

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität Leipzig
[Direktor: Prof. Dr. W. Hueck].)

Über Lipoidose, Atheromatose und Sklerose der Aorta und deren Beziehungen zur Endaortitis.

Von
Dr. med. G. Holle,
Assistent am Institut.

Mit 23 großenteils mehrteiligen und einer farbigen Abbildung im Text (42 Einzelbilder).

(Eingegangen am 6. Oktober 1942.)

Gliederung des Inhaltes.

- A. Einleitung. Historische Entwicklung des heutigen Arteriosklerosebegriffes. „Primäre“ und „sekundäre“ Arteriosklerose. Bedeutung entzündlicher Veränderungen.
- B. Eigene Untersuchungen. Material. Methode, Technik.
 - I. Die Lipoidose der Aorta und ihre Beziehung zu entzündlichen Veränderungen der Gefäßwand. Literaturübersicht. Eigene Fälle. Veränderungen von Fasern und Zellen. 1. Ödemartige Auflockerung, des subendothelialen Gewebes, der Media, der Adventitia. 2. Sklerose. 3. Zellige Reaktionen. Niederschlagsbildungen in der Gefäßwand. a) Celluläre Verfettung. b) Staubförmige Verfettung. Abweichungen im färberischen Verhalten der Grundsubstanz. Zusammenfassung.
 - II. Atheromatose der Aorta und Aortitis rheumatica. Literaturübersicht. Eigene Fälle. Veränderungen der Zellen und Fasern. a) Zellige Reaktionen der gesamten Gefäßwand. b) Isolierte zellige Reaktion des Endothels. c) Ödemartige Auflockerung der Gefäßwand. d) Sklerose des subendothelialen Gewebes. Niederschlagsbildungen in der Gefäßwand. 1. Celluläre Verfettung. 2. Staubförmige Verfettung. Abweichungen im färberischen Verhalten der Grundsubstanz. Zusammenfassung.
 - III. Weitere Untersuchungen über die Sklerose der Aorta und ihre Beziehungen zur Atheromatose bei chronischer Nephritis und maligner Nephrosklerose. Literaturübersicht. Eigene Fälle. 1. Ödemartige Auflockerung der Grundsubstanz: der Begriff „Ödem“. a) Frühe Stadien der Verbreiterung des subendothelialen Gewebes zeigen das Bild des einfachen Ödems. b) Im Bereich dieses Ödems treten regressive Veränderungen auf. Begriff der „Quellungsnekrose“. c) Innerhalb des Ödems kommt es zu erneuter Faserbildung. 2. Die staubförmige Verfettung des subendothelialen Gewebes. a) Staubförmige Verfettung und „Quellungsnekrose“. b) Staubförmige Verfettung und „hyaline Entartung“. c) Weiteres morphologisches und färberisches Verhalten der staubförmigen Fettniederschläge. „Dystrophische Verfettung.“ 3. Verhalten der Gewebsschromotropie. a) Im unveränderten Gewebe. b) Abschwächung und Aufhebung der Gewebsschromotropie bei regressiven Veränderungen in der Gefäßwand. c) Verstärkung der Gewebsschromotropie bei Faserbildung. Zusammenfassung.
- C. Schlußbetrachtung.
Zusammenfassung.

A. Einleitung.

Die Lehre von der Arteriosklerose ist in den vergangenen Jahrzehnten durch eine solche Fülle neuer Erkenntnisse auf zahlreichen Einzelgebieten bereichert worden, daß gegenwärtig der Rahmen eines einheitlichen Krankheitsbegriffes gesprengt zu werden droht.

So hat das Leiden pathologisch-anatomisch eine Auflösung in verschiedene Teilvorgänge erfahren, deren jeder einzelne für Entstehung und Verlauf der Gesamterkrankung verschieden bewertet wird. Zudem fordert die Vielfältigkeit der histologischen Befunde eine weitere Abgrenzung von Unterformen, so daß die Zahl der nach Aufbau und Lokalisation unterschiedenen Gefäßsklerosen immer mehr zunimmt und die Frage erhoben werden muß, ob wir hier überhaupt berechtigt sind, ein einheitliches Krankheitsgeschehen anzunehmen und mit einem gemeinsamen Namen zu belegen.

Die erste umfassende Deutung, deren Grundlagen noch heute Gültigkeit besitzen, erfuhr der Arteriosklerosebegriff durch *Virchow*, welcher alle zum Umbau der Gefäßwand führenden Prozesse unter dem Begriff der „*Endangitis chronica deformans*“ zusammenfaßte. Die Grundlagen hierfür finden sich in den *Virchowschen* Anschauungen von der „parenchymatösen Entzündung“.

Wenn in der Folgezeit diese Deutung vielfachen Wandlungen unterworfen war, so hatte dies im wesentlichen 2 Ursachen:

Einmal gelang es, mit Hilfe der ätiologischen Forschung, aus der Fülle arteriosklerotischer Gefäßschäden einzelne Gruppen herauszulösen, die durch eine einheitliche und wohlbekannte Entstehungsursache so gut gekennzeichnet waren, daß ihre Abgrenzung von der „gewöhnlichen“ Arteriosklerose (*Aschoff*) berechtigt erschien. So wurde durch *Doehle* und *Heller* die Mesoarthritis beschrieben und als erstes Gefäßleiden eigener Genese der Arteriosklerose gegenübergestellt. Später wiesen *Rössle*, *Klinge* u. a. auf rheumatische Gefäßveränderungen hin und konnten damit weiteren Fällen von Gefäßwandverhärtung eine bestimmte Ätiologie zuweisen.

Außer diesen infektiös-entzündlichen Vorgängen sollen physiologische Involutionsprozesse Gefäßsklerosen zur Folge haben. Besonders die Wandverdickung der Arterien im Uterus und in den Ovarien wird hierauf zurückgeführt. Auch die mit Spasmen einhergehenden Krankheiten der Extremitätengefäße (*Raynaudsche* Gangrän, *v. Winivarische* Krankheit), für deren Entstehung konstitutionelle Faktoren und Schäden des Nervensystems eine Rolle spielen sollen, werden meist von der eigentlichen Arteriosklerose abgegrenzt (*Aschoff*). Und schließlich gilt auch die Arteriolosklerose der Nieren in Zusammenhang mit Blutdrucksteigerungen als Leiden sui generis, das von der echten Arteriosklerose unterschieden werden muß.

Der wichtigste Grund für die Aufgabe des *Virchowschen* Arteriosklerosebegriffes war jedoch die allmähliche und nachhaltige Wandlung der ihm zugrunde liegenden Entzündungslehre. War für *Virchow* die

Entstehung fettiger Niederschläge in der Gefäßwand auf das engste mit seinen Vorstellungen von der parenchymatösen Entzündung verknüpft, so wurden in der Folgezeit alle jene Vorgänge, die zur Entwicklung eines Atheroms führen, als rein degenerativ scharf von der echten Entzündung abgegrenzt (*Marchand*). Die Eigenart dieses degenerativen Prozesses sieht man seither in einer Ernährungsstörung der Gefäßwand, die zu diffuser oder umschriebener Schädigung der Gefäßinnenhaut führt und mit Einlagerung von Fett und anderen Substanzen einhergeht. Die gleichzeitige Zunahme des kollagenen Gewebes, welche sich im Rahmen eines vorwiegend regressiven Vorganges nicht unterbringen läßt, wird als „reaktiv“ und „kompensatorisch“ gedeutet.

Wenn somit Verfettung und bindegewebige Verdickung der Intima die beiden Hauptmerkmale einer solchen „Atherosklerose“ (*Marchand*) darstellen, so wird dabei nach allgemeiner Übereinkunft dem erstgenannten Vorgang die führende Rolle zuerkannt.

Trotzdem bleiben die eigentlichen ursächlichen Bedingungen für das Entstehen derartiger Verfettungsherde in den inneren Gefäßwandschichten nach wie vor dunkel. Nachdem sich die Anschauung Bahn gebrochen hat, daß die Ernährung der Intima vom strömenden Blut her durch einen Imbibierungsvorgang bewerkstelligt wird, sind es vor allem Schwankungen des Cholesterinspiegels, welche für das Auftreten fettiger Substanzen verantwortlich gemacht werden. Dabei sollen Unterschiede in der feineren Lokalisation auf dem wechselnden Alter der Gefäßwand beruhen (*Aschoff*).

Im einzelnen unterliegt die Höhe des Cholesterinspiegels sowohl endogenen als auch exogenen Einflüssen. So kann die mangelnde Funktion einzelner Blutdrüsen zu einer starken Vermehrung des zirkulierenden Cholesterins führen. Auch der Ernährung und insbesondere ihrem Gehalt an Vitaminen soll ein gewisser Einfluß auf das Ausfallen lipoider Substanzen zukommen, doch ist hierüber noch wenig gesichertes Wissen vorhanden.

Neben diesen chemischen Faktoren werden aber vor allem mechanische Ursachen in steigendem Maße zur Erklärung sklerotischer Gefäßverhärtungen herangezogen. Dabei geht die Meinung dahin, daß sowohl die Bindegewebszunahme in der Intima als auch die fettige „Entartung“ zu einem großen Teil physikalisch erklärbar ist.

Die schärfste Ausprägung erfuhr dieser Gedanke durch die Lehre von *Aschoff* und seiner Schüler. Hiernach werden 3 Perioden des Gefäßlebens unterschieden: eine erste aufsteigende, welche durch die Entwicklung elastischen Gewebes gekennzeichnet ist, eine zweite Periode, in welcher der gewebliche Aufbau unverändert erhalten bleibt, um schließlich in der dritten, absteigenden Periode mancherlei Umbildungen zu erfahren. Diese bestehen hauptsächlich in einer starken Vermehrung kollagener Fasern in der Intima. Die Ursache hierfür sieht *Aschoff* in einem zunehmenden Nachlassen der elastischen Fähigkeiten des ursprünglichen Gefäßrohres, so daß die Arteriosklerose eine Abnutzungs- und Alterskrankheit darstellt.

Aber nicht nur die Bindegewebsentwicklung, sondern auch das Auftreten fettiger Niederschläge gehorcht diesen Gedankengängen zufolge weitgehend mechanischen Gesetzen. So werden vor allem den Erschütterungen der Gefäßwand durch die Pulsweite Auswirkungen auf deren molekulare Strukturen zugeschrieben, derart, daß „durch sie eine feinmolekulare Änderung herbeigeführt wird, welche sich in

einer besonderen Absiebung lipoider Substanzen äußert" (*Aschoff*). Auch *Hueck* sieht eine wichtige Vorbedingung für das Ausfallen der Lipoiden in der mechanisch bedingten Massenverschiebung des bindegewebigen Intimaschwammes.

So wesentlich und unentbehrlich mechanische Faktoren für die Aufklärung zahlreicher morphologischer Teilvorgänge sind, so wenig können sie allein zum Verständnis des Gesamtbildes der Arteriosklerose ausreichen.

So hat schon *Hueck* darauf hingewiesen, daß neben mechanisch-funktionellen Momenten vor allem auch chemische Vorgänge berücksichtigt werden müssen und daß das Geheimnis der Arteriosklerose nicht in einem „einfachen Schlagwort wie mechanische Abnützung zu suchen sei“.

Aber auch in anderer Hinsicht wurden gegen die vorwiegend mechanische Auffassung des Arterioskleroseproblems zahlreiche Einsprüche erhoben. So mußte bereits die einfache Beobachtung, daß die Schwere arteriosklerotischer Veränderungen am Sektionstisch keineswegs mit befriedigender Häufigkeit der Höhe des Alters parallel geht, Zweifel an einer so großen Bedeutung physikalischer Abnützungsvorgänge erwecken. Insbesondere die Fälle ausgesprochen juveniler Arteriosklerose entziehen sich dieser Erklärung vollständig. Weiterhin werden auch vom rein morphologischen Standpunkt Bedenken geäußert. Ein großer Teil der Arteriosklerosen geht mit ausgesprochen buckelartiger, unschriebener Intimaverdickung einher, deren Bedeutung daraus hervorgeht, daß ihr grützbeutelartiger Inhalt dem Leiden seinen Namen gegeben hat. Gerade diese Intimbuckel, die nicht nur an den Gefäßabgangsstellen oder anderen Stellen erhöhter Beanspruchung zu finden sind, lassen sich mit Hilfe mechanischer Vorstellungen allein nicht erklären. Desgleichen sprechen auch die Auswirkungen des erhöhten Blutdruckes gegen diese Anschauung. Hätten physikalische Einflüsse tatsächlich die ihnen zugeschriebene Bedeutung, so müßten Blutdruckerhöhungen regelmäßig eine besonders starke Arteriosklerose zur Folge haben. Dies ist jedoch nicht der Fall.

Auch *Aschoff* lehnt unter Hinweis auf zahlreiche klinische Beobachtungen einen direkten Zusammenhang zwischen diesen beiden Leiden ab.

Wenn damit mechanische Faktoren zur Erklärung der Arteriosklerose nicht ausreichen, so erscheinen in vielen Fällen entzündliche Vorgänge geeigneter, Wesen und Bedeutung derartiger Gefäßschäden verständlich zu machen. Als Musterbeispiel derartiger Zusammenhänge gilt seit jeher die von *Doehle* und *Heller* beschriebene Mesoarteritis syphilitica. Es zeigt sich nämlich, daß die spezifische Entzündung der äußeren Gefäßwand-schichten fast immer von einer polsterartigen Intimaverdickung begleitet ist, die als direkte Folge der ekto-arteriitischen Narben aufgefaßt werden muß (*Hueck*). Diese Intimaverdickung schreitet in den meisten Fällen zu einer typischen Arteriosklerose fort, deren Herkunft nur noch auf Grund ihres besonderen Sitzes erschlossen werden kann. Derartige „sekundäre“ Arteriosklerosen (*Hueck*) fanden sich nun auch bei anderen

entzündlichen Gefäßkrankheiten. So konnte *Jäger* sowohl für die Periarteriitis nodosa (*Kußmaul*) als auch für die Thrombangitis obliterans (*v. Winawarter*) und *Klinge* für den fieberhaften Gelenkrheumatismus den Nachweis narbiger Ausheilungszustände erbringen, die mit den Befunden bei Mesaortitis syphilitica weitgehend übereinstimmen. Und *Jäger* konnte bei einigen Fällen von Periarteriitis nodosa, die über lange Zeit hinweg klinisch beobachtet worden waren, am Sektionstisch den typischen Befund einer juvenilen Arteriosklerose erheben.

Es sei an dieser Stelle in aller Kürze die Zwischenfrage erledigt, wie die Entwicklung einer derartigen „sekundären“ Arteriosklerose auf dem Boden alter entzündlicher Gefäßschäden zu denken sei. Hierbei ist die Anschauung 2 Wege gegangen.

Zunächst sind es wieder mechanische Momente, welche das Wachstum kollagenen Bindegewebes induzieren sollen, wobei das Wesentliche in einer umschriebenen Schwächung der Media gesehen wird. Diese „Angiomalacie“, welche neben einer Entzündung selbstverständlich auch andere Ursachen haben kann, stellte vor allem *Thoma* in den Mittelpunkt der Betrachtung. In seinen klassischen Arbeiten suchte er den Nachweis zu erbringen, daß die Ursache der Bindegewebsvermehrung in einer durch Schwächung der Media bedingten Gefäßerweiterung zu suchen sei, wobei er als auslösendes Moment die Verlangsamung des Blutstromes in den Randteilen des Gefäßrohres anschuldigt. Auch *Beitzke* betont die Bedeutung entzündlicher oder degenerativer Mediaschäden für die Entstehung ausgleichender Intimapolster.

Eine zweite Gruppe von Untersuchern sieht das ursächliche Moment für die Entwicklung „sekundärer“ Arteriosklerosen in entzündlichen Restzuständen der Intima selbst. *Jäger* weist darauf hin, daß der nach Periarteriitis nodosa zurückbleibende Intimacallus zwar selbst noch nicht zur Arteriosklerose zu rechnen sei, durch Überlagerung ursprünglich oberflächlicher Lipoidflecke jedoch einer fortschreitenden Degeneration verfallen könne. Einen ähnlichen Standpunkt vertritt *r. Albertini* für die Entwicklung seiner Mesaortitis en plaques. Auch hier sei die sklerotische Intimaplatte die Folge einer reaktiv-entzündlichen Neubildung im Sinne eines hypertrophischen Narbencallus, welcher erst durch spätere Degeneration zur echten Arteriosklerose umgewandelt würde.

Wenn damit für die Entstehung „sekundärer“ Arteriosklerosen vor allem entzündliche Prozesse angeführt wurden, so erhebt sich die Frage, wieweit die gleichen Faktoren nicht auch für die „primären“ Formen bedeutungsvoll sind.

In diesem Zusammenhang wies bereits *Hueck* darauf hin, daß bisher die Frage noch offensteht, ob die für die gewöhnliche Arteriosklerose typische lipoiden und hyalinen Ablagerung tatsächlich in der unveränderten Gefäßwand erfolgt oder ob nicht auch hier Gefäßschäden vorausgehen, welche ebenfalls durch toxisch-entzündliche Einwirkungen verursacht sind. Im Gegensatz zur „sekundären“ Arteriosklerose, welche ihre Entstehung einer Entzündung der Gefäßwand selbst verdankt, sollen bei dieser Form entzündliche Prozesse an anderen Körperstellen, also außerhalb des Gefäßsystems selbst, durch ihre Fernwirkung den eigentlichen Gefäßschaden hervorbringen.

Der Nachweis solcher Arteriosklerosen wird im wesentlichen davon abhängen, ob sich bei eingehender Untersuchung möglichst früher Stadien derartige, der Verfettung vorausgehende Schädigungen der Gefäßinnenhaut auffinden lassen. Es sei schon hier erwähnt, daß der Verfasser glaubt, in der vorliegenden Untersuchung den Nachweis hierfür erbracht zu haben.

Damit wird erneut die Bedeutung fettiger Niederschlagsbildungen für die Pathogenese arteriosklerotischer Gefäßveränderungen in Frage gestellt. Wurden sie bisher, wenn auch nicht als allein auslösende, so doch als wesentliche, wachstumsbestimmende Kraft für die Entstehung bindegewebiger Beete der Gefäßinnenhaut angesehen (*Aschoff*), so fragt es sich nun, ob nicht ein primär-toxischer Gefäßschaden auch unmittelbar von Zellvermehrung und Faserneubildung gefolgt sein kann, und die Verfettung derartiger Bezirke nur einen begleitenden, zuweilen allerdings auch formbestimmenden Vorgang darstellt. Es wird damit erneut die Frage aufgeworfen, ob die Arteriosklerose als wesentlich regressives Leiden zu betrachten ist oder ob nicht auch in vielen Fällen aktive, „entzündliche“ Reaktionen den Ablauf des Umbildungsprozesses in der Gefäßwand entscheidend mitbestimmen.

Einer derartigen Anschauung stehen zunächst erhebliche begriffliche Schwierigkeiten im Wege, die im Verlauf dieser Arbeit noch ausführlich erörtert werden müssen. Allen Erwägungen hinsichtlich der Bedeutung von Entzündungsvorgängen in der Intima, besonders der Gefäße vom elastischen Typ, wird nämlich mit dem Hinweis begegnet, daß die Gefäßinnenhaut, wie auch der Gelenkknorpel und die Hornhaut des Auges, gefäßlos und damit einer Entzündung im streng pathologisch-anatomischen Sinne nicht zugänglich sei. In neuester Zeit hat *Bredt* in einer eingehenden Arbeit über arteriosklerotische Veränderungen im kleinen Kreislauf zu dieser Frage Stellung genommen. Im Rahmen einer Auseinandersetzung mit dem Entzündungsbegriff und seiner Anwendung auf das Gefäßsystem weist er darauf hin, daß „hier ein anatomischer Begriff mit einer funktionellen Einheit verwechselt wurde, insofern, als der mikroskopisch-anatomisch nachweisbare Mangel von Capillaren als Gegenbeweis für eine gewebliche Mehrleistung (Exsudation, Zellvermehrung, Faserbildung) genommen wurde“. Es scheint deshalb angebracht, die „gewebliche Leistung“ der Gefäßinnenhaut besonders an den großen Gefäßen mit morphologischen Mitteln einer erneuten Prüfung zu unterziehen. Gerade dieser Frage wurde in den nachfolgenden eigenen Untersuchungen besondere Aufmerksamkeit gewidmet, um einen Überblick zu gewinnen, welcher Reaktion die Aorta, besonders aber ihre inneren Wandschichten, unter den verschiedensten pathologischen Bedingungen fähig ist.

Die Wahl der Aorta als Untersuchungsobjekt hatte dabei einen doppelten Sinn. Die Aorta gilt als klassischer Sitz der degenerativen, alters-

bedingten Atherosklerose. Neue Erkenntnisse an dieser Gefäßstrecke können deshalb am ehesten Einfluß auf die Gesamtbetrachtung dieses Leidens gewinnen. Die Aorta stellt weiterhin, besonders in ihrem Brustteil, am reinsten den Typ des elastischen Gefäßes dar. Alle Aussagen hinsichtlich möglicher Reaktionen der inneren Wandschichten dieser Gefäßstrecke müssen daher besser geeignet sein, an einer Abgrenzung des Endzündungsbegriffes an der Gefäßinnenhaut mitzuwirken, als Untersuchungen anderer Gefäßsegmente. Schließlich sei schon hier dem Vorwurf begegnet, der Verfasser unternehme es, *die* Arteriosklerose auf Grund von Befunden an nur einem Gefäßabschnitt zu deuten. Ziel der vorliegenden Untersuchung soll lediglich sein, mit morphologischen Mitteln den Formenkreis krankhafter Umbildungen an der Gefäßinnenhaut zu erweitern, das Verständnis für die Entstehung umschriebener Gefäßsklerosen zu vertiefen und damit weiterhin zu einer klareren Gliederung des Arteriosklerosebegriffes beizutragen.

B. Eigene Untersuchungen.

Material, Methode, Technik.

Die Untersuchungen erstreckten sich auf ein weit größeres Material, als in der vorliegenden Arbeit verwertet wurde. Die Aorten wurden bei der Sektion sorgfältig eröffnet, vom umliegenden Gewebe frei präpariert und mit dem Herzen zusammen aufgespannt in Formalin fixiert. An einem späteren Termin erfolgte die Auswahl zunächst ohne Kenntnis der Vorgeschichte nur auf Grund des makroskopischen Befundes. Die Aorten wurden dabei in einzelne Gruppen zusammengefaßt, die sich durch äußere Merkmale, z. B. die Menge des abgelagerten Lipoides, Stärke, Form und Ausdehnung der Intimasklerose voneinander unterschieden.

Zur histologischen Untersuchung gelangten zunächst nur Stichproben aus einer großen Anzahl von Gefäßen, um durch Vergleich die Fähigkeit zu gewinnen, aus dem makroskopischen Befund mit einiger Sicherheit auf das histologische Substrat zu schließen. Später erfolgte die Auswahl einer begrenzten Anzahl (20) von Schlagadern und ihre mikroskopische Untersuchung an zahlreichen, genau entsprechenden Stellen. Das Festhalten der Aorteninnenfläche im Lichtbild vor Beginn der Verarbeitung ermöglichte zu jedem Zeitpunkt einen unmittelbaren Vergleich des Schnittpräparates mit dem makroskopischen Befund an der Untersuchungsstelle.

Von jedem Gewebsblock wurden zahlreiche Gefrierschnitte angefertigt und mit den üblichen Farblösungen behandelt (Hämatoxylin-Eosin, Sudan, *van Gieson*, *Elastica*, *Kossa* zur Darstellung von Kalkniederschlägen). Als besonders wertvoll erwies sich außerdem die Anwendung der *Feyrter*schen Einschußfärberei mit einem Thionin-Wein-

steinsäuregemisch für die Erkennung der sog. Gefäßchromotropie und ihrer Bedeutung für die erwähnten Fragen.

Zum Schluß wurden die Protokolle durch klinische Daten vervollständigt¹ und nach Ausscheidung uncharakteristischer oder gleicher Fälle das verbleibende Untersuchungsgut auf Grund des pathologisch-anatomischen Befundes und unter Zusammenfassung klinisch einheitlicher Fälle in einzelne Gruppen gegliedert.

Tabelle 1 (Untersuchungsmaterial).

I. Aorten mit vorwiegender Lipoidose.

1. Sekt.-Nr. 1758/41, männlich, 27 Jahre. Meningokokkenmeningitis;
2. Sekt.-Nr. 1198/40, männlich, 19 Jahre. Grippepneumonie;
3. Sekt.-Nr. 1170/41, männlich, 20 Jahre. Meningokokkenmeningitis;
4. Sekt.-Nr. 1060/41, männlich, 28 Jahre. Akute Grippe.

II. Aorten mit vorwiegender Atheromatose.

1. Sekt.-Nr. 29/41 S.G., männlich, 43 Jahre. Recurr. Endokarditis der Mitr. und Tric., Myokarditis, Nephritis;
2. Sekt.-Nr. 37/41 S.G., männlich, 23 Jahre. Rheumatische Pankarditis;
3. Sekt.-Nr. 1638/41, männlich, 50 Jahre. Gelenkrheumatismus, Pankarditis;
4. Sekt.-Nr. 2164/41, männlich, 34 Jahre. Recurr. Aortenendokarditis, Nephrosklerose.

III. Aorten mit ausgeprägter Atherosklerose.

1. Sekt.-Nr. 63/41 S.G., männlich, 47 Jahre. Maligne Nephrosklerose;
2. Sekt.-Nr. 289/41, weiblich, 34 Jahre. Chronische Nephritis, maligne Nephrosklerose;
3. Sekt.-Nr. 912/41, männlich, 57 Jahre. Maligne Nephrosklerose.

I. Die Lipoidose der Aorta

und ihre Beziehung zu entzündlichen Veränderungen der Gefäßwand.

Der häufige Befund umschriebener Lipoidablagerungen in den inneren Wandschichten großer Gefäße bei vorausgehenden akuten oder chronischen Infektionskrankheiten hat von jeher die Frage nach einem kausalen Zusammenhang zwischen infektiöser Allgemeinerkrankung und Lipoidose nicht zur Ruhe kommen lassen. Dabei gehen die Ansichten über die Bedeutung infektiös-toxischer Faktoren sowohl für das Auftreten morphologisch faßbarer Gefäßschäden überhaupt als auch für die Ablagerung lipoider Substanzen weit auseinander.

Auf Veränderungen der Gefäßwand bei akuten Infektionskrankheiten haben in der zweiten Hälfte des vorigen Jahrhunderts zuerst französische Autoren hingewiesen (*Scharpff*). Sie beschrieben eine Entzündung, „Aortite infectieuse aiguë“, die bei Typhus, Scharlach, Erysipel und anderen Infekten beobachtet wurde und wegen ihrer herdförmigen Ausbreitung die Bezeichnung „Aortite en plaque“ erhielt, einen Namen, den in neuester Zeit *v. Albertini* wieder aufgegriffen hat.

¹ Für die Überlassung der Krankenblätter möchte ich Herrn Professor *Bürger*, Direktor der Medizinischen Universitätsklinik Leipzig, an dieser Stelle meinen Dank auszusprechen.

Auch in anderen Gefäßgebieten wurden ähnliche Veränderungen gefunden. So berichtet *Hayem* über eine produktive Endarteriitis der Coronararterien bei Typhus, die durch gleichzeitige Thrombose häufig die Ursache für plötzliche Todesfälle sein sollte (*Wiesel*). Infolge der mangelhaften Beschreibung (*Scharpff*) und einer nicht sehr fortgeschrittenen Untersuchungstechnik (*Wiesel*) fanden jedoch die Ergebnisse dieser Arbeiten in Deutschland zunächst keine Anerkennung.

Trotzdem ist die Frage nach der Abhängigkeit bestimmter Gefäßwandschäden von vorausgehenden akuten Infektionskrankheiten immer wieder aufgegriffen worden. Besonders das Vorkommen arteriosklerotischer Prozesse bei jugendlichen Individuen schien häufig in Zusammenhang mit derartigen Erkrankungen zu stehen. In zahlreichen kasuistischen Mitteilungen (Lit. bei *v. Simnitzky*) wurden Nabelinfektionen, Syphilis, Pocken, Diphtherie und besonders Gelenkrheumatismus für das gleichzeitige Bestehen einer Arteriosklerose verantwortlich gemacht. So stellt *v. Simnitzky* bei jugendlichen Individuen im Alter von 2—25 Jahren in 48,7% eine Aortensklerose fest. Makroskopisch war diese durch Verdickung der Intima in Form von Platten und Streifen, mikroskopisch durch Auflockerung des Intimagewebes, subendotheliale Zellvermehrung und Verfettung, Schwund oder Neubildung kollagener oder elastischer Fasern gekennzeichnet. Da in 71% der Fälle anamnestisch eine Infektionskrankheit bekannt war, mißt der Verfasser diesen Leiden eine besondere Bedeutung für die Entstehung einer Aortensklerose bei.

Ihre eigentliche Begründung erfuhr die Lehre von den infektiös-toxischen Gefäßwandschäden und ihrer Bedeutung für die juvenile Arteriosklerose erst durch die Untersuchungen von *Wiesel*. Zunächst bei an Typhus Verstorbenen, später an Hand zahlreicher Sektionen von Individuen, die am Beginn oder auf dem Höhepunkt anderer Infektionskrankheiten ihrem Leiden erlagen, fand der Verfasser charakteristische, immer wiederkehrende Schäden im Bereich der mittleren Gefäßwandschichten. Diese bestanden in seröser Durchtränkung der Media, herdförmigen Färbungsausfällen elastischer Lamellen sowie Kernlosigkeit der Muskelfasern bis zu schließlicher Kontinuitätstrennung und umschriebener Nekrose. Das Schicksal dieser Schäden war verschieden. In den meisten Fällen kam es zu völliger Regeneration, in wenigen griff die Nekrose jedoch auf die Intima über, so daß irreparable Schäden entstanden, die früher oder später zu „produktiver Entzündung mit Ausbildung endarteriitischer Herde“ führten. *Wiesel* grenzt damit die infektiösen Mediaschäden als „Arteriitis productiva postinfectiosa“ scharf von der in der Intima beginnenden *Marchandschen* Atherosklerose ab.

Eine Bestätigung erfuhren die *Wieselschen* Befunde durch die Arbeiten von *Wiesner* und *Scharpff*, wenn auch beide hinsichtlich der Häufigkeit gewisse Einschränkungen machen.

Weitere Ergebnisse brachten tierexperimentelle Arbeiten. So konnte *Klotz* durch intravenöse Injektion von Diphtherietoxin, Typhusbacillen und Streptokokken ähnliche Gefäßveränderungen erzeugen. Diese bestanden bei Injektion von Diphtherietoxin in degenerativen Medialäsionen, analog den vom Adrenalinversuch (*Josué*) her bekannten Schädigungen, bei Einverleibung von Typhusbacillen oder Streptokokken in proliferativen Intimaverdickungen mit Zellvermehrung, Verfettung und Abspaltung neuer elastischer Lamellen — also in Veränderungen, wie sie von *Jores* als kennzeichnend für die Atherosklerose beschrieben worden waren.

Besonders aufschlußreich erscheinen infolge klarer Versuchsansordnung die experimentellen Untersuchungen von *Saltykow*. Durch mehrfache Injektionen saprophytischer, schwach virulenter Staphylokokkenstämme gelang es dem Verfasser, an 12 Tieren Gefäßveränderungen hervorzurufen, die völlig identisch mit denen bei menschlicher Arteriosklerose waren und deren Ausdehnung deutlich der Zahl der Injektionen entsprach. Es sei bereits an dieser Stelle darauf hingewiesen,

daß mit diesen Versuchen weniger der Wirkungsmechanismus akuter Infekte reproduziert wurde, sondern durch die wiederholten Keimapplikationen vielmehr der Verlauf chronischer Infektionskrankheiten nachgeahmt werden konnte. Daß hierbei Veränderungen auftreten können, welche im Rahmen der modernen Ausdrucksweise als „allergisch“ bezeichnet werden, läßt diese Befunde in einem besonderen Lichte erscheinen.

Neuere Untersuchungen an menschlichen Gefäßen stammen von *Stoerk* und *Epstein*. Die Verfasser fanden während der Grippeepidemie 1918—1919 bei Untersuchung mittelgroßer Arterien Nekrosen im Bereich der Media, deren reaktionsloser Verlauf besonders erwähnt wird. Ähnliche Befunde erhoben *Semsroth*, der den wesentlichen Vorgang in einer Koagulationsnekrose sieht, und *Siegmund*.

Während in den bisher erwähnten Arbeiten der Nachdruck auf die Beschreibung degenerativer Medieveränderungen gelegt wird und Abweichungen der Intima weniger bedeutsam erscheinen, stellt eine Anzahl anderer Untersucher die Beteiligung der inneren Gefäßwandschichten in den Mittelpunkt der Betrachtung. So hatte bereits *v. Simnitzky* in der Intima jugendlicher Gefäße eine ausgedehnte Intimaverfettung beobachtet und *Klotz* glaubte sogar, in bestimmten Bakterienstämmen die Ursache derartiger Fettansammlungen gefunden zu haben.

Besonders wichtig wurden diese Befunde durch die lebhafte Diskussion, welche sich über die Bedeutung dieser Fettablagerungen für die Entstehung einer späteren Arteriosklerose entspann. So fand *Zinserling* bei zahlreichen Infektionskrankheiten in der Aortenintima „leicht prominente gelbliche Plaques und Streifen“, die bei näherer Untersuchung eine Ablagerung anisotroper Fette darstellten. Der Verfasser betrachtet dies in Einklang mit *Jores* als ersten Beginn einer Arteriosklerose und führt ihre Entstehung, namentlich beim Fehlen von Faserbildung, auf vorausgehende Infektionskrankheiten zurück.

Besonders eingehend erörtert *Stumpf* die Bedeutung dieser „Fettflecke“. Als erste Veränderung findet er eine „Auflockerung der Intima“ und „Durchtränkung des Gewebes mit lymphatischer Flüssigkeit“. Sehr häufig bestehe eine „schleimige oder schleimähnliche Entartung des Bindegewebes“. Bei weiterem Fortschreiten des Prozesses kommt es zu einer Fettansammlung, die sehr bald alle anderen Veränderungen überdeckt. Auch hier macht sich das Bestreben geltend, derartige Bilder einerseits in Zusammenhang mit akuten Infektionskrankheiten zu bringen, andererseits ihre Bedeutung für das Entstehen einer späteren Arteriosklerose zu erweisen. Während aber bisher meist akute Infektionen angeschuldigt wurden, weist *Stumpf* ausdrücklich auf die Rolle chronischer Erkrankungen hin. Er stützt sich dabei auf die Untersuchung von 84 Aorten jugendlicher Individuen. Die hierbei gefundenen Gefäßschäden zeigten deutliche Beziehungen zu vorausgehenden chronisch-entzündlichen Erkrankungen, während ein gleiches Verhältnis zu solchen akuter Natur nicht sicher nachweisbar war. Besonders jenseits des dritten Lebensjahres war das Zusammentreffen von akuten Infekten und degenerativen Aortenveränderungen so unregelmäßig, daß dieses Ereignis nach Ansicht des Verfassers lediglich als Zufallsbefund gewertet werden darf.

Weitere einschlägige Untersuchungen stammen von *Schmidtman*. Auch hier waren in einem großen Hundertsatz aller Fälle „gelbe Flecke“ in der Aorta zu finden. Hinsichtlich der Bedeutung akuter Infekte kommt die Verfasserin zu keiner eindeutigen Stellungnahme, da derartige Aortenveränderungen auch ohne eine

solche Krankheit vorkommen und eine sehr schnelle Entstehung dieser Fettablagerungen überhaupt zweifelhaft erscheint. Dagegen wird auch hier den chronischen Infektionskrankheiten ein stärkerer Einfluß zugebilligt. Besonders in Fällen von Darmtuberkulose und Osteomyelitis fanden sich eindrucksvolle Fettablagerungen.

Eine Bestätigung der Annahme toxischer Gefäßschäden ergab sich aus den Befunden bei 33 aus vollster Gesundheit heraus plötzlich verstorbenen Kindern, da hier nur in einzelnen Fällen stärkere Gefäßveränderungen beobachtet werden konnten. Wurden trotzdem stärkere Grade einer solchen Arteriosklerose¹ gefunden,

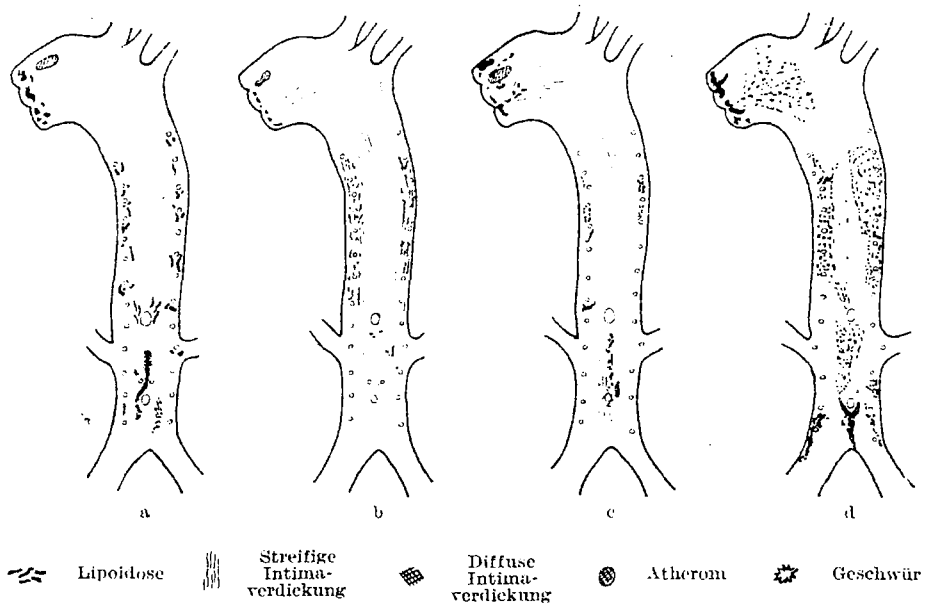


Abb. 1a—d. Aorten bei akuten Infektionskrankheiten. Schematische Darstellung. a 1758/41; b 1198/40; c 1170/41; d 1060/41.

so ließen sich auch hier immer die Zeichen einer abgelaufenen Entzündung nachweisen.

Die Verschiedenartigkeit dieser Angaben läßt es geboten erscheinen, die Aortenveränderungen bei akuten Infektionskrankheiten und das Erscheinungsbild der Lipoidose erneut zu untersuchen. Es werden deshalb im folgenden Befunde mitgeteilt, die an Aorten erhoben wurden, deren Träger akuten Infektionskrankheiten verschiedener Ätiologie erlagen.

1. Sekt.-Nr. 1758/41, männlich, 27 Jahre.

Klinisch. Krankheitsdauer 4 Wochen. Beginn mit meningitischen Symptomen. Später Pneumonie.

¹ Eine Erörterung der Natur dieser Intimaverfettungen und ihrer Beziehungen zur Arteriosklerose sei hier zurückgestellt. Sie wird an anderer Stelle nachgeholt.

Pathologisch-anatomische Diagnose. Eitrige Meningokokkenmeningitis. Akute Tracheobronchitis mit hämorrhagischer Bronchopneumonie der rechten Lunge. Abscedierter subpleuraler Infarkt der linken Lunge mit multiplen embolischen Thrombosen der Lungenschlagaderäste. Empyem der linken Pleurahöhle (200 cm). Thromben des Plexus prostaticus und der tiefen Wadenvenen. Subakute Splenitis. Ödem und Trübung der Leber, Trübung der Nieren und des Herzmuskels. Dilatation der Herzkammern. Hochgradige Dilatation der Harnblase mit akuter hämorrhagischer Cystitis. Andauung der Magenschleimbaut. Multiple hämorrhagische Erosionen im Bulbus duodeni. Akute Pharyngitis. Abgelaufene Tonsillitis. Zustand nach alter Tracheotomie. Zustand nach frischer beiderseitiger Venae sectio.

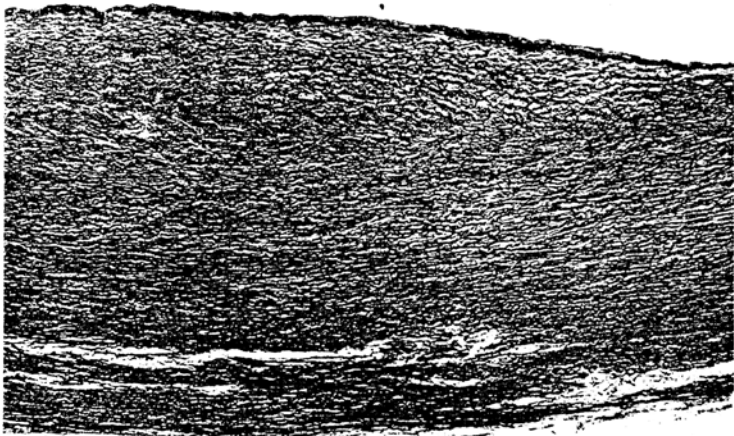


Abb. 2. 1758/41. Beetartige Erhebung durch ödematöse Auflockerung der elastischen Lamellen. 27fach.

Aorta. Makroskopisch sind die Veränderungen gering (Abb. 1a). Die Aortenwand ist nicht verdickt. Elastizität und Dehnbarkeit entsprechen dem Alter. Die Intima ist streifig. Die Streifen entsprechen dem Verlauf der Spaltlinien. Oberhalb der Ansatzstelle der linken Aortenklappe beetartiger blaßgrauer Intimabuckel. In Höhe des Schließungsrandes der Aortenklappe einzelne kleine, erhabene Lipoidflecke, weitere besonders zwischen den Abgangsstellen der Intercoastalararterien.

