Zeitschrift: Bulletin der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften = Bulletin de l'Académie suisse des sciences médicales = Bollettino dell' Accademia svizzera delle scienze mediche

Herausgeber: Schweizerische Akademie der Medizinischen Wissenschaften

Band: 13 (1957)

Heft: 1-4: Symposium über Arteriosklerose = Symposium sur l'artériosclérose = Symposium on arteriosclerosis

Artikel: Diskussion

Autor: [s.n.]

DOI: https://doi.org/10.5169/seals-307342

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist die Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften auf E-Periodica. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Zeitschriften und ist nicht verantwortlich für deren Inhalte. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern beziehungsweise den externen Rechteinhabern. Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen sowie auf Social Media-Kanälen oder Webseiten ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Mehr erfahren

Conditions d'utilisation

L'ETH Library est le fournisseur des revues numérisées. Elle ne détient aucun droit d'auteur sur les revues et n'est pas responsable de leur contenu. En règle générale, les droits sont détenus par les éditeurs ou les détenteurs de droits externes. La reproduction d'images dans des publications imprimées ou en ligne ainsi que sur des canaux de médias sociaux ou des sites web n'est autorisée qu'avec l'accord préalable des détenteurs des droits. En savoir plus

Terms of use

The ETH Library is the provider of the digitised journals. It does not own any copyrights to the journals and is not responsible for their content. The rights usually lie with the publishers or the external rights holders. Publishing images in print and online publications, as well as on social media channels or websites, is only permitted with the prior consent of the rights holders. Find out more

Download PDF: 16.07.2025

ETH-Bibliothek Zürich, E-Periodica, https://www.e-periodica.ch

DISKUSSION

E. Rothlin (Basel), Diskussionsleiter:

Die Erfahrungen bei früheren von der Schweiz. Akademie der medizinischen Wissenschaften organisierten Symposien veranlaßte die Leitung der Arteriosklerosetagung, die Vorträge nicht einzeln zu diskutieren, sondern gewissermaßen als Zusammenfassung beim Abschluß eine Generaldiskussion durchzuführen. Dieses Vorgehen ist auch insofern angemessen, als sich alle Beiträge auf das zentrale Problem der Arteriosklerose beziehen. Nach Anhören aller Mitteilungen, welche die wesentlichen Fragen des komplexen Problemes von verschiedenen Gesichtspunkten beleuchtet haben, werden die übereinstimmenden aber auch die gegensätzlichen Ansichten klarer und für eine Aussprache reifer. Der Versuch einer Klärung besonders strittiger Punkte liegt im Interesse des gegenseitigen Verständnisses und ist das Ziel der gemeinsamen Arbeit. Um Ordnung und Klarheit in der Aussprache des komplexen Problemes zu erreichen, schlage ich vor, nach folgenden thematischen Gesichtspunkten vorzugehen:

1. methodische Fragen
2. haemodynamische Faktoren
3. morphologische Befunde
4. biochemische Faktoren (Ernährung, Vitamine usw.).

Auch hoffe ich Sie in dem weiteren Wunsche mit mir einig, daß in der Aussprache die zentrale Frage der Pathogenese der Arteriosklerose im Vordergrunde stehe. Ich bitte Sie ferner, im Interesse der Übersichtlichkeit, die Fragen und Voten spontan oder aufgefordert, auf das jeweils zur Diskussion stehende Thema zu konzentrieren. Nur dann wird es möglich sein, die Aussprache ebenso harmonisch wie fruchtbar durchzuführen. Für die Überwindung sprachlicher Schwierigkeiten stehen uns die bewährten Übersetzer zur Verfügung.

1. Methodische Fragen

G. Schettler (Stuttgart): Die Feststellungen Prof. *Barrs*, daß sich zwischen den Ergebnissen der freien Elektrophorese und den fraktionierten Fällungen (Cohn Nr. X) Übereinstimmung ergibt, möchten wir für die präparativ-elektrophoretisch gefundenen Werte bestätigen, wenn wir in adsorptionsfreien Medien arbeiten. Die Ergebnisse vergleichender Untersuchungen mittels präparativer Elektrophorese im Stärkemedium, präparativer Ultrazentrifuge, fraktionierter Fällung nach Cohn Nr. X sowie der Bestimmung der Serumlipoide haben wir auf den Verhandlungen der deutschen Gesellschaft für innere Medizin (Wiesbaden 1956) vorgetragen.

D. P. Barr (New York): In our laboratory we have devoted most of our attention to use of *Cohn* 10 microfractionation method as a means of determining the concentration and distribution of lipids between α- and β-lipoproteins. When the test is performed with precision, separation is satisfactorily complete in normal and most abnormal plasmas. The same information can be ascertained by use of electrophoresis with special stains for lipid substances, a method that is simpler, less expensive and also less precise. Although *Cohn's* method and paper electrophoresis separate α- and β-lipoproteins, they do not identify or quantitate any of the components of the two families of lipoproteins. This further separation can be accomplished by ultracentrifugal studies such as have been carried on by *Gofman*, *Lindgren* and others.

F. T. Lindgren (Berkeley, Cal.): With regard to methods there are some important technical difficulties in comparing electrophoretic lipoprotein data with ultracentrifugal lipoprotein data. Studies by *Gordon* have shown that there are considerable electrophoretic mobility changes of lipoproteins depending on the amount of unesterified fatty acid that may be associated with the serum lipoproteins. *Gordon* showed that increases in lipoprotein mobility following heparin administration could be reproduced by adding unesterified fatty acid to serum *in vitro*. Depending on many factors, some known and some unknown, there are significant variations of unesterified fatty acid content of blood serum or plasma. The major discrepancy in comparison of electrophoretic data with ultracentrifugal data exists within the low density class of S_f20–400. In the past this class has been referred to as "β" lipoprotein but recently *Kunkel* and *Trautmann* have shown that a reproducible α_2 mobility can be obtained for this class utilizing a special technique of starch block electrophoresis. Depending to some extent upon the electrophoretic technique, at the present time the S_f20–400 lipoproteins appear to have an α_2 mobility, the S_f0–20 a "β" mobility and the major high density lipoproteins an α mobility. Further, the amount of fatty acid associated with any of the serum lipoprotein classes may be expected to considerably alter the electrophoretic mobility rate of such lipoproteins.

C. D. de Langen (Utrecht): Speaking about methods I should like to mention that the way most research workers have published their work and others have presented their results at this conference, is very unsatisfactory. Everybody is talking and giving averages, whereas with this type of research it is indispensable that we should have distribution curves. For a true understanding of these biological questions we cannot work with averages, because averages may be very misleading. We need in the first place distribution curves.

F. M. Antonini (Firenze): Sono attualmente interessato allo studio delle glicoproteine del siero quale spia umorale di quanto avviene primitivamente nei tessuti. Credo si possano sospettare nel sangue come nei tessuti dei legami glico-lipo-proteici favorenti l'unione tra lipidi e proteine. Probabilmente, ed è quello che vorrei sapere dal Prof. *Barr*, il supporto proteico dei lipidi è una glicoproteina. Così si spegherebbe sia l'influenza diretta o indiretta di alcuni polisaccaridi (eparina) sul metabolismo e trasporto dei lipidi, sia la presenza delle lipoproteine nelle stesse frazioni dove si trovano le glicoproteine Schiff-positive (frazioni β e α).

Ammettendo una affinità chimico-fisica tra lipidi e polisaccaridi si potrebbe spiegare la localizzazione anomala dei lipidi prevalentemente nei tessuti ricchi in acido condroitinsolforico (aorta, tendini, cornea, cartilagini); i lipidi si depositerebbero nelle zone ricche di polisaccaridi in via di depolimerizzazione. Nel sangue si trovano probabilmente soltanto le glicoproteine solubili derivate da questo alterato metabolismo tissulare.

Chiedo al Prof. *Barr*, se nelle frazioni proteiche da lui isolate con il metodo di Cohn, non abbia mai ricercato le componenti glicoproteiche data l'importanza che esse potrebbero avere nella formazione delle cenapsi lipoproteiche e in rapporto agli altri problemi da me accennati.

F. M. Antonini (Firenze) a *de Langen:* Riferisco soltanto che nella medionecrosi sperimentale da adrenalina nel coniglio, abbiamo attenuto, in effetti, un aggravamento ed una comparsa più precoce delle lesioni, provocando contemporaneamente una acidosi (somministrando per os o per via endovenosa forti quantità di acidi; acido cloridico, fosforico ecc.).

Devo però riferire che in ricerche successive abbiamo osservato le stesse lesioni precoci da adrenalina non soltanto acidificando, ma anche alcalinizzando fortemente l'animale in corso di trattamento con colesterolo per os (*Costa, A., Weber, G.*, e *Antonini, F. M.:* Arch. «De Vecchi» Anat. patol. **14**, 29 (1950]). Per quanto riguarda dunque questa particolare medionecrosi da adrenalina non è tanto l'acidosi, quanto lo spostamento nei

due sensi dell'equilibrio acido base. Potremmo anche pensare in accordo alla teoria del sale, del *de Langen*, che proprio i sali in eccesso, formati dagli acidi e basi forzatamente introdotti, siano la causa nelle nostre esperienze del potenziamento e della maggior precocità della medionecrosi da adrenalina. E' questa una possibilità che dovrà essere controllata.

C. D. de Langen (Utrecht) to *Antonini:* I hope that in discussing methods and technique we are not restricted to the technical and chemical parts connected with the estimation of the different lipoproteins. We can also discuss other methods which may give us another and perhaps better understanding of the problem of arteriosclerosis. What are the factors which change the composition of the lipoidspectrum? Is it really the food or are there other factors which bring these changes about? Is the condition of the lipoid spectrum the cause of the arteriosclerosis or are both the reaction of a special condition in the tissues of our body? Whence do these fats and lipoids come? From the food or from the fat stores? How is the mobilization of the fat in the stores? We can produce hyperlipemia and see how this spectrum reacts. We can produce hyperlipemia with O_2 deficiency, with haemorrhage, with barbituric acids, and with *intravenous injection of weak acids. As far as we see a* hyperlipemia after starvation, exercise, in diabetic coma or other clinical conditions, there is always an acidosis in the tissues. We see the same with our experimental hyperlipemia, these are always accompanied by acidosis. I think it may be useful to study the problem of athero- and arteriosclerosis along these lines and not always to limit our research to the transport of different lipoproteins in the bloodstream.

G. Schettler (Stuttgart): Die quantitative Bestimmung der Phospholipide im Serum bietet noch viele Fehlermöglichkeiten. Die Umrechnung durch Multiplikation des Lipoidphosphors mit dem Faktor 25 läßt außerordentliche Schwankungen entstehen. Dies gilt vor allem für die kleinen erfaßbaren Mengen, wie sie bei Verwendung der präparativen Papierelektrophorese vorhanden sind. Erstrebenswert ist daher die Differenzierung der Serumphospholipide durch Chromatographieverfahren (siehe *Eggstein:* Internat. Kongreß über Lipide, Brüssel 1956, Juli).

A. Thurnherr (Basel): Wir haben bei der Lipoproteinelektrophorese wegen der relativen Ungenauigkeit der Methode immer Doppelbestimmungen ausgeführt. Dabei hat sich gezeigt, daß sich die β-Werte relativ recht gut decken, die α-Werte aber beträchtlichen Schwankungen unterliegen.

Bei der Verwendung des β/α-Quotienten, der an sich sicher sehr praktisch ist, um sich sofort ein Bild über die Verhältnisse zu machen, haben wir bei unseren Doppelbestimmungen, nicht immer, aber oft große Differenzen. Man muß sich wohl fragen, ob es richtig ist, einen relativ präzisen Wert – den β-Wert – zu verfälschen, indem man mit Hilfe eines unpräzisen Wertes, des α-Wertes, einen notwendigerweise unpräzisen Quotienten, den β/α-Quotienten bildet.

