

Morfologiese Veranderinge Tydens Eksperimentele Hipercholesterolemie*

D. J. ROSSOUW, M.Sc., M.B. CH.B. UNIV. STELL. EN F. M. ENGELBRECHT, M.Sc., D.Sc. UNIV. STELL., M.N.R. Weefselbeskadiging en Selmetabolisme Navorsingsgroep, Departement van Fisiologie, Universiteit van Stellenbosch, Stellenbosch, K.P.

SUMMARY

The morphological changes in various organs and tissues from rabbits with experimentally-induced hypercholesterolemia were investigated.

The outstanding histopathological feature was the presence of atheromatous lesions in the aorta, pulmonary and intramural coronary vessels. In spite of the pronounced involvement of the subendocardial vessels, manifestations of ischaemia and myocardial infarction could be demonstrated in only a limited number of animals.

The presence of foam cells in the lung parenchyma could imply that the lung has a more important role in handling abnormal cholesterol loads than has hitherto been anticipated.

Hypercholesterolaemia was also associated with marked adrenal hypertrophy. The infiltration of mononuclear cells, which was observed, could have had an effect on atherogenesis through its influence on the function of this gland.

The zonal delimitation of the foam cells and lipid infiltration in the peritubular spaces at the corticomedullary junction in the kidney, raise some very interesting questions about the nature and function of the interstitial cells of the renomedullary region. Foam cells were also found to accumulate in the spleen and lymph glands. This may affect the function of these structures to such an extent that it could possibly enhance the histopathological, biochemical and haematological changes during hypercholesterolaemia.

S. Afr. Med. J., 47, 1460 (1973).

Aterosklerose, die mees algemene vorm van degeneratiewe bloedvatsiektes, is as gevolg van die geassosieerde kliniese komplikasies daarvoor verantwoordelik dat talle mense in 'n produktiewe fase van hul lewe sterf. Ondersoeke aangaande die etiologie van hierdie siektetoestand is dus van groot belang. Daar bestaan geen bevredigende kliniese metodes waarmee progressiewe bloedvatveranderinge aangetoon kan word nie. Ondersoeke oor die patogenese van aterosklerose moet derhalwe met behulp van proefdier bestudeer word.

Die hipercholesterolemiese konyn word dikwels gebruik as 'n eksperimentele model vir studies oor die histologiese en biochemiese veranderinge wat in die bloedvatwande optree. Verskeie ondersoekers^{1,2} beweer dat cholesterol-

aterosklerose in die konyn groot ooreenstemming toon met aterosklerose in die mens. Mieny³ is van mening dat die morfologiese verskille wat daar wel bestaan nie van grondliggende aard is nie, en waarskynlik toegeskryf kan word aan spesiesverskille, en verskille in die omstandighede waaronder die letsels ontstaan. Buchwald³ het aangetoon dat konyne op 'n cholesterolryke dieet die volledige klinies-patologiese beeld van aterosklerose en isgemiese hartsiekte ontwikkel. Ten spyte van hierdie en baie ander gegewens, bestaan daar nog baie onduidelikheid oor die primêre defek wat aanleiding gee tot die ontstaan van aterosklerotiese letsels.

Alhoewel die aterosklerotiese bloedvatletsels die mees opvallende morfologiese verandering is, gaan hipercholesterolemie ook gepaard met histopatologiese veranderinge in ander organe. Laasgenoemde veranderinge word dikwels beskou as deel van 'n algemene cholesterolvergiftigingsbeeld wat onder hierdie eksperimentele omstandighede bestaan.⁴ Die geassosieerde funksionele stoornisse in organe soos die long, bynier, nier en limfoïede organe mag egter direk of indirek die ontstaan van die bloedvatletsels beïnvloed, en behoort verder ondersoek te word.

Verskillende ondersoekers induseer hipercholesterolemie op baie uiteenlopende maniere, en stel hul proefdier vir verskillende tye bloot aan hoë cholesterolbloedvlakke. Dit maak 'n vergelykende interpretasie van resultate baie onbevredigend. Die doel van die huidige ondersoek was dus om die morfologiese veranderinge met bepaalde biochemiese en hematologiese veranderinge te korreleer, wat in dieselfde konyn onder dieselfde omstandighede plaasvind. Die biochemiese en hematologiese veranderinge in dié hipercholesterolemiese konyne word elders gepubliseer.

MATERIAAL EN TEGNIEK

Agtien wit Nieu-Zeeland wyfiekonyne is vir 15 weke op 'n 1% cholesterolryke rantsoen (m/m) geplaas. Hierna is die diere gedood en verteenwoordigende weefselmonsters verkry vir roetine histologie. Gedeeltes van die torakale en abdominale aorta, die hartspier en koronêre vate, die long, byniere, niere, milt en mesenteriese limfkliere is vir mikroskopiese ondersoek voorberei. Snitte met 'n gemiddelde dikte van 5 μ m is gemaak en met die volgende tegnieke gekleur:⁵ Harris se hematoksilien en eosien; Masson se trikroom-metode; Verhoeff se metode vir elastiese vesels; Von Gieson se metode vir kollageenvesels; en Gomori se metode vir retikulêre vesels en die 'PAS'-metode.

*Datum ontvang: 13 Februarie 1972.

Weefselmonsters van die verskillende organe is ook voorberei vir kriostaatsnitte en met die Schultz-tegniek⁶ gekleur om cholesterol in die weefsel te identifiseer.