Mikroskopisch. a) Aufsteigende Aorta: beetartige Intimavorwölbung. Die beetartige Intimavorwölbung kommt durch eine ödematöse Auflockerung des inneren Mediadrittels zustande. Die elastischen Membranen sind stark auseinandergedrängt, verlaufen geschlängelt und durchflechten sich nach allen Seiten (s. Abb. 2). Geringe Vermehrung kollagener Fasern. Wanderzellen fehlen. Die subendotheliale Schicht ist im Bereich des Beetes sehr schmal und nur durch einige elastische und kollagene Fäserchen angedeutet. Außerhalb des Beetes wird sie breiter und enthält kräftige, elastische Lamellen, kollagene Fasern und vereinzelt Muskelzellen. Zwischen den aufgelockerten Fasern des inneren Mediadrittels feine Fettbestäubung der Grundsubstanz und kleine fleckförmige, hämatoxylinblaue Niederschläge. Chromotropie im inneren Mediadrittels mit Ausnahme des Beetes, in dem sie vollkommen fehlt.

b) Brustaorta: Zarte, streifige, längsgerichtete Intimaverdickung unterhalb der Ductus-Botalli-Narbe. Zwischen Endothel und innerster elastischer Lamelle

kräftige Intima von wechselnder Breite mit reichlich feinen elastischen und kollagenen Fasern. In einzelnen Fibrocyten Fettablagerung. An anderen Stellen geringe wolkige Grundsubstanzverfettung, besonders an der Außenseite der Elast. int. Die stärksten Veränderungen sind im inneren Mediadrittel nachweisbar. Hier sind die elastischen Membranen durch eine homogene, ödemartige, feinkörnige, mit Hämatoxylin blaßblau gefärbte Substanz in großer Ausdehnung spindelförmig auseinandergedrängt. Durch die so entstandenen Hohlräume spannen sich noch einzelne, stark gedehnte und stellenweise eingerissene Fasern (s. Abb. 3). Mit

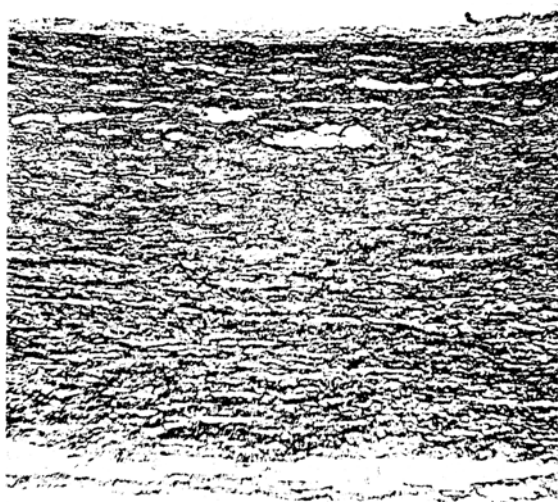


Abb. 3. 1758/41. Brustaorta. Lückenbildung zwischen den inneren elastischen Lamellen. 40fach.

Thionin ergibt die beschriebene Substanz einen tiefroten Farbton. In der Umgebung keine zellige Reaktion. Im übrigen Gefäß Chromotropie im inneren Mediadrittel. Geringe Kalkbestäubung in den mittleren Gefäßwandabschnitten.

c) Brustaorta: Fleckförmige gelbliche Intimaverdickung zwischen den Abgangsstellen zweier Intercoastalarterien. Kräftig entwickelte Intima, stellenweise zu kleinen, aus einem zellreichen Gewebe bestehenden Polstern verdickt. Bei stärkerer Verbreiterung des subendothelialen Gewebes celluläre Verfettung, doch sind auch deutlich verbreiterte Bezirke ohne Fetteinlagerung vorhanden. Die Verdickung der Intima entspricht somit nicht der Menge des abgelagerten Fettes.

d) Bauchorta: Streifenförmige, zarte Intimaverdickung mit ganz feiner staubförmiger Lipoidose. Zwischen Endothel und innerster elastischer Lamelle kräftige Intima mit deutlicher Zweisichtung. Die unmittelbar unter dem Endothel gelegene Zone besteht aus einem lockeren, reichlich kleine Rundzellen, spindel- und sternförmige Zellen enthaltenden Gewebe, in dem sich einzelne kollagene Fäserchen und feine körnige Massen darstellen lassen. Nach außen schließt sich hieran eine Schicht von gleicher Breite mit einzelnen kräftigen elastischen Membranen, kollagenen Fasern und Muskelzellen an. Fett nur in geringer Menge und unabhängig von der Dicke der Intima. Chromotropie im inneren Mediadrittel mit den schon in der Brustaorta beobachteten Lücken zwischen den elastischen Lamellen (Abb. 3).

2. Sekt.-Nr. 1198/40, männlich, 19 Jahre.

Klinisch. Aus vollster Gesundheit heraus schweres fieberhaftes Krankheitsbild. Krankheitsdauer 2 Tage.

Pathologisch-anatomische Diagnose. Ausgedehnte hämorrhagisch-abscedierende und konfluierende Pneumonie (Grippe) beider Lungen, besonders des rechten Lungenoberlappens und der paravertebralen Teile der linken Lunge mit umschriebenen Pleuranekrosen und rechts trockener, links serofibrinöser Pleuritis. Akute Tracheobronchitis, geringe Pharyngitis, akute Splenitis. Trübung der Parenchyme. Entfettung der Nebennierenrinde. Hirnquellung. Atheromherd des linken Kranzgefäßes. Lipoidose der Aorta. Narbige Verdickung der Mitrals. Chronische Tonsillitis. Ulcusnarbe am Pylorus.

Aorta. Makroskopisch (Abb. 1b): Aortenwand nicht verdickt. Dehnbarkeit und Elastizität entsprechen der Norm. In der Intima zahlreiche, teils stippchenförmige, stecknadelkopf-reiskorngroße, teils streifenförmige, erhabene Einlagerungen. Diese liegen gegenüber dem freien Rand der Aortenklappen in unregelmäßiger Größe und Anordnung. Im Brust- und Bauchteil sind die gelben Herde streifenförmig zwischen den Abgangsstellen der Intercostalarterien und Organarterien angeordnet. Sie entsprechen in ihrem Verlauf den Spaltlinien. Oberhalb der linken Aortenklappe ist die Gefäßinnenhaut flach, beetförmig in Bohnengröße vorgewölbt. Keine Gelbfärbung im Bereich des Beetes.

Mikroskopisch. a) Aufsteigende Aorta: Umschriebene beetartige Verdickung. Eine eigentliche Intima ist in der aufsteigenden Aorta nicht vorhanden. Das Endothel liegt fast unmittelbar der innersten elastischen Lamelle auf. Im Bereich des Beetes ist die innere Mediaschicht kernarm. Die einzelnen Kerne sind durch eine homogene Zwischensubstanz auseinandergedrängt, die sich mit *van Gieson* stark rot anfärbt. Die elastischen Lamellen verlaufen hier gestreckt, sind verbreitert, besenreisartig plump und dichter gelagert als in der Umgebung. Bei Sudanfärbung unter dem Endothel feine, unregelmäßige Fettbestäubung sichtbar und in derselben Gegend, dem Fettstaub fast genau entsprechend, wolkige Herde einer staubförmigen, teils auch feinkörnigen, mit Hämatoxylin sich blau färbenden Substanz. Vasa vasis in Adventitia und äußerem Mediadrittel weit. Endothelzellen gequollen. Um die Gefäße einzelne kleine Rundzellerde. Chromotropie im inneren Mediadrittel, im Beetbereich verstärkt.

b) Brustaorta: Zwischen Endothel und innerer elastischer Lamelle schmale, subendotheliale Intima, die sich stellenweise zu kleinen Beeten verbreitert. An diesen Stellen, aber auch bei nicht verdickter Intima, reichlich celluläre Verfettung. Diese erstreckt sich auch, häufig isoliert, auf das innere Mediadrittel. Zwischen verfetteten spindelförmigen (Fibrocyten) und mehr runden (Makrophagen) Zellen kleine Gruppen von Rundzellen und polymorphkernigen Leukocyten. Die verbreiterte Intima besteht aus zarten, kollagenen und elastischen Fäserchen. Die elastischen Lamellen des inneren Mediadrittels sind im Bereich der kleinen Beete aufgelockert, verdünnt, stellenweise stärker geschlängelt. Außerhalb der Beete sind die elastischen Membranen häufig eigentümlich gestreckt und eng aneinander gerückt. Bei Sudanfärbung hier eine feine Fettbestäubung der Grundsubstanz und reichliche Mengen der oben beschriebenen hämatoxylinblauen Substanz. Staubbörmige Grundsubstanzverfettung im inneren Mediadrittel und die beschriebene celluläre Verfettung liegen selten an der gleichen Stelle und kommen räumlich vollkommen unabhängig voneinander vor. Quantitativ beherrscht die celluläre Verfettung das Bild. Mit Thionin deutliche Chromotropie im inneren Mediadrittel, doch ist der rote Farbton im Bereich der kleinen verfetteten Intimabeete und an den Stellen der hämatoxylin-blauen Niederschläge deutlich abgeschwächt. Endothelien der Vasa vasis in der Adventitia deutlich geschwollen, knopfförmig in das Gefäßlumen vorspringend.

c) Bauchaorta: Zwischen Endothel und innerer elastischer Lamelle, welche sich hier deutlich als *Elastica interna* von der übrigen Media abhebt, kräftige Intima von wechselnder Breite. *Elastica interna* stellenweise zweigespalten. Ihr parallel in der Intima weitere feine elastische Fäserchen. Auch hier starke celluläre

Fettablagerung. Stellenweise zerfallen kleine Gruppen von Zellen und das Fett fließt zu Tröpfchen zusammen. Daneben reichlich staubförmiges Fett, als feiner Belag elastischer Membranen und in wolkigen Haufen unabhängig von faserigen Strukturen in der Grundsubstanz liegend. An den gleichen Stellen hämatoxylinblaue Niederschläge. Die Chromotropie beschränkt sich streng auf das innere Mediadrittel und läßt mit scharfer Grenze die Intima frei. Dieser färberische Effekt ist so eindrucksvoll und zuverlässig, daß er allen anderen Methoden zur Darstellung dieser beiden Gefäßwandschichten vorgezogen werden muß. Auch hier deutliche Quellung und Vermehrung der Endothelien in den Vasa vasorum. Stärkere entzündliche Wandveränderungen sind nicht nachweisbar.

3. Sekt.-Nr. 1170/41, männlich, 20 Jahre.

Klinisch. Beobachtete Krankheitsdauer 24 Stunden. Bewußtlosigkeit. Nackensteifigkeit.

Pathologisch-anatomische Diagnose. Diffuse eitrige Meningokokkenmeningitis. Katarrhalisch-seröse Otitis media beiderseits. Akute Tracheobronchitis mit beginnender Herdpneumonie in den paravertebralen Teilen der linken Lunge. Ekchymosen der Pleura und Nierenbeckenschleimhaut. Hyperplasie des lymphatischen Apparates am Zungengrund und in der Milz. Cyanose der inneren Organe. Verkalkter mesenterialer Lymphknoten. Reizlose Narbe der Stirn und des rechten Handrückens. Multiple frische Schürfwunden.

Aorta. Makroskopisch: Große Ähnlichkeit mit dem ersten Fall (Abb. 1 c). Flache beetartige Vorwölbung der Intima oberhalb der linken Aortenklappe. Fleckförmige Lipoidinlagerungen gegenüber dem Schließungsrand der Aortenklappen, in der Brustaorta zwischen den Abgangsstellen der Interkostalararterien und in der Bauch-aorta. Daneben feine streifige Intimaverdickung im Anfangsteil der Aorta und unterhalb der Ductus-Botalli-Narbe.

Mikroskopisch. a) Aufsteigende Aorta: Längliches Beet oberhalb der linken Aortenklappe. Gleiches Bild wie Fall 1. Auch hier ödemartige Aufquellung des inneren Mediadrittels mit unregelmäßig welligem Verlauf der elastischen Fasern. Geringe Vermehrung des kollagenen Gewebes. Chromotropie im Bereich des Beetes herabgesetzt. Vasa vasis mit großen knopfförmigen Endothelien und kleinen perivaskulären Rundzellinfiltraten.

b) Brustaorta: Streifenförmige Lipoidablagerungen zwischen den Abgangsstellen zweier Interkostalararterien. Das schmale subendotheliale Gewebe ist mehrfach buckelartig verbreitert, wobei sich zwei verschiedene Formen dieser Intimbuckel unterscheiden lassen:

1. Intimaverbreiterung durch Auflockerung des subendothelialen Gewebes. Die Intima besteht aus wenigen zarten, weit auseinandergedrängten, kollagenen und elastischen Fasern, zwischen denen reichlich verfettete Zellen, Rundzellen und körnige ödemartige Massen liegen. Nach der Media grenzt sich ein solcher Herd zuweilen durch eine schmale Zone hämatoxylinblauer Niederschläge ab. An diesen Stellen läßt sich auch Fettstaub nachweisen (s. Abb. 4/1a und b).

2. Intimaverdickungen von derbem faserigem Aufbau. Subendothelial 1 bis 2 plumpe elastische Lamellen, in der Tiefe kollagenes Gewebe. Fettablagerungen sind hier nicht nachweisbar. Auch Zellvermehrung fehlt. Die Chromotropie des inneren Mediadrittels ist unterhalb der lockeren und verfetteten Intimbuckel stark abgeschwächt, im Bereich der sklerotischen Herde deutlich sichtbar und beinahe intensiver als in der Nachbarschaft. Außerdem tritt an solchen Stellen auch in der verdickten Intima selbst eine deutliche Rotfärbung auf (s. Abb. 4/2a und b).

c) Bauch-aorta: Beetförmige Lipoidose. Kräftige Intima von wechselnder Breite, die sich durch Entwicklung einer elastisch-muskulösen Zwischenschicht nur unscharf von der Media abgrenzen läßt. Die Intima wird durch eine kräftige elastische Lamelle halbiert, die sich stellenweise in mehrere Schichten aufspaltet.

Zu beiden Seiten dieser elastischen Membran, nach außen jedoch stärker als nach innen, reichlich celluläre Fettablagerungen. Der fettige Inhalt der Zellen fließt besonders in der erstgenannten Zone zu großen Tropfen zusammen. Außerdem starke Fettbestäubung der elastischen Lamellen und kleine Bezirke hämatoxylin-blauer Substanz diesen anliegend. Auch hier bleibt die Intima beim Einlegen der Schnitte in eine Thioninlösung ungefärbt.

4. Sekt.-Nr. 1060/41, männlich, 28 Jahre.

Klinisch. Aus anscheinend vollster Gesundheit heraus plötzlich tot aufgefunden.

Pathologisch-anatomische Diagnose. Hämatocephalus sämtlicher Hirnventrikel aus rupturiertem Angiom im rechten Thalamus mit starkem kollateralem Ödem.

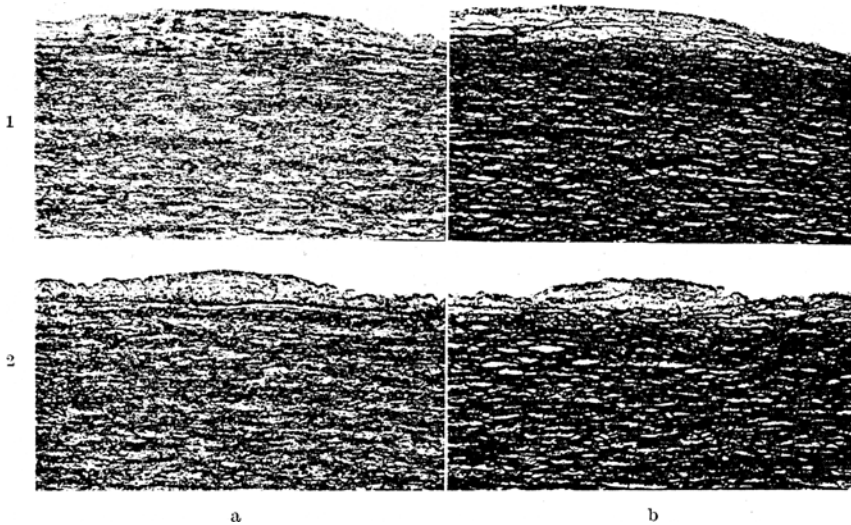


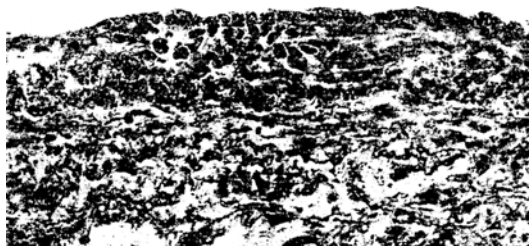
Abb. 4. 1170/41. Kleinste buckelförmige Verdickungen des subendothelialen Gewebes. 1. Ödemartige Auflockerung des subendothelialen Gewebes. a Sudan, b Elastin. 2. Sklerose des subendothelialen Gewebes. a Sudan, b Elastin. 67fach. Verkleinerte Wiedergabe.

Geringe Hirnswellung. Schwere akute hämorrhagische Tracheobronchitis mit Bronchopneumonie der paravertebralen Teile der linken Lunge. Geringe Degeneration der Parenchyme. Dilatation des Herzens. Mangel an Leichengerinnsel. Geringe Lockerung der Milz. Lipoidose der Aorta. Verlagerung der rechten Nebenniere unter die Leberkapsel. Nebenniere am Milzhilus.

Aorta. Makroskopisch ist diese Aorta am schwersten verändert (Abb. 1d). Von den Aortenklappen bis zur Teilungsstelle der Aa. iliacae zeigt die Intima ausgedehnte, stippchen- und streifenförmige, oft in dichten parallelen Reihen angeordnete und in ihrem Verlauf den Spaltlinien folgende Verdickungs- und Verfettungsherde. In der aufsteigenden Aorta ist die Lipoidose mehr stippchenförmig, in Brust- und Bauchteil häufiger in Streifen angeordnet. Dabei ist die streifenförmige Intimaverdickung offensichtlich unabhängig von den Fettablagerungen, da die Streifen an vielen Stellen als eine Art Verstärkung des Intimareliefs auch zwischen den Fettstippchen zu beobachten sind.

Mikroskopisch. a) Aufsteigende Aorta: Das Endothel liegt fast unmittelbar auf der innersten elastischen Lamelle. Unter dem Endothel an vielen Stellen Ansammlungen großer blasiger Zellen, oft in 2—3 Reihen übereinander, die sich

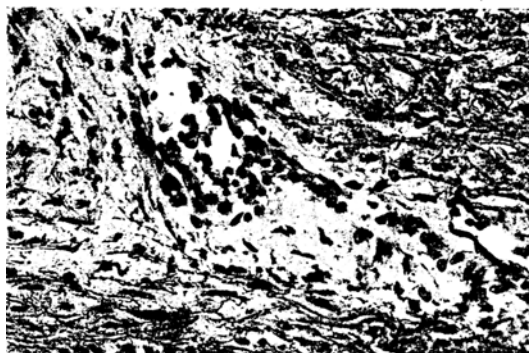
von den Endothelzellen nicht unterscheiden lassen. Stellenweise im Protoplasma dieser Zellen reichlich doppelbrechende Lipoiden, daneben aber auch ganz fettfreie Bezirke (Abb. 5a). Außerdem an anderen Stellen eigenartige kleine Verquellungen



a



b



c

Abb. 5a—c. 1060/41. a Subendotheliale Zellwucherung (überzeichnet), b warzenartige Fibrinauflagerung (überzeichnet), c Gefäßwandarterie mit Vermehrung der Adventitial- und Wanderzellen. 250fach. H.-E.

des Endothels, das sich dabei in eine homogene, körnige oder wolkige, nach *van Gieson* gelb färbende Substanz umgewandelt hat (Abb. 5b). Vereinzelt scheint diese Substanz auch unter dem Endothel zu liegen und dieses lediglich in das Lumen vorzuwölben. Das perivaskuläre Gewebe der Vasa vasis ist stark aufgelockert,

von zahlreichen dunkelkernigen Rundzellen durchsetzt. In der Gefäßadventitia große blasige, basophile Zellen (Abb. 5c).

b) *Brustaorta*: Streifenförmige Lipoidose mit teilweise etwas größeren Stippchen. Starke Verbreiterung und Auflockerung des subendothelialen Gewebes. Die Grenze zur Media ist teilweise scharf, teilweise durch Neubildung zarter elastischer Lamellen und einzelner Muskelfasern weniger gut erkennbar. Die subendotheliale Intima enthält außerdem kollagene Fäserchen und körnige, *van Gieson*-gelbe oder rötliche Massen. Dazwischen liegen in wechselnder Menge verfettete Zellen, welche teilweise zu größeren Fetttropfen zusammenfließen. Ein eigentümliches Verhalten zeigen die elastischen Lamellen im inneren Mediadrittel. Sie verlaufen in einer der Intima unmittelbar benachbarten Zone an einzelnen Stellen besenreisartig gestreckt, sind verdünnt und dichter gelagert als in der Umgebung. Gleichzeitig ist dieser Bezirk auffallend kernarm und von dichten, hämatoxylinblauen, körnigen, mit Sudan schwach roten Niederschlägen durchsetzt. Die Vasa vasa lassen wieder die ödematöse Auflockerung und rundzellige Durchsetzung ihres umgebenden Bindegewebes erkennen.

c) *Arteria intercostalis*: Obere Brustaorta. Veränderungen analog denen an der Aorta. Auflockerung und Verbreiterung des subendothelialen Gewebes, häufig noch ohne Neubildung elastischer Fasern. Wechselnde celluläre Verfettung und ausge dehnte, meist an der Grenze zur Media gelegene hämatoxylinblaue Niederschläge.

Faßt man die Teilbefunde der vorstehenden 4 Fälle zusammen, so ergibt sich folgende Gliederung: 1. Veränderungen der Fasern und Zellen. 2. Niederschlagsbildungen in der Gefäßwand. 3. Abweichungen im färberischen Verhalten der Grundsubstanz.

Veränderungen der Fasern und Zellen. Eine Beurteilung der faserigen Systeme der Aorta unterliegt von vornherein gewissen Schwierigkeiten, da die einzelnen Abschnitte des Aortenrohres in ihrem Aufbau erheblich voneinander abweichen. So erwies sich besonders die Unterscheidung von Intima und Media für die Lokalisation krankhafter Gefäßschäden häufig als unzureichend, da diese beiden Gefäßwandsschichten nicht an allen Stellen der Aorta mit ausreichender Schärfe getrennt werden können. Schon das Fehlen einer elastischen Grenzschicht zwischen beiden Zonen (*Benninghoff*) im Bereich der Brustaorta macht eine scharfe Abgrenzung bei Anwendung der üblichen Färbemethoden oft unmöglich.

Daneben zeigt auch die Intima selbst eine wechselnde Ausprägung. Während in der aufsteigenden Aorta ein eigentliches Intimagewebe gar nicht vorhanden ist, und das Endothel beim Fehlen krankhafter Prozesse fast unmittelbar der innersten elastischen Lamelle aufliegt, beginnt diese Schicht im absteigenden Aortenschenkel langsam breiter zu werden und sich allmählich deutlicher vom elastisch-muskulösen Gefäßring abzugrenzen. Die stärkste Entwicklung weist die Intima erst in der Bauchaorta auf, wo sie fast immer durch eine, seltener zwei kräftige elastische Membranen von der Media abgesetzt ist. Da auch krankhafte Prozesse die Grenze zwischen Intima und Media häufig in der einen oder anderen Richtung überschreiten, wurde bei der Besprechung der Befunde die Bezeichnung Intima häufig durch den Ausdruck „subendotheliales Gewebe“ ersetzt und von einer Intima nur dann gesprochen, wenn eine klare Scheidung einzelner Schichten vorhanden war.

Wie weit trotz dieser Einschränkung auf Grund der vorliegenden morphologischen Untersuchungen auf eine bestimmte funktionelle Bedeutung dieses alten Einteilungsschemas geschlossen werden darf, wird im Verlauf dieser Arbeit deutlicher werden.

1. Ödemartige Auflockerung. a) Des subendothelialen Gewebes. Die Verbreiterung und ödemartige Auflockerung des subendothelialen Gewebes ist außerordentlich häufig zu beobachten und findet sich oft in

Gesellschaft stärkerer Lipoidniederschläge. Die Intima ist dabei schon makroskopisch fein geriffelt oder höckerig, außerordentlich zerreißlich und bleibt bei Anfertigung von Gefrierschnitten häufig nur in einzelnen Fetzen erhalten. Histologisch besteht dabei das subendotheliale Gewebe aus lockeren, zarten, stark auseinandergedrängten, kollagenen Fäserchen, zwischen denen eine schollig-amorphe, nach *van Gieson* teils gelbbraune, teils schwach rötliche Substanz sichtbar ist, die an geronnenes Plasma erinnert (s. Abb. 6). Die Auflockerung der Intima kann herdförmig

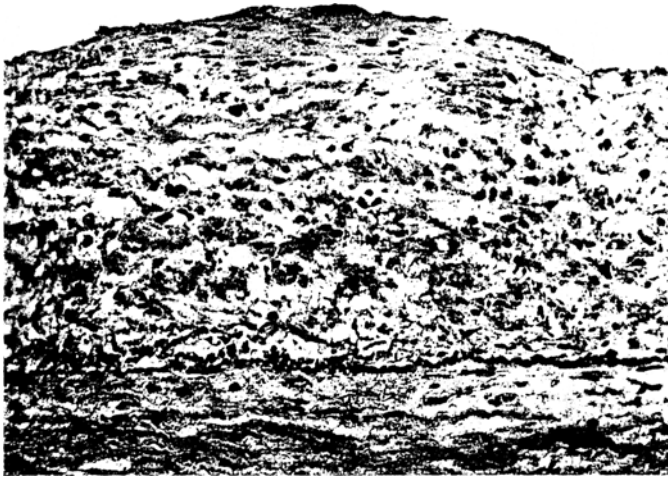


Abb. 6. Ödemartige Auflockerung des subendothelialen Gewebes mit geringer cellulärer Verfettung (im Bild die schwarzen Punkte). Sudan. 145fach.

oder streifig angeordnet sein, wobei die Streifen den Spaltlinien folgen, kann sich jedoch in vielen Fällen auch flächenförmig über größere Teile der Aorteninnenhaut ausbreiten. Eine Abhängigkeit des Grades dieser Gewebsauflockerung von den erwähnten Fettablagerungen besteht nicht, da Intimaquellungen der vorliegenden Art auch ohne jede Lipoidspeicherung beobachtet werden können. Die Wiedergabe dieses Bildes zeigt Abb. 6, welche den eigentümlichen, scholligen Zustand des Gewebes gut zur Darstellung bringt.

Es sei an dieser Stelle erneut an die Beobachtungen von *Stumpf* erinnert, welcher bei Untersuchung der in der Aorteninnenhaut gelegenen „Fettflecke“ häufig als erste Veränderung eine Auflockerung und „Durchtränkung des Gewebes mit lymphatischer Flüssigkeit“ fand. Erst bei weiterem Fortschreiten des Prozesses, beschreibt *Stumpf*, komme es zu einer Ansammlung von Fett, welche bald so mächtig werde, daß sie alle vorausgehenden Veränderungen überdecke.

Die eigenen Befunde können dies bestätigen. Neben der Ablagerung von Lipoiden, häufig auch unabhängig von ihr, finden sich in der Aorta herdförmige, auf einer vermehrten Flüssigkeitsdurchtränkung beruhende

Auflockerungen, deren Verhältnis zu den anscheinend gleichzeitig auftretenden Lipoid-einlagerungen noch nicht hinreichend geklärt erscheint.

Diese ödematöse Durchtränkung befällt fast niemals allein das subendotheliale Gewebe, sondern greift unter Überschreitung der *Elastica interna* auch auf die benachbarten Teile der *Media* über. Die elastischen Membranen werden dabei stark auseinandergedrängt und zeigen stellenweise Auflösung in einzelne Längsfasern. In anderen Fällen wieder verlaufen sie besenreisartig gestreckt und sind in einer der *Elastica interna* nach außen anliegenden Schicht dichter gelagert als in der übrigen *Media*.

Im Anfangsteil der Aorta, wo eine eigentliche Intima fehlt (s. oben) und das Endothel fast unmittelbar der innersten elastischen Lamelle aufliegt, findet sich dementsprechend die Auflockerung der faserigen Strukturen fast nur in der inneren *Media*hälfte, kann dann aber, wie in den Fällen 1—3 an umschriebener Stelle so hochgradig sein, daß große mit dem bloßen Auge sichtbare Vorwölbungen entstehen. Mikroskopisch verlaufen hier die elastischen Membranen wellig, sind vielfach durchflochten, weit auseinandergedrängt und dünner als an den benachbarten Stellen des Gefäßrohres (Abb. 2). Die Muskelzellen haben sich an derartigen Stellen oft aus dem Verband gelöst und sind nur isoliert in der lockeren und von Flüssigkeit durchtränkten Gefäßwand nachzuweisen.

b) Der Aortenmedia. Neben dieser beetartig umschriebenen Auflockerung der *Media* weist diese (Brust- und Bauch-aorta des Falles 1) eine weniger scharf begrenzte, aber sehr ausgedehnte Lückenbildung zwischen den elastischen Membranen auf. Die spindeligen Lücken durchziehen das innere Drittel der Gefäßwand, meist in unmittelbarer Nachbarschaft des subendothelialen Gewebes und sind an vielen Stellen von stark verdünnten und stellenweise eingerissenen elastischen Fäserchen in querrer Richtung durchzogen, so daß der Anschein erweckt wird, als seien die konzentrischen Lamellen durch eine zwischen ihnen liegende Substanz weit auseinandergerissen.

Diese Auflockerung und Auseinanderdrängung der elastischen Fasern der Aortenmedia, welche in den vorliegenden Fällen einmal zu beetartiger Vorwölbung dieser Schichten in das Gefäßlumen, zum anderen zu ausgedehnter Lückenbildung zwischen den elastischen Elementen geführt hatte, wurde bereits von anderen Beobachtern erwähnt. So spricht *Wiesel* von einer „serösen Durchtränkung der Gefäßmedia“ bei verschiedenen Infektionskrankheiten, in deren Folge es (*Wiesel* und *Löwy*) zu Auseinanderdrängung und „Verwerfung“ der faserigen Systeme komme. Auch *Stoerk* und *Epstein* fanden bei Grippe gleichartige Auflockerungen der Gefäßwände. Veränderungen dieser Art werden dabei als toxisch aufgefaßt und sollen bei nachhaltiger Giftwirkung schließlich in Nekrose übergehen.

Die größte Beachtung erfuhren jedoch diese Veränderungen durch die Befunde *Gsell*s und *Erdheims*, welche in Fällen spontaner Aortenruptur in der Umgebung der Rißstelle, neben einer Auflösung der elastischen Fasern, auch eine Auseinanderdrängung und Auflockerung dieser Elemente nachweisen konnten. Auch *Eck* hat in jüngster Zeit ähnliche Beobachtungen mitgeteilt. Die Deutung dieses unter

dem Namen „Medionekrosis idiopathica cystica“ bekannten Krankheitsbildes erfolgte ebenfalls unter dem Hinweis auf toxische Faktoren, welche entweder die Media direkt (*Gsell*) oder auf dem Umweg über eine starke Adrenalin ausschüttung (*Erdheim*) schädigen sollen.

c) Der Adventitia. Die Vasa vasis der äußeren Gefäßhälfte zeigen ebenfalls eine ödematöse Auflockerung der sie umgebenden Fasersysteme. Während für gewöhnlich die Lichtung der Gefäßwandarterien innerhalb der Media nur als schmaler Spalt zwischen den elastischen Lamellen sichtbar ist und ein reichlicheres adventitielles Gewebe erst außerhalb des eigentlichen elastisch-muskulösen Gefäßringes vorkommt, sind hier bei Elastinfärbung in ihrer Umgebung große Aufhellungsbezirke sichtbar. Die elastischen Lamellen sind teils aus der unmittelbaren Umgebung der kleinen Gefäße verdrängt, in der weiteren Umgebung aufgelockert, teils in einzelne Bruchstücke zerfallen, zwischen denen sich zuweilen ein feinstes Netz neugebildeter elastischer Fäserchen ausbreitet. Die so entstandenen Lücken sind damit einmal durch außerordentlich zarte Fäserchen ausgefüllt, zum anderen läßt sich aber auch hier häufig eine schlecht färbbare homogene oder feinkörnige, an geronnenes Eiweiß erinnernde Substanz nachweisen (Abb. 5c).

2. *Sklerosen*. Neben der Auflockerung und Flüssigkeitsdurchtränkung der Gefäßwand wurden, besonders im Bereich des subendothelialen Gewebes sklerotische Bezirke beobachtet.

Bereits an der in Abb. 6 wiedergegebenen Stelle bemerkt man, im Bilde deutlich erkennbar, unmittelbar unter dem Endothel Faserbildung. Bei Elastinfärbung sind hier neben reichlich kollagenen Fasern auch feine elastische Faserzüge nachweisbar, ein Befund, der im Bereich der aufgelockerten und bindegewebig verdickten Intima häufig erhoben werden kann.

Eine Erklärung derartiger Sklerosen kann sich nicht auf die Annahme einfacher physiologischer Alterungs- und Wachstumsvorgänge beschränken, da das Ausmaß dieser Veränderungen auch nicht mit annähernder Regelmäßigkeit der Anzahl der Lebensjahre parallel geht. Auch die umschriebene Lokalisation spricht gegen einen solchen Zusammenhang. Dagegen gilt gerade die Ausbildung elastischer Fasern unmittelbar unter dem Endothel, in räumlicher Entfernung von der *Elastica interna*, im Gegensatz zur elastisch-hyperplastischen Intimaverbreiterung bei Arteriosklerose, als Merkmal regenerativer Faserbildung.

Auch die eigenen Befunde müssen so gedeutet werden. Bei Durchsicht einer größeren Anzahl von Schnitten drängt sich dem unbefangenen Beobachter immer wieder die Annahme auf, daß zwischen ödematöser Auflockerung und umschriebener Sklerose enge Beziehungen bestehen, derart, daß das ursprüngliche Ödem unter Neubildung von Fasern allmählich in eine kollagen-elastische Narbe übergeführt wird. Daneben kommen jedoch auch rein kollagene Intimabuckel vor (Abb. 4/2b),

welche nur in einzelnen Fällen von wenigen plumpen, dicken, elastischen Fasern durchzogen werden. Lipoideinlagerungen fehlen entweder vollkommen oder sind nur in geringen Spuren vorhanden.

Endlich sei erwähnt, daß auch im Bereich beetförmiger Mediaverquellungen (Fall 1—3, aufsteigende Aorta) eine deutliche Vermehrung kollagener Fasern erfolgen kann, so daß die ursprünglich aufgelockerten Faserlagen erneut eine starke Verfestigung und Verhärtung erfahren.

3. Zellige Reaktionen. Zellproliferationen wurden selten beobachtet und fanden sich nur innerhalb der Intima des Falles 4. Das subendotheliale Gewebe zeigt hier, vor allem in der aufsteigenden Aorta, auffallenden Zellreichtum. An vielen Stellen sieht man große Zellen mit bläschenförmigem Kern und mehr oder weniger basophilem Protoplasma dicht unter dem Endothel zu kleinen Herden zusammengelagert. Fettablagerungen lassen sich in diesen Zellen nicht regelmäßig nachweisen und fehlen an einigen Stellen vollkommen.

Die ausgedehnte mikroskopische Durchmusterung der Aortenwand dicht oberhalb der Klappen deckte in der Nähe dieser Zellhaufen kleine, warzenartige, fibrinoide Auflagerungen auf, unter denen der Endothelüberzug fehlt (Abb. 5b). Die Umgebung solcher Stellen ist ebenfalls häufig von großkernigen Wanderzellen durchsetzt.

Auch die äußeren Gefäßwandschichten sind nicht frei von krankhaften Veränderungen, welche vorzugsweise die Vasa vasis betreffen. Das Endothel dieser kleinen Gefäße ist gequollen, die Adventitialzellen sind vermehrt und von kleinen dunkelkernigen Wanderzellen und polymorphkernigen Leukocyten durchsetzt (Abb. 5c). Das perivaskuläre Gewebe ist hierbei aufgelockert und ödemartig auseinandergedrängt. Gleiche Veränderungen lassen sich, das sei hier nachgetragen, auch in den übrigen 3 Fällen nachweisen, doch erreichten sie dort nicht diese Ausdehnung.

Zunächst sind hier Befunde anderer Untersucher zu erwähnen, die sich zwar nicht auf die Aorta selbst beziehen, jedoch infolge ihrer großen morphologischen Übereinstimmung mit den eigenen Beobachtungen und die Art ihrer Lokalisation als ähnlich, wenn nicht wesensgleich mit den oben beschriebenen Bildern betrachtet werden müssen.

So fand *Siegmund* bei chronischer Streptokokkensepsis neben einer Endokarditis häufig ulceröse Aortenveränderungen, die histologisch mit den Krankheitsvorgängen am Endokard weitgehend übereinstimmten. Der Prozeß begann stets am Endothel und schritt nach der Tiefe fort. Da sich wesensähnliche Erscheinungen auch in anderen Gefäßgebieten nachweisen ließen und im Experiment am Tier reproduziert werden konnten, betrachtet sie der Verfasser als Ausdruck einer bestimmten hyperergischen Immunitätslage, durch die unter Umständen der gesamte Endothelapparat des Gefäßsystems zu gesteigerter Leistung angeregt werden kann. Eine Stütze fand diese Anschauung durch die Ergebnisse weiterer Tierversuche. Nach wiederholter Keimapplikation konnte deutliche Bakterienphagocytose der Endothelzellen mit deren anschließendem Zerfall und Fibrinabscheidung an der so entblößten Gefäßwand beobachtet werden. Auch subendotheliale Zellwucherungen als Ausdruck gesteigerter örtlicher Resorptionsleistung wurde nachgewiesen (*Siegmund*). *A. Dietrich* mißt dabei der Abstimmung des

Gefäßendothels große Bedeutung für die Wechselwirkung zwischen Blut und Gefäßwand bei. Die ausgedehntesten Veränderungen dieser Art beim Menschen fand *Siegmund* bei septischem Scharlach im Bereich des Herzens. In fast allen Fällen gelang ihm der Nachweis polsterförmiger Zellinfiltrate im Bereich des parietalen Endokards, wie sie auch von *Fahr* beschrieben wurden.

Die Gesamtheit dieser Befunde bildet die Grundlage für die Vorstellung, daß bei Allgemeininfektionen die Entwicklung bestimmter Krankheitsformen weitgehend von der jeweiligen Immunitäts- bzw. Reaktionslage des Organismus abhängig ist (*A. Dietrich, Siegmund*). Das morphologische Substrat dieses Vorganges, der sich naturgemäß zuerst am Gefäßsystem abspielt, sehen die Verfasser in dem Verhalten der subendothelialen Gewebsschicht des Herzens und der Gefäße. Es handelt sich dabei um ein schleimiges, stark basophiles Gewebe, wie es während der Embryonalzeit im gesamten Körper weit verbreitet ist und später an bestimmten Körperstellen, z. B. in den subendothelialen Gefäßwandschichten der Aorta wieder gefunden wird (*Siegmund*). Die erhöhte resorptive Tätigkeit dieses Gewebes, welches in inniger Wechselwirkung mit dem benachbarten Blutstrom steht, bildet am Herzen die Grundlage für die Entstehung der Endokarditis (*Siegmund*) und stellt im Bereich des Gefäßsystems einen wesentlichen Faktor für die Entwicklung thrombotischer Gefäßverschlüsse dar. Außer bei Scharlach fanden sich diese Veränderungen auch bei Streptokokkensepsis, Meningitis epidemica und anderen Infektionskrankheiten. Besondere Beachtung verdienen ganz ähnliche Befunde bei Nephritis und Urämie, aus denen hervorgeht, daß eine einfache Bakterienwirkung als Entstehungsursache sicher nicht in Frage kommt.

Das Vorkommen derartiger Veränderungen an der Aorteninnenhaut, auf das bereits *Siegmund* hinwies, wird durch den eigenen Fall eindrucksvoll belegt. Es handelt sich um einen perakut verlaufenden Allgemeininfekt grippöser Natur, in dessen Verlauf die Ruptur eines kleinen Angioms im rechten Thalamus den Tod herbeiführte. Die Aortenveränderungen waren mit bloßem Auge nicht sichtbar, doch fand sich eine weit über das gewohnte Maß hinausgehende Lipoidose (Abb. 1d). Befallen war nur die aufsteigende Aorta, während die übrigen Abschnitte des Gefäßrohres bei mehrfacher Untersuchung frei befunden wurden. Die Herzklappen und das parietale Endokard ließen bei Betrachtung mit bloßem Auge keine Veränderungen erkennen.

Wenn an dieser Stelle Befunde bei *akuten* Infektionskrankheiten als „hyperergisch“ gedeutet werden, so erscheint das zunächst der Definition des Begriffes zu widersprechen. Besagt doch diese, daß die gesteigerte Tätigkeit eines Gewebes vorliegt, welche erst durch mehrzeitige Sensibilisierung des Organismus zustande kommt.

Eine Einschränkung erfährt diese Begriffsbildung jedoch durch die Erfahrung, daß eine scharfe Grenze zwischen „normergischer“ und „hyperergischer“ Reaktion überhaupt nicht zu ziehen ist (s. *Kalbfleisch*) und auch eine kurzfristige Umstellung im Sinne des *Schwartzmann-Sanarellischen* Phänomens den Organismus zu den gleichen geweblichen Leistungen befähigt. Auch *Rösle* weist darauf hin, daß die gleichen Gefäßschäden, welche eine schwache Giftwirkung am sensibilisierten Tier erzeugt, bei starker Giftwirkung auch am normergischen Gefäßsystem entstehen können und zitiert dabei *Corten*, welcher bei Grippepneumonie in den Lungen Veränderungen fand, die große Ähnlichkeit mit denen bei generalisierter rheumatischer Endangitis besitzen.

Diese Tatsache gebietet größte Zurückhaltung gegenüber allen älteren Angaben über Gefäßveränderungen bei akuten Infekten im Gegensatz zu solchen chronischer

Natur. Besteht der wesentliche Unterschied hinsichtlich einer krankheitsauslösenden Wirkung am Gefäßsystem in der geänderten Immunitätslage, so muß der Einordnung bestimmter Fälle in dem einen oder anderen Sinne immer eine ausführliche Berücksichtigung des klinischen Verlaufes und der Vorgeschichte vorausgehen, da ja auch sog. akute Infektionskrankheiten bei längerer Dauer bereits Zeichen einer abgeänderten Reaktionslage aufweisen können. Das beste Beispiel hierfür ist der Scharlach, in dessen Verlauf *Siegmund* gerade die fraglichen Veränderungen zuerst beobachten konnte. Da ferner bereits konstitutionell die Art der Reaktion von Individuum zu Individuum schwankt, sollte die unterschiedliche Bewertung akuter und chronischer Infekte überhaupt fallen gelassen und nur noch von der jeweiligen Eigenart des Einzelfalles abhängig gemacht werden.

Dies gilt auch für die Pathogenese der schon mehrfach erwähnten Lipoidflecke in der Aortenintima, deren Beziehungen zu vorausgehenden Infektionskrankheiten immer wieder betont wird. Dabei werden sowohl akute als auch chronische Infekte angeschuldigt, ohne daß damit das Wesen dieser Erscheinung hinreichend geklärt wäre. Ein Fortschritt der Erkenntnis wird sich auch hier nur dann erreichen lassen, wenn man die Betrachtung starrer Zustandsbilder verläßt und das Wesen dieser Verfettung aus ihrer Histogenese zu erfassen sucht.

Niederschlagsbildungen in der Gefäßwand. Lipoidablagerungen wechselnder Ausdehnung waren in allen Fällen vorhanden, während nennenswerte Kalkniederschläge nicht beobachtet wurden. Die abgelagerten Lipoiden ließen sich nach Form und Lage in 2 Gruppen trennen.

a) Celluläre Verfettung. Diese Veränderung läßt sich schon makroskopisch mit großer Sicherheit erkennen. Es handelt sich um mohnsamengroße bis stecknadelkopfgroße leuchtend gelbe Stippchen, die die Fläche der Intima deutlich überragen. Sie finden sich gegenüber dem Schließungsrand der Aortenklappen und vor allem in der Brustaorta zwischen den Abgangsstellen der Interkostalararterien in streifiger, den Spaltlinien folgender Anordnung (Abb. 1a—d), können jedoch auch vollkommen ungeordnet, zu großen landkartenförmigen Flecken vereinigt die gesamte Aortenwand überziehen.

