

Aus dem Pathologischen Institut des Städt. Krankenhauses St. Georg, Leipzig
(stellvertr. Leiter: Prof. Dr. W. HUECK).

Über die Sklerose der Schilddrüsenarterien. (Beitrag zur Frage der Ernährungsstörungen in muskulären Arterien *.)

Von

D. SINAPIUS,

Assistent am Institut.

Mit 10 Textabbildungen.

(Eingegangen am 20. Oktober 1947.)

Die Tatsache, daß die Arterien von Strumen besonders im Abschnitt der Kapselverzweigungen oft hochgradig verändert sind, wurde schon von VIRCHOW erwähnt, welcher die beobachteten Verkalkungen mit entsprechenden regressiven Veränderungen im Strumagewebe in Zusammenhang brachte. Auch Chirurgen (KOCHER, WITZEL) fanden bei der Operation die Kapselarterien der Strumen häufig brüchig und leicht zerreißlich. Ihre Erfahrungen veranlaßten JORES zu einer ersten systematischen Untersuchung, die durch eine ähnlich gerichtete Arbeit von BUDDE ergänzt wurde. Diese Untersuchungen beschränkten sich auf die Kapselverzweigungen der Strumaarterien und kamen zu dem Ergebnis, daß hier fast ausnahmslos starke Veränderungen vorliegen.

Gemäß der damals geltenden Auffassung der Arteriosklerose beschrieb JORES „endarteriitische Prozesse der bekannten Art“ und — als im Vordergrund stehend — zu frühzeitiger Verkalkung führende Degeneration der Membrana elastica interna. Er fand diese Veränderungen bei 18 von 20 untersuchten Strumen und folgerte, daß es sich um eine nicht ganz regelmäßige Begleiterscheinung der Struma colloides handelte, setzte aber hinzu, daß sich diese Erscheinungen nicht auf den Kropf beschränken. JORES betrachtete die Verkalkung der Strumaarterien nicht als zur eigentlichen Arteriosklerose gehörig, sondern als atrophische Vorgänge und nahm einen engen Zusammenhang mit regressiven Prozessen (hyaline Umwandlung, Verkalkung) im Strumagewebe an. Auch bei nicht vergrößerten Schilddrüsen sah er Degenerationen im Drüsenparenchym als eigentliche Ursache der Gefäßveränderungen an. Dieser Auffassung widersprachen freilich Befunde, die von ISENSCHMID, SANDERSON und HESSELBERG bei systematischen Untersuchungen jugendlicher Schilddrüsen erhoben wurden. So beschrieb ISENSCHMID bei 8 von 107 Fällen im Alter von 2—14 Jahren Degenerationserscheinungen an der Membrana elastica interna mit Verkalkung und

* Herrn Prof. Dr. W. HUECK in Verehrung und Dankbarkeit zum 65. Geburtstag gewidmet.

Intimaproliferation, bei einer größeren Anzahl von Schilddrüsenarterien Intima-
verbreiterung und „Aufspaltung“ der Membrana elastica interna. Wieweit die
beobachteten Gefäßwandveränderungen der Arteriosklerose zuzurechnen wären,
blieb indessen unklar. ISENSCHMID hielt die geringeren Veränderungen für physio-
logisch und bezeichnete den Übergang zu eigentlich pathologischen Prozessen
als fließend.

An die Arbeiten von JORES und BUDDE anknüpfend beschäftigte
sich T. ABE 1919/20 erneut mit der Arteriosklerose der Schilddrüsen-
arterien und berücksichtigte hierbei besonders ihren Zusammenhang
mit der allgemeinen Arteriosklerose. Auch ABE beschränkte sich auf
die Untersuchung von Strumenarterien und konnte im wesentlichen
die Befunde von JORES bestätigen: Häufige Kombinationen von Intima-
prozessen und degenerativen Veränderungen der Membrana elastica
interna mit zum Teil ausgedehnter Verkalkung. Im Gegensatz zu
JORES führte ABE die beobachteten Gefäßwandveränderungen weniger
auf degenerative Prozesse in der Schilddrüse zurück, sondern rechnete
sie zum Formenkreis der Arteriosklerose. Die grundsätzlichen Fragen
der Histiogenese fanden jedoch auch bei ABE keine Beantwortung.
Als Ursache stellte er vor allem mechanische Momente (Schwankungen
in der Größe des Organs, Schwankungen des Blutdruckes und der
Blutmenge) in den Vordergrund. Hiermit schloß sich der Verfasser
im wesentlichen der Abnutzungstheorie der Arteriosklerose im Sinne
ASCHOFFS an.

Seit den Untersuchungen ABES haben die Schilddrüsenarterien
im Rahmen der Arterioskleroseforschung wenig Beachtung gefunden.
So ist eine Reihe grundsätzlicher Fragen unbeantwortet geblieben, z. B.:

1. Lassen sich auf Grund inzwischen erweiterter und verbesserter
histologischer Technik neue Befunde erheben?
2. Welche histogenetischen Zusammenhänge lassen sich aus den
beobachteten Veränderungen ablesen?
3. Sind wir berechtigt, die Gefäßwandveränderungen der Schild-
drüsenarterien ganz oder zum Teil dem Formenkreis der Arteriosklerose
zuzurechnen?
4. Kann man von einer Arteriosklerose der Schilddrüsenarterien
oder nur von einer solchen der Strumaarterien sprechen, d. h. sind die
Gefäßwandveränderungen genetisch an pathologische Veränderungen
der Schilddrüse (Struma, regressive Veränderungen usw.) geknüpft?

Schließlich interessiert es, ob sich aus der Untersuchung der
Schilddrüsenarterien Anregungen für die allgemeine Deutung der
Arteriosklerose, besonders hinsichtlich Ätiologie und Pathogenese er-
geben.

So erscheint es lohnend, die Wandveränderungen der Schild-
drüsenarterien einer neuen Betrachtung zu unterziehen, wobei im

Gegensatz zu den genannten Arbeiten von JORES, BUDDE und ABE hierbei von vornherein das Feld der Untersuchungen auf die normale und die atrophische Schilddrüse ausgedehnt werden soll.

Material, Methode, Technik.

Die eigenen Untersuchungen umfaßten 2 Gruppen von Schilddrüsenarterien. Bei der 1. Gruppe handelt es sich um 60 Fälle. Hier wurden die Arteriae thyr. superiores und inferiores, mit ihrem Abgang von der Arteria carotis externa bzw. der Arteria subclavia beginnend, freipräpariert, im Zusammenhang mit der Schilddrüse aufgespannt und in 10%igem Formalin fixiert. Bei der Auswahl der Sektionsfälle wurde darauf geachtet, daß sie sich möglichst gleichmäßig auf alle Altersklassen verteilen. Unter den 60 Schilddrüsen befinden sich 20 Strumen, die überwiegend dem höheren Alter angehören — ein Mangel, der sich aus der Seltenheit des jugendlichen Kropfes unter dem Sektionsgut ergab. Nach 4—Stägiger Fixierung gelangten die Arterien zur histologischen Untersuchung. Es wurde ausschließlich mit Gefrierschnitten gearbeitet — eine Methode, bei der, wie sich herausstellte, nach Erlangung entsprechender Fertigkeit in der Behandlung so kleiner Objekte die Feinheiten der Wandstruktur am besten zur Darstellung kommen. Die Schnittstärke betrug im allgemeinen 10 μ , in einigen Fällen 12—15 μ . Die Schnitte aus dem zuführenden Arterienabschnitt bis zur Aufzweigung in die Kapseläste stammen von korrespondierenden Stellen: 1. unmittelbar hinter dem Gefäßbeginn; 2. kurz vor der Kapselaufzweigung. Von den Kapselästen wurde eine größere Anzahl von Schnitten möglichst unterschiedlicher Gefäßkaliber untersucht. Vom Schilddrüsen Gewebe selbst wurden ein, bei Strumen mehrere Schnitte angefertigt. Jedoch sei ausdrücklich betont, daß die außerhalb des Schilddrüsen Gewebes verlaufenden Arterienabschnitte im Vordergrund des Interesses standen. Die Gefäßveränderungen in regressiven Teilen von Strumen wurden nicht berücksichtigt.

Folgende Färbungen gelangten zur Anwendung:

1. Hämatoxylin-Eosin; 2. van Gieson; 3. Elastica (Resorcin-Fuchsin); 4. KOSSASche Kalkdarstellung, wenn auf Grund von Beobachtungen am Hämatoxylin-Schnitt Kalk zu erwarten war; 5. Sudan; 6. FEYRTERSche Einschlufärbung.

Bei einer 2. Gruppe von 31 Sektionsfällen, ebenfalls aus verschiedenen Altersklassen, wurde nur die Arteria thyroidea superior einschließlich ihrer feineren Kapselverzweigungen freipräpariert, einen Tag in 70%igem Alkohol und danach einen Tag in 96%igem Alkohol fixiert. Von 1—3 Blöcken aus dem Anfangsteil der Kapseläste wurden Gefrierschnitte angefertigt und mit Hämatoxylin-Eosin, van Gieson, Elastica (salzsaures Orcein) und nach KOSSA mit Saffranin-Kernfärbung gefärbt.

Aus der Gesamtzahl der untersuchten Fälle können aus räumlichen Gründen nur einige, besonders charakteristische in dieser Arbeit zitiert werden.

Schwierigkeiten ergaben sich bei der Kalkdarstellung in der Gefäßwand, die bei den vorliegenden Untersuchungen von besonderer Bedeutung ist. Verf. hat die hierfür in der Literatur angegebenen verschiedenen Methoden auf ihre Brauchbarkeit für die Wand kleiner Arterien geprüft und dabei einen Kalknachweis gesucht, der morphologische Genauigkeit mit histochemischer Zuverlässigkeit verbindet. Eine derartige ideale Methode ließ sich indessen nicht finden. Die Färbung mit Alizarinderivaten (Purpurin, Anthrapurin) versagte, offenbar, weil die in der Gefäßwand darzustellenden Kalkmengen zu gering sind. Die von LISON empfohlene CRETINSche Methode (Gallussäure — Formol)

gab keine brauchbaren Resultate, wahrscheinlich wegen der besonderen Empfindlichkeit der zu färbenden Objekte. So blieb nur der Weg, einen morphologischen Kalknachweis ohne histochemische Zuverlässigkeit (die bekannte Cossasche Silbernitratmethode) mit einem sicheren histochemischen Nachweis ohne Möglichkeit der Lokalisation (die Gipsreaktion bei Einwirkung 3%iger H_2SO_4 auf verkalkte Gewebe) zu verbinden. Die hierbei erlangten Ergebnisse dürften hinlänglich genau sein.

Eine wichtige Frage ist die nach der Beeinflussung von Kalkablagerungen im Gewebe durch die Fixierung. Hier hat sich bei den eigenen Untersuchungen herausgestellt, daß bereits nach 1—2tägiger Fixierung in 10%igem Formalin geringe Kalkmengen völlig herausgelöst werden. Nach SCHUSCHIK darf, wenn geringste Kalkmengen nachgewiesen werden sollen, das Formalin höchstens 15 Min. lang einwirken. Auch die Neutralisierung des Formalins verhindert nicht immer, daß in kurzer Zeit wieder kalklösende Ameisensäure gebildet wird. Ein absolut sicherer Nachweis geringster Kalkmengen wird allein durch die Alkoholfixierung gewährleistet, die indessen andere schwerwiegende Nachteile mit sich bringt (sie macht z. B. Fettfärbung und Nachweis der Chromotropie unmöglich). So blieb auch hier nur der Weg eines Kompromisses. Während die ersten 60 Fälle nach 4—8tägiger Formalinfixierung untersucht wurden und hiermit auf Zuverlässigkeit des Kalknachweises verzichtet werden mußte, wurde bei einer 2. Gruppe von 31 Sektionsfällen, ebenfalls aus verschiedenen Altersklassen, in Alkohol fixiert. Die hierbei gewonnenen und in bezug auf den Kalknachweis absolut zuverlässigen Ergebnisse wurden mit den Befunden bei Formalinfixierung verglichen und entsprechende Rückschlüsse gezogen.

A. Die postembryonale Gefäßentwicklung.

(Schilddrüsenarterien ohne oder mit nur sehr geringer Veränderung der Membrana elastica interna.)

Die Intima.

Zwei mit dem Alter fortschreitende Intimaveränderungen stehen im Vordergrund der hier zu betrachtenden Gruppe von Schilddrüsenarterien: 1. die Mengenzunahme, 2. die damit verbundene Vermehrung elastischer Gewebselemente.

1. Bei den Arterien eines 3 Monate alten Säuglings kann man nur im Beginn des Arterienverlaufes im strengen Sinne von einer Intima sprechen. Sie besteht hier aus einem schmalen, strukturlosen Saum zwischen Endothel und Membrana elastica interna, in dem sich keine Bindegewebsfasern nachweisen lassen (Abb. 1 und 2). In den übrigen Abschnitten der Arterien liegt das Endothel der Membrana elastica interna direkt auf.

2. Bei den Schilddrüsenarterien eines 9jährigen Kindes besteht bereits überall eine schmale Intima, in der sich nun auch elastische Fasern nachweisen lassen. Folgende Formen der Intima sind hierbei zu unterscheiden:

a) Die Intima als schmaler kernloser Saum mit einem feinen körnigen elastischen Streifen an der Innenseite der Membrana elastica interna.

b) Eine etwas stärkere Intima mit einem breiteren elastischen Streifen, der von der Membrana elastica interna abgerückt unmittelbar unter dem Endothel liegt. Zugleich treten einige Zellen mit chromatinreichen runden oder ovalen Kernen auf.

c) Bei sonst ähnlichem Befund sind die elastischen Fasern von körniger Form oder als kurze Schollen unregelmäßig in der Intima verteilt.

Hiernach wird also im Verlaufe des weiteren Intimawachstums zunächst ein vornehmlich längsorientiertes elastisches Fasernetz an der Innenseite der

Membrana elastica interna gebildet. Abspaltung dieses Netzes von der elastischen Membran anzunehmen, scheint dabei aus 2 Gründen nicht berechtigt:

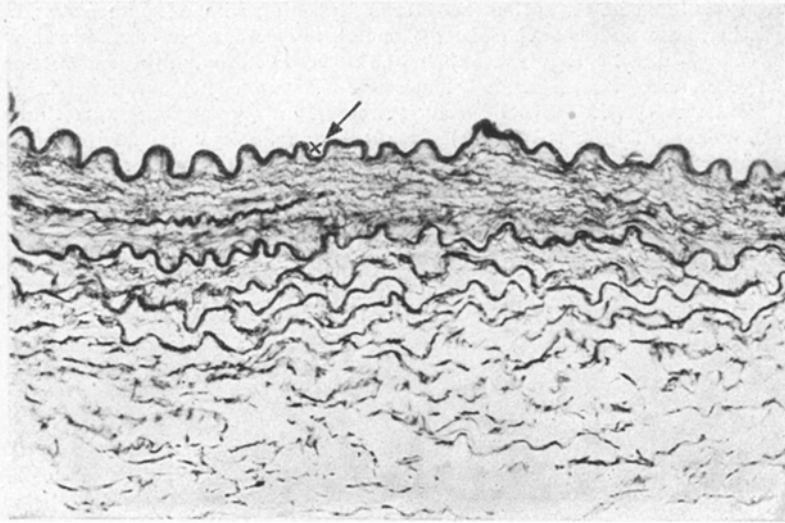


Abb. 1. Beginn der Intimaentwicklung mit subendothelialer Grundsubstanzvermehrung
 x Die neugebildete Grundsubstanz ist als zarter Schleier in den „Tälern“ der geschlängelten Membrana elastica interna sichtbar. Arterien eines 2 Monate alten Kindes (Fall 1).
 Elastica. Vergrößerung 200fach.

