

Zur Pathogenese der Takayasu-Krankheit Arthusphänomen an den Vasa vasorum

SHIGEHICO SHIONOYA und PETER GRISS

Institut für Allgemeine Pathologie und Pathologische Anatomie der Universität
Heidelberg (Direktor: Prof. Dr. W. Doerr)

Eingegangen am 19. September 1969

A Study on the Pathogenesis of Pulseless Disease

Arthus Reaction of Vasa vasorum

Summary. In rats sensitized with bovine serum, an active Arthus reaction was produced around the abdominal aorta. Recurrent provocation of Arthus reactions in the neighborhood of the abdominal aorta and common iliac arteries was followed by mural thrombosis, intimal proliferation, diffuse thickening of the vessel wall, localized cystic degeneration of the media, and marked fibrosis of the adventitia. "Periarteritis nodosa" — like lesions were frequently observed to be the characteristic mode of reaction of smaller arteries in the retroperitoneal layer. The granulation tissue formed after one Arthus reaction plays an important role in the formation of further Arthus reactions at the same place. The interrelationship of these experimental results and the pathogenesis of pulseless disease is discussed.

Zusammenfassung. Im Tierversuch an der Ratte wurde nach Immunisierung mit Rinder-serum in der Umgebung der Aorta lumbalis ein aktives Arthusphänomen erzeugt. Nach wiederholter Auslösung der Arthusreaktion zeigten die Aorta und die Aa. iliacae communes Intimaproliferate, Thrombosen, Gefäßwandverdickung, lokalisierte cystische Mediadegenera-tionen und eine derbe adventitielle Fibrose. Kleine Arterien boten häufig das Bild einer Periarteriitis nodosa. Das nach einer Auslösung entstandene Granulationsgewebe ist für die wiederholte Entwicklung einer Arthusreaktion an der gleichen Stelle von wesentlicher Be-deutung. Die Beziehungen zwischen den beschriebenen Befunden und der Pathogenese der Takayasu-Krankheit werden diskutiert.

Die von Takayasu (1908) auf Grund der charakteristischen Augensymptome erstmals beschriebene und in der Folgezeit nach ihm benannte entzündliche Gefäß-erkrankung der Äste des Aortenbogens ist in Japan wesentlich häufiger als in Europa. Es können auch Aorta, Coronarien, die großen Eingeweidegefäße und die Nierenarterien, freilich wesentlich seltener befallen sein (Nasu, 1963; Boström und Hassler, 1965). Shimizu und Sano (1948) sprachen von „pulseless disease“.

Während das morphologische Bild von anderen entzündlichen Gefäßerkrankungen gut abzugrenzen ist, liegt die Ätiologie der Krankheit im Dunkel. Es werden die Bedeutung einer Entwicklungsstörung (Elliot, 1939; Tokoro, 1961), einer postnatalen Infektion (Shimizu und Sano, 1948; Ask-Upmark und Fajers, 1956; Ernst, 1958) und eine Autoaggressionskrankheit (Riehl und Brown, 1965; Ikeda, 1966) erörtert.

In der überwiegenden Zahl der Fälle liegt die Entzündung vor allem in der Media. Lymphocyten, Plasmazellen und Riesenzellen, in der Regel vom Fremd-körpertyp mit deutlicher Beziehung zu destruierten elastischen Fasern, charakte-risieren das Infiltrat. Shionoya et al. (1965) konnten durch Injektion von

Elastase in die Umgebung der A. carotis communis beim Kaninchen eine Elastocidaiarese (Becker, 1954; Becker und Schmidt, 1960) der Gefäßwand mit elasticophagischen Riesenzellen erzeugen. Stein et al. (1965) fanden im Serum Gefäßkranker Anti-Elastinantikörper. Das vornehmlich auf bestimmte Gefäßprovinzen beschränkte Auftreten der Takayasu-Krankheit spricht jedoch eher für ein sekundär immunologisches Phänomen im Gefolge einer entzündlichen Vorschädigung elastischer Fasern als für ein primär pathogenetisch wirksames Prinzip.

Die Takayasu-Krankheit ist vor allem durch eine Beteiligung der Vasa vasorum charakterisiert. Endothelschwellungen, Intimaproliferate, Mediaödem, Gefäßkontraktionen und perivaskuläre Rundzellinfiltrate sind dort regelmäßig zu beobachten und haben viele Untersucher veranlaßt, eine allergisch-hyperergische Entzündung der Vasa vasorum als Initialsymptom der Takayasu-Krankheit anzusehen. Dies bedeutet jedoch, daß die Entzündung über die Vasa nutritiva Zutritt zur Media erhält und in ihrer Wand erste pathologische Veränderungen setzt. Die Ernährung der befallenen „Gefäßprovinz“ kann dann nicht mehr gewährleistet werden (Schlichter, 1946; Clarke, 1965) und der Abfluß des transmuralen Säftestroms wird gestört (Doerr, 1963). Kommt es zum Verschluß der Vasa vasorum, so können schwere Mediaschäden resultieren (Nakata und Shionoya, 1966).

Wir haben uns bemüht, diese pathogenetischen Folgerungen experimentell zu kontrollieren. Zu diesem Zwecke wurde ein Arthusphänomen an dem am meisten erfolgsversprechenden Orte, nämlich in der Umgebung der Bauchaorta erzeugt.