Die histologische Untersuchung zeigt im Bereich dieser Flecke immer eine starke Verfettung von Zellen, die sich teils aus Fibrocyten, teils aus Makrophagen zusammensetzen.

Hinsichtlich der Beziehung dieser Zellen zum umliegenden Gewebe ließen sich zwei verschiedene Arten der Lagerung unterscheiden.

1. Verfettung von Zellen bei gleichzeitiger Auflockerung des subendothelialen Gewebes.

Die Form dieser ödemartigen Auflockerung wurde bereits ausführlich beschrieben. Sie kommt, dies wurde ebenfalls betont, auch ohne stärkere Verfettung vor. Die lipoidspeichernden Zellen sind hier meist groß, rund und haben sich aus dem übrigen Gewebsverband herausgelöst, so daß sie als Makrophagen (*Anitschkow, Ribbert, W. Fischer*) angesprochen werden müssen. Sind die Lipoidflecke größer, so findet sich auch mikroskopisch eine Vermehrung dieser Zellen, wobei deren fettiger Inhalt unter Zerstörung des Zelleibes häufig zu größeren Tropfen zusammenfließt. Diese Fettansammlungen liegen dann unmittelbar unter dem

Endothel, so daß ein Durchbruch des Fettes in das Gefäßlumen leicht eintreten kann, ein Vorgang, den bereits *Virchow* beobachtet und im Gegensatz zur „degenerativen Verfettung“ bei Atherose als „fettige Usur“ bezeichnet hat. Außerdem erkennt man innerhalb der aufgelockerten Bezirke eine stärkere Verfettung von Fibrocyten, welche besonders in den angrenzenden Abschnitten der Media vorherrscht.

2. Verfettung von Zellen bei gleichzeitiger Sklerose des subendothelialen Gewebes.

Auch hier ist das Zusammentreffen von Zellverfettung und Sklerose insofern kein regelmäßiges als letztere häufig auch ohne gleichzeitige Fettablagerung anzutreffen ist. Insgesamt ist die Menge der im Bereich sklerotischer Intimaverdickungen gestapelten Lipoiden geringer als bei gleichzeitiger Auflockerung dieser Wandschichten. Ort der Ablagerung sind hier vorwiegend die Fibrocyten, während bewegliche Wanderzellen zurücktreten. Ein Zusammenfließen zu größeren, extracellulär gelegenen Fetttropfen und deren Durchbruch in das Gefäßlumen wurde nicht beobachtet. Eine Abhängigkeit des Ausmaßes der Sklerose von der Menge des ausgefallenen Fettes besteht offenbar nicht.

Es handelt sich damit um die gleichen „Fettflecke“, welche schon von jeher Gegenstand lebhaftester Erörterungen waren und die zunächst mit akuten Infektionskrankheiten in Verbindung gebracht wurden (s. oben). Auch in den vorliegenden 4 Fällen lag eine solche vor. Welche Schwierigkeiten hier jedoch dem Nachweis eines tatsächlichen Zusammenhanges entgegenstehen, ergibt sich aus der Tatsache, daß auch bei zahlreichen anderen Todesursachen als Gelegenheitsbefund häufig eine Lipoidose vorkommt. So konnte der Verfasser in letzter Zeit eine Anzahl von Aorten jugendlicher Menschen untersuchen, die aus vollster Gesundheit heraus plötzlich verstorben waren, wobei die Zeit bis zum Eintritt des Todes vielfach nur wenige Sekunden betrug. Fast immer war auch hier in wechselnder Ausdehnung die Aortenintima Schauplatz einer ausgedehnten Lipoidose.

Es sei jedoch auf einige feinere Unterschiede hingewiesen, die eine gewisse Gliederung solcher Fälle doch gestatten, wenn auch zugegeben werden muß, daß dies nicht in allen Fällen gelingt. Während nämlich die Lipoidflecke bei an Infekten Verstorbenen durch ihre Lage unmittelbar unter dem Endothel und das sie begleitende Ödem der Intima knopfartig in das Gefäßlumen vorspringen oder wenigstens durch ihre leuchtend gelbe Farbe auffallen, heben sich die als Gelegenheitsbefunde beobachteten weniger scharf von ihrer Umgebung ab. Den Grund hierfür muß man einmal in einer geringeren Lipoidmenge, zum anderen aber in der an solchen Stellen häufig vorhandenen Faserzunahme des oberflächlichen, subendothelialen Gewebes sehen.

Befunde dieser Art wurden bisher als Beginn einer Atherosklerose gewertet (*Lubarsch*) und als Beweis dafür genommen, daß die abgelagerten Lipoiden unmittelbar eine Neubildung von Fasern hervorrufen. Demgegenüber muß auf Grund der eigenen Befunde betont werden, daß sowohl die ödematöse Auflockerung des subendothelialen Gewebes als auch dessen sklerotische Verdickung ohne gleichzeitige Verfettung erfolgen kann, so daß es zumindestens zweifelhaft ist, ob Fettablagerung und Faserbildung Glieder eines einheitlichen genetischen Geschehens sind.

Es muß vielmehr erwogen werden, wie weit nicht derartige Zellverfettungen, statt Ausgangspunkt und Ursache für die Neubildung von Fasern abzugeben, lediglich Begleiterscheinungen geweblicher Umbildungen an der Gefäßinnenhaut darstellen, deren jeweilige Intensität einerseits durch das Ausmaß der örtlichen Störung im Gleichgewicht von Blut und Gefäßwand, andererseits durch Schwankungen der allgemeinen Stoffwechsellage bestimmt wird.

b) Staubförmige Verfettung. Staubförmige Verfettungsherde finden sich vor allem in der Brustaorta des Falles 4. Im Gegensatz zu den cellulär gespeicherten Fettsubstanzen liegen diese Herde vorzugsweise unterhalb bzw. außerhalb des lockeren subendothelialen Gewebes, zwischen den inneren elastischen Lamellen der Media. Die gleiche Stelle, welche bei Sudanfärbung eine dichte wolkige Fettbestäubung aufweist, zeigt mit Hämatoxylin intensiv blau gefärbte Niederschläge, einen Befund, den bereits *von Simnitzky* erwähnt, ohne ihn jedoch deuten zu können. Dabei ist die Ausdehnung der mit beiden Farbstoffen darstellbaren Granula meist nicht vollkommen die gleiche, indem die blau gefärbten Staubmassen den sudanroten Lipoidstaub an Ausdehnung und Intensität der Färbung bei weitem übertreffen. Doch ist in seltenen Fällen auch das Gegenteil der Fall.

Fasern und Zellen zeigen im Bereich der Staubherde eigentümliche und immer wiederkehrende Veränderungen. Die elastischen Fasern sind verdünnt, besenreisartig gestreckt und dichter gelagert als in ihrer Umgebung. Der Zellgehalt ist an solchen Stellen deutlich herabgesetzt. Auf eine ausführliche Schilderung und bildliche Darstellung sei, um Wiederholungen zu vermeiden, an dieser Stelle verzichtet, da eine Besprechung anderenorts erfolgen soll.

Abweichungen im färberischen Verhalten der „Grundsubstanz“. Wenn es im folgenden unternommen wird, Veränderungen der „Grundsubstanz“ mit Hilfe der *Feyrter*schen Einschlußfärberei und auf Grund des Verhaltens bestimmter Teile der Gefäßwand metachromatischen Farblösungen gegenüber nachzuweisen, so erfordert dies zunächst eine Begründung. Es ist im Rahmen dieser Arbeit nicht möglich, auf die Berechtigung einzugehen, mit der eine besondere, von den Zellen und Fasern mehr oder weniger unabhängige Grundsubstanz überhaupt angenommen werden darf. Fest steht jedoch, daß gerade im Bereich der Gefäßwand, insbesondere der Aorta, einer Vermehrung der zwischenzelligen Substanzen für die Entstehung krankhafter Vorgänge eine besondere Bedeutung zugeschrieben wird. Stellt doch die „Saftstauung“ (*Hueck*) im weitesten Sinne des Wortes einen der ursächlichen Faktoren für die Entstehung der Arteriosklerose dar.

Selbstverständlich ist es nicht zulässig, auf Grund des metachromatischen Verhaltens der Gefäßwand allein weitgehende Schlüsse auf die Gesamtheit chemisch-kolloidaler Umwandlungen zu ziehen, welche sich unter normalen oder krankhaften Umständen in der zwischenzelligen oder -faserigen Substanz abspielen. Bei der Schwierigkeit jedoch, mit welcher diese Vorgänge morphologisch überhaupt erfaßt werden können, muß auch diejenige Methode herangezogen werden, welche von vornherein nur einen gewissen Teilvorgang verständlich zu machen verspricht.

Bei der Färbung mit Thionin lassen sich in der Gefäßwand Stoffe darstellen, welche große färberische Ähnlichkeit mit Schleim besitzen. Bezüglich der neueren Erkenntnisse über die Spezifität dieser Reaktion verweist der Verfasser auf spätere Ausführungen, doch sei schon hier erwähnt, daß man mit Bezeichnungen wie „schleimiger Degeneration“ den fraglichen Vorgängen auf Grund neuerer Forschungen (*Sylvén*) nicht mehr gerecht zu werden vermag.

Durch Anwendung der *Feyrter*schen „Einschlußfärberei“, welche sich anderen metachromatischen Farbreaktionen stark überlegen zeigte, gelang es dem Verfasser, eindrucksvolle und, wie er glaubt, neuartige Befunde über Lage und Bedeutung der chromotropen Substanz gerade innerhalb der Gefäßwand zu erheben.

Schon beim Fehlen krankhafter Veränderungen zeigt die Wand der Aorta ein bestimmtes, immer wiederkehrendes Verhalten. Während sich das innere Mediadrittel nach außen abnehmend rotviolett anfärbt, bleibt das lockere, subendotheliale Gewebe zwischen Endothel und innerster elastischer Lamelle bis auf die Kerne fast immer ungefärbt. Nur bei längerem Liegen der Schnitte wird auch hier ein leichter roter Farbton sichtbar. Die Abgrenzung beider Gefäßwandschichten ist mit Hilfe dieser Farbreaktion auch dann sehr gut möglich, wenn bei einfacher Kern- oder Faserfärbung beide Zonen fließend ineinander überzugehen scheinen.

Dieses Verhalten der Gefäßwand ändert sich nun im Bereich krankhafter Umbildungen in auffälliger Weise.

Zunächst findet sich eine intensive Zunahme der chromotropen Substanz im Inneren der oben beschriebenen Medialücken (s. S. 172). Als Inhalt dieser zwischen den elastischen Lamellen gelegenen Hohlräume konnte nämlich eine mit Hämatoxylin blaßblau gefärbte, homogene oder körnige Substanz nachgewiesen werden, welche im *Feyrter*-Schnitt einen dunkelrot-violetten Farbton annimmt und sich damit deutlich gegen das umliegende Gewebe absetzt.

Diese „mucoide Entartung“ stellt neben der einfachen Nekrose diejenige Veränderung dar, welche *Erdheim* für die Zerstörung der Gefäßwand im Bereich spontaner Aortenrupturen verantwortlich machte. Sie soll dadurch zustande kommen, daß durch Einwirkung toxischer Substanzen die schon normalerweise im inneren Mediadrittel vorhandenen mucoiden Stoffe eine Zunahme erfahren, die elastischen Fasern dabei auseinanderdrängen, später vernichten und so durch Zusammenfließen derartiger Erweichungsherde große cystische Hohlräume entstehen lassen, wobei durch eine Art „Verschleimung“ alle Bestandteile der Media schließlich aufgelöst werden.

Wieweit diese Befunde *Erdheim*s eine solche Deutung zulassen, muß dahingestellt bleiben, da die eigenen, zahlenmäßig zu geringen Beobachtungen eine Nachprüfung nicht erlauben.

Dagegen sei im folgenden auf eine Eigenschaft der in der Gefäßwand mit Thionin färbbaren Substanzen hingewiesen, die es wahrscheinlich

macht, daß jene Gewebschromotropie keineswegs nur der Ausdruck degenerativer Vorgänge zu sein braucht.

Die Chromotropie des inneren Gefäßwanddrittels ist nämlich im Bereich der ödematösen Auflockerung des subendothelialen Gewebes immer deutlich herabgesetzt. Dies zeigt sich vor allem darin, daß auch die an die Intima grenzenden Teile der Media, welche für gewöhnlich in besonders starkem Maße chromotrop sind, im *Feyrter*-Schnitt ungefärbt bleiben. Beim Vorliegen einer Sklerose der Intima läßt sich dagegen ein umgekehrtes Verhalten beobachten. Die scharfe Grenze, welche bei dieser Färbung normalerweise Intima und Media trennt, ist an solchen Stellen vollkommen verwischt, da die metachromatische Reaktion auch auf die sklerotischen Bezirke übergreift. Neben diesem „Überfließen“ chromotroper Substanzen von der Media auf die Intima tritt häufig auch eine Rotfärbung in räumlicher Entfernung von der Media, unmittelbar unter dem Endothel auf, während die tiefer gelegenen Schichten noch ungefärbt bleiben. Auch hier kann als Grundlage dieser Erscheinung immer eine Neubildung oft sehr zarter kollagener und elastischer Fasern nachgewiesen werden.

Da die metachromatische Reaktion der Gefäßwand häufig ausschließlich auf die Anwesenheit elastischer Fasern zurückgeführt wird (*A. Schultz*), sei hinzugefügt, daß die Chromotropie der sklerotischen Intimaabete auch dann vorhanden ist, wenn elastische Elemente vollkommen fehlen.

Die Parallelität zwischen ödemartiger Auflockerung der Faserschichten und Abnahme der Gewebschromotropie einerseits, Ausdifferenzierung kollagener und elastischer Fasern und Zunahme dieser färberischen Eigenschaften andererseits ist mit solcher Regelmäßigkeit vorhanden, daß es geboten schien, die Voraussetzungen für das Zustandekommen dieser Farbumschläge erneut zu überprüfen. Insbesondere war zu erwägen, ob nicht die Zunahme der Metachromasie an das Vorliegen bestimmter Wachstumsvorgänge gebunden ist. Bevor hierauf näher eingegangen werden kann, müssen die Befunde jedoch in den folgenden Abschnitten in mehreren Richtungen ergänzt werden.

Zusammenfassung. Sämtliche Aorten der vorstehenden Gruppe lassen erkennen:

1. Ödemartige Auflockerung des Gewebes aller Wandschichten und umschriebene Sklerosen der Intima.

2. Ausgedehnte Lipoidose in Form der bekannten „Fettflecke“.

Ödemartige Auflockerungsbezirke finden sich im subendothelialen Gewebe, in der Media sowie in der Umgebung der Gefäßwandarterien. Während im Bereich der Media derartige Veränderungen bereits bekannt sind und als Zeichen einer toxischen Schädigung gedeutet werden, sind sie in der Intima wenig beachtet worden. Dies beruht vor allem darauf, daß dem Ödem des subendothelialen Gewebes häufig sehr bald eine Lipoidose folgt, aus der sich dann die typischen Lipoidflecke entwickeln.

Durch die Lipoidablagerungen wird das Ödem frühzeitig überdeckt. Trotzdem lassen sich beide Erscheinungen trennen, zumal die ödemartige Auflockerung des subendothelialen Gewebes auch ohne Lipoidose vorkommt.

Daneben finden sich bereits bei Aorten jugendlicher Menschen feine sklerotische Intimaverdickungen. Sie zeichnen sich dadurch aus, daß an ihrer Oberfläche, unmittelbar subendothelial, jedenfalls aber in räumlicher Entfernung von der *Elastica interna*, neue elastische Membranen ausgebildet sein können. Sklerosen dieser Art lassen sich daher nicht als einfache Wachstums- oder Anpassungsvorgänge deuten, sondern werden als Ausheilungszustände des erwähnten Intimaödems angesehen.

Die in allen Fällen vorhandenen Lipoidflecke bestehen histologisch in einer ausgeprägten Zellverfettung. Gleichzeitig kann sowohl eine ödemartige Auflockerung als auch eine Sklerose der Intima vorhanden sein.

Dabei entspricht Zellverfettung und Gewebsauflockerung makroskopisch dem Bild der „frischen“ Lipoidose, wie sie häufig bei akuten Infektionskrankheiten nachweisbar ist. Die Lipotide liegen dabei unmittelbar unter dem Endothel und können knopfförmig in das Gefäßlumen vorspringen.

Lipoidose und gleichzeitige Sklerose hebt sich dagegen bei Betrachtung mit bloßem Auge weniger gut von der übrigen Intima ab. Dies beruht darauf, daß hier die Lipotide in den tiefen Schichten der verdickten Intima abgelagert werden. Die hierbei beobachtete Neubildung von Fasern wird nicht als Folge eines Wachstumsreizes der abgelagerten Fettsubstanzen auf das Bindegewebe und damit als Beginn einer Atherosklerose gedeutet. Ödem und Sklerose sind vielmehr Teilvorgänge eines Umbaus der Gefäßwand, der von gleichzeitigen Lipoidablagerungen weitgehend unabhängig ist. Letztere ist lediglich als Begleiterscheinung dieses Prozesses zu werten, deren Intensität einerseits von der Stärke der örtlichen Störung, andererseits von Abweichungen im Gesamtstoffwechsel abhängig ist.

Die häufige räumliche Übereinstimmung von Intimaauflockerung und Makrophagenverfettung läßt für beide Erscheinungen ähnliche Entstehungsbedingungen vermuten. Wird das Ödem der Intima, in Analogie zu den bereits bekannten Mediaschäden gleicher Art, als Ergebnis toxischer Einwirkungen betrachtet, so müssen ähnliche Ursachen auch bei der Entstehung der cellulären Verfettung wirksam sein.

In einem Fall ließen sich zellige Reaktionen im subendothelialen Gewebe und Fibrinwärzchen auf dem Endothel nachweisen. Im Vergleich zu ähnlichen Veränderungen des Endokards bei Scharlach und beginnender Endokarditis werden sie als Ausdruck einer gesteigerten Reaktionsfähigkeit im Sinne allergischer Vorgänge gedeutet. Damit ist der Nach-

weis erbracht, daß auch die Aortenintima entzündlicher Reaktionen im übertragenen Sinne der Endokarditis fähig ist.

Bei Anwendung der *Feyrter*schen Einschlüßfärberei zeigte sich ein eigentümliches Verhalten der Gewebschromotropie, die im Bereich der ödemartigen Gefäßwandverquellung immer abgeschwächt war, während sie innerhalb der sklerotischen Beete deutlich zunahm. Es läßt sich hieraus erschließen, daß das Auftreten einer metachromatischen Reaktion der Grundsubstanz weniger im Sinne einer Degeneration, sondern als Zeichen beginnender Faserbildung zu werten ist.

II. *Atheromatose der Aorta und Aortitis rheumatica.*

Der Gang der bisherigen Untersuchung ließ vermuten, daß zwischen toxischer Gefäßwandschädigung und cellulärer Intimaverfettung engere Zusammenhänge bestehen als bisher angenommen wurde. Es erhob sich deshalb die Frage, ob nicht auch stärkere Grade der Fettablagerung ihre Entstehung toxisch-entzündlichen Auswirkungen an der Gefäßwand verdanken, wie sie besonders im Gefolge rheumatischer Infektionen auftreten. Der Mangel gesicherter Kenntnisse gerade dieser Zusammenhänge muß um so quälender erscheinen, als einerseits immer erneut auf die Möglichkeit der Entstehung einer Atherosklerose auf dem Boden rheumatischer Gefäßveränderungen hingewiesen wird, andererseits die Ausprägung typischer Atherome ohne die Anwesenheit stärkerer Lipoidmengen in der Aorta nicht vorkommt.

Pathologisch-anatomische sowie klinische Angaben über Gefäßveränderungen bei fieberhaftem Rheumatismus finden sich bei *v. Simnützky*. *Hannot* beschrieb (zit. nach *Brault*) in der Aortenwandung eines 18jährigen Jünglings, der einen schweren Gelenkrheumatismus durchgemacht hatte und an einer Endokarditis litt, „zahlreiche disseminierte atheromatöse Plaques“. *Seitz* berichtet über einen 14jährigen Knaben, welcher im Anschluß an mehrmaligen Gelenkrheumatismus bei leichter Arbeit Herzklopfen verspürte und dessen Arterien dorb und teilweise sogar gewunden waren.

Eine eingehendere Beschreibung rheumatischer Arterienveränderungen findet sich bei *Klotz* (zit. nach *Chiari*). Der Verfasser unterscheidet 3 Stadien: Im ersten akuten Stadium kommt es in der Aorta ascendens sowie im Arcus, seltener in der Aorta descendens zu Lymphocyten- und Plasmazellinfiltrationen um die erweiterten Vasa vasis in Media und Adventitia. Gleichzeitig können degenerative Vorgänge wie Zerstörung elastischer Lamellen und Untergang von Muskelfasern beobachtet werden. Das zweite Stadium, in Fällen rezidivierender Endokarditis, ist gekennzeichnet durch perivaskuläre Bindegewebsvermehrung in Media und Adventitia sowie durch lymphocytäre Infiltrationen. Im dritten chronischen Stadium endlich entsteht eine starke bindegewebige „Dissoziation“ der Media mit hochgradiger Vermehrung des kollagenen Gewebes. In der Intima finden sich gleichzeitig hyaline Plaques. Auf Grund dieser Untersuchungen kommt *Klotz* zu dem Schluß, daß auf der Basis des Gelenkrheumatismus eine „chronic-productiv mesaortitis“ entstehe, bei welcher sich infolge Zerstörung elastischer und muskulöser Mediabestandteile eine diffuse Dilatation des Aortenlumens entwickeln könne.

Über weitere Fälle rheumatischer Aortenveränderungen berichtet *Chiari*. An Hand von 7 Fällen von schwerem fieberhaften Rheumatismus, bei denen meist

neben einer Myokarditis eine rekrudeszierende Herzklappenentzündung und Perikarditis beobachtet wurde, beschrieb der Verfasser schwere und ausgedehnte Veränderungen in den äußeren Wandschichten der Aorta sowie in der Wand größerer abzweigender Gefäße. Diese bestanden in proliferativen Prozessen von seiten der Adventitia mit diffusen oder umschriebenen, an die Nachbarschaft kleiner Gefäße gebundenen Zellwucherungen, exsudativen Vorgängen, häufig mit reichlich Fibrinabscheidung und schließlich in starker Bindegewebsentwicklung, die einer knorpelartigen hyalinen Umwandlung verfallen kann. An der Aortenintima wurden lediglich in einigen Fällen „Degenerations- und Proliferationsvorgänge“ registriert, welche sich in nichts von denen unterscheiden, die bei Atherosklerose gefunden werden. An Hand zweier Fälle von schwerem Rheumatismus mit rezidivierender Endokarditis bei einem 10½ und 16jährigen Kind gelangten *Perla* und *Deutsch* zu einer Unterscheidung entzündlicher Veränderungen in allen 3 Gefäßwandschichten. Neben einer Erkrankung der Adventitia und Media wird also hier auch eine Mitbeteiligung der Intima erwähnt. Einschränkend betonen jedoch die Verfasser, daß auch die fibrinoide Nekrose der Intima als Ergebnis einer auf dem Weg über die Vasa vasis von außen herangebrachten Giftwirkung zu denken sei.

Während so beim fieberhaften Rheumatismus vorwiegend die äußeren Gefäßwandschichten beteiligt sind, wurde hinsichtlich der Endokarditis frühzeitig auf eine Miterkrankung der Gefäßintima aufmerksam gemacht.

Eine ausführliche Berücksichtigung der älteren Literatur findet sich bei *Stumpff*, dem ich hier zunächst folge. Die Intima erkrankt in der Aorta bei Endokarditis entweder fortgeleitet in der unmittelbaren Nachbarschaft der veränderten Klappen oder an entfernteren Stellen, ohne daß ein räumlicher Zusammenhang mit der Herzklappenentzündung nachweisbar wäre. Das Übergreifen der Klappenendokarditis auf die Aortenintima wird einmal durch Kontaktinfektion (*Marchand*), zum anderen durch direktes Fortschreiten des Prozesses im subendothelialen Gewebe (*Richter*) bewirkt. Als Folge hiervon gelten Aneurysmabildung (*Marchand*) und Absceßentstehung (*Spengler, Leudet*).

Schwieriger ist eine von den Aortenklappen entfernte Erkrankung der Gefäßintima zu erklären. Für Herde in der Aorta ascendens wird die Möglichkeit einer embolischen Keimverschleppung auf dem Wege über die Kranzgefäße erörtert, da von diesen auch kleine Äste für die Versorgung der Hauptschlagader abzweigt würden (*Stumpff, Neumann*). Als Entstehungsbedingung für eine Intimabeteiligung im Brust- und Bauchgebiet wird eine Änderung der Strömungsgeschwindigkeit des Blutes mit vorausgehender Schädigung der schützenden Endotheldecke gefordert. Beide Faktoren seien z. B. beim Offenbleiben des Ductus Botalli gegeben. Fälle einer Entzündung der Aortenwand an dieser Stelle wurden mehrfach (*Buchwald, Hart*, zit. nach *Stumpff*) beschrieben.

Eine einheitliche Deutung erfuhren jedoch alle diese Gefäßveränderungen bei fieberhaftem Rheumatismus und im Gefolge einer Endokarditis erst durch immunbiologische Erkenntnisse. Nach den grundlegenden Untersuchungen von *Rössle, Klinge, A. Dietrich, Siegmund* u. a. gehört sowohl der Rheumatismus als auch die Endokarditis in den Formenkreis allergischer Reaktionen. „Das wahre Wesen des Rheumatismus“ besteht „in einer mesenchymalen Krankheit, die das Bindegewebe und die Gefäße in wechselnder Stärke befällt“ (*Rössle*). Sie ist nicht der Ausdruck einer spezifischen Infektion, sondern das Zeichen einer bestimmten Reaktion des sensibilisierten Organismus auf verschiedene Infekte. Seinen geweblichen Ausdruck findet der Rheumatismus in einem degenerativ-exsudativen Mesenchymschaden, der durch Ödem,

fibrinoide Verquellung der Gewebfasern und Ansammlung rundzelliger Elemente, meist Lymphocyten, gekennzeichnet ist. Im Anschluß hieran treten Wucherungen mesenchymaler Zellen auf, die sich neben diffuser Lagerung häufig zu umschriebenen granulomartigen Wucherungen zusammenlegen. Schließlich klingen die entzündlichen Reaktionen ab und an der betreffenden Stelle entsteht eine bindegewebige Narbe.

Diese Veränderungen wurden in ausgedehntem Maße auch in sämtlichen Wandschichten der Aorta beobachtet. So konnte *Klinge* im Rahmen seines erweiterten Rheumatismusbegriffes nachweisen, daß besonders Adventitia und Media der Schauplatz großartiger rheumatischer Schäden sind. Beginnend mit Ödem, Hyperämie und fibrinoider Verquellung kommt es zur Ausbildung typischer rheumatischer Granulome, die schließlich mit Verschmelzung abheilen können. Hierbei wird die mittlere und äußere Gefäßwandschicht in ihrem organischen Aufbau zerstört. Als Folgen treten, in Analogie zur Mesoarteritis syphilitica, „kompensatorische“ Intimaverdickungen auf, so daß die rheumatische Mesoarteritis ebenfalls als häufige Ursache einer Arteriosklerose gelten muß.

Aber auch die Intima kann, gleichzeitig oder isoliert, eine rheumatische Schädigung erfahren. Ödematöse Aufquellung, fibrinoide Nekrose, bisweilen bis zur völligen Zerstörung des Gewebes und lymphocytäre Durchsetzung werden auch hier gefolgt von granulomartiger Zellwucherung bald diffuser bald umschriebener Natur (*Klinge*).

Hinsichtlich der Frühstadien allergischer Veränderungen, besonders am Endothel und subendothelialen Gewebe des Herzens und der Gefäße, muß an dieser Stelle erneut auf die Untersuchungen von *Siegmund* und *A. Dietrich* verwiesen werden, deren Inhalt bereits im vorausgehenden Abschnitt ausführlich wiedergegeben wurde. Im Mittelpunkt steht die Anschauung, daß die durch eingedrungene Erreger im Organismus hervorgerufene Umstimmung der Reaktionslage ihren morphologischen Ausdruck in einer erhöhten resorptiven Tätigkeit des Endothels und der darunterliegenden Gewebsschicht findet, welche dabei entweder die Vernichtung der fraglichen Bakterien oder Toxine bewirkt oder selbst in charakteristischer Weise miterkrankt. Vorstellungen dieser Art liegt, wenn auch unausgesprochen, die Annahme zugrunde, daß es sich bei dem Endothel und der darunterliegenden Schicht um ein eigenes, funktionell fest umschriebenes Organ handle, welches sich in kontinuierlicher Ausbreitung vom Herzen bis in die Capillaren erstreckt.

Diese Sonderung des gesamten Gefäßrohres in Endothel und Accessoria findet auch entwicklungsgeschichtlich seine Begründung. Neben der Leitung des Blutes hat das Endothelrohr von vornherein die Aufgabe der Ernährung, des Stoffaustausches zwischen Blut und Parenchym (*Bredt*). Hierzu ist ein komplizierter Schrankenmechanismus erforderlich, mit dessen Hilfe es gelingt, die „Sonderung der Nahrungsstoffe mit gestufter Angleichung an die Substanzen des Organismus“ herbeizuführen (*Bredt*). Im capillären Segment steht diese Aufgabe auch innerhalb des erwachsenen Organismus im Vordergrund, während herzwärts infolge neuer

Ansprüche an das Gefäßrohr hinsichtlich Fortbewegung und Leitung des Blutes ein Anbau neuer funktioneller Systeme erfolgt. Aber auch hier im Bereich der großen Gefäße bleibt die ursprüngliche Endothelfunktion erhalten und kann sich im Verlauf krankhafter Störungen in Form lebhaftester Reaktionen offenbaren.

Der Begriff der Endothelschrankenfunktion und ihrer Störung hat besonders durch *Schürmann* eine außerordentlich fruchtbare Anwendung zur Deutung der „Malignen Nephrosklerose“ erfahren und in neuester Zeit macht *Bredt* ihn zur Grundlage einer umfassenden Definition des Entzündungsbegriffes an der Gefäßinnenhaut. Die Entzündung wird dabei erklärt als „gesetzmäßige Folge geweblicher Ausgleichsvorgänge auf alle am Stoffwechselmechanismus angreifenden und mit dem Blut an die vom Lumen aus ernährten Gefäßwandteile herangebrachten Schädlichkeiten“.

Damit erfährt die Mitbeteiligung der Gefäßinnenhaut bei rheumatischer Endokarditis und anderen Allgemeininfektionen, deren mögliches Ausmaß erst in letzter Zeit durch die Arbeit von *Fey* wieder eindrucksvoll gezeigt wurde, eine neue Deutung. An die Stelle mechanischer Faktoren, deren lokalisierender Einfluß auch jetzt noch anerkannt wird, tritt die einheitliche Reaktion einer Gewebsschicht, welche durch ihren jeweiligen Zustand Form und Ablauf krankhafter Vorgänge am Gefäßrohr wesentlich beeinflusst.

Eine erste Anwendung hat dieses Erkrankungsprinzip im Bereich des kleinen Kreislaufes durch die Untersuchungen von *Bredt* erfahren. Hierbei werden die bisher als „primäre“ und „sekundäre“ Pulmonalarteriensklerose bekannten Krankheitsformen dem Begriff der „Endarteriitis pulmonalis“ untergeordnet.

In weiterer Verfolgung dieser Gedankengänge wird auch die Arteriosklerose als Gesamterscheinung in den Kreis der Betrachtung gezogen und das weite Gebiet arteriosklerotischer Gefäßwandschäden einer neuen Deutung zugänglich gemacht. Eine Bestätigung hierfür steht noch aus. Insbesondere erhebt sich die Frage, ob diese an der Lungen-schlagader erhobenen Befunde eine Übertragung auf den großen Kreislauf gestatten. Da Fettablagerungen für die Entstehung einer Pulmonalarteriensklerose offenbar eine geringe Bedeutung zukommt, während sie in der Aorta einen wesentlichen und formbestimmenden Faktor darstellen, muß die Frage nach der Genese derartiger Niederschlagsbildungen und ihren Beziehungen zu rheumatisch-allergischen Veränderungen besonders brennend erscheinen.

1. Sekt.-Nr. 29/41 (St.G.), männlich, 43 Jahre.

Klinisch. Beginn der Erkrankung 2 Wochen vor dem Tod mit Stuhlbeschwerden und Leibschmerzen. Später Fieber, Mattigkeit, Atemnot, kleiner Puls.

Pathologisch-anatomische Diagnose. Rekurrierende verruköse Endokarditis der Mitrals, Aortenklappen und der Tricuspidalsegel. Akute Myokarditis. Diffuse Nephritis. Dilatation des linken Vorhofes, mäßige Dilatation des rechten Herzens. Hochgradige subakute Stauung der inneren Organe. Schweres Lungenödem mit Hydrothorax beiderseits (je 1500 ccm). Schwere Stauung und Schwellung der Leber. 2500 ccm Ascites. Stauung des Magen-Darmkanals. Stauung des Pankreas. Stauung und Pulpahyperplasie der Milz. Stauung und mäßiges Ödem des Gehirnes.

Aorta. *Makroskopisch* (Abb. 7a): Ausgedehnte streifige Verdickung der Intima. Der Verlauf der Streifen entspricht den Spaltlinien. Oberhalb der Aortenklappen

geringe stippchenförmige Lipoidose. Keine stärkeren Fettablagerungen, keine Beete.

Mikroskopisch. a) Aufsteigende Aorta: Riffelung und feine Verdickung der Intima. Endothelzellen vergrößert. Subendotheliale Schicht verbreitert und aus einem lockeren, sehr zellreichen und faserarmen Gewebe bestehend. Bei stärkerer Vergrößerung findet man zahlreiche Fibrocyten, Makrophagen, Lymphocyten und polymorphkernige Leukocyten, so daß der Eindruck eines entzündlichen Granulationsgewebes entsteht (Abb. 8a). Capillaren fehlen. Das innere Drittel der

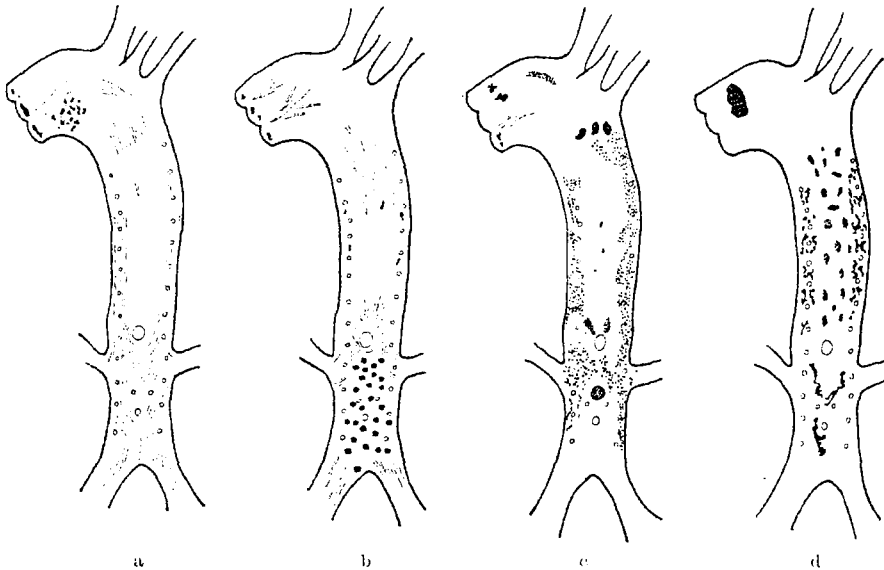
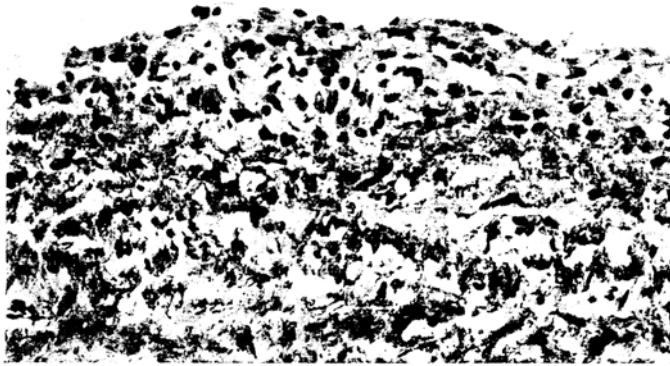


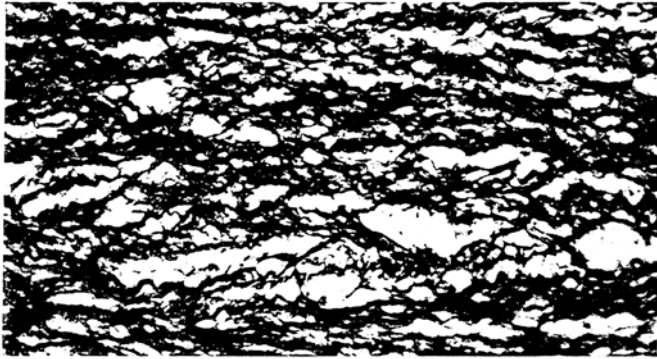
Abb. 7 a—d. Aorten bei fieberhaftem Rheumatismus und Endokarditis. Schematische Darstellung. a 29/41, b 37/41, c 1638/41, d 2454/41.

Media ist ebenfalls stark aufgelockert. Zwischen den unregelmäßig geschlängelten elastischen Lamellen zahlreiche spindelförmige Lücken (Abb. 8b), durch die in querrer Richtung gedehnte, teilweise eingerissene Fasern laufen. Die Fibrocyten sind groß, sehr zahlreich und wechselnd gefärbt. Verfettete Zellen nur ganz vereinzelt und ohne Beziehungen zu den beschriebenen Intimaherden. Um die Vasa vasis dichte Rundzellherde. Endothelzellen der kleinen Gefäße blasig aufgetrieben, zum Teil von ihrer Unterlage abgehoben und stellenweise deutlich vermehrt. Einzelne kleine Gefäßlumina enthalten körnige, eosinrote, der Wand aufsitzende Massen, die von polymorphkernigen Leukocyten durchsetzt sind (Abb. 8c). Außerdem starke, diffuse, rundzellige Durchsetzung der Adventitia. Geringe Kalkbestäubung der Media.

b) Brustaorta: Riffelung der Intima, keine Gelbfärbung. Breite, sehr stark aufgelockerte Intima; an der Grenze zur Media einzelne zarte elastische Lamellen. Oberflächlich, subendothelial besteht die Intima nur aus spindeligen Zellen und feinsten kollagenen Fäserchen, welche von ödemgefüllten Spalten und Hohlräumen durchsetzt sind. An einer Stelle größeres Beet, das schon aus derben kollagenen Fasern aufgebaut ist. Im Bereich des Beetes geringe Verfettung der Fibrocyten. Unabhängig davon in der gesamten Intima reichlich Rundzellen. Keine Fettbestäubung der Elastica interna. Elastische Lamellen der benachbarten Media



a



b



c

Abb. 8a—c. 29/41. a Zellige Entzündung des subendothelialen Gewebes. H.-E. 280fach. b Lückenbildung zwischen den elastischen Lamellen der benachbarten Media. Elastica. 200fach. c Zellig-fibrinöse Entzündung im Bereich der Gefäßwandarterien. H.-E. 250fach.

stark aufgelockert und zum Teil spindelförmig auseinandergedrängt. In den Lücken blasse, homogen-körnige Massen. Deutliche Chromotropie des inneren Mediadrittels. Intima mit scharfer Grenze frei. Nur das Beet ist ebenfalls rot gefärbt. In der Adventitia und angrenzenden Media reichlich kleine dunkelkernige Rundzellen, meist herdförmig um die Vasa vasis. Endothelien vergrößert, knopfförmig in das Gefäßlumen vorspringend.

c) Bauchaorta: Stärkere, längsverlaufende Intimaverdickung. Kräftige Intima wechselnder Breite mit reichlich kollagenen Fasern und elastischen Lamellen. Oberflächliche Intimaschicht aber auch hier stellenweise aufgelockert und faserarm. Rundzellen nur vereinzelt. Geringe staubförmige Verfettung, entweder parallel zur Elastica interna oder in der Intima längs einzelner elastischer Fasern angeordnet. Chromotropie des inneren Mediadrittels, häufig auch der gesamten Intima.

d) Arteria intercostalis: Starke zum Teil beetartige Auflockerung und Verbreiterung der Intima mit massenhaft großen runden und spindeligen, verfetteten Zellen und zahlreichen kleinen, dunkelkernigen Rundzellen. Die verfetteten Bezirke sind nach der Media durch eine Schicht radiär gestellter, teilweise ebenfalls verfetteter Zellen abgegrenzt.

2. Sekt.-Nr. 37/41 (St.G.), männlich, 23 Jahre.

Klinisch. 5 Monate mit Angina und Gelenkrheumatismus erkrankt. Anschließend Endokarditis.

Pathologisch-anatomische Diagnose. Schwere rheumatische Pankarditis mit rekurrirender verruköser Endokarditis der Mitrals, der Aortenklappen und der Tricuspidalis, fibrös-adhäsiver obliterierender Perikarditis und frischer diffuser Myokarditis. Rheumatische adhäsive Pleuritis, Perihepatitis und Perisplenitis. Hypertrophie und Dilatation des gesamten Herzens. Subchronische Blutstauung der Lungen mit beginnender Induration und Lungenödem. Bronchopneumonische Herde im linken Lungenunterlappen. Schwere subacute Blutstauung der Leber mit hochgradiger Leberschwellung. Mäßige Splenitis. Infarktnarben der linken Niere. Mäßiges Hirnödem.

Aorta. Makroskopisch: In Aortenbogen und Brustteil streifige, im Bauchteil feinhöckerige Intimaverdickung. Kleine stippchenförmige Lipoidablagerungen gegenüber dem Schließungsrand der Aortenklappen und ganz vereinzelt über die übrige Aorta verteilt. Die streifigen Intimaverdickungen folgen dem Verlauf der Spaltlinien (Abb. 7 b).

