderungen. *Mikroskopisch:* Perivaskuläre Zellinfiltrate im Herzmuskel mit Anzeichen von beginnender Verfettung.

Nr. 423. *Makroskopisch*: Kalkplattenbildung in aneurysmatischer Erweiterung der Aorta thoracica. *Mikroskopisch*: Fein- und großtropfige Verfettung der gequollenen und zellreichen Intima. Stellenweise starke Verfettung in der fibrinoid verquollenen Media. Vollkommene Aufhebung der parallelfaserigen Anordnung der Intima- und Medialamellen beiastica-Färbung. Beginnende Intimaverkalkung der inneren Lagen und vollkommen streifige Kalkablagerungen in der Media. Herz: Im stark diffus verfetteten Herzmuskel zahlreiche perivaskuläre Zellinfiltrate mit Fettspeicherung und fibrinoider Verquellung an umschriebenen Stellen. Starkes Wandgranulom eines Kranzgefäßes.

Nr. 424. *Makroskopisch*: Keine sichtbaren Veränderungen. *Mikroskopisch*: Geringgradige perivaskuläre Zellinfiltrate mit Fetteinlagerung im Herzmuskel. An den Kranzarterien fleckweise Quellung der Intima mit Verwerfung der Schichten und Fetteinlagerung.

Nr. 425. *Makroskopisch*: Keine sichtbaren Veränderungen. *Mikroskopisch*: Spärliche Zellinfiltrate, Quellung der Wandschichten mit Verdickung der Intima.

Nr. 453. *Makroskopisch*: Feine, spindelförmige, weißlich-gelbe Erhebungen der Intima mit Eindellung in der Aorta ascendens. *Mikroskopisch*: An zahlreichen Stellen Einlagerung von ausgedehnten Kalk- und Fettmassen in der Muskulatur des Herzens. Geringgradige perivaskuläre Zellinfiltrate.

Nr. 455. *Makroskopisch*: Punktförmige, stecknadelkopfgroße Knötchen in den Aortenklappen. Mehrere hirsekorngroße, weißlich-gelbe Erhebungen der Intima in der Aorta ascendens und im Bogen. Streifige Auflagerungen von gelblich-weißer Farbe kurz vor der Teilungsstelle der Aorta. *Mikroskopisch*: An der Grenze zwischen Intima und Media bis in die Media hineinreichend Quellung der Fasern, Verwerfung der Schichten und fein- bis großtropfige Verfettung. An diesen Stellen Vermehrung und Schwellung der Kerne. Herz: Zahlreiche perivaskuläre Infiltrate, Gefäße verquollen, geringgradige Fetteinlagerung. An einigen Stellen kleine Verkalkungsherde.

Nr. 458. *Makroskopisch*: Zum Teil beetartige, mit Verkalkung einhergehende Atheromatose der Intima der Aorta (Abb. 8). *Mikroskopisch*: Ausgedehnte Polsterbildung der Intima, in der Media starke Verkalkung, zum Teil auch Verfettung in den vollständig verworfenen Lamellen. Herz: Starke Aufquellung der Intima einer Kranzarterie mit Zellvermehrung und geringgradiger, subendothelialer Fetteinlagerung. Zahlreiche perivaskuläre Zellinfiltrate.

Nr. 460. *Makroskopisch*: Keine sichtbaren Veränderungen. *Mikroskopisch*: Feintropfige Verfettung im Herzmuskel, perivaskuläre Granulome. Intimaufquellung kleiner Arterien mit Zellvermehrung.

Nr. 461. *Makroskopisch*: Keine sichtbaren Veränderungen. *Mikroskopisch*: Stark diffuse, fein- und großtropfige Verfettung des Herzmuskels. Zahlreiche



Abb. 1. Tier Nr. 288. Beetartige Intimapolster der Aorta ascendens und der Aorta thoracica, zum Teil ulcerös aufgebrochen. 2,8 g Cholesterin in 7 Tagen.

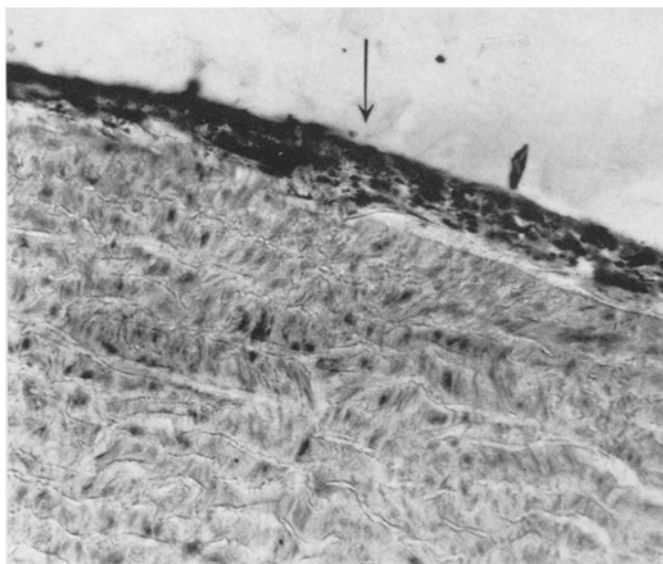


Abb. 2. Tier Nr. 288. Starke Intimaverfettung der Bauchaorta bei gleichzeitiger, mit geringer Fettablagerung einhergehender Verquellung der Media. (Die im Bild schwarz aussehenden Stellen zeigen die Fettablagerungen. Pfeil zeigt Intimaoberfläche.)