Material und Methode

100 je etwa 200—300 g schwere, 2 Monate alte weiße Ratten wurden durch intramuskuläre Injektion (in beide Oberschenkel einmal wöchentlich über 3—6 Wochen) von 0,2 ml eines Gemisches von Rinderserum und inkomplettem Freundschem Adjuvans (Bayol F und Arlacel zu gleichen Teilen mit Rinderserum, jeweils frisch zubereitet) immunisiert. 2, 3 und 4 Wochen nach der letzten Injektion wurde bei jedem 5. Tier durch Auslösung eines cutanen Arthusphänomens in der Rückenhaut der Immunisierungsgrad kontrolliert. Sobald das cutane Arthusphänomen positiv war, wurden die Tiere in Pentobarbital-Natriumnarkose (2,5 mg/100 g Körpergewicht intraperitoneal) laparotomiert und in die Umgebung der Aorta abdominalis vom Abgang der Aa. renales bis zur Bifurkation mit reinem Rinderserum infiltriert. Vor Verschluß der Bauchwand instillierten wir 50 mg Aminobenzylpenicillin-Na in die Bauchhöhle. Dieses Vorgehen wurde in einwöchigen Abständen 2—5 mal wiederholt. Die Tiere gelangten wenige Stunden bis 28 Tage nach der letzten Laparotomie zur Untersuchung. Die Aorta abdominalis, die Vena cava inferior und die Aa. iliaca communes wurden im Zusammenhang herausgenommen und in der üblichen Weise auf Paraffinschnitten dargestellt (Färbungen: Hämatoxylin-Eosin; Elastica- von Gieson). Zur Kontrolle wurden vollimmunisierte Tiere verwendet, welche an Stelle des Antigens physiologische Kochsalzlösung als Erfolgsinjektion erhalten hatten.

Zur besonderen Darstellung der Vasa vasorum in der Aorta abdominalis wählten wir folgende Technik: Am toten Tier wurde die Aorta abdominalis distal des Abgangs der Aa. renales unterbunden; in gleicher Weise verschlossen wir die Aa. lumbales und die linke Aa. iliaca communis. Nach Spülung der Aorta über einen in die rechte Aa. iliaca communis eingebundenen Plastikkatheter erfolgte die Instillation von 2 ml einer mit physiologischer Kochsalzlösung auf das dreifache Volumen gebrachten Tuschesuspension (Pelikan) in das Aortenlumen. Das perfundierte, längs eröffnete Aortenstück wurde auf einem Karton gestreckt, für 48 Std. in 10% Formalin bei 4°C durchfixiert und über die aufsteigende Alkoholreihe entwässert. Nach Aufhellung in Xylol wurde es auf einem Objektträger ausgelegt und in Eukitt eingebettet.

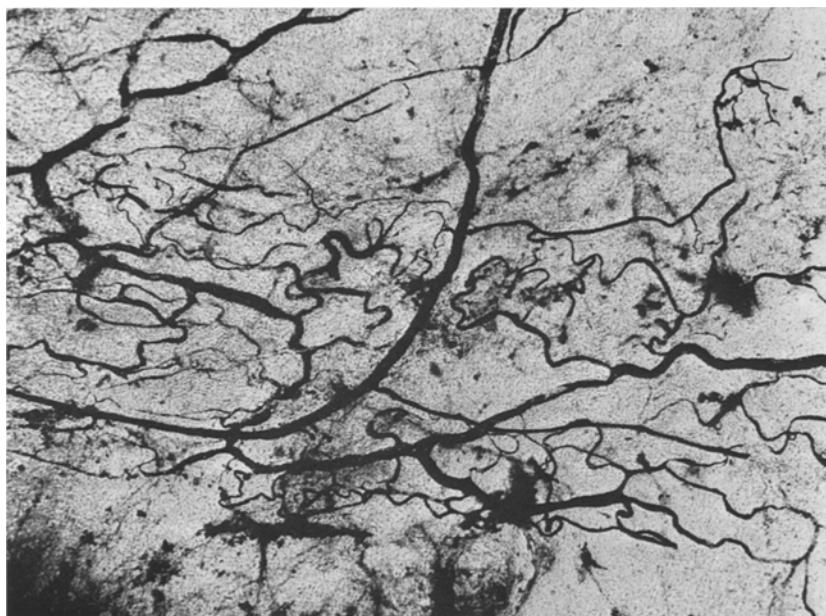


Abb. 1. Vasa vasorum in der Aortenwand der Ratte nach Tuscheinjektion am aufgehellten Häutchenpräparat. 50fach

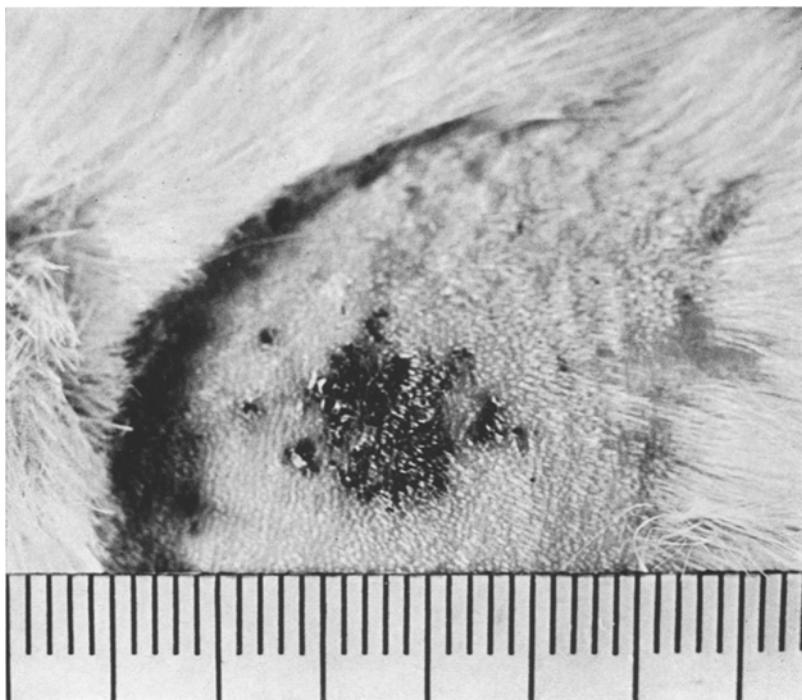
Ergebnisse

Vasa vasorum der Aorta abdominalis. Nach Tuscheinjektion stellte sich auf der gesamten Zirkumferenz der Bauchaorta ein relativ dichtes Netz stark geschlängelter Vasa vasorum dar (Abb. 1).

