

Der intravasculäre Druck als Ursache der Arteriosklerose.

Von

Dr. Eli Moscheowitz, A.B., M.D., New York.

Mit 2 Abbildungen im Text.

(*Ein gegangen am 19. September 1931.*)

Die biologischen und morphologischen Veränderungen des cardio-vasculären Systems, die als Angiosklerosa zusammengefaßt werden, sind in erster Linie in ihrer Form als Arteriosklerose erforscht und hier wieder vor allem im Gebiet des großen Kreislaufes, während die höchst wichtige Arteriosklerose im Bereich des Lungenkreislaufes relativ weniger beachtet ist. Und doch liefert gerade eine vergleichende Untersuchung der Gefäßveränderungen mit Berücksichtigung *aller* Einzelabschnitte des Gefäßsystems wichtige Hinweise auf die Ätiologie. Die hier zu ergebenden Befunde sind, wie ich glaube, ein überzeugender Beweis dafür, daß die Ursache der Arteriosklerose im intravasculären Druck gegeben ist¹.

1. Das Vorkommen der Arteriosklerose in den Lungengefäßen.

Der stärkste Beweisgrund für die Lösung der Ursachenfrage der Arteriosklerose eröffnet sich in der gänzlichen Unabhängigkeit des Auftretens der Veränderungen im großen und im kleinen Blutkreislauf.

Hier sind bestimmte Tatsachen bereits genügend anerkannt: einmal, daß die Arteriosklerose auf die Schlagadern des großen Kreislaufes beschränkt sein kann, während der Lungenkreislauf gänzlich freibleibt; zweitens, daß Arteriosklerose im Lungenkreislauf erscheinen kann, ohne im Bereich des großen Kreislaufes aufzutreten. Befunde dieser Art sind keineswegs Ausnahmen.

Es folgt notwendig, daß, wenn eine solche Unabhängigkeit besteht, die Ursache der Arteriosklerose in dem einen System vorhanden ist, im anderen aber fehlt oder umgekehrt; andererseits muß in Fällen, wo Arteriosklerose in *beiden* Systemen gefunden wird, auch dieselbe Ursache in beiden Systemen gegeben sein.

Bei der näheren Betrachtung dieser Tatsachen erscheint es zunächst notwendig, die Verhältnisse, unter welchen Arteriosklerose im Lungenkreislauf erscheint, zu erörtern. In einer früheren Untersuchung² habe

ich diese Bedingungen zusammengestellt. Sie sind in der Reihenfolge ihrer Häufigkeit: Mitralstenose, langdauerndes Emphysem, auffallende Verringerung des Lungenumfanges, Lungenverunstaltung bei beträchtlicher Skoliose, Lungenbrustfellverwachsungen, Offenbleiben des Ductus Botalli und Lücken der Herzscheidewände.

Das gemeinsame Moment, das alle aufgezählten Möglichkeiten charakterisiert, ist die Zunahme des Widerstandes in den Lungengefäßen. Der Mechanismus, der bei den genannten Zuständen einen solchen wachsenden Widerstand erzeugt, ist an der genannten Stelle von mir ausgiebig erörtert. Der Lungenkreislauf ist weniger widerstandsfähig gegen Druckerhöhung als der große Kreislauf, weil in ihm sämtliche Capillaren ständig in gleicher Weise funktionell beansprucht sind, während das große Capillarbett normalerweise Stellen einer bedingten Untätigkeit aufweist. Nebenbei bemerkt, die kollaterale Zirkulation zwischen dem Lungenkreislauf und der Aorta, d. h. zwischen Lungen- und Bronchialarterien, ist ganz und gar capillärer Art, bietet also dem gesteigerten Druck im Lungenarteriengebiet wenig Ausgleich³.

Ich habe im Mount Sinai Hospital in New York in den Jahren 1926/27 50 Fälle von Pulmonal-Arteriosklerose anatomisch zu untersuchen Gelegenheit gehabt: Während dieser Jahre hatten wir 770 Autopsien, woraus sich die Häufigkeit der Lungenarteriosklerose zu 6,5% errechnet.

Von diesen 50 Fällen zeigen 38 (4,9%) Arteriosklerose des großen Blutkreislaufes neben der Arteriosklerose des Lungenkreislaufes.

Die pathologisch-anatomischen Befunde bei Lungenarteriosklerose waren:

Mitralstenose (allein)	12 Fälle
Emphysem (allein)	10 "
Pleurale Adhäsionen (allein)	9 "
Mitralstenose und pleurale Verwachsungen	3 "
Mitralstenose und Emphysem	1 Fall
Emphysem und pleurale Verwachsungen	4 Fälle
Mitralinsuffizienz	4 "
Senium	3 "
Chronische Pneumonie und pleurale Verwachsungen	1 Fall
Mitralstenose und Concretio pericardii	1 "
Mitralinsuffizienz und pleurale Verwachsungen	1 "
Lungentumor	1 "

12 Fälle (1,5%) zeigten isolierte Lungenarteriosklerose. Bei diesen 12 Fällen waren die Ursachen wie folgt:

Mitralstenose	9 Fälle
Emphysem	2 "
Mitralstenose und pleurale Verwachsungen	1 Fall

Alle diese Befunde deuten darauf hin, daß die Arteriosklerose im Gebiet der Lungen so gut wie immer einem nachweisbaren Zustande von vermehrter Spannung innerhalb des kleinen Blutkreislaufes untergeordnet ist; soweit sich beobachten läßt, findet sich unter keinen anderen Verhältnissen Lungenarteriosklerose. Auf die Frage, ob es daneben doch vielleicht auch eine primäre, sozusagen druckunabhängige Lungenarteriosklerose gibt, komme ich noch zurück.

Was die pathologisch-anatomischen Befunde der arteriosklerotischen Lungengefäße anlangt, stimmen meine Beobachtungen in den untersuchten 50 Fällen überein mit denen von *Ljungdahl*, *Posselt* u. a., d. h. die Veränderungen sind grundsätzlich dieselben wie diejenigen, welche man bei der Arteriosklerose im großen Blutkreislauf findet. Die Veränderungen sind über die kleineren sowie die größeren Arterienzweige verbreitet. Die Beobachtungen von *Miller*⁴, welcher in manchen Fällen von Veränderungen in den kleinen Arterien die größeren Zweige fast unversehrt fand und umgekehrt, kann ich nach meinem Material bestätigen. Wie bei der Arteriosklerose des großen Blutkreislaufes ist die Arterie in der Regel erweitert, ihre Wand mehr oder minder verdickt und die besonders verdickte Intima mit auffälligen fettigen Einlagerungen versehen. Mikroskopisch erweist sich das Bindegewebe teilweise hyalinisiert, die Elastica verdickt, ebenso die Media; Verkalkung ist selten.

Die Seltenheit der Verkalkung bei der Arteriosklerose der Lungen-
schlagadern wird von vielen Beobachtern bestätigt, besonders von *Ljungdahl*⁵, *Fischer*⁶, *Hornowski*⁷. Auch weiter ausgebreitete atheromatöse, teilweise geschwürige Veränderungen, die sich mit denen bei vor-
geschrittener Arteriosklerose im großen Kreislauf vergleichen lassen
würden, sind nach meiner Erfahrung ungewöhnlich, kommen aber doch,
wie die Verkalkungen, gelegentlich vor.

So liegt der Unterschied der Sklerose der großen Lungenschlag-
adern und derjenigen des großen Blutkreislaufes in dem geringeren Grad
des Prozesses. Die Ursachen des minderen Grades von Atherom und
Verkalkung in den Lungenarterienverzweigungen sind noch zu erforschen.

Von nicht geringer Bedeutung bei der Sklerose der Lungenarterien sind auch die Veränderungen der Blutcapillaren der Alveolen, die in den bekannten histologischen Bildern der Stauung — strotzende Blut-
füllung, Schlägelung und Vorbuchtung in das Alveolenlumen — die Druckerhöhung unmittelbar ablesen lassen und bei der Erörterung der Pulmonalarteriosklerose als *gleichzeitiger* Befund im Schrifttum auffallend wenig Berücksichtigung fanden (z. B. nicht bei *Ljungdahl* und *Posselt*). Die Alveolenwand erhält so einen geradezu perl schnur-
artigen Kontur; man kann den großen Umfang der Erweiterung der Capillaren ermessen, wenn man sieht, daß gegenüber der Norm nunmehr etwa sechs rote Blutkörperchen in einer Capillare Platz finden. Die durch die aufgeweiteten Capillaren bedingte Verringerung der Alveolenlichtung ist offenbar einer der Gründe der verringerten alveolaren (respiratorischen, Tätigkeit, die man in den meisten Fällen von Herzkrankheit findet (*Peabody*⁸).