Mikroskopisch. a) Aufsteigende Aorta und Aortenbogen: Streifige Verdickung der Intima. Endothelzellen gering vermehrt. Endothel von kleinen Rundzellherden durchsetzt. Subendothelial sind die elastischen Membranen aufgelockert, das Endothel stellenweise von ihnen abgehoben. In Adventitia und benachbarter Media wieder dichte Rundzellinfiltrate, vorwiegend um die Vasa vasis angeordnet. Außerdem großkernige, basophile Zellen in diffuser und knötchenförmiger Lagerung. Endothelzellen der Gefäßwandarterien gequollen. In den Gefäßlichtungen körnige, eosinrote, nach *van Gieson* gelbe Inhaltsmassen, die von einzelnen Leukocyten durchsetzt sind und stellenweise der Gefäßwand anhaften. Chromotropie der inneren Mediahälfte, Intima freibleibend. Kalk nicht nachweisbar.

b) Obere Brustorta: Feine längsgerichtete, streifenförmige Intimaverdickung. Schmale begrenzte Intima aus feinen elastischen Lamellen und zarten kollagenen Fasern aufgebaut. Reichlich Fibrocyten, Makrophagen und Rundzellen mit cellularer Verfettung. Von der Elastica interna nach außen bandförmiger Streifen mit dichten hämatoxylinblauen, sudanophilen, körnigwolkigen Niederschlägen. In diesem Bezirk geringer Zellgehalt, sowie Verschmälерung, dichte Lagerung und besenreisartige Streckung der elastischen Lamellen (Abb. 9 a—c). Rundzellen in Media und Adventitia nur vereinzelt. Chromotropie des inneren Mediadrittels mit



1.



2.



3.

Abb. 9. 37/41. Staubförmige Niederschläge zwischen den inneren elastischen Lamellen der Media mit scharfer Grenze gegen das subendotheliale Gewebe. 1. H.-E. 2. Sudan. 3. Elastica. Streckung, dichte Lagerung und Verdünnung der elastischen Lamellen. Lückenbildung.

Ausnahme der beschriebenen kernarmen Zone, wo sie fast vollkommen fehlt. Kalkablagerungen sind nicht vorhanden.

c) *Bauchaorta*: Stark, zum Teil beetartig verdickte Intima. Aufbau aus lockerem, kernreichem, kollagenem Bindegewebe. In der Intima, der *Elastica interna* benachbart, einzelne zarte elastische Lamellen. In einem kleinen Beet beginnende hyaline Umwandlung des Bindegewebes. Vereinzelte Rundzellen unmittelbar unter dem Endothel. Geringe Fettbestäubung neugebildeter elastischer Lamellen der Intima. Rundzellinfiltrate in den äußeren Wandschichten, ausgedehnter als in der *Brustaorta*. Chromotropie im inneren Mediadrittel und innerhalb des derben hyalin-kollagenen Beetes.

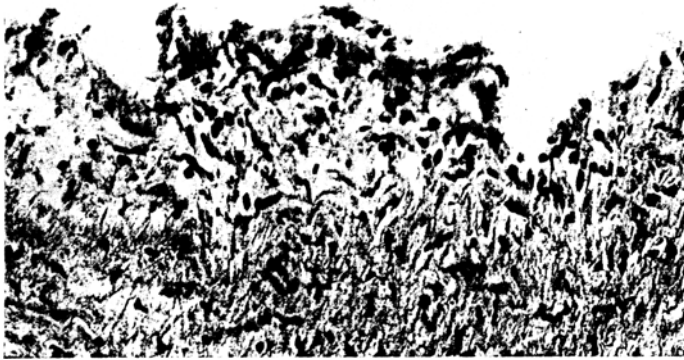


Abb. 10. 37/41. Intimagranulom in einer Intercoastalarterie. H. E. 250fach.

d) *Arteria intercostalis*: Flachschnitt durch die Wand der oberen *Brustaorta*. Verdickung der Intima durch ein zell- und faserreiches Bindegewebe mit konzentrischer Einengung des Lumens. Keine celluläre oder staubförmige Verfettung. In einem Gefäß starke rundzellige Durchsetzung aller Wandschichten. In der Intima mehrfache subendotheliale, knötchenförmige Wucherungen aus Fibroblasten, Makrophagen und Rundzellen bestehend (Abb. 10).

3. Sekt.-Nr. 1638/41, männlich, 50 Jahre.

Klinisch. Im Anschluß an Gelenkrheumatismus schweres Herzleiden. Schon längere Zeit bestehend.

Pathologisch-anatomische Diagnose. Schwere Pankarditis. Chronische serofibrinöse Epikarditis, schwierig abgeheilte Myokarditis, rezidivierende, fibroplastische, mit Schrumpfung ablaufende Endokarditis der Mitrals und Aortenklappen mit hochgradiger Stenose und Verkalkung der letzteren. Allgemeine Hypertrophie des Herzmuskels, besonders des linken Ventrikels (Herzgewicht 608 g). Induration der Lungen. Doppelseitiger Hydrothorax (je 300 cem). Chronische Blutstauung der inneren Organe und des Magen-Darmkanals. Ascites (3100 cem). Stauungs-gastritis und -bronchitis. Geringgradige Ödeme der Beine. Multiple frische Lungeninfarkte bei Thrombose des Plexus prostaticus. Multiple ältere Niereninfarkte. Chronische Blutstauung. Verfettung und Atrophie der Leber. Ikterus der Organe. Subikterus der Haut und Skleren. Mäßige allgemeine Arteriosklerose. Frische granuläre Tuberkulose der tracheobronchialen Lymphknoten. Ausgedehnte Narben der Tonsillen. Abgelaufene adhäsive Pleuritis beiderseits. Abgelaufene Periorchitis. Geringe Adenomyomatose der Prostata.

Aorta. Makroskopisch (Abb. 7c): Mäßige diffuse Verdickung der Aortenwand. Dehnbarkeit und Elastizität herabgesetzt. Ausgedehnte stippchenförmige Lipoidose der Intima in Brust- und Bauchaorta, vorwiegend im Bereich der Hinterwand, zwischen den Abgangsstellen der Intercostalarterien. Außerdem umschriebene blaßgraue, zum Teil gelbliche Beete in der Umgebung der Ductus-Botalli-Narbe, um die Abgangsstellen der großen Organarterien und in der Hinterwand der Bauchaorta.

Mikroskopisch. a) Aufsteigende Aorta: Endothel und eine feine daruntergelegene Zone stark aufgelockert und kernlos. Zwischen Endothel und einzelnen benachbarten elastischen Lamellen spindelige Lücken, vielfach von stark gedehnten elastischen Fäserchen durchquert. Geringe Kalkbestäubung der Media. Keine Rundzellenvermehrung in den äußeren Gefäßwandschichten. Vasa vasis zart.

b) Obere Brustaorta: Intimabeet unterhalb der Ductus-Botalli-Narbe. Kräftige Intima von wechselnder Breite mit Ausdifferenzierung kollagener Fasern und elastischer Elemente. An der Grenze zur Media auch Muskelfasern. Vereinzelt starke Auflockerung des Gewebes und celluläre Verfettung.

An einer Stelle dickes, polsterförmiges Intimabeet aus kollagonem, teilweise hyalin umgewandeltem Bindegewebe. Subendothelial zwischen den dicken Bindegewebsbalken zarte neugebildete elastische Fäserchen. Celluläre Verfettung gering und mehr in den Randteilen des Beetes. Dagegen finden sich in der Mitte und Tiefe dichte wolkige, teils körnige, teils eigentümlich wabige, an geronnene Milch erinnernde Niederschläge, welche sich mit Hämatoxylin kräftig blau, mit Eisenhämatoxylin tief-schwarzblau färben. An dergleichen Stellen Haufen kleiner nadelförmiger Krystalle. Auch außerhalb des Beetes, an der Grenze von Media und Intima derartige Niederschlagsbildungen, an einer Stelle besonders reichlich und mit Nekrose und Zerfall des Intimagewebes einhergehend. Mit Sudan färbt sich der Staub gering rötlich an. Geringe Kalkbestäubung der Media. Chromotropie des inneren Media-viertels und des benachbarten intimalen Gewebes mit Ausnahme der durch Niederschläge veränderten Regionen. Vasa vasis ohne Besonderheiten. Keine Vermehrung der Rundzellen.

c) Mittlere Brustaorta: Breite und außerordentlich lockere, ödematöse Intima. Das Gewebe besteht fast nur aus parallelen Lagen spindelig Zellen, die durch zahlreiche wabige Zwischenräume getrennt sind (Abb. 11). In diesen liegen mit Eosin blaßrötliche, nach *van Gieson* blaßbraune, zum Teil gelbliche, körnige Massen und große, runde Zellen mit dunklem Kern und hellem, leicht basophilem Protoplasma. Einzelne dieser Zellen sind verfettet. In der Tiefe Bruchstücke elastischer Fasern und Lamellen. Chromotropie im inneren Mediaviertel. Intima mit scharfer Grenze freibleibend. Geringe Fettbestäubung der *Elastica interna*.

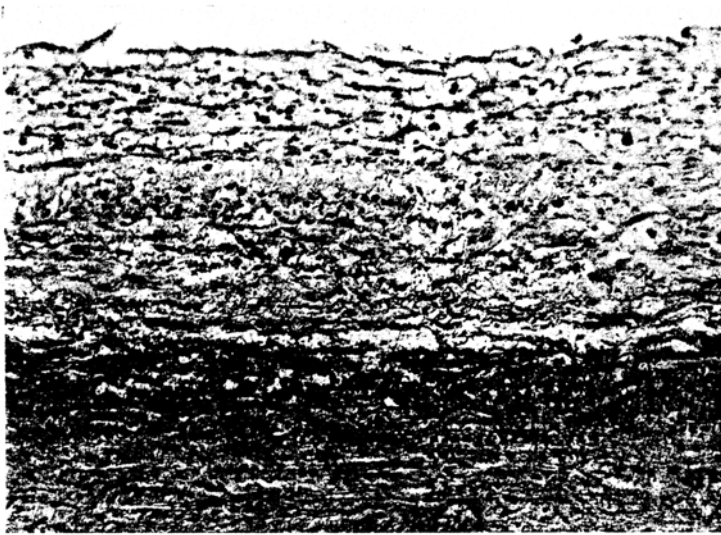
d) Bauchaorta: Zurücktreten des Intimaödems. Reichlichere Ausbildung von Fasern. Stärkere celluläre Verfettung, besonders subendothelial. Deutliche Chromotropie der Intima.

4. Sekt.-Nr. 2164/41, männlich, 34 Jahre.

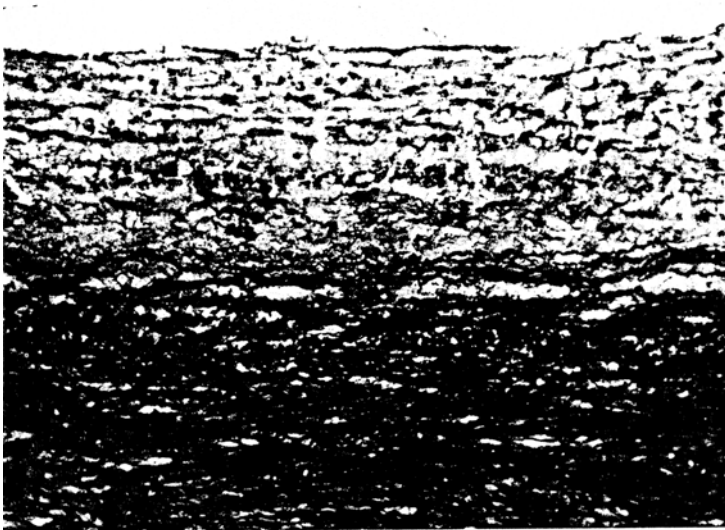
Klinisch. Aortenvitium. Schrumpfniere mit Hochdruck. Hirnvenenthrombose.

Pathologisch-anatomische Diagnose. Rezidivierende, verrukös-fibroplastische Endokarditis der Aortenklappen mit Einengung des Ostiums. Hochgradige Dilatation und Wandhypertrophie des Herzens, besonders der linken Kammer (klinisch: Hochdruck 220). Arteriosklerose der Aorta und Nierengefäße mit multiplen kleinfleckigen Rindennarben und einzelnen typischen Infarktnarben der Nieren. Geringfügige abgelaufene Endokarditis der Mitralis und Trikuspidalis. Mäßige Hirnbasis-sklerose. Fleckige Hyperämie und flächenhafte Hirnhautblutungen einzelner Rindenteile des Gehirnes. Chronische Blutstauung und Stauungsatrophie der Milz und Leber. Chronische Blutstauung der Lungen. Stauungspharyngo-tracheo-bronchitis. Stauungskatarrh des Magens. Narben der Tonsillen mit chronischer

Tonsillitis und eitrigen Pfröpfen, besonders der linken Seite. Verkalkter mesenterialer Lymphknoten.



a



b

Abb. 11a und b. 1638/41. Starke ödemartige Auflockerung des subendothelialen Gewebes.
a H.-E. b Elastica.

Aorta. Makroskopisch (Abb. 7d): Aortenwand nicht verdickt. Dehnbarkeit und Elastizität entspricht dem Alter. Etwa 2 cm oberhalb der Aortenklappen ist

die zarte und blaßgraue Intima in Pfennigstückgröße warzenartig, unregelmäßig, höckerig verdickt und intensiv gelb gefärbt. In der Brustaorta im Gebiet der Hinterwand, zwischen den Abgangsstellen der Intercostalarterien ausgedehnte stippchen- und streifenförmige Lipidose. Weitere mehr flächenhafte Lipoid-einlagerungen in der Bauchaorta. Außer diesen Verfettungsherden im Bereich der Vorderwand finden sich in der Brustaorta zahlreiche beetförmige, trübglasige Aufquellungen der Intima (Abb. 12). Die kleinen Beete, wie auch die umgebende

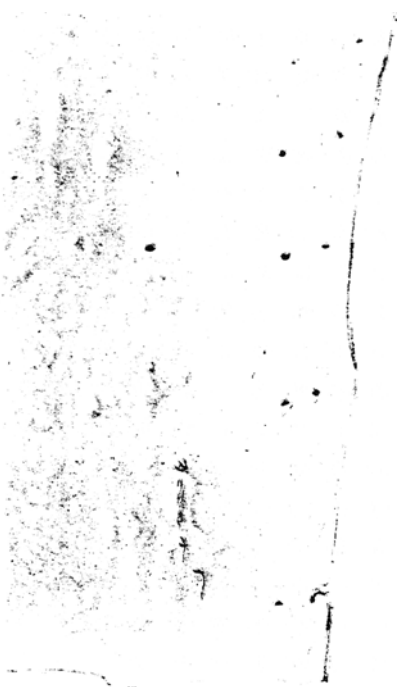


Abb. 12. 2164/41. Aorta makroskopisch. Neben typischen Lipoidflecken finden sich glasige Intimaverquellungen, die sich durch postmortale Hämoglobininbiblierung besonders deutlich hervorheben.

Intima sind durch postmortale Hämoglobininbiblierung rötlich verfärbt und heben sich deutlich von der übrigen blaßgrauen Wand ab. Auf der Oberfläche der Beete kleine rötliche Punkte und Streifen.

Mikroskopisch. a) Aufsteigende Aorta: Stark unregelmäßig-höckerig verdickte Intima, welche sich mit scharfer Grenze gegen die Media absetzt. Die Aorteninnenhaut besteht hier aus zarten, ungeordnet verlaufenden, kollagenen Fasern mit netzartiger Anordnung. In den weiten Maschen dieses Netzes liegen große Bezirke wolkig-körniger, mit Hämatoxylin stark färbbarer Niederschläge mit massenhaft nadelförmigen Krystallen. Mit Sudan färben sich diese Herde nur unregelmäßig an (Abb. 13). Man erkennt bei starker Vergrößerung feinste, sehr dichtgelagerte rote Tröpfchen, welche in ihrer Anordnung der körnigen, mit Hämatoxylin färbbaren Substanz entsprechen. Dazwischen liegen auch einzelne größere Fetttropfen, in deren Nachbarschaft nie ein Zellkern zu beobachten ist. Das Endothel über diesem Beet ist zellreich. Auch unmittelbar unter dem Endothel reichlich Wanderzellen. Fettsubstanzen lassen sich in den Zellen nicht nachweisen. Im äußeren Mediadrittel sowie in der Adventitia Rundzellinfiltrate um die Vasa vasis.

b) Brustaorta: Lipidose zwischen den Abgangsstellen der Intercostalarterien. Kräftige Intima von wechselnder Breite. Elastisch-muskulöse und elastisch-hyperplastische Schicht erkennbar. Subendothelial, oft auch weiter in der Tiefe, ist das Gewebe sehr stark aufglockert. Ausgedehnte staubförmige, geringe celluläre Verfettung. Die Stellen mit staubförmiger Fettablagerung färben sich ebenfalls mit Hämatoxylin. In den äußeren Wandschichten kleine Rundzellinfiltrate.

c) Brustaorta: Vorderwand: Herdförmige Intimaverquellungen (Abb. 14a). Mächtige beetförmige, ödematöse Aufquellung und Verdickung der Aorteninnenhaut. Das Beet besteht aus zahlreichen Lagen eigenartig gequollener, oberflächlich zarter, in der Tiefe derberer kollagener Fasern. Elastische Elemente fehlen vollkommen. Zwischen den Fasern stellenweise große wabige Lücken. Bindegewebskerne fehlen fast ganz, besonders subendothelial. Keinerlei Fettablagerung, weder staubförmig, noch in den Zellen. Endothelzellen gequollen, vermehrt. Sie bilden keinen zusammenhängenden Belag, sondern liegen ungeordnet, teilweise in Ab-

lösung begriffen, auf der Intimaoberfläche (Abb. 14b). Unter dem Endothel zahlreiche kleine Rundzellen. An einer Stelle ist die Endotheldecke abgehoben und von Erythrocyten unterminiert, so daß der Eindruck entsteht, als sei das Endothel durchlässig geworden (Abb. 14c). Die gleichen Veränderungen zeigt auch die Intima außerhalb des Beetes. Auch hier starke wabige Auflockerung des Faser-

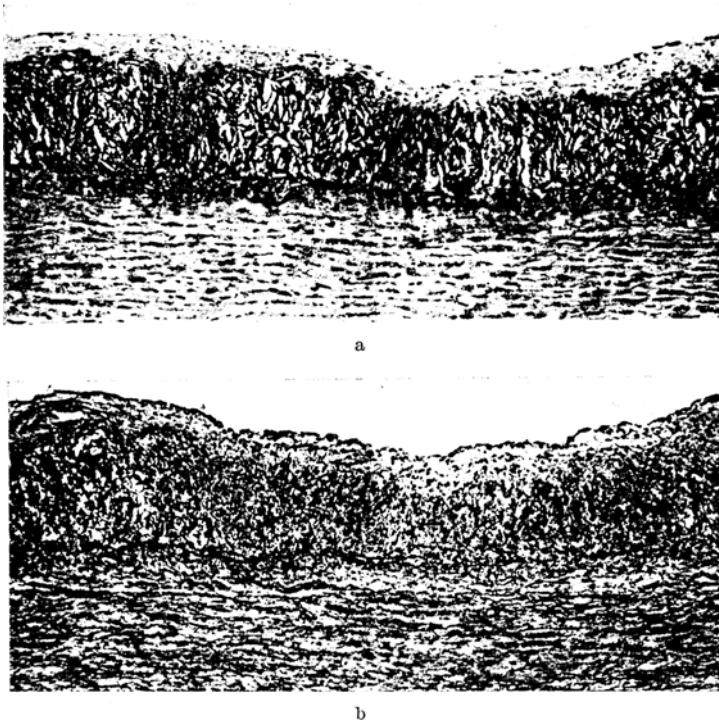


Abb. 13a und b. 2164/41. Warzenartiges, höckeriges Intimabeet oberhalb der Aortenklappen bei Endokarditis. Starke staubförmige Verfettung mit Ausfall nadelförmiger Krystalle. a H.-E., b Sudan. 60fach.

werkes, Armut an Gewebszellen und subendotheliale Vermehrung von Wanderzellen. In der Adventitia und angrenzenden Media dichte Infiltrate um die Vasa vasis.

Die Bedeutung dieser Befunde fordert eine ausführlichere Besprechung, wobei auch hier von der gestaltlichen Umwandlung der geweblichen Teilelemente ausgegangen sei.

Veränderungen der Fasern und Zellen. Während in den früheren Fällen Zellvermehrungen im Bereich des subendothelialen Gewebes eine untergeordnete Rolle spielten und nur in Form kleiner Herde in der Intima beobachtet wurden, stehen diese bei der vorliegenden Gruppe von Aorten stark im Vordergrund, wobei sich 2 Formen unterscheiden lassen.



a



b



c

Abb. 14a—c. 2164/41. Glasiges Intimabeet in der Brustorta. a Übersicht. Thionin. 27fach.
b Endothelwucherung und rundzellige Durchsetzung an der Oberfläche. H.-E. 630fach.
c Subendotheliale Blutungen. H.-E. 630fach.

Einmal ist die gesamte Aortenwand in Gestalt einer echten rheumatischen Entzündung erkrankt, welche besonders die Umgebung der Gefäßwandarterien bevorzugt, zum anderen kann sich die Zellvermehrung fast vollkommen auf das Endothel der Aorta beschränken, wobei die übrigen Wandschichten häufig jene ödemartige Auflockerung ihres Faserwerkes erkennen lassen, die schon weiter oben mehrfach Gegenstand der Betrachtung war.

a) Zellige Reaktionen der gesamten Aortenwand. Befunde dieser Art, welche vor allem im Aortenbogen des Falles I erhoben werden konnten (Abb. 8), decken sich weitgehend mit den für den Rheumatismus bereits bekannten und von *Klinge* ausführlich beschriebenen Gefäßschäden, so daß sie nur kurz erwähnt werden brauchen.

Es handelt sich um eine echte Entzündung in Form dichter zelliger Durchsetzung und ödematöser Auflockerung der Intima, meist in umschriebener, bearteter Anordnung, wobei die einzelnen Infiltrate aus Lymphocyten, seltener polymorphkernigen Leukocyten und Histiocyten bestehen. Ähnliche Veränderungen zeigen auch die äußeren Gefäßwandschichten, die in großartiger Weise von dichten Entzündungsherden durchsetzt sind, deren Lage im allgemeinen dem Verlauf der Gefäßwandarterien entspricht. Letztere sind ebenfalls in den Entzündungsprozeß einbezogen. Die Endothelien sind blasig gequollen, springen knopfförmig in das Gefäßlumen vor und fehlen stellenweise ganz. Im Lumen der kleinen Gefäße liegen häufig mit Eosin stark rot gefärbte, körnige, fibrinoide, von Leukocyten durchsetzte Massen, die der Gefäßwand oft deutlich anhaften. Die besonders in der Umgebung solcher Gefäße sehr reichlich vorhandenen Histiocyten liegen meist ungeordnet im Gewebe, zeigen jedoch an einigen Stellen knötchenförmige Lagerung, welche an typische rheumatische Granulome erinnert. Ein räumlicher Zusammenhang dieser Entzündungsherde mit denen in der Intima, derart, daß der Entzündungsprozeß von der einen Wandschicht auf die andere übergegriffen hätte, so daß man berechtigt wäre, von einer fortgeleiteten Erkrankung bestimmter Gefäßwandabschnitte zu sprechen, lag sicher nicht vor. In allen Fällen war nämlich die Media in einer breiten, zwischen beiden entzündeten Zonen liegenden Schicht vollkommen frei von zelligen Infiltraten und zeigte lediglich, wie schon hier erwähnt sei, wieder jene ausgedehnte Auflockerung und Lückenbildung (Abb. 8b), die bereits im vorhergehenden Abschnitt geschildert wurde und auf Grund gleicher Befunde anderer Untersucher zunächst als toxisch entstanden gedeutet wurde.

Wenn ein räumlicher Zusammenhang zwischen der Entzündung in Intima und Adventitia fehlt, so gilt das gleiche auch für die Entzündungsherde innerhalb der Intima selbst. Diese fanden sich nämlich keineswegs nur im Anfangsteil der Aorta, so daß bei gleichzeitiger Erkrankung des Endokards eine unmittelbare Fortleitung von dort angenommen werden

könnte, sondern waren nicht nur über die gesamte Aorta, sondern auch über die abzweigenden Gefäße verteilt. Am eindrucksvollsten zeigt dies eine Intercostalarterie des Falles 2. Hier sieht man neben diffuser zelliger Durchsetzung des subendothelialen Gewebes mehrere knötchen- und pilzförmige Intimagranulome, deren Oberfläche durch Endothelverlust entblößt und von einem zarten Fibrinschleier bedeckt ist (Abb. 10).

Mit der Erkenntnis dieses doppelten Erkrankungsweges der Wand großer Gefäße, als Ekterteriitis in der Umgebung der Vasa vasis und als Endarteriitis in der unmittelbaren Nachbarschaft des Blutstromes werden eine Fülle neuer Fragen aufgeworfen.

Das Vorkommen einer Endarteriitis im Bereich der großen Gefäße wurde zwar bisher nicht abgelehnt, jedoch meist nur als rein topographischer Gegensatz zur Mesarteriitis empfunden (*Bredt*) und lediglich durch Fortleitung entweder von den Außenschichten des Gefäßes (*Perla* und *Deutsch, Stumpf*) oder von den erkrankten Herzklappen her gedeutet (*Marchand*). Demgegenüber fragt es sich, ob nicht der Erkrankung der Aorteninnenhaut und jener der Vasa vasis ein gleiches Prinzip insofern zugrunde liegt, als hier das Endothelrohr in seiner gesamten Ausdehnung vom Herzen bis in die Capillaren auf eine vom Blutstrom aus wirkende Schädlichkeit reagiert. In diesem Zusammenhang hat schon *Bredt* darauf hingewiesen, daß begrifflich die Endarteriitis der großen Gefäße der Entzündung der Vasa vasis gleichgesetzt werden muß, da es sich in beiden Fällen um die Reaktion des gleichen Organs, nämlich der Endothelschranke im Sinne einer ausgleichenden Stoffwechselleistung auf im Blute kreisende Schädlichkeiten handele. Damit fällt auch die Entzündung der Vasa vasis bei hämatogener Giftwirkung unter den Begriff der „Endarteriitis“.

Auf Grund dieser Erkenntnisse unterliegen auch die eigenen Befunde an der Aorta einer neuen Deutung. Die Entzündung der Gefäßinnenhaut und jene der Vasa vasis sind Ausdruck und Reaktion der gleichen vom Blute her angreifenden rheumatischen Infektion, die auch die Entstehung der Endokarditis bewirkt. Aber nicht nur in der Aorta beteiligt sich das Endothel. Der Befund an den Intercostalarterien läßt vielmehr erkennen, daß auch hier mehr oder weniger der gesamte Gefäßbaum ergriffen ist, so daß die Befunde bei Endokarditis an Aorta und Pulmonalarterien (*Bredt*), soweit sie Vorkommen und Ausbreitung entzündlicher Intimaveränderungen betreffen, weitgehend übereinstimmen.

Selbstverständlich sollen dabei die Unterschiede nicht übersehen werden, die bereits hinsichtlich des Aufbaues beider Gefäßbezirke bestehen. Schon die große Häufigkeit eigener Gefäßwandarterien in der Aorta, im Gegensatz zur Arteria pulmonalis (*Bredt*), und der gänzlich andere Aufbau des elastischen Fasernetzes dürfte mancherlei Abweichungen in der Ausprägung des geweblichen Umbauprozesses zur Folge haben. Auch die große Bedeutung lipoider Ablagerungen innerhalb der Aortenwand bedarf einer besonderen Berücksichtigung.

Während die Beschreibung der bisherigen Befunde, deren Vorhandensein durch die Arbeiten *Klinges* und seiner Mitarbeiter schon längere Zeit bekannt ist, nur durch eine neue Deutung im Rahmen eines umfassenderen Entzündungsbegriffes berechtigt erscheint, seien im folgenden Beobachtungen mitgeteilt, die das bisher Gesagte noch in mehreren Richtungen erweitern.

b) Isolierte zellige Reaktion des Endothels. Gewebsproliferationen dieser Art fanden sich vor allem in der Brusttaorta des Falles 4 im Bereich der glasig-rötlichen, beetartigen Aufquellungen der Aorteninnenhaut, deren Natur hier ausführlich erörtert werden muß. Statt der sonst in der Aorta vorhandenen flachen, kaum sichtbaren ruhenden Endothellage ist hier ein „Feld lebhafter Proliferationsvorgänge“ erkennbar. Die Endotheldecke ist in unregelmäßige Haufen großer bläschenförmiger, teils spindelig, teils runder Zellkerne aufgelöst, die keine scharfe Grenze gegen das Gefäßlumen bilden und von zahlreichen kleinen dunkelkernigen Rundzellen durchsetzt sind (Abb. 14b). An anderen Stellen, mehr in den Randteilen der Beete ist das Endothel besser erhalten und durch subendotheliale Blutungen von seiner Unterlage abgehoben (Abb. 14c). Auch hier ist die Zahl der Wanderzellen deutlich vermehrt. Fettablagerungen fehlen sowohl im Bereich der gewucherten Endothelschicht als auch innerhalb der gesamten Beete vollkommen.

Die Deutung dieser Endothelproliferationen ist auf Grund mechanischer Vorstellungen nicht möglich. Die Art der Zellvermehrung, die Durchsetzung der gelockerten und gewucherten Endothellage mit Wanderzellen legt vielmehr die Annahme einer aktiven Endothelreaktion nahe, von der gleichen Art, wie sie *Siegmund, Fahr* u. a. im Gefolge menschlicher Allgemeininfektionen und bei wiederholter Keimapplikation im Tierversuch vor allem im Bereich des Endokards beobachten konnten und wie sie *Bredt* im kleinen Kreislauf als histologisches Substrat der sog. „primären“ und „sekundären“ Pulmonalarteriosklerose nachwies. Die Ähnlichkeit der eigenen Befunde mit denen der genannten Beobachter ist so groß, daß z. B. die Abb. 4 der *Siegmundschen* Arbeit¹ nahezu vollständig mit der eigenen Wiedergabe auf S. 202 (Abb. 14b) übereinstimmt.

Diese morphologische Übereinstimmung erlaubt den Schluß auf die gleiche Genese. Da auch im vorliegenden Fall eine rezidivierende Aortenendokarditis vorhanden war, müssen die Proliferationen der Aortenintima den Befunden am Klappenendokard an die Seite gestellt werden.

c) Ödemartige Auflockerung der Gefäßwand. Die beschriebenen Endothelproliferationen bedecken die Oberfläche glasig-rötlicher Intima-beete an der Hinterwand der Brusttaorta, deren lockerer Aufbau schon bei makroskopischer Betrachtung auffiel (Abb. 12). Histologisch bestehen die Beete aus zahlreichen Lagen eigenartig gequollener und stellenweise körnig zerfallender, oft kernloser, oberflächlich sehr zarter, in der Tiefe derberer Fasern, welche sich nach *von Gieson* teils blaßrötlich, teils schmutziggelb anfärben. Zwischen den Fasern sind zahlreiche, von farblosen körnigen Massen erfüllte, oder leer erscheinende Hohlräume sichtbar, so daß im Bereich des Beetes das Gewebe außerordentlich locker ist. Elastische Fasern fehlen innerhalb des Beetes vollkommen.

¹ *Siegmund*: Virchows Arch. 290 (1933).

Lipoidniederschläge sind weder in den Zellen noch in der Grundsubstanz nachweisbar.

Intimaverdickungen dieser Art sind auch in den übrigen Fällen keine Seltenheit. Besonders im Fall 3 besteht die Aorteninnenhaut schon bei Betrachtung mit bloßem Auge aus einem außerordentlich lockeren und zerreißlichen Gewebe, das histologisch fast nur aus spindeligen, durch zahllose Lücken getrennten Zellen aufgebaut ist (Abb. 11). Die *van Gieson*-Färbung fiel auch hier sehr wechselnd aus.

Aber nicht nur das Gefüge der Intima erfährt eine Auflockerung. Auch die elastischen Lamellen der Media erscheinen an vielen Stellen durch spindelige, dem Faserverlauf folgende Lücken auseinandergedrängt. Dieser Befund läßt sich einmal unmittelbar unter der im gleichen Sinne veränderten Intima erheben (Fall 3, Abb. 11), zum anderen ist die Bildung solcher Hohlräume in der Media auch dann sehr ausgeprägt, wenn Intima und Adventitia eine vorwiegend celluläre Entzündung erkennen lassen (Abb. 8).

Eine ödemartige Auflockerung der Gefäßwand bei Rheumatismus hat bereits *Klinge* beschrieben. Sie sei einerseits häufig ein Vorläufer der fibrinoiden Verquellung, andererseits aber zuweilen überhaupt die einzige Veränderung und könne bei Ausheilung unmittelbar in eine Narbe übergehen. Ähnlich äußert sich auch *Bredt* für die Lungenschlagader, wenn auch mit der Einschränkung, daß die hierbei resultierende Sklerose wenig eindrucksvoll sei und keine Auswirkungen auf den Kreislauf habe.

Damit ist bereits eine Wertung dieser Befunde vollzogen, welche das Ödem der Gefäßwand auf Grund seines späteren Schicksals, des Überganges in Sklerose, in den Formenkreis entzündlicher Veränderungen einbezieht. Auf die Bedeutung derartiger Vorgänge für die Arteriosklerose hat schon *Rössle* hingewiesen.

Demgegenüber dürfen die Schwierigkeiten dieser Auffassung nicht verkannt werden, welche vor allem darin liegen, daß die „seröse Entzündung“ pathologisch-anatomisch nur schwer vom einfachen Ödem des Gewebes abzugrenzen ist und daß es sich hierbei keineswegs um eine ähnlich scharf begrenzte Entzündungsform handelt, wie sie etwa die mit Eiterbildung einhergehende darstellt. Die Grenzen zwischen Ödem und Entzündung sind vielmehr fließend und eine Entscheidung in der einen oder anderen Richtung ist schwer und muß von bestimmten Voraussetzungen abhängig gemacht werden. Der Nachdruck wird hierbei auf das weitere Schicksal der ursprünglichen Flüssigkeitsvermehrung zu legen sein. Fließt das Gewebswasser ohne bleibende Spuren zu hinterlassen ab, so ist die Annahme eines Ödems berechtigt, folgt unmittelbar eine Neubildung von Fasern, so wird die Ähnlichkeit mit „entzündlichen“ Erscheinungen um so größer, je reichlicher auch die übrigen Zeichen reaktiver Lebensvorgänge (Cellulation usw.) beobachtet werden können.

Im bisherigen Gang der Untersuchung wurde wiederholt auf die Bedeutung der Schrankenfunktion des Endothels hingewiesen, welches durch eigene Auswahl und aktive Stoffwechselleistung die wichtige Grenz- und Verbindungslinie zwischen Blut und Parenchym darstellt. Störungen dieser Schrankenfunktion führen einerseits zu gesteigerter Tätigkeit des Endothels selbst, andererseits infolge geänderter Durchtrittsverhältnisse (Dyshorie, *Schürmann*) zu ausgleichend entzündlichen

Leistungen jenseits der Endothelschranke. Die Summe dieser Erscheinungen wurde von *Bredt* unter den Begriff der „Endarteriitis“ gefaßt.

Im Rahmen dieser Betrachtungsweise muß die seröse Durchtränkung des subendothelialen Gewebes als geringster Grad der Störung einer auswählenden Tätigkeit des Endothels mit dem Ergebnis einer vermehrten Durchlässigkeit für zunächst verhältnismäßig eiweißarme Flüssigkeit aufgefaßt werden. Heilt diese „seröse Entzündung“ aus, so entsteht die Sklerose.

Gedanken dieser Art sind nicht neu. Schon *Virchow* beschrieb den Beginn der Arteriosklerose als Aufquellung der Grundsubstanz durch vermehrte Imbibition flüssiger Bestandteile des Blutes mit nachfolgender Vergrößerung und Vermehrung der Zellen. Als sich in der Folgezeit die Auffassungen vom Wesen der Arteriosklerose wandelten, erfuhr auch die Lockerung und Quellung der Intima eine andere Deutung. So sollten jetzt vor allem mechanische Momente die Gewebsauflockerung herbeiführen und durch „Einpressung“ von Plasma degenerative Prozesse auslösen (*Ribbert, Aschoff*). Bereits *Hueck* hat jedoch vor der Einseitigkeit einer solchen Betrachtungsweise gewarnt und sein Begriff der „Saftstauung“ umfaßt neben mechanischen Faktoren auch chemische Schädigungen des bindegewebigen „Gefäßschwammes“.

Gleichzeitig wurde durch diese Untersuchungen auf die große Bedeutung der subendothelialen „Saftstauung“ für die Entstehung zahlreicher sklerosierender Gefäßprozesse hingewiesen. Geht doch nicht nur der Ablagerung von Fett, sondern auch der hyalinen Entartung kleinster Organarterien stets eine Auflockerung bestimmter Gefäßwandschichten voraus. Damit herrscht zwar hinsichtlich des Vorkommens und der Bedeutung dieses Prozesses grundsätzliche Übereinstimmung, wenngleich das Wesen dieser Erscheinung noch ganz verschieden gedeutet wird. Aber auch hier sind die Gegensätze nicht unüberwindlich. Ist die „Saftstauung“ kein rein mechanischer Vorgang, sondern auch durch chemisch-toxische Einwirkungen auslösbar, so werden damit die gleichen Vorgänge erfaßt, welche im Rahmen des erweiterten Entzündungsbegriffes (*Bredt*) an der Gefäßinnenhaut ablaufen. Während jedoch die „Saftstauung“ als Ergebnis einer altersbedingten und deshalb vor allem chronisch wirkenden Schädlichkeit betrachtet wird, stellt das entzündliche Ödem bei Endarteriitis ein akutes Leiden dar, welches durch plötzlichen Beginn, Höhepunkt und mögliche Heilung gekennzeichnet ist, wobei selbstverständlich auch hier ein Übergang in Chronizität möglich sein wird.

Damit ist die Arteriosklerose keine schicksalsmäßig fortschreitende Alterskrankheit (*Aschoff*), sondern das Ergebnis eines wohl abgrenzbaren, zeitlich umschriebenen Krankheitsprozesses, dessen Ablauf, wie sich zeigen wird, weitgehend aus Bau und Entwicklung typischer Atherome erschlossen werden kann.

Die ödematösen Intimabeete des Falles 4 zeichnen sich durch Endothelproliferationen aus, die als entzündlich gedeutet und mit den gleichzeitig vorhandenen Veränderungen am Klappenendokard verglichen werden konnten. Als Krankheitsprinzip wurde eine Störung des Schrankenmechanismus der Endothelzellen erkannt. Eine gleiche Deutung müssen auch die ödematösen Intimabeete selbst erfahren. Das völlige Fehlen elastischer Fasern und lipoider Ablagerungen spricht für eine schnelle Entstehung, bei der Wachstumseinflüsse seitens abgelagerter Lipide, wie sie gewöhnlich für die Arteriosklerose angenommen werden, sicher keine Rolle spielen. Auch eine mechanische Genese im Sinne der

Einpressung flüssiger Blutbestandteile ist unwahrscheinlich, da hiermit weder die Lokalisation noch die Form der Herde zu erklären ist. Demgegenüber spricht vieles für einen chemisch-toxischen Vorgang. Sowohl Intimaödem als auch Endothelwucherung müssen damit als Ausdruck einer Störung der Endothelschrankenfunktion gelten, welche auch die Grundlage eines umfassenden Entzündungsbegriffes an der Gefäßinnenhaut darstellt.

d) Sklerosen des subendothelialen Gewebes. Neben zelliger Reaktion, ödematöser Durchtränkung und Auflockerung der Gefäßwand fanden sich Sklerosen, deren Aufbau geeignet ist, die bisherigen Ausführungen zu stützen und zu bestätigen.

Das Lebensalter der in dieser Gruppe untersuchten Fälle schwankt erheblich (43, 23, 50, 34 Jahre). Da sich jedoch gerade die ausgedehntesten Veränderungen bei jugendlichen Individuen fanden, ist diese unterschiedliche Alterszusammensetzung für eine spätere Deutung von besonderer Wichtigkeit.

Es ließen sich 2 Formen der Intimasklerose unterscheiden.

1. *Rein kollagene Intimabuckel*. Sklerotische Beete dieser Art (Bauchaorta, Fall 2) verleihen der Intima häufig durch ihre Zahl ein feinhöckeriges Aussehen. Die kleinen Beete sind knapp linsengroß, grauweiß, zeigen makroskopisch keinerlei Fetteinlagerung und heben sich kaum von ihrer Umgebung ab. Histologisch sind sie durch ein teils lockeres, teils festes kollagenes Gewebe gekennzeichnet, das in den meisten Fällen elastische Fasern vollkommen vermissen läßt. Insbesondere sind auch an der Grenze zur Media keine „abgespaltenen“ Lamellen sichtbar, da die Grenze der Beete nach außen immer unmittelbar durch die *Elastica interna* gebildet wird. Eine Zellvermehrung oder -verfettung fehlt.

2. *Kollagen-elastische Intimaverdickungen*. Sklerosen dieser Art kommen teils diffus, teils umschrieben vor, wobei in den meisten Fällen eine bestimmte Aufeinanderfolge der Faserlagen eingehalten wird.

a) Die neugebildeten elastischen Lamellen liegen in der Tiefe der Intima, in unmittelbarer Nachbarschaft der *Elastica interna*. Hierdurch weist die Intima häufig eine eigentümliche Zweischichtung auf. Während die tiefere Schicht aus mehreren Lagen elastischer Membranen und kollagenen Fasern besteht, ist die subendotheliale Zone, meist mit scharfer Grenze sich absetzend, faserfrei und stark ödematös aufgelockert, wobei häufig die mehrfach erwähnten Lücken auftreten.

b) Die Neubildung elastischer Fasern vollzieht sich in anderen Fällen unmittelbar unter dem Endothel, während diesmal in der Tiefe die Faserbildung ausbleibt. Hinsichtlich ihrer Entstehung geht die Bedeutung mechanischer, vom Blutstrom aus wirkender Faktoren schon daraus hervor, daß Fasern dieser Art meist in den Randteilen größerer Beete gefunden werden, also an Stellen, die physikalisch-mechanischen Beanspruchungen besonders ausgesetzt sind.

Über die verschiedene Art der Faserbildung in der Gefäßinnenhaut und ihre Bedeutung im Rahmen bestimmter Krankheitsbilder liegen zahlreiche Untersuchungen vor. So wird in der Intima vor allem zwischen „hyperplastischer“ und „regenerativer“ Bindegewebsvermehrung unterschieden. Die „hyperplastische“ Neubildung elastischer Elemente wird dabei in die Tiefe der Intima verlegt und soll durch Abspaltung neuer Membranen von der *Elastica interna* im Verlauf physiologischer, altersbedingter Wachstumsvorgänge zustande kommen (*Jores*). Veränderungen dieser Art gelten als kennzeichnend für arteriosklerotische Prozesse (*Jores, Aschoff*). Dagegen soll sich die subendotheliale „regeneratorische“ Faserbildung auf entzündliche, proliferative Vorgänge beschränken (*Jores, Jäger*) und vor allem bei Endarteriitis obliterans vorkommen. Treten hierbei elastische Fasern auf, so nicht an der Grenze zur *Media*, sondern unmittelbar unter dem Endothel (*Gruber, Wohlwill, Saltykow*). Diese verschiedene Lokalisation gilt als brauchbares Unterscheidungsmerkmal zwischen Gefäßsklerosen entzündlicher Genese und denen bei Arteriosklerose. Demgegenüber wies jedoch *Wolff* nach, daß eine Abspaltung elastischer Lamellen von bereits vorhandenen keineswegs erwiesen ist und daß mit großer Wahrscheinlichkeit schon während des physiologischen Gefäßwachstums neues elastisches Gewebe auch unmittelbar unter dem Endothel, also in räumlicher Entfernung von der *Elastica interna* entsteht.