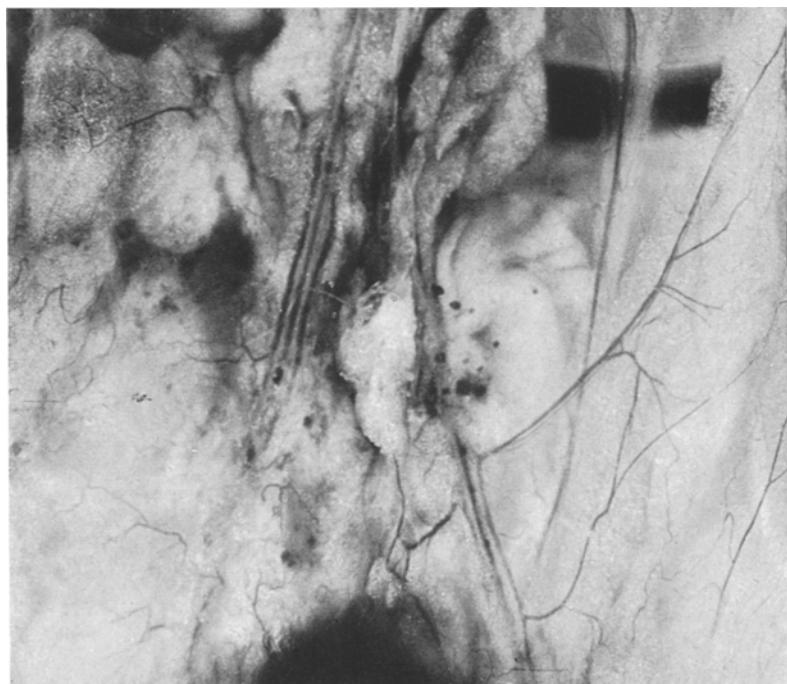
Arthusphänomen der Haut und in der Umgebung der Aorta abdominalis. In der Haut entwickelte sich im Injektionsbereich des Rinderserums innerhalb von 2 bis 24 Std eine harte Schwellung. In der Folgezeit trat zunächst eine kuppenständige Blutung auf, die nach 24 Std zur Nekrose des Quaddelzentrums führte (Abb. 2a). Durch Reinfektion des Antigens in die ausheilende Nekrose konnte erneut ein typisches Arthusphänomen ausgelöst werden.

Im retroperitonealen Gewebe der Injektionsstelle traten 2 Std nach der Erfolgsinjektion punktförmige Blutungen auf, welche innerhalb 24—48 Std zu einem hämorrhagischen periaortalen Ödem zusammenflossen (Abb. 2b). Es folgte eine schnelle Resorptionsphase, die innerhalb von weiteren 3 Tagen ohne makroskopisch sichtbare Nekrotisierung zur fibrösen Umwandlung des Exsudates führte.

Mikroskopisch konnte bereits 1 Std nach der auslösenden Antigeninjektion eine deutliche Ödematisierung und polymorphzellige Invasion des lockeren periarteriellen Bindegewebes gefunden werden. Die periarteriolar und perivenolär betonte leuko- und erythrocytäre Extravasation war im adventitiellen Lager der Aorta abdominalis besonders deutlich (Abb. 3a). Während die Zellulation nach 12 Std noch vorwiegend granulocytär war, verschob sich die Infiltratzusammensetzung innerhalb 48—72 Std ganz nach der mononukleären Seite, welche ihrerseits im Verlaufe von 7 Tagen durch Plasmazellen ersetzt