Gleichzeitig ist die Wand der Capillaren verdickt, und in vor-
geschrittenen Fällen ist diese Verdickung beträchtlich. Eine solche Ver-
dickung trägt natürlich wiederum wesentlich zu einer Verringerung
der Atemfläche bei und ist späterhin wenigstens teilweise für die

eintretende Anoxämie verantwortlich. In einigen Fällen beobachtete ich ausgesprochene Hyalinablagerung in der Wand dieser Capillaren, manchmal sogar in größeren Abschnitten an der Alveolenwand.

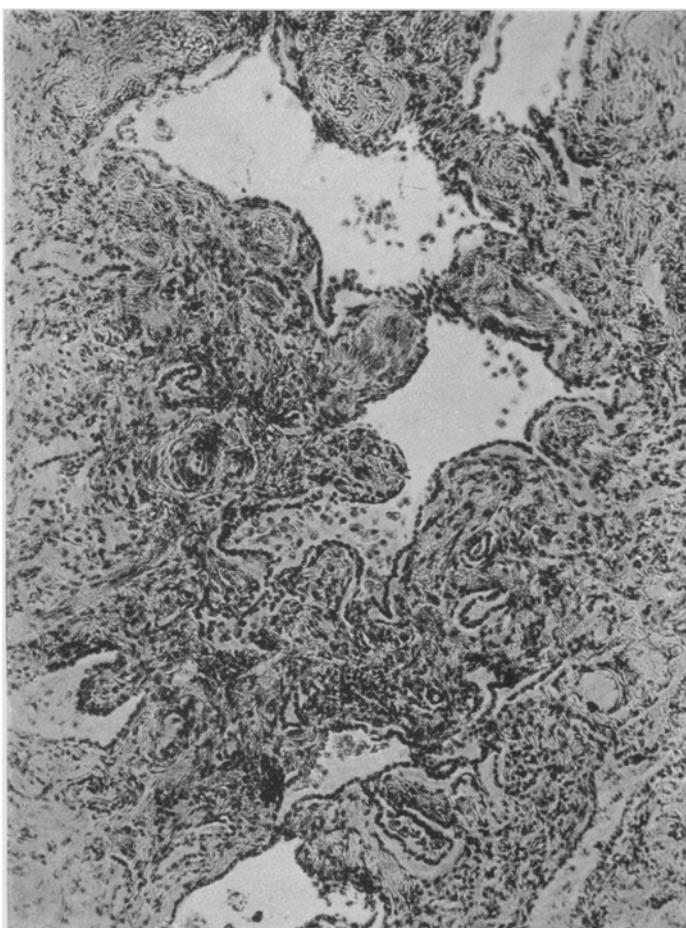


Abb. 1. Außergewöhnlich starke Verdickung der Alveolarsepten bei langdauernder Stauung im Lungenkreislauf.

Wenn die Stauung (Druckerhöhung) von langer Dauer ist, wird die Zunahme des pericapillären Bindegewebes so stark, daß die alveoläre Wand außerordentlich verdickt wird (Abb. 1). Diese Verdickung ist nicht nur dem starken Zuwachs des faserigen Bindegewebes und wohl auch der elastischen Fasern zuzuschreiben, sondern auch durch eine zellige Durchsetzung (gewucherte Bindegewebszellen, Rundzellen) bedingt.

Schließlich ergibt sich eine förmliche Vernichtung der Alveolen; das neu geformte Bindegewebe setzt sich in großartigen Massen an, die Lungenmorphologie kehrt unter Umbildung der platten Alveolar-epithelien zu kubischen und zylindrischen Zellen zum „embryonalen Typus“ zurück.

Bei solchen Bildern des Lungenparenchyms findet man auch zahlreiche sklerosierte Arterien in der Nähe mit auffallender Verdickung der Intima, so daß das Lumen manchmal gänzlich verödet ist, und man kann danach die Lungengefäßveränderungen im Gefolge der Überspannung des kleinen Kreislaufes als eine arteriocapillare Fibrose bezeichnen.

Dieses ist in großen Zügen die Entstehungsweise der sog. Stauungsinduration der Lunge, die, wie man sieht, weit mehr umfaßt, als die pathologisch-histologisch oft allzu ausschließlich dabei berücksichtigten Veränderungen der Blutcapillaren.

Bezüglich der Arterien und Capillaren bei Drucksteigerung im Lungenkreislauf besteht, worauf ich hinweisen möchte, eine auffallende Ähnlichkeit der Veränderungen mit denen der Schlagadern und besonders der Capillaren der Nierenglomerulusschlingen bei allgemeiner Hypertonie. In beiden Fällen finden wir fortschreitende Verdickung der Wände der Capillaren, Hyalinisation und bindegewebige Verdickung ihres Wandgewebes, wobei allerdings die Glomeruluscapillaren teilweise oder gänzlich veröden können und das physiologisch sehr spärliche bindegewebige Stroma in der Nierenrinde an Menge zunimmt und von Rundzellenherden durchsetzt werden kann (*Mac Callum*⁹). Wir sind daher berechtigt, anzunehmen, daß die bei essentieller Hypertonie gefundenen arteriellen und capillaren Blutgefäßveränderungen in der Niere den durch Drucksteigerung verursachten Gefäßschädigungen im Lungenkreislauf völlig entsprechen.

Man kann sogar weitergehen und behaupten, daß in großen Umrissen die beschriebenen Lungengefäßveränderungen die nämlichen sind, wie wir sie allgemein in anderen Organen bei Fällen von Hypertonie finden, namentlich im Herzen (Kranzschlagadersklerose), im Gehirn (Gehirn-schlagadersklerose) oder im Pankreas.

Und ferner: Die Arteriosklerose als Ausdruck gesteigerten Blutdruckes muß nicht als eine Krankheit der Schlagadern allein, sondern zugleich auch als eine der Capillaren betrachtet werden und ihre Erscheinungen, pathologisch-anatomisch und klinisch, sind bei Hypertonie von überragender Bedeutung in der Mehrzahl der parenchymatösen Organe, besonders in der Niere (Glomeruli), aber auch im Gehirn, im Herzen und in geringerem Grade im Pankreas. Warum die Schädigungen im Gefolge der Hypertonie in einem Organ oder zugleich in mehreren überwiegen können, ist zur Zeit nicht zu beantworten.

Eine blutüberfüllte Lunge mit ausgesprochener arteriocapillarer Fibrose, wie sie vorher beschrieben ist, wird der Regel nach als „Herz-

fehlerlunge“ bezeichnet. Die Benennung als solche ist eigentlich nicht treffend, denn die in Frage kommenden Veränderungen werden bei keinem Herzfehler gefunden, der nicht von einem vermehrten Druck im Lungenkreislauf begleitet ist. So z. B. findet man sie nie bei einer reinen Aorteninsuffizienz, bei der ja ein Überdruck im kleinen Kreislauf, vorerst wenigstens, nicht vorkommt. Die Lunge ist in solchen Fällen normal, wie zu erwarten ist. Theoretisch sollte danach auch die Vitalkapazität bei Aortenfehlern größer sein als bei einem Mitralklappenfehler. In der Tat findet sich in einer neueren Arbeit von *Jones*¹⁰ dieses Verhalten als typisch angegeben.

II. Lebensalter und Arteriosklerose der Lungengefäße im Vergleich zur Arteriosklerose des großen Kreislaufes.

Folgende 4 Übersichten zeigen die Häufigkeit in Lebensjahrzehnten:

1. Fälle von Sklerose der Lungenschlagadern und gleichzeitiger Arteriosklerose des großen Kreislaufes:

Lebensjahrzehnte	1	2	3	4	5	6	7	8	9	Durchschnittsalter
Meine Reihe: 38 Fälle	—	—	—	3	4	17	8	6	—	57,6
<i>Ljungdahls</i> Reihe: 60 „	1	4	11	8	8	6	8	12	2	49,9

2. Fälle von isolierter Lungenarteriosklerose.

Lebensjahrzehnte	1	2	3	4	5	6	7	8	9	Durchschnittsalter
Meine Reihe: 12 Fälle	—	1	4	3	2	2	—	—	—	36,1
<i>Ljungdahls</i> Reihe: 26 „	1	4	8	9	3	1	—	—	—	29,5
<i>Millers</i> Reihe: 18 „	—	6	2	1	6	3	—	—	—	34,0

Der jüngste Verstorbene in meiner Reihe war 16 Jahre alt, der älteste 45 Jahre. Der jüngste in *Ljungdahls* Reihe 9, der älteste 49 Jahre alt.

3. Fälle von isolierter Lungenarteriosklerose und Mitralklappenfehler ohne allgemeine Arteriosklerose:

Lebensjahrzehnte	1	2	3	4	5	6	7	8	9	Durchschnittsalter
Meine Reihe: 10 Fälle	—	1	4	2	3	—	—	—	—	32,7
<i>Ljungdahls</i> Reihe: 22 „	1	4	7	7	3	—	—	—	—	28,6
<i>Millers</i> Reihe: 16 „	—	6	2	1	4	3	—	—	—	31,9

Der jüngste Verstorbene in meiner Reihe war 18, der älteste 55 Jahre alt, der jüngste in *Ljungdahls* Reihe war 9, der älteste 49, der jüngste in *Millers* Reihe 13, der älteste 58 Jahre alt.

