

Aus dem Pathologischen Institut der Universität Berlin  
(Direktor: Prof. R. RÖSSLE).

## **Die Bedeutung der Eiweißablagerungen in der Histogenese arteriosklerotischer Intimaveränderungen der Aorta.**

Von

**Dr. W. W. MEYER,**  
Assistent am Institut.

Mit 10 Textabbildungen.

(Eingegangen am 2. März 1948.)

### **Einleitung.**

Die Beobachtungen an den Sektionsfällen der Thrombangiitis obliterans<sup>1</sup> ergaben in anschaulicher Weise, daß die Ausbildung sklerotischer Intimapolster in der Aorta oder in ihren größeren Ästen bei dieser Erkrankung über das Stadium durchscheinender, glasiger Intimaverdickungen vor sich geht. Untersucht man solche jüngere Intima-beete, so erkennt man, daß sie in der Hauptsache aus einem locker gebauten, gefäßlosen Bindegewebe bestehen, dessen netzartig zusammenhängende Zellen in einer reichlichen, nicht differenzierten Grundsubstanz liegen. Diese Substanz ist entweder sehr fettarm oder ganz fettfrei und pflegt eine schwächer oder stärker ausgeprägte Metachromasie bei Färbung mit basischen Anilinfarbstoffen aufzuweisen. Von diesen weichen, relativ einfach gebauten Polstern lassen sich alle Übergänge zu faserreichen, festen Intimaplaques mit darin eingeschlossenen Atheromen verfolgen. Der Vergleich makroskopischer Beschaffenheit mit feingeweblicher Struktur zeigt also eindeutig, daß den glasigen, gallertigen oder ödematös erscheinenden Intimaquaddeln ein jüngeres, in Wachstum begriffenes Gewebe entspricht. Die eigenartige durchscheinende Beschaffenheit dieser Polster rührt von ihrem größeren Reichtum an einer nicht differenzierten Grundsubstanz her, die nach unseren heutigen Kenntnissen eine Eiweißmasse darstellt. Mit fortschreitender Differenzierung des Gewebes und Zunahme der faserigen Intercellularsubstanzen verlieren diese Polster ihre ursprüngliche gallertige Beschaffenheit und treten schließlich in Form porzellanartiger fester Buckel zutage.

Die Erfahrung am alltäglichen Sektionsmaterial zeigt, daß auch bei einer gewöhnlichen Arteriosklerose neben gelblichen oder porzellanartigen Beeten glasige, gallertige Polster nicht selten vorkommen.

<sup>1</sup> MEYER, W. W.: Virchows Arch. 314, 681 (1947).

In unseren Lehr- und Handbüchern lesen wir, daß „Verdickungen der Intima, teils weich, gallertig, teils fibrös, oft hyalin und hart wie Cornea“<sup>1</sup> sein können und daß „Übergänge aller Art zwischen diesen verschiedenen Konsistenzgraden vorkommen“<sup>2</sup>. Irgendeine besondere Bedeutung wird dieser verschiedenartigen makroskopischen Beschaffenheit der Polster nicht zugemessen, und in vielen Fällen wird das Vorkommen der glasig aussehenden Polster bei Arteriosklerose von den Autoren überhaupt nicht erwähnt (z. B. JÖRES im Handbuch von HENKE und LUBARSCH, ANITSCHKOW 1940).

Von den Beobachtungen an der Thrombangiitis obliterans ausgehend haben wir uns die Frage gestellt, ob auch bei einer gewöhnlichen Arteriosklerose die gallertigen, glasigen Polster aus einem jungen Bindegewebe bestehen, dessen Entwicklung noch nicht abgeschlossen ist, und ob aus makroskopischer Beschaffenheit auch bei dieser Erkrankung des Arteriensystems auf das Alter bzw. auf die Reife des Polsters irgendwelche Schlüsse gezogen werden können, d. h. ob ödematöse, fettarme Polster als Vorläufer der porzellanartigen, hyalinen Intimaverdickungen betrachtet werden können. Die Klärung dieser Frage schien uns um so mehr von Bedeutung, als dadurch neue Einblicke in die Entwicklungs- und Wachstumsvorgänge der arteriosklerotischen Polster gewonnen und die Beziehung zwischen Ödem, Sklerose und Lipidablagerung schärfer umrissen werden könnten. *Die Untersuchung der glasigen Intimabeete versprach auch das Vordringen von Eiweißstoffen des Blutplasmas in die Gefäßwand aufzuklären* (wie dies z. B. bei Thrombangiitis obliterans von uns beobachtet und beschrieben wurde) *und die Bedeutung dieses Vorganges auch im Gewebsbild der Arteriosklerose zu erhellen.*

Bekanntlich hat man bei der Erforschung der Arteriosklerose in den letzten Jahrzehnten die größte Aufmerksamkeit auf die Lipidablagerungen gerichtet und dem Vordringen von Eiweißsubstanzen kaum irgendwelche Bedeutung zugemessen, obwohl RIBBERT schon 1904 ausdrücklich darauf hinwies, daß die arteriosklerotischen Veränderungen der Intima (und teilweise auch der Media) auf ein Eindringen von Blutplasma zurückzuführen seien. Er versuchte die hyalinen Umwandlungen, die fettige Degeneration, die atheromatösen Erweichungen und die progressiven Vorgänge in der Intima durch Hineinpressen von Blutplasma verständlich zu machen. Die an sich richtigen Gedankengänge von RIBBERT fanden aber in ihrer ursprünglichen Form bei seinen Zeitgenossen nur wenig Anklang und wurden

<sup>1</sup> KAUFMANN, E.: Lehrbuch der speziellen pathologischen Anatomie, Bd. 1, S. 96. Berlin u. Leipzig: W. de Gruyter 1931.

<sup>2</sup> FAHR, TH. In Pathologische Anatomie, Lehrbuch herausgeg. von ASCHOFF, Bd. 2, S. 53. Jena: Gustav Fischer 1936.

von der MARCHANDSchen Auffassung der Arteriosklerose überschattet. Das Eindringen von Eiweißsubstanzen in die Intima blieb weiterhin wenig beachtet. Dies ist aber um so weniger zu entschuldigen, als die Bildung der Bindegewebsfasern immer an ein Eiweißsubstrat gebunden ist und die Entstehung einer Sklerose eine Vermehrung der notwendigen „Rohstoffe“ für die Faserbildung voraussetzt.