F. T. Lindgren (Berkeley): I think it is important to realize the limited (though important) information that a β/α ratio provides. However, a β/α ratio provides less information than do the independent values of the total β and total α serum lipoprotein concentrations. There are circumstances when both the β and α lipoprotein concentrations may be simultaneously elevated or depressed in which cases little or no change would be reflected in the β/α ratio. However, in such circumstances, knowing the actual values of both β and α serum lipoprotein concentrations large changes in both β and α serum lipoprotein concentrations would not be overlooked. At the same time the β/α ratio, if desired, is always available.

D. P. Barr (New York): In the pathogenesis of atherosclerosis concentration of β-lipoprotein appears to be significant. In certain cases where total concentration of cholesterol is low the β/α ratio gives information not available from consideration of β-lipo-

protein alone. The Cohn method does not determine values of α_2-lipoprotein which probably are included with β-lipoproteins in Fraction I and III.

G. Schettler (Stuttgart): Die Bildung von Cholesterin: Phospholipidquotienten schließt die bereits erwähnten Fehlermöglichkeiten der Phospholipidbestimmung ein. Der Quotient α/β-Lipoprotein scheint mir für die mittels fraktionierter Fällung erfaßten Werte (*Barr* und Mitarb.) zuverlässiger als für die papierelektrophoretisch bestimmten. Man sollte nicht vergessen, daß die Sudanfärbung der Lipoproteine im Papiermedium keinen Hinweis auf ihre qualitative Zusammensetzung erlaubt. So färben sich bestimmte Lipoide mit Sudanschwarz überhaupt nicht, andere unvollständig an. Die Persistenz des Neutralfetts am oder in der Nähe des Startpunktes der Elektrophorese trägt nicht zur Genauigkeit der Methode bei, deren Reproduzierbarkeit verschiedentlich angezweifelt wurde. Über Modellversuche zum Thema Lipoproteidbestimmung mittels Papierelektrophorese (siehe *Schettler, Eggstein, Dietrich:* Klin. Wschr. **34,** 25/26 [1956]: 684). Die von *G. S. Boyd* erwähnte quantitative Erfassung des Cholesterins nach der Elektrophorese ist sicher zuverlässig.

F. W. Fischer (Hamburg): Wir können mit dem einfachen papierelektrophoretischen Verfahren nur eine zusammenhängende β-Fraktion von den α-Lipoproteingruppen abtrennen. Eine Unterteilung der β-Fraktion in Hauptteil und Schleppe, wie sie Herr *Schettler* soeben skizziert hat, läßt sich nicht durchführen; denn wenn man ein Serum auf 20 Streifen gleichzeitig trennt, so kann man immer wieder feststellen, daß Untergruppen der β-Lipoproteine in ihren Werten nicht reproduzierbar sind. Der Mengenanteil der in der Schleppe wandernden Lipoproteine steigt vielmehr mit zunehmender Wanderstrecke der Proteinfraktionen, und diese Wanderstrecke läßt sich unter den üblichen Versuchsbedingungen nicht immer konstant halten.

Wenn man sich auf die *Elution einer einheitlichen β-Fraktion* beschränkt, *welche Hauptteil und Schleppe umfaßt*, ist es ganz gleichgültig, welches Ausmaß im Einzelfalle die Schleppenbildung hat. Entscheidend wichtig ist nur, daß eine Schleppenbildung der α-Lipoproteine ins β-Lipoprotein niemals stattfindet (eigene Untersuchungen und solche von *Jencks* und *Durrum*), so daß die Elution der β-Fraktion im Mehrfachversuch stets reproduzierbare Resultate liefert.

F. M. Antonini (Firenze): Le ragioni che ci hanno spinti ad usare per primi ed a consigliare l'uso del rapporto β/α nell'elettroforesi su carta delle lipoproteine rispetto al problema dell'aterosclerosi, sono sostanzialmente le stesse riferite da *Barr*. Ma debbo aggiungere che oltre alle ragioni scientifiche a cui possono farsi delle obbiezioni, esistono dei motivi pratici di semplicità e di chiarezza che corrispondono a quanto è stato fatto fino ad ora nel campo delle proteine. Quando si potevano separare chiaramente solo due frazioni proteiche albumine e globuline si osservò che questo rapporto aveva un importante significato clinico più dei singoli valori assoluti. Anche oggi pur avendo la possibilità di frazionare ulteriormente le proteine ematiche sentiamo ancora la necessità di tale rapporto, più evidente che considerando i valori assoluti delle singole frazioni. Ciò avviene perchè le albumine diminuiscono quando le globuline aumentano, non soltanto nei valori percentuali, ma molto spesso anche nei valori assoluti. Lo stesso vale per il rapporto β/α. Fino a che per ragioni tecniche si considereranno queste due frazioni soltanto, sarà opportuno esprimerle in un rapporto. Naturalmente bisognerà tener conto delle maggiori oscillazioni inerenti all'errore del metodo, particolarmente quando il valore delle α sia molto basso. In queste condizioni infatti, la determinazione delle alfa diventa difficile e scarsa è la riproducibilità del metodo. Non dovremmo pertanto dar molto valore a piccole differenze nel rapporto β/α, ma solo a grandi variazioni. Stabilite le oscillazioni normali inerenti agli errori tecnici che, come ho potuto stabilire, variano a seconda degli apparecchi e delle metodiche impiegate, potremo con una certa sicurezza valorizzare i risultati ottenuti. Qualora si prendano in considerazione i lipidi totali o la colesterina contenuta nelle singole frazioni, sarà opportuno esprimere questo valore separatamente per le α e per le β in mg%, ma quando si determina soltan-

to la percentuale di assorbimento del colore nelle due frazioni, oltre ad esprimere il valore relativo delle α e delle β, sarà sempre opportuno considerare il loro rapporto.

Esistono molte difficoltà nell'ottenere una colorazione costante delle frazioni lipidiche sulla carta, questa varia molto di volta in volta così che è sconsigliabile prendere in considerazione i valori assoluti, mentre gran parte dell'errore sarà ridotto se consideriamo soltanto i valori percentuali ed il rapporto tra le due frazioni β e α colorate contemporaneamente. Anche la deposizione di una esatta quantità di siero è spesso impossibile o almeno molto difficile, per le piccole quantità impiegate. Considerando il rapporto β/α anche questa difficoltà viene superata.

Questi sono alcuni dei motivi che spiegano come nella routine sia consigliabile impiegare e diffondere l'uso del rapporto β/α; a parte la facilità con cui il clinico ed il medico pratico potranno valutare i risultati di un esame espressi da un solo valore numerico: quello del rapporto β/α. Niente vieta, anzi è augurabile che, accanto a questo valore, si esprimano anche quelli relativi ed assoluti delle α e delle β, ciò soltanto se la capacità del laboratorio nell'eseguirlo o quella del medico pratico nel valutarlo lo potranno permettere.

D. P. Barr (New York): I agree with Dr. Antonini.

C. D. de Langen (Utrecht): Diskussionsbemerkung nicht eingegangen.

F. T. Lindgren (Berkeley, Cal.) to *Barr:* If I correctly understand Prof. *Barr* to say that no independent relationship exists between β lipoprotein (or low density lipoprotein) and arteriosclerosis then I would like to strongly disagree with him on the basis of our ultracentrifugal data. The ultracentrifugal method allows evaluation of all the major serum lipoproteins present in the serum and statistical analysis further allows evaluation of the independent importance with respect to arteriosclerosis of each ultracentrifugal component or components. To cite only the ultracentrifugally defined lipoproteins within the low density class (S_f 0–400) have been shown to be *independently* associated with the presence of arteriosclerosis. However, there exists a small *inverse* correlation between lipoproteins of the high density class (α lipoprotein) with the major low density class (a large part defined electrophoretically as "β" lipoprotein) which on the basis of our data accounts for the small depressions of the high density lipoproteins in individuals who may be expected to have more arteriosclerosis than normals of the same age and sex.

G. Boyd (Edinburgh): In our laboratory we have developed an electrophoretic method for the determination of the distribution of cholesterol between the α and β lipoproteins of serum. Thus, if the total cholesterol in the sample is known and the distribution of cholesterol between the two lipoprotein fractions is known it is possible to calculate the cholesterol bound to the α and the β lipoproteins. We feel that although this method is rather tedious that the usefulness outweighs the additional labour and the final result is not only an α/β ratio as criticised by the previous speakers but also affords us an absolute measure of the amount of cholesterol bound to the separate lipoproteins.

E. Rothlin (Basel), Schlußvotum:

Vor Abschluß der Diskussion über methodische Fragen möchte ich als Unbefangener die Frage aufwerfen, ob die papierelektrographische Methode für die Bestimmung quantitativer und qualitativer Veränderungen der Phospholipide brauchbar sei. Ohne den großen Wert der schwierigeren und langwierigeren Methode der fraktionierten Fällung und der Ultrazentrifuge zu verkennen, welche wohl eine bessere Differenzierung der β-Lipoproteine erlauben, scheint mir eine klare Antwort auf diese Frage von wesentlicher praktisch-klinischer Bedeutung. Ihre mehrheitliche Zustimmung erlaubt mir, die Frage als bejahend beantwortet zu betrachten. Dabei bin ich wohl im Einklang mit Ihren Voten, wenn ich annehme, daß die papierelektrographische Bestimmungsmethode noch ausbaufähig ist.

2. Hämodynamische Faktoren

Pierach (Bad Nauheim): Wir haben bei einer großen Anzahl von Stenokardikern, die wir in der Klinik beobachten konnten, immer wieder gesehen, daß die anginösen Schmerzanfälle besonders gern in der Nacht zwischen 2 und 4 Uhr auftreten, also zu einer Zeit, in welcher doch wahrlich kein Grund zu einer Auslösung der Stenokardie durch körperliche oder psychische Belastung vorliegen sollte.

Ich möchte dafür die zu dieser Zeit eintretende maximale Verschiebung des vegetativen Gleichgewichts nach der vagalen Seite verantwortlich machen: der Blutdruck sinkt dann selbst beim «fixierten» Hypertoniker nach *Menzel* ab, die Herzschlagfolge verlangsamt sich, und die arteriosklerotisch veränderten Coronargefäße können sich dieser hämodynamischen Situation nicht anpassen.

Dabei ist zu berücksichtigen, daß nach den Untersuchungen von *Wezler* und *Sinn* die Durchströmungsgröße in diesen Gefäßen bei einem Blutdruckabfall noch weit mehr abnimmt, als es nach dem Poiseuille'schen Gesetz zu erwarten ist. Die Folge davon ist, daß die Durchblutung der Coronarien für den Erhaltungsstoffwechsel des Myokards nicht ausreicht und die Kranken von einem Angina-pectoris-Anfall geweckt werden.

Ich wäre Herrn *Müller* sehr dankbar, wenn er hierzu im Zusammenhang mit seinen Ausführungen über die Hämodynamik des Coronarkreislaufes Stellung nehmen würde.

A. Müller (Fribourg): Bei der Benützung des Poiseuille'schen Gesetzes zur Berechnung der Durchblutung, dessen Anwendung bei der gewöhnlichen Gewebsdurchströmung erlaubt ist, muß beachtet werden, daß der Gefäßradius r, ohne Berücksichtigung einer möglichen, aktiven Veränderung, von der Druckdifferenz $p_i - p_a$ abhängig ist und der Zähigkeitskoeffizient η eine komplizierte Funktion der Konzentration, der mittleren Strömungsgeschwindigkeit und dem Verhältnis: $\frac{\text{Durchmesser des Körperchens}}{\text{Durchmesser des Gefäßes}}$ darstellt. Der letzte Faktor macht sich bei einem Verhältnis $1/2$ bis $1/10$ besonders stark geltend, also in Blutgefäßen mit Durchmessern von 15–100 μ. Bei einer Abnahme des Druckgefälles bewirken beide Faktoren eine Erhöhung des Widerstandes. Dieser Umstand wird bei Kreislaufstörungen zu wenig berücksichtigt.