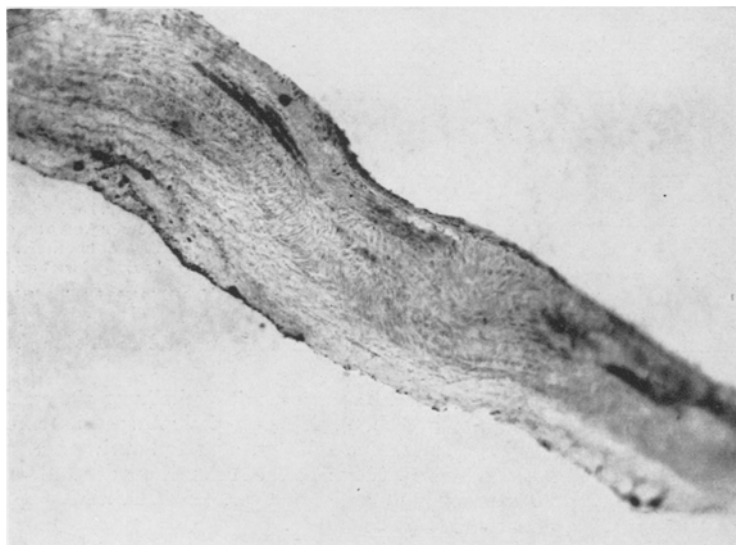


Abb. 3. Tier Nr. 288. Cholesterinablagerungen in der gequollenen Intima und in der Media der Aorta thoracica bei gleichzeitiger Verwerfung der Struktur der Media.

perivaskuläre Zellinfiltrate. Intimaquellung bis zu fast vollständigem Verschluß des Lumens einer Kranzarterie.

Nr. 462. Der gleiche Befund wie bei Nr. 460.

Nr. 463. *Makroskopisch*: Punktförmige, blasige Erhebung in der Intima von gelblich-weißer Farbe in der Aorta ascendens. Lange, spindelförmige Auftreibung

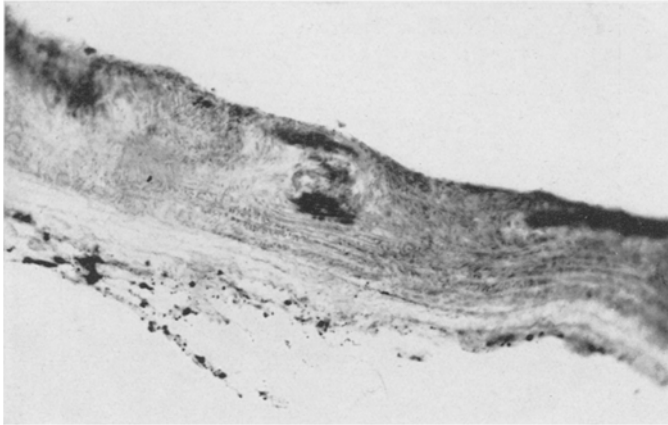


Abb. 4. Tier Nr. 288. Intimapolster mit Cholesterineinlagerungen auch in der Media der Brustaorta. Palisadenartige Aufreibung der Bindegewebszellen.

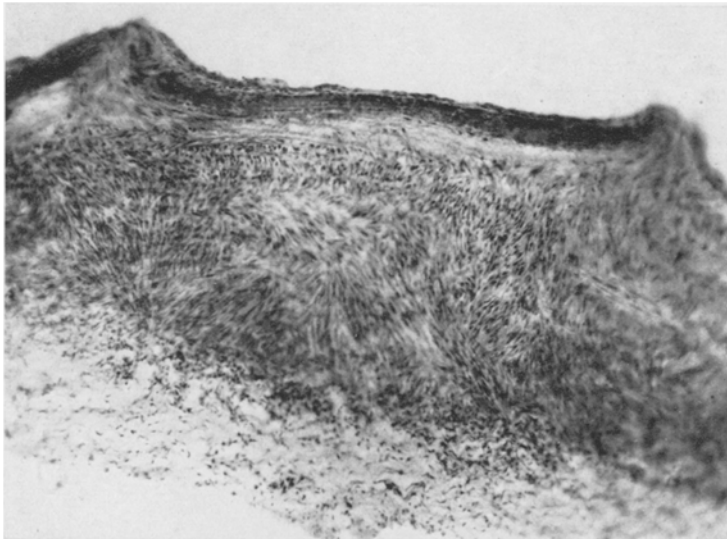


Abb. 5. Tier Nr. 288. Cholesterinablagerungen in den fibrinoid-verquollenen subintimalen Schichten der Aorta thoracica bei gleichzeitiger Verwerfung der stark vermehrten Mediazellen.

der Intima der Aorta kurz vor der Teilungsstelle von gleicher Färbung. *Mikroskopisch*: Hochgradige Polsterbildung in der Intima mit Beteiligung der Media der Aorta. In der Intima und Media sehr starke Zellvermehrung und Schwellung der

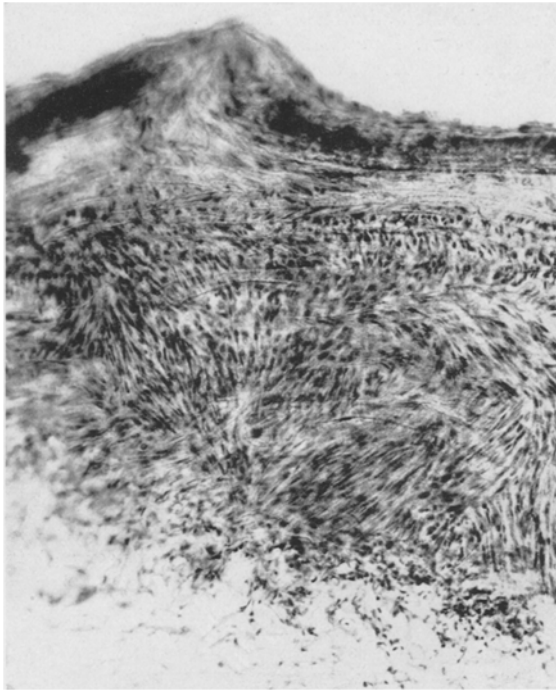


Abb. 6. Tier Nr. 288. Ausschnitt aus dem Bild 5 bei stärkerer Vergrößerung.