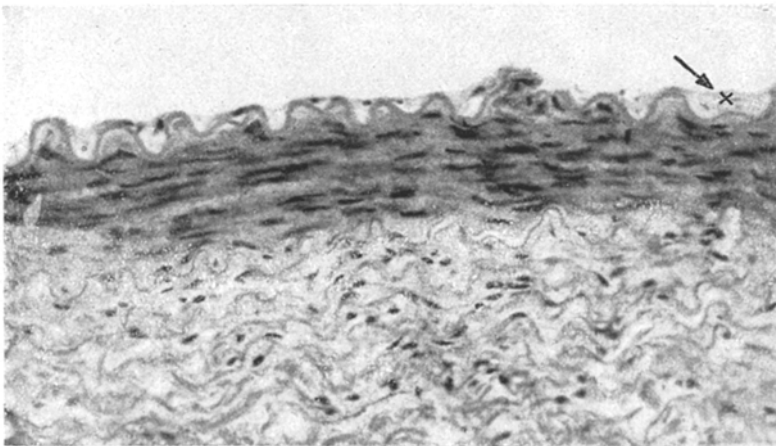


Abb. 2. Die vorhergehende Abbildung im Hämatoxylin-Eosin-Schnitt. x Beginnende vom Endothel ausgehende Zellvermehrung. Vergrößerung 280fach.

a) Die Struktur der Membran bleibt hierbei völlig unverändert. Spaltungserscheinungen sind nirgends zu beobachten.

b) Die Annahme einer Abspaltung netzartiger Strukturen von einer homogenen Membran entbehrt jeder Anschaulichkeit. Man müßte hierbei ein präformiertes, färberisch allerdings nicht darstellbares Netz annehmen, dessen Existenz

völlig hypothetisch ist. Wahrscheinlicher ist die direkte Entstehung des elastischen Längsfasernetzes aus der oben beschriebenen homogenen Grundsubstanz zwischen Endothel und Membrana elastica interna.

Bei der Silberimprägnation (nach PAP) fanden sich im Zusammenhang mit elastischen Fasern stets auch Silberfibrillen als feine Körnchen oder kurze Stäbchen (Längs- und Schrägverlauf, Abb. 3). Über die Beziehungen beider Faserarten geben die eigenen Befunde keine Auskunft. Da nach neueren Untersuchungen nicht nur elastische, sondern auch argyrophile Fasern unter dem Einfluß mechanischer Faktoren (HUZZELLA) räumlich unabhängig von Zellen entstehen können (ROULET), wären Übergänge der einen in die andere Faserart denkbar.

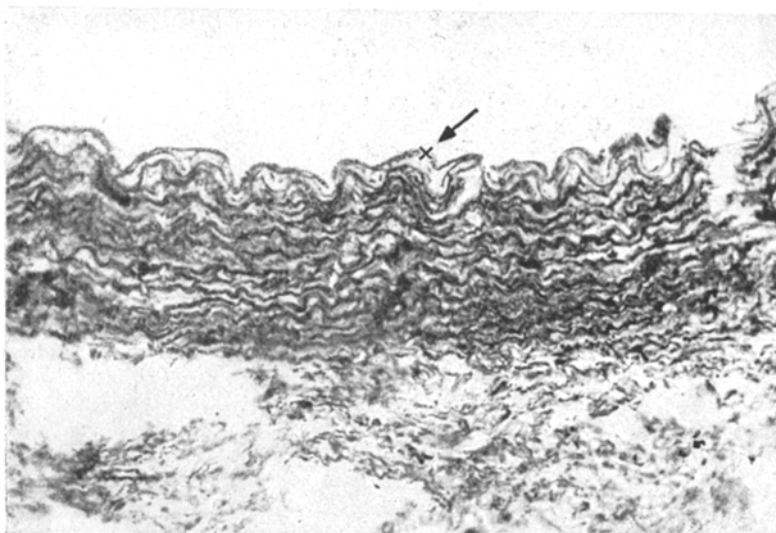


Abb. 3. \times Argyrophiles Längsfasernetz in der Intima, das der elastischen Grenzlamelle entspricht. Silberimprägnation nach PAP. Vergrößerung 280fach.

Was die Zellen anbetrifft, so deuten die eigenen Befunde darauf hin, daß sie vom Endothel stammen und von dort in die subendotheliale Schicht einwandern (Abb. 2). Eine eindeutige Entscheidung in dieser Hinsicht läßt sich jedoch nicht treffen.

3. Bei den Arterien einer 24jährigen Frau tritt als 4. Form der neugebildeten Intima ein ausgedehnteres, aber schmales Polster mit unregelmäßig verteilten körnig-scholligen elastischen Faserelementen hinzu.

4. Gegenüber den beschriebenen Fällen aus den ersten 3 Lebensjahrzehnten ist die Intima der Schilddrüsenarterien eines 47jährigen Mannes und einer 79jährigen Frau beträchtlich breiter. Hierbei steht die weitere Verstärkung der elastischen Fasersysteme im Vordergrund. Im einzelnen umfaßt die weitere Intimaentwicklung folgende Vorgänge:

a) Die weitere Vermehrung der elastischen Lamellen (Längsfasernetze) bis zu maximal 3. Wie bei den oben beschriebenen Frühstadien ist auch hier keine Abspaltung zu beobachten. Die am weitesten außenliegenden Lamellen erscheinen homogener als z. B. die unter dem Endothel verlaufende „Grenzlamelle“, welche stets die im Querschnitt körnige Struktur des Längsfasernetzes beibehält. Offenbar verdichten sich allmählich die entstandenen Längsfasernetze. Es ist kenn-

zeichnend, daß die neugebildeten elastischen Lamellen eine weit stärkere Affinität zu den Elasticafarbstoffen besitzen als die eigentliche *Membrana elastica interna*.

b) Die Ausbildung eines dichten gleichmäßigen elastischen Fasernetzes in der ganzen Intimabreite, vor allem in der Nähe der Gefäßabgangsstellen. Räumlich handelt es sich hierbei nicht um ein Netz, sondern um ein Raunggitter.

Ob es zur Vermehrung elastischer Lamellen oder zur Ausbildung eines die ganze Intima gleichmäßig durchsetzenden elastischen Raunggitters kommt, dürfte von mechanischen Bedingungen abhängen. Das Raunggitter erscheint besonders geeignet, erhöhte Längsspannungen und Scherungskräfte auszugleichen, wie sie vor allem an Gefäßbiegungen und Abzweigungen entstehen.

c) Darüber hinaus entwickeln sich in der Regel in der äußeren Intima glatte Muskelzellen, die vorwiegend längs- oder spiralig orientiert sind. Sie stellen einen weiteren Zuwachs an Kräften dar, die Längsspannungen auszugleichen vermögen.

d) Die allmähliche Entwicklung eines feinen Netzes kollagener Fasern in der Intima. In einigen Abschnitten treten die kollagenen Faserelemente in den Vordergrund und färben sich dann nach VAN GIBSON intensiv rot an.

Lokalisation.

Die beschriebenen Intimaveränderungen können sich in allen Abschnitten der Arterien bis herab zu den Arteriolen finden. Allerdings besitzen die kleinen Interlobularäste nur in seltenen Fällen eine ausgesprochene elastisch-hyperplastische Intima (z. B. bei Hypertension). Meist finden derartige Veränderungen ihre untere Grenze an den Kapselästen. Es kann als Regel gelten, daß die zunehmende Verbreiterung der subendothelialen Schicht mit den ersten Anfängen neuer elastischer Intimabestandteile zuerst in den wandstärksten Abschnitten auftritt, d. h. also im Anfangsteil der Arterien. Hierbei steht meist die *Arteria thyreoidea inferior* an der Spitze. Doch kann gelegentlich das Verhältnis auch umgekehrt sein. Erst später, jedoch auch hier im 1. Lebensjahrzehnt (Fall 2), bildet sich eine allerdings sehr schmale Intima in den Kapselästen.

Die Media.

Gegenüber der Intima bietet die postembryonale Entwicklung der Media wesentlich einfachere und übersichtlichere Verhältnisse. 3 Veränderungen stehen im Vordergrund der postembryonalen Mediaentwicklung:

1. Die absolute Mengenzunahme der Muskulatur; 2. die Verschiebung des Mengenverhältnisses zwischen den Flechtwerken der Media; 3. die Verminderung der argyrophilen Fasern.

ad 1. In den ersten drei Lebensjahrzehnten läßt sich ein gleichmäßiges Wachstum feststellen. Während die Media bei Fall 1 (3 Monate) nur 3—4 Ringmuskelschichten zählt, beträgt die Mediastärke bei Fall 3 (24 Jahre) durchschnittlich 10—15, bei Fall 4 (47 Jahre) stellenweise sogar 20 Ringmuskelschichten.

Selbstverständlich bestehen auch im Verlauf der Arterien von ihrer Abgangsstelle bis zu den Arteriolen erhebliche Unterschiede. Findet man im Anfangsteil der *Arteria thyreoidea superior* im mittleren Lebensalter etwa 20 Ringmuskelschichten, so sind es in den Kapselästen nur noch etwa 10 und in den Interlobulararterien 5—8. Mit etwa 30 Jahren dürfte im allgemeinen das Wachstumsmaximum erreicht sein. Auffallend und für die weiteren Ausführungen bedeutsam ist dabei die Tatsache, daß mit der allmählichen Abnahme der Gefäßwandstärke die Lichtung nicht entsprechend enger wird. Mit anderen Worten, das Verhältnis

von Volumen der Gefäßwand zu dem der Lichtung verschiebt sich zu Gunsten der Gefäßlichtung. Besonders deutlich ist das häufig in den Kapselarterien.

ad 2. Die Änderung des Mengenverhältnisses. Hier steht die Vermehrung der *kollagenen Fasern* im Vordergrund, die ringförmig oder spiralg die Muskulatur durchflechten. Bei den Arterien des 2 Monate alten Kindes (Fall 1) lassen sich kollagene Fasern nicht mit Sicherheit nachweisen, bei denen der 24jährigen Frau (Fall 3) sind sie in Gestalt eines gleichmäßig feinen Netzes bereits deutlich ausgeprägt. Schließlich nehmen sie bei den letzten beiden Fällen (4 und 5, 47- und 79jährig) einen breiteren Raum ein. Parallel mit einer allmählichen Auflockerung des Mediagefüges entwickeln sich im fortgeschrittenen Alter breitere kernlose kollagene Streifen zwischen den Muskelfasern. Ein ähnlicher Streifen findet sich häufig auch an der Außenseite der Membrana elastica interna. Diesem Streifen entspricht im Feyrter-Schnitt im allgemeinen deutliche Chromotropie. Zweifellos wird durch diesen Prozeß die Elastizität des Arterienrohres beeinträchtigt.

Auch die *elastischen Fasern* sind überwiegend ringförmig oder spiralg in das Flechtwerk der Media gefügt. Selten lassen sich feine radiäre elastische Fasern in der Media nachweisen, die (nach BENNINGHOFF) die Kontinuität des elastischen Gerüsts der Gefäßwand herstellen und als elastische Antagonisten der Ringmuskulatur zu betrachten sind. Eine der Zunahme kollagenen Gewebes entsprechende, mit dem Alter fortschreitende Vermehrung elastischer Fasern findet sich nicht. Es folgt hieraus ein altersmäßig bedingter absoluter Elastizitätsverlust der Media. Er dürfte durch die Ausbildung neuer elastischer Lamellen in der Intima kompensiert werden. — Bemerkenswert sind die Unterschiede, die sich zwischen den einzelnen Gefäßabschnitten hinsichtlich ihres Gehaltes an elastischen Fasern in der Media feststellen lassen. Im Anfangsteil der Arteria thyroidea inferior sind sie oft so dicht angeordnet und kräftig entwickelt, daß man im Zweifel sein kann, ob man hier vom elastischen oder muskulären Arterientyp sprechen soll. Im weiteren Gefäßverlauf nehmen sie allmählich an Menge ab, beschränken sich vor der Kapselaufzweigung auf die innere Mediahälfte und sind in den Kapselästen meist nur noch sehr spärlich als feinste Fäserchen anzutreffen.

Die Angabe von BENNINGHOFF, daß das Mengenverhältnis von Muskelfasern und elastischen Fasern für jede Wandstärke gleich bleibt, kann auf Grund der eigenen Befunde nicht bestätigt werden.

ad 3. Die Änderung des Verhältnisses zwischen argyrophilen und kollagenen Fasern. Bei ihren Untersuchungen über Altersveränderungen der Arterien hat TROITZKAJA-ANDREJEWA festgestellt, daß bei den Arterien vom muskulären Typ in der Media die kollagenen und argyrophilen Fasern mit dem Alter an Menge zunehmen. Im Alter sollen allerdings die argyrophilen Fasern gröber aussehen und weniger gewellt verlaufen. In jugendlichen Gefäßen soll dagegen die Media nur wenig kollagene — und Gitterfasern enthalten. Die eigenen Befunde widersprechen dieser Beobachtung. Gerade im frühesten Alter (Fall 1 und 2) liegen die argyrophilen Fasern besonders dicht, während sich kollagene Bestandteile nicht mit Sicherheit nachweisen lassen. Mit fortschreitendem Alter verschiebt sich dieses Verhältnis: die argyrophilen Fasern treten allmählich an Menge zurück, die kollagenen nehmen im gleichen Umfang zu. Faßt man die Silberfibrillen als Vorstadien kollagener Fasern auf (DOLJANSKI und ROULET), so liegt es nahe, die allmähliche Zunahme kollagener Fasern als Ausreifungsvorgang der Silberfibrillen zu erklären.

So steht also als altersmäßig bedingter Prozeß in der postembryonalen Mediaentwicklung die Zunahme kollagenen Bindegewebes im Vordergrund, ein

Prozeß, für den die Bezeichnung „Altersfibrose“ vorgeschlagen worden ist (TROITZKAJA-ANDREJEWA).

Die Adventitia.

Der erste Abschnitt der Schilddrüsenarterien besitzt im allgemeinen eine ausgeprägte kräftige Adventitia, während diese an den kleineren Kapselästen meist nur schwach entwickelt ist. Doch läßt sich im ganzen die Angabe von BENNINGHOFF bestätigen, daß sie in ihrer Stärke und ihrem Aufbau großen Schwankungen unterworfen ist. Meist ist bei stärkerer Ausprägung der Adventitia auch die Schichtenbildung deutlich: es läßt sich ein innerer Streifen, in dem dichte, vorwiegend längs oder spiralig angeordnete elastische Fasern vorwiegen, von einer äußeren locker gebauten kollagenen Hülle unterscheiden. Auch die kollagenen Bündel dieser Hülle sind fast ausschließlich longitudinal oder spiralig orientiert. Eine Membrana elastica externa ist bei den Schilddrüsenarterien nur selten nachzuweisen, und zwar dann vorwiegend im Anfangsteil des Gefäßverlaufes. Sie erreicht jedoch nie die Stärke der Membrana elastica interna, ist im wesentlichen aus einem dichten Längsfasernetz aufgebaut und weist zahlreiche Unterbrechungen ihrer Kontinuität auf. Auffallend ist die relative Stärke der Adventitia im frühen Kindesalter. Finden sich in der Adventitia auch Längsmuskelfasern, dann sind sie in das äußere lockere kollagene Gerüst eingeordnet.

Die Befunde an den Schilddrüsenarterien bestätigen die Auffassung, daß es sich bei der postembryonalen Intimaentwicklung um einen durchaus normalen Vorgang handelt (JORES), der bei keinem der untersuchten eigenen Fälle wenigstens in ihrem Beginn vermißt wird.

Die Mengenzunahme und Formung der Intima dürfte dabei im wesentlichen mechanischen Einwirkungen unterliegen. Die eigenen Befunde lassen in dieser Hinsicht folgende Deutung zu:

1. Verstärkung der zirkulären Wandelastizität durch Vermehrung elastischer Lamellen bei steigendem Blutdruck.
2. Abweichungen von der geraden Strombahn und dadurch bedingte lokale Verstärkung der Längsdehnung: Entstehung umschriebener Intimapolster mit feinfaserigem elastischem Flechtwerk.
3. Kompensation der altersmäßig bedingten Abnahme der Mediaelastizität durch entsprechende Vermehrung elastischer Lamellen der Intima.