Im Coronarkreislaufe werden allerdings die Strömungsverhältnisse in diesem Gefäßbereiche durch die Zustandsänderungen der Herzmuskulatur (Kontraktion – Erschlaffung) maßgebend beeinflußt.

F. Büchner (Freiburg i. Br.) an *Pierach* und *Müller:* Wenn bei fortgeschrittener Hypertonie arteriosklerotische Stenosen im Koronarsystem an vielen kleinen Arterien und an den Arteriolen bestehen, so können diese bei eingeschränkter Durchblutung und gesenktem Druck vorübergehend durch die stenosierenden Herde verschlossen werden.

Pierach (Bad Nauheim): Es wäre also dem Kliniker erlaubt, auf Grund der genannten klinischen Beobachtungen auf das Vorliegen organischer Gefäßveränderungen, insbesondere auf eine Coronarsklerose zu schließen?

A. von Albertini (Zürich): Für das nächtliche Auftreten der Coronarkrisen werden wohl auch Gefäßspasmen herangezogen, der starke Blutdruckabfall in der Nacht macht aber meines Erachtens einen Gefäßkollaps wahrscheinlicher als Ursache der Coronarinsuffizienz. Im übrigen würde es mich interessieren, ob bei Hypotonien in der Nacht nicht auch cerebral Folgen einer Zirkulationsinsuffizienz auftreten.

Pierach (Bad Nauheim): Auf die Frage von Herrn *Albertini*, Zürich, wie es mit der Durchblutung der Gehirnarterien bei hypotonen Regulationsstörungen bestellt sei, möchte ich folgendes bemerken:

Im Zusammenhang mit den nächtlichen Stenokardien, die ich vorhin erwähnte und für die ich die verminderte Durchströmungsgröße in der vagalen Nachtphase bei nicht anpassungsfähiger Wandstarre der Arterien verantwortlich machen möchte, darf ich auf die Beispiele hinweisen, die mir Herr *Sartori* von der Sautterschen Klinik zu seinem

Vortrag, in dem schon auf die Bedeutung des arteriellen Unterdruckes für Augenhintergrundkomplikationen aufmerksam gemacht wurde, noch berichtet hat:

Sehstörungen als Folge von Mikroinfarkten am Augenhintergrund werden von Patienten häufig frühmorgens angegeben, sind also im Laufe der Nacht eingetreten. Diese Patienten, die abends noch ihre Zeitung im Bett gelesen haben, bemerken beim Aufwachen am Morgen die Sehstörung, die sie dann sofort zum Augenarzt führt.

S. Hirsch (Brüssel): Wenn in der klinischen und pathologisch-anatomischen Literatur von Gefäßspasmen und Gefäßkontraktion die Rede ist, wird meist nicht berücksichtigt, daß es nicht die mittleren und kleinen Arterien sind, die bei der «physiologischen» Kontraktion ins Auge zu fassen sind, sondern die kleinsten Arterien der präkapillaren Zone. Tatsächlich ist aber mit klinischen Methoden noch nie eine Arterienkontraktion oder ein Arterienspasmus einwandfrei nachgewiesen worden. In der präkapillaren Zone treten die physikalischen, hydrodynamischen Einflüsse weitgehend gegenüber den biologischen Einflüssen (nervöser, homonaler Natur) in den Hintergrund. Diese Gesichtspunkte müssen bei der Beurteilung der Resultate der Untersuchungen von Prof. *Müller* berücksichtigt werden.

G. Schönbach (Gießen): In Ergänzung zu den Befunden von Herrn Prof. *Müller* und Herrn Prof. *Büchner* möchte ich darauf hinweisen, daß die nächtlichen pectanginösen Anfälle eventuell durch eine Änderung der Gefäßwandpermeabilität bedingt sein könnten. Denn seit den Untersuchungen von *Hofmann*, *Magnus* und *Alsleben* so wie *Alpern* und andern ist bekannt, daß der Sympathicotonus die Permeabilität der Gefäßwand vermindert, während der Parasympathicotonus die Permeabilität erhöht. Durch die nächtliche Umstellung vom Sympathicotonus auf den Parasympathicotonus kann es durch die damit einhergehende Permeabilitätserhöhung der Gefäßwand zu akuten Wandverquellungen kommen, die in Verbindung mit der Drucksenkung und der dadurch bedingten Lumenverengerung den pectanginösen Ausfall auslösen.

W. Dock (New York): It is perfectly true that hypertension accelerates atherosclerosis in chicks (*Katz*), rabbits (*Wilens*) and dogs (*Wakerlin*) when plasma cholesterol is raised by dietary change, and that atherosclerosis in man is more severe in hypertension, in the parts of the vascular bed where pressure is raised by the upright posture, and in pulmonary vessels with pulmonic hypertension. We also see accelerated or severe lesions in the arteries leading to arterio-venous fistulae, as compared with the control vessel in the opposite limb. High flow, causing severe vibration, or high pressure hasten atheroma formation, but in animals or men with serum cholesterol levels under 150 mg%, no amount of hypertension, no acceleration of flow cause atheroma, while patients with low pressure and slow flow, as in myxedema, have severe atherosclerosis with high blood cholesterol, in spite of minimal stress on the vessel wall. On the other hand, Dr. *Goetz* has reported fabulous levels of blood pressure in the giraffe, but never any atherosclerosis.

R. H. Goetz (Cape Town): Untersuchungen über die Morphologie der Gefäßwand in der Giraffe sind deshalb von besonderem Interesse, weil, wie wir zeigen konnten (*Goetz, R. H.:* Transact. Amer. Coll. Card. **5**, 239 [1955]. – *Goetz, R. H.*, und *Budtz-Olsen, O.:* J. med. Ass. S. Afr. **29**, 773 [1955]), die Giraffe, im Gegensatz zu anscheinend allen andern Säugetieren, normalerweise einen extrem hohen Blutdruck aufweist. Wir hatten Gelegenheit, die Gefäße von drei erwachsenen Tieren histologisch zu untersuchen (wovon eines als ein besonders altes Exemplar anzusehen ist) und konnten an einem stehenden Tier den Blutdruck unter nur lokaler Betäubung blutig messen. Dabei konnten wir degenerative Veränderungen weder in den Koronararterien, den großen Gefäßen wie Aorta, den Gehirnarterien noch in den peripheren Gefäßen der Extremitäten feststellen. In diesem Zusammenhang muß noch darauf hingewiesen werden, daß wir es hier natürlich mit einem Herbivoren zu tun haben.

Von ganz besonderem Interesse war die Tatsache, daß der Bau der Gefäßwand weitgehende Anpassungen an die örtlichen Druckverhältnisse zeigte. Dies ist nicht verwunderlich, wenn wir uns für einen Augenblick vergegenwärtigen, daß infolge der Höhe unseres Tieres der hydrostatische Druck in den peripheren Arterien der Extremitäten um 500 mm Hg. schwankt.

Es zeigte sich, daß die Arterien der Extremitäten durch ein kleines, oft winziges Lumen und durch eine enorm entwickelte Muskulatur ausgezeichnet sind. Die letztere ist dabei in zwei oder drei deutliche Schichten angeordnet. Die elastischen Elemente sind in diesen peripheren Arterien vollständig auf die Lamina elastica interna beschränkt. Demgegenüber besteht die Wand der großen Gefäße, wie z. B. der Aorta, die zwischen 12 und 15 mm dick ist, fast ausschließlich aus unzählbaren Lamellen elastischen Gewebes.

Diese Differenzierung erscheint funktionell zweckmäßig. Ohne Zweifel handelt es sich bei der Aorta um einen hochspezialisierten Windkessel, der ein großes Schlagvolumen unter einem enorm hohen Druck zu bewältigen imstande ist, währenddem die Gefäße der Extremitäten eine ungemein kräftige und aktive Vasokonstriktion dem gewaltigen hydrostatischen Druck entgegensetzen können. Zweifelsohne ist in dem Bau der peripheren Arterien auch der Regulationsmechanismus für die kapillare Zirkulation zu sehen, wobei die letztere durch die Vasokonstriktion der peripheren Arterien von dem hydrostatischen Druck geschützt wird. In der Giraffe erfolgt die Reduzierung des Blutdruckes im Bereiche der Arterien und nicht erst im Gebiete der Arteriolen.

Es ist daher auch nicht verwunderlich, daß wir ganz entgegen den Vermutungen von *Starling*, *Krogh* und anderen keinerlei Änderungen in der Viskosität und dem Proteingehalt des Giraffenblutes (verglichen mit den Werten des menschlichen Blutes) fanden. Dabei ist die normale Viskosität von besonderem Interesse, da Giraffenblut nahezu 12 000 000 Erythrocyten/mm^3 aufweist.

F. Büchner (Freiburg i. Br.) an *Dock:* Bei frühkindlichem Phaeochromocytom mit chronischer Hypertonie beobachtet man eine schwere Arteriosklerose in der Aorta und in den Organarterien und Arteriolen. Auf das Beispiel der Arteriosklerose der Pulmonalarterien bei chronischer pulmonaler Hypertonie habe ich in meinem Vortrag an Hand von 52 Fällen der Arbeit von Dr. *Koenn* aufmerksam gemacht.

W. Dock (New York): While we are accustomed to seeing more severe atherosclerosis in vessels injured by endarteritis, or by disease of the vasa vasorum, and especially in the ascending aorta with syphilitic mesaortitis, in countries where blood cholesterol is low, as in Central America and China, no such process follows endarteritis or syphilitic arteritis. Thus *Snapper* and others report that the radiologists see no secondary calcification in Chinese with aortic syphilis, and Chinese pathologists note the absence of atheromas in these cases. Inflammation localizes deposition of urate in gout and of cholesterol in xanthomatous or atherosclerotic disease, but neither disease of the vasa vasorum, nor endarteritis cause atheromata in animals or men with low plasma lipid levels.

A. Müller (Fribourg): Gestatten Sie mir hier eine Bemerkung einzuschalten, die als Ergänzung zu meinem Vortrag zu betrachten ist. Aus dem Vortrage ging die erhöhte Beanspruchung der Coronargefäße hervor. Der Hämodynamiker ist überhaupt erstaunt darüber, daß in einem derart belasteten Leitungssystem nicht häufiger Störungen durch Wandrisse auftreten. Man muß sich deshalb die Frage stellen, ob diese Gefäße eventuell besonders gut durchblutet werden. Man könnte sich vorstellen, daß in der Gefäßwand ein ähnlicher Durchblutungsmechanismus vorhanden ist, wie er im Herzmuskel von uns nachgewiesen wurde. Die Vasa vasorum würden auf eine ihr eigene Art die Rolle der Coronararterien übernehmen.

F. Koller (Zürich): Ich möchte lediglich die Frage stellen, wie heute die Ernährung der Arterienwand beurteilt wird. Es scheinen hier sehr widersprechende Ansichten

vertreten zu werden: Einerseits Blutversorgung eines beträchtlichen Teiles der Wand vom Lumen aus, andererseits Ernährung der gesamten Gefäßwand inklusive Endothel von den Vasa vasorum aus. Das Problem ist für die Thrombogenese von Bedeutung.

H. Bredt (Leipzig): Zur Frage der Bedeutung der Vasa vasorum möchte ich vorschlagen, daß wir

a) nicht vereinfacht nur von immer abstrahierten «Arterien» sprechen sollten, sondern uns erinnern, daß phylogenetisch jedes Gefäß eine Kapillare ist und sekundär erst die Accessoria erhält;

b) die Vasa vasorum müssen funktionell mit den Coronararterien verglichen werden. Die Intima ist ein modifiziertes Endokard oder auch umgekehrt.

c) Über die Ernährung des Myokards und der äußeren Wand der großen Gefäße wissen wir einiges ; schwierig ist eine Einsicht in den Stoffwechsel des Endokards und der Intima. Es spricht viel dafür, daß physiologische und pathologische Einwirkungen von der Gefäßlichtung aus an die Gewebe herantreten.