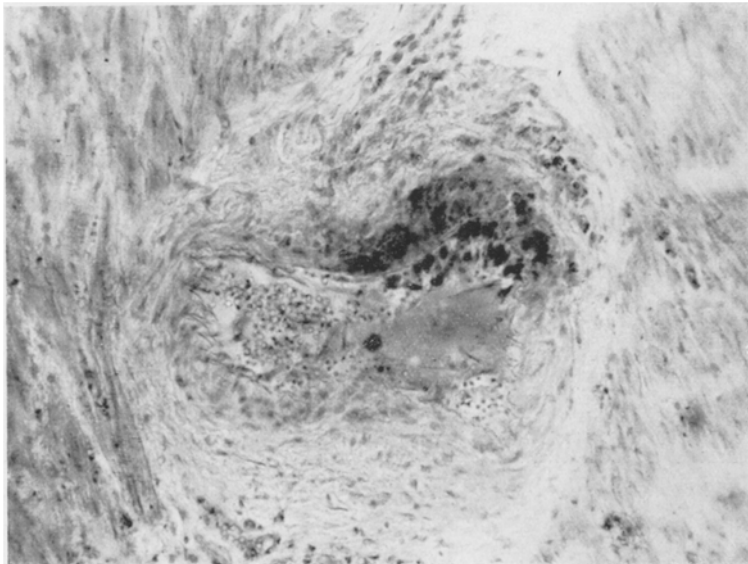


Abb. 7. Tier Nr. 288. Palisadenartige Ausziehung der Endothelkerne in einer Kranzarterie an umschriebener Stelle mit Cholesterinablagerung in den darunterliegenden Gefäßwandschichten. Ansatz zu Granulombildung.

Kerne. Die lamelläre Struktur ist völlig aufgelöst, in der Intima und den angrenzenden Schichten der Media, zum Teil in fibrinoid verquollenen Herden, feintropfige Verfettung (Abb. 9). Herz: Starke Granulombildung und hochgradige Quellung der Intima einer Kranzarterie mit fast völligem Verschuß des Lumens.

Nr. 464. *Makroskopisch*: Keine sichtbaren Veränderungen. *Mikroskopisch*: Hochgradige Schwellung der Intima einer Kranzarterie mit völligem Verschuß des Lumens und geringer Fetteinlagerung (Abb. 10).

Nr. 465. *Makroskopisch*: Zwei feine, weißlich-gelbe Erhebungen der Intima in der Aorta ascendens kurz über den Klappen. *Mikroskopisch*: Starke Quellung und Zellvermehrung der Intima mit Fetteinlagerung, Verwerfung der Schichten bis in die inneren Medialagen. Herz: Zahlreiche, perivaskuläre Granulome von Histo- und Lymphocyten. Vereinzelt finden sich Zellen mit großem Kern und feintropfiger Fettspeicherung.

Nr. 466. *Makroskopisch*: Ausgedehnte, blasige Erhebungen von gelblich-weißer Farbe in der Intima der Aorta thoracica und vor allem in der Aorta abdominalis kurz vor der Teilungsstelle. *Mikroskopisch*: Sehr starke Fettablagerung in der



Abb. 8. Tier Nr. 458. Beetartige, mit Verkalkung einhergehende Atheromatose der Aorta ascendens. 1,2 g Cholesterin in 3 Tagen.

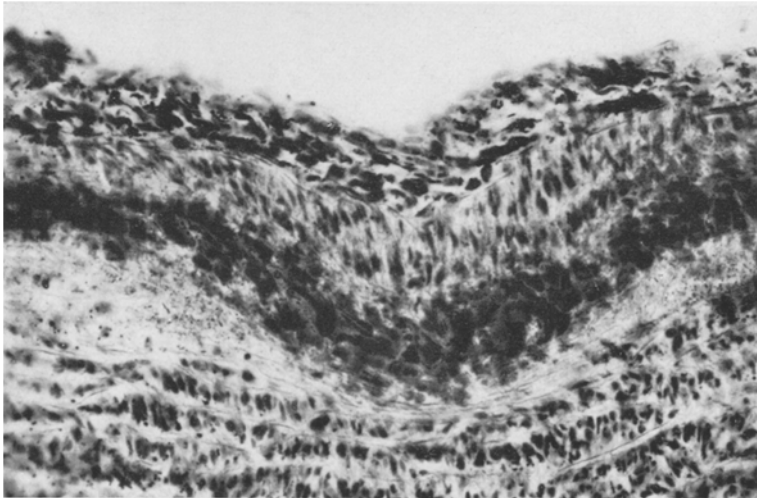


Abb. 9. Tier Nr. 463. Hochgradige Polsterbildung in der Intima der Aorta abdominalis mit Beteiligung der Media. Starke Zellvermehrung und Schwellung der Kerne mit Fettablagerung an diesen Stellen und in den fibrinoid-verquollenen Bezirken der Media. 3,6 g. Cholesterin in 9 Tagen.