In letzter Zeit hat sich auch *Bredt* gegen eine so scharfe Trennung oberflächlicher und tiefer neugebildeter elastischer Systeme gewandt. Ausschlaggebend für die Art des Faseranbaues sei neben mechanischen Momenten ausschließlich der zeitliche Ablauf. Erfolgt die Dickenzunahme der Intima langsam, so kommt es zur Ausdifferenzierung elastischer Lamellen im Anschluß an die alten Systeme, verläuft sie stürmischer, so wird zunächst nur in einer dem Blut benachbarten Zone neues Fasermaterial gebildet.

In den eigenen Fällen konnte die Entstehung elastischer Fasern sowohl oberflächlich, subendothelial, als auch in der Tiefe der Intima beobachtet werden. Daneben kommen auch rein kollagene Intima-beete vor, in deren Bereich elastische Elemente überhaupt fehlen. Alle diese Veränderungen sind häufig am gleichen Gefäß vorhanden und gehen zum Teil räumlich ineinander über.

Eine hinreichende Erklärung so verschiedener Bilder kann auf Grund der bisherigen Anschauungen nicht gegeben werden. Eine der Aorten stammt von einem 24jährigen Mann. Soll man hier neben schweren arteriosklerotischen Veränderungen das Vorhandensein entzündlicher Gefäßprozesse annehmen? Der Befund am übrigen Gefäßsystem spricht dagegen. Demgegenüber bietet die oben erwähnte Deutung geringere Schwierigkeiten.

Das Ödem der Aorteninnenhaut wurde als Teilvorgang einer Schädigung der Endothelschrankenfunktion betrachtet und dem Begriff der „Endarteriitis“ unterstellt. Entsteht das Ödem rasch, so werden elastische Fasern fehlen oder nur an der Oberfläche der Beete entstehen, verzögert sich seine Entwicklung, so kann die Neubildung elastischer Systeme auch in räumlichem Anschluß an die alten Faserlagen erfolgen. Die wechselnde Aufeinanderfolge einzelner Faserschichten wird damit zum Spiegel der Gesamterkrankung. So muß die Zweischichtung der Intima in eine tiefe, „elastisch-hyperplastische“ und eine oberflächliche,

ödematöse, wenn keine anderen Ursachen vorhanden sind, als das Ergebnis eines mehrzeitigen Geschehens aufgefaßt werden, welches seinem Wesen nach von den entzündlichen Veränderungen am Klappenendokard des Herzens nicht zu unterscheiden ist.

Niederschlagsbildungen in der Gefäßwand. Fettablagerungen waren auch hier sehr ausgedehnt, doch zeigte das makroskopische Bild der einzelnen Gefäße keine so weitgehende Übereinstimmung, wie in der vorhergehenden Gruppe (Abb. 7). So ließen die ersten beiden Fälle nur einzelne Lipoidflecken oberhalb der Aortenklappen und in der Brustaorta erkennen, während im dritten und vierten Fall die Intima auf das dichteste von ihnen durchsetzt war. Eine Abhängigkeit vom Alter besteht dabei offenbar nicht, da die Lipoidflecke auf jeder Altersstufe vorkommen oder fehlen können. Daneben finden sich größere Beete mit hohem Lipoidgehalt, die histologisch große Verschiedenheiten aufweisen.

1. Celluläre Verfettung im Bereich typischer „Fettflecke“. Die mit bloßem Auge als stecknadelkopfgroße Stippchen erkennbaren Lipoidablagerungen zeigen immer den gleichen Aufbau. In dem aufgelockerten, subendothelialen Gewebe liegen wechselnde Mengen teils runder, teils spindelförmiger Zellen, welche unter starker Verfettung aus dem Gewebsverband ausgetreten sind und die Spalten des Gewebes ausfüllen. Diese Veränderungen stimmen so weitgehend mit den im vorausgehenden Abschnitt beschriebenen überein, daß sich eine erneute ausführliche Darstellung erübrigt und auf die dortigen Ausführungen verwiesen werden kann.

2. Staubförmige Verfettung. Neben den erwähnten „Fettflecken“ finden sich weiterhin Bezirke staubförmiger Lipoidniederschläge. Diese wurden zwar auch gelegentlich in den vorhergehenden Fällen beobachtet, erreichen hier jedoch eine Ausdehnung, die eine ausführlichere Besprechung rechtfertigt.

Zunächst fällt auf, daß die staubförmigen Fettablagerungen, im Gegensatz zur cellulären Form, vorwiegend außerhalb der *Elastica interna* vorkommen. Man erkennt hier häufig eine bandförmige Zone wechselnder Breite, innerhalb welcher die Zahl der Zellkerne vermindert ist und die Grundsubstanz im Sudanschnitt eine dichte Bestäubung mit feinen Lipoidtröpfchen aufweist (Abb. 9b). Das gleiche Gebiet läßt bei Färbung mit Hämatoxylin einen tiefblauen Farbton erkennen (Abb. 9a), der sich bei stärkerer Vergrößerung in eigenartige, an geronnene Milch erinnernde, zum Teil netzförmig angeordnete, zum Teil feinkörnige Teilchen auflösen läßt. Die Darstellung dieses Niederschlages gelingt sowohl mit Böhmerschem Hämatoxylin als auch mit Eisenhämatoxylin nach Weigert, mit dem Unterschied, daß im zweiten Fall die Intensität der Färbung in den meisten Fällen erheblich größer ist. Die mit beiden Farbstoffen darstellbaren Staubherde liegen immer an der gleichen

Stelle, doch ist die mit Hämatoxylin darstellbare Substanz meist in größerer Ausdehnung vorhanden, als der im Sudanschnitt erscheinende Fettstaub. In seltenen Fällen ist jedoch auch das Gegenteil der Fall.

Die Tatsache des Vorkommens einer mit Hämatoxylin färbbaren Substanz in der Gefäßwand ist schon längere Zeit bekannt, hat jedoch bis auf den heutigen Tag keine stärkere Beachtung gefunden. So erwähnt bereits v. *Simnitzky* eine in Aorten jugendlicher Menschen vorkommende, mit Hämatoxylin hellblau färbbare Substanz, deren „wahrer Charakter“ ihm unbekannt war und die er, wie auch die anderen von ihm beschriebenen Veränderungen, als Folge einer vorausgehenden Infektionskrankheit betrachtete. Auch *Wiesel* fand bei akuten und chronischen Infekten (Diphtherie, Pneumonie, Endokarditis, Myokarditis, Nephritis) „in der Media Herde von großer Ausdehnung mit Hämatoxylin blau gefärbter strukturloser Massen zwischen den Muskelfasern, die durch Einlagerung dieser als Flüssigkeit anzusprechenden Substanz auseinandergedrängt, aber noch nicht in ihrem Zusammenhang getrennt waren“. Außer der Angabe, daß es sich um eine Flüssigkeit handeln müsse, finden sich auch hier keine näheren Einzelheiten über die Natur dieses Stoffes.

Bei eigenen histochemischen Untersuchungen, deren Ergebnis hier auszugsweise mitgeteilt sei, erwies sich zunächst die naheliegende Annahme, daß die fraglichen Niederschlagsbildungen aus Schleim oder Kalk bestehen, als falsch. So ließen sich mit Silbernitrat (*Kóssa*) niemals Kalkniederschläge darstellen. Auch konnte der Ausfall der Hämatoxylinfärbung durch vorheriges Einlegen der Schnitte in verschiedene Säuren nicht beeinflußt werden. Gegen die Schleimnatur sprach einmal der stets vollkommen negative Ausfall von *Feyrter*schen Färbung mit Thionin, welche im Gegenteil immer ein völliges Freibleiben der Stauberde aufwies, ein Verhalten, das wir bereits als kennzeichnend für die ödemartige Auflockerung des Gewebes kennengelernt hatten. Vor allem aber konnte auf Grund der Löslichkeitsverhältnisse die Schleimnatur dieser Niederschläge mit Sicherheit widerlegt werden. Die mit Hämatoxylin darstellbare Substanz löst sich nämlich bei Zimmertemperatur in Äther-Alkohol, während sie einfacher Alkohol aller Konzentrationen, Säuren und Alkalien nicht in Lösung zu bringen vermögen.

Damit war es wahrscheinlich, daß hier Fettsäuregemische vorliegen, doch ließen die diesbezüglichen Färbemethoden im Stich (*Fischler*) oder zeigten wechselnde Resultate. Eine weitere Aufklärung gelang dagegen durch Modifikation der einfachen Sudanfärbung.

Die Fettdarstellung mit Sudan ist ein physikalischer Vorgang und beruht auf einer besseren Löslichkeit des Farbstoffes im Fett als im Alkohol der Farblösung. Der Farbstoff wird durch das bessere Lösungsmittel Fett dem schlechteren Alkohol entzogen, so daß der Vorgang dem des sog. „Ausschüttelns“ gleicht (*Zeiger*). Eine Vorbedingung ist die flüssige oder halbflüssige Konsistenz der Fettstoffe. Deshalb färben sich auch fettartige Substanzen mit hohem Schmelzpunkt, die bei Zimmertemperatur ungefärbt bleiben, im Brutschrank an (*Zeiger*). Für den günstigen Ausfall der Färbung ist ferner die kolloidale Dispersion des Sudans entscheidend (*Froboese* und *Spröhle*, *Zeiger*). Die Lösung von Farbstoff oder Alkohol in Fett soll durch Anlagerung von Molekülen des Lösungsmittels an Moleküle des zu lösenden (Farb-)Stoffes zu „Lösungsmolekülen“ zustande kommen. Eine gesättigte Lösung von Sudan in absolutem Alkohol enthält die meisten Lösungsmoleküle und ist molekulardispers. Setzt man Wasser hinzu, so sollen komplexe Alkohol-Wasserverbindungen entstehen, die auf Grund ihrer starken Molekularbindung nicht mehr in der Lage sind, den Farbstoff molekular aufzuspalten, so daß dieser sich in kolloidaler Form in Lösung hält. Neben dem Wassergehalt wirkt auch die Hitze vergrößernd auf den Dispersitätsgrad. Eine solche Kolloidstruktur der Sudanlösung wird als Voraussetzung eines guten Färbefeffektes betrachtet, da gerade in

diesem Zustand die Bereitschaft der Farblösung zur Farbstoffabgabe besonders groß sei. Auf Grund dieser Vorstellungen ist es *Romeis* gelungen, eine hochmolekulare Sudanlösung in 40%igem Alkohol herzustellen, die alle bisher angegebenen an Güte und Färbekraft übertreffen soll.

Im Anschluß an diese Gedankengänge suchte nun der Verfasser auch die Niederschlagsbildungen in der Aortenwand einer weiteren Klärung zuzuführen. Entsprechende Schnitte wurden in der üblichen Sudan III-Lösung bei Zimmertemperatur und im Brutschrank bei 50° gefärbt. Schon hierbei zeigte sich eine viel größere Ausdehnung der staubförmigen Verfettung, die sich jetzt mit der durch Hämatoxylin blau gefärbten Substanz in vielen Fällen deckte. Den gleichen Effekt erreichte man auch bei Anwendung der *Romeisschen* Färbung. Wurde diese ebenfalls im Brutschrank vorgenommen, so glich die Ausdehnung der Fett-niederschläge derjenigen des blauen Staubes vollkommen.

Als Ergebnis dieser Untersuchungen sei folgendes festgestellt:

1. Der mit Hämatoxylin blau gefärbte Niederschlag ist mit Sicherheit weder Kalk noch Schleim.

2. Es handelt sich vielmehr um fett- oder lipoidähnliche Substanzen, welche am ehesten als Übergangsprodukte zwischen Cholesterinestern und freier Fettsäure anzusehen sind und deren Schmelzpunkt wahrscheinlich oberhalb des für die Lipide bekannten Wertes liegt.

Daß es sich bei diesen Stoffen um Gemische verschiedener Lipide und deren Bausteine handelt, wird weiterhin dadurch erhärtet, daß im Bereich der Staubherde große Haufen nadelförmiger Fettsäure- und Cholesterinkristalle ausfallen. Das Ausmaß dieser Krystallbildung entspricht dabei nicht der Menge und Ausdehnung des sudanroten Fettstaubes, sondern kann auch dann sehr erheblich sein, wenn ein nur mit Hämatoxylin darstellbarer Niederschlag vorhanden ist.

Während sich die „Fettflecke“ gerade durch einen besonderen Reichtum an Zellen auszeichnen und regressive Veränderungen vermissen lassen, weisen die Bezirke staubförmiger Verfettung stets sehr augenfällige Schäden der zelligen und faserigen Bestandteile der Gefäßwand auf. Die Tatsache einer Verminderung des Gehaltes an Zellkernen wurde bereits erwähnt. Daneben verhalten sich nun vor allem die elastischen Elemente sehr eigentümlich. Die einzelnen Lamellen färben sich schlecht an, sind dünner als gewöhnlich, häufig dichter gelagert, zuweilen aber auch von Lücken durchsetzt und verlaufen besenreisartig gestreckt (Abb. 9c). Veränderungen dieser Art kommen im inneren Drittel der Media auch unabhängig von den beschriebenen Staubherden vor.

Über regressive Veränderungen der Fasern wird in der Literatur sowohl bei akuten Infektionskrankheiten als auch im Verlauf des fieberhaften Gelenkrheumatismus berichtet, ohne daß zunächst gleichzeitige Lipoidniederschläge erwähnt werden.

So schildert *Wiesel* bei akuten Infektionen die Streckung und schlechte Färbbarkeit der elastischen Fasern, welche bis zu Kontinuitätstrennung, Querzerfall und vollkommenen Schwund fortschreiten kann. *Pappenheimer* und *v. Glahn* beobachteten das gleiche bei fieberhaftem Gelenkrheumatismus. Die elastischen Fasern waren „dünner, weniger gewellt und schlechter gefärbt als in den besser erhaltenen Regionen“. Auch *Klinge* erwähnt diese Tatsache und *Chiari* fand bei akutem Rheumatismus in der Wand großer Gefäße Nekrosen, in deren Bereich die elastischen Fasern ebenfalls verdünnt und gestreckt verliefen. Als Ursache hierfür werden mehrere Tatsachen angeführt. Einmal scheint eine Schädigung der elastischen Fasern selbst vorzuliegen, die sich in schlechter Färbbarkeit und Verdünnung der

einzelnen Membranen ausdrückt, wobei die entstehende Dehnung den gestreckten Verlauf verständlich macht. Dieser könnte jedoch auch dadurch zustande kommen, daß durch das gleichzeitige Absterben der glatten Muskelzellen (*Wiesel, Chiari*) der Spannmeehanismus des Gefäßrohres verlorengeht und so das elastische System einer Erschlaffung und passiven Überdehnung anheimfällt.

Die Tatsache eines so häufigen Vorkommens regressiver Veränderungen an Fasern und Zellen der mittleren Gefäßwandschicht bei akuten Infektionskrankheiten und fieberhaftem Gelenkrheumatismus läßt ihr beobachtetes Zusammentreffen mit staubförmiger Verfettung besonders wichtig erscheinen und es erhebt sich in diesem Zusammenhang erneut die schwierige Frage nach der Pathohistogenese staubförmiger Lipoidosen in der Aortenwand. Eine Aufklärung können hier nur weitere Befunde bringen.

In der Aorta des Falles 4 findet sich oberhalb der Aortenklappen ein knapp pfennigstückgroßes Beet von warzenartiger Beschaffenheit und intensiv gelber Farbe (Abb. 7d). Die Oberfläche ist ausgesprochen höckerig. Da der Träger ein junger Mensch war, dessen Hauptschlagader außer typischen „Fettflecken“ und den in der Intima beschriebenen Verquellungsherden eine zarte und unveränderte Innenhaut aufwies, ältere arteriosklerotische Veränderungen also sicher fehlten, und die höckerige Oberfläche des Intimabeetes den entzündlichen Auflagerungen an den Aortenklappen gleich, entstand hier makroskopisch der Eindruck einer Art „Abklatschmetastase“ der Aortenendokarditis, wobei sich nur die starke Verfettung nicht erklären ließ. Der histologische Befund deckte jedoch eine dichte, mit Hämatoxylin dunkelblau gefärbte, mit Sudan blaßrötliche Staubablagerung auf, welche im Gegensatz zu den bisherigen Fällen nicht in der Media, sondern in dem stark verbreiterten subendothelialen Gewebe erfolgt war, sich jedoch ebenfalls durch die Ablagerung dichter Haufen nadelförmiger Krystalle auszeichnete (Abb. 13a). Nach innen erstreckten sich die Fettniederschläge nicht unmittelbar bis an das Endothel, sondern ließen einen schmalen, aus äußerst lockerem Gewebe bestehenden und von zahlreichen Lücken durchsetzten Streifen frei (Abb. 13a), in dessen Bereich neben einzelnen Wanderzellen zarte, neugebildete elastische Fasern nachweisbar waren. Nach außen sind die Niederschläge durch die *Elastica interna* begrenzt, welche nur an wenigen Stellen überschritten wird. Die anschließenden elastischen Lamellen des inneren Mediadrittels sind ödemartig auseinandergedrängt, von großen Lücken durchsetzt und stellenweise unterbrochen (Abb. 15a). Innerhalb der verdickten Intima selbst fehlen elastische Fasern. Nach Extraktion der Niederschläge durch Äther-Alkohol (s. oben) bleibt hier lediglich ein feines Netz meist radiär verlaufender kollagener Fäserchen zurück (Abb. 15b), welches zahlreiche Lücken in Gestalt der ursprünglich vorhandenen Krystalle freiläßt (Abb. 15b). Stärkere kollagene oder elastische Fasern, die zum Nachweis eines schon längeren Bestandes dieser Bildung dienen könnten, fehlen. Dagegen ist

an einigen Stellen die faserige Struktur der Intima vollständig zerstört, so daß der extrahierte Schnitt nur noch Lücken oder strukturlose Schlieren erkennen läßt.

Damit zeichnen sich die vorliegenden Verfettungsherde durch eine solche Fülle von Besonderheiten aus, daß es notwendig erscheint, an

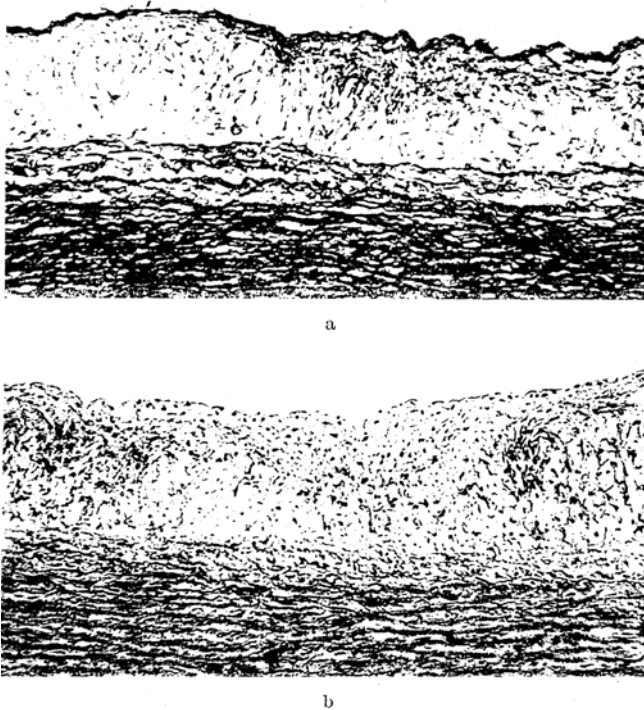


Abb. 15a und b. 2164/41. Warzenartiges höckeriges Intimabeet oberhalb der Aortenklappen bei Endokarditis. Nach Extraktion mit Äther-Alkohol. a Elastica. b H.-E. Der blaue staubförmige Niederschlag ist jetzt verschwunden (vgl. Abb. 13a).

dieser Stelle ausführlicher auf Herkunft und Entwicklung lipoider Niederschläge in der Gefäßwand einzugehen.

Über die Frühstadien der Lipidose herrscht noch keine Einigkeit. Sicher ist, daß lipide Substanzen bereits in der Kindheit sowohl in den Zellen als auch in der Grundsubstanz in Form einer feinen Fettbestäubung des elastischen Grenzstreifens angetroffen werden. Während jedoch die einen (*Tawara, Stumpff, Zinslerling*) eine primäre Zellverfettung annehmen und das Fett erst nach Zerfall der Zellen in die Gewebslücken gelangen lassen, verlegen die anderen (*Jores, Aschoff*) den Beginn der Verfettung in die Grundsubstanz, wobei sich die Fetttropfen vor allem den elastischen (*Jores*) und kollagenen (*Torhorst, Voigts*) Fasern anlagern sollen. Die gleichzeitige Zellverfettung wird im zweiten Fall als resorptiv und sekundär gedeutet.

Neuere Forschungsergebnisse über die Struktur des Mesenchyms und deren Bedeutung für den Bau der Gefäßwand veranlaßten Hueck, die prinzipielle Übereinstimmung staubförmiger und cellulärer Verfettung anzunehmen. Immer beginnt danach die Verfettung in der Grundsubstanz der elastischen und kollagenen Fasern. Diese stellt umgewandeltes und netzförmig untereinander zusammenhängendes Protoplasma dar und ist deshalb wesensmäßig nicht von der Zelle zu trennen. Die Spalten dieses Netzes sind keine vorgebildeten Räume, sondern entstehen erst durch Verflüssigungsvorgänge und sind vom Spannungszustand des Netzes abhängig. Fließt das Lipoid zu größeren Tropfen zusammen, so sammelt es sich zunächst in den protoplasmatischen Rändern der Spalten, in deren Bereich die Kerne zunehmen, um schließlich in die Spalten selbst überzutreten, wo es in größeren Mengen abgelagert werden kann.

Damit herrscht hinsichtlich des Beginnes der Lipoidose zwar keine vollständige Übereinstimmung, doch haben die einzelnen Teilvorgänge durch die von Hueck entwickelte Vorstellung eine so anschauliche Deutung erfahren, daß eine feste Grundlage für zukünftige Forschungen entstanden ist.

Demgegenüber ist über das weitere Schicksal der ersten Lipoidherde in der Gefäßwand noch wenig gesichertes Wissen vorhanden.

Das Vorkommen lipoider Ablagerungen in der Tiefe umschriebener Intimabuckel bei Atherosklerose (*Marchand*) hat hier die Betrachtung von vornherein in ganz bestimmte Bahnen gelenkt. Schien doch mit dieser Tatsache das Ende einer Entwicklungskette gefunden, deren erstes Glied eben jene feinen Lipoidniederschläge darstellen sollten, welche hier den Gegenstand unserer Betrachtung bilden. Auch die gleichbleibende chemische Zusammensetzung dieser Lipoiden (*Windaus, Aschoff*) sollte für die Einheitlichkeit des gesamten Vorganges sprechen.

Da ferner sowohl im alternden Gefäß als auch innerhalb des Atheroms die faserigen Wandbestandteile eine Vermehrung erfahren, werden Sklerose und Atheromatose als zwei sich gegenseitig bedingende Teilfaktoren eines einheitlichen Krankheitsgeschehens aufgefaßt.

Damit wird rein gedanklich die Verbindung zweier Erscheinungen vollzogen, deren tatsächliche Zusammengehörigkeit noch keineswegs erwiesen ist, zumal sämtliche Teilbilder auch isoliert vorkommen können (*Jores*).

Die Annahme enger Beziehungen zwischen zwei so verschiedenen Vorgängen, wie sie Atherose und Sklerose darstellen, beruht auf mehreren, teilweise einander widersprechenden Teilvorstellungen.

1. Die Gefäßwand erfährt schon physiologisch im Verlauf des Lebens, besonders in der sog. „absteigenden Gefäßperiode“ (*Aschoff*) eine *Faserzunahme*, die in der Tiefe der Intima durch „Abspaltung“ (*Jores*) von der *Elastica interna* erfolgt. Hand in Hand damit geht eine *Wasserverarmung und Verdichtung* des faserigen Gerüsts, die die Ablagerung von Schlackensubstanzen begünstigt (*Bürger*), unter die auch die Lipoiden zu rechnen sind. Diese zeigen vor allem Beziehungen zu den elastischen Fasern, denen sie sich in der Tiefe anlagern (*Jores*). Die Verfettung entsteht hier durch eine Art kolloid-chemische Absiebung an der Grenze von Intima und Media und schreitet mit der Entstehung neuer Fasern von der Tiefe nach der Oberfläche fort (*Aschoff*).

2. Durch mechanisch-funktionelle Abnützung der Gefäßwand kommt es zur „molekularen Destruktion“ (*Aschoff*), besonders der Grundsubstanz. Diese äußert sich im Gegensatz zur altersbedingten Verfestigung in einer *Auflockerung* des Gewebes, wodurch das *Eindringen fetthaltigen Plasmas* begünstigt wird. Chemische Änderungen können diesen Vorgang unterstützen (Saftstauung, *Hueck*) oder selbst im Vordergrund stehen.

3. Die Lipoidablagerung wird durch einen Imbibierungsvorgang bewirkt und hängt deshalb wesentlich von der Höhe des Blutholesterinspiegels ab. Dieser kann durch allgemeine Stoffwechselstörungen (Diabetes, Gravidität), Ernährungseinflüsse (Milch: Säuglingsatherose) und Altersvorgänge erhöht werden.

4. Die oberflächliche Sklerose umschriebener Atherome entsteht durch einen *formativen Reiz*, den die abgelagerten Fettsubstanzen auf das umliegende Gewebe entfalten. Sie vermehrt sich vor allem gegen die Gefäßlichtung und trägt zur „Abschirmung“ der Beete gegen den Blutstrom bei. Daneben können jedoch die gleichen „regenerativen“ Intimaverdickungen auch ohne jede Lipoidablagerung vorkommen, da es Gefäßprovinzen gibt, in denen sichtbare Ernährungsstörungen in Form der Lipoidose sicher keine Rolle spielen (*Aschoff*).

Auf Grund dieser Anschauungen läßt sich zwar im Einzelfall das Auftreten der Lipoidse verständlich machen, doch bleibt es fraglich, ob der gesamte Vorgang der Gefäßwandverfettung durch eine so einseitig physikalische Betrachtungsweise erfaßt werden kann, zumal hierbei offenbar ganz entgegengesetzte Zustandsänderungen der plastischen Grundsubstanz, wie Auflockerung und Verfestigung, in gleicher Weise der Lipoidspeicherung Vorschub leisten sollen.

Weiterhin ist gerade hinsichtlich des Kernproblems der Arteriosklerose, des gegenseitigen Verhältnisses von Sklerose und Atherose keine Klarheit vorhanden, da erstere offenbar in bestimmten Gefäßsegmenten auch ohne vorausgehende oder gleichzeitige Verfettung entsteht.

Ein grundsätzlicher Fortschritt der Erkenntnis kann hier nur vom Experiment erwartet werden. Doch dürfte schon die sorgfältige Zergliederung rein morphologischer Befunde und eine Lösung vorzeitiger gedanklicher Verbindungen (*Bredt*), wie sie bisher zwischen Atherose und Sklerose bestanden, einen tieferen Einblick in die möglichen Zusammenhänge gewähren.

a) *Celluläre Verfettung*. Als histologisches Substrat der in jugendlichen Aorten so häufigen „Fettflecke“ findet sich eine Fibrocyten- und Makrophagenverfettung des lockeren subendothelialen Gewebes, häufig auch der angrenzenden Mediaschichten. Nimmt der Lipoidgehalt dieser Herde zu, so entstehen nach Absterben der Zellen und Zusammenfließen ihres fettigen Inhaltes größere Lipoidanhäufungen, die unter Zerstörung des oberflächlichen Gefäßendothels schon frühzeitig in das Lumen durchbrechen können. Da ein gestaltlicher und zeitlicher Übergang dieser Herde in typische Atherome zunächst nicht nachgewiesen werden kann, ist der gesamte Vorgang von der Atherosklerose abzugrenzen. Er wird im folgenden unter Anlehnung an den von *Virchow* eingeführten Begriff als „fettige Usur“ bezeichnet.

Das subendotheliale Gewebe, in dem sich der Verfettungsprozeß abspielt, ist teils aufgelockert, teils sklerosiert. Die Auflockerung ist auch unabhängig von Lipoidherden nachweisbar (s. oben) und deshalb als pathologisch selbständiger Prozeß aufzufassen. Entwickelt sich im weiteren Verlauf eine Sklerose, so ist auch diese nicht das Ergebnis

formativer Reize der in den Zellen gespeicherten Lipoiden, sondern der Ausheilungszustand des vorher vorhandenen Ödems.

Diese Befunde stehen in Widerspruch zu denjenigen Erklärungen, welche cellulären Verfettungsvorgängen im Bereich der Aorta jede Bedeutung absprechen (*Aschoff, Gigante*) und nur die Fettbestäubung der elastischen Lamellen in den Vordergrund stellen.

Demgegenüber muß die Zellverfettung auf Grund der eigenen Befunde im Bereich jugendlicher Aorten und als Grundlage der bekannten „Fettflecke“ geradezu als die Regel gelten. Dagegen dürfte der Verfettung des elastischen Grenzstreifens keine große Bedeutung zukommen. Ihre morphologische und pathohistogenetische Zugehörigkeit zur cellulären Form der Lipoidose wurde bereits erwähnt. Eine weitere Bestätigung hierfür ist darin zu sehen, daß auch die Fettbestäubung des Grenzstreifens an das gleichzeitige Vorkommen einer vermehrten Flüssigkeitsdurchtränkung des subendothelialen Gewebes gebunden ist.

Damit ist die Lipoidose Folge- und Begleiterscheinung eines Ödems, dessen Ursachen in einer chemisch-toxisch bewirkten Zustandsänderung der dem Blutstrom unmittelbar benachbarten Gefäßwandschicht zu suchen ist. Die pathogenetische Bedeutung derartiger Lipoidablagerungen für die Entwicklung künftiger Krankheitsbilder ist gering zu veranschlagen. Die Aufnahme der Fette in eigens hierzu mobilisierte Zellen weist auf die Möglichkeit einer Bewältigung der ablaufenden Krankheitsvorgänge hin und gibt der Gesamterscheinung das Gepräge einer reaktiven geweblichen Umbildung.

b) *Staubförmige Verfettung.* Daneben kommen in der Aorta staubförmige Fettniederschläge vor, die sowohl auf Grund ihrer Lokalisation als auch ihres färberischen Verhaltens von der Zellverfettung und der Fettbestäubung des Grenzstreifens unterschieden werden müssen. Sie bevorzugen das innere Drittel der Media, werden jedoch häufig auch in der Intima beobachtet, wobei die *Elastica interna* jeweils die Grenze bildet, in vielen Fällen aber auch nach beiden Seiten überschritten wird. Eine Beziehung zur Neubildung von Fasern besteht nicht. Die elastischen Elemente zeigen im Gegenteil im Bereich der Niederschläge regressive Veränderungen, wie sie für den fieberhaften Rheumatismus auch sonst bekannt sind. In der verbreiterten Intima erreicht diese Verfettung gelegentlich besondere Ausdehnung, wobei der Fettstaub in den Lücken eines netzigen Faserwerkes liegt, welches elastische Fasern vollkommen vermissen läßt. Die Lage solcher Beete oberhalb der entzündeten Aortenklappen bei nur geringer Beteiligung des übrigen Gefäßsystems deutet auch hier auf die entzündlich-toxische Genese.

Die Eigenart dieser Lipoidablagerungen und ihre färberische Besonderheit (gleichzeitige Darstellbarkeit mit Sudan und Hämatoxylin) grenzt sie scharf von anderen Verfettungsformen ab. Eine elastische Hyperplasie der tiefen Intimaschichten fehlt, so daß eine „Absiebung“ der Lipoiden

nicht zu Erklärung herangezogen werden kann. Auch eine mechanische „Einpressung“ von lipoidhaltigem Plasma kommt als Entstehungsursache kaum in Frage.

Liegt hier eine Verfettungsform besonderer Genese vor, so erhebt sich die Frage nach den Bedingungen ihrer Entstehung. Die Art der Grundkrankheit, das Zusammentreffen mit rheumatischen Gefäßwandschäden spricht für eine Beziehung zu toxisch-allergischen Vorgängen.

Das Vorkommen einer „Atherose der Jugendlichen“ (*Beitzke*) nach überstandener fieberhafter Gelenkrheumatismus ist keine Seltenheit (*Beitzke, Klinge*). Es liegt deshalb nahe, daß allergische Gefäßwandschäden einen besonders günstigen Boden für spätere Lipoidinfiltrationen abgeben. „Dies war um so mehr zu erwarten, als die im Beginn der menschlichen Atheromatose — noch vor der Lipoidinfiltration — in der Intima nachweisbare gallertige Aufquellung der bindegewebigen Grundsubstanz (Saftstauung, *Hueck*) anatomisch und wohl auch physikalisch-chemisch mit dem experimentellen Gefäßwandschaden in Parallele gesetzt werden konnte, wie er im Serum-Hyperergiever such erzielt worden“ ist (*Schmitt*). Die Bestätigung dieser Gedankengänge gelang im Experiment. Bei mehrmaliger parenteraler Einweißzufuhr und unter gleichzeitiger oder anschließender Verfütterung von Cholesterinmengen, die auf Grund von Parallelversuchen *allein* niemals zu Lipoidinfiltration der Gefäßwand führten, konnten im Bereich allergisch geschädigter Gefäßwandstellen „sekundäre“ Verfettungsherde nachgewiesen werden (*Schmitt*). Einzelne Fälle erinnerten dabei „an die häufig bei Sektionen anzutreffende Atheromatose der Aorta bei solchen Menschen, die an einer akuten Infektion zu Tode gekommen sind“.

Damit war der Nachweis erbracht, daß die im Hyperergiever such erzeugten Gefäßwandschäden die Grundlage für atheromatöse Prozesse abgeben können (*Schmitt*). Wenn auch eine unmittelbare Übertragung dieser tierexperimentellen Erkenntnisse auf die menschliche Pathologie nur unter Vorbehalt möglich ist, so sprechen doch die eigenen Befunde, besonders die staubförmige Verfettung, für eine gleiche Genese. Darüber hinaus ist aber zu erwägen, ob nicht die Gefäßwandverfettung ganz allgemein nur eine Begleiterscheinung geweblicher Reaktionen im Bereich der Gefäßwand darstellt, zumal für die bekannten „Fettflecke“ schon längst eine Beziehung zu vorausgehenden Infektionskrankheiten vermutet werden muß.

Faßt man die staubförmigen Verfettungs herde als auf dem Boden rheumatischer Gefäßwandschäden entstanden auf, so bedarf es noch der Erläuterung bestimmter Einzelheiten des histologischen Bildes.

Neben dem im Sudanschnitt nachweisbaren Fettstaub findet sich eine mit Hämatoxylin blau gefärbte Substanz, welche diesem entspricht und als Gemisch verschiedener Cholesterinesterbestandteile mit hohem Schmelzpunkt anzusehen ist. Das Auftreten derartiger Fettzerfallsprodukte in der verdickten Gefäßwand — meist mit dem Ausfall großer Mengen von Fettsäure- und Cholesterinkristallen verbunden — gilt als Zeichen einer Art Gewebsnekrose, die dadurch zustande kommen soll, daß das Gewebe unter der Masse des abgelagerten Fettes infolge einer „Ernährungsstörung“ allmählich erstickt, wobei das Fett gewissermaßen in seine Bestandteile zerfällt.

Entsteht demgegenüber die Fettablagerung auf dem Boden chemisch-toxischer Gefäßwandschäden, so müssen sich die Veränderungen gerade in zeitlich umgekehrter Reihenfolge vollziehen, derart, daß der Krankheitsprozeß durch eine Beeinträchtigung oder Aufhebung der Lebensvorgänge in der Grundsubstanz eingeleitet wird und fettige Niederschläge erst in seinem weiteren Verlauf auftreten, gelegentlich wohl auch ausbleiben können.

Damit wird vor allem die Bedeutung der Höhe des Cholesterinspiegels erheblich zugunsten von Bedingungen eingeschränkt, die in der Gefäßwand selbst liegen. Auf den Einfluß solcher örtlicher Faktoren hat bereits *Hueck* hingewiesen, zumal „beim Menschen, im Unterschied zum Tierexperiment vielleicht nicht ohne weiteres ein Grund vorliegt, die Verfettung durch ein Hineingelangen einer zu lipoidreichen Nährflüssigkeit von außen entstehen zu lassen“ (*Hueck*). Welche feineren chemischen Vorgänge den Ausfall der Fettsubstanzen bewirken, läßt sich noch schwer abschätzen, doch möchte der Verfasser glauben, daß auf dem Boden der toxischen Gefäßwandschäden in der Intima eine Störung des Verhältnisses zwischen Eiweißkörpern und Lipoiden entsteht, zumal bekannt ist, daß die Stabilität des kolloidgebundenen Cholesterins ganz wesentlich von dem Zustand des Gewebs-eiweißes abhängt (*Handowsky, Hueck*).

Wenn auch die vorstehenden Gedanken zunächst nicht mehr als eine Hypothese darstellen, deren Befestigung noch vieler Arbeit bedarf, so lassen sich doch mit ihrer Hilfe Erscheinungen verständlich machen, die auf Grund der bisherigen Vorstellungen nicht zu deuten waren. Besonders die Möglichkeit einer akuten Gefäßwandverfettung, deren Vorkommen sich jedem Erfahrenen aufdrängt, läßt sich auf Grund einer mechanischen oder altersbedingten Fettinfiltration nicht erklären.

Man kann einwenden, daß die hier beschriebenen Vorgänge allein nicht das Wesen der Arteriosklerose treffen, da deren wesentlichstes Merkmal, die Sklerose, bisher unberücksichtigt blieb. Die gleichen Zweifel hatte der Verfasser selbst. Es wurden deshalb in einer weiteren Gruppe Aorten untersucht, deren Innenhaut bereits alle Merkmale einer fortgeschrittenen Wandverdickung aufwies. Die dabei erhobenen Befunde, deren Beschreibung der folgende Abschnitt gewidmet ist, konnten das bisher Gesagte jedoch bestätigen und in wertvoller Weise ergänzen. Zuvor aber sei auf Veränderungen hingewiesen, die auch hier im Bereich der Grundsubstanz beobachtet werden konnten.

Abweichungen im färberischen Verhalten der Grundsubstanz. Es wiederholte sich nämlich die Beobachtung, daß die ödemartige Auflockerung der Intima den positiven Ausfall der metachromatischen Reaktion verhindert, während eine beginnende Sklerose den Färbevorgang deutlich unterstützt. Ein Beispiel für die erstgenannte Tatsache bieten die glasigen Beete in der Brustorta des Falles 4 (Abb. 14a), deren histologisches Substrat in einer Quellung und Auflockerung des Fasergerüsts bestand. Im *Feyrter*-Schnitt blieben die Beete vollständig ungefärbt.

Dagegen zeigten die verschiedenen Skleroseformen immer eine Vermehrung der Gewebschromotropie. Diese erstreckte sich innerhalb rein kollagener Intimabuckel auf die gesamte Intima, blieb jedoch, bei subendothelialer Faserbildung oder einer solchen in der Tiefe des Intima-

gewebes (s. oben) auf die jeweilig befallenen Abschnitte beschränkt. Immer entspricht der Ausfall der metachromatischen Reaktion auf das genaueste der Ausprägung kollagen-elastischer Fasersysteme.

Daneben zeigten sich deutliche Beziehungen zur Lipoidose, in deren Bereich die Gewebeschromotropie fehlt. Damit müssen diese Bezirke hinsichtlich ihres Verhaltens gegenüber metachromatischen Farblösungen der Quellung und Auflockerung der Intima an die Seite gestellt werden.

Zusammenfassung. 1. Während entzündliche Reaktionen der Gefäßwand im vorhergehenden Abschnitt selten beobachtet wurden, waren sie hier die Regel. Sie fanden sich in der Aorteninnenhaut und im Bereich der Vasa vasis, waren darüber hinaus aber auch am übrigen Gefäßsystem nachweisbar.

Der Gesamtheit dieser Veränderungen wird der Begriff der Mesoarthritis rheumatica nicht gerecht, da die Beteiligung der Intima nicht allein auf Grund einer Fortleitung verstanden werden kann.

Sowohl in der Aorteninnenhaut als auch in den Vasa vasis ist der Sitz der Krankheit das Endothel, welches im Bereich des gesamten Gefäßsystems vom Endokard bis in die Capillaren einheitlicher Reaktionen fähig ist. Das Wesen aller entzündlichen Veränderungen an der Gefäßinnenhaut kann als Störung der Schrankenfunktion des Endothels durch unmittelbare Einwirkung einer Schädlichkeit vom Gefäßlumen her (Dyshorie) aufgefaßt werden. Die Gesamtheit dieser Erscheinungen wird dem Begriff der „Endangitis“ unterstellt.

Das Ödem der Gefäßwand stellt den schwächsten Grad einer Durchlässigkeitsstörung der Endothelschranke dar. Die pathogenetische Einordnung erfolgt auf Grund seines späteren Schicksals. Folgt Ausgang in Sklerose, so muß auch die seröse Durchtränkung der Gefäßwand in den Formenkreis der Endarteriitis einbezogen werden.

Die beobachteten Sklerosen sind Ausheilungszustände der Endarteriitis. Die Eigenart der Faserbildung spricht in vielen Fällen gegen ihre Auffassung als reine altersbedingte Anpassungsvorgänge. Aus der Aufeinanderfolge der Fasersysteme läßt sich an der Gefäßintima häufig der schubweise Verlauf der Grundkrankheit ablesen und mit den gleichzeitig vorhandenen entzündlichen Endokardveränderungen vergleichen.

2. Ablagerung von Lipoiden fand sich innerhalb der Zellen und in Form dichter Staubherde. Während die cellulären Verfettungsherde den typischen „Fettflecken“ gleichen, zeigen die Bezirke staubförmiger Verfettung ein ganz anderes Verhalten.

a) An der Stelle des mit sudanroten Fettstaubes findet sich im Hämatoxylinschnitt ein blauer Niederschlag, der auf Grund seines besonderen färberischen Verhaltens und seiner Löslichkeit als Spaltprodukt komplizierter Lipoidgemische mit hohem Schmelzpunkt aufgefaßt wird.

b) Im Bereich der Staubherde lassen sich regressive Veränderungen an Zellen und Fasern der Intima und Media nachweisen, wie sie bei fieberhaftem Rheumatismus auch ohne Verfettung vorkommen. Da in einzelnen Fällen die Lokalisation der Lipoidherde oberhalb der erkrankten Aortenklappen für einen Zusammenhang mit dem Grundleiden „Endokarditis“ spricht, scheint es geboten, die herrschenden Anschauungen über das Zustandekommen einer Gefäßwandverfettung erneut zu überprüfen.