B. Frühveränderungen mit Verkalkung der Membrana elastica interna.

In einer zweiten Gruppe wurden alle diejenigen Fälle zusammengefaßt, bei denen die Membrana elastica interna in mehr oder weniger starkem Grade verändert war. Es schien um so mehr berechtigt, diese Gruppe gesondert zu betrachten, als hiermit stets Umgestaltungen der inneren Gefäßwandschichten verbunden sind, die grundlegend von denen der vorgehend geschilderten postembryonalen Intimaentwicklung abweichen. Dabei ist zu betonen, daß auch hier in keinem Falle die charakteristischen Zeichen fortschreitender elastischer Hyperplasie

der Intima fehlen. Diese Tatsache bestätigt, daß es sich hierbei um einen normalen Vorgang handelt.

Infolge der äußerst vielfältigen und unregelmäßigen Anordnung der elastischen Fasern und Lamellen in der Gefäßwand sind Beschreibung und Deutung der an ihnen auftretenden Degenerationserscheinungen von jeher auf Schwierigkeiten gestoßen. Die beobachteten Erscheinungen wurden als „körnige Degeneration“, „molekularer Zerfall“, „Querzerfall“ bezeichnet. Doch handelt es sich hierbei in vielen Fällen um nichts anderes, als um quergetroffene elastische Fasern oder gefensterte Lamellen (VOIGTS, zit. nach JORES). Die Behauptung, daß es zur Zerreißung elastischer Fasern in der Gefäßwand kommt, wurde von JORES und anderen Autoren bezweifelt. Klarer zu beurteilen scheinen die Verhältnisse an der Membrana elastica interna, sind doch hier schon geringe Abweichungen von der normalen gleichmäßigen Struktur einwandfrei mit geeigneten Färbemethoden darzustellen. Abnahme der Färbbarkeit, körniger Zerfall und Unterbrechung der Kontinuität wurden als derartige Veränderungen beschrieben. Fraglich bleibt es, wieweit auch Änderungen des gleichmäßigen wellenförmigen Verlaufes im Querschnitt, ein postmortales Kunstprodukt, das wohl im wesentlichen erst nach Wegfall des intravasalen Blutdruckes entsteht, als pathologisch aufzufassen sind. Hier kann etwa die ungleichmäßige agonale Kontraktion der Gefäßwandmuskulatur zu Täuschungen Anlaß geben. Schließlich gilt die Kalkablagerung innerhalb oder längs der elastischen Membran als stärkster Grad regressiver Veränderungen. Sie wurde zuerst von JORES an den Kapselarterien der Strumen beschrieben und später von MATUSEWICZ, HALLENBERGER, ERNST und LOTZMANN an verschiedenen Arterien vom muskulären Typ bestätigt. MATUSEWICZ prägte für diese Erscheinung die Bezeichnung „isolierte Verkalkung der Membrana elastica interna“ (Beobachtungen an der Arteria cruralis).

Als Beispiel für die eigenen Befunde seien zunächst Veränderungen an den Schilddrüsenarterien eines 21jährigen Mannes geschildert. Hier wurde die ganze rechte Arteria thyreidea superior in Stufenschnitten untersucht, um einen Überblick über Lokalisation und Beziehung der Veränderungen zum Wandaufbau zu erhalten. Makroskopisch boten die Arterien einen völlig normalen Befund: Ihre Elastizität war gut, die Intima glatt. Im Beginn des Gefäßes entspricht die Wandstruktur in allen Teilen dem als normal bezeichneten und dem Alter zugehörnden Befund postembryonaler Gefäßwandentwicklung. Erst etwa 1 cm von dieser Stelle entfernt beginnen die Veränderungen, die an 5 Stellen herdförmig das gesamte innere Gefäßwanddrittel betreffen. Sie sind charakterisiert durch: 1. Bruchstückhafte Verkalkung der Membrana elastica interna, 2. Auftreten einer nach van Gieson leuchtend roten Zone, 3. Chromotropie, 4. völliges Fehlen der argyrophilen Fasern, 5. Intimaverbreiterung mit Zellvermehrung und gleichzeitiger Verdünnung der Media.

ad 1. Hinsichtlich der Kalkablagerungen ergeben sich 4 Teilfragen:

a) in welcher Form treten sie auf?, b) wo sind sie lokalisiert?, c) wie wird die Gestalt der elastischen Membran durch die Ablagerungen beeinflusst?, d) in welcher Weise ändert sich das sonstige färberische Verhalten?

a) Form der Kalkablagerung.

Sie spielt, wie weiter unten zu erläutern sein wird, für die Histogenese des Vorganges eine wichtige Rolle. In der bisherigen Literatur wird die Frage verschieden beantwortet. Nach JORES sind es anfänglich feinste Kalkkörnchen, die in der Membran zu liegen scheinen. Andere Beobachtungen hat M. HESSE gemacht: Hiernach treten zu Beginn in der umgebenden Grundsubstanz feinste Kalkteilchen auf, die sich dann der Membran anlegen. Durch allmähliche Vermehrung und Verdichtung der Körnchen soll später ein homogenes Kalkband entstehen (JORES). Beide Auffassungen über die frühe Gestalt von Kalkablagerungen in der Membrana elastica interna können durch die eigenen Befunde nicht bestätigt werden. Um die kalklösende Wirkung des Fixierungsmittels auszuschließen, wurden mehrfach alkoholfixierte Arterien jugendlicher Individuen untersucht. Das Ergebnis war eindeutig: Die Verkalkung besitzt auch in den vermutlich frühesten Stadien stets homogene Gestalt. Niemals beginnt sie mit der Ablagerung feinsten Körnchen. Derartige Körnchen sind ausschließlich in der Umgebung der Membran zu beobachten, und zwar offenbar erst dann, wenn die Veränderungen größere Ausdehnung und stärkeren Grad erreicht haben. Wieweit wir mit der KOSSASchen Silbernitratmethode überhaupt in der Lage sind, die wirkliche Gestalt der Kalkablagerungen zu erfassen, muß fraglich bleiben. Die eigenen Untersuchungen sprechen für eine erhebliche Beeinflussbarkeit der Gestalt feinsten Kalkniederschläge durch wechselnde Fixierung und Abänderung des Färbevorganges.

b) Lokalisation.

Auch in dieser Beziehung sind die eigenen Befunde eindeutig und bestätigen die von JORES vertretene Auffassung: Es verkalkt zunächst die Membrana elastica interna selbst. Worauf die Beobachtungen von M. HESSE (Beginn der Verkalkung in der umgebenden Zwischensubstanz) zurückzuführen sind, bleibt unklar. Es wäre denkbar, daß der Kalk als Folge der Formalinfixierung aus der Membrana elastica interna selbst herausgelöst wurde, die Kalkkörnchen in der Umgebung dagegen erhalten blieben.

c) Beeinflussung des Verlaufes der elastischen Membran.

Ist der Umfang der Verkalkung gering, dann bleibt die normale ziemlich gleichmäßige Schlängelung der Membran im wesentlichen erhalten. Sind aber größere Abschnitte befallen, dann verläuft sie in stärkeren und unregelmäßigen Wellen. Es ist also hier offenbar ihre Elastizität stark herabgesetzt, die Membran gleichsam im Zustande der Dehnung fixiert. Ihre Biegungsfähigkeit bleibt jedoch erhalten.

Die Kalkeinlagerung führt also zu keiner vollkommenen Erstarrung. Es läßt sich hieraus schließen, daß die Verkalkung zunächst elektiv die Elastizität herabsetzt, ohne den Zusammenhang der Membran zu zerstören.

d) Färberisches Verhalten.

Dem entspricht auch die Änderung im färberischen Verhalten, durch die sich die verkalkten Abschnitte auszeichnen. Sie färben sich mit Elasticafarbstoffen nicht mehr an. Es resultiert also das, was man als „Unterbrechung der Kontinuität“, „Auftreten von Lücken“ bezeichnet hat. In Wirklichkeit ist jedoch die Kontinuität keineswegs unterbrochen, nur haben die verkalkten Teile ihre Affinität zu den Elasticafarbstoffen verloren. Es ist dies ein weiterer Beweis für die Annahme, daß die Verkalkung zunächst zu einer Herabsetzung der Elastizität führt.

Wichtig ist das Verhalten gegenüber dem Hämatoxylin. Es wurde schon eingangs darauf hingewiesen, daß eine der ältesten Methoden der Kalkdarstellung im Gewebe sich des Hämatoxylins bediente. Nach Einführung der Kossaschen Silbernitratreaktion glaubte man zunächst an die Kongruenz der beiden Färbemethoden, es sollte also die Hämatoxylin-Blaufärbung quantitativ dem nachzuweisenden Kalk entsprechen. Demgegenüber muß ausdrücklich betont werden, daß sich beginnende Kalkablagerungen vielfach mit Hämatoxylin nicht darstellen lassen — eine Tatsache, die schon FABER (1912) erwähnt. Der Hämatoxylinfärbefekt tritt offenbar erst dann auf, wenn die Kalkablagerung einen bestimmten Umfang erreicht hat. Wenn in früheren Untersuchungen (JORES, HALLENBERGER) von Lückenbildung in der Membran ohne Verkalkung die Rede war, dann handelt es sich wohl meist um Stadien, in denen die Hämatoxylinblaufärbung noch fehlte, trotzdem aber zweifellos Kalk vorhanden war. Dieser Kalk wäre aber nur mit der damals noch nicht allgemein gebräuchlichen Silbernitratmethode darzustellen gewesen. Die eigenen Untersuchungen alkoholfixierter Arterien brachten das eindeutige Ergebnis: Wo Elasticalücken im Verein mit den oben angeführten typischen Intimaveränderungen zu beobachten sind, ist auch Verkalkung vorhanden.

Hiermit ist auch die Frage nach eventuellen Vorstadien dieser Verkalkungen an der Membrana elastica interna selbst beantwortet. Alle Versuche, ein derartiges Vorstadium färberisch darzustellen, waren erfolglos. Es wäre denkbar, daß die Verkalkung dem degenerativen Vorstadium so rasch folgt, daß sich dieses färberisch nicht fassen läßt, oder daß die üblichen Färbemethoden hier versagen.

ad 2. Auftreten einer van-Gieson-Rotfärbung (Abb. 4). Sie erstreckt sich ohne scharfe Abgrenzung zu beiden Seiten der verkalkten Mem-

brana elastica interna, besitzt aber an deren Außenseite meist größere Ausdehnung. Die Affinität dieser Abschnitte zum Säurefuchsin ist ausgesprochen stark, der Farbton meist leuchtend rot, die Färbung homogen („wolkig“). Nach der Media und der verbreiterten Intima hin verdämmert der rote Farbton allmählich. Faserige Strukturen, die etwa an kollagenes Bindegewebe erinnern, sind nur schwach angedeutet und nur bei stärkster Vergrößerung schattenhaft erkennbar. Es ist nun wichtig, daß sich diese van-Gieson-Rotfärbung nicht auf

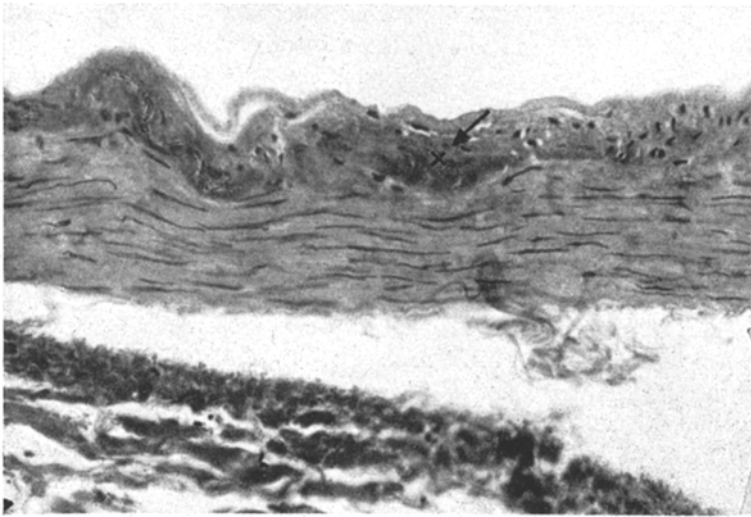


Abb. 4. Frühstadium der Arteriosklerose. x Die van-Gieson-rote Substanz (chromotropes Hyalin) als grauschwarzer wolkiger Streifen zu beiden Seiten der Membrana elastica interna. Arterien eines 21jährigen Mannes (Fall 6). Van Gieson. Vergrößerung 280fach.

die Umgebung der verkalkten Teile der elastischen Membran beschränkt, sondern stellenweise auch die unveränderte Elastica an ihrer Außenseite (also mediawärts gelegen) begleitet. Auch in der Media finden sich vereinzelt schmale rote Streifen zwischen den Muskelzellen. Beide Erscheinungen (van-Gieson-roter Saum an der Außenseite der Membrana elastica interna und schmale Streifen zwischen den Muskelzellen) sind aber, wie bereits beschrieben, auch im Rahmen der normalen postembryonalen Gefäßwandentwicklung, also ohne Verkalkung der Membrana elastica interna, zu beobachten.

ad 3. Chromotropie. Seit den Untersuchungen von BJÖRLING, SCHULTZ und SSOLOWJEW hat die Frage der metachromatischen Reaktion in der Gefäßwand erheblich an Interesse gewonnen. Sie diente dem Nachweis schleimähnlicher Substanzen, die sich mit verschiedenen Farbstoffen, z. B. Thionin, Mucicarmin, Kresylechtviolett darstellen

lassen. Gegenüber diesen Färbemethoden stellte die Einführung der FEYRTERSchen Einschlußfärbung eine erhebliche Verbesserung dar. Chromotrope Gewebsbezirke nehmen bei dieser Methode einen roten bis rot-violetten Farbton an. Die Beobachtung von BJÖRLING, daß sich innerhalb der Substanz feinfädige oder netzförmige Strukturen finden, wurde von SCHULTZ auf die Wirkung der Alkoholfixierung zurückgeführt. Die Färbung ist homogen, wenn man z. B. in Formalin fixiert. Derartige metachromatische Substanzen konnte nun A. SCHULTZ auch in der normalen Arterienwand, und zwar mit dem Alter an Menge zunehmend, nachweisen. Die normale Chromotropie, z. B. der Aorta, erstreckt sich auf die tiefe Intima und das innere Mediadrittel. Sie tritt auch in den Arterien vom muskulären Typ auf, nimmt aber hier mit kleinerem Gefäßkaliber allmählich ab. SCHULTZ beobachtete sie vor allem in den hyperplastisch verdickten Intimapartien und an der Außenseite der Membrana elastica interna. Der Befund von SCHULTZ, daß auch die normale Wand der Arterien vom muskulären Typ chromotrope Substanz enthält, trifft für die jugendlichen Schilddrüsenarterien nicht zu. Erst mit fortschreitendem Alter und hier vor allem im Anfangsteil der Gefäße lassen sich gleichzeitig mit einer Lockerung der Mediastruktur metachromatische Streifen zwischen den zirkulären Muskelzellen nachweisen. Der von SCHULTZ beschriebene metachromatische Saum an der Außenseite der Membrana elastica interna kann auf Grund der eigenen Befunde als durchaus häufig bestätigt werden. Ausgesprochene Chromotropie mit oft kräftiger Rotfärbung aber findet man stets zu beiden Seiten der verkalkten Membrana elastica interna. Sie erstreckt sich meist auf das gesamte innere Gefäßwanddrittel mit Ausnahme eines schmalen subendothelialen Streifens und entspricht der van-Gieson-roten Zone. Auch im Bereich der oben beschriebenen Streifen in der Media und an der Außenseite der elastischen Membran ohne Verkalkung decken sich van-Gieson-Rotfärbung und Chromotropie.

ad 4. Bindegewebsfasern (Abb. 5). Es ist nun charakteristisch, daß sich innerhalb der chromotropen, bzw. van-Gieson-roten Bezirke argyrophile Fasern überhaupt nicht darstellen lassen, während in der übrigen Gefäßwand der Silberfibrillengehalt der altersmäßigen Norm entspricht. Bei stärkerer Vergrößerung erkennt man dagegen ein Netz plumper brauner (kollagener) Fasern, die im allgemeinen parallel, jedoch nicht ganz regelmäßig angeordnet sind und zwischen sich stellenweise verbreiterte Spalträume erkennen lassen. Nur in einer schmalen subendothelialen Schicht lassen sich noch Silberfibrillen nachweisen, entsprechend dem Streifen, auf den sich auch die Chromotropie nicht erstreckt. Auch die elastischen Fasern finden sich innerhalb des chromotropen Bereiches sehr spärlich, oft lassen sich nur einige

feine Körnchen oder Schollen mit Elasticafarbstoffen darstellen. Wie weit diese Erscheinungen als degenerativ (Auflösung, Zerfall feiner elastischer Fasern) zu betrachten sind, mag dahingestellt bleiben. Sichere Unterscheidungsmerkmale fehlen in dieser Hinsicht. Die subendotheliale elastische Grenzlamelle behält ihre normale kräftige Elasticafärbbarkeit.