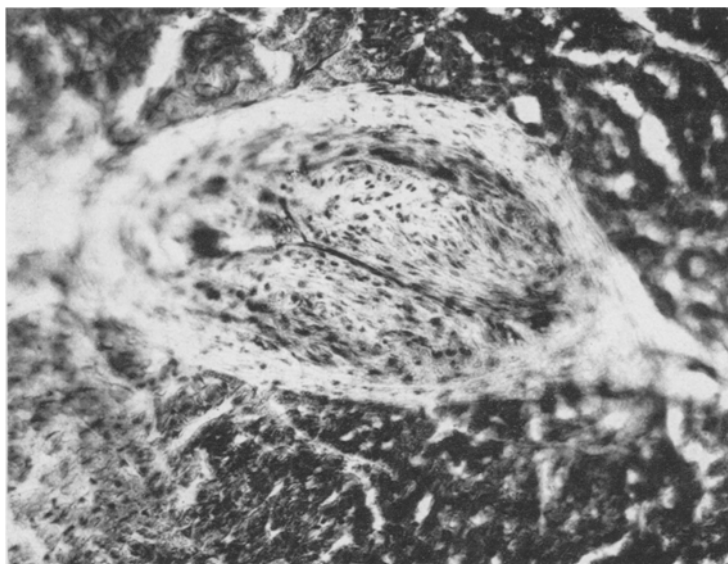


Abb. 10. Tier Nr. 464. Hochgradige Intimaquellung einer Kranzarterie mit Verschluß des Lumens und geringer Fettablagerung. 3,6 g Cholesterin in 9 Tagen.

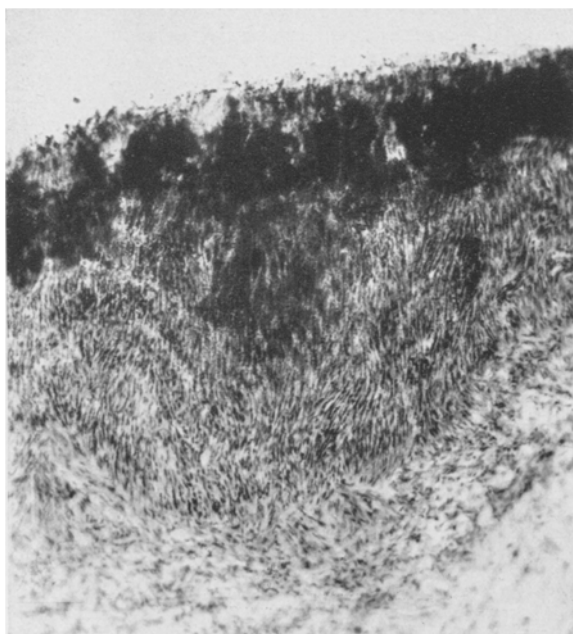


Abb. 11. Tier Nr. 466. Starke Fettablagerung in der fibrinoid verquollenen Intima und bis tief in die Media der Bauchaorta. Palisadenartige Ausrichtung der sehr stark vermehrten Bindegewebszellen und völlige Verwerfung der Wandstruktur. 2 g Cholesterin in 5 Tagen.

teilweise fibrinoid gequollenen Intima der Aorta. Reichliche Zellvermehrung und Auftreten großkerniger Zellen. Fetteinlagerungen bis in die tiefsten Mediaschichten bei vollständiger Verwerfung der Wandschichten und palisadenartiger Ausrichtung der sehr stark vermehrten Bindegewebszellen (Abb. 11). Im Herzen finden sich perivaskuläre Zellinfiltrate mit Wandquellung der Intima und geringgradiger Fettablagerung.

Nr. 467. *Makroskopisch*: Intimabeete im Anfangsteil der Aorta von gelblich-weißer Farbe, herunterreichend bis in die Herzklappen. Nach oben hin setzen sich diese Beete bis in den Bereich des Bogens fort. *Mikroskopisch*: Intimapolster der Aorta mit Zellvermehrung und Verwerfung der Wandstruktur. Feintropfige Fetteinlagerungen in den befallenen Bezirken, teilweise bis in die Media hineinreichend. Herz: Geringgradige perivaskuläre Zellinfiltrate, ausgedehnte feintropfige Verfettung der Herzmuskelfasern.

Nr. 469. *Makroskopisch*: Punktförmige Auflagerungen in den Aortenklappen. Zarte, weißlich-gelbe Erhebungen der Intima von rundlicher Form mit Eindellung in der Mitte in der Aorta ascendens und im Bogen. *Mikroskopisch*: Polsterartige Verdickung der Intima mit Zellvermehrung und Verwerfung der Wandschichten. Teilweise feintropfige Verfettung, an anderen Stellen beginnende Verkalkung.

Nr. 470. *Makroskopisch*: Keine sichtbaren Veränderungen. *Mikroskopisch*: Mehr oder weniger stark verdickte Gefäße mit Zellvermehrung im Herzen. Perivaskuläre Zellinfiltrate mit verstreuten Lymphocyten.

Nr. 471. *Makroskopisch*: Keine sichtbaren Veränderungen. *Mikroskopisch*: Starke Wandquellung mit Intimaprolieration und vollständigem Verschuß des Gefäßlumens des Astes einer Kranzarterie. In der verdickten Adventitia sehr starke Granulombildung mit verstreuten Lymphocyten. Im übrigen zahlreiche perivaskuläre Zellinfiltrate.

Nr. 472. *Makroskopisch*: Die Aorta ist in ihrer ganzen Länge stark verändert. Diese Veränderungen befallen in gleicher Weise die Aorta ascendens, Arcus, Aorta thoracica und abdominalis. Beetartige Intimapolster, zum Teil geschwüurig aufgebrochen sieht man im Bogen, weiter Kalkplattenbildung in aneurysmatischer Erweiterung sowohl in der Brust- als auch in der Bauchaorta. Daneben findet man stippchenförmige Einlagerungen mit kleinen Eindellungen und blasige Erhebungen (Abb. 12, Teilansicht der Aorta). *Mikroskopisch*: Die Intima der Aorta ist bandartig stark verquollen. Diese Quellung erreicht an umschriebenen Stellen die Dicke der Media. Man sieht unregelmäßige, reichliche Zellansammlungen von histio- und lymphocytärem Charakter verbunden mit massiger Fettinfiltration. In der ganzen Media findet man an den befallenen Stellen starke fibrinoide Verquellungen, in die Fettmassen eingelagert sind. Die Grenzen der Intima und Adventitia zeigen beginnende Verkalkung. An diesen Stellen ist die Gewebsstruktur vollständig aufgelöst. In der deutlich verdickten Adventitia sieht man an verschiedenen Stellen bandartige Verquellungsbezirke mit granulomartiger Zellvermehrung, die hauptsächlich histio- und lymphocytären Charakter haben. Starke Granulombildung im diffus verfetteten Herzmuskel. Die Gefäße sind dort deutlich verdickt mit fast vollständiger Aufhebung der Wandstruktur. Starke Zellvermehrung mit