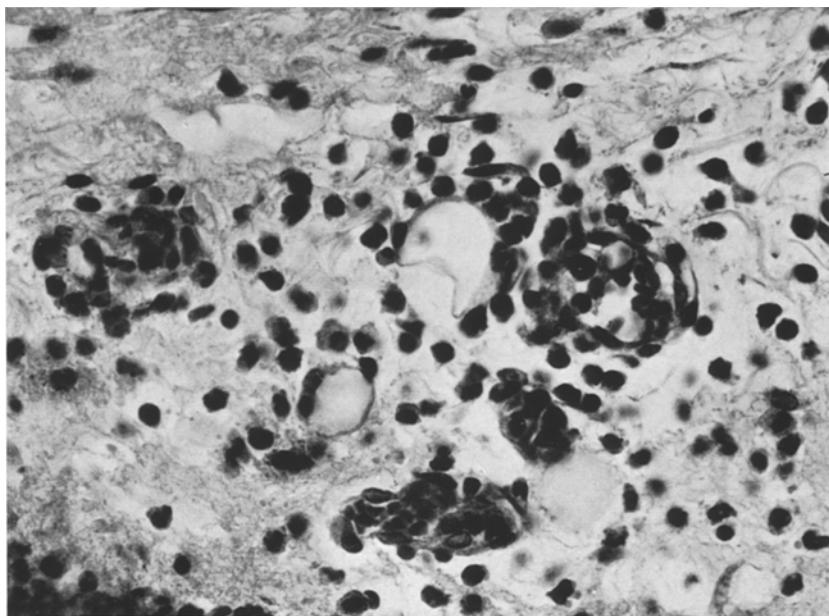


a

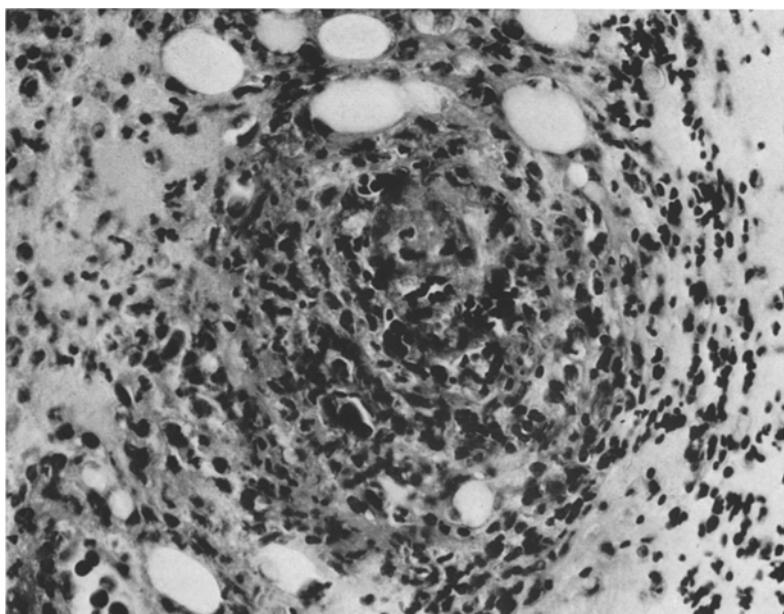


b

Abb. 2. a Cutane Arthusphänomen 24 Std post injectionem mit zentraler Nekrose.
b Periaortales Arthusphänomen 24 Std nach der Auslösung: Hämorrhagisches Ödem in der
Umgebung der Aorta lumbalis



a



b

Abb. 3. a Adventitia der Aorta lumbalis: Leuko-histiocytäre Reaktion in der Umgebung der Vasa vasorum 1 Std nach der ersten auslösenden Injektion. 520fach, HE. b 24 Std nach der 4. Injektion: ausgedehnte, wesentlich stärkere leuko- und erythrocytäre Extravasate im gleichen Gebiet. 400fach, HE

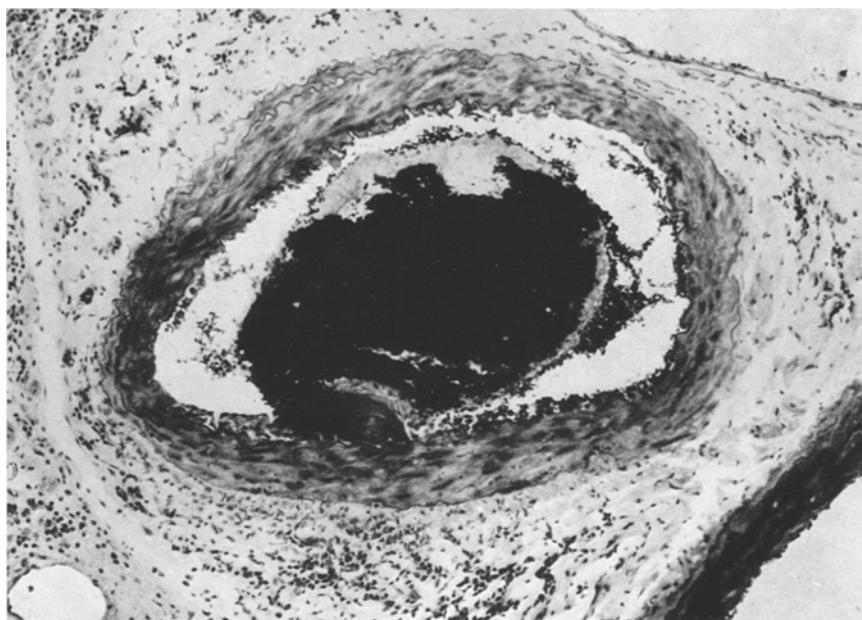
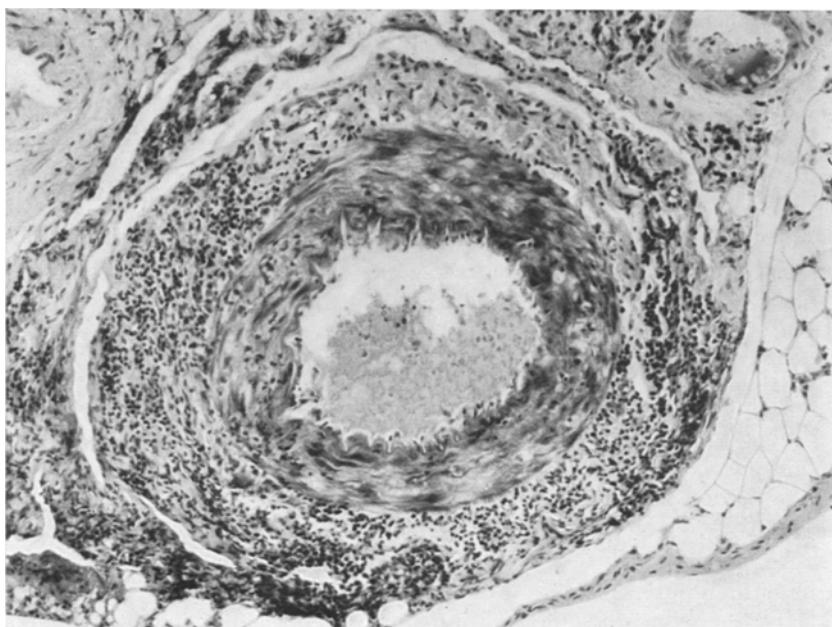