Es ergibt sich aus der vorausgangenen Betrachtung der einzelnen Phänomene, daß Chromotropie, van-Gieson-Rotfärbung und Fehlen von argyrophilen Fasern räumlich zusammengehören. Sie sind daher aufeinander zu beziehen und gemeinsam zu deuten.

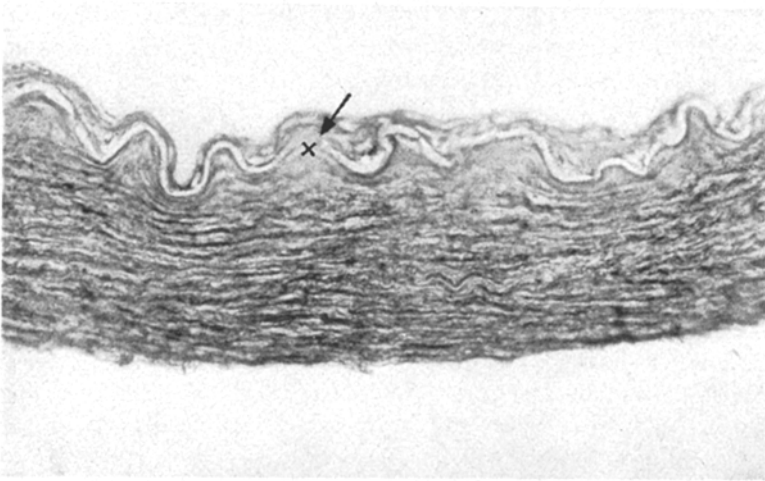


Abb. 5. Frühstadium der Arteriosklerose. × Schwund der argyrophilen Fasern im Bereich des chromotropen Hyalins (Fall 6). Silberimprägnation nach PAP. Vergrößerung 280fach.

ad 5. Intimaverbreiterung mit gleichzeitiger Verdünnung der Media (Abb. 6). Die Intimawucherung zeichnet sich vor allem durch lebhafte Zellvermehrung aus. Es sind überwiegend dunkelkernige Fibrocyten, die in ungleichmäßigen Gruppen und Haufen beieinanderliegen. Vereinzelt finden sich in unmittelbarer Nähe der verkalkten Elasticateile auch Makrophagen. Demgegenüber ist der Gehalt an Bindegewebsfasern gering. Nur wenige feine kollagene und elastische Fasern sind zu erkennen. Gegen das Endothel hin wird die Intima wie normal durch eine breite, kräftig gefärbte elastische Lamelle abgegrenzt. Im Querschnitt hat es den Anschein, als ob die gewucherte Intima die durch starke Schlängelung der Membrana elastica interna entstandenen Unebenheiten ausgleicht. Dies ist jedoch eine durch die postmortale Zusammenziehung der Gefäßwand bedingte Erscheinung. Denkt man sich die Membrana elastica interna durch intravasalen Druck gestreckt,

dann erweist sich die Intima im Bereich der verkalkten Elasticabschnitte als gleichmäßig verbreitert. Zugleich erkennt man, daß an diesen Stellen die Media schmäler als normal ist. Die gewucherte Intima stellt demgegenüber einen räumlichen Ausgleich dar. Gewucherte Intima und verschmälerte Media besitzen zusammen die Stärke der normalen Gefäßwand. Es wird also niemals durch die Intimaverdickung die Gefäßlichtung eingeengt.

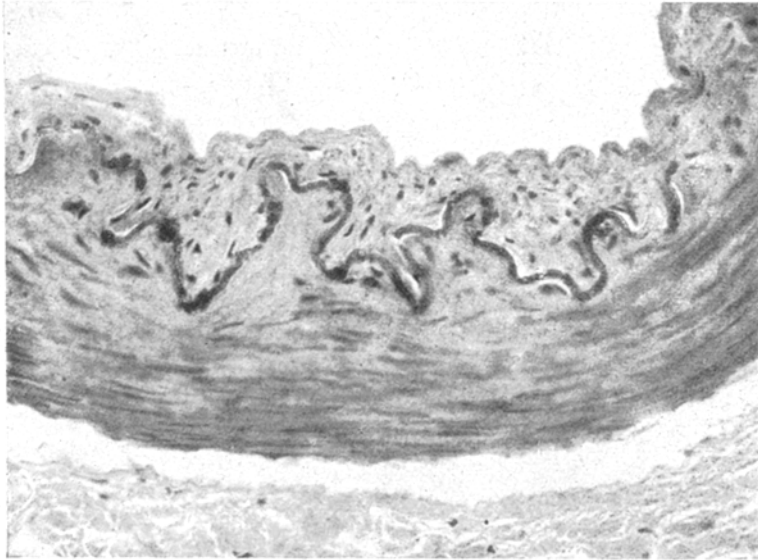


Abb. 6. Frühstadium der Arteriosklerose. Zellige Intimaproliferation im Bereiche der verkalkten Elasticateile (Fall 6). Hämatoxylin-Eosin. Vergrößerung 280fach.

In welcher genetischen Beziehung stehen nun Verkalkung der Membrana elastica interna, Chromotropie bzw. van-Gieson-Rotfärbung und Intimawucherung zueinander? Hat einer dieser 3 Teilvorgänge den zeitlichen Vorrang und daher die führende Rolle in der Pathogenese? Der histologische Befund scheint auf den ersten Blick diese Frage nicht eindeutig zu beantworten. Auch bei geringstem Umfang der beschriebenen Veränderungen an jugendlichen Arterien fanden sich die 3 Phänomene in ihrer charakteristischen Ausprägung stets gemeinsam. Es läßt sich hieraus schließen, daß sie entweder eine gleichzeitige Antwort der inneren Gefäßwandschicht auf eine schädigende Einwirkung darstellen, oder daß sie zum mindesten in rascher zeitlicher Folge auftreten. Gibt es Gründe, die zu der Annahme einer bestimmten zeitlichen und damit histogenetischen Ordnung berechtigen?

Es wurde bereits mehrfach darauf hingewiesen, daß einer der 3 Teilvorgänge auch im Rahmen der normalen fortschreitenden Altersveränderungen vorkommt. Es treten nämlich stets zwischen den Muskelfasern, sehr häufig aber auch an der Außenseite der Membrana elastica interna van-Gieson-rote chromotrope Streifen auf, in deren Bereich die argyrophilen Fasern fehlen. Weiterhin findet sich der Streifen an der Außenseite der Membran gelegentlich bereits in jugendlichen Arterien, und zwar an Abschnitten, die von der Verkalkung frei sind. Hier ist also in geringem Umfang jene chromotrope Intercellularsubstanz vermehrt, die bei den Veränderungen der vorstehenden Gruppe eine ungleich größere Rolle spielt. Sie kann im einen Fall mit fortschreitendem Alter eine allmähliche Zunahme erfahren, jedoch unter besonderen Umständen offenbar auch „akut“ in größerer Ausdehnung erscheinen.

Ganz anders verhält es sich mit der Verkalkung. Sie tritt niemals isoliert auf — stets ist der Kalk von chromotroper Intercellularsubstanz eingeschlossen und von Intimawucherung begleitet. Es liegt also morphologisch kein Grund vor, die Verkalkung als primär, die anderen Vorgänge als ihre Folge anzusehen.

Schließlich wäre es denkbar, daß der ganze Prozeß mit der Intimaproliferation beginnt und hierdurch die anderen Veränderungen ausgelöst werden. Zwei Gründe sprechen gegen diese Annahme: 1. im Rahmen der in der ersten Gruppe beschriebenen postembryonalen Intimaverbreiterung (elastische Hyperplasie) kann es zur Bildung breiter lokaler Intimapolster kommen, ohne daß chromotrope Substanz auftritt oder die elastische Membran verkalkt. 2. Es wurde bereits darauf hingewiesen, daß in Abschnitten verkalkter *Elastica* verbreiterte Intima und verschmälerte Media zusammen die Stärke der normalen Gefäßwand besitzen. Diese Erscheinung legt den Gedanken nahe, daß es sich bei der Intimaproliferation um einen sekundären Vorgang handelt.

Es ist also unwahrscheinlich, daß Verkalkung oder Intimaproliferation die führende Rolle in der Histogenese des Gesamtprozesses spielen. Viel näher liegt es, der Chromotropie (bzw. van-Gieson-Rotfärbung) den Vorrang zu geben. Es wird sich zeigen, daß diese Annahme die Deutung der Verkalkung wesentlich erleichtert. So soll bereits hier für die Histogenese des Gesamtvorganges das Schema Chromotropie \longrightarrow Verkalkung der Membrana elastica interna \longrightarrow Intimaproliferation bei gleichzeitiger Verschmälerng der Media aufgestellt werden. Dabei ist die enge zeitliche Koppelung der Teilvorgänge nochmals zu betonen.

Lokalisation der Frühveränderungen.

Unmittelbar hinter dem Abgang von der Arteria subclavia bzw. carotis externa zeichnet sich die normale Media der Schilddrüsenarterien im allgemeinen durch ringförmig verlaufende kräftig entwickelte elastische Lamellen und Fasern aus. Dieser Abschnitt ist stets frei von den beobachteten Frühveränderungen. Die Verkalkung der Membrana elastica interna beginnt erst dann, wenn die elastischen Fasern der Media an Zahl und Stärke erheblich abgenommen haben, d. h. nur noch das innere Mediadrittel feinere elastische Systeme enthält. Hier ist zunächst die Ausdehnung des Prozesses gering (Verkalkung kurzer Teilabschnitte der Elastica). Größere zusammenhängende Teile werden mit allmählicher Abnahme des Gefäßkalibers, des elastischen Fasergehaltes der Media und der absoluten Mediastärke befallen. Mit dem Beginn der Kapselaufzweigung erreichen die Veränderungen im allgemeinen ihr Maximum und erstrecken sich manchmal bis in die größeren interlobularen Arterien des Schilddrüsengewebes.

C. Spätveränderungen.

Aus den beschriebenen Frühveränderungen leitet sich eine Reihe weiterer Umgestaltungen der Gefäßwand her. Hierbei lassen sich verschiedene Formen beobachten, die in den meisten Fällen kombiniert auftreten, jedoch bestimmte Gefäßabschnitte bevorzugen. Als Einteilungsprinzip bewährt sich auch hier das Verhalten der Membrana elastica interna.

1. Veränderungen ohne stärkere Deformierung der Gefäßwand.

1. Verkalkung auf Teile der Membrana elastica interna beschränkt. Fast immer finden sich einzelne Abschnitte älterer Schilddrüsenarterien, in denen sich die Kalkablagerungen auf die Membrana elastica interna und ihre nächste Umgebung beschränken. Der Prozeß besitzt in diesem Falle offenbar keine Tendenz zum Fortschreiten. Es wurde schon oben darauf hingewiesen, daß sich auch in der Umgebung verkalkter Teile der elastischen Membran feine Kalkkörnchen erkennen lassen, wenn die Veränderungen größere Ausdehnung erreicht haben. Derartige Kalkkörnchen fehlen in fortgeschrittenen Stadien niemals. Ihr Kaliber ist jedoch allein durch die Methode der Fixierung stark zu beeinflussen. Im alkoholfixierten Schnitt sind die Körnchen sehr viel feiner und zahlreicher als bei Anwendung von Formalin. Diese Tatsache weist darauf hin, wie vorsichtig alle Angaben über die Gestalt von Kalkablagerungen in der Gefäßwand zu bewerten sind. Die verkalkten Teile der elastischen Membran selbst unterscheiden sich nur wenig von den oben beschriebenen Frühveränderungen. Auch hier bestehen sie aus einzelnen mehr oder

minder langen Bruchstücken, auch hier ist eine stärkere Schlängelung charakteristisch. Die Schwarzfärbung ist gegenüber dem Frühstadium intensiver, die Menge des aufgenommenen Kalkes offenbar größer geworden. Diese Abweichungen sind jedoch in ihrer Gesamtheit zu geringfügig, um aus ihnen mit Sicherheit schließen zu können, daß es sich um ein fortgeschrittenes Stadium handelt. Eher ist dies möglich, wenn man die Umgebung der verkalkten Teile betrachtet. Hier fällt zunächst auf, daß die van-Gieson-Rotfärbung nicht mehr die ursprüngliche Homogenität besitzt. Bei stärkerer Vergrößerung lassen sich deutlich Faserstrukturen erkennen, die allmählich in das kollagene Netzwerk der Media übergehen. Dem entspricht das Bild der Silberimprägnation: Zwar fehlen auch hier die argyrophilen Fasern, aber das Netz bräunlicher kollagener Fasern ist deutlicher ausgeprägt. Dies Verhalten ist für alle fortgeschrittenen Stadien der Veränderung als typisch anzusehen. In zunehmendem Maße treten aus der ursprünglich homogenen van-Gieson-roten Zone faserige Strukturen hervor. Dabei bleibt die Chromotropie in mehr oder minder starkem Umfange erhalten. Deutlich sind auch die Veränderungen, die die Intimaverbreiterung aufweist. Die für das Frühstadium charakteristischen Zellanhäufungen fehlen völlig. Fibrocyten finden sich nur in geringer Anzahl und gleichmäßiger Verteilung. Dagegen hat der Gehalt an elastischen und kollagenen Fasern deutlich zugenommen. Sie bilden ein lockeres Netz. Auch hier fehlen, abgesehen von einem schmalen subendothelialen Saum, Silberfibrillen vollständig, Silberimprägnation bringt nur ein deutliches, vielfach ziemlich feines braunes Netzwerk zur Darstellung. Oft enthält eine solche Intima eine parallel zur Membran verlaufende elastische Lamelle, wie sie als normale Erscheinung des Alterungsvorganges bereits beschrieben worden ist.

2. *Umschriebene Kalkstreifen und schmale Platten.* Bei diesen Fällen überschreitet die Kalkablagerung die normalen Grenzen der Membrana elastica interna und bildet entweder dem Verlauf der Membran folgende Streifen oder umschriebene Platten. Oft färbt sich das Zentrum solcher Kalkherde mit Hämatoxylin blau schwarz an und ist von einem hellblauen wolkigen Hof umgeben. In der van-Gieson-roten Zone treten, besonders an der Innenseite der Herde, jetzt deutliche Faserstrukturen hervor, an der Außenseite behält sie homogenen Charakter. Es kann kein Zweifel bestehen, daß sich derartige Herde aus Teilen der verkalkten elastischen Membran entwickelt haben. Diese bilden den Kern. Ihre Verbreiterung muß auf eine fortlaufende Anlagerung von Ca-Salzen zurückgeführt werden, die möglicherweise aus der umgebenden chromotropen Substanz stammt. Die übrigen Veränderungen, insbesondere Gestalt und Aufbau der Intima, entsprechen weitgehend dem im vorstehenden Abschnitt beschriebenen Befund.