Abb. 12. Tier Nr. 472. Beetartige Intimapolster durch die ganze Länge der Aorta mit Kalkplattenbildung und teilweise ulcerösem Aufbruch. 3,6 g Cholesterin in 9 Tagen.

verstreuten Lymphocyten und Fetteinlagerungen. In der verdickten Adventitia spindelförmig-aufsitzende Granulombildungen von großkernigen Zellen.

Nr. 474. *Makroskopisch*: Keine sichtbaren Veränderungen. *Mikroskopisch*: Im diffus verfetteten Herzmuskel zahlreiche Granulombildungen und perivascularäre Zellinfiltrate. Die Gefäße sind vielfach verquollen und zeigen geringe Fetteinlagerungen.

Nr. 378. *Makroskopisch*: Gelblich-weiße, herdförmige Erhabenheiten zum Teil diffus-streifig verzogen im Anfangsteil der Aorta. *Mikroskopisch*: Die Intima zeigt lokalisierte, ödematös-verquollene Verdickungen mit deutlichen Granulombildungen. Die elastischen Fasern sind im äußeren Drittel der Media aufgesplittert, teilweise schon nekrotisch. Auch hier umschriebene großkernige Zellanhäufungen und Fettablagerungen in hyalinen Verquellungsbezirken. Die Adventitia ist hier und da mäßig verdickt, man sieht Quellungsherde verschiedener Form und Größe.

V. Besprechung der Befunde.

Auf der Grundlage zweier umschriebener Krankheitsbilder ist unser Tierexperiment aufgebaut: der hyperergischen Arteriitis und der Atherosklerose bzw. der Atheromatose. Bei der Zusammenfassung der Befunde drängt sich ein Vergleich unserer Ergebnisse mit den Feststellungen der früheren Untersucher auf. Dieser Vergleich betrifft zunächst einmal sowohl die Höhe der Serumgaben als auch die einverleibte Cholesterinmenge. Es ist der Vorwurf erhoben, daß die stark erhöhten Mengen des Antigens wie des Cholesterins der tierexperimentellen Forschung den Boden entzögen, da hier Wege beschritten würden, die außerhalb einer großen, physiologisch gezogenen Grenze verlaufen und so das Gefäßsystem unter unvergleichbare abnorme Bedingungen stellen. Um eine solche Fehlerquelle zu vermeiden, sind die Serum- und die Cholesterinmengen wesentlich herabgemindert, damit unsere Methode dem physiologischen und dem patho-physiologischen Geschehen eher gerecht wird. So ist die Einzeldosis von 5 ccm Serum nie überschritten worden, während in den früheren Untersuchungen 20 ccm, ja sogar 30 ccm auf einmal gespritzt wurden. Deutlich aber wird der Unterschied erst, wenn wir die einverleibten Cholesterinmengen der früheren Forscher mit den selbstverwandten in Parallele bringen. Nach mehrmonatlicher Cholesterinfütterung haben alle Forscher atherosklerotische Prozesse beobachtet. *Anitschkow*, einer der genauesten Untersucher auf diesem Gebiet, setzt den Anfang des Prozesses bei reinen Cholesteringaben an das Ende des ersten oder der ersten Hälfte des zweiten Monats bei einer Gesamtfütterungsmenge von 11—18 g Cholesterin, wenn keine Hilfsbedingungen das Experiment beeinflussen. Diese Cholesterinmenge ist in unseren Versuchen nie erreicht, auch nicht in der ersten Serie, in der Cholesterinfütterung und Sensibilisierung verknüpft waren. *Erstaunlich ist allerdings, daß bereits nach sehr geringen Cholesteringaben, zum Teil schon nach dreimaliger Fütterung von insgesamt 1,2 g Cholesterin (s. Tabelle), schwere Lipoidinfiltrationen vorhanden waren.* Dieser Fall erinnert an die häufig

bei Sektionen anzutreffende Atheromatose der Aorta bei solchen Menschen, die an akuten Infektionskrankheiten zu Tode gekommen sind. Zweifelhaft bleibt natürlich, ob sich aus diesen Herden eine progrediente Atherosklerose entwickeln muß. Die durchschnittliche Fütterungsmenge an Cholesterin liegt für unsere Untersuchungen zwischen 3 und 4 g. Alle diese Unterschiede sind doch überzeugend, auch wenn man berücksichtigt, daß der Ausfall der Reaktion vom jeweiligen Zustand des Versuchstieres, Alter, Rasse und vor allem der Konstitution abhängt. Nach unserer Ansicht besagt das nichts mehr und nichts weniger, als daß das hyperergisch geschädigte Gefäßsystem einen günstigen Boden für eine sekundäre Lipoidinfiltration abgibt.