4. Fälle von isolierter Arteriosklerose im großen Kreislauf:

Lebensjahrzehnte	1	2	3	4	5	6	7	8	9	Durchschnittsalter
Meine Reihe: 195 Fälle	—	2	15	30	67	62	17	1	1	57,3

Der jüngste Verstorbene war 31, der älteste 92 Jahre alt.

Diese Übersichten lehren, daß das Durchschnittsalter im Vorkommen der Sklerose der Lungenarterie um ungefähr 20 Jahre niedriger ist als bei dem Auftreten der Sklerose im großen Kreislauf. Wenn man nur die Fälle der Mitralkstenose in Betracht zieht — sie bildet (vgl. oben) die weitaus häufigste Ursache — so findet man, daß das durchschnittliche Alter sogar noch 1—2 Jahre niedriger liegt. Mit anderen Worten: die auf den Lungenkreislauf beschränkte Sklerose tritt am häufigsten im 3. und 4. Lebensjahrzehnt auf, während die Arteriosklerose des großen Blutkreislaufes mit den Altersjahrzehnten an Häufigkeit zunimmt. Augenscheinlich ist bei kombinierter Sklerose der Arterien der Lunge und des großen Kreislaufes das verhältnismäßig hohe Durchschnittsalter (49,9) in *Ljungdahls* Statistik darauf zurückzuführen, daß eine große Anzahl (24) der Fälle durch Emphysem bedingt war. Auch in meiner Statistik ist in dieser Gruppe das Durchschnittsalter höher (57,6) infolge der Mitzählung von Emphysemfällen.

Diese Statistiken bestätigen die Auffassung, daß nicht das Alter eine absolute Ursache der Lungenarteriosklerose ist, sondern lediglich die Druckwirkung innerhalb der Lungengefäße. Wenn der Druck durch einen vermehrten peripherischen Widerstand erhöht ist, wie bei Mitralkstenose oder Emphysem, so entwickelt sich stets Arteriosklerose, ungetacht des individuellen Lebensalters. Bei der Pulmonalarteriosklerose in der Jugend ist die Mitralkstenose die häufigste Ursache; in späteren Jahren spielt das Emphysem eine große Rolle.

Wie gering die Achtung der Arteriosklerose vor der Jugend ist, zeigt sich in den nicht einmal allzu seltenen Fällen von Lungenarteriosklerose bei Säuglingen, wo Schwierigkeiten im Lungenkreislauf bestehen, z. B. bei angeborenen Herzfehlern. *Zur Linden* berichtet über ein Kind¹¹ von 11 Monaten mit offenem Ductus arteriosus Botalli. *Wätjen* beschreibt einen hierher gehörigen Fall¹² mit Herzscheidewandlücke bei einem 6 Monate alten Säugling. Diese letzte Beobachtung ist von besonderem Interesse, weil sie beweist, daß ein erhöhter intravasculärer Druck von sechsmonatiger Dauer ausreichend ist, Arteriosklerose zu erzeugen. Das stimmt mit der Feststellung *Ljungdahls* überein, daß das früheste Vorkommen der Lungenarteriosklerose sechs oder sieben Monate nach der Entstehung der Hypertonie erfolgt.

III. Die Arteriosklerose des großen Blutkreislaufes.

Pathologisch-anatomisch ist auch die Arteriosklerose im großen Kreislauf in ihren Anfängen schon im frühen Alter zu finden. Ob die fettigen Ablagerungen in der Arterienintima, die häufig genug bei Kindern beobachtet werden, in das Gebiet der wirklichen Arteriosklerose zählen, ist fraglich. Wahrscheinlich sind das lipoide Einlagerungen, verursacht durch fettreiche Diät (*Zinserling*¹³, *Troitzkaja-Andrews*¹⁴) und ähnlichen Infiltrationen vergleichbar, die man in Fällen von Lipämie bei Diabetes (*Oppenheimer* und *Fishberg*¹⁵), von Lipämie bei Nephritis (*Löwenthal*¹⁶) und bei experimenteller „Arteriosklerose“ (*Anitschkow*¹⁷, *Neuburgh* und *Clarkson*¹⁸) findet und die durch eine üppige, an Cholesterin reiche Fettnahrung erzeugt werden können. Darüber später. Auf alle Fälle wird der frühzeitige Anfang der echten Arteriosklerose von *Jores* und von anderen Beobachtern hinreichend bestätigt. Eine Statistik über Autopsien von deutschen Soldaten im Weltkriege zeigte, daß in fast jedem Fall Anzeichen von Arteriosklerose (Verdickung der Intima, Hyperplasie des elastischen Gewebes) schon im dritten Lebensjahrzehnt (*Mönckeberg*, *Lubarsch*¹⁹) gefunden wurden. Damit stimmen meine eigenen Beobachtungen überein. Wie bekannt, schreiten diese Gefäßveränderungen in Verbreitung und Stärke mit den Jahren fort, bis sie, meistens im sechsten Lebensjahrzehnt, sich klinisch deutlich offenbaren („Decrescenzarteriosklerose“ *Allbutt*).

Die Mehrzahl solcher Individuen bietet keine Erhöhung des Blutdruckes. In vorgesetzten Jahren mag das Sphygmomanometer eine Erhöhung von 10—15 mm Hg zeigen, die durch den verstärkten Widerstand des verdickten Gefäßes verursacht ist (*Janeaway*²⁰). Aber es wird allgemein beobachtet, daß ein intravasculärer Druck im normalen Umfange sogar bei den starrsten Gefäßen zu finden ist.

Hypertension wird also nicht, wie früher gelehrt wurde, durch Arteriosklerose verursacht. Tatsächlich ist die Beziehung umgekehrt. *Hypertension ist im großen wie im kleinen Blutkreislauf immer von Verhärtung der Gefäße gefolgt, ungeachtet der Jugend des Kranken.*

Fälle von starker Sklerose der Gefäße des großen Kreislaufes sind bei Hypertension und Glomerulonephritis im zweiten und sogar im ersten Jahrzehnt nicht selten. Ich verfüge über eine ganze Anzahl solcher Beobachtungen. Ich habe auch selbst über Fälle von Arteriosklerose bei erhöhten peripherischen Widerständen, wie angeborener allgemeiner Enge der Gefäßbahn oder angeborener Stenose des Isthmus der Aorta berichtet.

Diese Beobachtungen zeigen, daß Arteriosklerose bei vorhandener Hypertension früher vorkommt als bei normalem Blutdruck und daß die Veränderungen sich um so früher und um so stärker zeigen, je größer der Druck ist.

Es entspricht nicht so sehr der allgemeinen Vorstellung, wie es sein sollte, daß die Hypertension keine fremdartige Schädigung der Organe bedeutet, wie etwa eine Infektion, sondern lediglich einen erhöhten Grad eines normalen physiologischen Zustandes, nämlich der intravasculären Spannung, und doch ist diese einfache Überlegung unerlässlich. Sie dient zum Aufbau einer einheitlichen Auffassung der Pathologie der Arteriosklerose. Zwischen Hypertonie und Arteriosklerose besteht in beiden Kreisläufen der gleiche bestimmte ursächliche Zusammenhang. Arteriosklerose tritt auch im frühen Alter dann auf, wenn genügende Hypertonie vorhanden ist. Im höheren Alter aber entwickelt sie sich auch bei verhältnismäßig normaler Gefäßspannung als unvermeidliche Folge der Gefäßbeanspruchung. Es wird, um einen einfachen Vergleich zu gebrauchen, eine Straße durch leichtere wie durch schwerere Fahrzeuge abgenutzt; naturgemäß wird das bei leichteren Fahrzeugen längere Zeit dauern. Die Bezeichnung der Arteriosklerose als „Abnutzungs-krankheit“ trifft in diesem Sinne sicherlich das Richtige.

So ist auch ohne weiteres klar, warum eine „Decrescenzsklerose“ der Lungenschlagadern bei einem höheren Alter vorkommt als „Decrescenzsklerose“ im großen Blutkreislauf. Da der normale intravasculäre Druck in den Lungen nur ein Sechstel des Druckes in der Aorta beträgt, finden sich die Anfänge der gewöhnlichen arteriosklerotischen Erscheinungen, wie sie im dritten Lebensjahrzehnt in den Gefäßen des großen Blutkreislaufes sich einstellen, in den Lungenschlagadern erst im Greisenalter. Die Mehrzahl von *Ljungdahls* Fällen der senilen Lungensklerose findet man bei Patienten, die das 70. Jahr überschritten haben (vgl. oben). In meinem Material sah ich drei Fälle von „Decrescenzsklerose“ der Lungengefäße; das Alter der Patienten war 67, 71 und 72 Jahre. Höheres Lebensalter beeinflußt daher die Entwicklung der Arteriosklerose lediglich insofern, als es die nötige Zeitspanne gewährleistet, um Abnutzungsveränderungen zu erzeugen.