Gedeeltes van die aorta is terselfdertyd voorberei vir ultradun snitte vir elektronmikroskopie.⁷ Die weefsel is in 3% gebufferde glutaraldehyd gefikseer en oornag gespoel in 'n fosfaatbuffer. Na behandeling met Palade se fikseermiddel (1% gebufferde OsO₄) is die weefsel geleidelik na kamertemperatuur gebring, en gedehidreer in verskillende konsentrasies alkohol. Nadat die weefselmonsters deur verskillende propileenoksied-inbedmediummengsels gegaan het, is dit in Epon 812 ingebed.⁸ Dun snitte is daarna met 'n MT-1 Sorvall Porter-Blum ultramikrotroom gesny sodat die verskillende stadia in die ontwikkeling van die ateroomletsels met kontrasfasmikroskopie bestudeer kon word. Die ultradun snitte is gekleur met loodsitraat en uranielasetaat⁹ en met 'n Siemens Elmiskop 101 mikroskoop bestudeer.

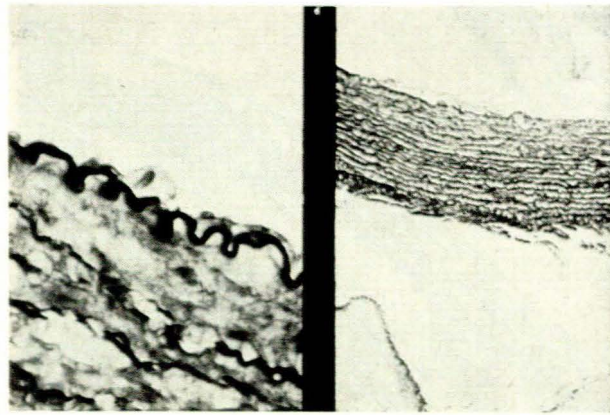
RESULTATE

Aorta

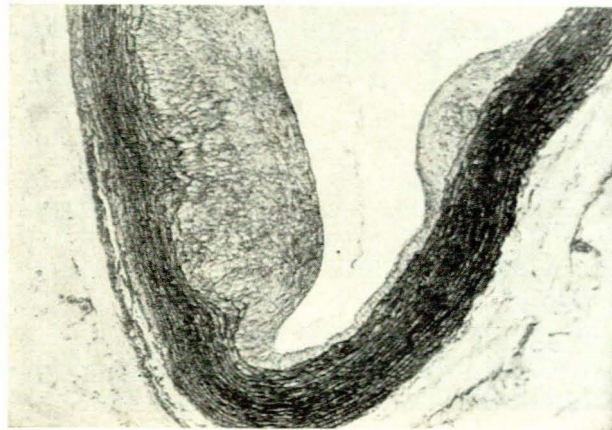
Die uitstaande makroskopiese kenmerk was die aanwesigheid van opgehewe wit-geel letsels op die intimale oppervlak van die aortaboog, torakale en abdominale aorta. Sommige letsels was beperk tot klein goed-afgebakende areas. Andere egter het saamgestelde groot onreëlmatige lipoïede plaaks gevorm wat dikwels die hele omtrek van die aorta in beslag geneem het.

Mikroskopies bestaan die intima van die aorta van 'n normale konyn uit 'n enkele endoteellaag wat van die interne elastiese membrane geskei word deur dun lagies amorfe en veselagtige grondstof. Die vroegste waarneembare mikroskopiese verandering in die intima was die verskyning van groot ronde tot ovale selle met 'n elliptiese kern en 'n baie kenmerkende sponsagtige sitoplasma (Afb. 1). Soms lyk dié selle asof hulle endoteelselle, gevul met lipoïede materiaal, kan wees. In ander areas was die kerne van normale endoteelselle aan die lumenale kant van die skuimselle sigbaar. Die meer gevorderde ateroomletsels bestaan uit 'n ophoping van talle skuimselle wat in die lumen inbult maar nog altyd bedek word met 'n enkele laag endoteelselle (Afb. 2). Alhoewel die vroeë letsels beperk is tot die intima vind daar later 'n verbrokkeling van die elastiese membrane plaas, gevolg deur 'n infiltrasie van skuimselle in die tunica media (Afb. 3). Die intimale skuimselle ondergaan later lise, en kriostaatsnitte het getoon dat die asellulêre materiaal wat so ontstaan hoofsaaklik cholesterol is. Fibroblaste maak nou hul verskyning in die subendoteliale ruimtes, gevolg deur die neerlegging van bindweefselvesels (Afb. 4).

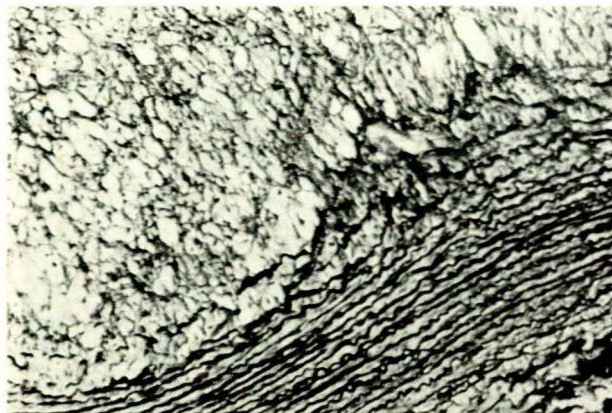
Elektronmikroskopies is die uitstaande kenmerk van die skuimselle die aanwesigheid van lipiedvakuole (Afb. 5). In teenstelling met die resultate van ander ondersoekers¹⁵ was daar opvallend minder mononukleêre selle in die subendoteliale lae sigbaar. Enkele fibroblaste met meer as een lipiedvakuool in die sitoplasma het dikwels tussen die skuimselle voorgekom (Afb. 6).



