

(Aus dem Pathologisch-anatomischen Institut der Universität Graz.)

Zur Entstehung der Atherosklerose.

Von
H. Beitzke.

Mit 4 Textabbildungen.

(Eingegangen am 16. November 1927.)

Über die Atherosklerose gibt es eine fast unübersehbare Masse von Veröffentlichungen. Ich würde es nicht wagen, ihre Zahl noch um eine zu vermehren, wenn ich nicht hoffen dürfte, durch einige Studien und Überlegungen die zahlreichen strittigen Fragen auf diesem Gebiete weiter zu klären. Es ist im Rahmen dieses Aufsatzes freilich nicht möglich und auch nicht beabsichtigt, das ganze einschlägige Schrifttum ausführlich zu berücksichtigen.

Bekanntlich gehen die Lehrmeinungen über die Atherosklerose nicht nur im groben, sondern auch in zahlreichen Einzelheiten auseinander, so daß fast jeder Verfasser seine eigene Ansicht hat, und es immer unklarer wird, was alles zur Atherosklerose gezählt werden soll und was nicht. Ich kann mir ein näheres Eingehen hierauf ersparen und auf die zusammenfassende Darstellung von Jores²⁸ verweisen. Es ist dringend erwünscht, daß wir zu einer scharfen und allgemein anerkannten Umgrenzung des Atherosklerosebegriffs gelangen, und ich glaube, daß das viel sicherer auf dem Wege pathogenetischer Studien geschehen kann als durch eine Merkmalsdefinition, die ganz von der persönlichen Einstellung des einzelnen Verfassers abhängt; man vergleiche z. B. die Begriffsbestimmungen von Jores²⁸ und von Hueck²⁶, die beide auf anatomischen Merkmalen fußen, aber den Begriff sehr verschieden weit ausdehnen.

Bezüglich der Entstehung der Atherosklerose stehen 2 Hauptrichtungen einander gegenüber. Die eine, zur Zeit herrschende (Marchand³⁵, Lubarsch³⁴, Aschoff⁵, Anitschkow¹ u. v. a.), sieht das Wesentliche in einem Eindringen von lipoidhaltigem Plasma in die Intima; mechanische Bedingungen erleichtern nicht nur den Eintritt des Plasmas an bestimmten Stellen, sondern fördern an diesen Stellen auch das Auftreten degenerativer Veränderungen und reaktiver Wucherungen. Die andere Richtung, zu der sich gegenwärtig nur eine Minderheit von Pathologen bekennt, hält fleckweise Schädigungen der Media, seien es anatomische (Thoma⁵², Faber¹⁵), seien es funktionelle (Lange³², Staemmler⁵¹),

für das Erste; sie sieht die Intimawucherungen als ausgleichend und die Verfettungen und sonstigen degenerativen Veränderungen in ihnen als sekundär oder höchstens gleichgeordnet an.

Ich möchte anknüpfen an ein zwischen beiden Richtungen besonders umstrittenes Objekt, nämlich die fettigen oder besser *lipoiden Fleckungen der Intima*, die durch geringe oberflächliche (vielleicht nur postmortale) Substanzverluste auch zu sog. „fettigen Usuren“ werden können. Ein großer Teil der Forscher der herrschenden Richtung (*Lubarsch*³⁴, *Benda*⁸, *Anitschkow*¹ und seine Schule) sieht in ihnen den ersten Anfang der Atherosklerose, die nach ihnen also bereits im Kindesalter, ja selbst im Säuglingsalter, beginnen kann. Dem wird von vielen Seiten (*Ribbert*⁴⁴, *Cramer*¹³, *Askanazy*⁶, *Froboese*¹⁹, *Westenhöfer*⁵⁸ u. a.) lebhaft widersprochen. *Jores*²⁸ sagt sogar, daß das Bedürfnis, die ersten Anzeichen der Verfettung nicht schon als Atherosklerose auffassen zu müssen, allgemein sei. Die hierfür anzuführenden Gründe sind folgende:

1. *Verschiedenheiten der Gestalt*: Die lipoiden Fleckung tritt in Form von länglichen Flecken und Streifen auf, die teilweise sehr treffend mit den Spuren herablaufender Tropfen an brennenden Kerzen verglichen worden sind, und die nicht oder fast nicht über die Intimafläche hervorragen; die Atherosklerose erzeugt rundliche oder (durch Zusammenfließen) längliche bzw. buchtig begrenzte Platten, die in der Leiche gewöhnlich über die Intimafläche vorspringen.

2. *Verschiedenheit des Vorkommens*: Die lipoiden Fleckung findet sich bei Kindern und im frühen Mannesalter und ist rückbildungsfähig, kommt daher im vorgerückten Lebensalter nur wenig vor; die Atherosklerose beginnt meist im 5. oder 6. Jahrzehnt und ist nicht rückbildungsfähig.

3. *Verschiedenheit des Sitzes*: Die lipoiden Fleckung sitzt an der Kammerseite des großen Mitralsegels, an der Intima der Aorta und der größeren Arterien von elastischem Bau; die Atherosklerose kommt an den Arterien jeglichen Kalibers vor, an den Herzklappen findet sich höchstens an den Schließungsrändern eine Erkrankung, die mit der Atherosklerose der Gefäße vergleichbar wäre. Die lipoiden Flecke sitzen in der Aorta *zwischen* den Abgängen der Zwischenrippenarterien, die sklerotischen Platten dagegen mit Vorliebe *um* diese Platten *herum*, so daß die Ader aus der Platte heraus entspringt. Im mittleren Lebensalter kann man sogar Fälle finden, wo beide Veränderungen einander überlagern, derart, daß die langen, lipoiden Streifen über die sklerotischen Platten und deren Grenzen nach oben oder unten hinwegziehen.

4. *Verschiedenheit des Aufbaues*: Die lipoiden Flecken bestehen histologisch aus einer Infiltration der Intimazellen (weniger des Zwischengewebes) mit Fett und Lipoiden, während produktive Vorgänge sehr zurücktreten oder fehlen; bei der Atherosklerose stehen die produktiven

Vorgänge von vornherein im Vordergrund und sind sogar in einzelnen jungen Herden ganz allein vorhanden. Die lipoiden Flecken zeigen keinerlei weitere regressive Veränderungen; in den sklerotischen Platten treten hyaline und schleimige Quellungen, Nekrosen und Zerfall oder Verkalkungen auf.

Dem Gewicht dieser Tatsachen haben sich manche Anhänger der herrschenden Richtung nicht entziehen können, und so ist vor allem *Aschoff*⁵ nicht der Ansicht, daß die lipoiden Flecken der Intima sich zu den typischen sklerotischen Herden weiterentwickeln. *Aschoff*⁵ hat vielmehr den Satz aufgestellt, daß die lipoiden Fleckung durch lipoiden Infiltration einer jungen, sich noch entwickelnden, die Atherosklerose durch Infiltration einer alten, abgenutzten, bereits diffus verdickten Intima entsteht. Diese Theorie *Aschoffs*⁵ hat den großen Vorzug, beide Veränderungen von einem einheitlichen Gesichtspunkt aus zu erklären. Aber sie kann nicht völlig befriedigen, denn sie erklärt nicht 3 wichtige Umstände, nämlich das Vorkommen der jugendlichen Atherosklerose, ferner die grundverschiedene Gestalt und die gelegentlich vorkommende gegenseitige Überlagerung der beiden Veränderungen. Wenn, wie *Aschoff*¹ (S. 75) sagt, die gleichen Verfettungen und Quellungen, die in der jugendlichen Aorta wieder weitgehend rückgängig werden können, in der alten, verdickten Aortenintima zu stärkeren Schubspannungen an der Grenze von Media und Intima und zu dauernden Schädigungen einzelner Fasern führen, die ihrerseits lokale Bindegewebswucherung zur Folge haben, so müßten die sklerotischen Platten auch denselben Sitz *zwischen* den Intercostalarterien und dieselbe schmale, langgestreckte Form haben wie die lipoiden Flecken. Da das aber nicht der Fall ist und da in einzelnen Fällen sich sklerotische Platten an jungen, noch nicht senil verdickten Innenhäuten entwickeln können, so muß noch ein ganz anderer Faktor für die Entstehung der Platten in Betracht kommen. Aber es kann nicht einmal die Infiltration mit lipoidhaltigem Blutplasma für die Entstehung der sklerotischen Platten das Primäre und Wesentliche sein, wie es die herrschende Richtung annimmt. *Aschoffs* Schüler *Torhorst*⁵⁵ und *Hallenberger*²² geben an, kleine sklerotische Platten ohne Verfettung gefunden zu haben, und ich konnte in eigens hierauf gerichteten Untersuchungen ebenfalls junge sklerotische Herde in der Aorta und in peripheren Arterien finden, in denen weder mit Sudanfärbung noch mit dem Polarisationsapparat Fett- oder Lipoidsubstanzen nachweisbar waren, freilich häufiger in den fettarmen ersten Nachkriegsjahren als in der jetzigen Zeit. Gar nicht selten findet man auch jetzt sklerotische Platten, in denen die Lipoidinfiltration sehr gering ist. Wenn also auch der Lipoidinfiltration gewiß eine wichtige Rolle für die sklerotischen Platten zukommt, so kann sie doch nicht der primäre und maßgebende Faktor sein. Welcher ist dies?