Mit den neueren Erkenntnissen über die Genese von Sklerosen, die wir vor allem RÖSSLE, ROULET und DOLJANSKY, SCHÜRMANN und MACMAHON verdanken, beginnt auch die Revision der allgemein verbreiteten Auffassung der Arteriosklerose, als einer „Lipoidsklerose“, einer Auffassung, die durch MARCHAND, ASCHOFF, ANITSCHKOW, LEARY, ROSENTHAL, HUEPER und viele andere begründet bzw. weiter ausgearbeitet wurde.

Auf den neuen Erkenntnissen fußend und von der Vorstellung HUECKs über die Saftströmung in der Gefäßwand ausgehend, hat BREDT die Beziehung der Arteriosklerose zu den entzündlichen Vorgängen schärfer umrissen und HOLLE ist dem Verhältnis zwischen Lipoidose, Ödem und Sklerose nachgegangen. Die Bedeutung des Ödems in der Genese der sklerotischen Polster bei Rheumatismus haben KLINGE und VAUBEL, SCHULTZ und KLINGE hervorgehoben; MEESSEN hat auf die Rolle von „lokalen fettfreien Ödembildungen und fibrinoiden Verquellungen“ im Ablauf von „Frühsklerosen“ und „Frühtrombosen“ hingewiesen.

Neben diesen Untersuchungen der letzten Jahre ist noch eine frühere Arbeit ZINSERLINGS für uns von besonderem Interesse. ZINSERLING (1934) hat bei jugendlichen Menschen in 3 Sektionsfällen (chronische Glomerulonephritis, rheumatischer Herzfehler, Spondylitis) das Auftreten von fettfreien Polstern in der Aorta beobachtet; bei der mikroskopischen Untersuchung fand er in der Intima reichlich homogene oder schwach gekörnte, gallertähnliche Massen. Diese Massen „konnten nicht deutlich von der Grundsubstanz der Wand abgegrenzt werden, indem sie den Eindruck einer Vermehrung der letzten machten“. „Bei der Untersuchung dieser Veränderungen hatte man den bestimmten Eindruck, daß die Zellen teils durch die sich sammelnden Massen auseinandergerückt werden, teils neugebildet; was die elastischen Fasern betrifft, so kann man Letzteres mit Bestimmtheit sagen.“ ZINSERLING kommt auf Grund seiner Beobachtungen zu der Vermutung, „daß die beschriebenen Veränderungen mit der Ansammlung von Eiweißstoffen in der Aortenwand verbunden sind, besonders in der Intima“. Es blieb jedoch für ZINSERLING unklar, ob es sich um „ein Ödem der Wand“ oder „um zunehmende Durchtränkung der Wand durch plasmatische Massen, z. B. infolge einer starken Einpressung des Blutplasmas“ handelt. Es sei hier gleich vorweggenommen, daß in den meisten

unserer Beobachtungen, die hier besprochen werden, ähnliche Ansammlungen von Eiweißstoffen ebenfalls festzustellen waren und daß sie unseres Erachtens ein häufiges Ereignis bei Arteriosklerose darstellen und nicht eine Ausnahme sind, wie ASCHOFF in seinem letzten Referat über Arteriosklerose (1939) die angeführten Beobachtungen von ZINSERLING zu betrachten geneigt war (S. 214). ZINSERLING — ein Schüler ANITSCHKOWS — hat wohl eingesehen, daß die von ihm beobachteten, sorgfältig und objektiv beschriebenen Veränderungen nicht mit der Vorstellung seines Lehrers über die Morphogenese der Arteriosklerose in Einklang zu bringen sind. Er wagt aber nicht, diese Vorstellung auf Grund seiner Beobachtungen zu revidieren und kommt zu dem Schluß, daß „durch die Beziehungen zu den lipoiden Ablagerungen und ebenso durch andere Sonderheiten . . . dieser Prozeß scharf von der Arteriosklerose zu unterscheiden ist“.

Die Aufgabe der vorliegenden Arbeit ist vor allem zu beweisen, daß dem Eindringen von Eiweißsubstanzen in die Arterienwand eine viel größere Bedeutung in der Genese des sklerotischen Vorganges zukommt, als dies bis jetzt angenommen wurde. Im Hinblick auf die zahlreichen Beobachtungen müssen die zur Zeit noch weit verbreiteten und fast allgemein anerkannten Vorstellungen über die Morphogenese der Arteriosklerose wesentlich korrigiert werden: Es ist bei dieser Erkrankung nicht nur mit „Einpressen“ von Lipoiden, sondern auch „mit Eindringen von Eiweißstoffen des Blutplasmas zu rechnen“ (RÖSSLE 1934).

#### Beobachtungsmaterial.

Zunächst einige Bemerkungen über die makroskopische Beschaffenheit der eigenartigen Intimaerhebungen, die unsere Aufmerksamkeit auf sich gelenkt haben und den Gegenstand unserer Untersuchung darstellen. Wie bereits darauf hingewiesen wurde, handelt es sich dabei um „ödematöse Intimapolster“, d. h. um durchscheinende, gallertige Erhebungen oder um ähnlich aussehende periphere Partien älterer weißlicher, bzw. gelb-weißlicher sklerotischer Intimabeete. Die meisten untersuchten Polster sind der absteigenden Brust-aorta und der oberen Bauch-aorta entnommen. Vielfach sind es längliche gallertige Intimaerhebungen, die ihrer Größe, Form und Lage nach den gewöhnlichen älteren knorpelartigen Polstern entsprechen. Ihre Konsistenz ist weich; das Letztere ergibt sich unter anderem aus einer leichten Fältelung, die beim Biegen der Aorta auf der Oberfläche dieser Polster oder deren Teile zutage tritt und wieder verschwindet, sobald man die Gefäßwand wieder in die ursprüngliche Lage bringt. In vielen Fällen schließen sich diese ödematöse Quaddeln der Aortenintima einer kleineren festen Intimaverdickung an, die an einem Gefäßabgang liegt. *Es ist dabei besonders hervorzuheben, daß die ödematösen Partien sich zumeist an*

das distale Ende der älteren Verdickung anschließen und somit eine Fortsetzung des älteren Teils des Polsters darstellen. Ödematöse Quaddeln sind jedoch auch in Abwesenheit älterer Intimaveränderungen, bzw. inmitten einer kaum veränderten Aortenintima, und zwar sowohl in der Brust- als auch in der Bauchaorta zu beobachten. Das Auftreten von ödematösen Intimapolstern in der unmittelbaren Umgebung der Gefäßabgänge (Intercostalarterien) ist häufig. Die Abgrenzung der glasigen Intimaquaddeln gegen die anliegende Intima ist in einigen Fällen scharf, in anderen dagegen verliert sich das ödematöse Beut in dem anliegenden Intimagewebe ohne scharfe Grenze.