Der normale Druck in den Gefäßen ist der einzige allgemeine Faktor, der die weite Verbreitung der arteriosklerotischen Veränderungen erklärt und begründet, bei allen Menschen, auch den prähistorischen, in allen Klimaten, bei allen Rassen, bei allen Altersstufen und bei allen Tieren, die ein Herz und ein mit dem menschlichen vergleichbares Gefäßsystem besitzen.

IV. Verhältnis der Arteriosklerose zum Geschlecht.

1. Verteilung der Geschlechter in sämtlichen Fällen von Lungenarteriosklerose mit und ohne Arteriosklerose im großen Blutkreislauf.

	Männlich	Weiblich
Meine Reihe	23	17
<i>Ljungdahls</i> Reihe	18	10
<i>Millers</i> Reihe	22	19

2. Verteilung der Geschlechter in Fällen von reiner Lungenarteriosklerose.

	Männlich	Weiblich
Meine Reihe	5	7
Ljungdahls Reihe	13	14
Millers Reihe	8	9

3. Verteilung der Geschlechter bei Arteriosklerose des großen Kreislaufes (während der Jahre 1926/1927) an Material des Mount Sinai Hospitals.

Männlich	Weiblich	Männlich	Weiblich	Männlich %	Weiblich %
460	310	154	80	33,5	25,8

Diese Statistiken entsprechen allen Erwartungen gemäß unserer These. Insoweit der normale intravasculäre Druck beim Manne größer ist als bei der Frau (etwa 10—20 mm Hg), ist das Vorkommen der Arteriosklerose im großen Kreislauf beim Manne häufiger als bei der Frau. Hier stimmen die Befunde aller Beobachter überein. Auch ist das Durchschnittsalter, in welchem die Arteriosklerose des großen Blutkreislaufes gefunden wird, höher bei den Frauen als bei den Männern. An Material des Mount Sinai Hospitals war das Durchschnittsalter bei Todesfällen von Männern mit ausgesprochener Arteriosklerose 55,3 Jahre und 62,3 Jahre bei den Frauen. Ferner zeigen die Statistiken, daß Pulmonalsklerose auf beide Geschlechter ungefähr gleichmäßig verteilt ist. Insofern die Lungenarteriosklerose die Folge von Krankheiten wie Mitralstenose oder Lungenerkrankungen ist, die bei dem einen Geschlecht nicht häufiger vorkommen als beim anderen, entspricht die fast gleichmäßige Verteilung auf beide Geschlechter wiederum allen Erwartungen. Aus nicht bekannten Gründen ist Mitralstenose etwas häufiger bei Frauen, was in der Statistik durch das häufigere Emphysem beim Manne ausgeglichen wird.

Wir schließen daraus allgemein, daß der Geschlechtsfaktor mit der Entwicklung der Arteriosklerose nur insoweit zu tun hat, als im großen Kreislauf beim Manne ein stärkerer intravasculärer Druck besteht.

V. Weitere Beweisgründe zur ursächlichen Bedeutung des intravasculären Druckes für die Entstehung der Arteriosklerose.

1. Die Veränderungen in der Netzhaut bei Hypertension. Ich habe früher gezeigt, daß die als „albuminurische“ Retinitis charakterisierten Veränderungen bei allen Formen von Nierenerkrankungen vorkommen, vorausgesetzt, daß diese mit Hypertension einhergehen. Diese Tatsache wurde auch von anderen Beobachtern festgestellt, namentlich von *Volhard*²¹. Den besten Beweis dafür, daß die Netzhautveränderungen tatsächlich durch gesteigerten Blutdruck erzeugt werden, liefern die

Beobachtungen, die ich selbst und andere (vgl. *Kollert*²²) in gewissen Fällen heilender akuter Glomerulonephritis gemacht haben. Hier finden sich die Netzhautveränderungen allein während der Hochdruckphase. Wenn diese nachläßt, verschwinden bald die Netzhautbefunde. In einem Falle, den ich von seinem Beginn an über einen Zeitraum von vier Jahren beobachtete, sah ich die folgenden Zusammenhänge: akute Glomerulonephritis, Hypertension, Netzhautentzündung; Abklingen des Druckes und der Netzhautveränderungen, Fortdauer der Albuminurie; nach wenigen Monaten Wiedererscheinen der Hypertension, die bald einen hohen Grad erreichte, und zugleich Rückkehr der Netzhautveränderung. Sie bestand bis zum Tode fort. So eng ist dieses Verhältnis zwischen der Netzhautentzündung und der Hypertension, daß die Bezeichnung „hypertensive“ Retinitis weit treffender ist als die einer „albuminurischen“ oder „nephritischen“. Sie ist daher auch von zahlreichen Forschern angenommen worden.

Man stimmt allgemein darin überein, daß die Grundlage der hypertensiven Retinitis in einer Arteriosklerose der Netz- und Aderhautgefäß gegeben ist (*Collins* und *Mayou*²³, *Cohen*²⁴, *Keith*, *Wagener* und *Kernohan*²⁵). Ferner habe ich beobachtet, daß die hypertensive Retinitis mit einer allgemeinen Sklerose der meisten Körperschlagadern sich vergesellschaftet. *Keith*, *Wagener* und *Kernohan* fanden in ihren Studien über bösartige Hypertension, worunter sie rasch tödlich verlaufende Fälle von Hypertension mit normaler Nierenfunktion verstehen, auffallende Retinitis sowie Verhärtung aller Gefäß des Körpers, auch derjenigen der Skeletmuskeln und des Magendarmschlauches. Diese Befunde lehren unmittelbar, daß die Retinitis nur der lokale Ausdruck einer weit verbreiteten Arteriosklerose ist und daß alle diese Veränderungen unmittelbar von der Hypertension abhängig sind.

2. Sodann lassen sich dafür, daß die Arteriosklerose einem mechanischen Zirkulationsfaktor zuzuschreiben ist, noch folgende Tatsachen anführen:

a) Arteriosklerose ist stärker ausgesprochen in jenen Teilen des Gefäßsystems, in welchen der Druck am stärksten ist, z. B. an den Stellen von Gabelungen und Verschmälerungen der Strombahn, sei es normalen oder pathologischen.

b) In Fällen von angeborener Stenose des aortischen Isthmus (vgl. oben) besteht, unabhängig vom Alter, eine starke Sklerose des proximalen Teiles der Aorta, während die entfernteren Teile geringe oder überhaupt keine Sklerose zeigen.

c) *Marchand*²⁶ fand keine Arteriosklerose in einem Glied, das durch Poliomyelitis gelähmt war, während das gesunde Glied auffallende arteriosklerotische Veränderungen aufwies.

d) Das Endokard solcher Kammern und Klappen, die einem erhöhten Druck andauernd ausgesetzt waren, zeigt Veränderungen, die denen der

Arteriosklerose entsprechen. Diejenigen der rechten Herzseite sind verbunden mit der Hypertension des kleinen Kreislaufes, diejenigen der linken mit Blutdrucksteigerung im großen. Bei Mitralstenose z. B. beobachtet man allgemein, daß das Endokard des linken Vorhofes verdickt ist, abgesehen natürlich von den Verdickungen, die etwa Folge einer ununterbrochen fortgeleiteten Endokarditis sind. Zugleich mit der Endokardverdickung hypertrophiert die Muskulatur des Vorhofes; die Innenhaut der linken Kammer andererseits zeigt keine Veränderung.

e) Arteriosklerose des großen Blutkreislaufes ist bei Tuberkulösen, bei denen der allgemeine Blutdruck niedriger ist, selten, dagegen findet man sie hier oft in den Lungengefäßen, besonders wenn der Prozeß chronisch und fibrös ist (*Ljungdahl*⁵, *Posselt*²⁷); das Capillarbett ist verkleinert und der intravasculäre Druck in den Lungen erhöht.

f) Phlebosklerose, eine Schädigung, die der Arteriosklerose histologisch parallel geht, aber von ihr völlig unabhängig ist (*Benda*²⁸, *Simmonds*²⁹, *Schilling*³⁰) ist verhältnismäßig selten. Dies ist leicht verständlich, wenn man in Betracht zieht, daß der Druck in den Venen niedrig oder in den größeren Stämmen, die in das Herz eintreten, sogar bisweilen negativ ist. Auch unter pathologischen Bedingungen nähern sich die intravenösen Druckwerte nie den normalen intraarteriellen. Auf alle Fälle ist es bezeichnend, daß Phlebosklerose eine bestimmte Beziehung zu einem verstärkten intravenösen Druck hat.