Ich muß zur Beantwortung dieser Frage auf den normalen Bau der Arterien und seine Veränderungen in den verschiedenen Lebensaltern zurückgreifen. Auf der grundlegenden Arbeit von Jores²⁷ fußend, haben Aschoff⁴ und seine Schüler diese Veränderungen eingehend untersucht; von der Richtigkeit ihrer Darstellung kann sich jeder leicht überzeugen. Danach nimmt die Dicke der Intima in den größeren und mittleren Arterien bis etwa zum 33. Jahre ständig zu (1. Abschnitt), wobei namentlich in den großen Arterien Abspaltungen elastischer Lamellen von der *Elastica interna* ein wesentlicher Vorgang sind. An der Aortenintima kann man dann 2 Schichten unterscheiden, eine äußere (elastisch-muskulöse) und eine innere (elastisch-hyperplastische) Schicht. Vom 33. Jahre an, manchmal auch schon früher, tritt in der Aorta noch eine 3. Lage einfacher Bindegewebswucherung hinzu. Dieser 2. Abschnitt dauert etwa bis zum 45. Jahre; dann schließt sich ein 3. Zeitabschnitt an, der durch eine weitere Verdickung der Intima charakterisiert ist. Hierbei tritt aber die Neubildung elastischen Gewebes in den Hintergrund. Die Hauptmasse des neugebildeten Gewebes besteht vielmehr aus kollagenem Bindegewebe, das fast keine elastische Vollkommenheit besitzt, aber dafür um so starrer ist. In diese diffus verdickte Intima lagern sich — namentlich in der Aorta — nach und nach lipoide Stoffe in wechselnder Menge, manchmal auch Kalksalze ein. Da die Arterien zugleich weiter, länger und bedeutend weniger dehnbar werden, so hat Aschoff⁵ gewiß mit Recht geschlossen, daß eine Abnutzung der Gefäße mit Nachlassen der Widerstandsfähigkeit gegenüber dem jahrzehntelang einwirkenden Blutdruck vorliegt. Dem wirkt der Einbau eines verhältnismäßig starren Materials in die Intima entgegen. Mit der Annahme, daß es sich um eine *Abnutzung* des Gefäßrohres handelt, läßt sich sehr wohl die Tatsache vereinen, daß die geschilderten Veränderungen bei den einen Individuen früher, bei den anderen später beginnen, bei den einen geringe, bei den anderen höhere Grade erreichen; die Abnutzung der Arterien ist eben nicht bei allen Menschen gleich stark. Nach Aschoffs⁵ Ansicht sind es die elastischen Gewebe des Gefäßrohres, die der Abnutzung unterliegen. Das würde ohne weiteres die mit dem Alter zunehmende Erweiterung und Verlängerung der Arterien von *elastischem Bau* erklären, vor allem des großen Windkessels der Aorta, deren für das Aushalten des Blutdrucks wichtigste Wandschicht, die ungemein starke Media, fast ganz aus elastischen Lamellen gewebt ist. Aber wie steht es mit den Arterien von *muskulösem Bau*? Sollte hier ganz allein die *Elastica interna* abgenutzt werden? Ich kann mich der Meinung Mönckebergs³⁸ nicht völlig anschließen, der sagt, daß die Intima der Erhaltung eines bestimmten Spannungszustandes und dem Schutze vor Überdehnung diene, während es Aufgabe der muskulösen Media sei, durch periodische peristal-

tische Zusammenziehungen das Blut weiter in die Capillaren zu befördern. Diese Tätigkeit der Media ist bekanntlich noch sehr umstritten. Allgemein anerkannt ist dagegen ihre Funktion, die *Weite* des Gefäßrohres zu regeln und gegenüber dem Blutdruck festzuhalten. Die Aufgabe der *Elastica interna* kann in den muskulösen Arterien lediglich die Erhaltung einer gewissen Längsspannung (*M. B. Schmidt*⁴⁷⁾ und die Unterstützung der muskulösen Media gegen den Anprall der Blutwelle sein. Da nun nicht nur die elastischen, sondern auch die muskulösen Arterien im Alter weiter und länger (geschlängelt) werden, so muß die Ursache nicht bloß eine Abnutzung der elastischen Elemente, sondern auch eine *der ganzen Media* sein.

Betrachtet man nun mikroskopische Schnitte sklerotischer Platten aus mäßig stark veränderten (elastischen oder muskulösen) Arterien, in denen die regressiven Veränderungen noch nicht wieder den ganzen Bau verwischt haben, so sieht man, daß sie dem Wesen nach ganz den gleichen Bau aufweisen wie die Altersverdickung der Arterien, nur dem Grade nach vergrößerten Maßstab: Statt einer oder zweier von der *Elastica interna* abgespaltener Lamellen deren mehrere, reichlichere Bildung von zelligem und faserigem Bindegewebe, reichlichere degenerative Vorgänge als in der Nachbarschaft. Wenn man in der *diffusen* Verdickung der Intima eine funktionelle Anpassung an den während der Entwicklung wachsenden Blutdruck und später an das Nachlassen der Widerstandskraft des gesamten Gefäßrohres sieht, so muß man zu dem Schlusse kommen, daß die *umschriebenen* Verdickungen der Intima funktionelle Anpassungen an *umschriebene* Schwächen der Gefäßwand, namentlich der Media und *Elastica interna* sind, zumal wenn die anderen gegebenen Erklärungen, insbesondere die Infiltrationstheorie sich nicht als ausreichend erweisen. Dieser Schluß ist keineswegs neu. Es ist der Kern der alten *Thomaschen*⁵² Lehre, die neuerdings in veränderter Form (*Lange*³² *Staemmler*⁵¹, *Bork*¹² u. a.) wieder aufgenommen ist; auch *Hueck*²⁶ und selbst *Mönckeberg*³⁹ stehen ihr nicht fern. Ich möchte zur weiteren Begründung der Lehre von der primären Mediaschädigung Beiträge liefern und zu zeigen versuchen, daß alle anatomischen Erscheinungen der Atherosklerose sich auf dieser Grundlage erklären lassen.

Zunächst einmal die rundliche Gestalt der Herde. Wenn die Media an einer eng umschriebenen Stelle in geringem Maße geschwächt ist, so muß es hier zu einer flach-muldenförmigen Ausbuchtung kommen, in deren Zentrum die geschädigte Stelle liegt. Geht diese Schwächung ganz allmählich und langsam vor sich, etwa im Verlaufe von Monaten oder Jahren, so hat die darüberliegende Intima hinreichend Zeit zu einer ausgleichenden Wucherung, die dann genau so ausfallen muß, wie die physiologische diffuse Verdickung der Intima. Das ist in der

Tat der Befund, den wir an sklerotischen Arterien erheben können. Die Verdünnungen und Ausbuchtungen der Media unter den sklerotischen Herden springen besonders an den muskulären Arterien in die Augen; und daß der Bau der sklerotischen Platte mit dem der physiologischen Intimaverdickung grundsätzlich übereinstimmt, wurde soeben bereits betont. Besonders lehrreich sind Bilder, wie sie Abb. 1 zeigt, und wie sie jedem Pathologen bekannt sind: Zwei scharf voneinander trennbare sklerotische Herde überlagern einander teilweise. Das ist nur so zu erklären, daß zunächst *eine* schwache Stelle der Media entstand, die durch Intimawucherung ausgeglichen wurde, und dann nach oder während dieser Kompensationswucherung in nächster Nähe eine *zweite*, die nun ihre eigene Ausgleichung erfuhr. Eine Erklärung für

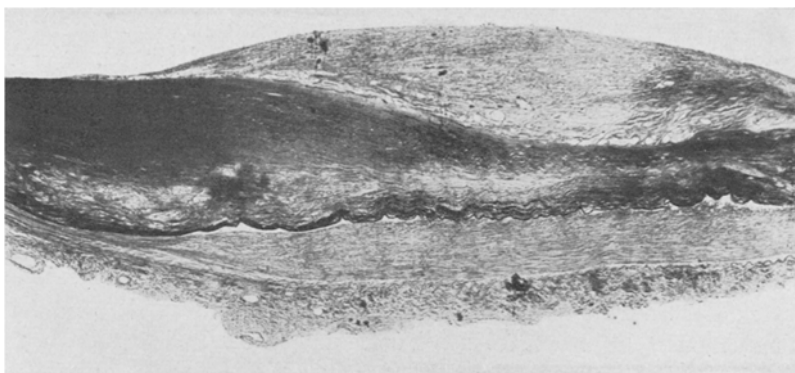


Abb. 1. Zwei einander teilweise überlagernde sklerotische Platten. Links besonders starke Verdünnung der Media.

die Entstehung zweier deutlich voneinander getrennter und sich gegenseitig überlagernder Herde, nur durch Eindringen lipoider Substanzen in die Intima dürfte auf Schwierigkeiten stoßen.