Zur Frage der Kontraktionsfähigkeit der Arterien möchte ich Herrn Kollegen *Hirsch* antworten, daß doch *alle* Arterien vom muskulären Typ aktiv ihre Lichtung verändern können, anders könnte die Raynaudsche Gangrän oder die Migräne nicht verstanden werden.

C. D. de Langen (Utrecht): Speaking about the nutrition of the artery vessel walls and the role of the vasa vasorum we have to realise that in every vessel wall there is a certain pressure gradient, changing every moment, but always running from the lumen of the vessels to the adventitia. But if we look at the walls of the veins we see just the opposite. Here the pressure in the capillaries at the outside of the wall is a higher pressure than in the veins. The small venules are drained into the lumen of the vena. Here the pressure gradient is the reverse and runs from outside to the lumen and consequently the nutritional flow goes in the same direction. It is possible that these different pressure gradients in artery and vein are playing a role in the formation of thrombi.

A. von Albertini (Zürich): In der Kommission dieses Symposiums haben wir einen Spezialisten für die physiologische Ernährung der Arterienwand gesucht, aber leider auf der ganzen Welt nicht gefunden.

E. Boyle (Charleston, USA) to *Albertini:* Dr. *Patterson* of Montreal, Canada, has published interesting observations on the nature of initiation of coronary thrombosis and occlusion from vasa vasorum hemorrhage.

S. Hirsch (Brüssel) zu der Bemerkung von Prof. *Bredt:* Unter der «präcapillaren Zone» verstehe ich in Anlehnung an eine Bemerkung von *Franklin*, der die Kapillaren als «letzten halben Millimeter» definiert, die letzten 2 mm der arteriellen Strombahn.

Im übrigen bin ich wie Herr Prof. *Bredt* der Ansicht, daß man bei der Beschreibung der Arterienwand zu sehr «schematisiert». Das bezieht sich auf die Unterscheidung der einzelnen Schichten und auch über ihre Zusammensetzung; man spricht von Längs- und Quermuskelfasern, obwohl es sich, wie ich unter optimalen Präparationsbedingungen gezeigt habe, um eine einheitliche Wandmuskulatur handelt, die je nach der funktionellen Situation der Elemente der Arterienwand im histologischen Schnitt in verschiedenen Ebenen erscheint.

3. Morphologische Befunde

E. Martin (Genève): Il conviendrait de demander aux anatomistes, si la définition de l'artériosclérose, donnée par *Askanazy* en 1934 à Utrecht à la réunion internationale de la Société de Pathologie géographique, est toujours valable ?

Pour diagnostiquer l'artériosclérose, «il faut démontrer l'existence d'une plaque de l'intima provoquée, à côté des infiltrations lipoïdes ou calcaires, par une hyperplasie, une prolifération du tissu collagène et élastique. Nous verrons plus tard que souvent une nécrose, au sein de cette plaque de sclérose, est un phénomène banal mais important, pouvant servir également au diagnostic de l'affection. C'est cette nécrose, qui engendre l'ulcère athéromateux avec ses suites graves.»

Peut-on différencier l'artériosclérose juvénile, celle qui atteint les coronaires et semble s'accompagner de troubles lipoprotidiques, de la forme cérébrale sénile, où les troubles biochimiques sont absents ou au second plan?

Dans certaines écoles, en particulier celle de Florence, on continue de différencier l'athéromatose de l'artériosclérose. Cette distinction est-elle justifiée?

W. Dock (New York): In the absence of Prof. *Duguid*, who is unable to be here this afternoon, I would like to reemphasize his contribution to our understanding of atherosclerosis. While I do not share his belief that platelet thrombi form on uninjured mesothelial surfaces in the coronary arteries, it must be conceded that they form wherever there is even minimal damage, and thus in many cases make a very important contribution to the growth of the atheromata. Any factors which accelerate clotting or delay fibrinolysis will hasten this process.

I should also like to reemphasize that atheroma formation is only one of many types of arteriosclerosis, and that studies of plasma lipoprotein show no relation between any of the other types — such as fibrosis with ectasia which leads to tortuous temporal arteries; medial calcification or necrosis, etc. — and the blood lipids. Again I should like to emphasize that when organs atrophy, as in the senile ovary or postpartum uterus, there is regenerative intimal thickening. In the atrophy of the brain, due to loss of neurones with senility, regenerative intimal thickening also occurs. Here the arterial disease is secondary to change in the organ, and not the cause of the loss of mental power or emotional control. Control of atherosclerosis will reduce cerebral thromboses and hemorrhage, but have little effect on the incidence of senile psychoses.

F. Büchner (Freiburg i. Br.): Das Schema von *Askanazy* können wir beibehalten, wir müssen nur noch das pathogenetisch besonders wichtige Frühstadium des arteriosklerotischen Herdes hinzufügen: das Ödem der Intima. Dieses Ödem kann recidivieren. Im Zweiten Weltkrieg haben wir das Coronarsystem von tödlich abgestürzten Fliegern von 25–30 Jahren untersucht. In etwa 30% der Fälle bestanden flache Lipoidherde ohne Ödem. In den Arbeiten von *E. Müller* und *Meessen* konnten wir das Coronarsystem von über 600 im akuten Coronartod gestorbenen Soldaten zwischen 18–39 Jahren untersuchen: in den meisten Fällen fanden wir über einem arteriosklerotischen Lipoidherd ein akutes Ödem. In 50% der Fälle hatte dieses durch die akute Stenose zum Tode geführt, in 50% durch eine zusätzliche Thrombose. *Yater* und Mitarb. haben in einer großen Arbeit diesen Befund bestätigt.

S. Hirsch (Bruxelles) weist hinsichtlich der Beziehung zwischen morphologischen Einzelheiten und der Pathogenese auf seine Ausführungen über die Anfangsstadien des arteriosklerotischen Prozesses hin.

A. von Albertini (Zürich): Die Ausführungen von Herrn *Büchner* möchte ich dahingehend ergänzen, als die Utrechter Definition der Arteriosklerose in der Tat zu eng gefaßt ist, sie entspricht nicht mehr den heutigen Vorstellungen. Vor allem war es nicht richtig, die beiden wichtigen Leiden wie die Moenckebergsche Mediasklerose und die Arteriolosklerose aus der Definition auszuschließen. Meines Erachtens war die Definition auch zu einseitig auf den Cholesterininfiltrationsprozeß der Intima eingestellt. Dieser allein gibt ja keine Erklärung für die Sklerose, d. h. die Verhärtung der Wand. Die Einlagerung lipoider Stoffe in die mesenchymalen Maschen der Intima führt zum Bilde der *Atheromatose*, d. i. die Intimalipoidose, wie sie im Tierexperiment mit Verfütterung

von cholesterinreicher Nahrung erzeugt wird. Die wesentliche Verdickung und Verhärtung der Intima ist aber die Folge einer hyalinen Umwandlung dieser Schicht durch Einlagerung von Bluthyalin, also wahrscheinlich Proteinen, die aus dem Blut stammen. Es ist also richtig, daß es durch Einlagerung von Lipoproteiden zu einer Verdickung und Verhärtung der mesenchymalen, subendothelialen Intimaschicht kommt. Analoge Vorgänge sind uns aber auch von der Pathogenese der entzündlichen Arterienerkrankungen her bekannt, als Prototyp möchte ich die Buergersche Thrombangiitis erwähnen, deren Beziehungen zur Arteriosklerose anerkannt sind. Im Spätstadium geht die Thrombangiitis obligat in eine Arteriosklerose über, für diese Verlaufsform scheint mir der Begriff der «sekundären Arteriosklerose» im Sinne von *Hueck* durchaus gerechtfertigt.

F. Büchner (Freiburg i. Br.) an *Albertini* und *Hirsch*. Die Arbeiten des Ersten Weltkrieges sind mir bekannt. Sie kannten noch nicht das Ödem. Dieses wurde erst von *Leary* (1934), von *Albertini* (1938) sowie von *Bredt* und *Holle* gefunden. Daß neben den Lipoidherden der Intima in der Media der Extremitäten von Lipoidablagerungen unabhängige Kalkherde auftreten, habe ich in meinem Vortrag besonders betont.

A. Pierach (Bad Nauheim): Mit Bezug auf die Zusammenhänge zwischen Ernährung und Arteriosklerose und auf die Frage nach der Reversibilität einer Intimaatheromatose bzw. -sklerose sind hier die Erfahrungen an dem Sektionsmaterial der in Rußland verstorbenen Kriegsgefangenen zu erwähnen, über welche mir *Girgensohn*, *Rüd*, *Zschau* und andere berichtet haben.

Übereinstimmend berichten diese Obduzenten, daß die Gefäße auffallend blank waren, jedenfalls so, wie es nach dem Alter der meistens an der Dystrophie Verstorbenen nicht zu erwarten war. Ein Myokardinfarkt oder eine Apoplexie wurde praktisch nie beobachtet. *Rüd* hat mir zudem berichtet, daß er bei einigen Tausenden von Sektionen nie einen Cholesteringallenstein gefunden habe, wie er doch in einem «Friedensmaterial» auch bei Verstorbenen, die nie Gallenbeschwerden gehabt, etwa in 10–15% zu finden ist.

Darf man nun annehmen, daß hier infolge der Ernährung ein äußerst niedriger Cholesterinspiegel im Blut vorgelegen hat und daß vielleicht dadurch die atheromatösen Ablagerungen in den Gefäßen reversibel gemacht werden?

Neben der Ernährung ist dafür sicher auch der Rückgang der Androgen-Produktion verantwortlich zu machen.

F. Roulet (Basel): Die Morphologie der arteriosklerotischen Veränderungen sollte eigentlich die Anfangsstadien der Gefäßwandschädigung mehr als bisher unter dem Gesichtswinkel der Histochemie berücksichtigen. Man hat sich bis jetzt genug mit den Fettstoffen in der Wand beschäftigt, wichtiger wäre meiner Meinung nach der Zustand *vor* der Fettablagerung, das sogenannte «Ödem der Intima», auf welches hingewiesen worden ist. Diese Intimaschwellung deutet auf eine Störung in der Zusammensetzung der Grundsubstanz hin, wie sie auch anderswo vorkommen kann, nämlich auf eine Zunahme an Mucopolysacchariden. Das haben einige Morphologen zum Teil auch experimentell demonstriert (z. B. *Rinehart* und Mitarb.). Mir scheint, daß man nun sehr viel von der Lipoidablagerung gesprochen hat, und daß man jetzt mehr den vorher eingetretenen Wandschaden berücksichtigen sollte, dessen Pathogenese noch gänzlich unbekannt ist.

F. M. Antonini (Firenze): Pur non avendo competenza anatomo-patologica l'intervento del Dr. *Roulet* mi spinge a insistere su quello che per me è il punto essenziale da illuminare e che offre la possibilità di fondere sia le idee degli umoralisti, come quelle dei morfologi.

Rimando a quanto ho già espresso nella mia comunicazione, ma tengo ad insistere sulla necessità di valutare quei fattori tissulari che condizionano la precipitazione e la formazione della placca lipidica. Fattori tissulari, che oltre a variare la permeabilità della

parete per una maggiore filtrazione o come *Page* preferisce, per una relativa impermeabilità, possono favorire una imbibizione edematosa e la fissazione o precipitazione di lipidi per una affinità chimicofisica tra sostanze mucoidi in vario grado di depolimerizzazione e quelle lipoproteine più facilmente instabili e precipitabili avide a sua volta di legami glicoproteici (per relativa carenza nel sangue di tali ricettori; per esaurimento dei meccanismi enzimatici nella formazione e liberazione di sostanze eparinoidi e dei fattori chiarificanti; impoverimento o intossicazione cronica di quei tessuti o cellule di origine mesenchimale che li producono, a causa di malattie del ricambio primitive o conseguenti a squilibri endocrini o prolungati eccessi dietetici). L'osservazione di *Virchow*, che la prima alterazione della parete vascolare sia un rigonfiamento subintimale di natura mucoide, su cui successivamente si depositano i lipidi è stato ampiamente confermato ed esteso da numerose osservazioni su materiale umano e sperimentale (vedi lavori vecchi e nuovi di *Erb* [1905], *Ssolowjew* [1930], *Faber* [1949], *Taylor* [1953], e *Moon* e *Rinehart* [1952]).