g) Die von *Carrel*³¹ experimentell gezeigte Sklerose in einem Venenstück, das in eine Arterie eingenäht war, ist besonders lehrreich, weil hier jeder andere Faktor, abgesehen von der Wirkung des größeren Druckes, ausgeschlossen werden kann.

h) *Rokitansky*³² bemerkte schon vor langer Zeit, daß bei einer chronischen Stauung im Venensystem mit erhöhtem intravasculären Druck eine Phlebosklerose nicht selten vorkommt. *Kaya*³³ stimmt letztthin dieser Annahme zu.

i) Bei der Blutdrucksteigerung im kleinen Kreislauf, wie sie durch eine Mitralstenose bedingt wird, fand ich, daß Sklerose der Lungenvenen fast so allgemein auftritt, wie die Sklerose der Lungenarterien. Die vermehrte Spannung in den Lungenvenen steht in unmittelbarer Beziehung zu dem vermehrten Druck im linken Vorhof. *Ljungdahl*⁵ und *Brüning*³⁴ berichten ähnliche Beobachtungen. Beim Emphysem andererseits sind die Lungenvenen ohne Abweichungen, weil der Widerstand innerhalb der Lungencapillaren, also diesseits der Lungenvenen liegt.

k) Daß Phlebosklerose in Varicositäten äußerst häufig gefunden werden, ist allgemein bekannt. Bei der Sektion vieler Varicositäten der unteren Gliedmaßen fand ich einen gewissen Grad von Sklerose in fast allen Fällen. *Schilling*³⁰ und *Sack*³⁵ sahen dreimal so oft Phlebosklerose in den unteren als in den oberen Gliedmaßen. Diese Tatsache

dürfte nicht nur der größeren Neigung zu Varicenbildung, sondern auch dem höheren Druck in den Venen der unteren Gliedmaßen im Vergleich zu den oberen zuzuschreiben sein.

l) Eine bemerkenswerte und für die vorliegende Frage bedeutungsvolle Tatsache ist der Befund *Cramers*³⁶, der einen sklerotischen Fleck in der Vena cava inferior unmittelbar oberhalb der Vereinigung der Iliacalvenen bei älteren Individuen beschrieb. Je älter der Kranke ist, desto häufiger der Befund. *Schilling*³⁰, der in sorgfältigen Untersuchungen dieser Veränderung nachging, fand sie bei 175 Autopsien 100mal. Er beschreibt einen begrenzten unregelmäßigen graugelben Fleck in dieser Gegend, der zuweilen Kalk enthält. In den meisten Fällen findet man ihn an der hinteren Wand, und je größer der Winkel zwischen den Iliacalvenen ist, desto bemerkbarer ist der Fleck. *Schilling* führt seine Entstehung auf den Zusammenprall der beiden venösen Blutströme zurück, der genau an diesen Stellen stattfindet; natürlich ist dabei der Druck auf die Venenwand um so größer, je weiter der Vereinigungswinkel der Iliacalvenen ist. Die Vorliebe des sklerotischen Fleckes für die hintere Wand schreibt *Schilling* der Tatsache zu, daß die Vena cava an dieser Stelle durch unelastisches Bindegewebe an der Wirbelsäule befestigt ist. In einem Falle fand sich der Fleck ausgesprochen an der linken Seite der Hohlvene, an stark sklerotische Flecke der Aorta grenzend, an die die Hohlvene durch starke fibröse Stränge befestigt war. Auf die Frage der Befestigung des Gefäßes im Verhältnis zur Lokalisation der Arteriosklerose habe ich noch einzugehen. Bei den Obduktionen der letzten Monate konnte ich das häufige Vorkommen der *Cramer-Schillingschen* Befunde bestätigen.

m) Sklerose der portalen und mesenterischen Venen und Lebercirrhose sind regelmäßig vorkommende Kombinationen (*Simmonds*³⁷, *Benda*²⁸). Alle Beobachter stimmen darin überein, daß die Sklerose dem vermehrten Druck im Pfortadersystem, der der Verödung von Pfortaderwurzeln in der Leber folgt, zuzuschreiben ist. Sofern die nämliche Veränderung, d. h. Phlebosklerose der Milzvene und der Gekrösevenen auch zu dem Komplex des sog. *Morbus Banti* zählt, ist man zur Annahme berechtigt, daß der erhöhte Druck im Pfortader-system, auch hier durch cirrhotische Veränderungen der Leber bedingt, die Sklerose der Venen bewirkt, sie also nicht als „primäre“ aufzufassen ist.

n) Phlebosklerose wird immer in den Venenabschnitten eines arteriovenösen Aneurysmas (d. h. eines in eine Vene durchgebrochenen arteriellen Aneurysmas) gefunden (*Benda*²⁸).

VI. Zur Frage der „primären“ Arteriosklerose der Lungen.

Ich habe noch keinen Fall von Lungenschlagadersklerose gefunden, der nicht mit irgendeiner der vorher aufgezählten charakteristischen Herz- oder Lungenerkrankungen (bzw. mit dem Greisenalter) auf Grund

der erhöhten Lungenarterienspannung in Verbindung zu bringen war. Auch die Feststellungen an dem sehr großen Material *L. Picks* (Krankenhaus im Friedrichshain Berlin) liegen im gleichen Sinne.

Ich habe mich bemüht, die im Schrifttum berichteten Fälle von „primärer“ Sklerose der Lungenarterien kritisch zu analysieren und komme zu dem Schluß, daß, wenn man von der reinen Altersdecrescenzsklerose absieht, so gut wie immer eine der genannten Herz- oder Lungen-erkrankungen im Spiele ist. Scheinbare Ausnahmen dürften zu der ganz neuerdings durch *Rössle* gefundenen Form einer bis zur Verödung kleiner Äste gesteigerten Sklerose der Lungenarterien gehören, die sich in nicht syphilitischen (toxischen ?) primären Medianekrosen begründet, ähnlich wie *Rössle* und seine Schüler, *Erdheim* usw. diese auch in der Aorta sahen.

VII. Gibt es eine experimentelle Erzeugung der Arteriosklerose?

Das Thema der experimentellen Arteriosklerose ist so häufig und zum Teil so eingehend bearbeitet worden, daß mehr als eine grund-sätzliche Würdigung der bedeutendsten Befunde an dieser Stelle nicht möglich ist. Von allen hier versuchten Methoden gibt es nur zwei, die die Probe sorgfältiger Nachprüfungen bestanden haben.

1. Die wiederholten Einspritzungen von Adrenalin (Epinephrin) und
2. die Cholesterinverfütterung.

Zu 1. Der „Adrenalintypus“ der Blutgefäßveränderungen wurde zuerst von *Josué* gefunden und ist seitdem von zahlreichen Untersuchern in gleichen Befunden bestätigt worden. Er ist in einer „Sklerose“ der Media gegeben, die — wie behauptet wird — gleich ist derjenigen, die *Mönckeberg* in den Gliedmaßenschlagadern des Menschen beschreibt. Die Veränderungen an Intima und Elastica sind hierbei gering im Ver-gleich zu denen, die bei der gewöhnlichen Arteriosklerose gefunden werden. Sicherlich wohl liegt bei den experimentellen Veränderungen eine durch das Adrenalin bewirkte Nekrose mit sekundärer Verkalkung vor. Welches Verhältnis zwischen der *Mönckebergschen* verkalkenden Mediasklerose und der gewöhnlichen Arteriosklerose besteht, ist eine noch immer umstrittene Frage. Auf jeden Fall sind beide Formen morphologisch verschieden.

Zu 2. In zahlreichen bekannten Studien haben *Anitschkow*⁴¹ und seine Schüler Veränderungen der Blutgefäße beschrieben, die sie als eine bei gewissen Tieren durch eine an Cholesterin reiche Ernährung erzielte Arteriosklerose betrachten. Die Ergebnisse als solche sind von ver-schiedenen Untersuchern, besonders von *Newburgh* und *Clarkson*⁴² bestätigt worden. Die anatomischen Veränderungen bestehen haupt-sächlich in verbreiteten Lipoidablagerungen in der Intima; in Größe, Form und Ausbreitung waren sie atherosklerotischen Fleckungen ent-sprechend. Unbeschadet der besonderen Bedeutung der *Anitschkowschen*

Arbeiten für die pathologische Physiologie wird es doch immer mehr offenbar, daß das, was *Anitschkow* und seine Nachfolger gefunden haben, keineswegs der menschlichen Arteriosklerose entspricht, sondern die Ablagerungen von Lipoid in der Intima denjenigen ähnlich sind, die man bei Kindern durch eine lipoidreiche Ernährung erhält (vgl. oben). Viele Gründe sprechen gegen die Annahme, daß die *Anitschkowschen* Befunde Beispiele wahrer Arteriosklerose sind.