In der Aorta sind die Verdünnungen der Media in den gewöhnlichen histologischen Präparaten nur unterhalb der größeren Platten zu sehen. Aber auch unter den kleineren fehlen sie nicht, nur können sie, da sie bloß einen verhältnismäßig kleinen Teil des Gefäßumfanges einnehmen, durch Zusammenziehung der zahlreichen und kräftigen elastischen Lamellen der Media bei Wegfall des Blutdruckes nach dem Tode wieder mehr oder minder völlig ausgeglichen werden. Das hat bekanntlich *Thoma* nachgewiesen, indem er Aorten unter einem dem intravitalen entsprechenden Druck mit geschmolzenem Paraffin füllte; nach Erstarren des Paraffins konnte er zeigen, daß gerade die kleineren sklerotischen Platten nicht mehr in die Lichtung hinein vorsprangen, sondern mit der benachbarten Gefäßinnenfläche ausgeglichen waren, daß also die Media unter ihnen verdünnt sein mußte. Zwar haben *Klotz*³⁰ und *O. Ranke*⁴¹

die *Thomaschen* Ergebnisse nicht bestätigen können, was *Thoma*⁵³ mit der Nichtbefolgung der von ihm angegebenen Vorschriften erklärt. Es ist aber gar nicht nötig, die technisch recht schwierige Paraffineinspritzung nach *Thoma* auszuführen, um sich zu überzeugen, daß *Thoma* mit dieser Behauptung Recht hat. Man braucht nur sein Augenmerk auf diejenigen sklerotischen Platten zu richten, die *im ganzen verkalkt*, also vollkommen starr sind. Wenn es sich nicht um verkalkte Thromben handelt, die an ihrer rauhen oder höckerigen Oberfläche leicht zu erkennen sind, sondern um die allgemein bekannten glatten, meist dunkelgelben Kalkplatten an der Innenfläche der Aorta, so ragen sie *niemals*, wie es die übrigen sklerotischen Herde tun, an der Innenfläche vor, was ich gegenüber *O. Ranke*⁴² ausdrücklich betonen möchte; sie sind manchmal sogar ein wenig nach außen vorgebuchtet. Bei diesen Herden verhindert also ihre Starre die Ausgleichung der Mediavorbuchtung unter ihnen, die sonst durch die postmortale Zusammenziehung der elastischen Membranen geschieht; hier ist die Media gleichsam im intravitalen Zustand festgehalten, wenn auch nicht völlig. Im übrigen zeigt der *Rankesche* Stecknadelversuch in ausgezeichneter Weise die Schwächung der Media unterhalb der sklerotischen Platten: die betreffenden Mediasektoren geben dem Zuge viel stärker nach als das benachbarte Mediagewebe; man hat also allen Grund zur Annahme, daß diese Mediaabschnitte während des Lebens durch den Blutdruck nach außen vorgebuchtet waren.

Nun behaupten die Anhänger der herrschenden Richtung, die Verdünnung der Media unterhalb der sklerotischen Platten sei sekundär. *Marchand*³⁵ stützt sich insbesondere darauf, daß die Verdünnung nur unter den größeren Herden zu sehen sei. *Marchand*³⁵ hat seine Befunde augenscheinlich an der Aorta erhoben; wie sie dort zu erklären sind, und wie die Mediaverdünnung auch an der starkwandigen Aorta schon unterhalb kleinerer Platten nachgewiesen werden kann, wurde soeben erörtert. *Marchands* Angabe trifft aber nach meinen Erfahrungen nicht zu bei den peripheren Arterien; wenn man hier die sklerotischen Herde in Stufenschnitten oder vor allem in ihren mittleren Teilen untersucht, so kann man eine Verdünnung des unmittelbar daruntergelegenen Mediaabschnittes auch schon bei weniger starken Herden feststellen. Die Mediaverdünnungen sind also nach alledem jedenfalls schon recht frühzeitig vorhanden. Eine sekundäre Entstehung nach Entwicklung der sklerotischen Platten wäre auf dreierlei Weise denkbar: 1. durch Übergreifen des Prozesses von der Intima auf die Media, 2. durch Behinderung der Ernährung vom Gefäßlumen aus, 3. durch Inaktivitätsatrophie. Die erste Möglichkeit kommt nicht in Betracht, da ein solches Übergreifen bekanntermaßen erst in späteren Stadien vorkommt, die Mediaverdünnungen aber schon frühzeitig auftreten. Der zweite Um-

stand könnte bei kleinen Arterien geltend gemacht werden, deren Wandung ganz vom Lumen aus ernährt wird, nicht aber für die größeren, zum Teil von der Adventitia her ernährten Arterien und vor allem nicht bei der Aorta, deren Vasa vasorum nach *Thomas*^{54a} Angaben sogar unterhalb beginnender sklerotischer Platten stärker entwickelt und durchblutet sein sollen. Eine Inaktivitätsatrophie endlich ist erst denkbar, wenn die Platten mehr oder minder völlig starr geworden sind, so daß die darunter gelegene Muskulatur sich nicht mehr zusammenziehen kann, und die entsprechenden Abschnitte der elastischen Lamellen nicht mehr nennenswert beansprucht werden. Das kann aber wieder nur in späten Stadien der Fall sein, während, wie mehrfach betont, die Mediaverdünnungen schon frühzeitig nachweisbar sind. Wäre die Media noch unverändert, während die sklerotischen Herde sich zu entwickeln beginnen, so wäre in Arterien von muskulösem Bau vielmehr eine Arbeitshypertrophie des unmittelbar darunter gelegenen Muskelabschnittes zu erwarten. Aus alledem geht hervor, daß die Schädigung der Media bei der Entstehung der sklerotischen Platten das Erste sein muß. Es ist freilich klar, daß sie sich in späteren Stadien unter dem Einfluß der soeben beschriebenen Faktoren weiterentwickeln kann.

Von den Gegnern einer primären Mediaschädigung als Ursache der sklerotischen Plattenbildung wird nun immer wieder hervorgehoben, daß eine solche Schädigung — wenigstens in frühen Stadien — anatomisch nicht nachweisbar sei. Dem muß ich widersprechen. Ich möchte hier wieder von den sozusagen physiologischen Stoffwechselstörungen der Media ausgehen, von den vielumstrittenen Verkalkungen. Die Arbeiten von *Ribbert*⁴⁴, *Faber*¹⁵, *Hueck*²⁶, *Huebschmann*²⁵, *Mönckeberg*^{37, 38} u. a. über diesen Gegenstand sind bekannt; ich verweise auf die Zusammenstellung von *Jores*²⁸. Nach eigenen Untersuchungen kann ich mich im wesentlichen der Darstellung von *Mönckeberg*³⁷ anschließen. Zwischen den Verkalkungen in der Media der Aorta und der peripheren Arterien besteht kein grundsätzlicher Unterschied. Es sind vor allem Muskelfasern, die verkalken, und zwar im Beginn immer nur einzelne Muskelfasern, nicht ganze Komplexe. Ich habe zur Ergänzung der Argentum nitricum-Methode, von der *Huebschmann*²⁵ wohl mit Recht sagt, daß sie kein sicheres Urteil über die Lage des Kalkes erlaubt, auch noch die *Bestsche* Glykogenfärbung herangezogen, die auch nach geschehener Entkalkung die verkalkt gewesenen Stellen noch rot färbt, und habe hier in frischen Fällen mit aller Deutlichkeit Verkalkung der Muskelfasern gesehen. Die Kalkkörnchen füllen im Beginn nicht die ganze Muskelzelle aus, deren Kern dann oft noch gut färbbar ist; später geht sie allerdings zugrunde. Daß sich außerdem elastische Lamellen und — wo vorhanden — kollagenes Gewebe mit Kalk durchtränken, kann ich in Übereinstimmung mit anderen Autoren bestätigen; Ab-

lagerung sudanophiler Substanzen geht manchmal, nicht immer, nebenher. Zunächst liegen die Kalkablagerungen vereinzelt oder in kleinen Gruppen mit mehr oder minder zahlreichen unveränderten Muskelzellen zwischen sich. Später erst entstehen die größeren, völlig verkalkten Komplexe und in den peripheren Arterien die bekannten Spangen. Da sich die Kalkablagerungen etwa vom 20. Jahre ab bei allen Leichen in steigenden Mengen in der Media finden, bei den einen mehr oder früher, bei den anderen weniger oder später, so darf wohl geschlossen werden, daß es sich hier um den anatomischen Ausdruck der Abnutzung der Media handelt. Dieser Schluß erhält eine Stütze dadurch, daß sich zum mindesten in der Aorta eine gewisse Parallele zwischen dieser Kalkablagerung und der diffusen Altersintimaverdickung feststellen läßt. Gleich zahlreichen anderen Forschern habe ich mir nun die Frage vorgelegt, ob ein Zusammenhang zwischen diesen Mediaverkalkungen und den atherosklerotischen Platten bestehe. Bei vielen solcher Platten konnte ich einen solchen Zusammenhang nicht nachweisen; unterhalb von ihnen fand ich auch bei Untersuchung zahlreicher Schnitte nicht oder doch nicht wesentlich mehr Kalk als in den benachbarten, nicht von sklerotischen Herden überdeckten Mediaabschnitten. Um so eindrucksvoller waren die Befunde bei anderen Platten, bei denen der darunterliegende Sektor der Media — wenn auch nicht in allen untersuchten Schnitten — so bedeutende Kalkmengen aufwies, daß von einem zufälligen Zusammentreffen schwerlich gesprochen werden konnte. Diese kräftigen Kalkflecke fand ich nicht nur unterhalb von alten, derben Platten, wo man sie als sekundäre Mediaveränderung hätte deuten können, sondern auch unter wenig fortgeschrittenen Intimaherden. Hier ist der Schluß gerechtfertigt, daß es sich um eine lokale Schädigung der Media gehandelt hat, deren sichtbarer Ausdruck die Verkalkung ist, die zu leichter Ausbuchtung der Media und zu kompensatorischer Verdickung der Intima Anlaß gegeben hat. Auch *Mönckeberg*³⁷ hebt in seiner ersten Arbeit hervor, daß Wucherungen der Intima an den Stellen eintreten, „welche infolge starker Verkalkung der Media am meisten unter dem Lumenniveau liegen“. Tritt die erwähnte Verkalkung der Media rasch und ausgiebig ein, so wird das Gefäßrohr starr, eine Ausbuchtung der Media ist nicht möglich, und der Anlaß zu einer ausgleichenden Intimawucherung entfällt. So erklären sich die bekannten ausgedehnten Mediaverkalkungen der Femoralis und der Beckenarterien, bei denen sklerotische Intimaverdickungen nicht oder fast nicht gefunden werden. Im großen und ganzen scheint also die mit Verkalkung einhergehende Mediaschädigung in der Entstehung der sklerotischen Platten eine wenig bedeutende Rolle zu spielen.