Die rein ödematösen Intimapolster sind von solchen gallertig aussehenden Erhebungen zu unterscheiden, die bei einer beginnenden wandständigen Thrombose der Aorta nicht selten anzutreffen sind. Die letzteren Polster bekommen ihre durchscheinende Beschaffenheit vor allem durch die Ausfällung des hyalinen Fibrins in der oberflächlichen Schicht der Intima und auf ihrer Oberfläche. Sie unterscheiden sich aber von den eigentlichen ödematösen Polstern durch ihre bedeutend festere Konsistenz (Gerinnung hat bereits stattgefunden!), leicht angedeutete gelbliche Farbe und körnige Beschaffenheit der Oberfläche, die durch Bildung von Blutplättchenansammlungen bedingt ist und auf eine beginnende Gerinnungsthrumbose hinweist. Es sei aber gleich darauf hingewiesen, daß beide Arten der gallertig erscheinenden Polster gleichzeitig vorkommen können und daß auch Übergangsformen anzutreffen sind.

Für die vorliegende Untersuchung wurden nur solche Fälle verwendet, in denen bereits makroskopisch deutlich sichtbare ödematöse Intimapolster festgestellt und demonstriert werden konnten. Von einer systematischen Untersuchung anderer Intimapartien zwecks Aufindung weiterer, nur mikroskopisch erkennbarer ödematöser Bezirke haben wir zunächst Abstand genommen. Demnach werden hier nur solche Intimaveränderungen besprochen, die eine ganz bestimmte makroskopische Ausdrucksform haben und deren ödematöse Beschaffenheit bereits durch makroskopische Betrachtung gesichert ist. Es sei hier besonders hervorgehoben, daß nur solche Polster zur Untersuchung verwendet wurden, *die sicher keine makroskopisch sichtbaren Geschwüre oder blutige Durchsetzung aufwiesen* und weit von den geschwürigen Polstern entfernt waren.

Die Unterscheidung ödematöser Intimapolster von gewöhnlichen sklerotischen Intimaverdickungen bereitet keine Schwierigkeiten. Ihr Auftreten in der Aorta wurde während der Ausführung dieser Arbeit in die laufenden pathologisch-anatomischen Sektionsdiagnosen auf Vorschlag von Herrn Prof. R. RÖSSLE als „ödematöse Intimapolsterung“ eingefügt.

Unter den rund 380 Sektionsfällen des 2. Halbjahres 1947 konnten in der Aorta makroskopisch einwandfreie ödematöse Intimapolster in rund 20 Fällen festgestellt, d. h. in etwa 5% des gesamten Sektionsgutes. Um die Häufigkeit der in Frage stehenden Veränderungen bei Arteriosklerosefällen richtig einzuschätzen, muß man berücksichtigen, daß zumeist in einem Drittel der Sektionen in unserem Institut keine nennenswerte Arteriosklerose der Aorta zu verzeichnen war. Nach Ausschluß dieser Fälle ergibt sich, daß die ödematösen Intimapartien etwa in jedem 10. Fall deutlich ausgeprägter Arteriosklerose der Aorta beobachtet werden können.

Insgesamt haben wir zusammen mit einigen Beobachtungen aus dem 1. Halbjahr 1947 24 Fälle histologisch untersucht. Je ein Fall von Thrombangiitis obliterans (449/47) und von rheumatischer Periarteritis nodosa (330/47), die in diese Zahl einbezogen sind, dienten uns zum Vergleich.

### Untersuchungsmethodik.

Nach einer schematischen Aufzeichnung der jeweiligen Veränderungen der gesamten Aorta wurden entsprechende Partien der Aortenwand in Formalin fixiert. Durch die koagulierende Wirkung des Formalins geht die ursprüngliche glasige durchscheinende Beschaffenheit der Polster zum Teil verloren; auf den Schnittflächen tritt jedoch der Unterschied zwischen den hyalinen, festeren, weißlichen Partien der Polster und den ödematösen Teilen noch deutlich genug zutage. Die Polster wurden zumeist entlang der Längsachse der Aorta halbiert; von einer Hälfte wurden Gefrierschnitte angefertigt, die andere für die Einbettung (Celloidin-Paraffin) verwendet. Während der Untersuchung ergab sich, daß infolge der Schrumpfung bei der Einbettung die ödematösen Partien zumeist sehr stark verunstaltet werden und ihre genaue Beurteilung dadurch bedeutend erschwert wird; wir haben deshalb bei Ausführung dieser Arbeit vor allem die Gefrierschnittmethode angewandt, um so mehr, als gleichzeitig Fettfärbungen vorgenommen werden mußten. Der anschließend folgenden Darstellung histologischer Befunde liegt vor allem das Studium der Gefrierschnitte zugrunde. Auch alle Mikrophotogramme sind von Gefrierschnitten aufgenommen. Zahlreiche Gefrierschnitte von ein und demselben Polster wurden in verschiedenen Höhen angefertigt und flottierend mit Hämatoxylin-Eosin, nach VAN GIESON und mit Orcein gefärbt. Die Fettfärbung erfolgte mit gesättigter Lösung von Scharlachrot oder Fettponceau (bei Zimmertemperatur 2—3 Stunden). Außerdem wurde die Färbung nach A. SCHULTZ mit Kresylechtviolett und die Einschlußfärberei nach FEYRTER angewandt. Azanfärbung wurde an Paraffinschnitten vorgenommen. Zur Darstellung von retikulären Fasern haben wir Silberimprägnation nach T. PA. angewandt. Das von uns früher vorgeschlagene *Kombinationsfärbeverfahren* (a. a. O.) hat sich auch diesmal bei Klärung einiger Fragen gut bewährt. Um den Vergleich zahlreicher Fälle zu erleichtern, wurden im Verlauf der Arbeit von verschiedenen Polstern Skizzen angefertigt.