Ausgesprochene Veränderungen vom „Cholesterintypus“ konnte man übrigens nur bei Pflanzenfressern erzeugen. Fleischfressende Tiere sind ungeeignet. Auch *Anitschkow* selbst⁴³ hat sie nur bei Hunden erzielt, obgleich eine bedeutende Cholesterinämie herbeigeführt wurde. In letzter Zeit gibt *Loewenthal*⁴⁴ an, daß er eine Arteriosklerose bei Omnivoren erreicht hat durch hochwertige Cholesterindiät und Gonadektomie (einen Eingriff, der die Cholesterinämie erhöht und „verdichtet“). *Shapiro*⁴⁵ hat auch durch Schilddrüsenentfernung, Entmilzung und Gonadektomie bei reichlicher Cholesterinverfütterung eine Hypercholesterinämie und „Arteriosklerose“ erzeugt.

Ribbert hat mit Recht betont, daß in allen solchen Fällen die Verhältnisse, unter denen diese „Arteriosklerose“ erzeugt wird, völlig unphysiologisch sind und weit entfernt sind von den normalen Lebensverhältnissen des Versuchstieres.

Tatsächlich sprechen zahlreiche und gewichtige Gründe gegen ihre Gleichstellung mit der gewöhnlichen Arteriosklerose.

Zunächst wird, wie eben angedeutet, bei diesen Versuchstieren eine Cholesterinämie bei weitem höheren Grades erzeugt, als sie je unter normalen Verhältnissen vorkommen könnte. Auch bei der Arteriosklerose des Menschen wird nie eine derartig außerordentliche Erhöhung des Blutcholesterins festgestellt. Ich selbst habe bei menschlicher Arteriosklerose nur selten eine andauernde Vermehrung des Blutcholesterins feststellen können, und wo eine Vermehrung vorhanden war, war sie anderen Komplikationen zuzuschreiben.

In dem Bestreben, die experimentelle „Cholesterin-Arteriosklerose“ mit der mechanischen Entstehung der Arteriosklerose in Einklang zu bringen, meint *M. Schmidtmann*⁴⁶, daß die Cholesterinämie bei diesen Tieren Hypertension verursache. *Thoellte*⁴⁷, der mit schärfer überprüfbare Methodik arbeitete, fand aber eine Blutdruckerhöhung nicht. Ganz sicher ist, wie ich hervorheben möchte, eine hohe Cholesterinämie bei anderen Krankheiten nicht mit Hypertension verbunden.

Ich habe ferner Gelegenheit genommen, die Gefäßveränderungen bei der experimentellen „Cholesterin-Arteriosklerose“ der Kaninchen zu studieren und sah, daß die Ablagerungen von Lipoid in der Intima die einzige Ähnlichkeit mit der „Arteriosklerose“ des Menschen abgeben. Es fehlt jede Spur von regenerativ-ausgleichender Gewebsneubildung,

wie man sie bei der menschlichen Arteriosklerose findet, sei es eine Hyperplasie der Elastica oder, wie bei den mit ausgesprochener Blutdrucksteigerung verbundenen Formen, eine Hypertrophie der Muskulatur. *Froboese*⁴⁸, *Beitzke*⁴⁹ und *Versé*⁵⁰ stellten Ähnliches fest.

Überdies sind bei den Versuchen Lipoideinlagerungen nicht auf die Arterien des großen Kreislaufes beschränkt, sondern weit durch die ganzen Gewebe des Körpers verbreitet und kommen ebenso regelmäßig in den Lungenarterien und Lungenvenen vor wie im reticulo-endothelialen System. Diese ausgedehnte Verbreitung des Cholesterins ist, glaube ich, ein wichtiger Beweisgrund gegen eine Wesensbeziehung dieser experimentell erzeugten Gefäßveränderungen und der spontanen Arteriosklerose bei Menschen. Denn, wie ich vorher zeigte, besteht bei letzterer eine völlige Unabhängigkeit des Vorkommens nicht nur für die Arterien des großen und des kleinen Blutkreislaufes, sondern auch allgemein für die Arterien und die Venen.

Schließlich verhalten sich die bei „Fütterungsarteriosklerose“ erzeugten Veränderungen ähnlich wie die bei Kindern beobachteten Lipoidablagerungen in Arterien und in der Mitralklappe (*Troitzkaja-Andrews*¹⁴) insofern, als sie völlig wieder verschwinden können (*Versé*⁵⁰, *Beitzke*⁴⁹).

Aus allen diesen zahlreichen Gründen behaupte ich, daß es vollkommen zweifelhaft ist, ob die experimentelle Cholesterinarteriosklerose der Arteriosklerose des Menschen tatsächlich entspricht. *Lubarsch*⁵¹, *Ribbert*⁵², *Beitzke*⁴⁹, *Froboese*⁴⁸ und *Allbutt*⁵³ leugnen diese Gleichstellung, und ich schließe mich diesen Forschern an.

Auch *Anitschkow* selbst scheint neuerdings zu der Meinung zu gelangen, daß die Cholesterinämie nicht den Kern des Problems trifft, denn in seinen letzten Arbeiten versucht er zu zeigen, daß der mechanische Faktor des Druckes wichtig ist. Er fand z. B., daß nur riesige Mengen von Cholesterin die genannten Veränderungen verursachen, während kleinere dieselben Wirkungen nur dann erzielen, wenn erhöhte Gefäßspannung durch Einspritzung von Adrenalin hinzugefügt wird. Weiterhin stellte er bei Wiederholung der Vitalfärbungsversuche von *Petroff*⁵⁴ fest, daß die Lipoidsubstanz in der subintimalen Fläche so weit abgelagert war, als diese von dem Farbstoff durchsetzt war, ein Umstand, der darauf weist, daß das Einsaugen des Stoffes an den Stellen geschieht, die unter erhöhtem Drucke stehen. Dieses Einsaugen erfolgt auch, wenn das Gefäß von außen verletzt war. In dieser Beziehung sind wohl auch *Westenhöffers*⁵⁵ Beobachtungen, die ich bestätigen kann, zu nennen. Er stellte fest, daß in der Aorta die Lipoidablagerungen früher und merklicher an den Stellen der Vorsprünge der Wirbelsäule, das ist also immer zwischen je zwei Wirbelkörpern, an den Stellen der Zwischenwirbelscheiben vorkommen.

VIII. Infektion und Arteriosklerose.

Die Unabhängigkeit der Arteriosklerose in den Gebieten des großen und des kleinen Blutkreislaufes und das nachweisbar sehr enge Verhältnis zwischen Drucksteigerungen und Sklerose der Lungenschlagadern sowie der des großen Kreislaufes macht es von vornherein unwahrscheinlich, daß Infektion ein Faktor von Bedeutung in der Ätiologie der Arteriosklerose sein sollte, da ja das nämliche Blut *beide* Kreisläufe durchrinnt. Es wäre schwer begreiflich, daß eine Infektion ihre Arteriosklerose auslösende Tätigkeit auf *einen* Kreislauf beschränken sollte, den anderen ausschließend, und daß die Jahre des Heranwachsens, in denen Infektionskrankheiten allgemein häufiger sind, frei von Arteriosklerose bleiben sollten. Dieselbe Überlegung gilt für Toxine, giftige Stoffwechselprodukte, zugleich auch für proteinreiche Ernährung usw.

Nichtsdestoweniger ist ein infektiöser Ursprung der Arteriosklerose oft in Betracht gezogen worden. Infektiöse Schädigungen der Arterien kommen allerdings häufiger vor, aber sie bieten das Bild einer Arteriitis und sollten nicht mit dem der Arteriosklerose, das die so oft erörterten bekannten Merkzeichen der eng gekoppelten degenerativen und regenerativen Vorgänge aufweist, verwechselt werden.

Die hierhergehörigen Beziehungen von Lues und Arteriosklerose behandelt *Turnbull*⁵⁶ in einer vor kurzem erschienenen ausgezeichneten Arbeit. Er kommt zu dem Ergebnis, daß rein arteriosklerotische Veränderungen bei Syphilitikern keineswegs stärker oder mehr verbreitet sind als bei Nichtsyphilitikern. Dies stimmt mit meinen eigenen Beobachtungen überein.

Daß sich Arteriosklerose experimentell durch Einspritzung von infektiösen Stoffen erzeugen läßt, hat *Saltykow*⁵⁷ behauptet. Aber, soviel ich weiß, sind seine Befunde insofern unbestätigt geblieben, als die von ihm erzeugten Gefäßschädigungen tatsächlich einer wahren Arteriosklerose entsprechen sollten. Sie dürften zu den entzündlichen d. h. arteriitischen Veränderungen zählen.