Viel wichtiger sind die körnigen Trübungen in der Media und die Zerreißen elastischer Lamellen, die bei Atherosklerose von zahl-

reichen Autoren (Schrifttum bei *Fischer*¹⁶), von *Dimitrijeff*¹⁴ und *Marchand*³⁵ auch schon im Beginn des Prozesses gefunden worden sind. *Jores*²⁷ hat zwar unter Berufung auf die Versuche von *Katsurada*²⁹ bestritten, daß eine mehr oder weniger isolierte Zerreißung elastischer Fasern möglich sei. *Katsurada* hat indes lediglich durch Quetschung der Haut bei Versuchstieren keine Zerreißung der elastischen Fasern erzielen können, und seine Versuche erlauben keinesfalls einen Rückschluß auf die Zerreibarkeit abgenutzter oder anderweitig geschädigter elastischer Geflamellen durch den von innen auf sie wirkenden Blutdruck. Aus dem Schrifttum sei noch auf die Mitteilungen über Zerreißungen der *Elastica interna* von *Hallenberger*²² (*A. radialis*), *M. B. Schmidt*⁴⁷ (*A. temporalis*) und *Reuterwall*⁴³ (*Hirnarterien*) verwiesen. Besonders die schönen Abbildungen der beiden letztgenannten Autoren zeigen eindringlich die Entwicklung sklerotischer Platten über solchen Rissen, die vielfach bis in die *Media* hineinreichen. Wenn über einzelnen Rissen die *Intimaverdickung* vermißt wird, so erklärt sich das damit, daß es sich hier um frische Risse handelt, bei denen zur Entwicklung der Verdickung noch keine Zeit war; damit stimmt überein, daß diese Risse im Vergleich zu anderen noch wenig klaffen (vgl. *Reuterwall*, Tafel VII 18b und 18f). Im übrigen erlauben gerade *Reuterwalls*⁴³ Abbildungen die Verdünnung der *Media* in allen möglichen Graden und Abartungen ausgezeichnet zu studieren. Jeder kann die Zerreißungen an geeigneten Objekten wiederfinden. Auch Zerreißungen elastischer Lamellen in der *Media* von Arterien von elastischem Typ kommen unterhalb von sklerotischen Herden vor. Wenn *M. B. Schmidt*⁴⁷ sagt, daß sich keine feste Beziehung zwischen dem Riß und der *Intimaverdickung* erkennen lasse, weil die Verdickung den Defekt seitlich berrage, so kann ich diesen Schluß nicht mitmachen. Wir sehen bei jeder ausbessernden oder ausgleichenden Wucherung — und um eine solche handelt es sich hier —, daß sie die Lücke überragt, z. B. beim Knochencallus. Im übrigen läßt sich aus denjenigen Bildern *Reuterwalls*⁴³, in denen die *Mediaverdnnung* deutlich zu sehen ist, eine schöne Übereinstimmung zwischen dieser und der *Intimaverdickung* ablesen. Ganz neuerdings fand ich in der Aorta eines 78jhrigen Mannes mit alter eitriger Spondylitis und Psoasabsce (*S. Nr. 1313, 27*) eine Veränderung der elastischen Lamellen, die vielleicht noch nicht beschrieben ist und die durch Abb. 2 erläutert wird. Es handelt sich um eine eigentümliche Quellung und Verklumpung der elastischen Lamellen in den äußeren Schichten der *Media*. Die Veränderung zog sich mehr oder minder ausgeprägt durch die ganze Aorta descendens hin; die diffuse Altersverdickung der *Intima* war in diesem Falle besonders stark. Hier und da waren die verklumpten elastischen Lamellen durch vernarbte Risse unterbrochen; hier war die *Media* sicht-

lich verdünnt, und über diesen Stellen fanden sich umschriebene sklerotische Platten.

In der Media sind nun, besonders in den Arterien von muskulärem Typ, noch andere Veränderungen zu finden, die kurz gesagt in einem allmählichen Untergang der Muskelfasern und ihrem Ersatz durch kollagenes, mehr oder weniger hyalines, kernarmes Bindegewebe bestehen. Diese Veränderungen, die von *Huebschmann*²⁵, *Staemmler*⁵⁰ u. a. beschrieben sind, finden sich in den Arterien alter Leute ungemein häufig, wiewohl in sehr verschieden starkem Grade und Ausdehnung, stets sehr unregelmäßig und fleckweise über das Arterienrohr verstreut. Ob

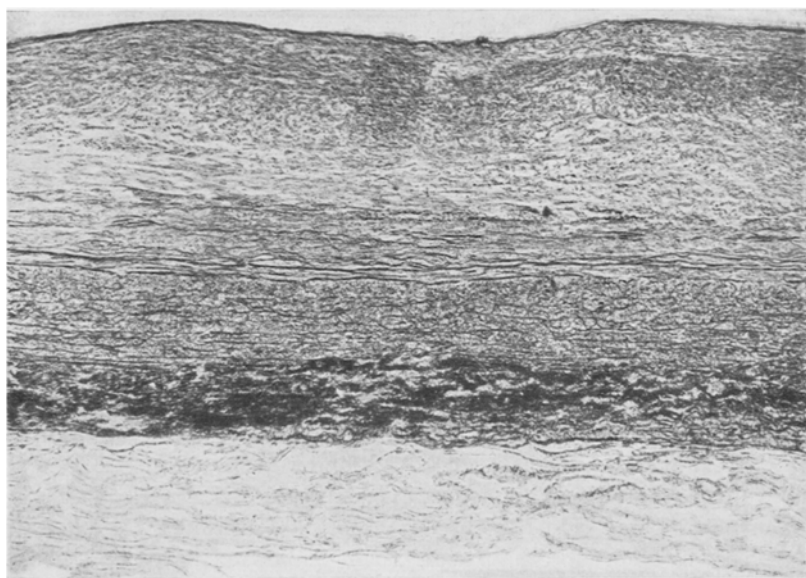


Abb. 2. Quellung und Verklumpung der elastischen Lamellen im äußeren Abschnitt der Aortenmedia. Intima dicker als Media.

sie zur diffusen Altersintimaverdickung Beziehungen haben, kann ich nicht sicher sagen, da das Kaliber der muskulös gebauten Arterien und damit auch ihre senile Intimaverdickung verhältnismäßig gering sind und ich größere, systematische, hierauf gerichtete Untersuchungen nicht vorgenommen habe. Ganz klar sind aber nach meinen eigenen Erfahrungen die Beziehungen solcher Mediaherde zu den sklerotischen Platten; man darf sich freilich nicht mit einzelnen Schnitten begnügen, sondern muß von jeder Platte eine größere Anzahl Schnitte, namentlich aus dem mittleren Teil untersuchen. Über den kleinsten Mediaherden sind noch keine Intimaverdickungen zu bemerken. Je größer und stärker jedoch die Herde sind, um so hochgradiger ist hier die Verdünnung der

Media, um so größer und ausgedehnter finden sich über ihnen sklerotische Platten. In den allerschwersten Graden, wie sie kürzlich wieder von *Bork*¹² an den Arteriae coronariae beschrieben sind, besteht die Media an den betreffenden Stellen nur noch aus einem schmalen Streifen kernarmen oder völlig kernlosen Bindegewebes, über dem die *Elastica interna* nicht nur gerade gestreckt, sondern auch vielfach verdünnt und zerrissen ist. Die Media kann sogar streckenweise völlig unkenntlich werden. Bis zu diesen schwersten Graden dürfte die Veränderung freilich erst während der Entwicklung der darüberliegenden Platte fortgeschritten sein.