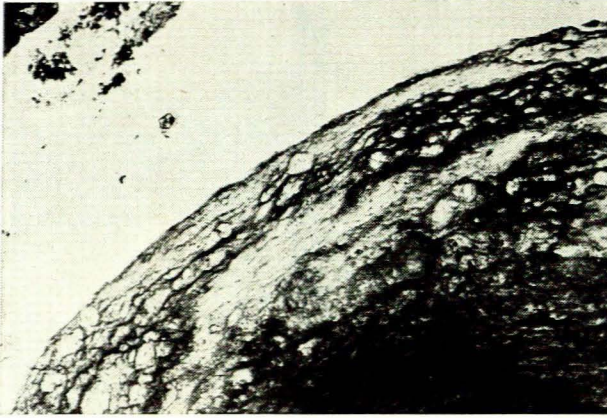
Afb. 1. Regs: 'n enkele laag skuimselle in die tunica intima. Links: 'n intimale skuimsel op 'n vroeë stadium van die letsel. (Verhoeff se kleuring vir elastiese vesels $\times 40$; $\times 450$.)



Afb. 2. Gevorderde ateroomletsels in die konyn-aorta. (Verhoeff se kleuring vir elastiese vesels $\times 250$.)



Afb. 3. Verbrokkeling van die elastiese membrane met 'n infiltrasie van skuimselle in die tunica media. (Verhoeff se kleuring vir elastiese vesels $\times 450$.)



Afb. 4. Retikulêre bindweefselvesels in die intimale ateroomeletsels. (Gomori se kleuring vir retikulêre vesels $\times 250$.)



Afb. 5. Elektronmikrograaf van 'n aantal skuimselle in 'n ateroomeletsel. Die lumen van die aorta is bo regs sigbaar ($\times 2\ 000$).



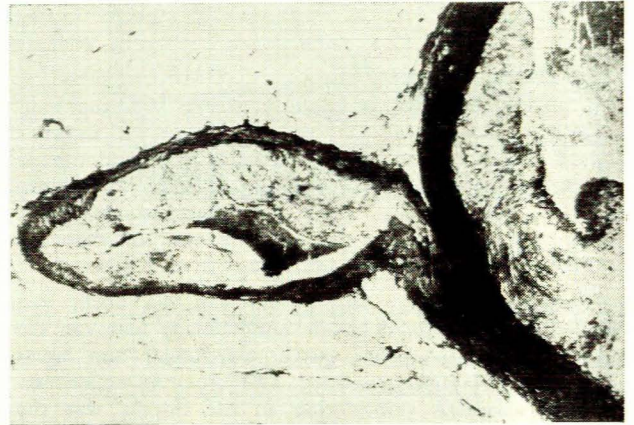
Afb. 6. Elektronmikrograaf om die lipiedvakuole in die sitoplasma van intimale fibroblaste aan te toon ($\times 15\ 000$).

Koronêre Bloedvate en die Hartspier

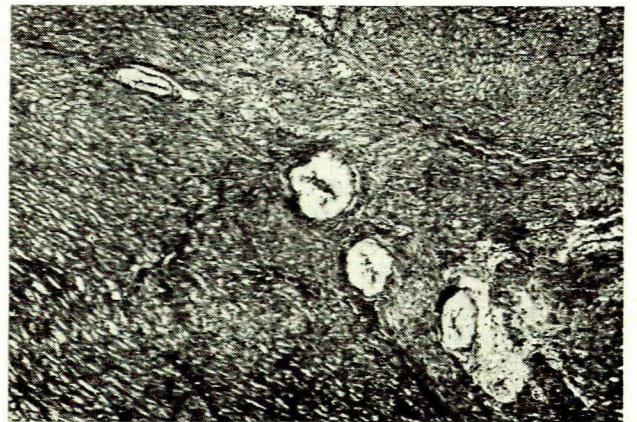
Geen opvallende makroskopiese veranderinge was in die hart sigbaar nie. Mikroskopies is veranderinge in al die lae van die hartwand sowel as in die koronêre bloedvate waargeneem.

Tipiese ateroomeletsels, soortgelyk aan dié in die aorta, is by die koronêre ostia waargeneem (Afb. 7). Enkele letsels is ook in die epikardiale takke van die koronêre arterieë opgemerk, maar die mees uitgesproke veranderinge was beperk tot kleiner intramurale vatwande (Afb. 8). Hierdie verdikkinge was te wyte aan 'n infiltrasie van skuimselle in die subendotelliale ruimtes en tunica media. In vriessnitte het die materiaal positief gekleur vir cholesterol, maar met die 'PAS'-tegniek negatief vir mukopolisakkariede.