Abb. 4. A. iliaca communis, 24 Std nach der 4. Injektion: Partiell obturative Thrombose mit breiter Haftstelle und beginnender Organisation. 115fach, HE

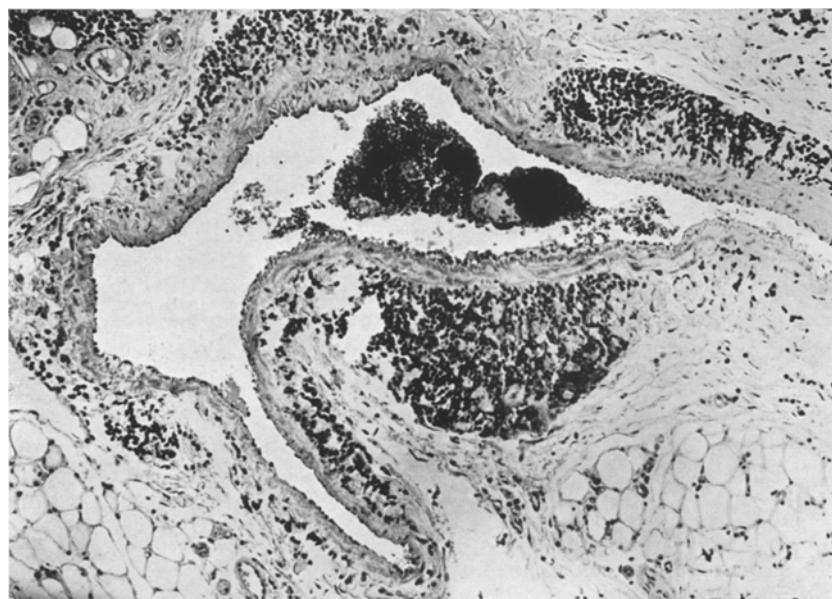
wurde. Nach wiederholten Rinderseruminjektionen in das paraaortale Gewebe konnten wir den gleichen Ablauf wie nach einmaliger Auslösung des Arthusphänomens beobachten. Mit jeder Injektion nahm jedoch sowohl die hämorragische Komponente als auch die Infiltratdichte zu (Abb. 3b). Die Media zeigte jetzt eine deutliche Aufsplitterung des elastischen Faserwerkes, welche zusammen mit Gruppenzellnekrosen glatter Muskelzellen zu Wanddissektionen führte. Die Endothelien waren aufgerichtet und begannen vor allem im Bereich der parietalen Thromben zu proliferieren. Mit der zunehmenden Zahl der Injektionen bildete sich ein gefäßreiches adventitielles Granulationsgewebe aus. Dieses ging allmählich in eine hochgradige retroperitoneale Fibrose über.

In der A. iliaca communis waren die Veränderungen nach mehreren Injektionen in noch stärkerem Maße als an der Aorta durch die Beteiligung sämtlicher Wandschichten gekennzeichnet. Die Rundzelleninfiltrate der Adventitia griffen auf die Media unter Desintegration des elastisch-muskulären Apparates über, es entwickelten sich zell- und faserreiche Intimaproliferate, das Bild wurde regelmäßig durch eine parietale oder obturative Thrombose abgerundet (Abb. 4). Die Infiltrate waren perivasculär und inselförmig angeordnet und griffen herdförmig verstärkt auf die Media über, so daß eine ungleichmäßige Verdickung der Gefäßwand resultierte.

Die kleinen retroperitonealen Seitenarterien der Aorta (A. spermatica interna u.a.) reagierten schon nach wenigen Injektionen mit dem Bild einer Pariarteriitis nodosa. Adventitielle, intramurale und subendotheliale rundzellige Infiltrate, herdförmige Mediadestruktionen mit aneurysmatischer Aussackung und parietale



a



b

Abb. 5. a A. spermatica interna, 8 Tage nach der 2. Injektion: Periarteritis mit herd-förmiger Mediainfiltration. 145fach, HE. b Phlebitis der Vena cava inferior 5 Tage nach der 4. Injektion mit inselförmigen adventitiellen plasmacellulären Infiltraten. 110fach, HE

Intimathromben konnten hier mit großer Regelmäßigkeit dargestellt werden (Abb. 5a). Nicht selten traten panarteriitische Bilder vor allem an den kleinsten Arterien auf.

An der Vena cava inferior und kleineren retroperitonealen Venen reagierte vor allem die Intima mit Endothelproliferationen und parietalen, vereinzelt auch obturativen Thrombosen. Nach mehreren Injektionen konnte auch eine Panphlebitis beobachtet werden (Abb. 5b).

Bei den Kontrolltieren wurden nach Injektion von physiologischer Kochsalzlösung in keinem Falle Veränderungen gefunden, welche mit den beschriebenen Befunden vergleichbar waren.