Wegen Raummangels müssen wir auf eine ausführliche Darstellung jedes einzelnen Falles verzichten. Eine Übersicht über das gesamte Material soll die beigefügte *kurze Zusammenstellung der wichtigsten klinischen und pathologisch-anatomischen Daten unserer Fälle* gewähren,

die in chronologischer Folge angeführt sind. Die mikroskopischen Befunde sind in dieser Übersicht nur in Stichworten erwähnt und finden ihre ausführliche Wiedergabe weiter unten in einer zusammenfassenden Betrachtung. Ausführliche Protokolle unserer Untersuchungen sind im Pathologischen Institut der Universität Berlin einzusehen.

192/47. Pat. M., ♂, 47 Jahre, 169 cm, 40 kg. II. Med. Univ.-Klinik. *Klinische Diagnose*: Myokardinfarkt. 1944 erster Schmerzanfall. *Pathologisch-anatomische Diagnose*: Ältere Thrombose der re. Coronararterie und ihrer Äste bei Coronarsklerose. Verschwielung der Hinterwand der li. Kammer (Herzgewicht 497 g). Mäßige, im Bauchteil zunehmende nodöse Arteriosklerose der Aorta mit polsterförmigen, ausgesprochen glasigen Intimaerhebungen (keine wandständigen Thromben, keine Geschwüre der Aorta). *Mikroskopisch*: Stärkere ödematöse Durchtränkung der Polster mit Histolyse sowohl des zum Teil noch sehr jungen zellreichen Intimagewebes als auch der älteren, hyalinen Intimaabeete. Eher geringe Fibrinniederschläge im Bereich des Ödems.

248/47. Pat. B., ♂, 52 Jahre, 174 cm, 38 kg. Nerven-Klinik. *Klinische Diagnose*: Basaler Tumor? *Pathologisch-anatomische Diagnose*: Neuroepitheliom der Haubengegend. In Lösung begriffene croupöse Pneumonie mit kleinen Abscessen der Basis des li. Unterlappens. Herzgewicht 335 g (Blutdruck 120/80). Mäßige nodöse Arteriosklerose der Aorta, zum Teil mit ödematöser Intimapolsterung. *Mikroskopisch*: Der distale Teil eines älteren, sklerotischen Polsters besteht aus jungem, stark ödematös aufgelockertem Gewebe, das reichlich Fibrinablagerungen enthält.

257/47. Pat. L., ♀, 44 Jahre, 159 cm, 54 kg. II. Med. Univ.-Klinik. *Klinische Diagnose*: Aorten- und Mitralklappenfehler. Seit 1945 Atemnot bei körperlicher Belastung, Ödeme. Blutdruck (1939) 165/80, jetzt nicht erhöht. *Pathologisch-anatomische Diagnose*: Dreiostienvitium. Rheumatische Aortitis: zahlreiche längliche stark hervorspringende, weißliche, teils knorpelartige, teils gallertige Polster (Herzgewicht 380 g). *Mikroskopisch*: Junges Bindegewebe vorwiegend in den peripheren Anteilen der Polster, häufig stärkeres Ödem des Polstergewebes.

330/47. Pat. W., ♀, 48 Jahre, 170 cm, 41 kg. Polizei-Krankenhaus. *Klinische Diagnose*: Cerebraler Prozeß (nur 10stündiger Krankenhausaufenthalt). Blutdruck 130/80. *Pathologisch-anatomische Diagnose*: Akute hämorrhagische Arteriitis bei wahrscheinlich rheumatischer Periarteriitis nodosa. Terminale Hirnblutung. (Herz leichenfaustgroß.) Schwere arterioskleroseartige Intimaveränderungen. Zahlreiche glasige Intimaerhebungen sowie flache wandständige Thromben der Aorta. *Mikroskopisch*: Höher gelegene Polster der Aorta werden von einem lockeren zellreichen Bindegewebe zusammengesetzt, das bandförmige Fibrinablagerungen enthält. In der Media feinfleckige Nekrosen (Aufhellungen). Viele größere Intimaabeete sind mit breiten Fibrinplatten überdeckt.

420/47. Pat. B., ♂, 62 Jahre, 164 cm, 33 kg. II. Med. Univ.-Klinik. *Klinische Diagnose*: Lungentuberkulose. Zuletzt Temperatur 38—39°. Äußerste Kachexie. *Pathologisch-anatomische Diagnose*: Chronische und akute Lungentuberkulose. Ulcerös-narbige Arteriosklerose der Bauchaorta. Ödematöse Plaques der oberen Aorta. (Herzgewicht 215 g.) *Mikroskopisch*: Deutlich geschichteter Bau der Intimaabeete, deren lichtungsnahen Schicht aus einem zellreichen jungen Gewebe besteht, das zum Teil stärker ödematös aufgelockert ist und Fibrinablagerungen enthält.

431/47. Pat. K., ♂, 50 Jahre, 170 cm, 60,5 kg. II. Med. Univ.-Klinik. *Klinische Diagnose*: Herzinfarkt. Seit 1 Jahr bei Anstrengungen „anginöse Beschwerden“. Moribund eingeliefert. *Pathologisch-anatomische Diagnose*: Schwere obli-

terierende Coronarsklerose mit älteren und frischen Infarkten des Myokards, exzentrische Hypertrophie beider Herzkammern (Herz 420 g, Nieren 335 g). Mäßige, teils nodöse, teils geschwürige Arteriosklerose der Aorta mit ödematöser Intimapolsterung der Brustaorta (hier gehen ältere weißliche Polster in große glasige Intimaerhebungen über). *Mikroskopisch*: Stärkere ödematöse Durchtränkung der Intimapolster (Abb. 1, 2) mit eher geringen Fibrinniederschlägen.