'n Perivaskulêre en interstisiële infiltrasie van skuimselle het in die miokardium voorgekom. Ten spyte van die selinfiltrasie en opvallende patologie van die sub-

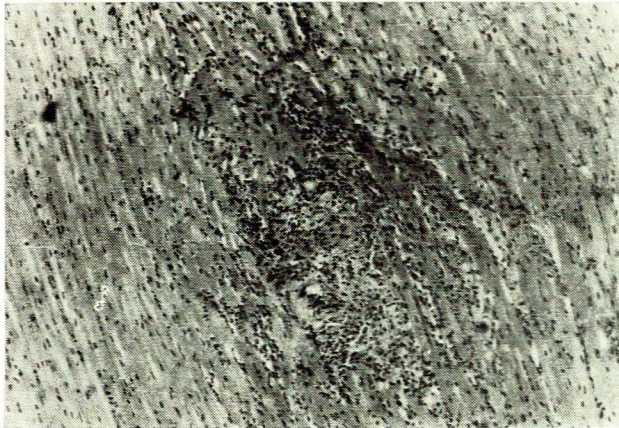


Afb. 7. Tipiese ateroomeletsels in die stygende aorta (regs) en linker koronêre ostium (links). Masson se trikkroomkleurmetode $\times 100$.)



Afb. 8. Verdikking van die wande van die kleiner intramurale koronêre bloedvate, en 'n area van perivaskulêre infiltrasie van skuimselle (H. en E. kleurmetode $\times 100$.)

endokardiale bloedvaatjies, het gelokaliseerde mikro-infarksie-areas in die miokardium van 'n paar proefdiere voorgekom. Laasgenoemde areas het uit 'n sentraal geleë bloedvaatjie bestaan, waarvan die wand totaal verplaas was deur asellulêre lipoïede materiaal met algehele obstruksie van die lumen. 'n Uitgesproke mononukleêre selinfiltrasie met onder andere tipiese kardiaale histiosiete (Anitschkow-miosiete) het in hierdie areas voorgekom, sowel as tekens van nekrose van die spierwesels (Afb. 9).



Afb. 9. 'n Tipiese mikro-infarksie-area in die linker ventrikulêre miokardium van 'n hipercholesterolemiese konyn. (H. en E. kleurmetode $\times 100$.)

Long en Pulmonale Bloedvate

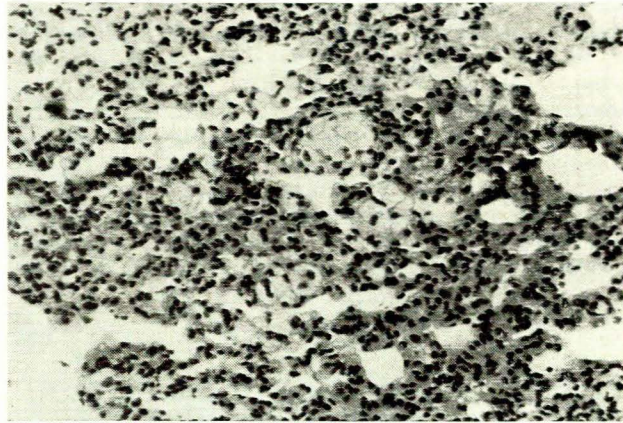
In die groter pulmonale arterieë was ateroömlatsels sigbaar, wat bestaan het uit diggepakte skuimselle sonder noemenswaardige veranderinge in die tunica media. Geen vervloeiing van die skuimselle of enige bindweefselreaksie, soos in die aortaletsels, het plaasgevind nie (Afb. 10).

In die parenkiem van die long was tipiese skuimselle aanwesig. Of hierdie selle in die kleiner longkapillêre of



Afb. 10. 'n Ateroömlatsel in die pulmonale arterie. (H. en E. kleurmetode $\times 100$.)

ekstra-vaskulêr geleë was, kon nie bepaal word nie (Afb. 11). 'n Ander opvallende waarneming was die aanwesigheid van groot getalle plasmaselle in die inter-alveolêre bindweefselsepta.

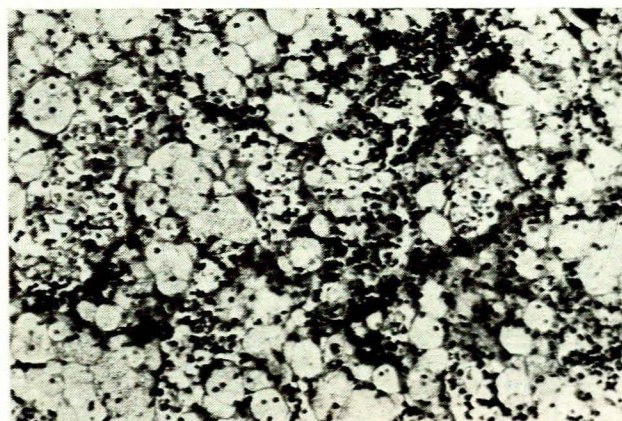


Afb. 11. Skuimselle in die parenkiem van die long. (H. en E. kleurmetode $\times 250$.)

Byniere

Die byniere was opvallend groter as normaal, en geoordeel aan die snyvlak was dit te wyte aan 'n hipertrofie van die korteks.