II. Veränderungen mit Deformierung der Gefäßwand.

1. *Verkalkung der Membrana elastica interna im ganzen Gefäßumfang* (Abb. 7). Gelegentlich betrifft die Verkalkung den ganzen Gefäßumfang. Im Prinzip bieten dann die Veränderungen das bereits beschriebene Bild: Die verkalkte Membran ist stark geschlängelt. Eine entsprechende Intimaverdickung scheint die Wellentäler auszugleichen. Denkt man sich auch hier wieder die Membran durch den zu Lebenszeiten bestehenden intravasalen Druck gestreckt, dann besitzen Intima

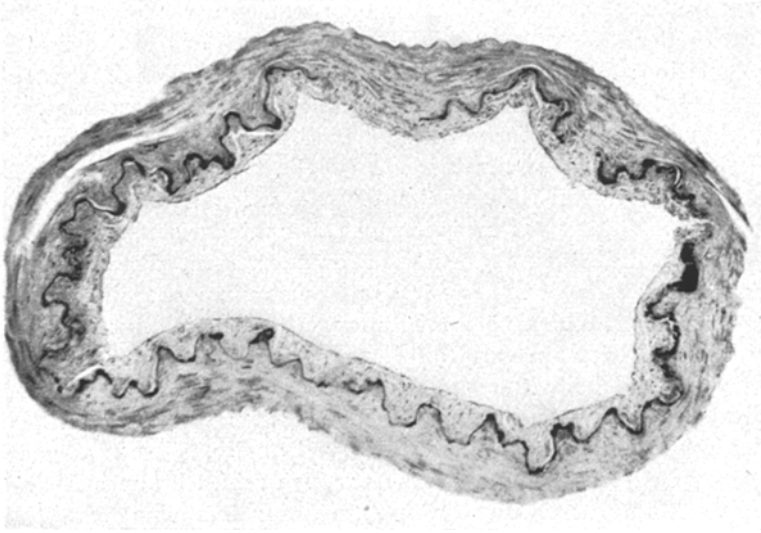


Abb. 7. Spätveränderung. Isolierte Verkalkung der Membrana elastica interna am ganzen Gefäßumfang im Beginn einer Kapselarterie. Schmale Media bei relativ weiter Lichtung (Dehnung). Intimaverbreiterung. Arterien einer 76jährigen Frau (Fall 7). Hämatoxylin-Eosin. Vergrößerung 55fach.

und Media annähernd gleiche Stärke. Die Media aber ist in diesem Falle, mit der Norm verglichen, sehr schmal und besteht nur aus wenigen (durchschnittlich 5) zirkulären Muskelschichten. Die Verdünnung der mittleren Gefäßwandschicht steht offenbar in einem konstanten Verhältnis zur Stärke der Intimawucherung. Es erscheint berechtigt, bei derartig veränderten Arterienabschnitten von Deformierung und Wandumbau zu sprechen, zumal hier die gestaltlichen Veränderungen bereits mit erheblichen Störungen der Funktion verbunden sein dürften.

2. *Ring- oder plattenförmige Verkalkungen mit meist hochgradiger Deformierung der Gefäßwand* (Abb. 8). Viel eindrucksvoller wird der Umbau der Gefäßwand, wenn die Kalkablagerungen an Umfang zunehmen. Dies kann zunächst auch wieder in Form umschriebener Platten geschehen, die aber im Unterschied zu den bisherigen Befunden

tief in die Media hineinreichen, ja häufig nur noch durch einen schmalen Streifen von Muskelzellen und kollagenen Fasern nach außen abgegrenzt werden. Auch die Intima besteht in solchen Fällen zuweilen nur aus wenigen Zell- und Faserlagen. Man gewinnt hier den Eindruck, daß der Kalkherd durch appositionelles Wachstum seine Umgebung verdrängt hat. Es liegen jedoch keine Anzeichen dafür vor, daß die Intima selbst in den Verkalkungsprozeß einbezogen ist.

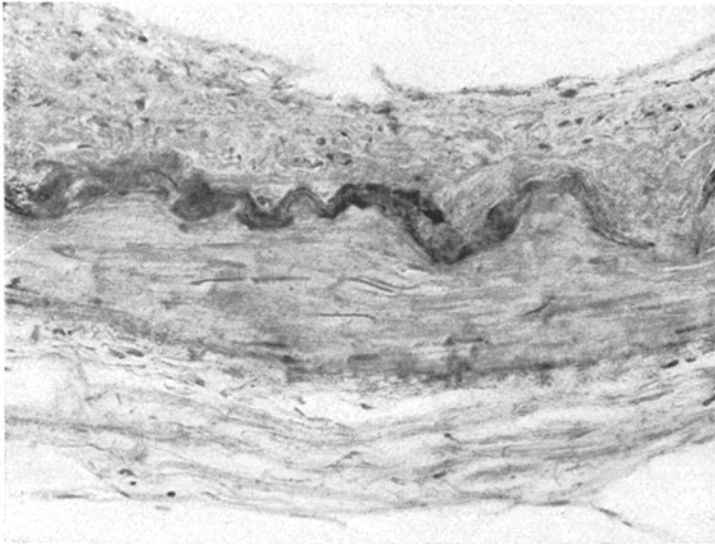


Abb. 8. Spätveränderung. Streifenförmige Verkalkung mit starker Deformierung der Wand. Schmale Media und starke Intimaverbreiterung. Arterien eines 68jährigen Mannes (Fall 8). Hämatoxylin-Eosin. Vergrößerung 280fach.

Ein anderes Bild ergibt sich, wenn die Verkalkung, ausgehend von der Membrana elastica interna, am ganzen Gefäßumfang zunimmt. Ist die Verbreiterung der verkalkten Membran gering, dann trifft man meist folgende Verhältnisse an: Sie verläuft nicht mehr stark geschlängelt, sondern nur leicht gewellt oder fast gestreckt. Die Media ist besonders schmal, die Intimawucherung dagegen sehr breit. Die Chromotropie ist fast in der ganzen Gefäßwand kräftig ausgeprägt. Auch hier scheinen wieder Mediaverdünnung und Intimaverbreiterung zueinander in einem konstanten Verhältnis zu stehen. In einem der eigenen Fälle bot sich hierfür folgendes besonders instruktive Beispiel: Bei einer mittleren Kapselarterie ist die Hälfte des Gefäßes normal aufgebaut, besteht also quantitativ im wesentlichen aus Media. Die andere Hälfte wird fast ausschließlich von einer dicken Intima gebildet, neben der stellenweise überhaupt keine Media mehr vorhanden ist,

die also direkt an die Adventitia grenzt. An der Grenze zwischen Intima und Adventitia liegt eine umschriebene Kalkplatte. In der ganzen inneren Adventitiaschicht finden sich massenhaft Makrophagen. Der Befund zeigt eindrucksvoll, welcher Grad der Umgestaltung der gesamten Gefäßwand erreicht werden kann.

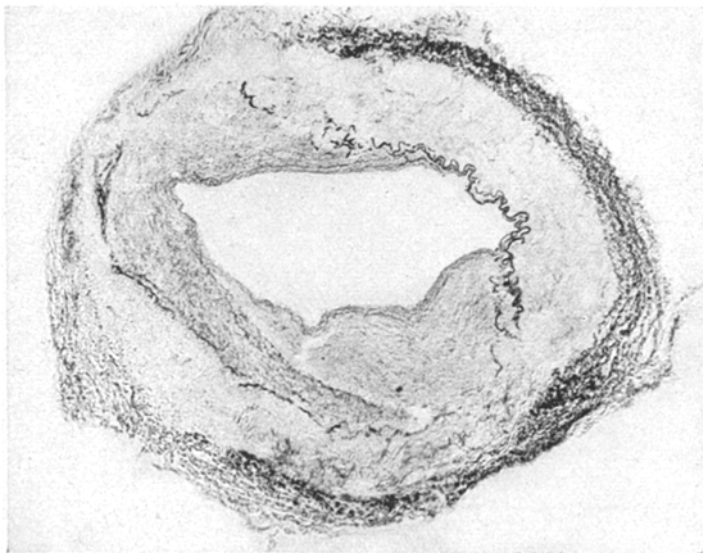


Abb. 9. Spätveränderung. Hochgradige Deformierung der Wand, die zur Hälfte normal gebaut ist, zur Hälfte fast nur aus gewucherter Intima besteht. Die *Elastica interna* ist an dieser Stelle zerstört (Fall 8). *Elastica*. Vergrößerung 67fach.

Lokalisation der Spätveränderungen.

Wir erinnern uns zunächst daran, daß die Frühveränderungen bereits kurz nach der Abgangsstelle der Arterien herdförmig beginnen und mit abnehmendem Gefäßkaliber lediglich größere Abschnitte der elastischen Membran befallen. Hinsichtlich der Gestalt der Veränderungen bestehen hier jedoch in den einzelnen Teilen keine wesentlichen Unterschiede.

Anders verhält es sich mit den Spätveränderungen. Es war schon bei früheren Untersuchungen (JORES, ABE) aufgefallen, daß die Kapseläste der Schilddrüsenarterien häufig besonders starke Veränderungen aufweisen. Die eigenen Befunde bestätigen diese Beobachtung: Die Verkalkung erreicht in der Tat in den Kapselästen ihre größte Ausdehnung, soweit, daß die Wand hier vielfach überwiegend aus Kalk besteht. Von den oben beschriebenen Formen der Spätveränderungen finden sich im Anfangsteil des Arterienverlaufes (zuführender Arterienabschnitt) nur solche ohne stärkere Deformierung der Gefäßwand,

niemals dagegen die an zweiter Stelle genannten stärksten Grades (ring- und plattenförmige Verkalkung). In den Kapselästen können sämtliche beschriebenen Veränderungen nebeneinander vorhanden sein.

Folgendes Schema mag dies verdeutlichen.

	Zuführender Arterien- abschnitt	Kapselarterien
I. A. Verkalkung auf Teile der Membrana elastica interna beschränkt	+	+
I. B. Umschriebene Kalkstreifen und schmale Platten	+	+
II. A. Verkalkung der Membrana elastica interna am ganzen Gefäßumfang	—	++
II. B. Ring- und plattenförmige Verkalkung	—	++

D. Beziehungen der unter B. und C. beschriebenen Veränderungen zu extravasalen Faktoren.

I. Häufigkeit und Beziehungen zum Lebensalter.

Die beschriebenen Veränderungen sind außerordentlich häufig. Berücksichtigt man auch geringe Abweichungen, dann sind von insgesamt 91 untersuchten Fällen nur 20 normal, d. h. der Grad der Häufigkeit beträgt 78%. Der jüngste Fall der deutlich ausgeprägten Veränderungen an den Schilddrüsenveränderungen betraf ein 8jähriges Kind. Aus technischen Gründen umfaßten die eigenen Untersuchungen eine verhältnismäßig geringe Anzahl von Individuen des ersten Lebensjahrzehntes. Es ist wahrscheinlich, daß sich die beschriebenen Erscheinungen sonst schon früher gefunden hätten.

Folgende Aufstellungen mögen die Beziehungen zum Lebensalter erläutern.

Alter	Gesamtzahl	Zahl der Erkrankten	%
1—20	13	5	40
20—40	20	17	85
40—50	17	12	70
50—60	16	15	90
über 60	25	22	90
	91	71	78

Aufschlüsselung nach dem Grad der Veränderungen.

Alter	Gesamtzahl	Normal	Partielle Verkalkung der Membrana elastica interna	Ausgedehnte Verkalkung der Membrana elastica interna	Umschriebene Streifen und Platten	Ringförmige Verkalkung und ausgedehnte Platten
1—20	7	6	1	—	—	—
20—30	3	1	1	1	—	—
30—40	10	—	3	7	—	—
40—50	12	3	3	3	2	1
50—60	11	1	2	4	1	3
über 60	17	1	5	2	1	8
	60	12	15	17	4	12

Aus dieser Übersicht läßt sich folgendes ableiten:

1. Die beschriebenen Veränderungen der Schilddrüsenarterien können bereits im 1. Lebensjahrzehnt auftreten.
2. Sie finden sich in den ersten beiden Lebensjahrzehnten schon in 40% aller Fälle und erreichen um das 30. Lebensjahr die Häufigkeit des Gesamtdurchschnittes (etwa 80%).
3. Der Prozeß kann im Stadium der „isolierten“ Verkalkung der Membrana elastica interna stehenbleiben. Auch bei älteren Arterien können die Veränderungen gering sein, wobei in solchen Fällen die Media ihre regelrechte Stärke erkennen läßt.
4. Die höheren Grade der Veränderungen mit Bildung von Kalkplatten und Spangen kommen nur in den Kapselarterien des höheren Alters vor.

II. Verhältnis zur allgemeinen Arteriosklerose.

Bei den eigenen Untersuchungen mußte auf eine gründliche Prüfung des übrigen Gefäßsystems mit histologischer Untersuchung, die über den Rahmen der üblichen Sektionsmethoden hinausgeht, verzichtet werden. So fanden im wesentlichen die Verhältnisse an der Aorta, den Herzkranz- und Hirnbasisgefäßen Berücksichtigung. Es sei vorweggenommen, daß eine konstante Beziehung zwischen den Veränderungen an den Schilddrüsenarterien und denen der übrigen Gefäße nicht besteht. Stark ausgeprägte Aortenveränderungen z. B. mit ausgedehnter nodöser Sklerose, Verkalkung und Wandexulcerationen fanden sich bei 13 Fällen höheren Lebensalters. Nur bei 6 von diesen Fällen war auch der stärkste Grad der plattenförmigen Verkalkung in den Schilddrüsenarterien vorhanden. Bei 5 Fällen waren diese nur gering verändert, 2 waren völlig normal.

III. Verhältnis zu Schilddrüsenveränderungen.

Schließlich bleibt zu erörtern, ob sich eine Beziehung zu den degenerativen Veränderungen in Strumen feststellen läßt (JORES). Die Antwort ist völlig eindeutig: Derartige Beziehungen bestehen überhaupt nicht: Mit anderen Worten, es gibt keine für die Strumenarterien spezifischen Veränderungen. Normale Schilddrüsen und Strumen, altersatrophische und Myxödemschilddrüsen können in gleicher Weise von den Veränderungen befallen sein.

Bei 20 der untersuchten Fälle handelte es sich um Strumen. Hier von waren 4 völlig frei von Veränderungen (darunter die Arterien einer großen cystischen Kolloidstruma einer 79jährigen Frau). Nur 2 zeigten den stärksten Grad der Verkalkung. Bei den anderen Fällen waren die Erscheinungen geringer.

IV. Verhältnis zur Grundkrankheit.

Bei der Häufigkeit der Veränderungen im fortgeschrittenen Lebensalter ist es von vornherein aussichtslos, bestimmte Beziehungen zur Grundkrankheit festzustellen. Auch Umfang und Ausdehnung der Verkalkung erweisen sich in dieser Hinsicht als völlig unabhängig. Lediglich in den ersten beiden Lebensjahrzehnten, in denen die Häufigkeit nur 40 % beträgt, wären Rückschlüsse in Hinsicht auf das Verhältnis zur Grundkrankheit denkbar. Da jedoch bei den eigenen Untersuchungen in dieser Altersklasse ausschließlich Infektionskrankheiten vorlagen, fehlt die Möglichkeit einer sicheren Beurteilung.

Pathogenese und Ätiologie. Als Frühveränderungen wurden Verkalkungen der Membrana elastica interna, Auftreten einer van-Gieson-roten chromotropen Substanz und zellige Intimaprolieration mit entsprechender Verschmälerung der Media erkannt. Schon die Beschreibung der eigenen Befunde führte zu der Annahme, daß die Bildung der van-Gieson-roten Substanz den ersten zur Verkalkung führenden Gefäßwandschaden darstellt. JONES hat diese Substanz als hyalin degeneriertes Bindegewebe bezeichnet. Diese Kennzeichnung des Vorganges als degenerativ geht offenbar von der Voraussetzung aus, daß im Bereich der Veränderungen ursprünglich vorhandene Bindegewebsfasern zugrunde gegangen sind. Die Silberimprägnation beweist jedoch, daß dies an den Schilddrüsenarterien keineswegs der Fall ist. Hinter der homogenen van-Gieson-Rotfärbung verbirgt sich vielmehr ein Netz plumper kollagener Fasern. Diese sind von einer offenbar vermehrten Zwischensubstanz derart eingehüllt und durchtränkt, daß ihre Struktur erst bei Anwendung besonderer Methoden sichtbar wird. Affinität zum Säurefuchsin und Homogenität sprechen für die Zugehörigkeit dieser Substanz zur Gruppe der Hyaline.