Außerordentlich bemerkenswert sind unsere Befunde bezüglich der Lokalisation des ganzen Prozesses. Auch in unseren Untersuchungen ist die Bestätigung für bestimmte Prädilektionsstellen in der Aorta ascendens, im Bogen und in der Aorta thoracica gegeben. Darüber hinaus wurde aber vor allem auch die Aorta abdominalis schon makroskopisch verändert gefunden (10 Kaninchen). Diese Feststellung bedeutet eine wesentliche Erweiterung, da nach den Beobachtungen sämtlicher früheren Untersucher die Bauchaorta nur sehr selten befallen ist. Im makroskopischen Aussehen haben auch unsere Befunde eine weitgehende Ähnlichkeit mit den Veränderungen, wie sie schon früher beschrieben sind. Die Farbe der Herde ist übereinstimmend gelblich-weiß. Diese Herde treten zuerst einzeln auf, gehen dann ineinander über und bedecken oft beetartig ganze Wandstellen der Aorta. Je nach ihrem Entwicklungsgrad sieht man großblasige Erhabenheiten, die sich weich anfühlen, oder härtere, stecknadelkopfgroße Einzelherde mit Eindellungen in der Mitte. Auffallend ist auch die streifige Verziehung, während die großen Mißbildungen mit Kalkplattenbildung, aneurysmatischer Erweiterung und geschwürigem Aufbruch seltener beobachtet werden.

Die histologische Untersuchung zeigt, daß sämtliche Wandschichten vom hyperergisch-atheromatösen Schaden ergriffen sein können. In der Adventitia überwiegt mehr der rheumatische Schaden mit ödematöser Quellung und granulomartiger Zellvermehrung von histio- und lymphocytärem Charakter zwischen den geschwollenen Bindegewebsbündeln. Tiefgreifender ist der Mediaschaden in seinen oft ganz verschiedenartigen Veränderungen. Die lamelläre Struktur ist oft vollständig verworfen, größere und kleinere Quellungsherde durchsetzen die ganze Wandmitte. Zwischen den verquollenen Faserbündeln liegen vergrößerte Bindegewebszellen von basophilem Charakter mit eingestreuten Lymphocyten. Auffallend ist die oft reihenförmige, palisadenartige Anordnung der geschwollenen Bindegewebszellen, welche die charakteristische Gewebsstruktur völlig aufheben. Daneben findet man ödematös-myxomatös verquollene Bezirke, in denen jegliche normale Zeichnung fehlt.

Ab und zu sieht man vereinzelte Kerne in diesen Herden. Wie schon hervorgehoben, bietet sich ein ganz verschieden geartetes Bild, in dem wir alle Übergänge finden und es erscheint berechtigt, von einer allergisch hyperergischen Mesoarteritis zu sprechen. In all diesen rheumatisch geschädigten Wandstellen der Media finden sich reichliche lipoidhaltige Substanzen, so vor allem zwischen den erweiterten Spalträumen. Die Fettmassen sind gewöhnlich um die perlschnurartig aneinandergereihten großen Zellkerne und in den gequollenen Spalträumen gelagert, man findet sie aber vor allem auch in flächenhafter Ausdehnung in den ödematös-myxomatös verquollenen Bezirken. Manchmal geht die bandartige Verfettung auch schon in Verkalkung über. Sitz stärkster Veränderungen ist weiterhin die Intima der Aorta. Die Innenschicht zeigt flächenhafte Polsterbildung in ödematös-schleimiger Verquellung, die manchmal die Dicke der Media erreichen, mit starker granulomartiger Zellvermehrung von geschwollenen Histiocyten und Lymphocyten. Diese Intimapolster sind gewöhnlich dort lokalisiert, wo auch der Mediaschaden angetroffen wird. Ein nur gelegentlich erhobener Befund ist die alleinige Intimaquellung, wobei dann aber immer starke Zellvermehrung zu sehen ist. Die normale, parallelfaserige Anordnung der Lamellen ist auch hier vollständig unterbunden, in den Polstern sieht man sie fein aufgesplittert. Die fibrinoide Verquellung findet sich vor allem an der inneren Grenzlamelle und von hier aus auf die Media übergreifend. Die Intima selbst ist von dem atheromatösen Prozeß sehr stark betroffen. Von ganz feintropfiger Lipoidinfiltration angefangen treffen wir alle Übergänge bis zur großtropfigen Verfettung an. Oft erscheint der Endothelbelag leicht abgehoben und feinkörnig verfettet. Große Fettmassen lagern besonders in den ödematös verquollenen Bezirken. Von hier aus dringen sie dann fast „strömungsartig“ in die geschädigten Wandabschnitte bis in die tiefsten Medialagen vor.

Was für die einzelnen Schichten der Aorta gesagt ist, trifft in gleichem Maße auch für die großen Gefäße des Herzens und deren Abzweigungen zu. Auch hier sieht man die verquollenen Gefäßwandschichten mit vermehrten Zellelementen, die oft weitgehend das Gefäßlumen einengen. Zellanhäufungen, die palisadenartig ausgezogen sind, werden von fettigen Einlagerungen begleitet. Ein sehr häufig erhobener Befund ist der Zellreichtum um die Gefäße, besonders im Bereich der kleineren Arterien. Diese Zellansammlungen, die aus großkernigen Histiocyten und eingestreuten Lymphocyten bestehen, erscheinen zusammengedrängt und liegen gewöhnlich spindelförmig um die Gefäße. Es soll noch bemerkt werden, daß der Herzmuskel bei fast allen Tieren herdförmig fein- und großtropfig verfettet, vereinzelt auch ganz nekrotisch ist. An diesen Stellen sieht man verstreute, große Zellhaufen.

Zusammenfassung.

Was auf Grund der in den früheren Abschnitten dargelegten theoretischen Erwägungen erwartet werden konnte, erfuhr durch unsere Untersuchungen eine volle Bestätigung, wenn nicht darüber hinausgehend noch eine Erweiterung.