435/47. Pat. P., ♂, 50 Jahre, 166 cm, 64 kg. Univ.-Nervenklinik. *Klinische Diagnose*: Verdacht auf Stirnhirntumor. Athletischer, „schwerblütiger“ Pat. mit hohem Blutdruck (225/140). Im Dezember epileptischer (?) Anfall mit langdauernder Benommenheit (mehrere Tage). *Pathologisch-anatomische Diagnose*: Apoplexie der Brücke. Konzentrische Herzhypertrophie (525 g). In der Brust-aorta mäßig viel weißliche Polster, die in unscharf begrenzte, erhabene, gallertig-Bezirke übergehen. *Mikroskopisch*: Die breite lichtungsnahе Schicht des Polsters besteht aus einem lockeren, jungen Bindegewebe, das am Übergang zur anliegenden Intima hochgradig ödematös aufgelockert ist und hier eine beginnende hämorrhagische Durchsetzung aufweist (Abb. 6). Stärkere ödematöse Auflockerung anderer Polster mit Bildung von Fibrinsternen.

438/47. Pat. J., ♂, 52 Jahre, 166 cm, 36 kg. Innere Abteilung des Polizeikrankenhauses. *Klinische Diagnose*: Mitralvitium. Seit 17 Jahren Gelenkrheumatismus. Wegen eines Herzleidens seit mehreren Jahren in ärztlicher Behandlung. Blutdruck 140/85, später auf 100/65 zurückgehend. *Pathologisch-anatomische Diagnose*: Größtenteils abgelaufene Endokarditis der Mitrals und der Aortenklappen. Zeichen von Insuffizienz und Stenose der Mitrals (Herzgewicht 430 g). Nodöse, im Bauchteil zunehmende Arteriosklerose der Aorta mit ödematöser Intimapolsterung. *Mikroskopisch*: Ödem der Intimapolster mit Fibrineinlagerungen, jüngeres Bindegewebe in den Intimabeeten.

449/47. Pat. K., ♂, 44 Jahre, 164 cm, 27 kg. Univ.-Nervenklinik, Charité. *Klinische Diagnose*: Hochgradige Kachexie ungeklärter Genese. Seit 1/2 Jahre zunehmende Abmagerung. Fixierter Hypertonus (keine Vermehrung der harnfähigen Substanzen im Blut). *Pathologisch-anatomische Diagnose*: Ältere Thromb-arteriitis der Bauch-aorta mit Organisation der thrombotischen Massen und hochgradiger Einengung der li. A. renalis. Beiderseitige Lungentuberkulose. Zustand nach älterer Amputation des li. Beines (wegen Unfall?). In der Brust-aorta zahlreiche stärker vorspringende, gelbliche oder weißliche, ineinander übergehende Polster. Oft sind durchscheinende ödematöse Polsterpartien sichtbar, deren Oberfläche hin und wieder eine sehr feine Körnelung aufweist. Bauch-aorta durch einen grauroten Blutpfropf verlegt. Herzgewicht 250 g. *Mikroskopisch*: In den oberen Abschnitten der Aorta kleine Polster, die aus einem lockeren, zellreichen Gewebe bestehen. Im mittleren Teil der Brust-aorta stärkeres Ödem der Intimapolster mit Fibrinsternen; in den Intimabeeten der oberen Bauch-aorta massive Fibrinablagerungen und zellreiches, junges Bindegewebe.

452/47. Pat. R., ♂, 48 Jahre, 178 cm, 58 kg. Chir. Univ.-Klinik, Charité. *Klinische Diagnose*: Chronische Herzbeutelentzündung. Cardiolyse. Mit 17 Jahren Gelenkrheumatismus, mit 20 Jahren doppelseitige Lungenentzündung, Pleuritis, Herzbeutelentzündung, anschließend Bauchwassersucht; Heilung nach längerem Krankenhausaufenthalt. Bis 1943 gesund. Seitdem wieder Bauchwassersucht. Blutdruck (1943) 150/100, bei der jetzigen Aufnahme 135/100. *Pathologisch-anatomische Diagnose*: Verblutung aus übernährter Perforation der re. Herzkammer nach operativ vorgenommener Lösung von Kalkplatten eines Panzerherzens. Ältere verruköse Endokarditis der Aorta und der Mitralklappe. Geringe Arteriosklerose der Aorta mit vereinzelt ödematösen Intimapolstern. *Mikroskopisch*: Stärkeres Ödem der Intimapolster, junges Bindegewebe in den Intimabeeten.



456/47. Pat. K., ♀, 58 Jahre, 164 cm, 57,5 kg. Chir. Univ.-Klinik, Charité. *Klinische Diagnose*: Struma toxica retrosternalis. Keine wesentlichen Verdrängungserscheinungen der Luft- und Speiseröhre. Keine Ödeme. Blutdruck nicht angeben. (Herzgewicht 260 g.) *Pathologisch-anatomische Diagnose*: Zustand nach operativer Entfernung einer toxischen Struma retrosternalis (Tod 1 Tag nach der Operation). Thyreotoxische Atrophie der Leber mit starker Dissoziation und mäßiger Verfettung (histologisch: seröse Hepatitis mit Randatrophie). Geringe nodöse Arteriosklerose der Bauchaorta mit kleinen ödematösen Intimapolstern. Histologisch: Zusammensetzung der Polster aus jungem Bindegewebe. Intimacysten (s. Abb. 7).

479/47. Pat. D., ♂, 49 Jahre, 158 cm, 44 kg. Innere Abteilung des Polizeikrankenhauses. *Klinische Diagnose*: Schwere Myokardschaden. Pat. wurde mit dekompensierter Herzmuskelschwäche bei Bluthochdruck eingewiesen und starb, nachdem es ihm bereits besser ging, ganz akut innerhalb weniger Sekunden. *Pathologisch-anatomische Diagnose*: Akuter Coronartod bei einer in Organisation begriffenen Thrombose des li. Ramus circumflexus. Fast vollständige Obliteration des re. Coronarostiums. Hochgradige Speisefüllung des Magens (3000 g Speisebrei). Obliterierende Thrombose der unteren Aorta. Nodöse und ödematöse Platten der Aortenintima in Brust- und oberem Bauchteil. (Herz 490 g, beide Nieren 220 g.) *Mikroskopisch*: Intimapolster der Brustaorta bestehen aus zellreichem jungem Bindegewebe (Abb. 10), das an vielen Stellen hochgradig ödematös aufgelockert ist und zahlreiche Fibrinbänder einschließt.