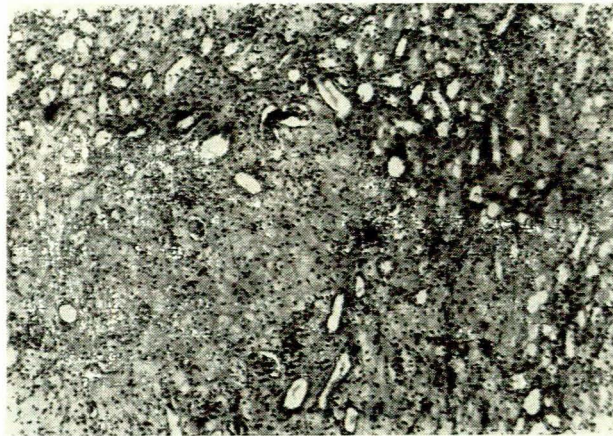
Mikroskopies was die hipertrofie toe te skryf aan 'n vergroting van die zonae fasciculata en reticularis. Hierdie sones het groot skuimselagtige selle bevat wat ongeveer 2-maal groter as die normale was, met kenmerkende cholesterolplete in die sitoplasma. Die kerne van die selle was hiperchromaties maar effens kleiner as normaal sodat die kern : sitoplasma verhouding kleiner as dié van die kontrole voorgekom het. 'n Baie algemene histopatologiese bevinding was die infiltrasie van granulêre leukosiete en mononukleêre selle in die binneste 2 sones (Afb. 12).



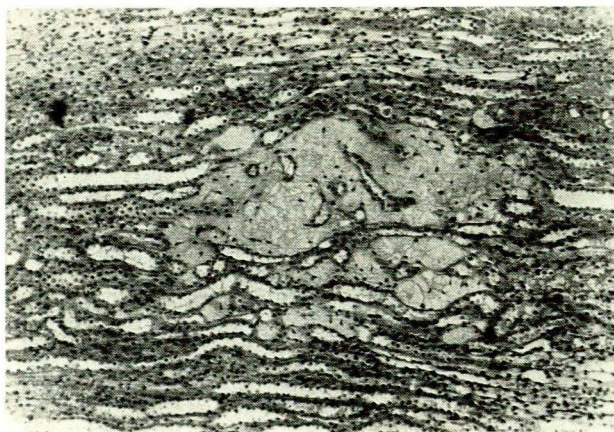
Afb. 12. 'n Infiltrasie van granulêre leukosiete en mononukleêre selle in die bynierkorteks van 'n hipercholesterolemiese konyn. (H. en E. kleurmetode $\times 100$.)

Niere

Makroskopies was die niere normaal wat grootte en voorkoms betref. Histologies was die intrarenale bloedvate, glomeruli en kortikale nierbuisies binne normale perke. In teenstelling hiermee het opvallende histopatologiese veranderinge, bestaande uit 'n diffuse skuimselinfiltrasie, in die peritubulêre ruimtes by die kortikomedullêre aansluiting opgetree. In sommige niere kon dié selle as skuimselle geïdentifiseer word (Afb. 13), maar in andere het slegs 'n homogene, relatief asellulêre lipoïedmassa rondom die niertubuli voorgekom (Afb. 14). In hierdie areas het cholesterolspete voorgekom, en hierdie materiaal het ook positief gekleur vir cholesterol met Schultz se tegniek. Ten spyte van hierdie uitgebreide peritubulêre infiltraat het die basale laminae (PAS'-tegniek) en tubulêre epiteelselle 'n normale voorkoms gehad.



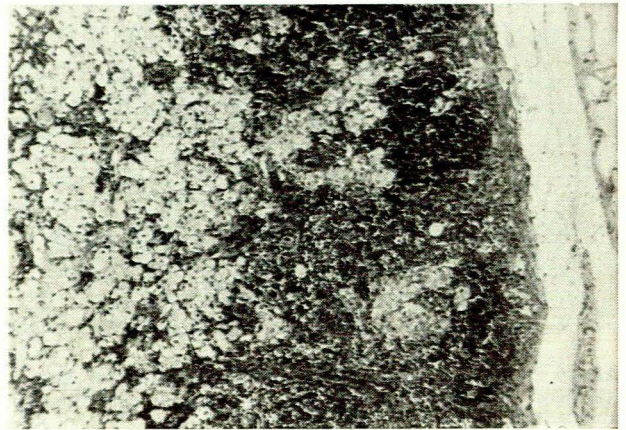
Afb. 13. 'n Diffuse peritubulêre infiltrasie van skuimselle by korteks-medulla-aansluiting in die nier. (H. en E. kleurmetode $\times 100$.)



Afb. 14. Die asellulêre cholesterol-bevattende lipoïede materiaal in die peritubulêre ruimtes by die kortikomedullêre aansluiting in die nier. (H. en E. kleurmetode $\times 250$.)

Milt en Limfkliere

Die histologiese voorkoms van die milt en limfkliere was gekenmerk deur 'n uitgebreide infiltrasie van skuimselle in die limfoïede weefsel. In die milt het hierdie selle dikwels die liggaampies van Malpighi verdring, en selfs die wand van die sentrale arteriool heeltemal verplaas. In die mesenteriese limfkliere was die skuimselinfiltrasie veral opvallend in die zona vasculosa en tussen die kortikale limf-follikels (Afb. 15). In sommige snitte was daar dikwels geen ware kortikale limf-follikels meer sigbaar nie.



Afb. 15. Skuimselle in die korteks en medulla van 'n mesenteriese limfklier. (H. en E. kleurmetode $\times 100$.)