Nach mehrmaliger parenteraler Zufuhr von Schweineserum gelingt es im Tierexperiment, über den Allergie-Hyperergiemechanismus Veränderungen im Sinne der rheumatischen Arteriitis an der Aorta und den Coronararterien der Versuchstiere zu erzeugen. Füttert man diese Tiere dann mit Cholesterin, so kommt es in den geschädigten Gefäßwandstellen zu einer sekundären Lipoidinfiltration. Zu dieser Lipoidablagerung kommt es schon bei so geringen Cholesterinmengen, mit denen allein eine derartig hochgradige Verfettung nicht erreicht ist. Mit Recht darf daraus der Schluß gezogen werden, daß die im Hyperergieversuch erzielten Gefäßwandschäden die Grundlage für atheromatotische Prozesse geben.

VI. Das Ergebnis der Modellversuche und die Anwendung auf die menschliche Pathologie.

Nach den Ergebnissen der Forschung ist heute der Beweis erbracht, daß es eine auf dem Boden des Rheumatismus entstandene Atherosklerose gibt. Wenn wir in der Schlußbetrachtung das Ergebnis unseres Modellversuchs im Tierexperiment mit der menschlichen Pathologie in Parallele zu setzen versuchen, so soll zunächst die Lokalisation der Schäden und der makroskopische Charakter der „rheumatischen Atherosklerose“ in der Aorta berücksichtigt werden.

Nach den Beobachtungen auf dem Sektionstisch an einem großen Leichenmaterial kann die „rheumatische Aortensklerose“ an jeder Stelle des Gefäßes vorkommen. Sie ist zu finden in der Aorta ascendens, im Bogen, an den Abgängen der Intercostalararterien, wie überhaupt an allen Abzweigungen der Aorta. Bevorzugt befällt sie jedoch die Bauch-aorta, ein wertvoller Hinweis, der sie schon makroskopisch von der luischen Erkrankung der Aorta unterscheiden läßt. Makroskopisch kennzeichnend sind die Beet- und Polsterformen in der Intima mit mehr oder weniger Atherombildung, sowie die streifigen Verziehungen; auch Aneurysmenbildungen sind beobachtet worden. In diesen Rahmen fügen sich die Ergebnisse unserer tierexperimentellen Befunde. Auch hier ist bei 10 Versuchstieren die Aorta abdominalis zum Teil sehr stark mitbefallen. Allerdings muß einschränkend bemerkt werden, daß die Schäden, wenn auch oft geringer Natur, gleichzeitig noch an anderen Stellen, so vor allem im Aortenbogen und in der Brust-aorta lokalisiert sind, also an jenen Prädispositionsstellen, an denen im Tierexperiment der atherosklerotische Schaden immer zuerst gefunden wird. Bezüglich

des makroskopischen Aussehens kann die Übereinstimmung der Befunde im Tierexperiment mit denen am menschlichen Material erhobenen im wesentlichen festgestellt werden. Beet- und Polsterbildungen in der Intima, wie atheromatöse Erhabenheiten geben auch unseren Versuchen das charakteristische Gepräge. Der gelegentliche Befund von Aneurysmenbildung findet auch in der menschlichen Pathologie eine Entsprechung. Das histo-pathologische Geschehen der rheumatischen Aortensklerose beim Menschen ergreift alle Wandschichten. In der Adventitia stehen die bindegewebige Verdichtung und Verdickung der Gefäßwände mit Anhäufung von Lymphzellen im Vordergrund. Der Mediaschaden ist gekennzeichnet durch ödematös-myxomatöse Verquellung ohne Zellvermehrung in diesen Bezirken mit Aufhebung der Wandstruktur. Diese Stellen geben die Grundlage ab für die Verfettung bzw. Verkalkung. Weiterhin sieht man die Quellung der elastischen Fasern mit Lymphzellendurchsetzung und Zerstörung des elastischen Gewebes. Die Intima ist ödematös verquollen mit oder ohne fibrinoide Infiltration und zeigt starken Zellreichtum. Hier findet man reichliche Fettablagerungen, auch Sklerosen mit elastischer Hyperplasie. Im allgemeinen ist die rheumatische Aortensklerose gekennzeichnet durch die Bindegewebsverquellung und die Anreicherung mit Lymphocyten. Auch die Bindegewebszellen können stark vermehrt sein, ohne daß es jedoch zu typischen Granulombildungen in der Gefäßwand kommt. Basophilie der Zellen und Auftreten großkerniger Riesenzellen können als Begleiterscheinungen des ganzen Prozesses in allen Gefäßlagen beobachtet werden, ihr Fehlen beweist jedoch nicht, daß der Grundcharakter des Krankheitsbildes nicht rheumatischer Natur ist. Auf dem Boden dieser Entzündungserscheinungen findet man entsprechend dem makroskopischen Bild diffus schwere Sklerosen und Atheromatosen in der Intima und Media in Abhängigkeit von der fortgeschrittenen Entwicklung des Krankheitsprozesses. Dabei kann die Aortensklerose bzw. Atheromatose sich auf die Intima beschränken mit selbständiger Entwicklung auf dem rheumatischen Schaden der Intima, es kann aber auch primär die Media befallen sein mit bandartiger Sklerose im Verein mit schleimigen Verquellungen durch die ganze Gefäßlänge, wobei es dann zur Ausbildung von sklerotischen Intimaplatten über den geschädigten Mediastellen kommt. Was so für die Aorta festgestellt ist, gilt auch für die Befunde an den Gefäßen des Herzens. Es würde eine Wiederholung bedeuten, diese Schäden noch einer Sonderbetrachtung zu unterziehen. Die Befunde in ihrer Gesamtheit beweisen, daß sich die rheumatische Aortensklerose oft schon aus dem „makroskopischen Bild und dem Sitz, unter Berücksichtigung der übrigen Sektionsbefunde (Stigmata rheumatica) und der Vorgeschichte, auf dem Sektionstisch erkennen läßt“.