Endlich ist mir noch eine weitere Art von Mediaschädigungen unterhalb von sklerotischen Platten vorgekommen, bisher freilich nur in der Aorta. Es handelte sich um Herde rundzelliger Infiltration um ein Vas nutriens herum mit Unterbrechung der dort gelegenen elastischen Lamellen, also ganz wie bei den syphilitischen Mediaveränderungen, nur daß die hier vorgefundenen an Intensität geringer waren. Ich sah diese Dinge zuerst beim Aussuchen von Präparaten für die histologischen Kurse und hielt sie zunächst für syphilitisch. Als ich dann aber ganz die gleichen Veränderungen auch in Fällen sah, wo Syphilis mit Bestimmtheit ausgeschlossen werden konnte, mußte ich eigentlich wider Willen zu dem Schlusse kommen, daß hier doch etwas anderes vorliege. Zwar ist mir wohlbekannt, daß solche Veränderungen unterhalb größeren, schwer degenerierten sklerotischen Aortenherden schon lange beschrieben und als Reaktion auf die Zerfallsvorgänge in den betreffenden Herden gedeutet worden sind. Gegen diese Deutung kann der Einwand gemacht werden, daß man solche Veränderungen dann unter *allen* alten und hochgradig regressiv veränderten sklerotischen Aortenherden finden müßte, was jedoch nicht der Fall ist. Ich fand diese Veränderungen aber auch unterhalb von noch wenig regressiv veränderten Platten, wo die erwähnte Erklärung also ganz sicher nicht zutreffen konnte. In der Mitte solcher Mediaherde war manchmal eine Narbe zu sehen, die schon nach wenigen Schnitten wieder verschwunden war, während die Zellinfiltrate noch etwas darüber hinaus reichten; oder aber die Herde waren *völlig vernarbt* (s. Abb. 3). Man findet solche Herde am häufigsten dann, wenn man die Schnitte nicht quer, sondern parallel zur Längsachse der Aorta legt. Mögen Skeptiker auch die kleinen Infiltrate für etwas Sekundäres nach regressiven Veränderungen in der verdickten Intima halten, die *Narben* können es nach Lage der Dinge nicht sein. Bei einer reaktiven Entzündung, die durch Zerfallsprozesse angeregt ist, ist eine Vernarbung solange nicht zu erwarten, als diese Prozesse andauern, und erst recht nicht, wenn sich die Zerfallsprozesse, wie in der Regel bei der Atherosklerose, dauernd verstärken. Die Vernarbung muß also mindestens vor Beginn der degenerativen

Vorgänge eingetreten sein. Derartige Mediaherde ohne darüberliegenden, sklerotischen Intimaherd habe ich nicht gefunden. Ich muß also auf einen ursächlichen Zusammenhang schließen derart, daß hier der Mediaherd zu einer umschriebenen Schwächung der mittleren Arterienhaut geführt und eine kompensatorische Wucherung der darüberliegenden Intima verursacht hat, ganz wie wir das von der syphilitischen Aortitis her kennen. Nun betonen freilich einige Autoren, vor allem *Marchand*³⁵, *Aschoff*⁴ und *O. Ranke*⁴¹, die Verschiedenheit der bei Aortitis syphilitica zu findenden schwierigen Intimaveränderungen von den Intimaverdickungen bei der Atherosklerose. Ich habe hierauf seit einer Reihe

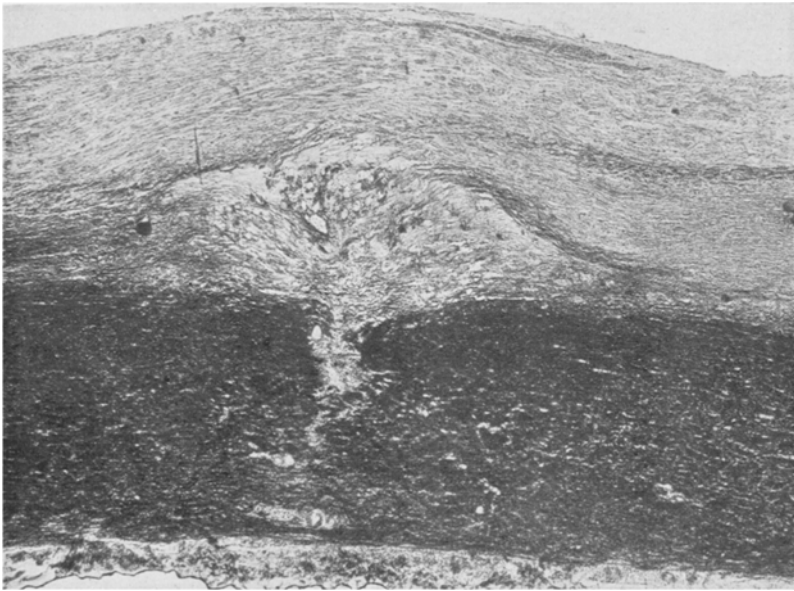


Abb. 3. Sklerotische Platte über einer Medianarbe in der Aorta.

von Jahren mein Augenmerk gerichtet und muß sagen, daß diese Verschiedenheit nur bei einem Teil der syphilitischen Aortitiden besteht. Da, wo die Veränderungen der Media rasch verlaufen und größere Strecken betreffen, entstehen die beträchtlichen, fast nur aus kollagenem Gewebe bestehenden Verdickungen der Intima ohne oder mit wenig regressiven Veränderungen, so daß sie die Bezeichnung „schwierig“ im vollsten Maße verdienen (man vergleiche dazu auch die Versuchsergebnisse von *Schilling*⁴⁶). Dahingegen, wo sich langsam einzelne syphilitische Mediaherdchen entwickeln, sieht man über ihnen typische atherosklerotische Intimaherde mit Abspaltung elastischer Lamellen, Neubildung elastischer Fäserchen, Verfettungen, Quellungen, Nekrosen

und selbst Verkalkungen entstehen, wie das auch *Mönckeberg*³⁹ schon beschrieben hat. Manchmal lassen die Präparate erkennen, daß der Prozeß in Schüben verlaufen ist, indem die beschriebenen Arten der Intimaverdickung nebeneinander vorkommen und sich teilweise überlagern können. Daß bei der schwierigen syphilitischen Aortitis freilich noch ein anderes Moment mitspielen kann, nämlich das Eindringen des Virus bis in die verdickte Intima, darauf deuten die gelegentlich in der schwierigen Intima zu findenden Rundzellinfiltrate. Wesentlich ist also, daß die Syphilis der Aorta da eine ganz typische Atherosklerose nach sich zieht, wo sie in kleinen, umschriebenen, nur langsam oder wenig fortschreitenden Mediaherden auftritt. Ich komme also hier auf die alte *Koestersche*³¹ Lehre zurück, wenn ich auch lange nicht so weit gehe wie er, der *alle* sklerotischen Intimaverdickungen auf Mediaveränderungen der abgegebenen Art zurückführte. Aus meinen bisherigen Darlegungen dürfte zur Genüge hervorgehen, daß ich diese Art Mediaherde nur für einen Teil, und zwar nur für einen verhältnismäßig kleinen Teil der sklerotischen Aortenherde als auslösendes Moment in Anspruch nehme. Daß die umschriebenen Mediaherde als entzündlich anzusehen sind, daß die Zellinfiltration und nicht die Zerreißung der elastischen Lamellen das Primäre ist, braucht wohl kaum besonders begründet zu werden. Haben doch *Dimitrijeff*¹⁴, *Jores*^{27a}, *B. Fischer*¹⁶ und *Katsurada*²⁹ gezeigt, daß Zerreißung elastischer Fasern nicht zu Granulationswucherung führt, daß aber Granulationsgewebe die elastischen Fasern zersprengen kann. Daß ein Teil der zur Bildung sklerotischer Platten führenden Herde sicher nicht syphilitischer Natur ist, hat bereits *Koester*³¹ hervorgehoben, und ebenso betont ein so ausgezeichnete Kenner der Arterien wie *Benda*⁸ die Möglichkeit, daß andere Ansteckungskrankheiten ähnliche Veränderungen wie die Syphilis hervorzurufen vermögen. Es wird überdies wohl mancher Pathologe den Eindruck haben, daß man in den letzten Jahren viel häufiger kleine Infiltrate und Medianarben in der Aorta zu sehen bekommt als früher, und daß sicher nicht alles Syphilis sein kann. Ich glaube, es ist kein Zufall, denn hinter uns liegt der Krieg mit seinen massenhaften infektiösen Erkrankungen (freilich auch mit einer Vermehrung der Syphilis). Ganz ähnlich war die Lage, als *Koester*³¹ 1876 seine Untersuchungen bekanntgab. Auf die Frage, welche Krankheiten außer Syphilis solche Mediaherde erzeugen, läßt sich noch keine sichere Antwort geben. Die Zahl der Arbeiten über Veränderungen der Arterien bei Infektionskrankheiten ist groß, aber in dem mir zugänglichen Schrifttum habe ich nur sehr spärliche Angaben über nichtsyphilitische, zellige Infiltrationsherde in der Media gefunden. So berichtet *Scharpff*⁴⁵ über einen mesarteriitischen Herd in der Axillaris eines 9½-jährigen Knaben. *Binswanger*¹⁰ sah zellige Herde in der Media der Hirnarterien eines