Dabei zeigt es sich, daß von den bisherigen Vorstellungen die einer vorwiegend chemisch bedingten „Saftstauung“ den eigenen Befunden am meisten gerecht zu werden vermag. Da es ferner als bewiesen gelten kann, daß auch die im Hyperergieversuch erzeugten Gefäßschäden den Boden für atheromatöse Ablagerungen vorbereiten, wird als Grundlage der staubförmigen Verfettung eine primäre, toxisch bedingte Schädigung kolloider Eiweißkörper in der Gefäßwand angenommen, in deren Folge die Lipide nicht mehr in Lösung gehalten werden, sondern ausfallen.

Damit ist die morphologische Grundlage für das Auftreten einer akuten Gefäßwandverfettung gegeben.

Die Herde staubförmiger Verfettung in der Aortenwand werden deshalb von der reinen Zellverfettung im Bereich der typischen Fettflecke und der Fettbestäubung des elastischen Grenzstreifens im Hinblick auf ihre besondere pathogenetische Bedeutung abgegrenzt.

Darüber hinaus erhebt sich die Frage, ob nicht auch diese Verfettungsformen, besonders die Zellverfettung innerhalb der Fettflecke auf dem Boden vorausgehender Schädigungen der Grundsubstanz entstehen.

3. Die ödemartige Auflockerung der inneren Gefäßwandschichten war mit einer Abnahme, die Sklerose mit einer Zunahme der Gewebschromotropie verbunden.

Bei staubförmiger Verfettung war die Metachromasie deutlich herabgesetzt. Diese Form der Verfettung muß deshalb hinsichtlich ihres Verhaltens gegenüber metachromatischen Farbstoffen dem Ödem der Gefäßwand an die Seite gestellt werden.

III. Weitere Untersuchungen über die Sklerose der Aorta und ihre Beziehungen zur Atheromatose.

Stand in den bisherigen Abschnitten die Pathohistogenese lipoider Ablagerungen im Mittelpunkt der Betrachtung, so soll im weiteren Verlauf der Entstehung umschriebener Sklerosen besondere Aufmerksamkeit gewidmet werden. Wenn dabei im folgenden gerade der Zusammenhang von Arteriosklerose und Nierenleiden zur Grundlage einer gemeinsamen Besprechung verschiedener Fälle gemacht wird, so geschieht dies aus mehreren Gründen.

Einmal konnte der Verfasser bei chronischer Nephritis und maligner Nephrosklerose Aorten beobachten, bei denen entweder trotz jugendlichen Alters eine deutliche nodöse Arteriosklerose vorlag, oder aber, bei

älteren Individuen, die sklerotischen Aortenveränderungen das für dieses Alter bekannte Maß bei weitem überschritten. Eine Ursache hierfür kann zunächst nicht angegeben werden.

Dies gilt selbstverständlich nur, wenn man von der Wirkung chronischer Blutdrucksteigerungen, deren viel diskutierte Abhängigkeit von Nierenkrankheiten hier unerörtert bleiben muß, absieht. Zudem ist der Einfluß des gesteigerten Blutdruckes auf die Entwicklung der Arteriosklerose recht umstritten. Im wesentlichen wird nur die Hyalinose kleinster Organarterien mit Blutdrucksteigerungen in Zusammenhang gebracht (*Hueck, Jores*). Derartige Arteriosklerosen trennen aber viele von der „gewöhnlichen Arteriosklerose“ ab und lehnen für letztere jeden Einfluß einer Blutdruckerhöhung ab. „Weder die Altersektasie als Altersgebrechen noch die Atherosklerose als Alterskrankheit haben irgend etwas mit dem Blutdruck zu tun . . . , da wir bei noch so schwerer Atherosklerose keine Herzhypertrophie, aus der wir eine Erhöhung des Blutdruckes herauslesen könnten, finden“ (*Aschoff*).

Ferner ist bekannt, daß gerade bei chronischen Nierenleiden die Lipoidablagerungen in der Gefäßwand ein besonderes Ausmaß erreichen können (*Hueck*), so daß derartige Fälle zur Ergänzung und Bestätigung der oben entwickelten Gedanken besonders geeignet erscheinen.

Weiterhin hat schon *Fahr* die Vermutung ausgesprochen, daß „manche Fälle von maligner Nephrosklerose ätiologisch mit dem Gelenkrheumatismus in Zusammenhang zu bringen sind“. Nimmt man die große morphologische Ähnlichkeit zwischen maligner Nephrosklerose und der zum allergisch-hyperergischen Formenkreis gehörigen Periarteriitis nodosa (*A. Dietrich, G. B. Gruber, Rössle*) hinzu und erinnert sich der Tatsache, daß auch die Aorta im Rahmen des Rheumatismus (*Klinge*) an derartigen Veränderungen teilnimmt, so erscheint eine vergleichende Untersuchung in diesem Zusammenhang wohl gerechtfertigt.

Die bisher bekannten Befunde an großen Gefäßen bei maligner Nephrosklerose bieten freilich wenig Charakteristisches. So konnten *Schürmann* und *MacMahon* „Zeichen einer besonderen Beanspruchung nicht finden“. Histologisch sahen sie neben einer „recht kräftigen Ausbildung der elastischen Medialamellen“ nicht selten eine Vermehrung und Auflockerung der Grundsubstanz zwischen den Muskelzellen und elastischen Fasern. Gleichzeitig kommt Verfettung der Grundsubstanz und Kernlosigkeit einzelner Muskelfasern vor, doch betonen die Verfasser, daß die Veränderungen nie sehr hochgradig sind. In den äußeren Gefäßwandschichten werden gleichzeitig granulomartige Zellwucherungen beschrieben.

Als weitere Besonderheit bei maligner Nephrosklerose gilt die Spontanzerreißen der Aorta. Sie soll durch umschriebene Mediaschäden und die verstärkte hypertensive Beanspruchung verursacht werden. Im übrigen biete die Aorta das Bild einer gewöhnlichen Arteriosklerose wechselnden Grades, die lediglich durch eine besondere Gelbfärbung ausgezeichnet sei, eine Tatsache, welche auf die in den Krankengeschichten häufig vermerkte Hypercholesterinämie zurückgeführt wird.

I. Sekt.-Nr. 63/41 (St.G.), männlich, 47 Jahre.

Klinisch. 1916 Nierengries mit Kolik. 1937 Blutdruck 200 mm. Jetzt Kopfschmerzen, Mattigkeit, Ödeme. Chronische Nierenentzündung. Rest-N 55 bis 90 mg-%. Urämie, Perikarditis.

Pathologisch-anatomische Diagnose. Primäre arteriosklerotische Schrumpfnieren mit maligner Sklerose. Chronische beiderseitige Pyelitis mit Nephrolithiasis links.

Hämorrhagische Kelchpyelitis. Mäßige chronische Cystitis. Urämie. Serofibrinöse urämische Perikarditis. Geringe fibrös abgelaufene Endokarditis der Mitrals. Schwere Parenchymschädigung des Herzmuskels mit diffuser grobfleckiger Verfettung und Nekrobiosen. Exzentrische Herzhypertrophie. Herzdilatation besonders links. Knotige Arteriosklerose der Aorta, besonders im Bauchteil. Urämische Gastroenteritis. Fibrinöse Perisplenitis. Blutstauung und Ödem der Lungen. Blutstauung und Ödem der Leber. Stauung und Hyperplasie der Milz.

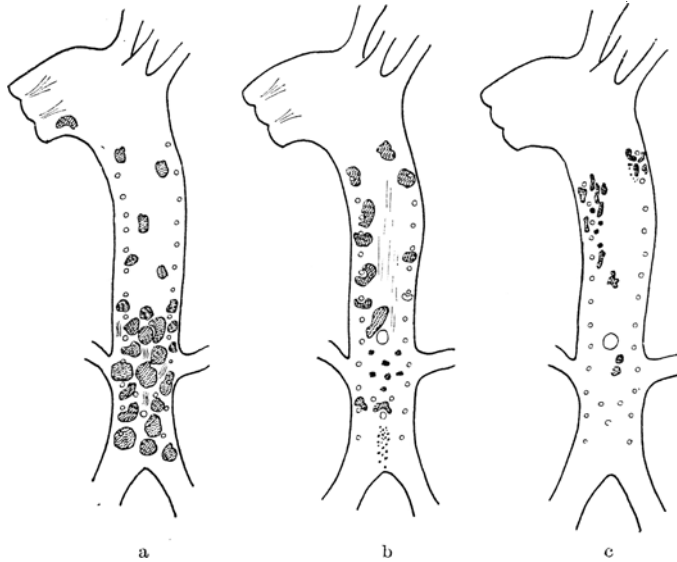


Abb. 16 a—c. Aorten bei maligner Nephrosklerose und chronischer Nephritis. Schematische Darstellung. a 63/41, b 289/41, c 912/41.

Nieren. Starke Schrumpfung beider Organe. Oberfläche unregelmäßig feinhöckerig, fleckig graugelb. Zahlreiche flohstichartige Blutpunkte. Mikroskopisch: Hyalinose der Arteriolen. An zahlreichen Stellen Nekrose und entzündliche Durchsetzung der Arteriolenwand. Untergang der Glomeruli und Harnkanälchen. Vermehrung und rundzellige Durchsetzung des Zwischengewebes.

Aorta. Makroskopisch: Stärkste Deformierung der Aortenwand, besonders im Bauchteil (Abb. 16a) durch große, dichtstehende und sich vielfach überlagernde Intimabeete. Dazwischen Intima narbig, rillenförmig eingezogen. Hochgradige Einengung der Abgangsstellen mehrerer Arterien. Die Intimabuckel sind glasig-grauweiß, an wenigen Stellen gelblich und zerfallen beim Anfertigen von Gefrierschnitten sehr leicht. In den gelb gefärbten Polstern sieht man auf dem Schnitt in der Tiefe, oberhalb der Media, meist einen umschriebenen gelbweißen Herd. Eine Verdickung der Adventitia ist mit bloßem Auge nicht nachweisbar.

Mikroskopisch. a) Dickes glasiges Polster neben der Abgangsstelle der Arteria mesenterica inferior: Mächtiges Intimapolster von doppelter Mediadicke (Abb. 17a). Das gesamte Polster besteht aus wenigen spindelligen Zellen und kaum färbbaren kollagenen Fasern, die durch ein mächtiges Ödem auseinandergedrängt sind. Dabei zeigen die einzelnen Schichten des Beetes einen verschiedenen Aufbau. In der oberen Hälfte, subendothelial bis zur Mitte des Beetes sieht man feine spindelige Zellen und zarte kollagene Fäserchen, die so weit auseinandergewichen sind, daß sie keine Verbindung untereinander haben (Abb. 17b). Das Ödem besteht aus

einer feinkörnigen, an geronnenes Plasma erinnernden Substanz, die sich nach *van Gieson* blaßgelblich oder rötlich färbt. In der Tiefe des Beetes, von der Mitte bis zur Mediagrenze fehlen die Zellen vollkommen. Es liegen hier lediglich homogene, verquollene und von Lücken durchsetzte Fasern, die sich trotz ihrer Breite kaum

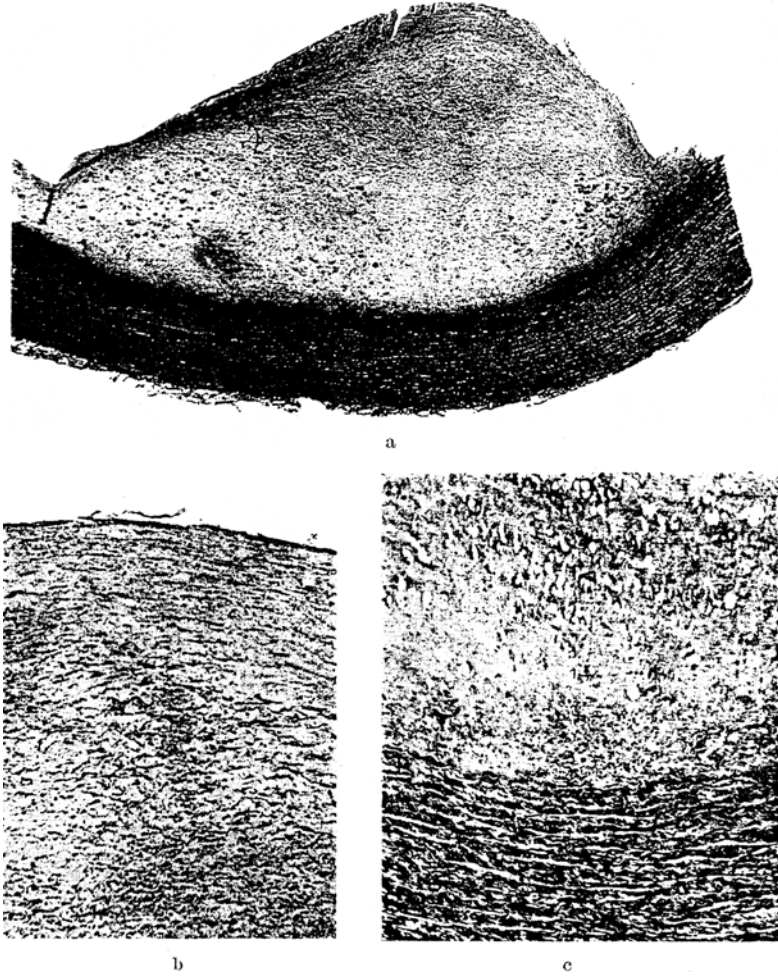


Abb. 17 a—c. 63 \pm 1. Dickes Intimabeet in der oberen Bauchaorta ohne wesentliche Lipoid-einlagerung. a Übersicht. Thionin. b Oberflächliche subendotheliale Schicht. Ödemartige Auflockerung des Gewebes. H. E. 47fach. c Tiefe Schicht des Beetes. Kernlosigkeit des Gewebes. „Quellungsnekrose“. H.-E. 47fach.

anfärben. In den Lücken zwischen den Faserbündeln findet sich entweder ebenfalls eine körnig geronnene Masse oder vereinzelte kleine Fetttropfchen (Abb. 17c). Elastische Fasern fehlen innerhalb des Beetes vollkommen. Nur am Rand, an der Übergangsstelle zur benachbarten Intima finden sich unmittelbar subendothelial einige zarte, offenbar neugebildete Lamellen. Die Verfettung des Beetes ist äußerst

gering. Außer den bereits beschriebenen kleinen Fetttropfen sieht man in einigen Präparaten eine ganz schwache Bestäubung der kernlosen Zone.

Chromotropie im inneren Mediadrittel. Das Beet bleibt mit scharfer Grenze völlig ungefärbt. Nur bei längerem Liegen der *Feyrter*-Schnitte nimmt auch die subendotheliale, durch ihren Gehalt an spindeligen Zellen gekennzeichnete Schicht einen blassen, roten Farbton an. In der Adventitia und Media um die Vasa vasis kleine Rundzellularinfiltrate. Doch sind diese entzündlichen Veränderungen der äußeren Wandschichten sehr gering.

Gleiche Veränderungen geringeren Ausmaßes zeigt auch die dem Beet benachbarte, makroskopisch nur gering verdickte Intima. Auch hier eine erhebliche Auflockerung des subendothelialen Gewebes. Nur sind an der Grenze zur Media kräftigere kollagene Fasern entwickelt. Neben zahlreichen fettspeichernden Makrophagen ist in der Intima ein mit Hämatoxylin stark färbbarer, schwach sudanophiler Staub abgelagert.

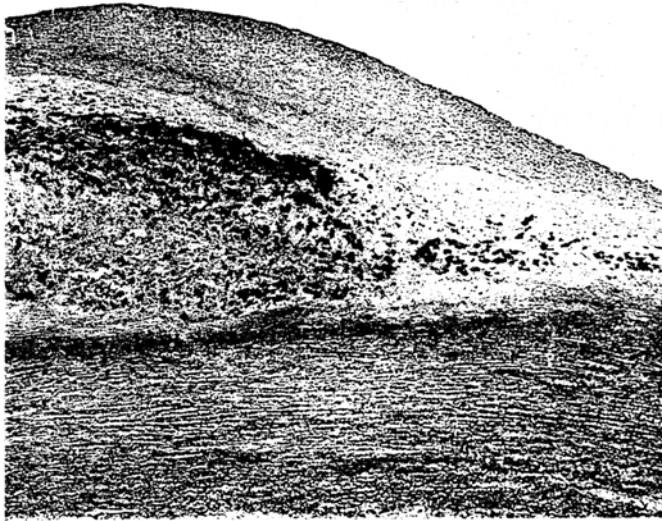
b) Intima-beet mit makroskopisch sichtbarer Verfettung: In geringer Entfernung von dem unter a) beschriebenen ödematösen Intimapolster ist die Intima ebenfalls polsterartig verdickt und in der Tiefe, schon mit bloßem Auge sichtbar, stark verfettet. Auch hier kann man, deutlicher als in dem oben beschriebenen Beet, wieder zwei nach ihrem Aufbau verschiedene Schichten erkennen. Die oberflächliche, bis zur Mitte des Beetes reichende Zone enthält hier ebenfalls reichlich spindelige Zellen. Statt des Ödems finden sich aber jetzt reichlich sehr zarte kollagene Fasern, so daß eine feste bindegewebige Platte entstanden ist, die dem übrigen Beet kappenartig aufsitzt (Abb. 18a). Elastische Fasern sind innerhalb der Kappe nicht nachweisbar, Lipoidablagerungen fehlen ebenfalls. Auch die tiefe Schicht des Beetes ist gegenüber dem oben geschilderten Befund erheblich verändert. Die Kernlosigkeit hat zugenommen. Die wabigen Lücken zwischen den gequollenen und schlecht gefärbten Fasern haben sich vergrößert, so daß das Faserwerk überhaupt nur noch in einzelnen schmalen Septen erhalten ist (Abb. 18b). Das Gewebe ist hier stellenweise völlig homogen und färbt sich nach *van Gieson* schmutzig-gelbbraun. In den wabigen Lücken liegen jetzt zahlreiche stark verfettete Makrophagen. Häufig sind diese Zellen zugrunde gegangen und ihr fettiger Inhalt ist zu kleinen Tröpfchen zusammengefloßen. Die zwischen den Waben liegenden Septen sind größtenteils durch wolkige, staubartige, hämatoxylinblaue, schwach eosinophile Niederschläge vollkommen verdeckt. Innerhalb dieser Niederschläge sind nadelförmige Krystalle ausgefallen.

Die Chromotropie der einzelnen Gefäßwandschichten ist auch hier sehr charakteristisch. Neben der inneren Mediaschicht ist jetzt auch die subendotheliale Zone leuchtend rot gefärbt. Die Mitbeteiligung der Vasa vasis ist etwas stärker. Im äußeren Mediadrittel und in der Adventitia um die Gefäßlumina deutliche Ansammlungen kleiner Rundzellen.

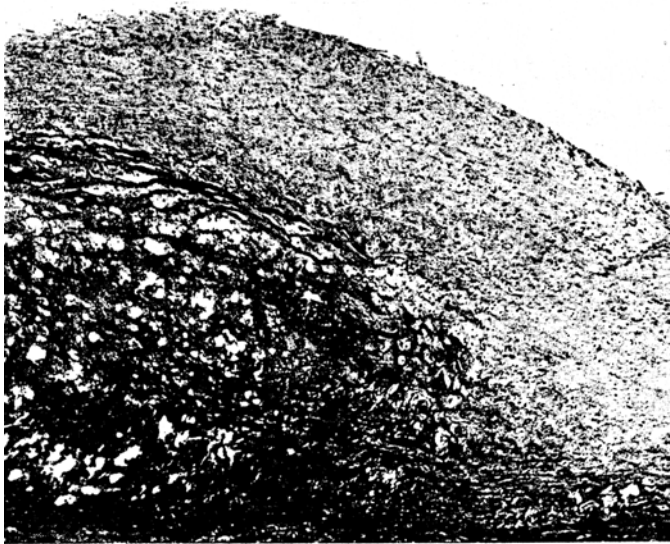
2. Sekt.-Nr. 289/41, weiblich, 34 Jahre.

Klinisch. Als Kind Scharlach mit Nierenentzündung. Seit 5 Jahren zeitweilig Beinödeme. Seit $\frac{1}{2}$ Jahr Nykturie. Jetzt RR 225/170. Senkung 27/45. Rest-M 123 mg-%. Chronische Nephritis mit nephrotischem Einschlag. Plötzliche Schmerzen im Leib. Diffuse Peritonitis.

Pathologisch-anatomische Diagnose. Zwei bohnen große penetrierende Ulcera im Bulbus duodeni mit Perforation des einen, an der Vorderwand gelegenen, in die freie Bauchhöhle. Diffuse eitrige Peritonitis. Akute hämorrhagische Tracheobronchitis mit herdförmiger Pneumonie in beiden Lungenunterlappen und beginnender fibrinöser Pleuritis. Sekundär-entzündliche Schrumpfnieren bei Hypoplasie und pyelogener Schrumpfung der linken Niere. Urämischer Geruch aller inneren Organe. Akutes Hirnödem. Hochgradige allgemeine, nodöse Atherosklerose. Coronarsklerose mit fast völligem Verschuß des Ramus desc. der Art. cor. dextra.



a



b

Abb. 18a und b. 63/41. Beut in der Bauchaorta. a Übersicht. b Im Bereich des oberflächlichen Ödems Neubildung von Bindegewebe, so daß eine „Kappe“ entsteht. In der Tiefe vollständige Nekrose mit Fettbestäubung des abgestorbenen Gewebes. v. Gison. 50fach.

Dilatation und starke Wandhypertrophie des linken Ventrikels. Chronische Blutstauung der Lungen. Dilatation und Wandhypertrophie des rechten Ventrikels. Blutstauung der Leber, Milz und Nieren. Chronische Gastritis. Chronische hämorrhagische Cystitis. Abgelaufene Tonsillitis, Adnexitis und Appendicitis. Adenom-

knoten im rechten Schilddrüsenlappen. Uterus myomatosus. Arthrosis deformans des rechten Kniegelenkes. Allgemeine Adipositas mäßigen Grades.

Nieren. Kleine unregelmäßig höckerige Organe. Besonders die linke Niere ist stark geschrumpft. Mikroskopisch: Hochgradige Sklerose der Arterien. Hyalinose der Arteriolen sowie einzelne Nekrosen im Bereich der Vasa afferentia. Vermehrung und rundzellige Durchsetzung des bindegewebigen Interstitiums. Alle Stadien der Verödung an zahlreichen Glomeruli.

Aorta. *Makroskopisch* (Abb. 16b): Starke polsterförmige Intimaverdickung, besonders an der Aorten hinterwand. Die Polster sind grauweiß, stellenweise gelblich. Auf dem Schnitt bestehen sie teils aus glasigem, teils aus porzellanartig weißem

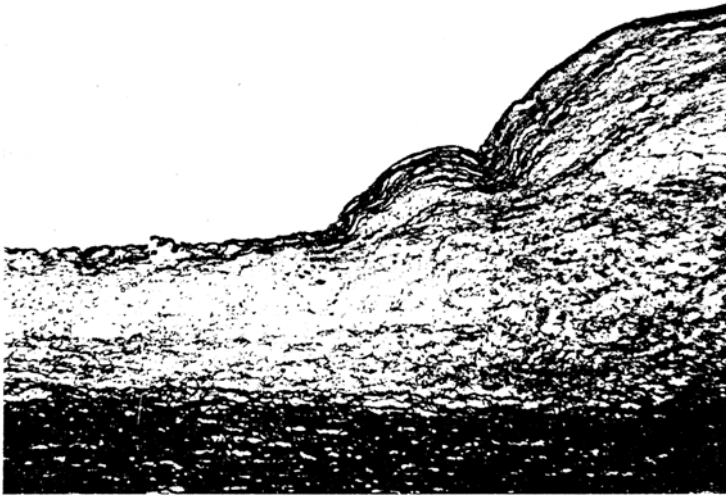


Abb. 19. 289/41. Subendotheliale Ausbildung elastischer Fasern in den Randteilen eines Beetes bei Arteriosklerose.astica. 250fach.

Bindegewebe. Atheromatöse Einschmelzungsherde finden sich nicht. Im Bauteil geringe oberflächliche Ulceration. Adventitia nicht verdickt.

Mikroskopisch. a) Obere Brustaorta: Höckerige Intimaverdickung oberhalb der Ductus-Botallinarbe. Verbreiterung und ödemartige Auflockerung der Intima mit deutlich geschichtetem Aufbau. Es wechseln Schichten gequollener kollagener Fasern und dünner elastischer Lamellen mit kernlosen und von wabigen Lücken durchsetzten Zonen, die von dichten staubförmigen Niederschlägen bedeckt sind. Die Lücken sind mit stark verfetteten und aus dem Gewebsverband herausgelösten Zellen ausgefüllt. Überall verstreut kleine dunkelkernige Rundzellen und polymorphkernige Leukocyten. In der Umgebung der Vasa vasis ebenfalls Rundzellerherde. Chromotropie des inneren Mediadrittels. Intima mit scharfer Grenze ungefärbt.

b) Obere Brustaorta: Großes umschriebenes Beet an der Vorderwand. Mächtige Verbreiterung der Aorteninnenhaut bis zu Mediadicke. Oberflächliche Lagen reich an spindeligen Zellen, in der Tiefe kernarmut, Quellung und schlechte Färbbarkeit der kollagenen Fasern. Im ganzen besteht das Beet aus regelmäßig geschichteten Faserlagen, nur am Rand beiderseits starke ödemartige Auflockerung und subendotheliale Neubildung zarter elastischer Membranen (Abb. 19). Innerhalb des Beetes fehlen elastische Elemente. Auch Fettablagerungen sind nicht vorhanden, wenn man von einer ganz geringen Bestäubung einzelner gequollener Faserlagen in der

Tiefe absieht. Im *Feyrter*-Schnitt deutliche Chromotropie im inneren Mediadrittel und innerhalb des Beetes auch dicht unter dem Endothel, im Bereich der spindeligen Zellen.

Auch außerhalb des Beetes ist die Intima stark aufgelockert und von spindeligen Lücken durchsetzt.

c) Bauchaorta: Höckerige grauweiße Intimaverdickung. Intima stark verbreitert, aus kollagenen Fasern und, besonders in der Tiefe, aus feinen elastischen Lamellen aufgebaut. Subendothelial ist jedoch das Gewebe wieder sehr locker und zeigt die schon mehrfach beschriebene Lückenbildung. Die Fibrocyten, und innerhalb der Lücken auch Makrophagen, sind stark verfettet. Die dicht unter dem Endothel liegende Schicht ist sehr zellreich und besteht aus mehreren Lagen spindelförmiger oder runder Zellen mit großem bläschenförmigem Kern, die teils verfettet, teils frei von Fettsubstanzen sind. Stellenweise fehlt der Endothelbelag und ist



Abb. 20. 289/41. Umschriebene fibrinoide Verquellung des Endothels bei maligner Nephrosklerose. v. Gieson. 612fach.

durch kleine warzenartige Fibrinauflagerungen ersetzt (Abb. 20). Im *Feyrter*-Schnitt Rotfärbung des inneren Mediadrittels und der benachbarten faserreichen Intima. An den Stellen der staubförmigen Niederschläge und im lockeren subendothelialen Gewebe fehlt die Chromotropie. Geringe Kalkbestäubung der Media.

d) Arteria intercostalis: Gefäßlumina durch konzentrische Lagen kollagener und elastischer Fasern fast verschlossen. In der Außenschicht an der Grenze zur umliegenden Aortenmedia dichte hämatoxylinblaue Niederschläge, in deren Bereich die elastischen Fasern schlecht darstellbar sind oder überhaupt fehlen. Subendotheliale Vermehrung der Wanderzellen und reichlich celluläre Verfettung.

Der folgende Fall bietet hinsichtlich der Verbreiterung, Auflockerung, Faser- und Zellvermehrung der Intima das gleiche Bild wie die beiden vorausgehenden. Er sei trotzdem ausführlicher besprochen, da hier die schon häufig erwähnten staubförmigen Niederschläge in einer besonders großen Ausdehnung vorkommen, wobei Bilder entstehen, die das Wesen dieser Niederschlagsbildung besser kennzeichnen als die bisherigen Fälle.

3. Sekt.-Nr. 912/41, männlich, 57 Jahre.

Klinisch. Schon mehrere Jahre nierenleidend. Seit etwa $\frac{1}{2}$ Jahr erneut in ärztlicher Behandlung. Einlieferung in das Krankenhaus wegen Lungenödem. Rest-N stark erhöht. Wa.R. negativ. Hypertension. Diabetes mellitus.

Pathologisch-anatomische Diagnose. Arteriosklerose der Nieren mit zahlreichen punktförmigen Blutungen der Nierenoberfläche. Maligne Nephrosklerose. Dilatation und Wandhypertrophie des linken Ventrikels (klinisch: Hypertension).

Chronische Blutstauung der Lungen. 500 ccm klargelber Erguß in beiden Brusthöhlen. Dilatation und Wandhypertrophie des rechten Ventrikels. Blutstauung der Leber, Milz, Nieren. Geringer Ascites. Ausgedehntes Anasarka der Bauchdecken. Hochgradiges Ödem des Penis, Scrotums und beider Beine. Starke Arteriosklerose der Hirnbasisgefäße. Bohnengroße frische Blutung im linken Occipitalhirn. Molkige Erweichung der beiden subcorticalen Marklager. Atrophie und Fettdurchwachsung des Pankreas. Gelbfärbung des Schädeldaches (klinisch: Diabetes mellitus). Hyperplasie und vermehrter Lipoidgehalt der Nebenniere. Ausgedehnte frische Lipoidose und Atherosklerose der Aorta. Geringe Adenomyomatose der Prostata. Walnußgroße Cyste im rechten Leberlappen. Lienes succenturiati. Am Knochenmark keine Besonderheiten.

Nieren. Schrumpfung beider Organe. Oberfläche unregelmäßig höckerig, bunt, graugelb-rot. Reichlich flohstichartige Blutungen. Mikroskopisch: Hochgradige Hyalinose und Nekrose zahlreicher Arteriolen mit entzündlicher Durchsetzung des umliegenden Gewebes. Nekrose einzelner Glomerulusschlingen.

Aorta. Makroskopisch (Abb. 16c): Unregelmäßig-höckerige, durch zahlreiche kleine Buckel und Streifen verdickte Intima, besonders zwischen den Abgangsstellen der Intercoastalararterien und oberhalb der Teilungsstelle der Aorta im Bauchteil. An der letztgenannten Stelle auch mehrere Beete. Ausgedehnte Verfettung der verdickten Intima. Geschwüre oder Verkalkungen fehlen.

Mikroskopisch. a) Aufsteigende Aorta: Feine Streifung und Verdickung der Intima in der Richtung der Spaltlinien. Keine Lipoidflecke.

Das unmittelbar unter dem Endothel gelegene Gewebe ist in einer schmalen Zone sehr zellreich. Man sieht spindelige Fibrocyten, große Makrophagen mit hellem bläschenförmigem Kern und kleine Herde dunkelkerniger Rundzellen. Auch polymorphkernige Leukocyten kommen vor. Fasern sind hier gering entwickelt. Nach außen wird diese zellreiche Schicht durch einen Streifen auffällig zellarmen und stellenweise homogenen Gewebes abgelöst, welcher etwa dem innersten Teil der Media entspricht. Doch ist die gewöhnliche Trennung in Intima und Media infolge des stark wechselnden Aufbaues der innersten Gefäßwandschicht hier nicht möglich. Bei Faserfärbung läßt dieser Streifen dicke unregelmäßig verlaufende elastische Lamellen erkennen, welche durch spindelige Lücken vielfach auseinandergerissen sind. An der Grenze zur subendothelialen Schicht finden sich dichte, mit Sudan hier intensiv rot-gefärbte, hämatoxylinblaue Niederschläge, in deren Bereich das Gewebe besonders zellarm ist. An diesen Stellen sind die elastischen Lamellen in einzelne Bruchstücke zerlegt oder lassen sich färberisch überhaupt nicht darstellen. Die Zellverfettung ist gering. Auch subendothelial finden sich nur in einzelnen Fibrocyten Fettkörnchen. Die Vasa vasis sind weit, von großen gequollenen Endothelien ausgekleidet und von zahlreichen Wanderzellen umgeben. Stellenweise hyalin-homogene Umwandlung ihrer gesamten Wand mit Verschluß des Lumens. In den so veränderten Gefäßwänden reichlich Fettstaub, der sich stellenweise zu kleinen atheromartigen Herden anhäuft.

Chromotropie im inneren Mediadrittel am deutlichsten. Daneben färbt sich jedoch auch das subendotheliale Gewebe, besonders im Bereich der erwähnten kollagenen Faserlagen.

b) Brust- und Bauchaorta: Teils höckerige, teils streifige, längsverlaufende Intimaverdickung, meist deutlich gelb gefärbt.

Die Wandverdickungen der Brust- und Bauchaorta stimmen so weitgehend überein, daß sie gemeinsam besprochen werden können. Es fand sich immer eine erheblich verbreiterte Intima, welche deutlich von der Media abzugrenzen war. Wie schon häufig bemerkt, war auch hier die Aortenintima deutlich zweigeschichtet. Auf eine schollig-ödematös-lockere Zone unmittelbar unter dem Endothel folgt nach außen bis zur Media eine faserige Schicht, welche annähernd zu gleichen Teilen aus kollagenen und elastischen Fasern besteht und in der Bauchaorta ihre

größte Mächtigkeit erreicht. Eine scharfe Grenze zwischen beiden Schichten besteht nicht, da einerseits die Auflockerung der subendothelialen Zone zungenförmig bis weit in die Tiefe zur Mediagrenze vordringt, andererseits auch an der Oberfläche, dicht unter dem Endothel reichlich Fasern ausgebildet sein können. Die Bedeutung dieser Grenzlinie besteht darin, daß in dem ihr an der Innenseite benachbarten lockeren Intimagewebe große Mengen des sudanroten, mit Hämatoxylin blau gefärbten Staubes abgelagert sind. Diese Ausfällungen sind zwar in geringerem Ausmaß auch in den übrigen Teilen der Intima zu finden, erreichen jedoch an der beschriebenen Grenzlinie ihre größte Mächtigkeit.



Abb. 21. 912/41. Mit Hämatoxylin blau gefärbter Staub in der Intima. Hämatoxylin, 60fach.

Von hier aus ziehen nun eigentümlich trichterförmige Straßen durch die aufgelockerte Intima bis unter das Endothel, unter dem an solchen Stellen häufig kleine Haufen von Rundzellen liegen. Das im übrigen zellreiche Gewebe zeigt im Bereich dieser Staubbiederschläge Kernlosigkeit (Abb. 21). Die übereinstimmende Lokalisation des mit Sudan gefärbten Fettstaubes und der hämatoxylinblauen Niederschläge läßt sich hier besonders gut verfolgen (Abb. 22).

Neben dieser staubförmigen Verfettung erkennt man dicht unter dem Endothel eine hochgradige Lipoidablagerung in den Zellen. Dichtgelagerte Fibrocyten und Makrophagen haben sich vielfach zum Bersten mit Fett beladen. Auch das Verhalten der Gewebschromotropie in der Gefäßwand läßt sich an Hand dieses Falles näher charakterisieren. Bereits in früheren Fällen wurde auf die besondere Lagerung im inneren Drittel der Media, die Abschwächung oder Aufhebung der Farbreaktion innerhalb der ödematös verbreiterten Intimabeete, das erneute Auftreten einer Rotfärbung bei Faserbildung und schließlich auf die geringe Färbbarkeit des von Lipoidniederschlägen durchsetzten Gewebes hingewiesen. Gerade letztere war hier besonders eindrucksvoll. Sudanschnitt und *Feyrter*-Präparat ergänzen sich vielfach wie Negativ und Positiv eines Lichtbildes so, daß alle rot gefärbten Staubbiederschläge bei Einlegen der Schnitte in Thionin als helle ungefärbte Bezirke erscheinen (Abb. 23). Dagegen beeinträchtigt die unmittelbar unter dem Endothel gelegene celluläre Fettablagerung den Ausfall der Thioninfärbung nicht (Abb. 23).

Der Verfasser versuchte in den beiden vorausgehenden Abschnitten den Nachweis zu erbringen, daß

1. die Aorteninnenhaut entzündlicher Reaktionen fähig ist.

Dabei wurde als Entzündung die Summe aller geweblichen Ausgleichsvorgänge auf die am Stoffwechselmechanismus der Gefäßinnenhaut angreifenden und mit dem Blut an die vom Lumen aus ernährten Gefäßwandschichten herangebrachten Schädlichkeiten (*Bredt*) aufgefaßt. Angriffspunkt ist die Endothelschranke. Leidet



a



b

Abb. 22 a und b. 912/41, Staubförmige Lipoidniederschläge bei Sudan- und Hämatoxylinfärbung. a Sudan, b Hämatoxylin. 60fach.

ihre Funktion, so treten Störungen im System Blut-Endothel-Gewebe auf, deren Gesamtheit als Arteriitis bezeichnet wurde. Auch das Ödem ist ein Teilvorgang dieser Entzündung und stellt den geringsten Grad der Durchlässigkeitsstörung der Endothelschranke dar.

2. Verfettungen der Aorteninnenhaut auf dem Boden rheumatisch-allergischer Gefäßschäden entstehen können.

Die Fettablagerung ist hierbei nicht das Ergebnis einer altersbedingten Ernährungsstörung, sondern Begleiterscheinung und Folge akut verlaufender geweblicher Umbildungen im Bereich des subendothelialen Gewebes.



a



b

Abb. 23a und b. 912/41. Staubförmige Niederschläge von Lipoiden in der Intima. Bei Thioninfärbung bleiben die verfetteten Bezirke ungefärbt (in der Abbildung mit *x* bezeichnet). a Sudan, b Thionin.

Es erhebt sich nun die Frage, in welchem Umfang derartige Prozesse auch bei der Entwicklung einer Atherosklerose (*Marchand*) mitwirken und ob mit ihrer Hilfe die Entstehung des umschriebenen Atheroms besser verständlich wird, als es bisher der Fall war.

Unter Atherom sei eine umschriebene, buckelförmige, aus kollagenen und elastischen Fasern bestehende Intimaverdickung verstanden, welche in der Tiefe, an der Grenze zur Media einen Kern abgestorbenen und stark verfetteten Gewebes enthält. Gegen die Gefäßlichtung sind die Lipoidmassen durch ein dickes, häufig hyalines Bindegewebsspolster abgegrenzt. Intimaverdickungen dieser Art gelten mit Recht als sinnfälliges Merkmal einer Arteriosklerose.

Für die Entstehung dieses Gefäßleidens hat sich die Ansicht von der zentralen Bedeutung des Ausfalls lipoider Substanzen durchgesetzt (*Marchand*). Diese soll mit einer feinen Fettbestäubung der elastisch-hyperplastischen Schicht beginnen (*Jores*) und von dort gegen die Gefäßlichtung fortschreiten (*Aschoff*). Die abgelagerten Fettnmassen sollen dabei einen formativen Reiz auf das Bindegewebe entfalten, welches mit regenerativer Wucherung antwortet und die abgelagerten Stoffwechselschlacken immer erneut gegen das Gefäßlumen „abschirmt“.

Im Rahmen einer solchen Entwicklungsreihe scheint zunächst für die oben gekennzeichneten Vorgänge — entzündliches Ödem der Intima als Teilerscheinung einer „Endarteriitis“ und sekundäre Verfettung auf dem Boden dieses Gefäßschadens — kein Raum zu sein.

Dem widerspricht jedoch die Tatsache, daß für die Frühstadien der Arteriosklerose, außer der Verfettung und dieser vorausgehend, eine eigenartige Auflockerung des subendothelialen Gewebes beschrieben wird (*Ribbert*, *Aschoff*), so daß es zweifelhaft erscheinen muß, ob die Ablagerung der Lipoiden tatsächlich ein primärer Vorgang ist und in der unveränderten Gefäßwand erfolgt (*Hueck*). Die Deutung dieser Befunde erfolgte bisher unter der Annahme einer mechanischen Einpressung von flüssigen Bestandteilen des Blutes in die Gefäßwand. Demgegenüber fragt es sich, ob hier nicht Erscheinungen vorliegen, welche vorwiegend chemisch bedingt sind und sich am besten unter dem Begriff der „Entzündung“ zusammenfassen lassen. Die vorstehenden Befunde sind geeignet, Vermutungen dieser Art eine morphologische Grundlage zu geben.

1. *Die ödemartige Auflockerung der Grundsubstanz.* Der Auflockerung des subendothelialen Gewebes begegneten wir bereits an mehreren Stellen. Sie fand sich in Begleitung cellulärer Verfettungsherde innerhalb der sog. „Fettflecke“, wurde ferner in Zusammenhang mit zelligen Endothelreaktionen bei Endokarditis beobachtet und hier als Teilerscheinung einer Endarteriitis gedeutet und bildete schließlich die Grundlage staubförmiger Lipoidniederschläge in der Intima, deren Lokalisation ebenfalls deutliche Beziehungen zu einer Endokarditis aufwies.

Der vorliegende erste Fall zeichnet sich durch eine schwere nodöse Sklerose aus, deren histologisches Substrat ebenfalls in einem hochgradigen Ödem des unter dem Endothel gelegenen lockeren Gewebes besteht. Die beetartigen Verdickungen der Intima sind dabei in der Bauchaorta so zahlreich, daß normales Gewebe zwischen ihnen kaum noch erhalten ist. Schon makroskopisch fällt der geringe Lipoidgehalt dieser „Atherome“ auf, welche auf dem Durchschnitt ein glasig-grauweißes, außerordentlich zerreißliches Gewebe erkennen lassen. Histo-

logisch besteht stärkste Verbreiterung und Flüssigkeitsvermehrung der Grundsubstanz, wobei die einzelnen Schichten des Beetes einen verschiedenen Aufbau zeigen.

Die oberflächliche, subendotheliale, bis zur Mitte des Beetes reichende Zone ist reich an spindeligen, parallel zur Oberfläche liegenden Zellen, zwischen denen eine feinkörnige, an erstarrtes Plasma erinnernde Flüssigkeit ausgebreitet ist. Dazwischen liegen Rundzellen und polymorphkernige Leukocyten.

Dagegen ist in der Tiefe das Gewebe nahezu kernlos. Die hier eigenartig gequollenen und nach *van Gieson* schmutzig-blaßgelblichen oder rötlichen Fasern sind infolge vermehrter Flüssigkeitsdurchtränkung der Grundsubstanz weit auseinandergedrängt und von feinen Lücken durchsetzt. Lipoidablagerungen sind nur am Rande des Beetes in Gestalt einzelner verfetteter Makrophagen und kleiner Fetttropfchen sichtbar. Ebenfalls am Rand finden sich einzelne neugebildete elastische Lamellen, während das Innere des Beetes frei von elastischen Elementen ist (Abb. 19).