Dieser ganze histologische Symptomkomplex findet eine Parallele in den Ergebnissen unserer Untersuchungen, wie es ein Vergleich mit den

in dem vorigen Abschnitt dargelegten Befunden zeigt. Auch beim Menschen kann der entzündliche Charakter der rheumatischen Gefäß-entzündung die Grundlage für spätere atherosklerotische Prozesse abgeben. Die histologische Einheit und Gesamtheit der oben beschriebenen, verschiedenen strukturellen Bilder in der Gefäßwand zeigt, daß die über den Allergie-Hyperergiemechanismus erzielten geweblichen Veränderungen auffallend mit den von *Schulz* und *Klinge*, *Abrikossoff* und auch von *Lieber* — wenigstens prinzipiell — am menschlichen Material erhobenen Befunden übereinstimmen, ja, daß sie als wesensgleich anzusprechen sind. Es bleibt noch übrig, die Frage zu beantworten, wie die Entstehung der rheumatischen Atherosklerose beim Menschen und im Modellversuch zu erklären ist. Für den menschlichen Krankheitsprozeß ist diese Frage dahin entschieden, daß einmal durch den Umweg über die Media (entsprechend der Mesoarteritis luetica) die schädliche Reaktion ausgelöst wird, daß in anderen Fällen die direkte Intimaschädigung im Vordergrund steht. Gerade diese primäre Intimaschädigung mit der Annahme einer direkten Giftwirkung gibt die Möglichkeit, sie mit der heute herrschenden Ansicht über das Atheroskleroseproblem mit der „physikalisch-chemischen Zustandsänderung des Kolloides von Grundsubstanz und Bindegewebe als der Grundlage der atherosklerotischen Vorgänge“ (*Hueck*) überhaupt in Einklang zu bringen. Mit der gallertigen Entartung des Bindegewebes geht die Lipoidinfiltration einher. Wir haben schon oben ausgeführt, daß gerade die Herde der „schleimigen“ Verquellung zu einer nachfolgenden Lipoeinlagerung neigen.

Die vorliegenden Versuche lassen vielmehr als bisher durch die Vereinigung des Cholesterinversuches mit der Hyperergieschädigung die experimentelle Atheromatose des Tieres mit der menschlichen in Beziehung setzen. Der reine Cholesterin-Fütterungsversuch stößt auf gewisse Schwierigkeiten des Vergleichs mit der menschlichen Pathologie, denn die im Tierexperiment infolge der Lebersperre auftretende Cholesterinämie im Blut ist bei der menschlichen Atherosklerose *nicht* gegeben. Es muß also beim Menschen noch etwas Besonderes hinzukommen, das zu der Lipoidablagerung in den Gefäßwänden bei normalem Lipoidgehalt des Blutes führt, ein Faktor, der bis heute mit „Abnutzung“ bei der ja vorwiegend im Alter auftretenden Krankheit abgetan wurde. Unsere Versuche und die Beobachtungen der menschlichen Rheuma-Pathologie weisen aber darauf hin, daß eine Vorbedingung für die Lipoidinfiltration auch durch *entzündliche bzw. toxische Schädigung* des Gefäßbindegewebes geschaffen werden kann. Es ist die Vorstellung berechtigt, daß die rheumatischen wie die allergisch-hyperergischen Bindegewebsschäden — und weiter noch viele andere — mit der dafür charakteristischen Aufquellung der Gewebe erst den Boden schaffen für die Einlagerung der Lipide. Insofern muß für gewisse Formen der Atherosklerose die Patho-

genese zurückgreifen, 1. auf toxische Bindegewebschäden, 2. auf den Lipoidstoffwechsel.

Literatur.

- Abrikossoff, A. J.*: Virchows Arch. **295**, 669 (1935). — *Anitschkow, N.*: Beitr. path. Anat. **59**, 306 (1914). — *Anitschkow, N. u. S. Chalatow*: Zbl. Path. **24**, **1** (1913). — *Beitzke, H.*: Virchows Arch. **267**, 625 (1928); **275**, 532 (1930). — *Chiari, H.*: Beitr. path. Anat. **80**, 336 (1928). — *Dormanns, E.*: Münch. med. Wschr. **1935 I**, 298. — *Hueck, W.*: Münch. med. Wschr. **1911 II**, 2588. — Verh. dtsch. path. Ges. **15**, 251 (1912). — Münch. med. Wschr. **1920 I**, 19, 20 und 21. — *Junghans*: Beitr. path. Anat. **92**, 467 (1933/34). — *Klinge, F.*: Erg. Path. **27** (1933). — Beitr. path. Anat. **83**, 185 (1930). — Verh. dtsch. path. Ges. **24**, 13 (1929). — *Klinge, F. u. E. Vaubel*: Virchows Arch. **281**, 701 (1931). — *Knepper, R.*: Virchows Arch. **296**, 364 (1935). — *Lieber, M. M.*: Beitr. path. Anat. **91**, 594 (1933). — *Liebig*: Zbl. Path. **53**, 149 (1931/32). — *Masugi, M.*: Path. (jap.) **23** (1933). — *Rössle, R.*: Virchows Arch. **288**, 780 (1933). — *Schmidtman*: Verh. dtsch. path. Ges. **22**, 226 (1927). — *Schönheimer, R.*: Virchows Arch. **249**, 1 (1924). — *Schulz, M. u. F. Klinge*: Virchows Arch. **288**, 717 (1933). — *Steinbiß, W.*: Virchows Arch. **212**, 152 (1913). — *Vaubel, E.*: Beitr. path. Anat. **89**, 374 (1932). — *Wacker, L. u. W. Hueck*: Münch. med. Wschr. **1913 II**, 2097. — *Wolkoff, K.*: Beitr. path. Anat. **85**, 386 (1930).
-