480/47. Pat. T., ♀, 59 Jahre, 163 cm, 41 kg. I. Med. Univ.-Klinik. *Klinische Diagnose*: Asthma bronchiale (im Anschluß an ein schweres psychisches Trauma entstanden). Tod in einem 12 Stunden andauernden asthmatischen Anfall. Bluteosinophilie bis 9%. Mehrere Pyrikerkuren. Blutdruck bei der Aufnahme 180/95. Später auf 150/85 zurückgehend. *Pathologisch-anatomische Diagnose*: Asthma bronchiale. Herzhypertrophie (480 g), chronisches, penetrierendes Magengeschwür am Pylorus. Geringe Arteriosklerose der Aorta mit ödematösen Randpartien einzelner Polster der Brustaorta. *Mikroskopisch* bestehen die Intimapolster aus einem sehr jungen, zellreichen, lockeren Bindegewebe (Abb. 8), das stellenweise stärker ödematös aufgelockert ist.

495/47. Pat. M., ♂, 53 Jahre, 162 cm, 47 kg. Chir. Abteilung des Polizeikrankenhauses. *Klinische Diagnose*: Magenleiden seit 1 Jahr. Am 24. 7. 47. Magenresektion wegen eines ins Pankreas penetrierenden Geschwürs. Nach 7 Tagen stellte sich eine Pankreasfistel ein; Tod am zunehmenden Kräfteverfall 2 Wochen nach der Operation. *Pathologisch-anatomische Diagnose*: Zustand nach Magenresektion. Diffuse eitrige Peritonitis. Absceß der Bauchdecke. Nicht ganz frische Thrombose des absteigenden Astes der li. Coronararterie. Herzgewicht 225 g. Kleiner, flacher, wandständiger Thrombus der Bauchaorta bei einer im Bauchteil zunehmenden Arteriosklerose: zahlreiche weißliche und gelbliche Intimapolster der gesamten Aorta; an einigen Stellen weisen die stärker erhabenen, umschriebenen, weißlichen Polster eine glasige Beschaffenheit auf. *Mikroskopisch*: Intimaödem mit Fibrinablagerungen, junges unreifes Intimagewebe. Stärkeres Intimaödem auch unter den Thromben.

503/47. Pat. Sch., ♀, 35 Jahre, 173 cm, 54 kg. Univ.-Nervenklinik, Charité. *Klinische Diagnose*: Myasthenie. Erstickungstod nach foudroyantem Verlauf von 1½ Jahren. Blutdruck 125/75 (Herzgewicht 300 g). *Pathologisch-anatomische Diagnose*: Myasthenie. Zentraler Tod. Linksseitige Pyosalpinx. Lipoidose der Brust- und Bauchaorta mit vereinzelt bis bohngroßen, glasigen Polstern. *Mikroskopisch*: Breite Schicht eines ödematösen Intimagewebes über einer Reihe dicht nebeneinander gelegener, sehr kleiner, fibrös umgewandelter Atherome.

508/47. Pat. O., ♂, 46 Jahre, 170 cm, 60 kg. I. Med. Univ.-Klinik. *Klinische Diagnose*: Chronische Nephritis. Urämie. Herzmuskelinsuffizienz. Lues III. Seit April 1947 Anschwellung beider Beine, Atemnot, Herzstiche. Blutdruck 220/140. 1935 Lues, anschließend wiederholte antiluische Kuren. *Pathologisch-anatomische Diagnose*: Vasculäre Schrumpfnieren, konzentrische Herzhypertrophie (538 g). Im Brustteil beginnende, nach unten zunehmende Arteriosklerose der Aorta mit ödematöser Umrandung einzelner Intimapolster. Kein Anhalt (auch mikroskopisch) für Mesaortitis luica. Ins Pankreas penetrierendes Ulcus des oberen Duodenums mit Stenose des Pylorusringes. *Mikroskopisch*: Ausgedehnte ödematöse Auflockerung (mit Fibrinablagerungen) größerer Teile der Polster mit Auflösung ihres faserigen Gerüsts (Abb. 5). Reichlich junges Bindegewebe in den erhaltenen Partien der Beete.

696/47. Pat. R., ♂, 55 Jahre, 164 cm, 63 kg. I. Med. Univ.-Klinik. *Klinische Diagnose*: Coma hepaticum. Akute gelbe Leberatrophie. 24 Tage altes Krankheitsbild mit stummer Anamnese. Albumin-Globulinkoeffizient war zugunsten des Globulins verschoben. Blutdruck 130/90. *Pathologisch-anatomische Diagnose*: Schleichende Cholangitis bei atrophischer Lebercirrhose. Mäßiger allgemeiner Ikterus. Konfluierende re. Bronchopneumonie. Chronische Cholecystitis. Mäßige, im Bauchteil zunehmende Arteriosklerose der Aorta mit vereinzelt ödematösen Polstern. *Mikroskopisch*: Zusammensetzung der lichtungsnahen Schicht der Intimabeete aus einem noch jüngeren Bindegewebe mit deutlich hervortretender, nicht differenzierter Grundsubstanz zwischen protoplasmareichen Intimazellen.

700/47. Pat. D., ♂, 43 Jahre, 169 cm, 51 kg. Chir. Univ.-Klinik, Charité *Klinische Diagnose*: Ulcus ventriculi. Pylorusstenose. 10 Tage vor dem Tode Anlegung einer hinteren Gastroenteroanastomose, 5 Tage nach der Operation trat Pneumonie auf. *Pathologisch-anatomische Diagnose*: Fünfmärkstückgroßes Ulcus pepticum des Pylorusmagens und bohnen großes penetrierendes Ulcus unmittelbar unterhalb des Pylorus. Zustand nach operativ angelegter Gastroenterostomie. Abszedierende und konfluierende Aspirationspneumonie beider Lungen. Schon im Brustteil beginnende, nodöse, im Bauchteil geschwürige Arteriosklerose der Aorta mit frischer Thrombenbildung. Vereinzelt ödematöse Intimapolster der oberen Aorta (Herzgewicht 275 g). *Mikroskopisch*: Einige Polster bestehen in der Hauptsache aus einem noch unreifen Bindegewebe. Oberfläche größerer Intimabeete wird durch hyalines Fibrin gebildet.