Bei Untersuchung weiterer Intimabuckel dieser Art läßt sich das Schicksal der gequollenen Intima deutlich verfolgen. Andere Beete zeigen nämlich histologisch einerseits Zeichen beginnender Organisation, andererseits Merkmale fortschreitender Entartung (Abb. 18). Die oberflächliche, subendothelial gelegene Zone, ursprünglich fast nur aus spindeligen Zellen bestehend, läßt jetzt erneute Faserbildung erkennen, so daß sich das gesamte Gebiet als scharf begrenzte, bindegewebige Kappe von der tieferen Schicht des Beetes abhebt. Diese letztere trägt alle Merkmale zunehmender Nekrose. Die kernlose, gequollene Grundsubstanz ist jetzt auf das dichteste mit Fett bestäubt, wobei gleichzeitig eine intensive Färbung mit Hämatoxylin auftritt. Wo die Staubablagerungen fehlen, sind die kaum noch erkennbaren gequollenen Faserzüge schmutzig-gelbbraun verfärbt. Die wabigen Lücken zwischen ihnen haben sich stark vergrößert und enthalten reichlich verfettete Makrophagen und einzelne größere, freie Fetttropfen. Der Kerngehalt dieses gesamten Bezirkes ist außerordentlich gering.

Damit ist der Formenreichtum dieser Umbildungsvorgänge keineswegs erschöpft. An anderen Stellen ist die Beeinträchtigung der Lebensvorgänge weniger stark und es entwickeln sich dicke, kollagen-elastische Buckel, ohne daß in der Tiefe das Gewebe abstirbt und verfettet. Endlich kann auch jede Faserbildung ausbleiben und das gesamte Beet oder dessen oberflächliche Schicht einer hyalinen Umwandlung verfallen. Fügt man noch hinzu, daß auch Mischformen dieser Möglichkeiten vorkommen, so erhält man eine Entwicklungsreihe, an deren einem Ende die einfache ödematöse Aufquellung des subendothelialen Gewebes, an deren anderem das ausgebildete Atherom steht.

Elastische Fasern fehlen, wie bereits erwähnt, im Bereich des frischen Intimaödems vollständig. In späteren Stadien, bei Ausbildung der bindegewebigen Kappe

oder nach hyaliner Verfestigung finden sich häufig einzelne neugebildete Fasern zunächst unmittelbar unter dem Endothel (Abb. 19). Sind sie auch in der Tiefe des Beetes vorhanden, so verlaufen sie meist geschichtet und verleihen dem Gesamtprozeß den Ausdruck der Mehrzeitigkeit.

Das Wesen dieser Intimaverbreiterung besteht in einer Auflockerung und Flüssigkeitsvermehrung des Gewebes, so daß es nahelegt, von einem Ödem zu sprechen.

Eine Teilerscheinung der Entzündung ist die Durchlässigkeitsstörung des Endothelrohres, so daß der Flüssigkeitsgehalt des Parenchyms zunimmt. Diesem entspricht an der Arterie das gesamte, jenseits des Endothels liegende Gewebe (*Accessoria*, *Schiefjerdecker*). Ein Undichtwerden des Endothels äußert sich hier in Verbreiterung der subendothelialen Grundsubstanz (*Dyshorie*), welche zunächst eine einfache Flüssigkeitszunahme erfährt. Wieweit diese dem Ödembegriff entspricht, wird zu erörtern sein.

Hier berühren sich die Vorstellungen *Schürmanns* eng mit jenen, die den gleichen Vorgang innerhalb der Gefäßwand bei Arteriosklerose auf mechanisch-chemischem Wege zu erklären suchen (*Saftstauung*).

Beide Anschauungen stimmen zunächst darin überein, daß die Flüssigkeitsvermehrung jenseits der Endothelschranke nicht durch Austritt vollwertigen Plasmas zustande kommt, da dessen Hauptbestandteil, das Fibrin, fehlt (*Schürmann*).

Es sei jedoch erwähnt, daß gerade in jüngster Zeit erneut das Vorkommen einer echten Exsudation behauptet wird. So führt *Orsos* die Aufquellung der Gefäßinnenhaut in den Kranzgefäßen auf eine „Plasmaaussickerung“ aus den *Vasa vasorum* zurück. Der Nachweis des räumlichen Zusammenhanges zwischen den beobachteten Fibrinabscheidungen und dem Inhalt der Gefäßwandarterien scheint mir jedoch noch nicht mit überzeugender Genauigkeit erbracht.

Aber auch die Auffassung der erhöhten Intimadurchfeuchtung als einfache Zunahme der Gewebsflüssigkeit im Sinne eines Ödems wird den unter Begriffen wie „*Saftstauung*“ und „*Dyshorie*“ gefaßten Erscheinungen nicht gerecht. So konnte schon *Schürmann* zeigen, daß die verbreiterte Grundsubstanz sehr bald Veränderungen unterliegt, die einerseits in starker Verflüssigung („*Histolyse*“) mit Neigung zur Verfettung, andererseits in mucoider Umwandlung bestehen. Auch der Vorgang der „*Saftstauung*“ ist eng mit dem Auftreten lipoider Niederschläge verknüpft. Alle diese Veränderungen gehören nicht zum Wesen des Ödems und lassen sich nicht allein auf Grund einer längeren Verweildauer der Gewebsflüssigkeit in den Saftspalten erklären.

Auch die eigenen Fälle ließen im Bereich der beetartig verbreiterten Intima Destruktionsvorgänge erkennen, welche die Wirkung eines Ödems deutlich überschreiten. Die große Häufigkeit umschriebener, von Sklerose und Verfettung gefolgter Flüssigkeitsvermehrungen in den inneren Schichten der Gefäßwand, für die ein allgemeinpathologischer Begriff offenbar noch fehlt, läßt hier die Wirksamkeit eines pathogenetischen Prinzips vermuten, dessen Vorbedingungen noch weitgehend unbekannt sind. Die Vielzahl der an der Gefäßwand angreifenden Kräfte und die Eigenart ihrer Struktur erfordern eine gedankliche Gliederung.

a) *Frühe Stadien der Verbreiterung des subendothelialen Gewebes zeigen das Bild des einfachen Ödems.* Die Zunahme der Flüssigkeit beschränkt

sich dabei auf die zwischenzellige und -faserige Grundsubstanz, in der zahlreiche mit Gewebswasser gefüllte Spalten auftreten. Diese können sich allmählich vergrößern und die geweblichen Elemente weit auseinanderdrängen.

Auf Grund allgemeopathologischer Vorstellungen gilt als Voraussetzung für die Entstehung eines lokalen Ödems einerseits die Schädigung des Parenchyms, andererseits eine Durchlässigkeitsstörung der Endothelschranke. Welchem der beiden Faktoren im Einzelfall der Vorrang gebührt, wird sich schwer entscheiden lassen, doch ist jede der beiden Möglichkeiten zum Ausgangspunkt bestimmter Vorstellungen geworden.

a) *Die Verbreiterung des subendothelialen Gewebes beruht auf einer unmittelbaren Gewebsschädigung.* Die Ursache hierfür kann einmal im Gewebe selbst liegen. So sollen Alterungsvorgänge zu einer Anhäufung von Stoffwechselschlacken führen (*Bürger*) und dadurch Schwankungen des osmotischen Druckes hervorrufen. Meist aber werden Einflüsse mechanischer oder chemischer Natur angenommen, welche von außerhalb auf die Gefäßwand einwirken. So soll die Pulsweite eine schädliche Wirkung auf die molekulare Struktur der Aortenwand ausüben (*Aschoff*), doch ist das Zustandekommen osmotischer Druckschwankungen auf diesem Wege schwer zu verstehen. Auch spricht die beetartige Form des Intimaschadens und seine Lokalisation gegen eine einseitig mechanische Genese. Daneben werden chemisch-toxische Einflüsse für die Verbreiterung und vermehrte Flüssigkeitsdurchtränkung des subendothelialen Gewebes verantwortlich gemacht, doch ist über die Natur dieser Schäden noch wenig gesichertes Wissen vorhanden. Dies ist um so erstaunlicher, als in anderen Gefäßsegmenten, besonders im Bereich der Capillaren, die Bedeutung toxischer Einwirkungen für die Ödementstehung schon lange bekannt ist. Auf welch verschiedenen Wegen dabei chemisch bedingte Stoffwechselstörungen entstehen können, daß hierbei keineswegs die Anwesenheit belebter Erreger im Sinne einer Infektion erforderlich ist, sondern unter Umständen schon das Fehlen einzelner notwendiger Faktoren des Stoffumsatzes (*Bredt*), wie z. B. des Sauerstoffes, heftigste Reaktionen auslösen kann, zeigen die Versuche von *Meessen*. Der Verfasser konnte durch Hypoxämie im orthostatischen Kollaps Wandverquellungen und zellige Wucherungen in den Coronargefäßen erzeugen, die den eigenen Befunden an der Aorta weitgehend entsprechen.

ß) *Die Verbreiterung des subendothelialen Gewebes beruht auf einer Durchlässigkeitsstörung der Endothelschranke,* deren auswählende und vermittelnde Tätigkeit zwischen Blut und Gewebe teilweise oder vollständig aufgehoben ist. Die jenseits dieser Schranke im Gewebe auftretenden Störungen sind eine Folge hiervon und Ausdruck gewebefeindlicher Eigenschaften ausgetretener Bestandteile des flüssigen Blutes.

Wieweit der das Endothel schädigende Reiz selbst in das jetzt schutzlos offen liegende Gewebe übertritt und hier auch von sich aus weitere Störungen hervorbringt wird im Rahmen dieser Vorstellungen nicht erörtert, doch läßt sich nur auf Grund einer solchen Annahme die häufig spezifische Reaktion des subendothelialen Gewebes bei wiederholtem Leistungszwang erklären (z. B. fieberhafter Gelenkrheumatismus).

b) *Im Bereich des subendothelialen Gewebes treten frühzeitig regressive Veränderungen auf.* Sie finden sich vor allem in der Tiefe der Beete an der Grenze zur benachbarten Media und bestehen in Quellung der Fasern, Verminderung des Zellgehaltes und schließlich Aufhebung jeder Gewebsstruktur („Histolyse“, *Schürmann*). Es liegt damit ein mit Wasseraufnahme, Erweichung und Verflüssigung einhergehender Absterbeprozess vor, den ich im Hinblick auf seine Entstehung als „*Quellungsnekrose*“ bezeichnen möchte. Die Ursachen hierfür können zweierlei Art sein:

a) Der vom Endothel her gleichsam einsickernde Giftstoff erfährt an der Grenze zur Media eine Aufstauung und erhält damit die Möglichkeit intensiverer Einwirkung.

β) Ödem als Teilvorgang der Entzündung ist Ausdruck einer Alteration des Gewebes. Sämtliche unter diesem Begriff gefaßten cellulären Reaktionen dienen zur Vernichtung der auslösenden Schädlichkeit und Wiederherstellung des geweblichen Gleichgewichtes. Sind für derartige, an die Gegenwart des strömenden Blutes gebundenen Ausgleichsvorgänge die anatomischen Vorbedingungen nicht gegeben oder überwiegt die Intensität des einwirkenden Reizes die örtliche Abwehrkraft, so wirkt die Schädlichkeit bis zum umschriebenen Gewebstod fort.

Damit wird die „Quellungsnekrose“ zu einem Sonderfall der Endarteriitis. Das weitere Schicksal dieser regressiven Veränderungen besteht im Bereich der Aorta fast immer in schwerer Verfettung, unter deren Einfluß der Gewebstod beschleunigt wird und schließlich mit völliger Sequestrierung des absterbenden Gewebes enden kann.

Neben der „Quellungsnekrose“ kann das ursprüngliche Ödem weiterhin eine hyaline Umwandlung erfahren. Wurde jene vorwiegend in den tiefen Schichten der Beete beobachtet, so entwickelt sich diese fast nur an ihrer Oberfläche.

Dies stimmt auch mit den sonst bekannten Angaben über die Entstehung der hyalinen „Entartung“ überein. Danach geht der Ablagerung hyaliner Substanzen ebenfalls eine Auflockerung der innersten Gefäßwandschichten voraus. Die hyaline Umwandlung selbst beginnt subendothelial und soll in Form einer wahrscheinlich aus dem Blute stammenden, zunächst flüssig-weichen Materie nach außen fließen (Hueck).

Die eigenen Befunde deuten in die gleiche Richtung. Der Auflockerung der innersten Gefäßwandschichten entspricht das Ödem der Intima, das im Gegensatz zur „Quellungsnekrose“ einer mit Verfestigung einhergehenden Nekrose verfällt.

Über die Ursachen der hyalinen Entartung ist noch wenig bekannt. Für das nahe verwandte Amyloid wird neuerdings eine Antigen-Antikörperreaktion (Loeschke) angenommen. Auch Hueck denkt an eine gegenseitige Beeinflussung von „irgendwie physikalisch-chemisch veränderter Grundsusbstanz“ mit einfließendem Material. Die Beziehungen hyaliner Ausfällungen zu entzündlichen Veränderungen (nekrotisierende Arteriolitis) weist ebenfalls auf eine toxische Genese hin. Auch das Vorkommen schwerster Hyalinosen der Milzarteriolen im Gefolge akuter Infektionskrankheiten im Kindesalter scheint für eine derartige Genese zu sprechen.

Die weiteren Veränderungen hyaliner Bezirke in der Aorteninnenhaut sind wenig eindrucksvoll. Häufig kommt es zu subendothelialer Neubildung elastischer Fasern. Wieweit der Zustand der Hyalinoese rückbildungsfähig ist, läßt sich auf Grund der eigenen Befunde nicht sicher beurteilen, doch dürften die Möglichkeiten hierzu schon auf Grund rein gedanklicher Überlegungen recht gering sein.

c) *Innerhalb des subendothelialen Ödems kommt es zu erneuter Ausbildung von Fasern.* Der Vorgang der Faserbildung kann sich dabei grundsätzlich innerhalb des gesamten Beetes vollziehen, das damit in eine dauerhafte, zuweilen rein kollagene, buckelförmige Narbe umgewandelt wird. Meist beschränkt sich jedoch die Ausbildung faseriger

Strukturen auf die oberflächliche Schicht der Beete, da die in der Tiefe eintretende Quellungsnekrose jede Lebensäußerung verhindert. Damit haben wir bereits jene oberflächliche Bindegewebskappe vor uns, die einen kennzeichnenden Bestandteil typischer Atherome bildet.

Auf Grund neuerer Anschauungen kann die Faserbildung auf dem Boden eines Ödems aus mehreren Ursachen erfolgen. Einmal kommt es hierzu im Gefolge schwacher, gleichsam im Stadium der Exsudation verharrender Entzündungen, die allgemein als „seröse“ bezeichnet werden. Zum anderen aber wird Faserbildung bereits im Anschluß an geänderte gewebliche Spannungen beobachtet. So wies *Rössle* auf bestimmte Organsklerosen hin, die sich im Verlauf von „Entepithelialisierungsvorgängen“ und des damit verbundenen Kollapses des ursprünglichen Stützgerüsts einstellen. Der gemeinsame Faktor zur Erklärung beider Erscheinungen „dürfte . . . im Ödem gegeben sein, das nach der üblichen Unterscheidung im ersten Falle mehr exsudativen, im zweiten mehr transsudativen Charakter hat“.

2. *Die staubförmige Verfettung des subendothelialen Gewebes.* In den vorausgehenden Abschnitten gelangte der Verfasser zu einer Unterscheidung verschiedener Verfettungsformen an der Gefäßinnenhaut. Diese gründete sich auf die Beobachtung, daß bestimmte Arten der Fettablagerung, besonders aber die staubförmige Verfettung der Grundsubstanz, in Gesellschaft von Gefäßschäden anzutreffen sind, die bei der einfachen cellulären Verfettung nicht beobachtet werden.

Staubförmige Grundsubstanzverfettungen dieser Art zeichnen sich durch eine gleichzeitige färberische Reaktion mit Hämatoxylin aus und können damit einerseits von der Verfettung des Grenzstreifens, andererseits von der resorptiven Verfettung der Zellen abgegrenzt werden.

Könnte damit der Nachweis erbracht werden, daß bestimmten Verfettungsformen ein morphologisch faßbarer Gefäßwandschaden vorausgeht, so ist nun weiterhin zu erörtern, welche Bedeutung derartigen „sekundären“ Lipoidablagerungen im Formenkreis der Atherosklerose zukommt.

a) *Staubförmige Verfettung und „Quellungsnekrose“.* Es wurde bereits beschrieben, daß die in der Tiefe der ödematösen Intimabeete auftretenden Nekroseherde in späteren Stadien fast immer einer starken Verfettung verfallen. Nachdem das Gewebe abgestorben ist, häufig auch schon am Beginn des Absterbevorganges, beläd es sich auf das dichteste mit feintropfigen Lipoidmassen, so daß der ursprüngliche Nekroseherd vollkommen davon überdeckt werden kann.

Gleichzeitig tritt bei Hämatoxylinfärbung ein intensiv dunkelblau gefärbter Staub auf, in dessen Bereich häufig große Mengen feiner nadelförmiger Krystalle ausfallen. Die weitgehende örtliche Übereinstimmung dieser mit Sudan und Hämatoxylin darstellbaren Staubherde konnte wiederholt bestätigt werden (Abb. 22).

Dem Verfasser gelang dabei der Nachweis, daß es sich bei der mit Hämatoxylin färbaren Substanz um Bausteine verschiedener Cholesterinester mit hohem Schmelzpunkt handeln muß, die teils in krystallinischer teils amorpher Form ausfallen, da die geschädigte Grundsubstanz sie nicht mehr in Lösung zu halten vermag.

Dies erscheint zunächst eine einfache Aufzählung der sich in der Tiefe von Atheromen abspielenden und seit langer Zeit bekannten „Ernährungsstörungen“. Doch gewinnt der Vorgang in dem jetzigen Zusammenhang eine völlig neue Bedeutung. Am Beginn der Atheromentstehung steht jetzt nicht die Verfettung, deren allmähliche Zunahme das Gewebe „erstickt“, sondern die „Quellungsnekrose“ in der Tiefe des ödematösen Intimabeetes, welche sich erst sekundär, infolge eines Unvermögens der geschädigten Grundsubstanz, die angebotenen Bausteine des Lipoidstoffwechsels anzugleichen, mit den sich anhäufenden Produkten des Fettstoffwechsels beläd. Damit ist auch das Ausfallen dieser Stoffe in krystallinischer Form nicht Zeichen des Zerfalls der durch Alterung und Abnutzung der Gefäßwand angehäuften Fettstoffe, sondern Ausdruck der dem Gewebe im Verlauf eines zeitlich begrenzten Krankheitsprozesses verlorengegangenen Fähigkeit, derart komplizierte Stoffe zu verarbeiten und in Lösung zu halten.

Die Menge der ausfallenden Lipoiden wird dabei auch von der Höhe des Angebotes durch das Blut abhängen. Da es sich jedoch hierbei lediglich um quantitative Unterschiede handelt, können die einzelnen ursächlichen Faktoren in diesem Zusammenhang vernachlässigt werden.

b) *Staubförmige Verfettung und hyaline Entartung.* Das häufig gleichzeitige Vorkommen von staubförmigen Fettniederschlägen und hyaliner Entartung ist bekannt (*Hueck*) und kommt vor allem in der Wand der Milz- und Nierenarteriolen vor.

Auch die hyalin umgewandelten Beete der Aorta (s. oben) sind häufig von einer Ablagerung derartiger Stoffe begleitet, deren Ausmaß jedoch stark wechselt und selten sehr hochgradig ist.

Ähnlich verhält es sich auch mit dem Zusammentreffen von Lipoid und Hyalin im präcapillären Gefäßabschnitt. So kann die Lipoidmenge in der Wand kleinster Nierengefäße bei Arteriosklerose großen Schwankungen unterworfen sein, ohne daß hierfür ein morphologischer Grund angegeben werden könnte. Man muß sich deshalb fragen, wie weit die hyalinen Ablagerungen innerhalb verschiedener Gefäßprovinzen, trotz großer gestaltlicher Ähnlichkeit, ihrer chemischen Zusammensetzung nach nicht doch recht verschiedener Herkunft sind.

c) *Weiteres morphologisches und färberisches Verhalten der staubförmigen Verfettung.* Ödem der Intima, Quellungsnekrose, hyaline Umwandlung und Faserneubildung und die damit verbundenen Verfettungsvorgänge können sich in mannigfaltiger Weise kombinieren, so daß eine Fülle von Bildern entsteht, deren Besprechung im einzelnen nicht erforderlich ist.

Darüber hinaus können jedoch Veränderungen beobachtet werden, die auf Grund der bisherigen Befunde nicht zu erklären sind und eine besondere Besprechung erfordern.

α) Schon die Erörterung der Ursachen für den Eintritt der Quellungsnekrose in der Tiefe der Intimabeete lenkte die Aufmerksamkeit auf das Vorkommen einer „Aufstauung“ der vom Gefäßlumen her „einfließenden“ Schädlichkeiten an der Grenze von Intima und Media.

Eine derartige Beziehung der Gewebsschädigung und damit auch der staubförmigen Verfettung zu den Grenzlinien zwischen lockerem und festem Gewebe trat nun immer wieder hervor. Besonders deutlich ist diese Erscheinung dann, wenn ein bereits sklerotischer Intimabezirk erneut eine oberflächliche Auflockerung erfährt (Rezidiv). Diese befällt dann meist das subendotheliale Gewebe nicht überall in gleicher Breite, sondern greift in Form einzelner Buchten vom Endothel her weit in die Tiefe, so daß zwischen der oberflächlich lockeren Schicht und der darunterliegenden festeren häufig eine guirlandenartige Grenzlinie verläuft, welche durch die an dieser Stelle erfolgte Ablagerung staubförmiger Lipoider besonders augenfällig wird. Die Staubherde liegen dabei innerhalb der Grenzlinie im Bereich des aufgelockerten Gewebes und erstrecken sich an einzelnen Stellen mit eigenartig zungenförmigen Ausläufern bis dicht unter das Endothel (Abb. 21). Eine Beziehung dieser landkartenförmigen Niederschläge zur „elastisch-hyperplastischen“ Grenzschiebt besteht nicht. Dagegen sieht man häufig innerhalb der Staubherde eine deutliche Auflösung und Unterbrechung neugebildeter oberflächlicher und tiefer elastischer Fasern, so daß die Vorstellung, als ob diese Art der Fettablagerung ausschließlich an eine lamelläre Elastose gebunden sei, sicher nicht zu Recht besteht. Das Gewebe ist an den Stellen der Fettbestäubung kernlos und läßt Zeichen der Destruktion erkennen.

Eine Erklärung dieses Sachverhaltes ist zunächst schwierig. Nimmt man an, daß der Verfettung ein Absterbeprozess vorausgeht, so stellt der räumliche Verlauf der Verfettungslinie geradezu den Ausbreitungsweg der von der Gefäßlichtung her in die Intima eindringenden ursächlichen Schädlichkeit dar, welche in der Tiefe durch das feste kollagen-elastische Gewebe der Media wie durch eine Staumauer aufgehalten wird. Eine derartige mechanische Funktion scheinen unter Umständen auch die unmittelbar unter dem Endothel gebildeten elastischen Lamellen ausüben zu können, da sich auch ihnen häufig an der Innenseite ein schmaler Streifen staubförmiger Fettniederschläge anlagert.

β) Neben ihrer Darstellbarkeit mit Sudan und Hämatoxylin waren die Niederschlagsbildungen auch im *Feyrter*-Schnitt durch ein besonderes Verhalten ausgezeichnet. In ihrem Bereich fehlt nämlich die chromotrope Substanz und das Gewebe bleibt fast vollkommen ungefärbt. Die Bedeutung dieser Farbreaktion liegt darin, daß ihr negativer Ausfall, wie schon mehrfach gezeigt werden konnte, das Vorliegen regressiver Gewebsumbildungen in der Gefäßwand anzeigt.

Die vorstehenden Erörterungen hatten zum Ziel, die Annahme einer Verschiedenartigkeit der in der Gefäßwand abgelagerten Lipoider weiter zu unterbauen. So glaubte der Verfasser bereits auf Grund seiner Befunde bei rheumatischer Endokarditis die staubförmige Verfettung der Grundsubstanz als sekundär und auf dem Boden bestimmter vorausgehender Schädigungen entstanden erklären zu müssen. Die vorstehenden Befunde

bestätigen diese Auffassung. Niemals finden sich die staubförmigen Verfettungsherde in der unveränderten Gefäßwand, sondern immer in Gesellschaft regressiver Veränderungen, deren Hauptvertreter in der Aorteninnenhaut die sog. „Quellungsnekrose“ darstellt. In Analogie zu gleichen Vorgängen bei der Bildung von Kalkniederschlägen in der Gefäßwand (*Hueck*) sei daher diese Art der Verfettung als „*dystrophische*“ bezeichnet.

Der dystrophischen Grundsubstanzverfettung wird die Fettbestäubung der elastischen Grenzlamelle und die resorptive Zellverfettung im Bereich der „Fettflecke“ gegenübergestellt. Auf die engen gegenseitigen Beziehungen dieser letzteren beiden hat schon *Hueck* hingewiesen. Auch hier findet sich häufig, besonders in frühen Stadien (s. oben), eine ödematöse Intimaverbreiterung, welche der eigentlichen Verfettung vorausgeht. Regressive Veränderungen kommen dabei jedoch in reinen Fällen nicht vor.

Damit zeigt die Histopathogenese sämtlicher Verfettungsformen überraschende Übereinstimmungen. Immer beginnt der Prozeß mit einer ödematösen Verbreiterung der Grundsubstanz. Während jedoch dieser Zustand einmal unter frühzeitigem Auftreten feiner Fettniederschläge längs der elastischen Grenzlamelle und lebhafter Zellverfettung schließlich unter Faserbildung ausheilt, schreitet das Leiden in anderen Fällen bis zum örtlichen Absterben der Gefäßwand fort, welche sich dann ebenfalls zum Schluß mit Fettstoffen belädt, die ihrerseits die Sequestration des erkrankten Bezirkes weiterhin beschleunigen.

Das Auftreten von Lipoiden ist damit einerseits Ausdruck einer gesteigerten Lebenstätigkeit der dem Blutstrom benachbarten Gefäßwandschichten, andererseits der Schlußstein eines umschriebenen Untergrundes der Grundsubstanz, Fasern und Zellen, dem vorzugsweise die tiefen Schichten des beetförmigen Intimaödems zum Opfer fallen.

Welche Ursachen diesem verschiedenen Verhalten der Gefäßwand im einzelnen zugrunde liegen, müssen weitere Untersuchungen ergeben. Es ist unwahrscheinlich, daß Alterungsvorgänge im Sinne einer *mechanischen* Abnützung die ausschlaggebende Rolle spielen. Eher ist schon an eine vorwiegend chemisch bedingte Umstimmung zu denken, wie sie im Laufe des Lebens oder aber im Anschluß an wiederholte Infekte auftreten kann. Worauf es hier zunächst ankam, war die gestaltliche Trennung einzelner Verfettungsformen und der Nachweis, daß diese keine zusammenhängende Entwicklungsreihe bilden, an deren Ende immer die Arteriosklerose im Sinne einer fortschreitenden Erkrankung stehen muß, sondern daß es sich bei der Lipoidose der Gefäßinnenhaut um ganz verschiedene Vorgänge handelt, die bei Bewertung feinerer geweblicher Merkmale sicher von einander zu trennen sind.

3. *Verhalten der Gewebschromotropie im Bereich der Gefäßwand.* Die Deutungen, welche die bisher an der Gefäßinnenhaut erhobenen Befunde in den vorausgehenden Abschnitten erfahren haben, wurden durch das Verhalten der Gewebschromotropie eindrucksvoll bestätigt. Mit ihrer Hilfe ließ sich nicht nur die Natur des beetförmigen Intimaödems

und der sich anschließenden Umbauvorgänge, sondern auch die Eigenart der Gefäßwandverfettung in ihren verschiedenen Formen weiter aufklären.

Die Abweichungen im Verhalten der Grundsubstanz gegenüber metachromatischen Farbstoffen stimmen dabei in den einzelnen Gruppen von Aorten soweit überein, daß die Teilbefunde gemeinsam besprochen werden können.

a) *Verhalten der Gewebschromotropie in der unveränderten Gefäßwand.*

Das Vorkommen chromotroper oder „mucoider“ Substanzen auch in der unveränderten Gefäßwand ist schon längere Zeit bekannt (*Torhorst, Voigts*) und wurde zunächst von *Björling*, später von *A. Schultz* und *Ssолоjew* beschrieben. Danach besitzt die bindegewebige Grundsubstanz bestimmter Gefäßwandabschnitte schon normalerweise schleimartigen Charakter, welcher besonders in den größeren Gefäßen hervortritt, in den kleinen Arterien und in den Capillaren dagegen fehlt.

In geringerem Ausmaß ist die metachromatische Reaktion bereits im embryonalen Gefäß vorhanden, um dann im Laufe des weiteren Lebens eine ständige Massenzunahme zu erfahren. In der Aorta findet sich die Chromotropie vor allem im inneren Mediadrittel und in den angrenzenden Schichten der Intima und nimmt von innen nach außen an Stärke ab (*A. Schultz*). In der Aorta sieht man sie häufig außerdem in unmittelbarer Umgebung der Gefäßwandarterien (*Ssолоjew*).

Die eigenen Befunde können diejenigen früherer Untersucher im wesentlichen bestätigen, doch ermöglichte die Anwendung der Einschlußfärberei mit einem Weinsteinsäure-Thioningemisch (*Feyrter*) häufig die Beobachtung weiterer Einzelheiten.

Hauptsitz der metachromatischen Reaktion war auch hierbei immer das innere Drittel der Media. Demgegenüber ließ die Intima keine so regelmäßige Beteiligung erkennen und blieb in vielen Fällen gänzlich ungefärbt. Dies zeigt sich vor allem dann, wenn das subendotheliale Gewebe arm an Fasern ist. In solchen Fällen können Intima und Media bei dieser Färbung durch eine scharfe, der *Elastica interna* entsprechenden Grenzlinie voneinander getrennt sein. Ist die innere Gefäßwandschicht verbreitert, wie es in Gefäßen älterer Menschen, häufig jedoch auch schon in früherem Lebensalter vorkommt, so tritt auch in ihrem Bereich, besonders bei längerer Lagerung der Präparate eine zarte Rotfärbung auf, welche einerseits in der Tiefe, in der Nachbarschaft der Media, andererseits subendothelial zu beobachten ist und dem Verlauf kollagenelastischer Fasersysteme entspricht.

Die feinere Lokalisation dieser Färbung hat bereits *Ssолоjew* ausführlich beschrieben. Man findet sie in den Zwischenräumen zwischen Muskelzellen und elastischen Fasern, so daß mit Sicherheit die Grundsubstanz der Gefäßwand als Trägerin der metachromatischen Reaktion angesehen werden kann.

b) *Abschwächung und Aufhebung der Gewebschromotropie.* α) Bei Verbreiterung und vermehrter Flüssigkeitsdurchtränkung der Intima. Die Verbreiterung des subendothelialen Gewebes kommt diffus und beelförmig umschrieben vor und beruht zunächst auf einer Ansammlung von Gewebsflüssigkeit in den Saftspalten der Grundsubstanz. Im weiteren Verlauf setzen Umbildungsvorgänge ein, welche einerseits zu Neubildung von Fasern, andererseits zu Quellung des Gewebes mit

nachfolgender Nekrose („Quellungsnekrose“) führen. Es handelt sich dabei um einen Prozeß, der die Grenze des einfachen Ödembegriffes überschreitet und auf Grund seiner Eigenart als an der Grenze entzündlicher Veränderungen stehend aufgefaßt wurde. Er ist dadurch gekennzeichnet, daß infolge lokaler Ernährungsschwierigkeiten oder verstärkter Giftwirkung die der auslösenden Gewebsalteration folgenden Ausgleichsvorgänge hintangehalten werden und die tiefen Teile der aufgelockerten und verbreiterten Intima absterben.

Die Chromotropie ist im Bereich des so veränderten Gewebes stets deutlich abgeschwächt oder gänzlich aufgehoben. Diese mangelnde Färbbarkeit erstreckt sich nicht nur auf das anfängliche Ödem, sondern ist auch im Stadium der Quellung und Nekrose immer sehr deutlich ausgeprägt. Greift in einzelnen Fällen die Auflockerung des Faserwerkes und der Grundsubstanz auch auf die Media über, so blaßt auch hier die metachromatische Reaktion der Grundsubstanz ab. Immer geht das Nachlassen einer regelrechten Färbung dem Grad der Gewebsauflockerung vollkommen parallel.

Auf welche Art diese Abschwächung der Metachromasie zustande kommt, läßt sich nicht mit Sicherheit sagen. Es liegt aber nahe, an eine chemische Zustandsänderung der Grundsubstanz zu denken, die sich in einem gesteigerten Wasserbindungsvermögen ausdrückt und zu einer „Verdünnung“ und Umwandlung der ursprünglichen chromotropen Substanz führt.

β) Bei staubförmiger Verfettung der Grundsubstanz. Auch im Bereich der staubförmigen Grundsubstanzverfettung ist die Chromotropie des subendothelialen Gewebes und der benachbarten Media stark herabgesetzt oder ausgelöscht. Erinnt man sich der nahen Beziehungen dieser Verfettungsform zur „Quellungsnekrose“ und zu dem mit ihr verbundenen Absterben des Gewebes, so ist dieses übereinstimmende Verhalten nicht verwunderlich und bestätigt den engen Zusammenhang beider Erscheinungen auch für jene Fälle, bei denen regressive Veränderungen des Gewebes an den Stellen staubförmiger Lipoidherde weniger ausgeprägt sind.

Demgegenüber zeigt die celluläre Verfettung keine so festen Beziehungen zum Ausfall der metachromatischen Reaktion des umliegenden Gewebes. Nur bei vorwiegender Fettspeicherung in den Makrophagen ist die Intensität der Rotfärbung etwas herabgemindert. Dagegen ist die Fibrocytenverfettung häufig gerade mit einer Verstärkung der Gewebschromotropie verbunden — ein Verhalten, das im weiteren Verlauf der Betrachtung seine Erklärung finden wird.

Über die Bedingungen, welche zur Abschwächung oder gar Aufhebung der schon normalerweise in der Gefäßwand vorhandenen Chromotropie führen können, finden sich im Schrifttum nur vereinzelte Angaben. So teilt *Ssолоjew* auf Grund experimenteller Untersuchungen mit, daß bei Auftreten von Erscheinungen, welche für Nekrose oder Nekrobiose charakteristisch sind, ein allmählicher Schwund der metachromatischen Eigenschaften der Grundsubstanz einsetzt und weist auf ähnliche Veränderungen im Knorpel bei Chondromalacie hin. Auch die Verfettung der inneren Gefäßwandschichten fand *Ssолоjew* mit Vakuolisierung der Zwischensubstanz und Schwächerwerden bzw. Schwinden der Chromotropie verbunden.

Damit weisen sowohl die eigenen Befunde als auch die Angaben *Ssolojews* darauf hin, daß die Abschwächung der Gewebschromotropie immer an das Auftreten regressiver Veränderungen im Gewebe gebunden ist, die Chromotropie selbst also nur bei intakter Gefäßwand vorkommt. Die Bedeutung dieser Tatsache bleibe zunächst dahingestellt, doch sei schon hier der Hinweis gestattet, daß auf Grund dieser Feststellungen alle diejenigen Angaben zweifelhaft erscheinen müssen, die gerade das Vorliegen einer metachromatischen Reaktion mit regressiven Veränderungen in Zusammenhang bringen und unter dem Begriff der „schleimigen Degeneration“ zusammenfassen.

Der Begriff „Schleim“ war in der älteren Literatur zunächst rein physikalisch definiert. Man meinte damit zähe, durchsichtige, fadenziehende Substanzen von geleeartigem Charakter (*Holmgren*). Da in pathologischen Arbeiten häufig der Ausdruck „schleimige Entartung“ wiederkehrt, wird der Anschein erweckt, als kämen derartige Substanzen im normalen Organismus nicht mehr vor (*Holmgren*, *Letterer*). Dagegen konnten schon *Virchow* und *Koelliker* mit Hilfe der Essigsäurefällung an verschiedenen Stellen schleimartige Substanzen nachweisen (Literatur s. bei *Holmgren*). Eine weitere Bereicherung erfahren die Kenntnisse über das Vorkommen dieser Körper durch die Anwendung metachromatischer Farbstoffe, da die damit nachweisbaren Substanzen in der Regel dort angetroffen werden, wo ältere Beobachter Schleim fanden (*Holmgren*). Mit dieser Reaktion gelang es vor allem in der Gefäßwand mucoides Gewebe nachzuweisen (*Björling*) und bereits *A. Schultz* machte in diesem Zusammenhang auf das Unzutreffende des Ausdruckes „schleimige Degeneration“ aufmerksam.

Berechtigt also schon die Beobachtung schleimartiger Substanzen keineswegs zur Annahme degenerativer Vorgänge, so fragt es sich weiterhin, ob der metachromatischen Reaktion überhaupt immer ein echtes Mucin zugrunde liegt und ob Schleim einen chemisch einheitlichen Körper darstellt. „Der Nachweis hierfür ist vorläufig noch nicht mit überzeugender Genauigkeit erbracht“ (*Hueck*).

Die näheren Beziehungen zwischen metachromatischer Reaktion und Schleim wurden weiter aufgeklärt einerseits durch die fortschreitende chemische Analyse des Schleimes, andererseits durch die zunehmende Kenntnis der Voraussetzungen für das Zustandekommen des metachromatischen Farbumschlages.

Der Schleim gehört chemisch zu den Proteiden, Eiweißkörpern, die eine eiweißfreie Gruppe im Molekül haben (*Letterer*, *Hamarsen*, *Fr. Müller*, *Schmiedeberg*). Diese besteht aus einem Kohlehydrat, so daß der Schleim zu den Glykoproteiden zu rechnen ist.

Weiterhin wurde schon frühzeitig Schwefel in Form einer Esterschwefelsäure als Bestandteil hochmolekularer, schleimartiger Substanzen entdeckt und als Chondroitin- (*Schmiedeberg*) und Mucoitinschwefelsäure (*Levennes*, *López-Suárez*, *Holmgren*) erkannt. Während es sich hier meist um niedrig veresterte Säuren handelt, kommen auch Polyesterschwefelsäuren vor, von denen eine das Heparin darstellt (*Howell*, *Holmgren*). Eine derartige heparinähnliche Polyesterschwefelsäure konnten *Holmgren* und *Wilander* auch in den Granula der *Ehrlich*schen Mastzellen nachweisen.

Die Ergebnisse dieser Untersuchungen gewinnen für die vorliegende Frage dadurch eine besondere Bedeutung, daß es *Lison* gelang (*Holmgren*, *Zeiger*, *Sylvén*), die Abhängigkeit der metachromatischen Reaktion von der Anwesenheit hochmolekularer Esterschwefelsäuren nachzuweisen.

Damit muß zunächst als erwiesen gelten, daß das Auftreten metachromatischer Farbumschläge nicht an den physikalischen Körper „Schleim“ gebunden ist, sondern auf der Anwesenheit chemischer Stoffe

beruht, die offenbar einen Bestandteil sehr verschiedenartiger Substanzen darstellen. Darüber hinaus ist aber auch der echte Schleim nicht einheitlicher Natur, sondern eine Mischung chemisch ganz verschiedenartiger Verbindungen. Die Bedeutung der der metachromatischen Reaktion zugrunde liegenden Esterschwefelsäuren in biologischer Hinsicht ist noch weitgehend unbekannt, doch sprechen gerade die Befunde an der Gefäßwand für eine enge Beziehung zur Faserbildung, wie sie in neuester Zeit auch von *Sylvén* angenommen wird.

c) *Verstärkung der Gewebschromotropie bei Faserbildung.* War die metachromatische Reaktion der Grundsubstanz bei Auflockerung, vermehrter Flüssigkeitsdurchtränkung und staubförmiger Verfettung des subendothelialen Gewebes aufgehoben oder abgeschwächt, so erfuhr sie bei Ausbildung von Bindegewebe immer eine deutliche Verstärkung.

Es wurde bereits erwähnt, daß schon bei geringer altersbedingter Verdickung des subendothelialen Gewebes in älteren Schnitten eine feine Rötung innerhalb der Intima auftritt, so daß die für gewöhnlich scharfe Grenze zwischen beiden Gefäßwandschichten allmählich verwischt wird. Auch bei stärkerer, umschriebener, rein kollagener oder kollagen-elastischer Verdickung der Gefäßinnenhaut nimmt mit großer Regelmäßigkeit die Gewebschromotropie zu.

Am deutlichsten lassen sich alle diese Vorgänge im Bereich der umschriebenen ödematösen Intimabeete verfolgen, da hier das erste Auftreten kollagener Fasern besonders leicht zu beobachten ist.

Das Schicksal dieser Beete war ein doppeltes. Während in der Tiefe eine eigentümliche Quellung der noch vorhandenen Fasern einsetzt, die sich bis zum Absterben des Gewebes steigert, kommt es oberflächlich, subendothelial zur Neubildung äußerst zarter kollager Elemente, denen sich später, unter dem Einfluß mechanisch-funktioneller Faktoren, auch elastische Fasersysteme zugesellen.

Die Ausbildung derartiger Faserschichten ist nun immer mit einer gleichzeitigen Vermehrung metachromatischer Substanzen verbunden, wobei sich Stärke der Faserbildung und Intensität der Chromotropie vollkommen entsprechen.

Die Beziehung der Gewebschromotropie zur Faserbildung ist schon längere Zeit bekannt (*Björling, A. Schultz*), wobei jedoch keine Einigkeit über das Verhältnis des mucoiden Gewebes zu den einzelnen Faserarten herrscht. *Björling* glaubte, daß es sich um eine den kollagenen Fasern sehr nahestehende Substanz handeln müsse, welche unter Umständen sogar in diese übergehen könne. Demgegenüber hält *A. Schultz* die Chromotropie an das Vorliegen elastischer Fasern gebunden und nahm an, daß hier die Grundsubstanz Aufbaustoffe für das Elastin enthält, deren Anwesenheit eben an den besonderen färberischen Eigenschaften erkennbar sei. Da er der gleichen Grundsubstanz eine besondere Affinität zu Fettstoffen zusprach, schien der gemeinsame Nenner für eine Anzahl von Beobachtungen gefunden, auf Grund deren man den Beginn der Arteriosklerose in einer primären degenerativen Fettbestäubung der elastischen Lamellen zu sehen glaubte.

Das Bestehen so enger Beziehungen zwischen Chromotropie der Grundsubstanz und Differenzierung elastischer Fasern bestätigte sich jedoch nicht. *Ssолоjew* konnte nämlich zeigen, daß auch Beziehungen der metachromatischen Grundsubstanz zu kollagenen Elementen bestehen und daß sich derartige Fäserchen bei

geeigneter Färbetechnik sogar innerhalb der Grundsubstanz nachweisen lassen. Ferner gelang es ihm, im Tierexperiment durch Kauterisation der Carotiswand und Beobachtung der Regenerationsvorgänge die Abhängigkeit der Gewebschromotropie von der Bildung sämtlicher Faserarten nachzuweisen. Auch die neueren Vorstellungen über die Bildung einzelner Bindegewebsarten sprechen gegen eine strenge Spezifität der Grundsubstanz, da man annehmen muß, daß aus dieser zunächst vollkommen indifferente Fasern entstehen, welche erst nach entsprechender Beanspruchung eine kollagene oder elastische „Imprägnierung“ erfahren (*Hueck*).