Eigenart und Ursachen der Hyalinbildung sind bisher noch wenig geklärt. Untersuchungen, die in jüngster Zeit von MÜLLER (1936) unternommen wurden, führten zu einer weiteren Aufgliederung des Begriffs. Durch chemische Untersuchungen hyaliner Gewebsmassen gelang dem Verfasser die Abgrenzung eines vorwiegend aus Kollagen bestehenden hyalinen Körpers von einem zweiten, dessen Analyse den Aufbau aus globulinartigen, offenbar gewebefremden Eiweißstoffen ergab (Adsorptionshyalin). Hyaline Substanzen der zweiten Art ließen sich im Modellversuch durch Einlegen angesäuerten Bindegewebsblöcke in Plasma experimentell erzeugen. Dabei quellen die angesäuerten Bindegewebsfasern zu hellen hyalinartigen Bändern auf. MÜLLER vermutet, daß hierbei eine innige Durchdringung der kollagenen Fasern mit ausgefallenen Eiweißen des Gewebssaftes möglich ist.

Die von MÜLLER beschriebenen Hyalinarten lassen sich auf Grund des färberischen Verhaltens nicht unterscheiden, beide besitzen die für das Kollagen charakteristische Affinität zum Säurefuchsin. Ob es sich in unserem Falle um Kollagen- oder Adsorptionshyalin handelt,

ließe sich daher erst durch chemische Untersuchungen einwandfrei klären. Eine gewisse Ähnlichkeit zwischen dem von MÜLLER experimentell erzeugten Adsorptionshyalin und dem chromotropen Hyalin der Schilddrüsenarterien findet sich lediglich im Hinblick auf das Verhalten der Bindegewebsfasern. Es wurde bei der Beschreibung der Befunde betont, daß die Silberfibrillen im Bereich des Hyalins vollständig fehlen, die kollagenen Fasern dagegen sich im Silberschnitt als plump und verbreitert erweisen. Nimmt man die Beobachtung hinzu, daß sich innerhalb der van-Gieson-roten Zone nur schattenhaft Fasern abzeichnen, dann fällt die Ähnlichkeit mit den von MÜLLER beschriebenen gequollenen und mit ausgefällten Eiweißen des Gewebssaftes durchdrungenen kollagenen Fasern auf. Ob sich hieraus allein folgern läßt, daß es sich auch in unserem Fall um ein Adsorptionshyalin handelt, mag dahingestellt bleiben.

Durch eine weitere Eigenschaft läßt sich das an den Schilddrüsenarterien beobachtete Hyalin näher charakterisieren: Durch die Chromotropie. Dieses färberische Verhalten deckt sich so weitgehend mit der Ausdehnung der hyalinen Substanz, daß es als eine ihrer wesentlichen Eigenschaften betrachtet werden muß. Es scheint daher berechtigt, hier von einem chromotropen Hyalin zu sprechen. Weiteren Untersuchungen muß die Klärung der Frage vorbehalten bleiben, wie sich die an anderen Stellen des Körpers beobachteten Hyaline gegenüber metachromatischen Farbstoffen verhalten.

Durch chemische Analysen schleimähnlicher Körper (LETTERER, HAMARSTEN) und histochemische Untersuchungen (LISON) ist es weitgehend gelungen, die chromotrope Substanz zu charakterisieren. Sie besteht im wesentlichen aus Glykoproteiden und hochmolekularen Esterschwefelsäuren. Nach LISON ist die metachromatische Reaktion überhaupt an die Anwesenheit von Esterschwefelsäuren gebunden.

Das Auftreten schleimähnlicher Substanzen wurde ursprünglich als degenerativ aufgefaßt. Dagegen spricht jedoch schon das regelmäßige Vorkommen von Chromotropie im inneren Mediadrittel größerer Gefäße und in zahlreichen anderen mesenchymalen Geweben. Nach neueren Vorstellungen (HUECK, KRAUSS) wird durch die metachromatische Farbreaktion die bindegewebige Grundsubstanz selbst zur Darstellung gebracht. Dabei sollen es nur besondere Phasen dieser als Kolloid vorzustellenden, zwischen den geformten Elementen ausgebreiteten und in ihrem Aggregatzustand offenbar wandelbaren Masse sein, welche sich so färberisch darstellen lassen (KRAUSS).

Die wichtige Frage, welche Bedeutung der chromotropen Substanz zukommt, wird auch heute noch sehr verschieden beantwortet. Daß Beziehungen zu faserigen Formelementen des Bindegewebes bestehen, ist frühzeitig erkannt worden. So hat schon A. SCHULTZ die Chromotropie mit der Ernährung elastischer Fasern in Verbindung gebracht. Daß darüber hinaus auch bei der Neubildung kollagener Fibrillen die Grundsubstanz metachromatische Eigenschaften annehmen kann, konnte SSOLOWJEW bei der Regeneration der Gefäßwand nach experimenteller Kauterisation beobachten. Entsprechende Bilder am wachsenden Granulationsgewebe (SYLVÉN), an der Aortenintima bei Arteriosklerose (HOLLE) und im

Stroma schnell wachsender Geschwülste (KRAUSS) bestätigen diese Tatsache. Jedoch fehlen bisher systematische Untersuchungen über das Verhältnis zwischen Chromotropie und Silberfibrillen.

Betrachtet man die argyrophilen als jugendliche, präkollagene Fasern (ROULET), dann müßten sie bei Faserneubildung vermehrt auftreten. Es ist jedoch auffällig, daß sie bei den eigenen Befunden im chromotropen Bereich völlig fehlen. Hier besteht offenbar ein Widerspruch. Durch weitere Untersuchungen müßte geklärt werden, ob die gefundene Beziehung zwischen Chromotropie und Silberfibrillengehalt als gesetzmäßig gelten kann. Bei den beschriebenen Frühveränderungen an den Schilddrüsenarterien läßt sich eine Neubildung von Fasern jedenfalls nicht feststellen. Die Befunde weisen eher darauf hin, daß es sich um eine Strukturänderung im Sinne der Quellung handelt.

Jedoch beschränken sich Wesen und Bedeutung der chromotropen Substanz nicht auf ihren Zusammenhang mit der Faserbildung. Chromotropie findet sich z. B. auch im lockeren Bindegewebe (KRAUSS) und scheint hier eine besonders starke Verformbarkeit des Stützgewebes zu gewährleisten (HUECK). Sie tritt, wie bereits erwähnt, auch im Rahmen des normalen Alterungsvorganges in der Gefäßwand auf. Es liegt nahe, ihre Vermehrung in diesem Fall auf die besonderen Stoffwechselverhältnisse in der Gefäßwand zurückzuführen. Offenbar entsteht Chromotropie nur in den Geweben, die vorwiegend durch Diffusion ernährt werden und denen ein eigenes Capillarsystem fehlt. Nach BÜRGER werden derartige Gewebe als bradytroph bezeichnet. Der verlangsamte Stoffwechsel soll unter dem Einfluß des Alterns in ihnen eine Reihe typischer kolloid-chemischer Änderungen bewirken (SCHADE). Nach LINZBACH ist die Chromotropie „ein untrügliches morphologisches Symptom verlangsamter Gewebsdurchflutung“.

Faßt man die vorstehenden Gedankengänge zusammen, dann bestehen offenbar heute zwei Auffassungen vom Wesen der Chromotropie. Einmal werden die Beziehungen zur Faserbildung betont (SYLVÉN, HOLLE), zum anderen aber wird die Entstehung chromotroper Substanz mit den Besonderheiten der Ernährung bradytropher Gewebe in Zusammenhang gebracht. Der Widerspruch beider Auffassungen läßt sich auf Grund der bisherigen Erkenntnisse nicht lösen. Da sich bei den beschriebenen Frühveränderungen der Schilddrüsenarterien keine Neubildung von Fasern feststellen läßt, liegt es nahe, die Chromotropie in diesem Fall mit der Eigenart der Gefäßwandernährung in Verbindung zu bringen. Die eigenen Befunde lehren, daß Chromotropie nicht nur im Verlauf allmählicher, altersmäßig gebundener Umbildungen, sondern offenbar auch „akut“ auftreten kann. Welche Faktoren hierfür verantwortlich zu machen sind, soll in anderem Zusammenhang erörtert werden.

Die Verkalkung der Membrana elastica interna wurde bei früheren Untersuchungen als primär, die übrigen Veränderungen

als Folgeerscheinungen betrachtet. Im Gegensatz hierzu führten die eigenen Befunde zu der Annahme, daß der Prozeß mit der Bildung chromotropen Hyalins beginnt.

Unter den Ursachen pathologischer Verkalkungen werden *allgemeine* (Kalkmetastase, Kalkgicht, M. B. SCHMIDT) und *lokale* unterschieden. Die ersteren spielen wohl ohne Zweifel bei einem Teil jener Fälle frühkindlicher Gefäßverkalkungen eine Rolle, welche sich durch das Befallensein zahlreicher Gefäßprovinzen und eine ungewöhnlich starke lokale Anhäufung des Kalkes auszeichnen, ohne daß in vielen Fällen eine örtliche Ursache auffindbar ist. Jedoch zeigt die jüngste Zusammenstellung der einschlägigen Literatur von DONAT, der gleichzeitig eine eigene Beobachtung mitteilt, die offenbar nicht ganz einheitliche Genese dieses Krankheitsbildes.

Allein die Häufigkeit der Kalkablagerung in der Schilddrüsenarterienwand und die Bevorzugung umschriebener Gefäßbezirke sprechen in unserem Fall gegen die ursächliche Bedeutung von Störungen des Kalkstoffwechsels. So muß die Wirksamkeit lokaler Faktoren angenommen werden, wie sie für die Entstehung der dystrophischen Verkalkung verantwortlich sind. Gestaltliche Veränderungen an der Membrana elastica interna, die als Vorstadium der Verkalkung gelten könnten, sind indessen bisher noch nicht beschrieben worden (HUECK). Auch bei den eigenen Untersuchungen ließen sich derartige morphologisch sichtbare, der Verkalkung vorausgehende Schädigungen an der Membran selbst niemals nachweisen. Wieweit dennoch chemisch-physikalische Alterationen vorhanden sind, die sich der färbereichen Darstellung entziehen, mag dahingestellt bleiben.

In dieser Lage drängt sich die Frage auf, ob und in welchem Umfang das in unmittelbarer Umgebung gebildete chromotrope Hyalin für die Verkalkung der Elastica verantwortlich ist. Es liegt dies um so näher, als auch für die physiologische Verkalkung des Knochens hyaline und chromotrope Substanzen als erste Ablagerungsstätte des Kalkes eine Rolle spielen.

Hierbei geht die einfache *Aufspeicherung* des Kalkes über den normalen Kalkgehalt der Gewebsflüssigkeit hinaus und ist von der späteren Ausfällung im Gewebe getrennt zu betrachten (HOFMEISTER, WELLS, M. B. SCHMIDT). Als Ursache der Speicherung wurden zunächst chemische Bindungen des Calciums an Phosphorsäure, Chondroitinschwefelsäure oder Fettsäure angenommen, wofür sich allerdings in der Folgezeit keine Beweise erbringen ließen. Wahrscheinlicher und durch Modellversuche belegt ist die Annahme PFAUNDLERS, daß bei der Kalkanhäufung im Gewebe vorwiegend physikalisch-chemische Affinitäten zur Geltung kommen. Das gemeinsame morphologische Merkmal physiologischer und pathologischer Verkalkung besteht in dem Vorhandensein geronnener, d. h. verfestigter kernloser hyaliner Substrate, denen offenbar eine besondere kolloid-chemische Bedeutung bei der Fixierung des Kalkes zukommt (M. B. SCHMIDT).

Diese Anschauung erfährt eine Bestätigung und Erweiterung durch Versuche, die in jüngster Zeit SCHÖNHOLZER und KURZ anstellten. Sie fanden dabei, daß die Adsorption von Kalk beim Zufügen einer CaCl_2 -Lösung zu einem Mucoid aus der Nabelschnur sehr viel größer ist als beim Zusammenbringen mit Globulin aus dem Blutserum oder mit Serumalbumin. Nach SCHÖNHOLZER sind es ganz allgemein die grobdispersen Stoffe, die zur Adsorption von Fremdstoffen neigen.

So dürften keine gedanklichen Schwierigkeiten bestehen, für das chromotrope Hyalin der Schilddrüsenarterien eine besondere Affinität zu den Kalksalzen anzunehmen.

Im Gegensatz zur Adsorption sollen bei der *Ausfällung* des Kalkes im Gewebe chemische Bindungen maßgebend sein, wobei eine Beteiligung von Stoffwechselvorgängen angenommen wird. Warum die Kalkausfällung in unserem Fall nicht im Bereich des chromotropen Hyalins selbst, sondern in der von diesem eingeschlossenen elastischen Membran beginnt, bleibt zunächst unklar. Zur Beantwortung dieser Frage fehlen uns vor allem die notwendigen Kenntnisse von der feineren Struktur und den physikalisch-chemischen Eigenschaften der Membran. Vielleicht handelt es sich dabei um rein physikalische Ursachen, die mit Dichte und Grenzflächenwirkung zusammenhängen. M. B. SCHMIDT hat darauf hingewiesen, daß allein in dem homogenen Charakter elastischer Fasern und Lamellen eine Disposition zu Verkalkungen gegeben ist. Es muß dabei offenbleiben, ob in unserem Falle eine Schädigung der elastischen Membran durch das umgebende chromotrope Hyalin hinzutritt.

Mit der ersten sichtbaren Kalkablagerung sind Krystallisationspunkte gebildet, die unter bestimmten Voraussetzungen immer neuen Kalk aus dem umgebenden, mit Ca übersättigten Gewebe an sich reißen können. Die eigenen Befunde lehren, daß in diesem Stadium der Kalk auch im Bereich des chromotropen Hyalins in feinkörniger Form ausgefällt werden kann.

Die Entstehung des chromotropen Hyalins gewinnt als primäre, den Gesamtprozeß einleitende Veränderung besondere Bedeutung. Es wurde bereits darauf hingewiesen, daß diese Substanz nicht nur im Rahmen des normalen Alterungsvorganges in jeder Gefäßwand, sondern darüber hinaus auch in zahlreichen anderen, vorwiegend durch Diffusion ernährten Geweben angetroffen wird. Offenbar sind hierfür also ganz allgemein die Eigenheiten der Ernährung bradytropher Gewebe verantwortlich. Es ist denkbar, daß bereits die altersmäßig bedingte kolloid-chemische Zustandsänderung der Gefäßwand den Saftstrom erschwert und als Folge hiervon chromotropes Hyalin in allerdings geringer Menge gebildet wird.

Die Frage, wie dessen Entstehung im einzelnen vorzustellen ist, wurde schon im Zusammenhang mit der Erörterung des Hyalinproblems berührt. Es liegt auf der Hand, daß der morphologische Befund allein hier nur sehr unvollkommene Auskunft geben kann. Dementsprechend sind auch die in der bisherigen Literatur vertretenen Auffassungen sehr verschieden. LINZBACH denkt sich z. B. die in Frage stehende Substanz als von Zellen produziert. Für ihre Anhäufung läßt er zwei Möglichkeiten offen: 1. sie wird aus normal durchflutetem Gewebe abgeführt, nur bei verlangsamter Durchflutung angehäuft. 2. Die Zellen produzieren das chromotrope Substrat nur, wenn die Durchflutung der Gewebe herabgesetzt ist. Nach den eigenen Befunden

ist dieser Entstehungsweg höchst unwahrscheinlich. Sind doch gerade im Bereich des chromotropen Hyalins anfänglich nur wenige, später aber überhaupt keine Zellen mehr anzutreffen.