Besprechung der Befunde

Die Arthusreaktion stellt ein lokales Phänomen dar, dem eine Überempfindlichkeit vom Soforttyp zugrunde liegt. Letterer (1956) sieht in den damit einhergehenden morphologischen Veränderungen eine allergisch-hyperergische Entzündung mit betont vasculärer Komponente, ausgelöst durch eine Antigen-Antikörperreaktion (Gerlach, 1923: Hyperergische Entzündung als Ausdruck einer lokalen Anaphylaxie). Nach Verlaufsform und histologischem Bild lassen sich zwei Reaktionsstufen unterscheiden:

- a) eine Phase vom Soforttyp mit vorwiegender Beteiligung polymorphkerniger Leukocyten (Gerlach, 1923) und
- b) eine Phase vom Spättyp mit Konzentration und Proliferation mononuklearer Zellelemente (Steffen, 1968).

Immunfluoreszenzoptisch konnten Cochrane, Weigle und Dixon (1959b) in den Gefäßwänden des Injektionsbereiches sowohl das Antigen als auch Gammaglobulin nachweisen. Nach Depression der Granulocytopoese mit Stickstofflost blieb die Arthusreaktion aus. Parallel mit dem Wiederauftreten polymorphkerniger Leukocyten kam es jedoch in zunehmendem Ausmaß wieder zu einem positiven Arthusphänomen (Humphrey, 1966; Cochrane, Weigle und Dixon, 1959a). An der Entstehung der Gefäßwandläsionen scheinen also neben Antigen-Antikörperreaktionen auch polymorphkernige Leukocyten wesentlich beteiligt zu sein. Ihre Funktion wird mit der Freigabe von hydrolytischen Enzymen, von Milchsäure und Kininen sowie der Beeinflussung von Oxydoreduktionspotentialen im Gewebe zu erklären versucht (Cochrane, 1965). Cochrane (1963) konnte weiterhin zeigen, daß ein großes Immunaggregat aus Antigen, Antikörper und Komplement nicht nur innerhalb der Gefäßwand liegt, sondern bis in die freie Lichtung ragen kann. Dieser Befund deutet darauf hin, daß über die Antigen-Antikörperreaktion in der Gefäßwand chemotaktische Mechanismen wirksam werden können, die ihrerseits durch Attraktion von Granulocyten die typische Morphologie des Arthusphänomens gestalten.

Die meisten Untersuchungen über das Arthusphänomen beschäftigen sich mit seinem Reaktionsbild in der Haut. Es hat sich aber gezeigt, daß auch in anderen Organen Arthusreaktionen ausgelöst werden können (Niere: Hepler und Simonds, 1929; Gelenke: Klinge, 1929; Cornea: Rich und Follis, 1940; Germuth et al., 1962). Als Versuchstiere sind neben Kaninchen auch Meerschweinchen, Ratten und Mäuse geeignet (Gerlach, 1923; Kenton, 1941; Ovary, 1958).

Wir fanden nach Auslösung einer aktiven Arthusreaktion im Retroperitoneum der Ratte neben einer Anhäufung von polymorphkernigen Leukocyten auch interstitielle Blutaustritte. Später folgte eine mononucleäre mehr insel förmig konzentrierte Phase, die allmählich durch Umdifferenzierung in ein plasmacelluläres Endstadium überging. In unserer Versuchsserie konnten wir sowohl im morphologischen Bild als auch im Verlauf der Reaktion deutliche individuelle Unterschiede feststellen. Schon Hepler und Simonds (1929) berichten, daß die Reaktion bei gleicher Tierart, gleichem Antigen und konstantem Injektionsmodus stark variiert und nicht immer dem Antikörpertiter parallel läuft. Wilens und Sproul (1938) beschreiben bei Ratten in 9,7% spontane entzündliche, dem Bild der Periarteriitis nodosa gleichende Prozesse an der A. mesenterica, jedoch nicht an Aorta und deren kleinen Seitenästen. Die Tiere waren aber stets älter als 500 Tage; unsere Tiere waren dagegen nie älter als 180 Tage. Es traten dabei in 18% Periarteriitis nodosa-ähnliche Bilder auf. Ihre Häufigkeit stieg mit der Zahl der Reinjektionen von 0% nach der ersten Auslösung auf 45% nach der 5. Injektion an. Es kann daher angenommen werden, daß die so häufig gefundene Periarteriitis nodosa bei unseren Tieren auf die wiederholte Auslösung einer Arthusreaktion im Retriperitoneum zurückzuführen ist. Spontane arteriosklerotische Läsionen sind ausschließlich bei senilen Ratten beschrieben worden (Wilens und Sproul, 1939; Jaffé und Gavaller, 1958).

Die für die Takayasu-Krankheit typische granulomatöse Entzündung von Media und Adventitia scheint sich von außen nach innen auszubreiten; die Intimaverdickung wird im allgemeinen als sekundär entzündlich-reaktiv betrachtet (Nasu, 1963; Kamiya, Shionoya und Tsunekawa, 1965). Die Vasa vasorum als Schauplatz des initierenden pathischen Geschehens können als Leitungsbahnen der Entzündungsausbreitung im Inneren der Gefäßwand gelten. So gesehen besitzt die Feststellung Grubers (1925), daß die großen Gefäße im allgemeinen von außen, die kleinen von innen her erkranken noch heute Gültigkeit. In unseren Experimenten zeigen Aorta und Aa. ilicae communes nach wiederholter Auslösung eines Arthusphänomens in ihrer Umgebung Intimaproliferate, parietale Thromben mit konsekutiver Organisation und Gefäßwandverdickung, lokale Mediadissektionen und eine regelmäßig zu beobachtende adventitielle Fibrose. In der Pathogenese dieser Veränderungen konkurrieren drei verschiedene Störmöglichkeiten:

1. Eine Störung der Gefäßwandperfusion;
2. Eine Ernährungsstörung durch Insuffizienz der Vasa vasorum und
3. ein direktes Übergreifen der Entzündung auf die mittlere und innere Gefäßwandschicht.