BESPREKING

Die sterolhipotese van aterogenese¹⁰ berus op waarnemings dat cholesterol 'n belangrike bestanddeel van aterosklerotiese bloedvatletsels is. Hierdie waarnemings het aanleiding gegee tot die opwekking van eksperimentele aterosklerose deur cholesterolryke diëte. Alhoewel bloedvatletsels die mees opvallende histopatologiese verandering is, het Prior en sy medewerkers⁴ daarop gewys dat hipercholesterolemie ook gepaard gaan met strukturele afwykings in ander organe.

Die vroegste waarneembare mikroskopiese verandering in die wande van die groot arterieë is die verskyning van skuimselle (lipofage) in die tunica intima. Oor die herkoms van dié selle bestaan daar nog baie onsekerheid. Sommige outeurs¹¹ beweer dat die lipofage retikulo-endoteliële selle is wat moontlik van die lewersinusoides afkomstig is. Simon en sy medewerkers¹² het ook sirkulerende skuimselle aangetoon. Hulle beweer dat hierdie selle aan die intima vaskleef en dan later tussen die endoteelselle deurbeweeg en sodoende plaakformasie inisieer. Ander bronne van die skuimselle in die ateroomeletsels is moontlik masselle,¹³ gladdespierselle in die tunica media,¹⁴ monosiete¹⁵ en lokale histiosiete.¹⁶ In 'n vergelykende elektronmikroskopiese studie van ateroomeletsels in die mens en die hipercholesterolemiese konyn is aangetoon

dat eenvoudige en/of komplekse lipiedvakuole in die sitoplasma van die endoteelselle die vroegste ultrastrukturele verandering is.¹⁵ Uit ons resultate wil dit voorkom asof endoteelselle mettertyd omvorm kan word na tipiese skuimselle. Of endoteelselle 'n belangrike bron van skuimselle in die meer gevorderde letsels is, is moeilik om te aanvaar. Die fibroblaste kan ook meehelp met die fagositose van lipiede maar die mate waartoe hul bydra tot die ontstaan van skuimselle in die letsel is nog onseker.

Die ophoping van skuimselle in die subintima, die lise van dié selle en die daaropvolgende fibrillogense is die belangrikste opeenvolgende stappe in die evolusie van die ateroomletsels. Na die neerlegging van bindweefsel in die letsels word hulle onomkeerbaar, in die konyn sowel as in die mens.¹⁵

Soos blyk uit die huidige bevindings is daar 'n basiese ooreenkoms tussen die ateroomletsels in die groter koronêre arterieë en dié in die aorta. Die lipoïede verdikking van die wande van veral die subendokardiale vaatjies, verskil egter van die letsels in die groter arterieë, en het dikwels 'n totale afsluiting van die lumen veroorsaak. Constantinides¹ en Buchwald³ kon kliniese en histopatologiese bewyse van isgemiese hartsiektes in hipercholesterolemiese konyne aantoon. In die huidige ondersoek was daar relatief min tekens van miokardiale isgemie ten spyte van die opvallende patologie van die intramurale koronêre vate.

Die insidensie van pulmonale aterosklerose in die mens wissel van 7,4% tot so hoog as 97%.² Onder die huidige eksperimentele omstandighede het ateroomletsels egter sonder uitsondering in die pulmonale arterieë voorgekom. Die mikroskopiese voorkoms van die letsels (Afb. 10) verskil egter in sekere opsigte van dié in die aorta (Afb. 2). Omdat ateroomletsels dus geredelik ook in laedruksisteme ontwikkel, wil dit voorkom asof die heersende intraluminale hemodinamiese faktor nie die enigste bepalende faktor in aterogenese is nie. Waarom soortgelyke ateroomletsels nie ook in die veneuse sisteem ontstaan nie, is nog onbekend.

Die rol van cholesterol in die struktuur en funksies van die long is goed bekend.¹⁷ Die aanwesigheid van cholesterol vir die strukturele integriteit van biologiese membrane sowel as die feit dat dit 'n komponent van die surfaktantsisteme is, onderskryf die belang daarvan in longfisiologie. Wat die presiese rol van die long in die cholesterolmetabolisme is, veral ten opsigte van die hantering van abnormale cholesterol-ladings, is nog nie 'n uitgemaakte saak nie. Sommige ondersoekers¹⁷ beweer dat 10-30% van die bloedlipiede deur die long verwyder word, en Bertalanffy¹⁸ kon aantoon dat alveolêre selle die vermoë het om cholesterol uit die bloedstroom te fagositêre. Die aanwesigheid van cholesterol-bevattende skuimselle in die longparenkiem (Afb. 11) dui daarop dat die verwydering van cholesterol uit die bloedstroom 'n belangrike nie-respiratoriese funksie van die long mag wees. Op grond van hierdie waarnemings kan die hipotese gepostuleer word dat die fagositiese selle in die long as bron van sirkulerende lipofage tydens hipercholesterolemie mag optree.

Die bynierkorteke ondergaan 'n uitgesproke hipertrofie tydens eksperimentele hipercholesterolemie.¹⁹ In ooreen-

stemming met die resultate van Heptinstall en Bronte-Stewart²⁰ vind 'n infiltrasie van mononukleêre selle in die bynierkorteke plaas (Afb. 12), maar die oorsaak en moontlike gevolge hiervan is nog onbekend. Albrecht en sy medewerkers¹⁹ beweer dat daar 'n moontlike verband bestaan tussen steroïedogenese in die bynierkorteke en die ontstaan van ateroomletsels in die aorta.