38jährigen Mannes mit Atherosklerose ohne Syphilis. Wichtiger ist die Mitteilung von *Pappenheimer* und von *Glahn*⁴⁰ über mesaortitische Herde in einem frischen Fall von rheumatischer Infektion. Sie nehmen wohl mit Recht an, daß die kleinen Narben, die sie früher bereits in der Aorten-media älterer Fälle von Gelenkrheumatismus fanden, auf diese Weise entstanden sind. Französische Autoren haben schon mehrfach auf rheumatische Arterienveränderungen hingewiesen (Schrifttum bei *Zbierzchowski*⁶²). Die Frage verdiente eine eingehende Nachprüfung. Viel besser als über die Herkunft der entzündlichen Mediaherde sind wir über die der oben beschriebenen *degenerativen Herde in der Media* (Zerreißen der elastischen Lamellen, Atrophie und Nekrose der Muskelfasern usw.) und der daraus hervorgehenden Narben unterrichtet (Schrifttum in *Kaufmanns* Lehrbuch, S. 1737). Sie entstehen im Verlaufe von allen möglichen infektiösen Krankheiten, wobei nach *Wiesel*⁶⁰ Diphtherie, Grippe und Pneumonie besonders zu Schädigungen und Einrissen der elastischen Fasern (auch der *Elastica interna*), Scharlach und septisch-pyämische Erkrankungen mehr zu Untergang der muskulösen Elemente führen. Mehrere Autoren, so vor allem *Wiesel*^{59, 60}, weisen bereits auf den ursächlichen Zusammenhang mit der Atherosklerose hin. Diese Schädigungen durch Infektionskrankheiten geben uns auch eine genügende Erklärung für das Auftreten der juvenilen Sklerose (vor Erscheinen der diffusen, senilen Intimaverdickung; siehe Fall *Binswanger*). Ihre relative Seltenheit dürfte sich damit erklären, daß, wie auch *Wiesel*⁵⁹ betont, ein großer Teil der durch Infektionskrankheiten verursachten Mediaschädigungen ausheilt. Einige der vernarbenden Herde fallen nach *Wiesel*⁵⁹ der Verkalkung anheim. Es ist nicht unmöglich, daß diejenigen Kalkherde in der Media, die zur Bildung sklerotischer Platten führen (s. o.), im Verlaufe von Infektionskrankheiten entstanden sind. Ob exogene oder endogene *Toxine* die gleichen degenerativen Mediaveränderungen hervorzurufen vermögen, darüber wissen wir noch nicht viel Sicheres. Verwiesen sei auf die von *Wiesner*⁶¹ bei Eklampsie, von *Wiesel*⁶⁰ bei pflanzlichen Vergiftungen gefundenen Mediaherde, auf die experimentelle Arbeit von *Bennecke*⁹ und auf die jedem Kliniker bekannten Zusammenhänge zwischen Atherosklerose einerseits, Blei- und Nicotinvergiftung, Gicht und Diabetes andererseits. Was nun *rein mechanische* Einwirkungen anbetrifft, so ist der von *E. Fränkel*¹⁸ veröffentlichte Fall anzuführen, bei dem sich eine örtlich umschriebene Sklerose der Aorta über einer kleinen, aber histologisch nachweisbaren Schädigung der Media genau entsprechend einem Granatsplittersteckschuß der Lendenwirbelsäule entwickelt hatte. Theoretisch ist dieser Fall wichtig, praktisch dürfte aber diese Genese der Atherosklerose nur ausnahmsweise Bedeutung haben (s. Fall *Schmincke*⁴⁸). Wichtiger und schwieriger zu beurteilen ist die umstrittene

Rolle des Blutdrucks, in dem manche Autoren das letzte, zur Atherosklerose führende Moment sehen (*Staemmler*⁵¹). Was zunächst die ständige, physiologische Einwirkung der Blutwelle auf die Gefäßwand angeht, so ist seit *Virchow*⁵⁶ oft genug gesagt und hinlänglich bekannt, daß sie diejenigen Stellen zur Atherosklerose besonders disponiert, wo sie die Gefäßwand am meisten zerrt (Narbe des Ductus Botalli, Abgänge von Seitenästen, Verzweigungen); hier bestehen nach *Fuchs*²¹ die stärksten Längsspannungen. Für sich allein dürften diese Einwirkungen, wie auch *Fuchs*²¹ betont, aber nicht genügen, um die Media hinreichend zu schädigen, sonst müßte jeder Mensch im höheren Alter an den genannten Stellen unfehlbar sklerotische Platten bekommen. Der normale Blutdruck kann also nur in einer bereits von anderen Schädlichkeiten getroffenen Arterie Schwächungen der Media bewirken, und diese müssen naturgemäß zuerst und am stärksten an den obengenannten Stellen auftreten, da sich dort beide Wirkungen summieren. An diesen Stellen braucht also die anatomische Veränderung nur sehr gering zu sein und kann sich in der starkwandigen Aorta vielleicht sogar manchmal dem histologischen Nachweis entziehen. Die Frage, ob ein *dauernd erhöhter Blutdruck* die Media zu schädigen imstande ist, dürfte dahin zu beantworten sein, daß das nicht immer und meist erst nach längerer Zeit geschieht. So kann man bei Personen, die an arteriellem Hochdruck mit Herzinsuffizienz gestorben sind, eine Atherosklerose nahezu völlig vermissen, und von der Pulmonalsklerose ist es bekannt, daß sie erst nach langem Bestand des erhöhten Druckes im kleinen Kreislauf einzutreten pflegt. Die Erklärung dafür liegt nahe. Eine dauernde Blutdruckerhöhung stellt sich ganz *allmählich* ein, die Gefäße haben also Zeit, sich den veränderten Verhältnissen anzupassen; erst wenn das Anwachsen des Blutdruckes und der anatomische Zustand des Gefäßes eine Kompensation nicht mehr erlauben, dürften auf mechanischem Wege Schädigungen der Media erfolgen. So erklärt sich unter anderem die Sklerose der Aorta ascendens bei angeborener Isthmusstenose. Ob man sich die mechanische Schädigung als unmittelbare Zerreißung oder mittelbar durch eine Stoffwechsel- bzw. Kreislaufstörung in der Arterienwand bedingt (*Thoma*⁵⁴, *Lange*³²) denken soll, lasse ich dahingestellt. Größere Wirksamkeit als dem dauernd erhöhten Blutdruck muß starken *vorübergehenden Blutdrucksteigerungen* zugeschrieben werden, von denen wir wissen, daß sie bei genügender Höhe im Windkessel des Bulbus aortae sogar teilweise oder völlige Durchreißen der Gefäßwand zustande bringen können. Das zwingt zur Annahme, daß weniger hohe, plötzliche Blutdrucksteigerungen minder eingreifende mechanische Schädigungen der Gefäßwand verursachen können, insbesondere an den bekannten, prädisponierten Stellen. Die vorstehenden Überlegungen erlauben vielleicht eine Stellungnahme zu der viel-

umstrittenen Frage nach der Rolle des Alkohols in der Ätiologie der Atherosklerose. Jeder Pathologe hat gewiß Leichen notorischer Säufer in höherem Lebensalter mit auffallend glatten Arterien seziert. Alkoholismus braucht also sicher nicht in jedem Falle eine Atherosklerose nach sich zu ziehen. Wenn jedoch Alkohol häufig wiederholt in einer Form genossen wird, die zu kräftigen, raschen Blutdrucksteigerungen führt, so wird man diesem nach dem Vorhergesagten zum mindesten eine unterstützende Rolle für die Entstehung von Schädigungen der Media (und *Elastica interna*) und damit für die Entstehung der Atherosklerose zusprechen müssen. Ob chronische indurative Veränderungen in den Sympathicusganglien, wie *Staemmler*⁵¹ sie beschreibt, zu solchen Blutdruckschwankungen führen können, bedarf der Nachprüfung. Es ist weiter noch der Ansicht *Rickers* Schüler *Fritz Lange*³² zu gedenken, der die zur Atherosklerose führende Schwächung der Media in einer *Nervenbeeinflussung* sucht. Wenn es sich bewahrheitet, „daß die kleinen und kleinsten Provinzen des Nervensystems der Arterien selbständig zu reagieren vermögen“, wenn dadurch eng umschriebene Erschlaffungen der Gefäßmuskulatur entstehen und lange genug bestehen bleiben können, so wäre auch diese Ursache der Atherosklerose nicht von der Hand zu weisen. Freilich dürfte sie nur für die peripheren Arterien in Betracht kommen, da in der Aorta die elastischen Lamellen bedeutend überwiegen und daher auf ihre Rechnung der weitaus größere Anteil des Widerstandes gegen den Blutanprall kommt. Endlich muß erwähnt werden, daß *v. Hansemann*²³, *Binswanger*¹⁰ und *Schaxel*¹¹, *Bartel*⁷ und sein Schüler *Schubert*⁴⁹ in einer Anzahl von Fällen eine *konstitutionelle Hypoplasie* der Gefäße gefunden haben, die in einer Schwäche der Wand mit dürttiger Entwicklung der elastischen Elemente beruht und zur Atherosklerose disponiert. Eine solche konstitutionelle Schwäche würde eine Stütze für die namentlich von französischen Autoren immer wieder aufgestellte Behauptung von der Vererbbarkeit der Anlage zur Atherosklerose sein.