Der schräg-longitudinal die Aortenwand stetig durchsetzende Perfusionstrom wird von den Vasa vasorum und den paraaortalen Lymphbahnen aufgenommen. Erst wenn ein Mißverhältnis zwischen Angebot und Transportmöglichkeit beispielsweise durch Verschluß der Vasa vasorum entsteht, kann ein Aufstau mit konsekutiver „Ödemssklerose“ sichtbar werden (Doerr, 1963). Veränderungen an den Vasa vasorum wurden sowohl experimentell (Nakata und Shionoya, 1966) als auch am Sektionsgut bei verschiedenen Gefäßwandsläsionen beobachtet (Schütte, 1967; Sorger, 1968).

In unseren Untersuchungen liegen die Gefäßwandschäden vor allem im äußeren Drittel der Media. Bei früheren Bemühungen des einen von uns (Nakata, Shionoya und Kamiya, 1968) kam es nach Injektion von Staphylokokken in die Vasa vasorum der Aorta abdominalis bei Hunden zu ausgedehnten Blutungen und Wanddissektionen. In Verbindung mit morphologischen Untersuchungen zur Entstehung des Aneurysma dissecans (Braunstein, 1963) weisen diese Befunde auf die besondere Stellung des äußeren Mediadrittels in der Pathogenese verschiedener Gefäßerkrankungen hin.

Wir sehen das Wesen der Takayasu-Krankheit in einer immunopathischen Gefäßwandschädigung (MacKay und Burnet, 1963; Riehl und Brown, 1965; Ikeda, 1966). Es ist wahrscheinlich, daß eine wiederholte allergisch-hyperergische Entzündung dem Prozeß zugrunde liegt. Dies scheint auch aus dem schubweisen Verlauf der Krankheit deutlich zu werden. Das nach einem Arthusphänomen entstandene gefäßreiche Granulationsgewebe prädisponiert diese Wandregion bei der Entstehung einer zweiten und weiteren Arthusreaktion.

Unsere bisherigen Vorstellungen über die Pathogenese der Takayasu-Krankheit lassen sich folgendermaßen umreißen: Die Krankheit beginnt in der Adventitia unter dem Bilde eines entzündlich-granulomatösen Prozesses. Die hierfür verantwortlich zu machenden Noxen gelangen möglicherweise von außen auf hämatogenem oder lymphogenem Wege an die Gefäßwand heran, wobei je nach Sitz der Erkrankung nach chronischen Entzündungsherden im hämatogenen Zu- bzw. lymphogenen Abflußgebiet zu suchen ist. Greift die Entzündung auf die Vasa vasorum über, so dienen diese als Leitungsbahnen der Krankheitsausbreitung auf die Media. Entzündlich-granulomatöse und chronisch-sklerosierende Umbauvorgänge der Muskelschicht lösen einander ab und inszenieren schließlich eine Störung der Wandperfusion. Eine sekundäre Intimaproliferation, Ödemnekrosen, mikro- und makrothrombotische Sedimentationen von Fibrin und korpuskulären Blutbestandteilen mit konsekutiver Inkorporation kennzeichnen die Teilnahme der inneren Wandschicht und geben der Takayasu-Krankheit ihre endgültige Gestalt. Wichtig ist, daß am Anfang des Krankheitsgeschehens eine allergisch-hyperergische Entzündung die Rolle des „Initialzünders“ spielt. Die im Gefolge dieser Entzündung zustande kommende Alteration elastischer Fasern und deren Kontakt mit einem an Lymphocyten, Histiocyten und Plasmazellen reichen Granulationsgewebe fördert wahrscheinlich eine Autoantikörperbildung gegen elastische Elemente. Hierdurch wird sekundär ein automatisierter gleichsam autochthon gebundener Ablauf der Arteriitis ermöglicht.

Literatur

Ask-Upmark, E., Fajers, C.: Further observations on Takayasu's syndrom. *Acta med. scand.* **155**, 275—291 (1956).

Becker, V.: Die Elasticodaiarese in Fremdkörperriesenzellen. *Virchows Arch. path. Anat.* **325**, 397—506 (1954).

— Schmidt, J.: Elasticodaiaretische Form der Lungencirrhose (Hamman-Rich-Syndrom) im Kindesalter. *Mschr. Kinderheilk.* **108**, 337—345 (1960).

Boström, K., Hassler, O.: Takayasu's disease. Post mortem examination of a previously published case. *Acta med. scand.* **178**, 537—542 (1965).

Braunstein, H.: Pathogenesis of dissecting aneurysm. *Circulation* **28**, 1071—1080 (1963).

Clarke, J. A.: An x-ray microscopic study of the vasa vasorum of the normal human abdominal aorta. *Z. Zellforsch.* **66**, 212—218 (1965).

Cochrane, C. G.: Studies on the localisation of circulating antigen-antibody complexes and other macromolecules in vessels. I. Structural studies. *J. exp. Med.* **118**, 489—501 (1963).

— The Arthus reaction. In: *The inflammatory process*, p. 613—648. New York and London: Academic Press 1965.

— Weigle, W. O., Dixon, F. J.: The role of polymorphonuclear leucocytes in the initiation and cessation of the Arthus vasculitis. *J. exp. Med.* **110**, 481—494 (1959a).

— — — Factors responsible for decline of inflammation in Arthus hypersensitivity vasculitis. *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)* **101**, 695—699 (1959 b).

Doerr, W.: *Perfusionstheorie der Arteriosklerose*. Stuttgart: G. Thieme 1963.