Non esiste ancora un accordo sulla natura glicoproteica di questo rigonfiamento che assume caratteri tintoriali diversi a seconda della maggiore o minore depolimerizzazione della sostanza fondamentale, dagli strati subintimali e della media fino alla membrana elastica interna compresa, le cui fibre sono anch'esse rivestite da sostanze di natura polisaccaridica. Bisogna quindi accuratamente indagare dal punto di vista istochimico biologico e metabolico questo tessuto e gli altri così detti braditrofi (aorta, tendini, cartilagini) il cui componente chimico fondamentale è l'acido condroitinsolforico. In questi tessuti prevalgono i processi di glicolisi anaerobia, che possono risentire di squilibri endocrini e del ricambio, che accellerano i processi fermentativi e catabolici. Poichè analoghi sono gli aspetti della patologia di questi tessuti braditrofi è probabile che la precipitazione dei lipidi nell'aorta e nei vasi possa avvenire con un meccanismo analogo a quanto si verifica in altre condizioni nella cartilagine, nei tendini e nella cornea. Spesso infatti si trovano deposizioni lipidiche patologiche contemporaneamente in tutti questi tessuti. La precipitazione dei lipidi può essere paragonata a quella del calcio che spesso l'accompagna. Anche il processo di calcificazione dell'osso si riduce secondo le moderne ricerche chimiche ad un semplice meccanismo di scambio di ioni tra i polisaccaridi in via di depolimerizzazione della matrice ossea e il calcio ionico circolante. Ciò spiega perchè la deposizione del calcio avvenga spesso in organi e tessuti dove il processo patologico porta ad un aumento della liberazione e depolimerizzazione dei mucopolisaccaridi tissulari. Cito ad esempio i tumori, le necrosi e le zone colpite da traumi ripetuti, dove si trovano facilmente deposizioni di calcio, di lipidi e spesso anche di urati. Le deposizioni di queste sostanze si osservano tanto più frequenti ed abbondanti quanto più elevati ed anomali sono i livelli di queste sostanze nel sangue. Aumento delle lipoproteine da un lato, lesioni vascolari dall'altro, faciliteranno la deposizione e la localizzazione dei lipidi come del calcio nella parete vascolare. Teorie umorali e tissulari possono trovare in queste spiegazioni un punto di contatto.

W. W. Meyer (Marburg): Zu der aufgeworfenen Frage über die Rückbildung atheromatöser Veränderungen ist zuerst festzustellen, daß eine Resorption von Lipoidablagerungen nach vorausgegangener Cholesterinfütterung bei Versuchstieren tatsächlich stattfindet und in mehreren Untersuchungsreihen verfolgt worden ist. Auch beim Menschen hat man versucht, die Resorption atheromatöser Herde glaubhaft zu machen. Unter Verwendung von Farbphotographie hat *Wilens* in einer größeren Reihe von Fällen die Ausprägung der Atheromatose in der Aorta bei abzehrenden Krankheiten und bei Kontrollfällen verglichen; *Wilens* ist zu dem Schluß gekommen, daß bei Inanitionszuständen die Atheromatose der Aorta – dem Farbbild der Gefäßinnenwand nach zu urteilen – geringer ausgeprägt ist als im Durchschnitt. Wir haben versucht, durch Gewichtsbestimmung von freipräparierten Aorten zu klären, ob die sklerotischen Veränderungen bei der Abzehrung tatsächlich schwächer ausgeprägt sind als bei anderen Todesursachen. Signifikante Unterschiede im Gewicht der Aorta bei abzehrenden Krankheiten und bei Personen, die an anderen Erkrankungen verstorben waren, haben

wir *nicht* feststellen können. Der Grad der sklerotischen Veränderungen, d. h. das makroskopische Bild der «Atherosklerose» bei der Abzehrung entspricht somit – nach dem Gewicht des Gefäßes zu urteilen – etwa dem Altersdurchschnitt.

In diesem Zusammenhang darf man nicht die Tatsache außer acht lassen, daß auch eine am stärksten atheromatös-veränderte Aorta höchstens 3 g Cholesterin enthält, während das Gesamtgewicht der Aorta (im frischen Zustand) oft über 100 g liegt. Daraus ersieht man, daß in der Gesamtheit atheromatöser Veränderungen das Cholesterin nur einen verschwindend kleinen Anteil bildet. – Am Beispiel der Pulmonalsklerose habe ich auch hier versucht zu zeigen, daß es bei der Arteriosklerose oft gar nicht so sehr auf die Lipoidose der Intima ankommt und daß im Vordergrund sklerotischer Veränderungen ganz entschieden die diffusen Mediaveränderungen stehen können. Der Intimalipoidose kommt dann lediglich die Bedeutung einer morphologischen Begleiterscheinung zu. – Bei der Erörterung der Pathogenese der Arteriosklerose erscheint es daher angezeigt, sich nicht auf die ausschließliche kausale Bedeutung der Lipoidose festzulegen und die *Arteriosklerose nicht nur als ein Intimaleiden, sondern als eine Erkrankung der gesamten Arterienwand zu betrachten.*

F. Rintelen (Basel): Gerade angesichts der methodologischen und exegetischen Schwierigkeiten der humoralen Untersuchungen bei Arteriosklerose kommt den intravital-klinisch nachweisbaren morphologischen Veränderungen erhebliche diagnostische Bedeutung zu. In dieser Hinsicht kann die Ophthalmologie Nützliches beitragen. Sie haben heute morgen von den Herren aus Hamburg gehört, inwiefern das am Augenhintergrund möglich ist. Ich glaube, Ihnen gezeigt zu haben, daß dabei einige kritische Prämissen notwendig sind. Ich möchte in diesem Zusammenhang auf eine andere morphologische, mit der Störung des Lipidstoffwechsels zusammenhängende Veränderung aufmerksam machen, den Arcus lipoides corneae. Herr *Coppo* hat auf die hohe Koinzidenz zwischen Myokardschaden und Arcus lipoides bei Patienten unter 50 Jahren hingewiesen. Wir haben seinerzeit am Basler pathologischen Institut Untersuchungen an 600 Sektionsfällen angestellt zur Prüfung der Frage, wie weit Relationen zwischen dem Arcus lipoides und morphologisch nachweisbar arteriosklerotischen Veränderungen im Organismus bestehen. Es ergab sich, daß von engeren Beziehungen zwischen den Lipidablagerungen in der Cornea und der morphologisch faßbaren Manifestierung der Arteriosklerose anläßlich der Sektion nicht gesprochen werden kann. 31% der Fälle mit deutlichem Lipoidring der Cornea hatten keine nennenswerte Arteriosklerose; andererseits wiesen 33% der über 60jährigen ohne makroskopisch nachweisbaren Lipoidbogen eine schwere Arteriosklerose auf. Wichtig scheint uns namentlich auch, daß bei 4 unter 50jährigen mit deutlichem Arcus lipoides keine makroskopisch oder mikroskopisch nachweisbare Arteriosklerose gefunden werden konnte.

H. Bredt (Leipzig): Ich bin der Meinung, daß es wünschenswert sei, eine Synthese zwischen sogenannten «Humoralisten» und Morphologen herbeizuführen. Wenn wir unsere Befunde über Lipoidose der Gefäßwand betrachten, so wollen wir unterstreichen, daß wir histochemisch sehr wahrscheinlich *nur einen Teil* der Lipoide nachweisen können. Die Lipoidniederschläge sind in die Intima eingelagert, sind reversibel und zeigen meist in ihrer Gestalt *keine* Beziehung zum arteriosklerotischen Beet. Die entscheidenden Vorgänge spielen sich so ab, wie in einer früheren Bemerkung Herr Prof. *Büchner* dargestellt hat. Erst wenn im subendothelialen Raum Eiweißstoffe vermehrt sich niederschlagen und in diesem Raum weitere Umwandlungen statthaben mit Bildung von Faserstrukturen und sekundärer Atheromatose, kann man von Arteriosklerose sprechen. Ich möchte mich dagegen aussprechen, die Atherose der Arteriosklerose gegenüberzustellen. Ich halte daran fest, daß «Arteriosklerose» der übergeordnete Begriff sei.

F. Büchner (Freiburg i. Br.) an *Bredt: Kaiserling* hat zu Beginn des Jahrhunderts die Doppelbrechung der Sudan-färbbaren Stoffe im arteriosklerotischen Herd nachgewiesen.

1906 haben *Aschoff* und *Adami* in vitro bewiesen, daß Cholesterinester doppelbrechend sind. Angeregt von *Aschoff*, hat *Windaus* 1910 chemisch gezeigt, daß die Lipoide in den Herden Cholesterinester sind, später (1928) auch *Schönheimer*. Jahrzehntelang hat aber *Aschoff* die hämodynamischen Faktoren in den Vordergrund gerückt und in den Cholesterinestern nur einen den Herd modifizierenden Faktor gesehen.

A. Studer (Basel) an *Roulet:* Herr Prof. *Roulet* hat nach experimentellen Unterlagen für die Zunahme der Mucopolysaccharide in der Intima gefragt. Man kann hier vielleicht auf die Versuche von *Rinehart* hinweisen, der an Vitamin-B_6-Mangel-Affen eine Vermehrung von Mucopolysacchariden mit erheblicher Verdickung der Intima beobachtet hat.

S. Hirsch (Brüssel): Zweifellos sind nicht alle Lipoidablagerungen arteriosklerotischer Natur; ich erwähne einen von Moenckeberg veröffentlichten Fall, bei dem nach einer intravenösen Cholesteringabe ausgedehnte Lipoidablagerungen bestanden. Ich selbst sah derartige Ablagerungen bei einem Kind, bei dem eine Reihe von Bronchoskopien mit Lipiodol vorgenommen worden waren.

Zu den Bemerkungen *Büchners* über das *Aschoffsche* Referat 1939: *Aschoff* sagte bei dieser Gelegenheit: «*Wenn* die Imbibitionstheorie richtig ist».

Aus diesem Grunde erscheint mir die in meiner Mitteilung erhobene Forderung nach *Verbesserung der histologischen Technik* berechtigt, um die pathogenetischen Theorien, die nach der Sachlage notwendig sind, genügend zu begründen.

E. Martin (Genève): Il existe donc, en matière d'artériosclérose – d'après ce que viennent de nous enseigner les morphologistes – deux formes: une forme juvénile où, sur un dépôt de lipoïdes, un œdème surajouté conduit à un infarctus du myocarde avec ses conséquences graves et une forme progressive généralisée, avec des lésions importantes, et conduisant à des complications diverses. Il importe de bien se rappeler ces deux formes, lorsque l'on envisage la thérapeutique, qui sera différente dans les deux cas.

C. D. de Langen (Utrecht): Yesterday I talked about the first experiments in animal arteriosclerosis with adrenaline. We get an atrophic plague with some lipoid granula. It is atrophic as parchment. But at the border where the plagues pass into a normal wall we always find an accumulation of lipoids.

A. Pierach (Bad Nauheim): Vom klinischen Standpunkt möchte ich dem von *Bürger* (Leipzig) geprägten Begriff der *Physiosklerose* – das ist die schicksalsmäßige Alterung der Gefäße – die *Pathosklerose* gegenüberstellen und für die letztere folgende Einteilung vorschlagen:

1. *Die Drucksklerose:* Herr *Büchner* hat uns heute früh als ein schönes Beispiel dafür ein an einem Phäochromocytom erkranktes Kleinkind erwähnt. Dieses ging innerhalb von zwei Jahren an einer schweren allgemeinen Arteriosklerose zugrunde.