IX. Die Ausbreitung und Lokalisation der Arteriosklerose.

Die anscheinend ungleiche und zufällige Verteilung der arteriosklerotischen Veränderungen im Gebiete des großen Blutkreislaufes wurde oft gegen die Drucktheorie der Arteriosklerose angeführt. Mit Unrecht. Denn wenn schon Arteriosklerose im großen Kreislauf oft allgemein verbreitet ist, sind tatsächlich doch die Prozesse mit feststellbarer Regel in manchen Gebieten mehr ausgesprochen als in anderen. Die Arterien der Nieren, der Netzhaut, des Gehirns, der Milz, der Kranzadern des Herzens und die Aorta werden stark befallen, die Bauchspeicheldrüsen- und Lebergefäße weniger stark, während die Arterien der Haut, der Skeletmuskeln und der Eingeweide verhältnismäßig verschont bleiben. Ferner sind die Flecke der Arteriosklerose nicht

gleichmäßig über das Gefäß verbreitet; sie sind z. B. an der hinteren Fläche der Aorta auffallender als an der Vorderfläche. Für alle diese besonderen örtlichen Verschiedenheiten und Beziehungen wirken offensichtlich neben dem Blutdruck noch andere Einflüsse mit.

Daß einer dieser Faktoren eine lokal beschädigte Dehnbarkeit der Gefäße ist, ergibt sich aus vielerlei Beobachtungen, von denen ich die folgenden anführe.

Die Flecken der Aortensklerose erscheinen zuerst und sind am stärksten ausgesprochen um den Abgang der Zwischenrippenschlagadern, welche die hintere Wand der Aorta fixieren. *Duguid*⁵⁸ liefert eine sehr einleuchtende Erklärung für diese Vorliebe und zugleich für eine besondere Form der Lokalisation an diesen Stellen. Während der Systole verlängert sich die Aorta und streckt sich von ihrem Herzen weg. An den Befestigungspunkten der intercostalen Arterien wird also die Dehnung des Gefäßes verhindert, wenn freilich auch nicht gleichmäßig. An der herznahen Seite nämlich besteht dabei ein kleines Gebiet stark verringelter Dehnbarkeit gegenüber der herzentferneren Seite, und tatsächlich erscheint die fröhste und stärkste arteriosklerotische Fleckung im herznahen Gebiet (Abb. 2).

*Lauda*⁵⁹ und *Erdheim*⁶⁰ fanden für die Duralgefäß, daß die Flecken der Sklerose am auffallendsten und manchmal sogar ausschließlich in dem dem Knochen angelagerten Abschnitt des Gefäßumfanges ausgebildet waren.

*Dow*⁶¹ stellte in einer systematischen Arbeit über die Verteilung der Arteriosklerose fest, daß die Carotis interna im Kanal des Schläfenknochens und im Sinus cavernosus eine besonders hochgradige Arteriosklerose aufweist und daß die Gefäßwand in dieser Gegend meistens ausgebuchtet ist. Er fand auch, daß die Radialarterien, wenn sie arteriosklerotisch verändert waren, Veränderungen gerade über dem Handgelenk zeigen, wo das Gefäß gegen den Radius liegt, während die mehr proximalen Gebiete frei waren.

Hierher gehört die schon vorher erwähnte Beobachtung *Westenhöffers* von der Lokalisation der ersten arteriosklerotischen Veränderungen in der Aorta gemäß ihren besonderen Anheftungsstellen an den vorspringenden Verbindungen der Wirbelkörper, während die dazwischen gelegenen Teile verhältnismäßig unberührt bleiben; die Flecken ergeben gewissermaßen ein modelliertes Relief der Wirbelsäule. Und auch die

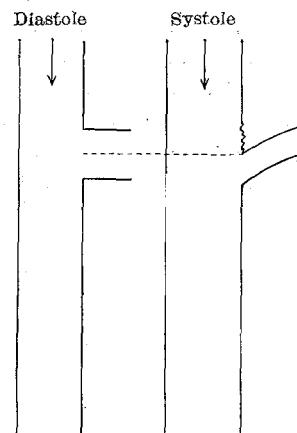


Abb. 2.

vorher angeführte Feststellung von *Cramer* und *Schilling* ist hier anzuschließen, daß nämlich der sklerotische Fleck im untersten Teil der unteren Hohlader gewöhnlich entsprechend ihrem Befestigungspunkt an der Wirbelsäule erscheint.

Ferner: der freiliegende Vorderumfang der Aorta ist in augenfällig geringerem Maße der Arteriosklerose ausgesetzt als der hintere Abschnitt des Rohres, der mehr oder minder durch die intracostalen Gefäße fixiert ist und im größten Teil des Verlaufes der starren Wirbelsäule eng anliegt.

Die Basisabschnitte der Herzkappen, die stark befestigt sind, sind zur Arteriosklerose weit mehr geneigt als der freie Rand, wie *Libman*⁶² betont. Besonders stark befallen ist die Tiefe der Sinus Valsalve an der Aorta, die während jeder Diastole den Druck der Blutsäule auffangen.

Wenn Sklerose der Lungenarterien sich ausbildet, findet man die ersten merklichen Veränderungen in *dem* Teil des Gefäßes, der gegen den Bronchus liegt, während der Teil, welcher an das weiche Lungenparenchym grenzt, weit weniger berührt und oft sogar ganz frei von arteriosklerotischen Veränderungen ist. Das läßt sich oft in auffallender Ausbildung beobachten und ist als eine Bestätigung unserer These besonders wichtig (*Martin Schreiber*⁶³).

Weitere Untersuchungen sind erwünscht, um die Faktoren der Fixation und herabgesetzten Dehnbarkeit als Lokalisationsmomente der Arteriosklerose zu sichern. Jedenfalls liegt in dieser Richtung wohl die Erklärung dafür, daß die Arteriosklerose verhältnismäßig so selten in den Haut- und Gekröseschlagadern vorgefunden wird. Denn an diesen Stellen ist der äußere Widerstand, auf den die pulsierende Gefäßwand trifft, verhältnismäßig klein.

Immerhin sei zugegeben, daß weder diese Momente, noch der intravasculäre Druck *alle* jene Unregelmäßigkeiten der regionären oder lokalen Verteilung der Arteriosklerose restlos zu erklären imstande sind. Vielleicht mag z. B. auch die Art der Blutmenge der einzelnen Organe hier von Bedeutung sein *.

Zusammenfassung.

1. Die Arteriosklerose ist nur eine Teilerscheinung der auch an den Capillaren, den Venen und der Innenauskleidung der Herzkammern zu beobachtenden grundsätzlich gleichartigen Veränderungen (Angiosklerose).

* Ich hatte selbst keine Gelegenheit, die Arteriosklerose bei *Tieren* (Säugern) zu untersuchen, aber *Krause*⁶⁴ bemerkt in seiner erschöpfenden Monographie, daß die Arteriosklerose bei den Mammalien grobmorphologisch und histologisch der menschlichen gleicht und dieselben Zusammenhänge mit dem Alter aufweist. Es ist deswegen äußerst wahrscheinlich, daß bei Tieren für die Entstehung der Arteriosklerose dieselben Ursachen wirken wie beim Menschen.

2. Die Arteriosklerose des großen und die des kleinen Blutkreislaufes sind in ihrem Vorkommen voneinander unabhängig. Das beweist das nicht selten ganz isolierte Vorkommen der einen oder der anderen Art.

3. Sklerose an den Lungenschlagadern ist kein seltener Befund (6,5% der eigenen Autopsien) und tritt nur auf, wo ein erhöhter Druck im kleinen Blutkreislauf nachweisbar ist. Die wesentlichen Ursachen in der Ordnung ihrer Häufigkeit sind Mitralstenose, Emphysem, Lungenfibrose, Verschwinden des Rippenfellraumes, Kyphosklerose, offener Ductus Botalli und Septumdefekte am Herzen.

4. Da die Hypertension nur eine Erhöhung der normalen Spannung in den Gefäßen ist, folgt, daß, wenn genügend Zeit gegeben ist, auch die normale intravasculäre Spannung eine Arteriosklerose im Gefolge hat: „Decrescenzarteriosklerose“ des großen Blutkreislaufes, im 3. Lebensjahrzehnt beginnend, und „Decrescenzarteriosklerose des kleinen Kreislaufes“, entsprechend dem nur $\frac{1}{6}$ des Aortendruckes betragenden Druck in den Lungenarterien, im 7. und 8. Lebensjahrzehnt beginnend.

Hypertension bringt die gleichen Veränderungen in diesem oder jenen Kreislauf früher und stärker hervor.

5. Das Alter beeinflußt die Entstehung der Arteriosklerose nur insofern, als es eine genügend lange Zeit für die schädigende Auswirkung des normalen (oder eventuell auch erhöhten) intravasculären Druckes gewährt. Da die häufigste Ursache des gesteigerten Druckes im kleinen Kreislauf — die Mitralstenose — sich öfter bei verhältnismäßig jungen Individuen vorfindet, tritt die Arteriosklerose des Lungenkreislaufes bei einem viel jüngeren Durchschnittsalter auf als die Arteriosklerose des großen Blutkreislaufes.