Cholesterol, vir die sintese van steroïedhormone in die bynierkorteke, word *in situ* uit asetate gesintetiseer, of kan afkomstig wees van ekstra-adrenale bronne.²¹ Oor die kwantitatiewe belang van plasmacholesterol as voorloper van steroïedhormone bestaan daar nog nie duidelikheid nie. Dit is egter bekend dat pregnenoloon via 'n negatiewe terugvoer meganisme die omsetting van cholesterol na pregnenoloon kan inhibeer—blykbaar deur 'n nie-spesifieke allosteriese effek.²¹ Kroniese hipercholesterolemie gaan gepaard met 'n daling in die plasma-glukokortikoïed-konsentrasie,¹⁹ maar die presiese meganisme hiervan vereis verdere ondersoek.

Verskeie outeurs^{4,20,22} maak melding van nie-spesifieke morfologiese veranderinge in die niere van hipercholesterolemiese proefdiere. Die opvallende sonale afbakening van die lipoïede infiltraat by die kortikomedullêre aansluiting in die nier (Afb. 13 en 14) blyk 'n spesifieke verandering te wees. Onder normale omstandighede bevat die interstisiële selle in die niermedulla sitoplasmatiese vetdruppels en ander strukturele kenmerke van sekretoriese selle.²³ Die lipied-inhoud van hierdie selle verlaag gedurende hipertensie,^{24,25} en die moontlikheid bestaan dat hulle die bron is van 'n antihypertensiewe neutrale lipied wat uit die niermedulla geïsoleer kan word.²⁶ Daar bestaan nog twyfel oor die presiese chemiese samestelling van hierdie stowwe wat ge-ekstraheer kan word, maar die ophoping van cholesterol by die kortikomedullêre aansluiting (Afb. 14) mag betekenisvol wees.

Die histopatologiese veranderinge in die milt en limfklier (Afb. 15) stem ooreen met die morfologiese veranderinge in limfoïede organe tydens sekere lipiedopbergings-siektes.⁴ Die infiltrasie van skuimselle in die diffuse limfatiese weefsel en bloedvatwande in die milt en limfkliere mag egter die funksies van die organe nadelig beïnvloed. As gevolg hiervan mag die respons op inflammatoriese en/of immunologiese prikkels sodanig gewysig word dat dit 'n rol mag speel in die ontstaan van sommige morfologiese, biochemiese en hematologiese veranderinge tydens hipercholesterolemie.

'n Woord van dank aan mev. A. L. van Schaik en die ander tegniese beamptes van die Departement van Fisiologie, vir waardevolle tegniese hulp tydens die ondersoek.

VERWYSINGS

1. Constantinides, P. (1965): *Experimental Atherosclerosis*. 1ste uitg. Amsterdam: Elsevier.
2. Miény, C. J. (1967): *Geneeskunde*, **9**, 81.
3. Buchwald, H. (1965): *J. Atheroscler. Res.*, **5**, 407.
4. Prior, J. T., Kurtz, D. M. en Ziegler, D. D. (1961): *Arch. Pathol.*, **71**, 672.
5. McManus, J. F. A. en Mowry, R. W. (1960): *Staining Methods: Histologic and Histochemical*, 1ste uitg. New York: Paul B. Hoeber.
6. Pearse, A. G. E. (1960): *Histochemistry: Theoretical and Applied*, 2de uitg. Boston: Little, Brown.
7. Kay, D. (1967): *Techniques for Electron Microscopy*, 2de uitg., bl. 170. Londen: Blackwell Scientific Publications.
8. Luft, J. (1961): *J. Biophys. Biochem. Cytol.*, **9**, 409.
9. Dougherty, W. J. (1967): *Stain Technol.*, **42**, 104.
10. Frantz I. D. en Moore, R. B. (1969): *Amer. J. Med.*, **46**, 684.

11. Leary, T. (1941): Arch. Pathol., **32**, 507.
12. Simon, R. A., Still, W. J. S. en O'Neal, R. M. (1961): J. Atheroscler. Res., **1**, 395.
13. Pollak, O. J. (1957): Circulation, **16**, 1084.
14. Haust, M. D. en More, R. H. (1963): *The Evolution of the Atherosclerotic Plaque*. Chicago: University of Chicago Press.
15. Still, W. J. S. en Marriot, P. R. (1964): J. Atheroscler. Res., **4**, 373.
16. Pollak, O. J. (1965): *Comparative Atherosclerosis*, bl. 291. New York: Harper & Row.
17. Darrach, H. K. en Hedley-White, J. (1971): J. Appl. Physiol., **30**, 78.
18. Bertalanffy, F. D. (1964): Int. Rev. Cytol., **17**, 213.
19. Albrecht, W., Kahnt, F. W., Neher, R. en Schuler, W. (1965): J. Atheroscler. Res., **5**, 369.
20. Heptinstall, R. H. en Bronte-Stewart, B. (1954): J. Path. Bact., **68**, 395.
21. Harper, H. A. (1969): *Review of Physiological Chemistry*, 12de uitg. Los Altos, Calif.: Lange Medical Publications.
22. Vles, R. P., Büller, J., Gottenbos, J. J. en Thomasson, H. J. (1964): J. Atheroscler. Res., **4**, 170.
23. Osvaldo, L. en Latta, H. (1966): J. Ultrastruct. Res., **15**, 589.
24. Mandal, A. K., Muehrcke, R. C., Epstein, M. en Volini, F. I. (1967): J. Lab. Clin. Med., **70**, 872.
25. Tobian L., Ishii, M. en Duke, M. (1969): *Ibid.*, **73**, 309.
26. Muirhead, E. E., Leach, B. E., Byers, L. W., Brooks, B., Daniels, E. G. en Hinman, J. W. in Fisher, J. W., red. (1971): *Kidney Hormones*, bl. 485. Londen: Academic Press.