Als geradezu experimenteller Beleg für die Drucksklerose erscheinen uns die Befunde an den Interkostalarterien bei der Aorten-Isthmusstenose: hier verfallen die dem erhöhten Blutdruck ausgesetzten Interkostalarterien auch in jungen Jahren einer schweren Arteriosklerose, während die unterhalb der Stenose gelegenen Arterien keine pathologischen Veränderungen zeigen.

2. *Die Humoralsklerose:* d. h. diejenige Arteriosklerose, welche man mit humoralpathologischen Befunden in Zusammenhang bringen darf und bei welcher folgende Untergruppen zu unterscheiden sind:

a) Die bei Störungen des Lipoidstoffwechsels wie bei Hypercholesterämie oder bei Diabetes vorliegenden Gefäßveränderungen.

b) Die vorwiegend durch hormonale Störungen bedingten Gefäßveränderungen wie beim Myxödem. Auch die androgenen Hormone spielen hierbei sicher eine, wenn auch noch nicht völlig geklärte Rolle, insbesondere für die Coronarsklerose.

H. Bredt (Leipzig): Zu dem Herrn Vorredner möchte ich bemerken, daß mir aus enger Zusammenarbeit mit Herrn Prof. *M. Bürger* (Leipzig) bekannt ist, daß er unter «Physiosklerose» eine *diffuse* Alterung der Gefäße versteht, vergleichbar der Altersrunzelung der Haut, während die Arteriosklerose eine exquisit *lokale* Gefäßwandkrankheit darstellt.

4. Biochemische Faktoren (Ernährung, Vitamine usw.)

G. Schettler (Stuttgart): Es scheint mir nötig, langfristige Untersuchungen der Lipoproteide durch autoptische Kontrollen zu vervollständigen, um Beziehungen zwischen Plasmaveränderungen und Ausdehnung und Schwere der Wandprozesse herzustellen. Die Ergebnisse von *Jahnke-Wuppertal* (Z. exp. Med. **125**, 59 [1955]), die gestern berichteten Fälle von Herrn *Martin* (Genf), die kürzliche Mitteilung von *Paterson* et al. (Circulation [N.Y.] XIII, 224 [1956]) lassen keinen Zweifel daran, daß schwere Atherosklerosen auch ohne entsprechende Lipoid- und Lipoproteidveränderungen im Plasma vorkommen. Das gilt für viele Fälle mit dem klinischen Bild der Cerebralsklerose, der Sklerose peripherer Arterien, aber auch der Aortensklerose. Die Coronarsklerose Jugendlicher und Menschen mittleren Alters geht dagegen sehr oft mit Plasmaveränderungen einher.

Die Schwere der Lipoid- und Lipoproteidstörungen im Plasma erlaubt leider keinen Hinweis auf die Ausdehnung und Schwere der zu erwartenden Wandveränderungen. Noch weniger sind daraus kurzfristige prognostische Schlüsse zu ziehen. Das ist auch gar nicht zu erwarten. Der Verlauf einer Coronarsklerose z. B. ist nicht selten durch den Sitz des stenosierenden Herdes bedingt. So kann ein relativ wenig ausgedehnter Prozeß bei ungünstiger Lokalisation katastrophale Folgen haben.

Schwere Stoffwechselstörungen wie bei der essentiellen Lipämie, der xanthomatösen, familiären Hypercholesterinämie, der langdauernden diabetischen Lipämie, der chronischen Nephrose führen sicherlich ungewöhnlich häufig zu schweren Atherosklerosen, und hier führt die Stoffwechselstörung als pathogenetisches Prinzip. Ich bin *nicht* der Ansicht, daß der atherogene Index *Gofmans*, wie er uns von Herrn *Lindgren* dargelegt wurde, in der Klinik der Atherosklerose von prognostischem Wert ist und verweise auch auf *Paterson* (Canad. med. Ass. J. **74**, 538 [1956]. – Adresse dieses Verfassers: Westminster Hospital, Department of Veterans Affairs, London, Ont., Canada).

F. Büchner (Freiburg i. Br.): Einige Beobachtungen zeigen, daß Kinder mit angeborener Athyreose beim Tod in früher Jugend eine schwere Arteriosklerose zeigten. Diese Kinder haben eine Hypercholesterinämie, aber auch eine schwere Hemmung der Oxydationen. Andererseits haben wir bei hypothyreoten Strumen die gleiche Verteilung von Verstorbenen mit und ohne Arteriosklerose gefunden wie bei kropffreien Verstorbenen (*Volkstädt* 1956).

W. Dock (New York): We should not expect any constant relation between the levels of plasma cholesterol, or of β lipoprotein, and the size and number of atheromata any more than we expect a constant relation of plasma lipids and size and number of xanthomata in the skin or tendons. Previous levels, duration, and especially local factors are so important that one can have little or no gout, with high uric acid levels in the blood, and few or no atheromata with high plasma lipoprotein. On the other hand, we may have clinical disease with levels in the high normal range. What must be recognized is that men with gout, and their male relatives, have higher blood urates, and those with coronary disease, higher blood cholesterols, than do control families free of these diseases where a plasma component forms masses in the mesenchymal tissues. In both diseases, diet, heredity, and local factors are important; in both, disease follows deposition of material held in the blood in solution normally, but near the point of supersaturation.

One may cite the observations of *Steele*, and of *Petersen*, that the sphingomyelin-lecithin-cephalin ratios in atheromas are the same as those in β lipoprotein, and the lecithin content much lower than in whole plasma, as evidence that it is the β fraction which is least soluble and forms the deposits. Noteworthy is *Petersen's* observation that in diabetics the cephalin-sphingomyelin ratio is shifted in the same direction both in plasma and in atheromata.

F. T. Lindgren (Berkeley, Cal.): Dr. *Dock* has described many studies that have been made of the lipid composition of arteriosclerotic plaques and he has further pointed out the chemical resemblance of these lesions to "β" lipoprotein. We have recently conducted preliminary lipid composition studies on arterial plaques and on xanthoma tendinosum and xanthoma tuberosum skin lesions. The lipid composition of these various lesions vary considerably yet they are more closely similar to lipoprotein of the S_f0–20 class than to any other major ultracentrifugal lipoprotein class. Indeed, recent composition studies on HDL_1, a lipoprotein component within the S_f0–20 lipoprotein class, show that because of its high *unesterified* cholesterol content the composition of this lipoprotein resembles more closely the lipid composition of arteriosclerotic lesions than does the S_f0–20 class as a whole.

G. Schettler (Stuttgart): Bemerkung zur Diskussion *Dock* über Sphingomyelin:
Die zitierten Ergebnisse von Analysen atherosklerotischer Aorten (z. B. *Weinhouse* oder *Hirsch*) sollten hinsichtlich der Differenzierung der Phosphatide recht vorsichtig bewertet werden. Prof. *Bernhard* (Basel) wies anläßlich des Symposium über Alterskrankheiten in Basel (April 1956) darauf hin, daß zuverlässige Verfahren zur Bestimmung der Phosphatide, zumal was die relativ kleinen Mengen der Aortenlipoide betrifft, bisher nicht bekannt sind.

E. Boyle (Charleston, U.S.A.): Dr. *J. Bragdon*, *R. Havel* and I recently published in J. Lab. clin. Med. the acute effects of injection into rats of the various serum lipoproteins contained in humans. The results indicate that low density S_f 17–400 + are deposited intracellularly and interstitially as sudanophilic staining material. This is true whether these components are given intravenously or result as a response on the part of the recipient rat from injection of other classes of lipoprotein. This phenomenon occurs within 5 hours.

L. Golberg (Holmes Chapel, Cheshire): Throughout the course of this discussion there has been an implicit assumption that the aorta acts merely as a filter-bed or as the passive repository for sludged lipids. I think it is worth drawing attention to the fact that the aorta is an active metabolic organ having a QO_2 about one-tenth of that of liver (*Briggs* et al.: J. biol. Chem. **179,** 103 [1949], and later workers). It is capable of incorporating acetate into fatty acids and cholesterol and has an even greater capacity for phospholipid synthesis (*Chernick* et al.: J. biol. Chem. **179,** 113 [1949], and later workers). The aorta is equipped with a wide range of enzyme systems and most likely takes an active part in the metabolism of lipoproteins passing through it (*Golberg* and *Morantz:* 1956 [in press]; *Golberg:* Commun. 3rd Int. Cong. Biochem. **1955,** p. 123).
Analysis of the lipids forming part of the human atheroma has shown the presence of sterol derivatives other than cholesterol and cholesterol esters; for instance, between 5 and 12% of the "cholesterol" isolated is composed of cholestanol (*Schonheimer* et al.: Z. physiol. Chem. **192,** 93 [1930]; *McArthur:* Biochem. J. **36,** 559 [1942]). It is possible that the various degradation products which have been found arise as a consequence of changes brought about within the aortic wall itself.

F. T. Lindgren (Berkeley, Cal.) to *Golberg* (revised): I would like to emphasize that the total lesion lipid chemistry is not identical with the lipid chemistry of any yet isolated serum lipoprotein component. However, at least a small part of the lipid present in arteriosclerotic plaques may represent intact serum lipoproteins. *Hanig* et al.

(Science **124**, 176 [1956]) have extracted fresh human aortas with 9.2 % NaCl. By preparative ultracentrifugal flotation these workers were able to isolate from this sodium chloride extract (by preparative ultracentrifugal flotation) lipoproteins with ultracentrifugal properties of S_f 12–100. Although from their data only a few percent of the total lipid might be accounted for by these extracted lipoproteins nevertheless the potential importance of the existence of intact serum lipoproteins in arteriosclerotic plaques cannot be underestimated. It will be of great interest to know whether these extracted S_f 12–100 lipoproteins isolated by *Hanig* are chemically similar to serum lipoproteins of the same S_f 12–100 class.

F. M. Antonini (Firenze): Da molti è stato messo in dubbio che la deposizione lipidica avesse un'origine ematica poichè molti tessuti braditrofi tra cui la cartilagine, la cornea, e l'aorta stessa sono capaci di una sintesi attiva del colesterolo dall'acetato. I lavori eseguiti seriamente, con isotopi radioattivi, se da una parte convincono di questa capacità dei tessuti a sintetizzare colesterolo, non persuadono affatto quando vogliono, da questo risultato in vitro, trarre delle conseguenze che riguardano la formazione dei lipidi nella lesione ateromasica. Studiando il metabolismo del tessuto arterioso nel coniglio e nell'uomo abbiamo osservato (*Antonini, F. M.*, e *Weber, G.:* Arch. «De Vecchi» Anat. patol. **16**, 985 [1951]; *Costa, A.*, *Weber, G.*, e *Antonini, F. M.:* Arch. «De Vecchi» Anat. patol. **14**, 29 [1950]) come questo vada sempre più riducendosi nelle zone colpite dal processo patologico, si che è difficile spiegare che sussistano dei processi sintetici attivi in un tessuto che si avvia verso la necrosi. In altri termini, è difficile concepire un tessuto che sia capace di sintetizzare delle sostanze, capaci a sua volta di ucciderlo per accumulo. Quando la colesterina raggiungerà un determinato livello capace di disturbare il metabolismo del tessuto, cesseranno di conseguenza per un'autolimitazione anche i processi sintetici, senza poter arrivare agli accumuli patologici e mostruosi che si osservano nelle lesioni ateromasiche.

Questa è la critica che sulla base di osservazioni personali pongo alla teoria dell'origine locale del colesterolo nella lesione ateromasica.

L. Golberg (Holmes Chapel, Cheshire): The components of the aorta with the most pronounced metabolic activity are the muscle cells and connective tissue cells. The latter are particularly prominent in the aorta of the young chick, whose metabolism we have studied (*Golberg* and *Wells* 1956 [in press]). On the basis of work with the chick aorta, using an *in vitro* pulsation technique, we have put forward the suggestion that the connective tissue cells play an active role in lipoprotein metabolism within the wall of the aorta (*Golberg* and *Morantz*, l.c.).