— Gangarten der Arteriosklerose. S.-B. Heidelberg. Akad. Wiss. math.-nat. Kl. Berlin-Heidelberg-Göttingen: Springer 1964.

Elliot, A. H.: Bilateral carotid sinus denervation in a patient having syncopal attacks and congenital vascular anomaly. *Amer. Heart J.* **17**, 69—75 (1939).

Ernst, C.: Das Aortenbogen-Syndrom. *Ärzt. Wschr.* **13**, 816—820 (1958).

Gerlach, W.: Studien über hyperergische Entzündung. *Virchows Arch. path. Anat.* **247**, 294—361 (1923).

Germuth, F. G., Maumenee, A. E., Senterfit, L. B., Pollack, A. D.: Immunohistologic studies on antigen-antibody reactions in the avascular cornea. I. Reaction in rabbits actively sensitized to foreign protein. *J. exp. Med.* **115**, 919—928 (1962).

Gruber, G. B.: Zur Frage der Periarteriitis nodosa, mit besonderer Berücksichtigung der Gallenblasen- und Nierenbeteiligung. *Virchows Arch. path. Anat.* **258**, 441—501 (1925).

Hepler, O. E., Simonds, J. P.: The production of allergic inflammation in the kidney. *Amer. J. Path.* **5**, 473—483 (1929).

Humphrey, J. H.: The mechanism of Arthus reactions. I. The role of polymorphonuclear leucocytes and other factors in reversed passive Arthus reactions in rabbits. *Brit. J. exp. Path.* **36**, 268—282 (1966).

Ikeda, M.: Immunologic studies on Takayasu's disease. *Jap. Circulat. J.* **30**, 87—89 (1966).

Jaffe, R., Gavaller, B.: *Kreislauforgane*. In: *Pathologie der Laboratoriumstiere*, Bd. I, S. 1—17. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1958.

Kamiya, K., Shionoya, S., Tsunekawa, S.: Angitis in surgery. Buerger's disease, pulseless disease and giant cell arteritis. *Geka* **27**, 571—580 (1965).

Kenton, H. B.: The Arthus phenomenon on the rat. *J. infect. Dis.* **68**, 238—242 (1941).

Klinge, F.: Die Eiweißüberempfindlichkeit (Gewebsanaphylaxie) der Gelenke. Experimentelle pathologisch-anatomische Studie zur Pathogenese des Gelenkrheumatismus. *Beitr. path. Anat.* **83**, 185—216 (1929).

Letterer, E.: Die allergisch-hyperergische Entzündung. In: *Handbuch der allgemeinen Pathologie*, Bd. VII/1, S. 497—600. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1956.

Linder, M., Doerr, W.: Stenosierende Arteriopathie bei einem Zehnjährigen. *Langenbecks Arch. klin. Chir.* **320**, 64—80 (1968).

MacKay, I. R., Burnet, M. F.: *Autoimmune diseases*. Springfield: Ch. C. Thomas 1963.

Nakata, Y., Shionoya, S.: Vascular lesions due to obstruction of the vasa vasorum. *Nature (Lond.)* **212**, 1258 (1966).

— Kamiya: Pathogenesis of mycotic aneurysm. *Angiology* **19**, 593—601 (1968).

Nasu, T.: Pathology of pulseless disease. A systemic study and critical review of twenty-one autopsy cases reported in Japan. *Angiology* **14**, 225—242 (1963).

Ovary, Z.: Immediate reactions in the skin of experimental animals provoked by antigen-antibody interaction. *Progr. Allergy* **5**, 459—508 (1958).

Rich, A. R., Follis, R. H.: Studies on the side of sensitivity in the Arthus phenomenon. *Bull. Johns Hopkins Hosp.* **66**, 106—121 (1940).

Riehl, J. L., Brown, W. J.: Takayasu's arteritis. *Arch. Neurol. (Chic.)* **12**, 92—97 (1965).

Schlichter, J. G.: Experimental medionekrosis of the aorta. *Arch. Path.* **42**, 182—192 (1946).

Schütte, H. E.: The relationship between plaque localisation and the vascularisation of the human abdominal aorta. *Path. Microbiol.* **30**, 685—688 (1967).

Shimizu, K., Sano, K.: Pulseless disease. *Rinsho-Geka* **3**, 377—396 (1948).

Shionoya, S., Tsunekawa, S., Kamiya, K.: Elastolysis and giant cell reaction against desintegrated elastic fibres. *Nature (Lond.)* **207**, 311—312 (1965).

Sorger, K.: Über Veränderungen der Vasa vasorum bei Medionecrosis aortae. *Virchows Arch. Abt. A* **345**, 107—120 (1968).

Steffen, C.: Arthus-Phaenomen. In: *Allgemeine und experimentelle Immunologie und Immunpathologie*, S. 187—201. Stuttgart: G. Thieme 1968.

Stein, F., Pezess, M. P., Robert, L., Poullain, N.: Antielastin antibodies in normal and pathological human sera. *Nature (Lond.)* **207**, 312—313 (1965).

Takayasu, M.: A case of queer changes in central blood vessels of retina. *Acta Soc. ophthal. jap.* **12**, 554—555 (1908).

Tokoro, Y.: Pathogenesis of localised vascular diseases. *Igakuno-ayumi* **37**, 201—208 (1961).

Wilens, S. L., Sproul, E. E.: Spontaneous cardiovascular diseases in the rat. *Amer. J. Path.* **14**, 201—216 (1938).

Doz. Dr. S. Shionoya
Chikusa-Ku, Uesono-cho 3—45
Nagoya, Japan

Dr. P. Griss
Pathologisches Institut der Universität
69 Heidelberg, Berliner Straße 5