Ich glaube im vorstehenden ein hinreichendes Material dafür zusammengetragen zu haben, daß der Ursprung der Atherosklerose in örtlichen Schädigungen der *Media* zu suchen ist, und daß die Wucherungen der Intima ausgleichende sind. Auf die sehr verdienstvollen Versuche *Thomas*⁵² und *Langes*³², den teleologischen Begriff „kompensatorisch“ durch physikalische und chemische Bedingungen zu ersetzen, gehe ich an dieser Stelle nicht ein. Es kommt mir nur darauf an, für diejenige Anschauung von der Entstehung der Atherosklerose einzutreten, für die *Thoma* sein Leben lang gekämpft hat, und die mir je länger je mehr als die richtige erscheint, wenn ich auch nicht alle Einzelheiten der *Thomaschen* Lehre unterschreiben möchte. Daß die Ablagerung lipoider Stoffe nicht das Primäre sein kann, habe ich

bereits eingangs dargetan. Die Rolle der lipoiden Stoffe bei der Atherosklerose hat *Thoma*⁵⁴ gleichfalls schon erörtert, und seither hat die *Aschoffs*che und die *Anitschkows*che Schule wertvolle Ergänzungen dazu geliefert. Bereits in der normalen Arterienwand werden Kalk und lipoid Substanzen abgelagert. Sie können nur aus dem Blute stammen. Die Stärke der Ablagerungen steht in einem Abhängigkeitsverhältnis vom Reichtum des Blutes an diesen Stoffen. Allgemeine Stoffwechselstörungen spielen dabei eine Rolle, vor allem die beim herbivoren Kaninchen leicht experimentell zu erzeugende und beim Menschen aus noch nicht ganz geklärten Ursachen häufig spontan eintretende Hypercholesterinämie. Daß Lipoid und Kalk sich leicht und frühzeitig in pathologischen Geweben, wie den Intimawucherungen, ablagern, kann nicht wundernehmen. Sekundäre Ablagerung von Lipoiden in sklerotischen Platten hat *Anitschkow*^{1, 3} selbst wiederholt experimentell gezeigt. Besonders bevorzugt sind diejenigen Stellen der Gefäßwand, an denen abnorm starke Spannungen auftreten, wo also die Saftströmung gestört ist. Daß dies die tiefsten Schichten der Intima bzw. der sklerotischen Herde sind, weil gerade hier scherende Kräfte, tangentielle Spannungen wirksam werden, haben *Aschoff*⁵ und sein Schüler *O. Ranke*^{41, 42} ausführlich dargelegt. Die Ablagerungen können reaktive Wucherungen auslösen. Dazu kommen die in letzter Zeit eifriger studierten hyalinen und gallertigen Quellungen der Grundsubstanz, von denen *Mirtil*³⁶ glaubt, daß sie durch Übersäuerung des Gewebes (vgl. das rasche Fortschreiten der Atherosklerose bei Diabetes!) hervorgerufen oder doch begünstigt werden. Diese Ablagerungen, Wucherungen und Quellungen tragen zur Vergrößerung der Herde bei, die dann nicht mehr lediglich Ausbuchtungen der Media ausgleichen, sondern auch während des Lebens in die Lichtung vorspringen und in kleineren Arterien die bekannten, manchmal hochgradigen Verengerungen erzeugen können.

Ich kehre wieder zu den lipoiden Fleckungen der Intima zurück, von denen eingangs schon nachgewiesen wurde, daß sie nicht in die sklerotischen Platten übergehen können. Es bleibt noch übrig, ihre Entstehung zu erklären, die nach den eingangs angeführten Gründen von der der sklerotischen Platten verschieden sein muß. Von der Erklärung ist zu verlangen, daß sie den eigentümlichen Sitz und die Gestalt der Herde restlos verständlich macht. Von dem Sitz vor allen Dingen *zwischen* den Abgangsstellen der Intercostalarterien parallel zur Längsrichtung der Aorta und der schmalen, streifenförmigen Gestalt war schon oben die Rede. Die Streifen sind nicht immer zusammenhängend, sondern oft in kleinere Fleckchen aufgelöst. Noch eine andere, weniger beachtete Stelle gibt es, wo die lipoiden Fleckchen häufig und oft charakteristisch angeordnet sind, das ist der Bulbus aortae. Nahe dem

Arcus liegen die Fleckchen in longitudinalen, dicht über dem Aortenostium dagegen in queren Reihen, parallel zum Klappenansatz, manchmal zu schmalen queren Streifen vereinigt (man vergleiche die Zeichnungen von *Zinserling*⁶³). Besonders schön sah ich diese Streifen bei einem 10jährigen, an Tetanus verstorbenen Knaben (S. Nr. 1015, 25). Ein Blick auf Abb. 4 zeigt, daß die Streifen in Sitz und Form genau den sog. „spontanen“ Aortenrupturen entsprechen, wie sie bei plötzlichen, hohen Blutdrucksteigerungen aufzutreten pflegen. Sitz und Form dieser Rupturen ist bekanntlich dadurch bedingt, daß bei starken Blutdrucksteigerungen die größte Spannung nahe an dem derben Faserling des Aortenostiums eintreten muß, wo eine allseitige Dehnung der Gefäßwand nicht möglich ist.

Deshalb muß der Riß dicht an dem unnachgiebigen Faserling und parallel zu ihm auftreten. Sitzt der Aortenriß aus irgendeinem Anlaß (Schwächung der Aortenwand durch anatomische Veränderungen) höher, etwa nahe dem Arcus, so ist er nach meinen Erfahrungen längsgerichtet, was sich leicht aus den hier anders gearteten Spannungsverhältnissen erklärt. Also auch hier eine Übereinstimmung mit dem Sitz der lipoiden Fleckchen. Das legt



Abb. 4. Lipoider Querstreifen dicht über den Aortenklappen.

einen entsprechenden Mechanismus für die Entstehung der lipoiden Fleckchen nahe, auch für die in der Aorta descendens. Hier verläuft die Befestigungslinie der Aorta entlang der Rückseite, also zwischen den Intercostalarterien. Bei plötzlichen Erweiterungen des Aortenrohres durch starke Drucksteigerungen muß also diese Linie der größten Zerrung ausgesetzt sein. Solchen starken, plötzlichen Dehnungen ist die überaus dehnbare Media junger Individuen ohne weiteres gewachsen; sie wird nicht dadurch geschädigt. Anders die weit weniger von elastischen Bestandteilen durchsetzte Intima. Sie wird an den Stellen der größten Zerrung mechanische Schädigungen erleiden, die dem lipoidhaltigen Plasma das Eindringen erleichtern und wahrscheinlich auch das Ausfallen der Lipoider begünstigen. Ich verweise auf den abgebildeten Fall von Tetanus, wo hohe Blutdrucksteigerungen während der Anfälle kurz vor dem Tode gehäuft aufgetreten sein müssen. Diese Theorie erklärt Form und Sitz der lipoiden Fleckungen; sie erklärt, warum die Flecken nur bei jugendlichen Individuen (mit stark dehnbarer Media) entstehen;

sie erklärt ferner das Vorkommen der Flecke nur in der Aorta und allenfalls in deren größeren Verzweigungen, da in den weiter peripherwärts gelegenen Arterien kein genügend hoher Druck mehr zustande kommt. Die Media unter den Flecken ist unversehrt, sie können daher auch nicht zu sklerotischen Platten werden, sie zeigen histologisch auch keine oder nur ganz unbedeutende Zellvermehrungen. Sie können vielmehr wieder zurückgebildet werden — wahrscheinlich besonders dann, wenn der Cholesterinspiegel des Blutes sinkt —, sie können aber auch bis zum Auftreten der wirklichen Sklerose erhalten bleiben, und dann finden sich die oben erwähnten Überlagerungen der beiden Vorgänge; oder es finden sich noch lipoide Fleckchen neben den sklerotischen Platten, ein Nebeneinander, das viele Untersucher zu dem irrigen Schluß auf ein genetisches Nacheinander verleitet hat. Dazu ist der Umstand gekommen, daß manche jungen sklerotischen Platten, insbesondere in den peripheren Arterien, bei Betrachtung mit bloßem Auge den lipoiden Fleckchen ähnlich sehen, während die histologische Untersuchung einen ganz anderen Bau sowie Veränderungen des darunterliegenden Media-sektors nachweist, Unterschiede, auf die *Wiesel*⁵⁹ bereits aufmerksam gemacht hat.

Ich bin also zu einer Auffassung der Entstehung der Atherosklerose gekommen, die zwar in einigen Punkten — vielleicht nur in einem einzigen wesentlichen Punkte — der herrschenden Lehre widerspricht, aber doch vieles von ihr übernommen hat, so daß es wohl nicht schwer halten dürfte, auf eine gemeinsame Grundlage zu kommen. Auch meine Theorie ist, wie die *Anitschkows*, eine „Kombinationstheorie“. Sie ähnelt sogar sehr der ursprünglichen Fassung *Anitschkows*², welche besagt, daß beim Menschen Hypercholesterinämie im Verein mit den mechanischen Einflüssen und prädisponierenden Veränderungen der Gefäßwand zu Atherosklerose führt (a. a. O. S. 345). Erst später ist *Anitschkow*¹ unter dem Eindrucke seiner zahlreichen Tierversuche dazu gelangt, die Hypercholesterinämie ganz in den Vordergrund zu stellen, während ich aus den oben dargelegten Gründen die Schädigungen der Media (und *Elastica interna*) als das Erste und Entscheidende in der Entstehung der Atherosklerose ansehen muß. Diese von *Thoma* bereits aufgestellte Lehre glaube ich durch eigene Untersuchungen und durch Heranziehung des Schrifttums fester begründet zu haben. Daß *Thomas* Lehre auf erheblichen Widerstand stieß, hat verschiedene Ursachen. Einmal ist es das von ihm geprägte, nicht sehr glückliche Wort „Angiomalacie“, das etymologisch die Vorstellung von einer mehr oder minder ausgedehnten Gefäßerweichung erweckt, während es sich nur um eng umschriebene Wandveränderungen handelt, die nicht immer sehr schwer zu sein brauchen, zumal in der mit höchstem Blutdruck belasteten Aorta. Zweitens der Umstand, daß *Thoma* seine Anschauung mit der

inzwischen längst widerlegten Lehre von der Bedeutung der Nabelblutbahn verquickte, und drittens *Thomas* eigenes Eingeständnis, daß die von ihm geforderten Gefäßwandschädigungen nicht immer anatomisch nachzuweisen seien; zur Ausfüllung dieser Lücke in *Thomas* Lehre hoffe ich im vorstehenden beigetragen zu haben. Ich lege also auf einen genetischen Faktor das Hauptgewicht, der nur von einigen Vertretern der herrschenden Richtung geleugnet, von anderen aber wenigstens als mitwirkend anerkannt wird.