E. Boyle (Charleston, U.S.A.): The breakdown of lipoproteins within the intima and subintimal regions of the intact rat by enzymatic degradation apparently occurs only with neutral fat containing low density lipoproteins of S_f 17–400 and above. This phenomenon does not occur with lipoproteins obtained from tritonized animals nor does clearing factor lipoprotein lipase attack these lipoproteins formed by the tritonized animal.

W. Dock (New York): Admittedly most methods for determining lipid fractions are imperfect, just as most methods for determining plasma creatinine, urate or even glucose were most imperfect in the days when our present views on gout, diabetes, and renal function were being developed on the basis of data derived from such technics. But a method which gives one set of results for the three phospholipids in normal plasma, another set of results in plasma of diabetics, and similar values in the β fraction and in the atheromas of diabetics and of non-diabetics, almost certainly is adequate for showing that differences or similarities in phospholipid pattern do occur.

G. Schettler (Stuttgart): Wie ist die Diskrepanz zwischen dem niedrigen Sphingomyelingehalt im Serum und dem angeblich hohen Sphingomyelinanteil an den Aorten-

lipoiden zu erklären? Gibt es zuverlässige Verfahren zur Erfassung des Sphingomyelin im Serum?

G. Weitzel (Gießen): Die klinische Medizin ist allgemein der Ansicht, aus dem Lipidspektrum des Blutes Rückschlüsse auf den Zustand der Gefäßwand ziehen zu können. Unsere Versuche an spontan atherosklerotischen Tieren zeigen, daß man dazu nicht berechtigt ist. Die Aortenlipide spiegeln *nicht* die Zusammensetzung der Serumlipide wider. Vielmehr darf man die entscheidende Rolle des Eigenstoffwechsels der Gefäßwand nicht übersehen. Die von Herrn *Schettler* in seiner ersten Frage erhobenen Zweifel an der Parallelität zwischen Veränderungen der Blutlipide und Gefäßwandschäden bei arteriosklerotischen Patienten entsprechen daher durchaus unseren tierexperimentellen Befunden.

Die zweite Frage von Herrn *Schettler*, welche sich auf Sphingomyelin-Anreicherung in der Aorta trotz niedrigem Sphingomyelin-Gehalt im Serum bezieht, könnte in gleicher Weise auch für das Cholesterin gestellt werden. Die hier vorliegende Diskrepanz ist nur scheinbar und läßt sich mit Hilfe unserer Arbeitshypothese eines «Wirkstoffmangels der atherosklerotischen Gefäßwand» deuten:

Ist die Wirkstoffausstattung der Gefäßwand soweit abgesunken, daß sie schon das normale Angebot an Blutlipiden nicht mehr bewältigen kann, dann kann bereits ein niedriger Cholesterin- oder Sphingomyelinspiegel zur Ablagerung dieser Lipoide in der Gefäßwand führen. Hinweis auf meinen Vortrag. Die Klinik scheint mir außerdem bei der Diskussion der Entstehungsursachen atherosklerotischer Gefäßwandschäden zu einseitig die Lipidstörungen zu betrachten und dabei die Störungen im Stoffwechsel des *Bindegewebes* zu vernachlässigen. Wir können in unseren Tierversuchen zeigen, daß Wirkstoffe existieren, welche eine isolierte Wirkung auf die Aorten*lipide* ausüben, wie z. B. Vitamin A und die A+E-Kombination, während andere Wirkstoffe lediglich das Aorten*bindegewebe* beeinflussen, wie z. B. Pyridoxin. Das in meinem Vortrag als proatherosklerotisch erwähnte Methionin löst vor allem bindegewebige Wucherungen durch vermehrte Produktion der Grundsubstanz aus. Dieser Bindegewebsvermehrung scheint erst sekundär die Cholesterinablagerung zu folgen.

G. Sala (Milan): Has somebody experience with the lipid mobilizer (L. M.) isolated by *Seifter* from posterior pituitary? We received a sample of L. M. from the U. S. A. and used it both in vitro and in vivo in the rat.

Since we could not duplicate Dr. *Seifter's* results, we are now waiting for another sample of L. M. to repeat the experiments.

F. T. Lindgren (Berkeley, Cal.) to *Sala:* Dr. *Gofman* has studied in the human the effects of the Lipid Mobilizer of *Seifter* over the first 5 hours after administration. The principal effects observed were a chylomicronemia, a pronounced increase in the migration rate of the S_f 0–12 lipoprotein class and a disappearance of the HDL_3 lipoprotein component. The disappearance of the HDL_3 lipoprotein component was accompanied by an almost compensatory increase in the HDL_2 lipoprotein component. In this study, some patients failed to respond at all to this interesting new hormonal substance.

G. Schettler (Stuttgart): Sind die bei der diabetischen Angiopathie berichteten Serumlipoproteidveränderungen irgendwie spezifisch und pathognostisch von Wert?

E. Martin (Genève) à *Schettler:* A mesure que se constitue, chez le diabétique, le syndrome de Kimmelstiel-Wilson, avec ses caractéristiques cliniques, les troubles lipoprotidiques du sérum s'accusent. Par contre, lorsque le diabète succède à l'hypertension, sans être accompagné de rétinopathie, le déséquilibre lipoprotidique est moins caractéristique. Nous avons opposé ces constatations positives au bilan lipoprotidique normal que nous avons obtenu dans des cas de démence sénile artériosclérotique.

F. M. Antonini (Firenze): Confermo nelle linee generali quanto ha brillantemente esposto il Prof. *Martin.*

Nessuna differenza tra diabetico compensato e ben curato ed individuo normale della stessa età. Fanno eccezione i diabetici scompensati o in acidosi e coma con alterazioni lipidiche e lipoproteiche spesso elevate e talvolta peculiari, anche le vasculiti diabetiche offrono un quadro lipoproteico patologico, ma non diverso da quanto si può osservare nell'aterosclerosi. Anche studiando l'attività del fattore chiarificante, la diminuzione di attività non è sempre maggiore di quanto si può osservare nell'aterosclerosi e spesso più modesta di quanto da noi osservato nella senilità. Al contrario i polisaccaridi e le sostanze eparinoidi offrono un andamento inverso di quanto possiamo osservare nell'aterosclerosi e nella vecchiaia. Ad un aumento dei polisaccaridi corrisponde nel diabete un aumento anche delle sostanze eparinoidi, mentre nell'aterosclerosi osserviamo una diminuzione. Probabilmente le modificazioni del metabolismo dei mucopolisaccaridi tissulari è diverso nel diabete rispetto all'aterosclerosi e le ricerche di *Malizia* eseguite presso la scuola di *Katz* confermerebbero che nelle lesioni delle glomerulosclerosi intercapillari esistono delle differenze nella composizione chimica dei tessuti che orientano per la presenza di particolari mucopolisaccaridi (vedi *Antonini* e *Salvini:* Arch. Stud. Fisiopatol. Ricambio **19**, 281 [1955]).

Approfitto della parola concessami per chiedere all'assemblea se qualche studioso si sia interessato del problema dell'Elastasi avanzata da *Balò*, *Banga* e da *Lansing*. Un problema così nuovo e importante non può rimanere senza critica e senza risposta. Ho particolare interesse a seguire l'argomento, sia perchè ritengo la patologia del tessuto elastico degna della massima attenzione nell'arteriosclerosi, sia perchè le fibre elastiche vengono interessate nei processi di depolimerizzazione dei mucoidi della parete, sia perchè l'elastasi è da considerarsi una Mucasi e quindi riguarda direttamente le componenti mucopolisaccaridiche di cui sono rivestite le fibre elastiche.

E. Boyle (Charleston, U.S.A.): Diabetes and lipidmetabolic errors occur occasionally simultaneously in the same individual. The two diseases respond predictably to therapy to either one or both with heparin, insulin or heparin and insulin. Each defect is altered in a fashion as if the two diseases had occured separately. Therapy with estrogen apparently in my experience markedly alters both diseases simultaneously. The failure of heparin, insulin, or estrogen to alter vasculitis of Kimmelstiel-Wilson's syndrome cannot be explained satisfactorily at present.

F. M. Antonini (Firenze): Riferisco sulla somministrazione di forti dosi di estrogen nel coniglio. Essi determinano (*Antonini* e *Salvini* [1956]) un aumento dello zucchero proteico come delle sostanze eparinoidi del sangue, in quanto determinano profonde modificazioni nel metabolismo dei mucopolisaccaridi della sostanza fondamentale del connettivo. Si spiegherebbe perciò, sia l'effetto utile dimostrato da *Barr* sulle lipoproteine ematiche nell'aterosclerosi, come i risultati brillanti esposti da *Boyle* sulle manifestazioni cutanee da anormali deposizioni di lipidi e colesterolo (xantomatosi). Gli effetti utili sul metabolismo glucidico da parte degli estrogeni in alcune forme di diabete sembrerebbero da considerarsi sotto la luce dei meravigliosi esperimenti di *Houssay* (1950).

Resta il fatto che gli estrogeni, modificando il metabolismo dei mesenchimi, sono in grado di aumentare le sostanze eparinoidi del sangue e quindi di influenzare anche per questa via il trasporto dei lipidi oltre che di modificare il metabolismo tissulare dei lipidi stessi.

F. Büchner (Freiburg i. Br.): In den Vorträgen über den Lipoidstoffwechsel bei koronarsklerotischen Herzinfarkten wurde uns gezeigt, daß die Werte stark streuen und ein Teil der Werte im Bereich der Norm liegt. Das zeigt auch die Monographie von *Gertler* und *White*. Sind die Lipoidwerte der Herzinfarkte aufgeschlüsselt nach Hypertonikern und Normotonikern sowie nach Infarkten mit und ohne Herzinsuffizienz?

F. Leupold (Kiel) an *Büchner:* Zur Frage nach der Höhe der Lipoidwerte bei Herzinfarkt ist zu sagen, daß nach einem frischen Infarkt die Plasmalipoidwerte abfallen. Werden also unmittelbar nach einem frischen Infarkt Lipoidbestimmungen durchgeführt, so sagen die Werte unter Umständen nichts über die Lipoidwerte vor dem Infarkt aus. Es entspricht dies Versuchen mit unspezifischen Reizen, z. B. Injektion von destilliertem Wasser, bei denen man innerhalb weniger Stunden einen beträchtlichen Abfall der Serumlipoide beobachten kann.

G. Schettler (Stuttgart): Als Ausdruck regulativer Vorgänge im Gefolge des Herzinfarktes sind Erniedrigungen der Serumlipoide bekannt, die im Verlauf von Wochen erst ausgeglichen werden (*Goldbloom, A. A.:* Gastroenterology **20,** 79 [1952]). Wir beobachteten in 8 Fällen die starke Senkung vorher erhöhter Serumcholesterinwerte durch das Herzinfarktereignis und den allmählichen Wiederanstieg innerhalb von 6 Wochen. Dies ist keine spezifische Infarktwirkung.

H. Malmros (Lund): Bei den vergleichenden Untersuchungen, die wir in Italien und Schweden anzustellen Gelegenheit hatten, konnten wir keinen sicheren Zusammenhang zwischen Blutdruck und Serumcholesterin bei gesunden Personen finden.

F. T. Lindgren (Berkeley, Cal.): Dr. *Gofman* has been using 8 weeks as a necessary time interval beyond the acute episode for lipoprotein study of individuals who have experienced a myocardial infarction. During this time interval the variations of treatment and diet could account for much of the variations in lipoprotein levels that are frequently observed. Indeed, a 1000 calory diet (one frequently used in the management of coronary patients) alone could account for large drops in lipoprotein levels.