Boeke Ontvang : Books Received

- A Short Textbook of Surgery.** 3rd ed. By S. Taylor, D.M., M.Ch., F.R.C.S. and L. Cotton, M.Ch., F.R.C.S. Pp. vi + 634. £3,45 hardcover; £1,85 softcover. London: The English Universities Press. 1973.
- Boundaries of the Soul.** The practice of Jung's psychology. By June Singer. Pp. xxxiv + 420. £4,50. London: Victor Gollancz. 1973.
- Trauma Surgery.** Excepting bones and joints. By P. Powley, F.R.C.S., F.R.C.S.E. Pp. 127. Illustrated. £1,50. Bristol: John Wright & Sons. 1973.
- Analytical Psychology: A Modern Science.** Vol. 1. The Library of Analytical Psychology. Ed. by M. Fordham. Pp. x + 209. £3,15. London: William Heinemann Medical Books. 1973.
- Cardiovascular Disorders.** Patient care. By P. M. Ashworth, S.R.N., S.C.M. and H. Rose, S.R.N., R.F.N., R.N.T., B.T.A. Pp. x + 309. Illustrated. R6,20. London: Baillière Tindall. 1973. Available through Collier-MacMillan, Kempton Park, Tvl.
- Recent Advances in Otolaryngology.** No. 4. Ed. by J. Ransome, M.B., F.R.C.S., H. Holden, M.B., F.R.C.S., D.L.O. and T.R. Bull, M.B., F.R.C.S. Pp. x + 461. Illustrated. £6,50. Edinburgh and London: Churchill Livingstone. 1973.
- Clinical Endocrinology.** Articles published in the *British Medical Journal*. Pp. 175. £1,25. London: British Medical Association. 1973.
- Analgesia and Anaesthesia in Obstetrics.** By O. M. Plantevin, M.B. Ch.B., F.F.A.R.C.S. Pp. vii + 182. R3,00. London and Durban: Butterworths. 1973.
- British General Practice.** A personal guide for students. By D. T. C. Barlow, M.B., B.S. Lond., M.R.C.S. Eng., L.R.C.P. Lond. M.R.C.G.P. **O.St.J.** Pp. xvi + 165. £2,25. London: H. K. Lewis. 1973.
- Paediatrics.** Concise Medical Textbooks By J. Apley, C.B.E., M.D., F.R.C.P. Pp. x + 431. Illustrated. £2,50. London: Baillière Tindall. 1973.
- Histopathology: Selected Topics.** Ed. by H. C. Cook, F.I.M.L.T. Pp. vii + 296. Illustrated. R10,10. London: Baillière Tindall. 1973. Available through Collier-MacMillan, Kempton Park, Tvl.
- Ultramicrotomy.** Laboratory Monographs. By R. L. Griffin, F.I.M.L.T. Pp. xi + 93. Illustrated. R4,15. London: Baillière Tindall. 1973. Available through Collier-MacMillan, Kempton Park, Tvl.
- Gray's Anatomy.** 35th ed. Ed. by R. Warwick, B.Sc., Ph.D., M.D., and P. L. Williams, D.Sc., M.A., M.B., B.Chir. Pp. xv + 1471. Illustrated. £14,50. Edinburgh: Longman Group. 1973.
- French's Index of Differential Diagnosis.** 10th ed. Ed. by F. Dudley Hart, M.D., F.R.C.P. Pp. xi + 972. Illustrated. £10,00. Bristol: John Wright & Sons. 1973.
- Encyclopedia of Medical Radiology.** Vol. IX, Part 4c. Roentgen Diagnosis of the Upper Alimentary Tract and Air Passages, the Respiratory Organs, and the Mediastinum. Ed. by F. Stand, Pp. xv + 828. Illustrated. DM 540,-. Berlin and New York: Springer. 1973.
- British Pharmacopoeia 1973.** Published on the recommendation of the Medicines Commission pursuant to the Medicines Act 1968. Pp. xxii + 505. £10,00. London: Her Majesty's Stationery Office. 1973.
- Heritable Disorders of Connective Tissue.** 4th ed. By V. A. McKusick, M.D. Pp. xv + 878. Illustrated. \$32,50. St Louis, Missouri: C. V. Mosby. 1973.
- Principles of Clinical Electrocardiography.** 8th ed. By M. J. Goldman, M.D. Pp. 400. Illustrated. \$8,00. Los Altos, California: Lange Medical Publications. 1973.
- N-Nitroso Compounds Analysis and Formation.** International Agency for Research on Cancer. Proceedings of a Working Conference held at the Deutsches Krebsforschungszentrum, Heidelber, Federal Republic of Germany, October 1971. Ed. by P. Bogovski, R. Preussmann and E. A. Walker. Pp. xiii + 140. Illustrated. £2,50. Lyon: WHO. 1973. Available through Van Schaik's Bookstore, Pretoria.