Gegen die von SCHÜRMANN angenommene primäre Durchlässigkeitsstörung der Endothelschranke als Ursache der Chromotropie spricht schon die Tatsache, daß die Substanz in jeder normalen alternierenden Gefäßwand, und zwar zunächst gerade in den endothelfernen Abschnitten auftritt. Es liegt näher, eine Stoffwechselstörung und dadurch bewirkte umschriebene Änderung des physikalisch-chemischen Milieus anzunehmen. In dieser Hinsicht ließe sich eine lokale Übersäuerung des Gewebes als primärer Schaden denken. Das daran anschließende Auftreten grobdisperser Eiweißstoffe könnte einmal auf der bereits oben diskutierten Adsorption von Plasmaeiweiß (Adsorptionshyalin), zum anderen aber auf einer kolloidalen Zustandsänderung der Eiweißbestandteile der normalen Grundsubstanz (Übergang in eine andere Phase) beruhen. Der morphologische Befund deutet in unserem Fall eher auf eine echte Vermehrung von Eiweißstoffen im Sinne der Adsorption hin. Doch ist naturgemäß eine sichere Beurteilung der Mengenverhältnisse im histologischen Präparat nur schwer möglich.

Die vorgehende Erörterung führt zu der Annahme einer primären Stoffwechselstörung in der Gefäßwand als Ursache der Entstehung chromotropen Hyalins.

Die bisherigen Kenntnisse der Lebensvorgänge innerhalb der Gefäßwand stützen sich fast ausschließlich auf morphologische und physikalisch-chemische Forschungsergebnisse, während die Einzelheiten des Stoffwechsels im engeren Sinne (Ab- und Anbau, Fermentwirkung) bisher noch weitgehend unbekannt sind (SCHÖNHOLZER). Der Stofftransport in der Gefäßwand wird durch zum Teil vorgebildete, zum größeren Teil jedoch von Fall zu Fall entstehende und wieder verschwindende Saftspalten vermittelt (HUECK). Die Ernährung erfolgt einmal unmittelbar vom Blutstrom her (PETROFF), zum anderen in den größeren Gefäßen durch wandeigene, von der Adventitia her eindringende Capillaren.

Richtung, Intensität und Ausbreitungsgebiet des Flüssigkeitsstromes in der Arterienwand unter physiologischen und pathologischen Bedingungen sind noch fast völlig unbekannt. Doch lassen sich in unserem Fall aus dem morphologischen Befund einige Schlüsse ziehen. Offenbar besteht auch in der capillarfreien Gefäßwand ein von der Adventitia her lumenwärts gerichteter Saftstrom. Die Tatsache, daß auch bei völlig verkalkter und daher wohl kaum noch durchlässiger Membrana elastica interna die Media nicht dem Gewebstod verfällt, zwingt jedenfalls zu dieser Annahme. In diesem Fall dürfte die Membran eine Grenzscheide des gegeneinander gerichteten Saftstromes darstellen, d. h. die Media wird von der Adventitia, die Intima dagegen vom Lumen her ernährt.

Möglicherweise gelten diese Verhältnisse auch für die normale Durchströmung und Ernährung der Gefäßwand der kleinen Arterien. Ob die unveränderte Membran für alle ernährenden Stoffe einschließlich

der kolloidalen durchlässig ist, ist dabei noch ungeklärt. Sie dürfte zum mindesten ein Hindernis für einen gleichmäßigen Saftstrom darstellen und dadurch zu Saftstauungen disponieren. Das sehr häufige Auftreten eines chromotropen Hyalinstreifens an der Außenseite der Membran, also in räumlich größter Entfernung von der anzunehmenden Ernährungsbasis (Adventitia) bedeutet eine Bestätigung dieser Auffassung.

Kommt es also hier schon im Lauf des normalen Alterungsvorganges als Ausdruck einer geringen Ernährungsstörung zur Bildung chromotropen Hyalins, dann ist unter dem Einfluß besonderer Faktoren auch dessen akute Entstehung gut vorstellbar.

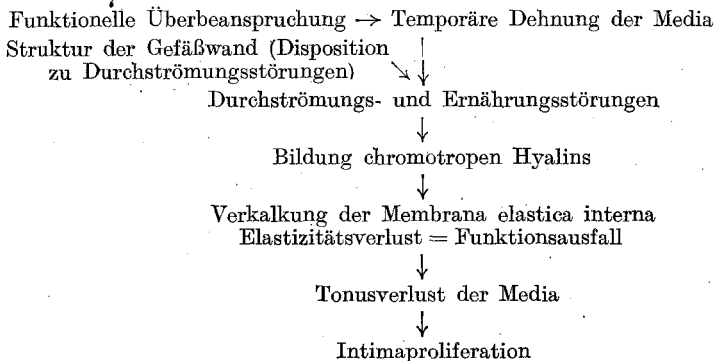
Hierbei ist grundsätzlich an zwei Möglichkeiten zu denken: einmal könnten unmittelbar und rein örtlich wirkende Schädlichkeiten zu einer akuten Ernährungsstörung führen (Änderung der Durchströmungsflüssigkeit). Hierbei kann es im vorliegenden Zusammenhang zunächst gleichgültig bleiben, ob das Endothel in seiner Schrankenfunktion (SCHÜRMAN) oder das darunterliegende Gefäßwandgewebe unmittelbar eine Schädigung erfährt (Angiomalacie nach N. THOMA). Morphologische Beweise sind bisher für beide Fälle nicht erbracht worden. Auch die Beziehungen zur Grundkrankheit ließen sich in dieser Hinsicht bei den Schilddrüsenarterien nicht verwerten. Gerade die in unserem Fall beobachtete Häufigkeit der Erkrankung, die Einförmigkeit des Erscheinungsbildes bei den Frühveränderungen und die auffälligen Beziehungen zur Gefäßwandstruktur sprechen eher für den Einfluß funktionell bedingter und mechanisch wirksamer Faktoren.

Durch LANGE wurde experimentell nachgewiesen, daß sowohl starke Erweiterung der Gefäßwand durch Anstieg des Innendruckes als auch verminderter Innendruck die Permeabilität der Gefäßwand herabsetzen. Wie weit man diese im Experiment gewonnenen Erfahrungen in ihren Einzelheiten auf die Verhältnisse beim Menschen übertragen kann, ist noch unsicher. Sie beweisen jedoch, wie stark die Durchströmungsverhältnisse in der Gefäßwand von ihrem Dehnungszustand abhängen können. Durchströmungsstörungen können daher schon durch Änderungen der Strombahnweite, die ein bestimmtes Maß überschreiten, ausgelöst werden. RICKER macht hierfür in erster Linie nervös bedingte Störungen in der Motorik verantwortlich. Doch läßt sich damit schlecht erklären, warum gerade die Schilddrüsenarterien so häufig und so frühzeitig erkranken. Eine wesentlichere Rolle dürfte hierbei der Bau der Media spielen, die meist kurz hinter der Abgangsstelle ihre vorher überaus reich entwickelten elastischen Fasersysteme verliert. Erst in diesem Abschnitt beginnen die Veränderungen. Offenbar neigt also die Media vom muskulären Typ, die ein kräftiges elastisches Gerüst vermissen läßt, unter bestimmten Umständen zu Durchströmungsstörungen. So drängt sich der Gedanke

auf, daß die Schilddrüsenarterien unter den erwähnten Umständen ihrer starken funktionellen Beanspruchung nicht gewachsen sind und leicht mit einem Tonusverlust der Media reagieren. Diese Annahme müßte freilich physiologisch experimentell untermauert werden. Doch ist z. B. bekannt, daß sich die Schilddrüse durch ein hohes Minutenvolumen auszeichnet (beim Hunde $3,2 \text{ cm}^3$ je 1 Min. und 1 g Schilddrüse nach DIETRICH und SCHWIEGK).

Bei der Beschreibung der Befunde wurde die Verschmälerung der Media im Bereich der verkalkten Membrana elastica interna betont, wobei es sich zweifellos um eine Dehnung handelt. Ob diese Dehnung allerdings dem eben erwähnten primären Tonusverlust der Media entspricht, ist schwer zu entscheiden. Es liegt näher, sie als sekundäre Folge des Elastizitätsverlustes der verkalkten Membrana elastica interna aufzufassen. Der Befund beweist jedoch, wie leicht es zu einer Dehnung der Media kommen kann.

Die Deutung der Intimaverbreiterung bereitet demgegenüber keine Schwierigkeiten. Ihre Abhängigkeit von der Dehnung der Media wird in jenem beschriebenen Fall besonders deutlich, in dem die Hälfte der Gefäßwand aus Media, die andere Hälfte dagegen im wesentlichen aus Intima bestand. Hier entsprechen die eigenen Befunde der bereits von THOMA nachdrücklich vertretenen Auffassung, daß die Intimaproliferation als Folge der Strombahnerweiterung anzusehen sei. Wie man sich den kausalen Zusammenhang vorzustellen hat, bleibt zunächst unklar. Möglicherweise üben Wanddehnung und damit verbundene Ausziehung des Endothels einen entsprechenden Wachstumsreiz aus, der in Verbindung mit Vermehrung der Grundsubstanz zur Zellwucherung führt. Die Intimaverbreiterung stellt, teleologisch betrachtet, einen durchaus sinnvollen Vorgang dar. Sie kompensiert die Dehnung der Media und verhindert dadurch die unter Umständen drohende Gefäßwandruptur. Histogenese und Bedeutung der ursächlichen Faktoren mögen durch folgendes Schema verdeutlicht werden.



Im Gegensatz zu dem beschriebenen Frühstadium bevorzugen die verschiedenen Formen der Spätveränderungen bestimmte Gefäßabschnitte. Es ist in diesem Zusammenhang besonders auffallend, daß sich eine erhebliche Zunahme der Verkalkung ausschließlich in

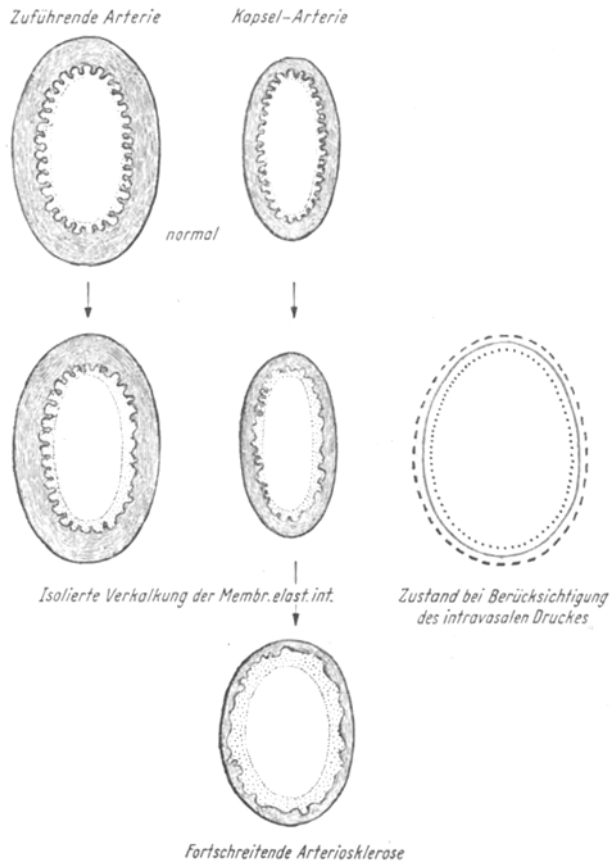


Abb. 10. Schematische Darstellung der Arterioskleroseentwicklung der Schilddrüsenarterien in ihrer Beziehung zur Gefäßwandstruktur.

den Kapselarterien und größeren Interlobularästen findet. Frühere Untersucher (JORES, ABE) führten diese Erscheinungen auf die Eigenart der äußeren mechanischen Faktoren (z. B. feste bindegewebige Verankerung in der Kapsel) zurück, konnten damit jedoch nicht erklären, warum sich die Veränderungen in manchen Fällen bis auf die Interlobularäste erstrecken.

Viel wahrscheinlicher ist es, daß auch hier die Struktur der Gefäßwand eine entscheidende Rolle spielt. Als Folge der Verkalkung wurde der Funktionsausfall der Membrana elastica interna durch Verlust

ihrer Elastizität beschrieben. Die Aufgabe, Ringdehnungen des intravasalen Druckes aufzunehmen, geht damit ganz auf die Media über. Ob die Media diese Aufgabe in vollem Umfang zu erfüllen vermag, hängt naturgemäß in erster Linie von ihrer Stärke und den an sie gestellten Anforderungen ab. Im Verhältnis zur Gefäßweite ist aber die Media der Kapseläste und größeren Interlobulararterien am schwächsten. Tritt hier der altersmäßig bedingte Elastizitätsverlust hinzu, dann kann offenbar die Wanddehnung rasch fortschreiten. Der gestaltliche Ausdruck hierfür ist, daß die verkalkte *Membrana elastica interna* nun nicht mehr stark geschlängelt, sondern nur noch leicht gewellt oder fast gestreckt verläuft, die Media stark verschmälert, die Intima dagegen im selben Maße verbreitert ist. Als Folgen ergeben sich aber fortlaufende Erschwerung der Durchströmung und Ernährung, Zunahme der Verkalkung und hochgradige Deformierung der Wand.

Nur so läßt sich die Tatsache erklären, daß die Verkalkung in der zuführenden Arterie, die sich durch eine relativ kräftige Media auszeichnet, niemals fortschreitet, während die Kalkablagerung in den mediaschwachen Kapselästen häufig in höherem Lebensalter erheblich zunimmt. Ist die Gefäßwand der Kapselarterien kräftig entwickelt, dann beschränkt sich auch hier der Prozeß auf die *Membrana elastica interna* selbst.

Bei der Erörterung der Frage, ob die beschriebenen Veränderungen an den Schilddrüsenarterien dem Formenkreis der Arteriosklerose zuzurechnen sind, soll von der durch HUECK gegebenen Definition ausgegangen werden. Danach handelt es sich bei der Arteriosklerose lediglich um einen Sammelbegriff verschiedener Vorgänge, die durch das gemeinsame Prinzip der fortschreitenden Ernährungsstörung der Gefäßwand zusammengefaßt werden.

HUECK unterscheidet 3 Fassungen des Begriffes: 1. die weiteste Fassung als Wandverhärtung (wozu auch die Vermehrung vollwertigen Gewebes gehört); 2. die engere Fassung: Wandumbau als stationäres Narbenstadium; 3. als Wandumbau mit fortschreitender Ernährungsstörung.

Es besteht kein Zweifel, daß die an den Kapselarterien beobachteten Spätveränderungen mit starker Deformierung der Gefäßwand und ausgedehnter Verkalkung unter den Begriff in seiner engsten Fassung fallen. Der Wandumbau erreicht hier einen hohen Grad, die Ernährungsstörung zeigt ausgesprochene Neigung zum Fortschreiten. Schwieriger ist die Einordnung derjenigen Fälle, bei denen der Prozeß bei der isolierten Verkalkung der elastischen Membran stehenbleibt. Wandumbau und Ernährungsstörung bestimmen auch hier die gestaltlichen Veränderungen, doch bleibt der Prozeß stationär. Es liegt nahe, diese Form der engeren Fassung des Arteriosklerosebegriffes (Wandumbau als stationäres Narbenstadium) unterzuordnen.

In diesem Zusammenhang erhebt sich die Frage, ob die Frühveränderungen wieder rückbildungsfähig sind. Es ist zwar vorstellbar, daß chromotropes Hyalin nur vorübergehend gebildet wird, doch läßt sich hierfür kein morphologischer Beweis erbringen. Ist aber erst die elastische Membran verkalkt, die Media gedehnt und die Intima gewuchert, dann ist eine *restitutio ad integrum* nicht mehr möglich. Es resultiert der Wandumbau als stationäres Stadium der Arteriosklerose. Dabei kann offenbar das chromotrope Hyalin in gewissem Umfang zurückgebildet werden.

Die Frage, ob sich aus den beschriebenen Veränderungen an den Schilddrüsenarterien allgemeine Erkenntnisse für Pathogenese und Ätiologie der Arteriosklerose ergeben, muß mit Zurückhaltung beantwortet werden. Wissen wir doch, daß ihre Erscheinungsformen in den einzelnen Gefäßprovinzen sich zum Teil erheblich voneinander unterscheiden und offenbar ganz verschiedene Faktoren bei ihrer Entstehung zusammenwirken können. Gerade die Arteriosklerose der Schilddrüsenarterien scheint eindrucksvoll zu bestätigen, wie wesentlich dabei die Rolle der lokalen Gefäßwandstruktur ist. Wenn also gewisse allgemeine Folgerungen aus den Ergebnissen der eigenen Untersuchungen gezogen werden, dann beschränkt sich ihre Anwendung auf die Arterien vom muskulären Typ.