6. Da der normale Druck in den Gefäßen des großen Kreislaufs physiologisch beim Manne höher ist als bei der Frau, ist die Arteriosklerose des großen Kreislaufes bei Männern verbreiteter als bei Frauen und das Durchschnittsalter, in dem sie pathologisch-anatomisch und klinisch zu finden ist, bei Männern niedriger als bei Frauen.

Da andererseits die Ursachen erhöhten^{*} Blutdruckes für den kleinen Kreislauf bei beiden Geschlechtern ganz gleiche Gestaltung und Bedeutung haben, gibt es hier im Vorkommen der Arteriosklerose keine Unterschiede.

7. In jedem Falle von Lungenarteriosklerose findet sich zugleich Stauungserweiterung und Fibrose der Capillaren. Diese Veränderungen der Blutcapillaren und Arterien gleichen in Entstehung und Histopathologie der Nierenarteriosklerose und der Sklerose der Nierenglomeruli, wie sie bei Hypertension im großen Blutkreislauf entsteht, ferner auch den gleichzeitig dabei zu findenden arteriocapillaren Veränderungen an Herz, Hirn oder Bauchspeicheldrüse.

8. Die fortschreitende Arterien- und Capillarsklerose in den Lungen gehört zu den Veränderungen der Stauungsinduration. Sie wird bei

einfacher Aorteninsuffizienz vermißt, bei welcher der intravasculäre Druck in den Lungen zunächst stets fehlt.

9. Als weitere Beispiele der entstehungsgeschichtlichen Beziehung der Arterienschlerose zur intravasculären Spannung werden angeführt: Arteriosklerose der kleinen Blutgefäße bei der sog. albuminurischen, besser hypertensiven Retinitis; Vorherrschen der Arteriosklerose an den Stellen besonderer Druckspannung im Gefäßsystem, z. B. vor angeborenen Stenosen (Isthmusstenose der Aorta); Endokardsklerose solcher Kammern und Klappen des Herzens, die andauernd erhöhtem Druck ausgesetzt waren; verhältnismäßige Seltenheit der Arteriosklerose des großen Kreislaufes bei Tuberkulösen als Folge des hier niedrigeren Blutdruckes.

10. Sklerose der Venen ist unabhängig von der allgemeinen Arteriosklerose, ist gewöhnlich lokalisiert und erscheint nur, wo örtliche beträchtliche Erhöhung des intravasculären Druckes vorhanden ist.

11. „Experimentelle“ Arteriosklerose in den bisher bekannten Formen (Adrenalinotypus und Cholesterintypus) kann der Arteriosklerose des Menschen nicht gleichgesetzt werden.

12. Infektionen, Syphilis einbegriffen, kommen als Ursachen der Arteriosklerose nicht in Betracht. Sie erzeugen eine Arteritis, die sich histopathologisch von der Arteriosklerose durchaus unterscheidet.

13. Die erwiesene Unabhängigkeit der Arteriosklerose des kleinen und des großen Kreislaufes läßt es als unwahrscheinlich erscheinen, daß Gifte, Stoffwechselprodukte, Nahrungsgifte usw. Arteriosklerose erzeugen können; das nämliche Blut durchströmt *beide* Blutkreisläufe.

14. Befestigungsstellen und verminderte Dehnbarkeit des arteriellen Stammes spielen eine Rolle für die besondere Lokalisation der arteriosklerotischen Herde und Flecke.

Schrifttum.

- ¹ *Moscheowitz*: Amer. J. med. Sci. **178**, 244 (1929). — ² *Moscheowitz*: Amer. J. med. Sci. **174**, 388 (1927). — ³ *Miller*: Amer. Rev. Tbc. **12**, 87 (1925). — ⁴ *Miller*: Med. Clin. N. Amer. **9**, 673 (1925). — ⁵ *Ljungdahl*: Arteriosklerose des kleinen Kreislaufs. Wiesbaden 1915. — ⁶ *Fisher*: Dtsch. Arch. klin. Med. **1909**, 97, 230. — ⁷ *Hornowski*: Virchows Arch. **215**, 280 (1914). — ⁸ *Peabody, Meyer u. Dubois*: Arch. int. Med. **17**, 980 (1916). — ⁹ *Mac Callum*: Text Book of Pathology. Philadelphia 1917. — ¹⁰ *Jones*: Brit. med. J. **1**, 795 (1928). — ¹¹ *Zur Linden*: Virchows Arch. **252**, 229 (1924). — ¹² *Wätjen*: Zbl. Path. **37**, 544 (1926). — ¹³ *Zinserling*: Virchows Arch. **255**, 677 (1925). — ¹⁴ *Troitzkaja-Andrews*: Virchows Arch. **262**, 81 (1926). — ¹⁵ *Oppenheimer and Fishberg*: Arch. int. Med. **26**, 667 (1925). — ¹⁶ *Löwenthal*: Med. Klin. **22**, 770 (1926). — ¹⁷ *Anitschkow*: Zbl. Path. **24**, 1 (1913). — ¹⁸ *Newburgh and Clarkson*: J. of exper. Med. **43**, 595 (1926). — ¹⁹ *Mönckeberg*: Zbl. Herzkrkh. **8**, 2 (1916). — ²⁰ *Janeway*: Amer. J. med. Sci. **45**, 625 (1913). — ²¹ *Volhard*: Die doppelseitigen hämatogenen Nierenerkrankungen. Berlin 1914. — ²² *Kollert*: Z. klin. Med. **106**, 449 (1927). — ²³ *Collins and Mayou*: Pathology and bacteriology of the Eye. Philadelphia 1925. — ²⁴ *Cohen*: J. amer. med. Assoc.

- 78, 1694 (1922). — ²⁵ Keith, Wagener and Kernohan: Arch. int. Med. **41**, 141 (1928). — ²⁶ Marchand: Verh. Kongr. inn. Med. **21**, 23 (1904). — ²⁷ Posselt: Sitzs. klin. Vortr. **1908**. — ²⁸ Benda: In L. Aschoff: Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, Bd. 11. Berlin 1924. — ²⁹ Simmonds: Virchows Arch. **207**, 360 (1912). — ³⁰ Schilling: Virchows Arch. **262**, 658 (1926). — ³¹ Carrel: Studies Rockefeller Inst. **1912**. — ³² Rokitansky: Handbuch der pathologischen Anatomie. Wien 1842. — ³³ Kaya: Virchows Arch. **189**, 466 (1907). — ³⁴ Brüning: Beitr. path. Anat. **30**, 457 (1901). — ³⁵ Sack: Virchows Arch. **112**, 103 (1888). — ³⁶ Cramer: Virchows Arch. **230**, 46 (1921). — ³⁷ Simmonds: Virchows Arch. **207**, 360 (1912). — ³⁸ Baumgarten: Arb. path.-anat. Inst. Tübingen **1** (1891). — ³⁹ Lossen: Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. **13**, 753 (1904). — ⁴⁰ Albrecht: Dtsch. Arch. klin. Med. **1911**, 103, 313. — ⁴¹ Anitschkow and Chalatow: Zbl. Path. **24**, 1 (1913). — ⁴² Aschoff: Lectures on Pathology. New York 1924. — ⁴³ Anitschkow: I. c. — ⁴⁴ Loewenthal: Frankf. Z. Path. **34**, 145 (1926). — ⁴⁵ Shapiro: J. of exper. Med. **45**, 595 (1927). — ⁴⁶ Schnidtmann: Virchows Arch. **237**, 1 (1922). — ⁴⁷ Thoelldte: Beitr. path. Anat. **77**, 61 (1927). — ⁴⁸ Froboese: Zbl. Path. **31**, 225 (1921). — ⁴⁹ Beitzke: Virchows Arch. **267**, 625 (1928). — ⁵⁰ Versé: Verh. dtsh. path. Ges. **51**, 49 (1925). — ⁵¹ Lubarsch: Verh. Ges. dtsh. Naturforsch. **1912**. — ⁵² Ribbert: Dtsch. med. Wschr. **44**, 953 (1918). — ⁵³ Allbutt: Arteriosclerosis. London 1925. — ⁵⁴ Petroff: Beitr. path. Anat. **71**, 115 (1922/23). — ⁵⁵ Westenhöffer: Dtsch. med. Wschr. **48**, 518 (1922). — ⁵⁶ Turnbull: Quart. J. Med. **8**, 201 (1914/15). — ⁵⁷ Saltykow: Verh. dtsh. path. Ges. **1926**, 398. — ⁵⁸ Duguid: J. of Path. **29**, 371 (1926). — ⁵⁹ Lauda: Beitr. path. Anat. **68**, 180 (1921). — ⁶⁰ Erdheim: Jber. Neur. **1919**, 322. — ⁶¹ Dow: Brit. med. J. **2**, 162 (1925). — ⁶² Libmann: Persönliche Mitteilung. — ⁶³ Schreiber: Persönliche Mitteilung. — ⁶⁴ Krause: Beitr. path. Anat. **70**, 121 (1922).