F. W. Fischer (Hamburg): Wir haben ebenfalls gefunden, daß die β-Lipoproteine unter dem akuten Ereignis eines Herzkranzaderverschlusses zuweilen eine flüchtige Senkung erfahren. Diese Senkung ist sicherlich ganz unspezifisch und findet sich beispielsweise ebenso unter einem frischen lungenembolischen Schub. Wir haben solche Kranke fortlaufend elektrophoretisch kontrolliert und immer gefunden, daß die β-Lipoproteinsenkung in der Mehrzahl der Fälle nur einige Stunden anhält und im Höchstfalle wenige Tage nachweisbar ist. Möglicherweise ist sie die Folge einer Heparinausschüttung im Schock. Außerhalb eines solchen akuten Ereignisses aber zeigen die Lipoproteine vor, während und nach einem frischen Myokardinfarkt bei häufigen Kontrollen über mehrere Monate konstante Werte.

H. Stark (Hamburg): Bei Patienten mit Augenthrombosen – es handelte sich entweder um Stamm- oder Astthrombosen der Vena centralis retinae – konnten wir feststellen, daß die β-Fraktion der Lipoproteine regelmäßig niedrig war. Diese Erniedrigung der β-Lipoproteine ist nur passager. Nach einem Zeitraum von ca. 3 Wochen wird wieder ein erhöhter β-Fraktionswert der Lipoproteine erreicht, wie er für die als Grundkrankheit vorliegende Atherosklerose charakteristisch ist.

E. Boyle (Charleston, U.S.A.) to *Schettler:* Unpredictable changes occur in serum lipids and lipoproteins acutely following myocardial infarction. The general impression that lowering of β lipoproteins occurs is probably valid. The nature of treatment such as 1000 calorie diet, size of infarction, sex and age of patient etc., all influence such observations. The inconsistent management of the patient influences the inconsistent results.

F. M. Antonini (Firenze): Più che all'influenza della dieta, che non può avere nei primi giorni così rapidi ed importanti effetti, nè potrebbe spiegare la fugacità delle modificazioni nel quadro lipoproteico, dobbiamo prendere in considerazione la liberazione di sostanze tissulari dal focolaio di necrosi. Dalla necrosi si liberano numerose sostanze,

alcune di esse con forti attività enzimatiche. Recentemente, dosando la transaminasi elevatissima nel sangue nei primi 6–8 giorni dopo l'infarto abbiamo cercato di metterla in rapporto con le già note modificazioni lipoproteiche. Probabilmente non è la transaminasi che influenza il metabolismo lipoproteico, può darsi che esistano altre sostanze con diversa attività enzimatica, per il momento non bene identificate, che si liberano insieme alla transaminasi dal focolaio di necrosi. Dobbiamo ricordare a questo proposito la comunicazione del Dr. *H. Siedek* e *H. Hammerl*, sull'effetto del Recosen (estratto di cuore) sul metabolismo lipidico. Ricordo ancora come la liberazione di polisaccaridi tissulari, secondaria all'infarto, possa influenzare il metabolismo lipidico. Anche la febbre, così frequente nei primi giorni dell'infarto, può essere capace, di per se, di modificare il comportamento delle lipoproteine e della colesterina: come abbiamo potuto osservare nel corso della piretoterapia nell'aterosclerosi. Sono questi i fenomeni a mio avviso più importanti delle semplici restrizioni dietetiche.

F. Büchner (Freiburg i. Br.): Ist eine Störung des Lipoidstoffwechsels ein entscheidender Faktor in der Ätiologie der menschlichen Arteriosklerose in der Mehrzahl der Fälle?

E. Rothlin (Basel): Nach Anhören der verschiedenen sehr instruktiven Voten über biochemische Faktoren und Arteriosklerose empfinde ich wie Herr *Büchner* das Bedürfnis, die Frage zu stellen, ob die quantitativen und qualitativen Änderungen des Lipoproteidstoffwechsels als primärer pathogenetischer Faktor für die Entstehung der Arteriosklerose zu betrachten sind. Ich bin mir der Schwierigkeit, heute darüber eine eindeutige Antwort zu geben, bewußt, aber eine klare Stellungnahme ist im Interesse der theoretischen und praktischen Konsequenzen, die sich für die Erforschung des Arterioskleroseproblems ergeben, angezeigt. In Anbetracht der vorgerückten Stunde möchte isch Ihnen den Vorschlag machen, die Beantwortung dieser Frage als Abschluß unserer Diskussion zu betrachten.

W. Grab (Wuppertal-Elberfeld): Spielen in der Pathogenese der Arteriosklerose außer den hämodynamischen und hyperlipämischen Faktoren nicht auch «toxische» Faktoren eine Rolle? Versuche aus den letzten Jahren mit der Übertragung des lipämischen Blutserums cholesteringefütterter Kaninchen auf Ratten und Mäuse (intraperitoneal injiziert, wobei die Empfängertiere innerhalb 1–2 Tagen deutliche Atherosklerose entwickeln) weisen auf die Existenz eines solchen «toxischen» Faktors hin. Sollte dieser «toxische» biochemische Faktor sich bestätigen, so ergäben sich daraus theoretisch und praktisch wichtige Konsequenzen.

C. D. de Langen (Utrecht): Yesterday I mentioned the experiment of *Josne* in 1903 with adrenaline. Macroscopically the lesions consist of small oval plaques which show central areas of depression with slight out-pouching of the aortic wall. It has a thin parchment-like structure.

Occasionally, however, and particularly if the adrenalin experiment has been followed by feeding experiments with a diet rich in cholesterol, small yellowish intimal thickenings are found along the border of the adrenalin plaque. At times it is also noted that an increased vascularity of the adventitia makes its appearance opposite the position of the medial degeneration.

W. Dock (New York): Prof. *Büchner's* question can be answered with the same answer we can give for gout, for xanthoma of the skin, or for achylia gastrica in pernicious anemia. In none of these conditions, nor in atherosclerosis, is the chemical anomaly of the patient a sequel or a symptom of the clinical disorder. In chicks, in rats, in dogs, raising blood cholesterol causes atheromata to develop, and no experimental vascular lesion has ever been shown to raise blood cholesterol.

In men whose diets permit maintenance of high blood cholesterol, atheromata may fail to develop, just as in chronic uremia with high urate levels, gout may never appear. But in groups of men with high blood levels of cholesterol, clinical evidences of atherosclerosis do occur, while these are not seen in men whose diets keep their blood cholesterol levels under 150 mg%. At autopsy the occurrence of atherosclerosis in pulmonary arteries of mitral stenosis cases, or in ascending aorta of those with coarctation, is frequent in America and in Switzerland, but with similar levels of arterial pressure due to these two diseases, the Chinese or Mexicans may show no atherosclerosis at all.

To summarize, atherosclerosis or coronary occlusion may be found in people who have low blood cholesterol at the time of death, but only in regions where high blood levels are often seen and may have existed for decades prior to the last years of life. Thus the changes in lipoid metabolism must be regarded as the absolutely essential precursor of the atheroma or xanthoma. Elevation of plasma lipid occurs in most men, of all races, on diets rich in cholesterol and fats of low iodine number, and it is in these men only that atherosclerosis causes clinical disorder.

E. Martin (Genève): Il n'est peut-être pas inutile, une fois encore, de revenir aux conclusions tirées au Congrès de Pathologie géographique de 1934. A cette époque, on insiste sur le rôle du terrain, sur l'importance de la constitution, des facteurs familiaux et héréditaires, on souligne le rôle de l'obésité et du diabète, on mentionne la richesse de la corticosurrénale en lipoïdes chez nombre d'artérioscléreux et l'on parle, avec *Askanazy*, de l'artériosclérose et de l'hypertension de la maladie de Cushing, qu'il appelle lipomatose ostéoporotique. Il y a 20 ans déjà, on fait jouer à une alimentation riche en lipides un rôle étiologique et l'on note que les alcooliques font moins d'artériosclérose. Les cliniciens soulignent l'importance de l'hypercholestérolémie et l'on ne semble pas considérer les facteurs circulatoires et mécaniques comme une explication suffisante des altérations vasculaires artériosclérotiques.

Quant à l'expérience sur l'animal, elle n'en est qu'à ses débuts et les observateurs mentionnent la difficulté de sa réalisation et le peu d'espèces animales qui, spontanément, présentent des altérations, qui peuvent être rapprochées de l'artériosclérose humaine.

En bref, en 1934 les bases du problème sont déjà posées et on ne peut pas dire que nous ayons, en 20 ans, apporté beaucoup d'éléments déterminants à la connaissance de ce problème si complexe de l'étiopathogénie de l'artériosclérose.

F. Büchner (Freiburg i. Br.): Ich bitte die Präzision meiner Frage recht zu verstehen. Es ist für uns wichtig zu wissen: sind die dargestellten Änderungen des Lipoidstoffwechsels nur *Symptome* einer schon bestehenden Arteriosklerose oder sind sie ein entscheidender *ätiologischer* Faktor, der der Arteriosklerose vorausgeht?

G. Schettler (Stuttgart): Die Frage Prof. *Büchners* möchte ich wie folgt beantworten: So vielgestaltig die pathologische Anatomie der Arteriosklerose, so bunt das klinische Bild und so verschieden die ätiologischen Möglichkeiten sind, so hat sich doch bisher gezeigt, daß die chronische Hypertonie für Entstehung und Verlauf der Arteriosklerose des Menschen eine sehr große Bedeutung hat. Stoffwechselstörungen, die sich in Veränderungen der Plasmazusammensetzung, vor allem der Lipoide, Lipoproteide und der Glykoproteide äußern, können Entstehung und Ablauf der Arteriosklerose vor allem Jugendlicher und Menschen mittleren Alters auch ohne zusätzliche Faktoren bestimmen. Die Kombination gestörter Kreislaufverhältnisse mit Stoffwechselkrankheiten, z. B. chronischer Hypertonie mit schlecht eingestelltem Diabetes oder mit Dauerlipämien verschiedener Genese (s. *Schettler:* Lipidosen. Handb. inn. Med., 4. Aufl. Springer, Heidelberg 1955) disponiert unseres Erachtens am stärksten zur Arteriosklerose. Es gibt zweifellos Arteriosklerosen, vor allem bei älteren Menschen, ohne Plasmaveränderungen. Aus der Schwere der Plasmastörungen kann weder auf den

Grad der zu erwartenden Gefäßläsionen noch mit einiger Sicherheit auf den klinischen Verlauf geschlossen werden. Wenn aber beim Patienten pathologische Plasmaveränderungen gefunden werden, so ist deren ätiologische Aufklärung angezeigt und ihre Normalisierung auf alle Fälle erstrebenswert. Dieses Ziel bietet freilich nicht geringe Schwierigkeiten.

E. Rothlin (Basel), Schlußwort: Ich danke für die wertvollen und recht präzisen Voten zur letzten Diskussionsfrage. Sie lauten insofern übereinstimmend, als sie den Veränderungen des Lipoidstoffwechsels allgemein bei der Entwicklung der Arteriosklerose eine große Bedeutung zumessen, und sie die Forderung stellen, auf die Menge und vor allem auf die Art der Fette in der Nahrung gebührend Rücksicht zu nehmen. Hier liegt eine wichtige Aufgabe der präventiven Medizin.

Hingegen scheint es nicht eindeutig erwiesen, ob dem Lipoidstoffwechsel, analog den hämodynamischen pathologischen Veränderungen, nur eine sekundäre Arteriosklerose fördernde Bedeutung zukommt oder ob er nicht als primäre ätiopathogenetische Ursache anzusprechen ist. Die Abklärung dieser wesentlichen Frage bleibt weiteren Untersuchungen vorbehalten.

Zum Schlusse danke ich allen Votanten wärmstens für die stimulierende Atmosphäre, die sie geschaffen, und den kollegialen Geist, in welchem sie diese Diskussion über die wesentlichen und praktischen Gesichtspunkte des komplexen Problems durchgeführt haben.

Nicht die Lösung des Problems, sondern die Abklärung der heutigen Situation war angestrebt, und dieses Ziel darf als erreicht betrachtet werden. Jeder geht mit neuen Anregungen an die weitere Arbeit.

Schließlich möchte ich auch in Ihrem Namen den 3 Übersetzern ein schönes Lob und herzlichen Dank aussprechen für die ausgezeichnete und so dynamische Dolmetscherleistung.