Hier läßt sich zunächst eindeutig feststellen, daß es sich bei der Arteriosklerose um keine allmählich fortschreitende und altersmäßig bedingte Abnutzungskrankheit im Sinne ASCHOFFS handelt. Schon die Tatsache der Erkrankung im ersten Lebensjahrzehnt spricht dagegen. Störungen der Gefäßwandernährung werden zwar durch den normalen Alterungsvorgang gefördert, können aber in jedem Lebensalter durch verschiedene Faktoren ausgelöst werden. Unter diesen Faktoren soll der altersbedingte Wandumbau in den größeren Arterien eine besondere Rolle spielen. Den Intimaveränderungen wurde in dieser Hinsicht vielfach primäre und entscheidende Bedeutung beigemessen (JORES). Andererseits wurden in jüngster Zeit primäre Veränderungen der subendothelialen Gefäßwandschicht beschrieben, die als entzündlich gedeutet und auf eine Störung der Endothelschrankenfunktion zurückgeführt wurden (BREDT, HOLLE). Jedoch wurden diese Erkenntnisse vor allem an der Aorta und an den großen Arterien gewonnen. Aus den Ergebnissen der eigenen Untersuchungen läßt sich schließen, daß für die kleinen Arterien vom muskulären Typ offenbar andere Verhältnisse gelten. Bei den Schilddrüsenarterien erreicht die Intimahyperplasie niemals einen so hohen Grad, daß es in der Tiefe der Polster zu Ablagerungen von Lipoiden kommt. Auch entzündliche Veränderungen im subendothelialen Bereich ließen sich nicht nachweisen. Während die Ernährungsstörungen in den großen

Gefäßen als Folge von Wandumbau (Hyperplasie, Narbenstadium nach Entzündung), primärchemisch-toxischer Schädigung (z. B. Entzündung) oder Änderung des Blutchemismus (Lipoidose) aufgefaßt werden, spielt bei den kleinen Arterien vom muskulären Typ offenbar die reine Funktionsstörung der Media eine entscheidende Rolle. Es entspricht dies der von THOMA, RICKER und LANGE vertretenen Auffassung. Jedoch haben diese Autoren die gewonnenen Erkenntnisse verallgemeinert und als Grundprinzip der Arteriosklerose überhaupt gedeutet. In jüngster Zeit hat LINZBACH an der Arteria femoralis die Angiomalacie (Schädigung der Media) als Folge der Ernährungsinsuffizienz in den Vordergrund gestellt. Maßgebender Faktor für die Störung der Ernährung soll hierbei das Verhältnis der Oberflächen zum Volumen der Gefäßwand sein, dergestalt, daß bei Volumenzunahme die Ernährungsverhältnisse erschwert werden. Die eigenen Befunde weisen darauf hin, daß sich diese Beziehung nicht verallgemeinern läßt. Bei den Kapselarterien z. B. sind die Verhältnisse gerade umgekehrt: Bei relativ geringem Wandvolumen werden hier Ernährungsstörungen allein durch Änderungen im Funktionszustand der Media hervorgerufen.

Schlußbetrachtung.

Die Untersuchung der Schilddrüsenarterien von 91 Sektionsfällen verschiedenen Alters führte zur Einteilung in 2 Gruppen:

1. Die erste Gruppe ist durch eine intakte Membrana elastica interna charakterisiert. Sie zeigt folgende, mit dem Alter allmählich fortschreitende Veränderungen.

A. Verbreiterung der Intima.

Sie beginnt bereits in den ersten Lebensmonaten mit subendothelialer Grundsubstanzvermehrung, in der bald offenbar vom Endothel herzuleitende Zellen auftreten. Die Entstehung neuer elastischer Lamellen und Raumbitter in der allmählich verbreiterten Intima ist kein Abspaltungsvorgang von der Membrana elastica interna, sondern eine unter Einfluß von Zellen und formbestimmenden mechanischen Kräften erfolgende Neubildung aus der vermehrten Grundsubstanz. Wo derartige elastische Fasernetze entstehen, sind stets auch vorwiegend längsorientierte feine Silberfibrillen nachzuweisen.

Die Form der so entstehenden Intimaverbreiterung wird durch mechanische Kräfte bestimmt: Bei verstärkter Längsdehnung (Prädilektionsstellen: Abzweigungen und Biegungen) entstehen breitere Polster mit feinem elastischem Raumbitter, bei verstärkter Ringdehnung neue elastische Lamellen.

Als Ursachen der Verbreiterung kommen in erster Linie intravasale Druckerhöhung und altersmäßig bedingter Elastizitätsverlust der Media in Frage.

B. Veränderungen der Media.

Sie entsprechen im allgemeinen den bekannten und schon häufig beschriebenen Erscheinungen: a) Langsame Vermehrung der muskulären Elemente bis etwa zum 30. Lebensjahr. b) Allmähliche Zunahme feiner kollagener Fasern. c) Fortschreitende Auflockerung der Wandstruktur. d) Auftreten hyaliner chromotroper Streifen zwischen den Muskelfasern mit lokalem Schwund der argyrophilen Fasern. Das Silberfibrillennetz der Media wird mit dem Alter ganz allgemein weitmaschiger.

Aus den fortschreitenden Altersveränderungen der Media läßt sich ein Elastizitätsverlust herleiten.

Die Mediaveränderungen entstehen durch altersmäßig in bradytrophem Gewebe ablaufende kolloid-chemische Zustandsänderungen. Die Folge ist eine Erschwerung der Gefäßwanddurchströmung mit lokaler Bildung chromotropen Hyalins.

Die vorstehenden Erscheinungen fanden sich in allen Fällen. Sie sind daher als normale Altersveränderungen im Rahmen der postembryonalen Gefäßwandentwicklung zu betrachten.

2. Die zweite Gruppe von Arterien, die den größeren Teil der eigenen Befunde umfaßt, ist durch Verkalkung der Membrana elastica interna charakterisiert.

Zu den Veränderungen des Frühstadiums gehören:

a) Bildung chromotropen Hyalins zu beiden Seiten der Membrana elastica interna.

b) Verkalkung der entsprechenden Elasticaabschnitte.

c) Intimaproliferation bei gleichzeitiger Verschmälerung der Media.

Die Erscheinungen treten in typischer Ausprägung stets gemeinsam auf.

Chromotropes Hyalin kommt auch in der normalen alternden Gefäßwand in geringer Menge vor, die Verkalkung dagegen niemals ohne die übrigen begleitenden Veränderungen. Es wird hieraus geschlossen, daß der Prozeß mit der Bildung chromotropen Hyalins beginnt, das folgende Eigenschaften zeigt:

a) Vermehrung einer Zwischensubstanz mit metachromatischer Farbreaktion und starker Affinität zum Säurefuchsin.

b) Änderung der Faserstruktur: Schwund der Silberfibrillen, Auftreten plumper kollagener Fasern, die sich nur bei Silberimprägnation darstellen lassen.

Dieser Vorgang wird in Analogie zu experimentell gewonnenen Erkenntnissen (ROULET, MÜLLER) als Quellung aufgefaßt. Beziehungen der Chromotropie zur Faserbildung ließen sich nicht nachweisen.

Chromotropes Hyalin entsteht einmal auf Grund von altersmäßig bedingten kolloid-chemischen Zustandsänderungen in den hierzu disponierten Abschnitten der bradytrophen Gefäßwand (Erschwerung der Durchströmung). Es kann jedoch auch akut in größter Menge gebildet werden. Die hierfür verantwortliche Ernährungsstörung wird als Folge einer temporären Überdehnung der Media angesehen (Herabsetzung der Permeabilität der Gefäßwand nach LANGE). Möglicherweise kommt es dabei zu lokaler Übersäuerung des Bindegewebes mit Quellung der Fasern und Adsorption von Plasmaeiweiß.

In Analogie zum Verhalten des chromotropen Knorpelhyalins und der mucoiden Substanz der Nabelschnur (SCHÖNHOLZER) wird auch für das in den Schilddrüsenarterien auftretende chromotrope Hyalin besondere Affinität zu den Kalksalzen angenommen.

Bei der Kalkimprägnation der elastischen Membran handelt es sich um eine wahrscheinlich im wesentlichen physikalisch bedingte Adsorption von Kalk aus dem umgebenden chromotropen Hyalin.

Mit der Verkalkung verliert die Membran ihre Elastizität und verharrt im Zustande passiver Dehnung. Ihre Biegungsfähigkeit bleibt dabei erhalten. Degenerationserscheinungen an der Membran als eventuelle Vorstadien der Verkalkung ließen sich nicht nachweisen.

Die Frühveränderungen („isolierte“ Verkalkung der *Membrana elastica interna*) können schon im 1. Lebensjahrzehnt auftreten. Sie bleiben vielfach mit nur geringen Abweichungen (Abnahme der Quellung und Chromotropie, faserige Differenzierung des Intimapolsters) bis in das hohe Alter hinein bestehen. Die Veränderungen sind an die Wandstruktur vom muskulären Typ mit nur wenigen elastischen Fasern in der Media gebunden.

Jede Verkalkung ist von einer zelligen Intimaproliferation begleitet, in deren Bereich die Media schmaler ist. Verschmälerte Media und verbreiterte Intima entsprechen zusammen der normalen Gefäßwandstärke. Die Mediaverdünnung ist der gestaltliche Ausdruck ihrer Dehnung, die durch den Funktionsausfall der verkalkten Membran hervorgerufen wird. Die Intimaproliferation stellt demgegenüber einen sekundären Vorgang dar.

Fortschreitende Verkalkung findet sich nur in den Kapsel- und größeren Interlobulärarterien im höheren Alter. Hier kann es zur Bildung umschriebener, fast durch die ganze Media reichender Platten oder breiter Kalkringe kommen. Sie entstehen durch weitere Anlagerung von Kalksalzen aus dem umgebenden chromotropen Hyalin.

Entscheidend für das Fortschreiten des Prozesses ist die Gefäßwandstruktur. Die im Vergleich zur Lichtung relativ dünne Media der Kapsel- und größeren Interlobulärarterien unterliegt in Verbindung mit ihrem altersmäßig bedingten Elastizitätsverlust fortlaufender Dehnung. (Gestaltlich sichtbar an ihrer besonders starken Verschmälernung, an einer entsprechenden Intimawucherung und dem gestreckten oder nur leicht gewellten Verlauf der verkalkten Membrana elastica interna.) Die Folge ist eine erhebliche Störung der Durchströmung und Ernährung mit Zunahme des chromotropen Hyalins und fortlaufender Anlagerung von Kalksalzen an die verkalkte Membrana elastica interna.

Die Stärke der Verkalkung ist Gradmesser für die Dehnung der Media nach dem Funktionsausfall der Membrana elastica interna. Der bestimmende Faktor für das Fortschreiten des Prozesses ist die Wandstruktur.

Die zunehmende Verkalkung in den Kapselarterien ist durch Wandumbau und fortschreitende Ernährungsstörung gekennzeichnet. Sie wird daher den Formenkreis der Arteriosklerose in seiner engsten Fassung nach der von HUECK gegebenen Einteilung zugeordnet. Dagegen stellt die isolierte Verkalkung der Membrana elastica interna ein stationäres Stadium der Arteriosklerose dar.

Die isolierte Verkalkung der Membrana elastica interna ist außerordentlich häufig (78% der Gesamtzahl). Die fortschreitende Arteriosklerose der Kapselarterien betrifft nur 20% der eigenen Fälle, und zwar im Alter über 50 Jahre.

Beziehungen zu pathologischen Veränderungen der Schilddrüse ließen sich nicht feststellen. Abhängigkeit von regressiven Veränderungen in der Schilddrüse konnte ausgeschlossen werden.

Bei der großen Häufigkeit der Veränderungen ist es auf Grund des eigenen Materials unmöglich, den eventuellen Einfluß der Grundkrankheit abzuschätzen.

Als auslösende Ursache der Arteriosklerose der Schilddrüsenarterien wird ihre funktionelle Überbeanspruchung angenommen. (Konstitutionell bedingtes Mißverhältnis zwischen den physiologischen Anforderungen und der Gefäßwandstruktur.) Die Erscheinungsformen der sich daraus ergebenden Ernährungsstörungen sind weitgehend von der lokalen Struktur der Gefäßwand abhängig.

Die Arbeit wurde angefertigt auf Veranlassung von Dr. med. habil. G. HOLLE.

Literatur.

ABE, T.: Frankf. Z. Path. **22**, 272 (1919/20). — ASCHOFF, L.: Beitr. med. Klin. **1930**. — Erg. Path. **8**, 561 (1902). — BENNINGHOFF, A.: Blutgefäße und Herz. Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen, Bd. 6, Teil 1. Berlin: Springer 1930. — BJÖRLING, E.: Virchows Arch. **205**, 71 (1911). —

BREDT, H.: Virchows Arch. **308**, 60 (1941). — BUDDE: Inaug.-Diss. Bonn 1896. — DONAT, R.: Z. inn. Med. **1**, H. 3/4 (1946). — ERNST, P.: Verh. dtsch.-path. Ges. **4**, 24 (1902). — FABER, A.: Die Arteriosklerose. Jena: Gustav Fischer 1912. — HACKEL, W. M.: Virchows Arch. **266**, 630 (1927). — HALLENBERGER, O.: Arch. klin. Med. **87**, 62 (1906). — HESSE, M.: Virchows Arch. **249**, 437 (1923). — HESSELBERG, C.: Frankf. Z. Path. **5**, 322 (1910). — HOLLE, G.: Virchows Arch. **310**, 160 (1943). — HUECK, W.: Beitr. path. Anat. **66**, 330 (1920). — Münch. med. Wschr. **1920 I**, 535, 573, 606; **1938 I**. — HUZELLA, TH.: Die zwischenzellige Organisation. Jena: Gustav Fischer 1941. — ISENSCHMID, R.: Frankf. Z. Path. **5**, 205 (1910). — JORES, L.: Arterien. Im Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, Bd. II. — Beitr. path. Anat. **21**, 211 (1897); **24**, 458 (1898). — KOSSA J., v.: Beitr. path. Anat. **29**, 163 (1901). — KRAUSE, C.: Erg. Path. **22**, 350 (1927). — KRAUSS, K.: Beitr. path. Anat. **109**, 53 (1944). — LANGE, F.: Virchows Arch. **248**, 463 (1924). — Hypertonie und Sklerose der Blutstrombahn. Dresden u. Leipzig 1941. — LINZBACH, A. J.: Virchows Arch. **311**, 432 (1943). — LOTZMANN, A.: Virchows Arch. **256**, 117 (1925). — MATUSEWICZ, J.: Beitr. path. Anat. **31**, 217 (1902). — MÜLLER, E.: Beitr. path. Anat. **97**, 41 (1936). — RICKER, G.: Sklerose und Hypertonie der innervierten Arterien. 1927. — ROULET, F.: Erg. Path. **32**, 1 (1937). — ROULET u. DOLJANSKI: Virchows Arch. **291** (1933). — SCHMIDT, M. B.: Die Verkalkung. Im Handbuch der allgemeinen Pathologie, Bd. III. — SCHÖNHOLZER, G.: Erg. inn. Med. **62**, 794 (1942). — SCHÜRMANN, P. u. H. E. MACMAHON: Virchows Arch. **291**, 47 (1933). — SCHULTZ, A.: Virchows Arch. **239** (1922). — Erg. Path. **32**, 207 (1927). — SCHUSCH, O.: Z. Mikrosk. **37**, 215 (1920). — SSOLOWJEW, A.: Virchows Arch. **241**, 359 (1923); **250**, 359 (1924); **261**, 253 (1926). — SYLVÉN, B.: Acta chir. scand. (Schwd.), Suppl. **86**, 66 (1941). — THOMA, R.: Virchows Arch. **245**, 78 (1923). — TROITZKAJA-ANDREJEWA, A. M.: Frankf. Z. Path. **41**, 120 (1931). — WOLF, E. K.: Virchows Arch. **270**, 37 (1927). — WOLKOFF, K.: Virchows Arch. **256**, 751 (1925).