Die hier vorgetragenen Anschauungen erlauben auch eine schärfere Umgrenzung des Begriffes „Atherosklerose“. Ich brauche nach dem Gesagten nicht nochmals zu begründen, daß ich die lipoiden Fleckungen *nicht* zur Atherosklerose rechne. Diese schon von *Virchow*⁵⁶ ausgesprochene Trennung ist noch aus einem praktischen Grunde erwünscht. Die pathologische Anatomie soll die Grundlage für die Klinik bilden. Der Kliniker versteht aber unter Atherosklerose eine Krankheit der Arterien, die mit Verlust der Regulierbarkeit der Weite und mit Verengerung der Lichtung einhergeht und dadurch zu Störungen in den versorgten Organen führt. Klinik und pathologische Anatomie würden wieder einmal auseinandergeraten, wenn die lipoiden Flecken, die sich nicht zu sklerotischen Herden entwickeln und daher auch niemals zu klinischen Störungen führen, zur Atherosklerose gezählt würden; *Hueck*²⁶ hat sich bereits in gleichem Sinne geäußert. Dann müssen die lipoiden Fleckungen aber auch eine von der Atherosklerose hinreichend verschiedene Bezeichnung tragen. Es führt zu Mißverständnissen, wenn *Aschoff*⁵ u. a. statt von „lipoider Fleckung“ von „Atherose“ oder „Atheromatose“ sprechen, wobei sich *Aschoff*⁵ irrtümlicherweise auf *Virchow* beruft. *Virchow*⁵⁷ hat einmal ganz klar ausgesprochen: „Niemand, der einen Begriff davon hat, daß Atheroma seit *Galen* einen geschlossenen, mit breiigem Inhalt gefüllten Sack (zu deutsch Grützbeutel) bedeutet, kann die Meinung hegen, daß die oberflächliche fettige Usur ein Atherom genannt werden könne.“ Die ganze gegenwärtige Ärztegeneration ist auf den Begriff des Wortes Atheromatose = Skleratheromatose oder Atherosklerose eingestellt. Will man die Bezeichnung „lipoider Fleckung“ nicht einfach beibehalten, weil sie auf wesensverwandte Veränderungen, wie den Arcus senilis corneae, nicht gut paßt, so steht der von *Kaiserling* vorgeschlagene, etwas allgemeinere Ausdruck „Lipoidose“ zur Verfügung. Auch die Mediaverkalkungen gehören nach dem oben Gesagten nicht zur Atherosklerose, sie schaffen höchstens eine Vorbedingung dazu und auch das nur in beschränktem Maße. Durch diese Trennung würde die pathologische Anatomie m. E. nicht mit der Klinik in Widerstreit kommen. Der Kliniker ist gewohnt, die Härte der oberflächlichen Arterien für die Diagnose Atherosklerose zu verwerten. Ich habe aber noch keine Fälle gesehen, wo eine tastbare

Härte oberflächlicher Arterien allein oder vorwiegend durch Mediaverkalkung verursacht war; es handelte sich stets oder ganz überwiegend um Atherosklerose. Die „Gänsegurgelarterien“, die ihre Härte ganz oder fast ganz einer Mediaverkalkung verdanken, finden sich, soweit meine Erfahrung reicht, nur an solchen Stellen, die der äußeren Untersuchung nicht zugänglich sind.

Literaturverzeichnis.

- ¹ *Anitschkow*, Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. **28**, 1 (Schrifttum). —
- ² *Anitschkow*, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **59**, 306. — ³ *Anitschkow*, Verhandl. d. dtsh. pathol. Ges. 1925, S. 149. — ⁴ *Aschoff*, Beihefte z. Med. Klinik **1**. 1908. — ⁵ *Aschoff*, Vorträge über Pathologie. Jena 1925, S. 62. — ⁶ *Askanazy*, Therapeut. Monatsh. 1907, S. 443. — ⁷ *Bartel*, Wien. klin. Wochenschr. 1924, S. 33. — ⁸ *Benda*, Kapitel „Arterien“ in Aschoffs Lehrbuch. — ⁹ *Bennecke*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **191**, 208. — ¹⁰ *Binswanger*, Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. **29**, 601. — ¹¹ *Binswanger* und *Schaxel*, Arch. f. Psychiatrie u. Nervenkrankh. **58**. — ¹² *Bork*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **262**, 646. — ¹³ *Cramer*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **230**, 46. — ¹⁴ *Dmitrijeff*, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **22**, 207. — ¹⁵ *Faber*, Die Arteriosklerose. Jena 1912. — ¹⁶ *Fischer, B.*, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **27**, 494. — ¹⁷ *Fischer, B.*, Münch. med. Wochenschr. 1919, S. 61. — ¹⁸ *Fraenkel, E.*, Dtsch. med. Wochenschr. 1919, S. 1268. — ¹⁹ *Froboese*, Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. **31**, 225. — ²⁰ *Froboese*, Dtsch. med. Wochenschr. 1919, S. 1129. — ²¹ *Fuchs*, Arch. f. Physiol. 1900, S. 102. — ²² *Hallenberger*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **87**. — ²³ *Hanseemann, v.*, Med. Klinik 1919, S. 57. — ²⁴ *Hilbert*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **142**, 218. — ²⁵ *Huebschmann*, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **39**, 119. — ²⁶ *Hueck*, Münch. med. Wochenschr. 1920, S. 535. — ²⁷ *Jores*, Wesen und Entwicklung der Arteriosklerose. Wiesbaden 1903. — ^{27a} *Jores*, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **27**, 381. — ²⁸ *Jores*, Kapitel „Arterien“ in Lubarsch-Henckes Handbuch. (Schrifttum.) — ²⁹ *Katsurada*, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **31**, 296. — ³⁰ *Klotz*, Frankfurt. Zeitschr. f. Pathol. **19**, 535. — ³¹ *Koester*, Sitzungsber., Berlin. klin. Wochenschr. 1876, S. 454. — ³² *Lange*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **248**, 463. — ³³ *Lubarsch*, Münch. med. Wochenschr. 1910, S. 1577. — ³⁴ *Lubarsch*, Sitzungsber., Berlin. klin. Wochenschr. 1920, S. 27. — ³⁵ *Marchand*, Verhandl. d. Kongr. f. inn. Med. 1904, S. 27. — ³⁶ *Mirtl*, Erscheint in d. Mitt. d. Vereins d. Ärzte in Steiermark 1928. — ³⁷ *Mönckeberg*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **171**, 141. — ³⁸ *Mönckeberg*, Münch. med. Wochenschr. 1920, S. 365. — ³⁹ *Mönckeberg*, Klin. Wochenschr. 1924, S. 1473 u. 1521. — ⁴⁰ *Pappenheimer* und *v. Glahn*, Americ. journ. of pathol. **2**, 15. — ⁴¹ *Ranke, O.*, Beitr. z. pathol. Anat. u. Physiol. **71**, 78. — ⁴² *Ranke, O.*, Ebenda **75**, 269. — ⁴³ *Reuterwall*, Über bindegewebig geheilte Risse der Elastica interna der Arteria basilaris. Stockholm 1923. — ⁴⁴ *Ribbert*, Dtsch. med. Wochenschr. 1918, S. 953. — ⁴⁵ *Scharpff*, Frankfurt. Zeitschr. f. Pathol. **2**, 391. — ⁴⁶ *Schilling*, Verhandl. d. dtsh. pathol. Ges. 1923, S. 154. — ⁴⁷ *Schmidt, M. B.*, Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. **30**, 49. — ⁴⁸ *Schmincke*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **149**, 145. — ⁴⁹ *Schubert*, Wien. klin. Wochenschr. 1924, S. 31. — ⁵⁰ *Staemmler*, Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. **34**, 169. — ⁵¹ *Staemmler*, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **71**, 388. — ⁵² *Thoma*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **105**, 1 u. 197; **106**, 421; übrige Arbeiten s. bei Marchand. — ⁵³ *Thoma*, Ebenda **204**, 1. — ⁵⁴ *Thoma*, Ebenda **245**, 78. — ^{54a} *Thoma*, Beitr. z. pathol. Anat.

u. z. allg. Pathol. **10**, 433. — ⁵⁵ *Torhorst*, Diss. Marburg 1904. — ⁵⁶ *Virchow*, Gesammelte Abhandlungen. Frankfurt 1856, S. 492. — ⁵⁷ *Virchow*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **77**, 380. — ⁵⁸ *Westenhöfer*, Dtsch. med. Wochenschr. 1922, S. 518. — ⁵⁹ *Wiesel*, Wien. klin. Wochenschr. 1906, S. 723. — ⁶⁰ *Wiesel*, Zeitschr. f. Heilk. **27**, 262. — ⁶¹ *Wiesner*, Wien. klin. Wochenschr. 1906, S. 725. — ⁶² *Zbierzchowski*, Diss. Genf 1908. — ⁶³ *Zinserling*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **255**, 677.

Anmerkung bei der Korrektur. Während des Druckes erschien die Arbeit von *Paul* „Zur Histogenese der Periarteriitis nodosa und ihre Stellung im System der Gefäßerkrankungen“, Krankheitsforsch. **5**, 192, worin gleichfalls primäre Schädigungen der *Elastica interna* und der *Media* als Ursachen der Atherosklerose in Anspruch genommen werden.