Auch in den eigenen Fällen war ein Verhältnis der Grundsubstanz zu bestimmten Faserarten nicht nachweisbar. Insbesondere ist der positive Ausfall des metachromatischen Farbumschlages sicher nicht an das Vorhandensein einer sog. „elastisch-hyperplastischen“ Schicht (*Jores*) gebunden.

Wenn im Bereich der Aorteninnenhaut, besonders bei stärkeren Graden einer diffusen Verbreiterung, die Chromotropie gerade in der Tiefe und in Gesellschaft elastischer Lamellen vorkommt, während das unmittelbar subendotheliale Gewebe freibleibt, sind daraus allein noch keine Beziehungen zu elastischen Fasern abzuleiten. Eines der Hauptmerkmale des an der Gefäßinnenhaut ablaufenden Leidens stellt die schichtweise Aufeinanderfolge von Auflockerung und Verfestigung dar, aus der ein rezidivierender Verlauf der Grundkrankheit geschlossen werden muß. Die dabei entstehenden Bilder sind äußerst mannigfaltig. So kann innerhalb der ehemals lockeren, durch kollagene Fasern und elastische Lamellen bereits verfestigten Gefäßinnenhaut oberflächlich eine erneute Auflockerung erfolgen, so daß die ursprünglich subendothelial gelegene Faserzone in die Tiefe rückt. Der Verfasser möchte gerade in diesem Vorgang eine der Hauptursachen für die Entstehung „elastisch-hyperplastischer“ Intimaverdickungen überhaupt sehen.

Stellt die Zunahme der Gewebschromotropie lediglich einen Teilvorgang der Ausbildung neuer Fasersysteme dar, so läßt sich weiterhin zeigen, daß dieses färberische Verhalten der Grundsubstanz weniger an die Gegenwart ausgebildeter Fasersysteme selbst, als an den Vorgang der Neubildung gebunden zu sein scheint. Die in der Grundsubstanz auftretende Metachromasie bleibt nämlich nur so lange erhalten, als ein gewisser Reichtum an Fibrocyten die noch lebhaft in Gang befindliche Faserbildung anzeigt.

Da gerade in diesem Zustand die Fibrocyten häufig zur Verfettung neigen, ein Vorgang der im Hinblick auf die gleichzeitige „Quellungsnekrose“ und Verfettung der Grundsubstanz in der Tiefe der Beete als resorptiv zu deuten ist, wird es verständlich, wenn gerade die Fibrocytenverfettung, im Gegensatz zur staubförmigen Ablagerung der Lipoiden, häufig mit Verstärkung der Gewebschromotropie einhergeht.

Läßt im weiteren Verlauf der geweblichen Umbildung der Zellreichtum nach und verfallen die Fasern, wie es häufig vorkommt, der hyalinen Umwandlung, so blaßt die Chromotropie allmählich ab und die anfängliche Rötung macht einer schmutzigblauen Verfärbung Platz.

Diesen Zusammenhang zwischen Faserbildung und metachromatischem Verhalten der Grundsubstanz konnte der Verfasser auch an anderer Stelle beobachten. So zeigt vor allem das lockere zellreiche Bindegewebe stark proliferierender Mammaadenome eine auffällig starke Chromotropie, welche in älteren, ruhenden Geschwülsten der gleichen Art vermißt wird.

Der Annahme einer Abhängigkeit der metachromatischen Reaktion von dem Vorgang der Faserbildung widerspricht zunächst die Tatsache, daß die chromotrope Substanz innerhalb der großen Gefäße gerade im Alter eine deutliche Zunahme erfährt. Auch das Vorkommen im lockeren Bindegewebe der Haarpapille und äußeren Haarwurzelscheide läßt sich damit nicht ohne weiteres erklären. Es muß deshalb erwogen werden, wie weit der metachromatischen Grundsubstanz nicht auch eine rein mechanische Bedeutung insofern zukommt, als diese immer dort zur Ausbildung kommt, wo besondere Anforderungen an die „Verformbarkeit“ des Gewebes gestellt werden (*Hueck*).

Auf die Bedeutung des Zusammenhanges zwischen Gewebeschromotropie und Faserbildung für das Verständnis von Umbildungsprozessen im Bereich des subendothelialen Gewebes der Gefäße hat *Schürmann* aufmerksam gemacht.

Am Beispiel der Nierenarterien bei maligner Nephrosklerose konnte *Schürmann* zeigen, daß bei Vermehrung der mucoiden Grundsubstanz, im Gegensatz zur „Histolyse“, Zeichen der Desorganisation ausbleiben. Insbesondere fehlte immer die Verfettung. Dagegen war die Grenzmembran, sofern sie an dem krankhaften Prozeß teilnahm, stets im Sinne einer Hyperplasie verändert. Dies veranlaßte *Schürmann*, in der Verdichtung und mucoiden Verquellung des subendothelialen Gewebes einen Hyperplasievorgang zu vermuten, welcher der lamellären Elastose der Grenzzone und der echten muskulären Mediahypertrophie gleichzusetzen sei. Die Ursache für die Vermehrung chromotroper Substanzen sieht *Schürmann* in einer Durchlässigkeitsstörung der Endothelschranke. Dabei sollen hochmolekulare Eiweißstoffe in das Gewebe gelangen und bei „Anwesenheit mucoider Grundsubstanz (und vielleicht bei günstigeren Fermentverhältnissen) zu solcher aufgebaut oder aggregiert werden“. Da auch die „Histolyse“ als eine, wenngleich verstärkte Störung der Endothelschrankenfunktion gedeutet wird, müssen beide auf den ersten Blick so entgegengesetzten Veränderungsformen des subendothelialen Gewebes in einem engen Verwandtschaftsverhältnis zu einander stehen. Dieses drückt sich zunächst in einem häufig zu beobachtenden Übergang von Histolyse und mucoider Verquellung aus, findet sich jedoch vor allem in dem gleichen Schicksal beider Formen bestätigt, nämlich dem der zellig-faserigen Organisation. Diese soll sich jedoch im Verlauf der Histolyse und mucoiden Hyperplasie verschieden gestalten, indem einmal eine hyalin-narbige Fibrose, andermal kollagenes Gewebe, elastische Fasern und Muskelzellen entstehen sollen. Doch gibt der Verfasser von vornherein zu, daß es sich hier vorwiegend um begriffliche Scheidungen handle und die einzelnen Organisationsformen ineinander übergehen.

Die Befunde an der Aorta bestätigen zunächst das gemeinsame Vorkommen von Chromotropie der Grundsubstanz und hyperplastischen Vorgängen, gestatten darüber hinaus aber weitere Schlüsse auf die Histopathogenese der bectförmigen atheromatösen Intimaverdickung und die Bedeutung, welche hierbei der Vermehrung mucoider Substanzen zukommt.

In den vorausgehenden Abschnitten konnte nachgewiesen werden, daß umschriebene atheromatöse Verdickungen der Aorteninnenhaut auf dem Boden einer ödematösen Auflockerung des subendothelialen Gewebes entstehen. Das Ödem wurde dabei als Folge- und Teilerscheinung vom Gefäßlumen her wirksamer chemisch-toxischer Schädlichkeiten allgemeinsten Art betrachtet, die zu einer unmittelbaren Beeinträchtigung der unter dem Endothel gelegenen plastischen Grundsubstanz

führen, das Auftreten von Zerfallsprodukten begünstigen und damit die Voraussetzung für eine Zunahme des geweblichen Wasserbindungsvermögens schaffen. Die alternative Natur dieses Vorganges wird durch das gleichzeitige Nachlassen der Gewebeschromotropie bestätigt. Daß es sich hierbei weniger um eine Auflösung oder um den Abtransport schleimartiger Substanzen, sondern um vorwiegend chemisch zu denkende Umbildungsprozesse der Grundsubstanz handelt, wurde bereits erwähnt.

War schon hierdurch eine Einordnung dieser eigenartigen Flüssigkeitsanreicherung, für deren Benennung ein ihrem Wesen gemäßer Ausdruck noch nicht zur Verfügung steht, in den ursprünglich mechanisch definierten Ödembegriff (*Marchand*) nur schwer und unter Zugeständnissen möglich, so sprechen die im Bereich des Ödems auftretenden regressiven Umbildungen für das Vorliegen von Lebensäußerungen viel komplexerer Natur. Während die tiefen Schichten der beetförmig verdickten Intima Absterbeerscheinungen erkennen lassen, die in ihrer Gesamtheit unter den Begriff der „Quellungsnekrose“ gefaßt wurden, kommt es oberflächlich, subendothelial zu Faserbildung und gleichzeitiger Zunahme der metachromatischen Eigenschaften der Grundsubstanz.

Die Frage nach der Ursache des Auftretens zweier so entgegengesetzter Vorgänge auf dem Boden der gleichen, oben charakterisierten Flüssigkeitsvermehrung wurde dahingehend beantwortet, daß in der stark verbreiterten Intima die lokalen Bedingungen für eine ausgleichende und entgiftende Tätigkeit des Gewebes erheblich voneinander abweichen. Während unmittelbar unter dem Endothel, in der Nähe des den Ernährungsstrom liefernden Gefäßlumens die Möglichkeit einer schnellen Wiederherstellung des geweblichen Gleichgewichtes gegeben sein dürfte, kommt es in der Tiefe der verbreiterten Intima, in einer Zone, die durch die darüberliegende ödematöse Oberflächenschicht vom Ernährungsstrom nahezu abgeriegelt ist, zu keiner entsprechenden geweblichen Ausgleichstätigkeit, so daß unter dem doppelten Einfluß von fortdauernder Giftwirkung und mangelnder Ernährung die Grundsubstanz abstirbt.

Damit erfährt der Begriff der „Ernährungsstörung“ (*Aschoff, Marchand*) im Bereich der Gefäßwand eine neue Fassung. Bisher als Ausdruck physiologischer Alterungsvorgänge verstanden, stellt er jetzt eine lokal bedingte Teilerscheinung der Reaktion des subendothelialen Gewebes bestimmter Gefäßsegmente auf akute, vom Lumen her angreifende Schädlichkeiten dar.

Hatte bereits *Schürmann* die Verwandtschaft regressiver und proliferativer Vorgänge im Segment der Nierenarterien erwogen und durch die Annahme eines gleichen Entstehungsmechanismus' zu begründen versucht, so können die eigenen Befunde an der Aorta, wenn auch mehr auf Grund struktureller Besonderheiten dieses Gefäßsegmentes, diese Auffassung weitgehend bestätigen. Dabei ist es jedoch notwendig, die Besonderheiten der eigenen Vorstellungen näher zu umreißen und den Befunden *Schürmanns* vergleichsweise an die Seite zu stellen.

a) *Schürmann* hat versucht zwischen Faserbildung im Anschluß an Vermehrung der mucoiden Grundsubstanz und solcher nach vorausgehender „Histolyse“ zu unterscheiden. Während im ersten Falle ein vollwertiges Gewebe entstehe, das unter Umständen zur Bildung eines vollständigen Gefäßrohres befähigt sei und deshalb generativen Charakter im entwicklungsphysiologischen Sinne besitze, werde im zweiten Fall, nach Histolyse, einem Vorgang, den *Schürmann* zur Endarteritis rechnet, lediglich eine ungeordnete fibröse Narbe gebildet und damit ein Wiederherstellungsvorgang vollzogen, der nur erhaltungsphysiologische Bedeutung habe.

Eine Trennung dieser Art, die bereits *Schürmann* als vorwiegend begrifflich bezeichnet, läßt sich am Beispiel der Aorta nicht durchführen. Dies hat seine Ursache einmal darin, daß die regressiven Veränderungen in Form der „Quellungsnekrose“, welche der „Histolyse“ *Schürmanns* entsprechen, nur in seltenen Fällen eine Organisation erfahren, sondern unter gleichzeitiger Verfettung meist bis zum vollständigen Gewebestod fortschreiten. Der Verfasser konnte Bilder, die in Richtung einer Organisation gedeutet werden könnten, niemals mit Sicherheit beobachten. Darüber hinaus wurde aber überhaupt eine Beziehung der Gewebschromotropie zu „generativer“ Faserbildung vermißt. Die Zunahme der chromotropen Grundsubstanz ist vielmehr bei jeder Art von Faserbildung vorhanden, gleichgültig, ob diese generativer Natur ist oder lediglich zur Wiederherstellung zerstörter Fasersysteme dient.

ß) Die von *Schürmann* an den Nierenarterien beobachteten histolytischen Veränderungen zeichnen sich durch das frühe Einsetzen zelliger Reaktionen aus, während atheromatöse „Umlagerungen“ in der Regel ausbleiben. Diese Zellwucherungen, über deren Herkunft und Entstehung sich nichts Sicheres aussagen ließ, sollen der Beseitigung abraumfähiger Stoffe dienen. Die Stärke der zelligen Reaktion wird hierbei als Gradmesser für die Menge abbaufähigen Materials in der Grundsubstanz betrachtet.

Demgegenüber besteht das Schicksal regressiver Intimaveränderungen in der Aorta fast immer in Verfettung. Hierbei spielt offenbar weder das Lipoidangebot durch das Blut noch die Stärke einer hypothetischen mechanischen „Einpressung“ eine entscheidende Rolle. Ausschlaggebend ist allein der Zustand der Grundsubstanz, welche durch die vorausgehende Schädigung die Fähigkeit zur Verarbeitung der angebotenen Lipide weitgehend eingebüßt hat (*Schürmann*). Die Ursache für ein so verschiedenes Schicksal prinzipiell gleicher Schäden der inneren Gefäßwandschichten dürfte in den schon physiologischerweise besonderen Ernährungsbedingungen dickwandiger Gefäße zu suchen sein, wie sie unter dem Begriff der „Bradytrophie“ (*Bürger*) zusammengefaßt werden.

Damit erweisen sich die an der Aortenintima ablaufenden, anscheinend entgegengesetzten Grundvorgänge der „Quellungsnekrose“ und mucoiden Hyperplasie, trotz lokal bedingter Verschiedenheiten der Ausgestaltung den Befunden *Schürmanns* an der Nierenarterie als gleichgeartet.

Die Zusammengehörigkeit beider Erscheinungen konnte *Schürmann* am Beispiel der Niere morphologisch nur auf Grund gelegentlicher Übergangsbilder erschließen. Die Befunde an der Aorta gestatten hier weitergehende Folgerungen. Sowohl die „Quellungsnekrose“ als auch die mucoide Hyperplasie entstehen auf dem Boden einer alternativen, ödematösen Intimaverbreiterung und sind schon dadurch als wesensähnlich gekennzeichnet. Die Ursache für den Ablauf der geweblichen Umbildung in jeweils der einen oder anderen Richtung dürfte jedoch weniger auf der abgestuften Durchlässigkeit der Endothelschranke und

damit einer wechselnden Stärke der einwirkenden Schädlichkeit beruhen, als auf der Tatsache, daß bei gleicher Intensität einer angenommenen Giftwirkung das Regenerationsvermögen der tiefen Intimaschichten ein ungleich schlechteres ist, als das der subendothelial gelegenen Zone.

Dabei kann dahingestellt bleiben, wie weit der gesamte Vorgang allein einer Störung der Schrankenfunktion des Endothels zur Last gelegt werden darf. Vieles spricht dafür (s. oben), daß ein von der Gefäßlichtung aus wirksames „Toxin“ zunächst eine unmittelbare Schädigung des subendothelialen Gewebes hervorruft, welche ihrerseits erst die Durchlässigkeit des Endothelrohres herabsetzt, doch dürfte eine exakte Abrenzung dieser Möglichkeiten mit rein morphologischen Mitteln nicht durchführbar sein.

Bereits *Schürmann* hat darauf hingewiesen, daß gegen eine Bezeichnung der „Histolyse“ und der nachfolgenden Organisationsvorgänge als Entzündung nichts einzuwenden sei, sofern man eine reparative Entzündung gelten lasse und beruft sich dabei besonders auf *Rössle*, welcher auch den einfachen Abbau geweblicher Zusammenhänge selbst dann der Entzündung zurechnet, wenn er von Zellen unabhängig ist und nur auf der Wirksamkeit besonderer fermentativer Stoffe beruht.

Eine gleiche Auffassung für die sich in der Tiefe atheromatöser Intimaverdickungen abspielenden geweblichen Auflösungsvorgänge hat sich bisher nicht durchzusetzen vermocht. Die Hauptursache hierfür ist in der Eigenschaft der „Quellungsnekrose“ zu suchen, so frühzeitig einer Fettbestäubung zu verfallen, daß die vorausgehende alterative Gewebsschädigung meist vollkommen überdeckt wird. Verfettung und „Quellungsnekrose“ stellen jedoch nur einen Ausgang der ursprünglichen Gewebsalteration dar. Sind die lokalen Bedingungen gegeben, so kann unter Vermehrung der metachromatischen, mucoiden Grundsubstanz reparative Faserbildung erfolgen. Damit wird die mucoid Hyperplasie des subendothelialen Gewebes zum Ausdruck einer geweblichen Mehrleistung reaktiver Natur, die wir im capillären Segment als Entzündung zu bezeichnen gewöhnt sind.

Zusammenfassung. 1. Atherome können in der Aorta auf dem Boden einer umschriebenen, ödematösen Auflockerung des subendothelialen Gewebes entstehen. Das Wesen dieses Ödems läßt sich auf Grund rein mechanischer Vorstellungen nicht begreifen. Es wird vielmehr als Folge einer vom Gefäßlumen aus wirksamen, chemisch-toxischen Schädlichkeit aufgefaßt und auf Grund seines weiteren Schicksals als eine der Entzündung nahestehende, lokal bedingte Reaktionsform der Innenhaut großer Gefäße auf die vom Lumen aus angreifenden „Giftstoffe“ gedeutet.

2. Im Bereich der ödematösen Intimabeete kommt es einerseits zu proliferativen, andererseits zu regressiven Veränderungen.

Die Neubildung von Fasern, welche sich grundsätzlich im gesamten Beet vollziehen kann, erfolgt meist nur oberflächlich, subendothelial, da hier infolge der Nachbarschaft des ernährenden Blutstromes die Möglichkeit einer Wiederherstellung des geweblichen Gleichgewichtes

am ehesten gegeben ist. Sie ist reparativer Natur und stellt einen Ausgleichsvorgang auf die sich im Ödem äußernde alternative Gewebsschädigung dar, durch welchen das subendotheliale Gewebe in einen neuen Dauerzustand übergeführt wird.

Die regressiven Erscheinungen in der Tiefe des Beetes bestehen in Quellung der Fasern, zunehmender Kernlosigkeit, die sich schließlich zu vollkommener Nekrose der Grundsubstanz steigern kann. Der Gesamtvorgang wird als „Quellungsnekrose“ bezeichnet.

Die Ursache für ein so umschriebenes Absterben des Gewebes wird in der Tatsache gesehen, daß in den tiefen Schichten der verbreiterten Intima infolge ungünstiger Ernährungsbedingungen die Voraussetzungen für eine gewebliche Entgiftungs- und Ausgleichstätigkeit nicht gegeben sind, so daß unter dem doppelten Einfluß von fortdauernder Giftwirkung und mangelnder Ernährung die Grundsubstanz abstirbt.

3. Das Schicksal der Quellungsnekrose ist die staubförmige Verfettung, durch welche der Absterbevorgang den Stempel der Endgültigkeit erhält, da hierdurch eine Aufsaugung und Organisation des Defektes offenbar unmöglich wird.

Die staubförmige Verfettung ist damit nicht die Ursache für den umschriebenen Gewebstod innerhalb eines Atheroms, sondern dessen letzte Folge.

4. Die Gewebsschmotropie ist im Bereich des anfänglichen Intimaödems und der Quellungsnekrose immer abgeschwächt oder aufgehoben, während sie bei jeder Art von Faserbildung deutlich zunimmt. Damit muß die Vermehrung der mucoiden Grundsubstanz, im Gegensatz zu der bisherigen Auffassung, als aktive Leistung des subendothelialen Mesenchyms gedeutet werden. Der Ausdruck „schleimige Degeneration“ entspricht nicht dem Wesen dieser Veränderung und ist abzulehnen.

C. Schlußbetrachtung.

Kehren wir an den Ausgangspunkt unserer Betrachtungen, zu der Frage nach den Beziehungen zwischen Fettablagerung und Bindegewebswucherung in der Aortenintima zurück, so muß als wesentlichstes Ergebnis der vorliegenden Untersuchung die strenge Trennung von Lipoidose bzw. Atheromatose und Sklerose betrachtet werden.

Eine solche Aufgliederung der Arteriosklerose in gestaltliche Teilvorgänge setzt voraus, daß man die einfache Betrachtung „starrer“ Zustandsbilder verläßt und neben der Erforschung von Frühveränderungen vor allem der Pathohistogenese größte Aufmerksamkeit widmet.

Es wäre eine reizvolle Aufgabe, an dieser Stelle vergleichsweise auf die Ergebnisse einzugehen, welche die Anwendung einer solchen Betrachtungsweise für das Verständnis der Lebercirrhosen zeitigte, einer Krankheit, welche gleichfalls ihrem Wesen nach einen Narbenzustand darstellt und deshalb nur aus ihren Anfängen heraus verstanden werden kann.

Was die Sklerose der Aortenintima anbetrifft, um zunächst das an zweiter Stelle genannte, aber, wie der Verfasser glaubt, wichtigste gestalt-

liche Ergebnis des an der Gefäßinnenhaut ablaufenden Krankheitsprozesses zu nennen, so führten die eigenen Befunde auch hier zu einer weitgehenden Auflösung und Gliederung der an der Aortenwand möglichen Grundreaktionen, als deren Hauptvertreter die umschriebene Flüssigkeitsvermehrung des subendothelialen Gewebes betrachtet werden muß. Diese heilt mit Sklerose aus und bildet auch die Grundlage für die Entstehung von Atheromen, indem häufig in der Tiefe des beetförmigen Intimaödems das Gewebe abstirbt, während oberflächlich, infolge günstigerer Ernährungsbedingungen ebenfalls Faserbildung einsetzt.

Das Wesen eines solchen Austrittes flüssiger Bestandteile des Blutes mit wechselndem, gegenüber der Norm abgeändertem Eiweißgehalt, in dessen Gefolge sich einerseits Faserbildung, andererseits das Absterben und die Auflösung des durchtränkten Gewebes vollzieht, wird in Analogie zu gleichen Erscheinungen in anderen Geweben als entzündlich aufgefaßt.

Eine Stütze dieser Vorstellung von der entzündlichen Natur dieses Gefäßwandödems und seiner Folgen ergibt sich aus dem Verhalten anderer, vorwiegend peripherer Gefäßsegmente, in deren Bereich entzündliche Vorgänge häufig und allgemein anerkannt sind (*Periarteritis nodosa*). Auch hier finden sich nämlich Endstadien, welche in wesentlichen Punkten der Arteriosklerose gleichen (*Rössle*).

Als Ursache für eine solche gestaltliche Abwandlung des Entzündungsvorganges im Segment der großen Gefäße, insbesondere der Aorta, müssen Besonderheiten der Struktur und damit des Stoffwechsels in den inneren Schichten dickwandiger Gefäße verantwortlich gemacht werden.

Verlagert man so, im Gegensatz zu einer rein vasculären Auffassung der Entzündung (*Cohnheim*) den Schwerpunkt der Betrachtung auf die lokale Abänderung des Stoffwechsels (Ernährungsstörung, *Virchow*), so wird es verständlich, wenn außer diesen örtlich-reaktiven Vorgängen auch allgemeinere Störungen das Bild des Gewebsschadens an der Gefäßwand mitbestimmen. So bestehen vor allem Beziehungen zwischen der Arteriosklerose und endokrinen Organen. Besonders die Funktionsstörungen der Schilddrüse dürften auf dem Umweg über eine Erhöhung oder Erniedrigung des gesamten Umsatzes und Störungen einzelner Teilfaktoren des Stoffwechsels (Wasserhaushalt) das Auftreten von Gefäßsklerosen beschleunigen oder verhindern.

Mit der Schilderung umschriebener, ödemartiger Flüssigkeitsvermehrungen im subendothelialen Gewebe der Aorta und deren Übergang in Sklerose wird jedoch nur ein Teil der formgestaltenden Kräfte im Bereich atherosklerotischer Gefäßwandverdickungen berücksichtigt, da, namentlich in den großen Gefäßen, die gleichzeitige oder anschließende Verfettung der verdickten Intima die Regel bildet.

Auch hier führten die eigenen Beobachtungen zu einer schärferen Unterscheidung zwischen cellulärer (Lipoidose) und staubförmiger (Atheromatose) Ablagerung von Fettstoffen in der Gefäßwand. Beide Erscheinungsformen stimmen zunächst darin überein, daß die Lipoide in jedem Fall nicht in der unveränderten Gefäßwand abgelagert werden,

sondern immer erst im Anschluß an eine Auflockerung und vermehrte Flüssigkeitsdurchtränkung ausfallen.

Die Frage nach der Ursache für den außerordentlich hohen Lipoidgehalt der Wand großer Gefäße und dessen kontinuierlicher Zunahme mit steigendem Alter (*Bürger*) läßt sich zunächst nur dahin beantworten, daß hier ein Merkmal vorliegt, welches auch anderen Geweben zukommt (Knorpel, Hornhaut) und offenbar die Langsamkeit der Stoffwechselvorgänge anzeigt.

Die Lipaide finden sich anfangs als ein sehr feiner Staub in der die Fasern begleitenden aufgelockerten Grundsubstanz, deren weiteres Schicksal sie teilen. Die Form und Ausdehnung der entstehenden krankhaften Veränderungen wird von der Heftigkeit der sich in Ödem, Nekrose und Faserbildung äußernden geweblichen Reaktion sowie der Intensität der auslösenden Schädlichkeit bestimmt. Ist diese gering und besitzt von vornherein mehr den Charakter eines Reizes, so daß regressive Umwandlungen ausbleiben, so folgt der Flüssigkeitsvermehrung Faserbildung und unter Zellwucherung, Resorption und Verbrennung der ausgefallenen Lipaide (Lipoidose) wird ein neuer Gleichgewichtszustand erreicht. Ist die Schädlichkeit stärker, so kommt es im Bereich des Ödems zum Absterben des Gewebes, welches sich jetzt unter gleichzeitiger Wasseraufnahme und allmählicher Auflösung („Quellungsnekrose“) mit den Schlacken des gestörten Stoffwechsels beläd, welche ihrerseits den Eintritt der Nekrose beschleunigen.

Die große Bedeutung von Struktur und Stoffwechsel für die genannten Vorgänge zeigt sich am deutlichsten bei der erworbenen Abänderung dieser Faktoren.

So kann durch Sensibilisierung der örtliche Stoffwechsel eine solche Steigerung erfahren, daß auch in der Aortenintima celluläre Entzündungsvorgänge im Sinne einer Endarteriitis auftreten (Endarteriitis rheumatica). Diese lassen alle Übergänge zum einfachen Ödem erkennen und heilen ebenfalls mit Sklerose aus, eine Tatsache, welche gleichsam indirekt die gegebene Deutung subendothelialer Flüssigkeitsvermehrungen als entzündlich bestätigt.

Eine so allgemeine Erhöhung der Stoffwechselvorgänge läßt von vornherein erwarten, daß in ihrem Verlauf auch innerhalb der Aorta Lipoidniederschläge weitgehend zurücktreten. Die eigenen Beobachtungen konnten diese Vermutung auch insofern bestätigen, als bei Endarteriitis rheumatica eine resorptive Zellverfettung seltener ist und Fettsubstanzen vorwiegend im Bereich der akut geschädigten Grundsubstanz ausfallen.

In gerade entgegengesetzter Richtung dürften sich Veränderungen auswirken, welche die Aorta im Gefolge des Alterungsprozesses erleidet und die im wesentlichen in einer Austrocknung und Verdichtung (*Synhärese*, *Bürger*) ihres Gewebes bestehen. Besitzt der Stoffwechsel dieses Gefäßabschnittes schon von Natur aus alle Zeichen der Trägheit, die wir in ihrer Strukturbedingtheit zu erkennen bereits Gelegenheit hatten, so treten nun diese strukturellen Bedingungen immer schärfer hervor und beeinflussen in stärkstem Maße, bei Eintritt von Störungen im Stoffwechsel, die Art der sich anschließenden Ausgleichsvorgänge. Dies muß sich dahin auswirken, daß eine aktive gewebliche Leistung innerhalb der geschädigten Intima immer seltener wird und an die Stelle der sich in Zellvermehrung und Faserbildung offenbarenden Wiederherstellungs- und Ausgleichstätigkeit das mit staubförmiger Verfettung einhergehende Absterben des Gewebes tritt.

Damit wird die Gefäßwandverfettung in ihren verschiedenen Formen lediglich zum Spiegel wechselnder, strukturbedingter Reaktionsformen bestimmter Gefäßsegmente. Während die celluläre Verfettung die Tatsache der Bewältigung umschriebener Gewebsschäden anzeigt, muß die staubförmige Fettablagerung als Ausdruck des endgültigen Erliegens jeder Lebenstätigkeit der geschädigten Grundsubstanz gelten.

Wenn sich in den vorliegenden Ausführungen der Hinweis auf die Bedeutung der Gefäßwandstruktur für den normalen und krankhaften Stoffwechsel jenseits des Endothels mehrfach wiederholte, so deshalb, weil der Verfasser hierin nicht nur den Schlüssel für eine einheitliche Auffassung der wechselnden Ausgestaltung arteriosklerotischer Herde innerhalb der verschiedenen Gefäßgebiete zu besitzen glaubt, sondern in der Erforschung ihrer Gesetzmäßigkeiten den Beitrag der morphologischen Arbeitsmethode zum Arterioskleroseproblem überhaupt sieht. Auch hier wird der Fortschritt der Erkenntnis nur durch gleichzeitige Synthese und Analyse gefördert.

So macht sich immer mehr das Bestreben geltend, „Formteile der systematischen Anatomie“ unter funktionellen Gesichtspunkten zusammenzufügen, um so zu einer Gliederung „funktioneller Systeme“ zu gelangen (*Benninghoff*). So hat bereits der Begriff des „elastisch-muskulösen Systems“ (*Benninghoff*) zahlreiche mechanische Teilfunktionen des Gefäßrohres zu erklären vermocht. Ähnliches versuchte *Bredt* für die Seite des Stoffwechsels auf Grund mehr genetischer Gedankengänge („Trophon“).

Wenn die Kenntnisse einer solchen strukturellen und funktionellen Gliederung des gesamten Gefäßsystems vorerst auch noch lückenhaft erscheinen, so werden künftige Untersuchungen doch ohne sie nicht auskommen. Entsprechend den von Segment zu Segment wechselnden Aufgaben des Gefäßrohres als Stoffwechselorgan und Blutufer müssen auch krankhafte Gewebsumbildungen örtlich und segmentär eine verschiedene Ausprägung erfahren, ohne daß man berechtigt wäre, aus dem äußeren Unterschied der Form ohne weiteres auf einen solchen des Wesens zu schließen.

Zusammenfassung.

Die Einzelergebnisse der eigenen Untersuchungen wurden bereits am Schluß der betreffenden Abschnitte zusammengefaßt. Hier seien daher nur diejenigen Tatsachen hervorgehoben, welche für das Problem der Arteriosklerose grundsätzliche Bedeutung besitzen.

1. Der Formenkreis möglicher Reaktionen der Aortenintima ist wesentlich größer als bisher angenommen wurde und umfaßt auch serös-zellige Entzündungen, wobei im Sinne von *Bredt* Entzündung nicht als vasculärer Vorgang in den Capillaren, sondern als vorwiegend vom Stoffwechsel her bestimmte Ausgleichsreaktion des subendothelialen Gewebes aufgefaßt wird, deren Ergebnis die Sklerose ist.

2. Die der Aortenintima eigentümliche Form dieses Vorganges ist jedoch eine ödemartige Flüssigkeitsvermehrung des subendothelialen

Gewebes, welche ebenfalls in Sklerose übergeht und deshalb ihrem Wesen nach der zelligen Entzündung an die Seite zu stellen ist. Diese Flüssigkeitsvermehrung bildet sowohl die Grundlage für die in der Aorta häufigen Lipoidflecke, als auch für die Entstehung des Atheroms. Dieses kommt dadurch zustande, daß in der Tiefe des beetförmigen Intimaödems das Gewebe abstirbt, während oberflächlich, infolge günstiger Ernährungsbedingungen Faserbildung einsetzt. Letztere ist stets begleitet von einer Zunahme der chromotropen Grundsubstanz, während umgekehrt, bei allen regressiven Gewebsumbildungen, die Chromotropie abnimmt.

3. Lipoidablagerungen in der Gefäßwand sind keine passiv-degenerativen Erscheinungen, sondern Ausdruck verschiedener Schweregrade umschriebener Störungen des Stoffwechsels, wobei die celluläre Verfettung die Bewältigung des Gewebsschadens, die staubförmige Fettablagerung das Erliegen der geweblichen Ausgleichstätigkeit anzeigt. Der große Anteil der Lipide an diesen Vorgängen ist, in Analogie zu anderen Geweben, ein Merkmal für die Langsamkeit des Stoffwechsels im Bereich dickwandiger Gefäße.

4. Die Form krankhafter Gewebsumbildungen wird bestimmt von Struktur und Funktion der Gefäßwand. Da diese innerhalb der einzelnen Abschnitte des gesamten Gefäßsystems wechselt, muß auch das Bild der Arteriosklerose örtlich und segmentär verschieden sein.

Literatur.

- Albertini, A. v.*: Schweiz. Z. allg. Path. u. Bakter. **1**, 3 (1938). — *Anders, H. E. u. W. J. Eicke*: Z. Neur. **167**, 562 (1939). — *Aschoff, L.*: Virchows Arch. **235**, 152 (1921). — *Beih. Med. Klin.* **1930**. — Z. Neur. **167**, 214 (1939). — *Bahrman, E.*: Virchows Arch. **300**, 342 (1937). — *Beitzke, H.*: Virchows Arch. **275**, 532 (1930). — *Benninghoff, A.*: Z. Zellforsch. **6**, 348 (1927). — Beiträge zur Anatomie funktioneller Systeme. Leipzig 1933. — *Björling, E.*: Virchows Arch. **205**, 71 (1911). — *Bredt, H.*: Virchows Arch. **308**, 60 (1941). — *Büchner, J.*: Beitr. path. Anat. **105**, 319 (1941). — *Bürger, M.*: Z. Neur. **167**, 273 (1939). — *Chiari, H.*: Verh. dtsh. path. Ges. **1903**, 6, 137. — Beitr. path. Anat. **80**, 336 (1928); **88**, 1 (1931). — *Coronini, C. u. G. Oberson*: Virchows Arch. **298**, 251 (1937). — *Corten, M. H.*: Virchows Arch. **280**, 463 (1931). — *Desclin, L.*: Frankf. Z. Path. **40**, 161 (1930). — *Dietrich, A.*: Verh. dtsh. path. Ges. **30**, 142 (1937). — Virchows Arch. **307**, 281 (1941). — *Dietrich, A. u. K. Schröder*: Virchows Arch. **274**, 425 (1929). — *Döhle*: Dtsch. Arch. klin. Med. **55**, 190 (1895). — *Dürck, H.*: Verh. dtsh. path. Ges. **25** (1930). — *Eck, H.*: Frankf. Z. Path. **52**, 276 (1938). — *Eppinger, H.*: Die Seröse Entzündung, Wien 1935. — *Erdheim, J.*: Virchows Arch. **273**, 494 (1929); **276**, 187 (1930). — *Fahr, Th.*: Virchows Arch. **232**, 134 (1921). — Beitr. path. Anat. **85**, 445 (1930). — *Fey, M.*: Z. Kreislaufforsch. **33**, 689 (1941). — *Feyrter, F.*: Virchows Arch. **296**, 645 (1936). — *Frey, W.*: Z. Neur. **167**, 237 (1939). — *Froboese, C. u. G. Spröhnle*: Z. mikrosk.-anat. Forsch. **14**, 13 (1928). — *Gigante, D.*: Beitr. path. Anat. **95**, 71 (1935). — *Hamarsten, O.*: Lehrbuch der physiologischen Chemie, 1923. — *Heinlein, H.*: Erg. Hyg. **20**, 274 (1937). — *Holle, G.*: Beitr. path. Anat. **105**, 49 (1940). — *Holmgren, H.*: Z. mikrosk.-anat. Forsch. **47**, 489 (1940). — *Holmgren, H. u. O. Wilander*: Z. mikrosk.-anat. Forsch. **42**, 242 (1937). — *Hueck, W.*: Münch. med. Wschr. **1920 I**, 535, 573, 606; **1938 I**. — Verh. dtsh. path. Ges. **20**,

- 18 (1925). — *Naturwiss.* 14, 148 (1926). — *Jüger, E.*: *Virchows Arch.* 284, 526 (1932); 288, 833 (1933). — *Jores, L.*: Arterien. Im Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, Bd. II. — *Virchows Arch.* 235, 262 (1923). — *Kalbfleisch, H.*: *Verh. dtsh. path. Ges.* 30, 73 (1937). — *Klinge, F.*: *Erg. Path.* 27 (1934). — *Klotz, Brit. med. J.* 11, 1767 (1906). — *Knack, A. F.*: *Virchows Arch.* 220, 36 (1915). — *Krauspe, C.*: *Schrift. Königsberg. gelehrt. Ges., Naturwiss. Kl.* 1939, H. 4. — *Letterer, E.*: Über epitheliale und mesodermale Schleimbildung in ihrer Beziehung zur schleimigen Metamorphose und schleimigen Degeneration. Leipzig: S. Hirzel 1932. — *Levenne and Lopez-Suarez*: *J. of biol. Chem.* 25, 511 (1916); 26, 373 (1916); 36, 105 (1918). — *Liebegott, G.*: *Beitr. path. Anat.* 105, 413 (1941). — *Lison, L.*: *Archives de Biol.* 46, 599 (1935). — *Lubarsch, O.*: *Kriegspath. Tagg dtsh. path. Ges.* 1916. — *Marchand, F.*: *Verh. 21. Kougr. inn. Med.* 1904. — *Zbl. Path.* 15, 400 (1904). — *Handbuch der allgemeinen Pathologie*, Bd. 4. 1924. — *Meessen, H.*: *Beitr. path. Anat.* 105, 432 (1941). — *Mönkeberg, H. G.*: *Münch. med. Wschr.* 1914 I, 392; 1920 I, 365. — *Müller, Fr.*: *Sitzungsber. Ges. Naturwiss. Marburg* 6, 53 (1896). — *Neumann, R.*: *Verh. dtsh. path. Ges.* 31, 351 (1938). — *Orsos, F.*: *Beitr. path. Anat.* 106, 1 (1941). — *Pappenheimer, A. M. and W. S. v. Glahn*: *J. med. Res.* 1924, 489. — *Amer. J. Path.* 1926, 235. — *Perlu, D. and M. Deutsch*: *Amer. J. Path.* 5, 45 (1929). — *Petroff, J. R.*: *Beitr. path. Anat.* 71, 115 (1923). — *Pichotka, J.*: *Beitr. path. Anat.* 105, 381 (1941). — *Rach, E.*: *Jh. Kinderheilk.* 65, 221 (1907). — *Ranke, O.*: *Beitr. path. Anat.* 71, 78 (1922). — *Ribbert, H.*: *Verh. dtsh. path. Ges.* 8, 168 (1904). — *Ricker, G.*: *Sklerose und Hypertonie der innervierten Arterien*, 1927. — *Rössle, R.*: *Verh. dtsh. path. Ges.* 23, 89 (1928); 27, 152 (1934). — *Virchows Arch.* 288, 780 (1933). — Bericht über den Kongreß für geographische Pathologie 1934 in Utrecht, S. 534. — *Saltykow, S.*: *Beitr. path. Anat.* 43, 147 (1908). — *Zbl. Path.* 19, 321 (1908). — *Schade, H.*: Über Quellungsphysiologie und Ödementstehung. *Erg. inn. Med.* 1927, 32. — *Die Molekularpathologie der Entzündung*. Dresden: Theodor Steinkopff 1935. — *Scharpf, A.*: *Frankf. Z. Path.* 2, 391 (1909). — *Scheidegger, S.*: *Frankf. Z. Path.* 54, 442 (1940). — *Schmidtman, M.*: *Virchows Arch.* 255, 206 (1925). — *Schmiedeberg*: *Arch. f. exper. Path.* 28, 355 (1890). — *Schmitt, H.*: *Virchows Arch.* 296, 603 (1936). — *Schultz, A.*: *Virchows Arch.* 239 (1922). — *Schultz, M. u. F. Klinge*: *Virchows Arch.* 288, 717 (1933). — *Schürmann, P. u. H. E. MaeMahon*: *Virchows Arch.* 291, 47 (1933). — *Siegmund, H.*: *Zbl. Path.* 35, 276 (1924/25). — *Verh. dtsh. path. Ges.* 20, 260 (1925); 26, 231 (1931). — *Z. Kreislaufforsch.* 21, 13 (1929). — *Virchows Arch.* 290, 3 (1933). — *v. Simnitzky*: *Z. Heilk.* 24, 177 (1903). — *Ssолоjew, A.*: *Virchows Arch.* 241, 359 (1923); 250, 359 (1924); 261, 253 (1926). — *Stoerk, O. u. E. Epstein*: *Frankf. Z. Path.* 23, 163 (1920). — *Stumpf, R.*: *Beitr. path. Anat.* 56, 417 (1913); 59, 390 (1914). — *Sumikawa, T.*: *Virchows Arch.* 196, 232 (1909). — *Sylvén, B.*: *Virchows Arch.* 303, 280 (1938). — *Acta chir. scand. (Stoekh.)* 86 (Suppl.), 66 (1941). — *Tannenberg, J. u. B. Fischer-Wasels*: *Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie*, Bd. 7/II. — *Thoma, R.*: *Virchows Arch.* 245, 78 (1923). — *Thorel, Chr.*: *Erg. Path.* 9, 936 (1903); 11, 458 (1907); 14/2, 417 (1910); 18/1, 1 (1915). — *Torhorst, H.*: *Beitr. path. Anat.* 36, 200 (1904). — *Tsai-Tung-Wu*: *Virchows Arch.* 300, 373 (1938). — *Virchow, R.*: *Zellulärpathologie*. Berlin 1871. — *Voigts, H.*: *Inaug.-Diss. Marburg* 1904. — *Wiesel, J.*: *Wien. klin. Wschr.* 1906 I, 723. — *Z. Heilk.* 27 (1906); 28, 69 (1907). — *Wiesel, J. u. R. Löwy*: *Wien. klin. Wschr.* 1919 I, 1083. — *Wiesner, R.*: *Wien. klin. Wschr.* 1906 I, 725. — *Winternitz, M. C., R. M. Thomas and P. M. Le Compte*: *The biology of Arteriosklerosis*. Baltimore: Charles C. Thomas 1938. — *Wohllwill*: *Virchows Arch.* 246, 377 (1923). — *Wolff, E. K.*: *Virchows Arch.* 270, 37 (1927). — *Zeiger, K.*: *Physikochemische Grundlagen der histologischen Methodik*. Dresden: Theodor Steinkopff 1938. — *Zinsertling, M. D.*: *Virchows Arch.* 213, 23 (1913); 258, 165 (1925). — *Zbl. Path.* 24, 627 (1913).