724/47. Pat. K., ♂, 42 Jahre, 175 cm, 71 kg. II. Med. Univ.-Klinik. *Klinische Diagnose*: Chronische Nephritis, Herzinsuffizienz. 1940 erstmalig hoher Blutdruck festgestellt. November 1946 traten Schwellungen an den Füßen auf. Seitdem Aufenthalt in mehreren Krankenanstalten wegen Nierenentzündung. Blutdruck 160—180/120. Hämoglobin 70%. Blutsenkung 118/128. Isostenurie. Eiweiß im Harn: 10‰. Eiweißgehalt des Blutplasmas: 4,33%. RN: 37,8 mg-%. Zuletzt subfebrile Temperatur, Stauungsbronchopneumonie. *Pathologisch-anatomische Diagnose*: Subchronische Glomerulonephritis mit starkem nephrotischem Einschlag (große weiße Nieren, 420 g, mikroskopisch: chronische, seröse Nephritis). Chronische, rezidivierende Endocarditis chordalis der Mitralis, ausgedehnte Verschielung der li. Herzkammerwand. Herzgewicht 370 g. Verschluß der Kranzarterienäste durch alte organisierte Embolie (?). Ödematöse Intimapolster der Aorta bei mäßiger, nach unten zunehmender Arteriosklerose. *Mikroskopisch*: Hochgradiges Intimaödem mit frischen Fibrinausfällungen im jüngeren Intimabgewebe (Abb. 3).

726/47. Pat. M., ♂, 55 Jahre, 161 cm, 37 kg. Chir. Univ.-Klinik, Charité *Klinische Diagnose*: Inoperables Magencarcinom. Magenbeschwerden seit Januar 1947, Gewichtsabnahme von 35 Pfund. *Pathologisch-anatomische Diagnose*: Scirrhus des Pylorusmagens mit Stenose des Magenausganges. Gastrektasie.

Narbige (nicht luische) Aortitis des Aortenbogens, frische und ältere Endaortitis der übrigen Aorta mit ödematösen Polstern der Intima (Herzgewicht 250 g). *Mikroskopisch*: Deutliche ödematöse Auflockerung der lichtungsnahen Schichten glasiger Intimabeete.

731/47. Pat. K., ♀, 66 Jahre, 168 cm, 40 kg. Geschwulst-Klinik. *Klinische Diagnose*: Mammacarcinom mit Knochen- und Lungenmetastasen. *Pathologisch-anatomische Diagnose*: Scirrhus der re. Mamma mit größeren Metastasen in der re. Achselhöhle, ausgedehnte Carcinose des Skelets. Lipoidfleckung der Aorta, nur vereinzelte größere Intimabeete. Herzgewicht 280 g. *Mikroskopisch*: Junges zellreiches Bindegewebe um die Arterienabgänge. In der Peripherie größerer Intimabeete ödematöse Auflockerung der Intima.

736/47. Pat. S., ♂, 62 Jahre, 167 cm, 81 kg. II. Med. Univ.-Klinik. *Klinische Diagnose*: Chronische Nephritis vom albuminurisch-ödematösen Typ. 1946: Angiospastische Insulte, 1947: Akute Dekompensation. Seit November 1947 zunehmende Ödeme. Blutdruck 150/80. *Pathologisch-anatomische Diagnose*: Chronische seröse Nephritis mit hochgradigem allgemeinen Ödem, Höhlenhydrops. Atrophie des früher hypertrophen li. Ventrikels (Herzgewicht 275 g). Hochgradige verkalkende Coronarsklerose. Schwere, im Brustteil beginnende, verkalkende Aortensklerose. *Mikroskopisch*: In den glasig erscheinenden Polstern der Brust-aorta jüngeres Bindegewebe in der lichtungsnahen Schicht, Histolyse in dem abfallenden distalen Rand.

746/47. Pat. H., ♂, 50 Jahre, 168 cm, 40 kg. II. Med. Univ.-Klinik. *Klinische Diagnose*: Ösophaguscarcinom. *Pathologisch-anatomische Diagnose*: Handteller-großes Speiseröhrencarcinom der Kardiagegend. Konfluierende und einschmel-zende Aspirationspneumonie. Geringe nodöse Arteriosklerose mit vereinzelten ödematösen Polstern. *Mikroskopisch*: Beginnende Histolyse der hyalinen Anteile älterer Intimabeete mit Fibrinausfällungen. Deutliche ödematöse Auflockerung der peripheren Intimapartien.

### Zusammenfassende Darstellung der mikroskopischen Befunde.

Die ödematösen Partien der Polster sind im mikroskopischen Präparat schon mit bloßem Auge oder bei einer Übersichtsvergrößerung an ihrer helleren Verfärbung leicht zu erkennen: in einem Hämatoxylin-Eosinschnitt hebt sich die helle, aufgelockerte, lichtungsnah Schicht des Polsters von den benachbarten oder tiefer gelegenen, festeren, intensiv rot gefärbten Partien deutlich ab. Die nähere Betrachtung bei stärkerer Vergrößerung (Abb. 1) zeigt im Bereich der glasigen Polsterpartien folgendes Gewebsbild:

In den lichtungsnahen Schichten besteht das Intimagewebe in der Hauptsache aus ziemlich stark auseinandergedrängten, feinen, kollagenen Bindegewebsfibrillen und schmalen, homogen erscheinenden, hyalinen Faserbündeln, die in einer reichlich vorhandenen hellen Grundsubstanz bzw. Ödemflüssigkeit liegen. Die letztere zeigt gerade noch erkennbare feinkörnige Beschaffenheit, färbt sich stellenweise schwach bläulich und weist bei gewöhnlichen Fettfärbungen (Sudan, Scharlachrot, Fettponceau) keine Fettablagerungen oder nur eine diffuse gelbliche Tönung auf. Im Bereich der stärkeren Auflockerung des Intimagewebes tritt diese gelbliche Tönung sehr deutlich zutage.

Verfolgt man das aufgelockerte Intimagewebe etwas weiter in die Tiefe, so erkennt man, daß die auseinandergedrängten Faserbündel etwas breiter werden (Abb. 1), wodurch hier ein gröberes Fasergeflecht zutage tritt. Auch in diesen tiefer gelegenen Partien sind zwischen den Faserbündeln Ansammlungen einer nicht differenzierten Eiweißsubstanz bzw. einer Ödemflüssigkeit zu sehen, die bei der Fettfärbung hier häufig einen etwas deutlicheren gelblichen Farbton annimmt als in der lichtungsnahen Schicht.

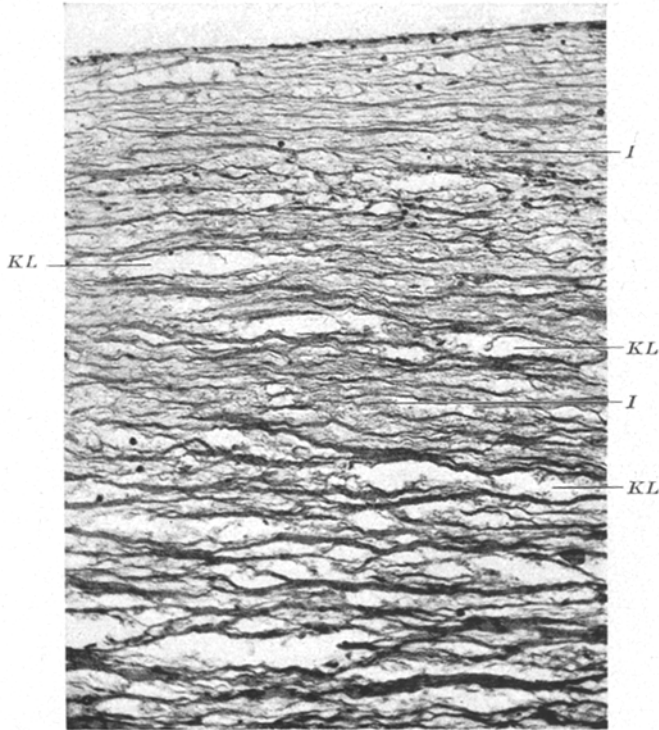


Abb. 1. Hochgradige ödematöse Auflockerung eines arteriosklerotischen Intimabeetes durch Ansammlung eines intimalen Insudates (*I*) zwischen Bindegewebsfasern und Faserbündeln. Histolyse der lichtungsnahen Schicht. *KL* Künstlich entstandene Lücken in dem aufgelockerten Gewebe. 431/47, ♂, 50 Jahre, H.-E. Gefrierschnitt, 160 ×.

Die Ausbreitung der ödematösen Auflockerung ist von Fall zu Fall verschieden. In einigen unserer Beobachtungen ist die ödematöse Auflockerung nur auf die oberflächlichste, unmittelbar dem Gefäßlumen anliegende Intimaschicht beschränkt. In anderen Fällen, besonders in den etwas breiteren Polstern kann man beobachten, daß die ödematöse Auflockerung an einigen Stellen in die Tiefe greift und sich dann weit in seitlicher Richtung ausbreitet. Man findet dann zwischen ödematös aufgelockerten, helleren Schichten kompakte Zonen, die durch ihre stärkere Färbung leicht zu erkennen sind. Diese ungleichmäßige

Verteilung der ödematösen Durchtränkung beruht wohl darauf, daß der vordringende Flüssigkeitsstrom an den festeren Gewebsschichten aufgehalten und in Richtung eines geringeren Widerstandes, d. h. vor allem nach den Seiten zu, geleitet wird. *Nicht selten dringt die ödematöse Flüssigkeit bis an die Intima-Mediagrenze vor und bildet erst hier längliche*

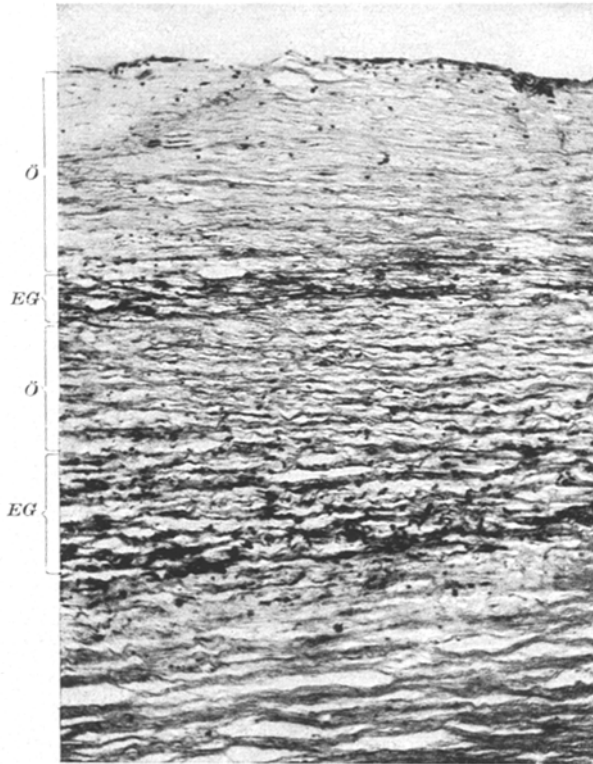


Abb. 2. Auflösung elastischer Fasern in den ödematös durchtränkten Schichten (Ö, eines arteriosklerotischen Intimapolsters der Brustaaorta. EG Streifen des noch teilweise erhaltenen elastischen Gerüsts. 431/47, ♂, 50 Jahre, Orcein-Kernechtrot, Gefrierschnitt, 160 ×.

*Ansammlungen* (Abb. 3). Die erwähnte Schichtung der ödematösen Polster tritt besonders anschaulich bei Elasticafärbung zutage, weil das ödematös aufgelockerte Intimagewebe zumeist *sehr arm an elastischen Faserstrukturen* ist. Im Bereich einer stärkeren ödematösen Durchtränkung kommt es zu einem vollkommenem Schwund der elastischen Elemente der Gefäßwand, wodurch die entsprechenden Gewebsschichten im Elasticaschnitt zumeist sehr hell erscheinen (Abb. 2).

Bei schwächeren Graden des Ödems bleiben jedoch die elastischen Fasern erhalten und man sieht dann um die weit auseinandergedrängten Intimazellen dichte Geflechte feiner elastischer Fibrillen.

*Es ist bemerkenswert, daß die ödematös durchtränkten Intimapartien auch sehr zellarm sind (Abb. 1 und 4). Allerdings ist der Zelluntergang nicht immer so stark ausgeprägt wie in dem abgebildeten Polster.*

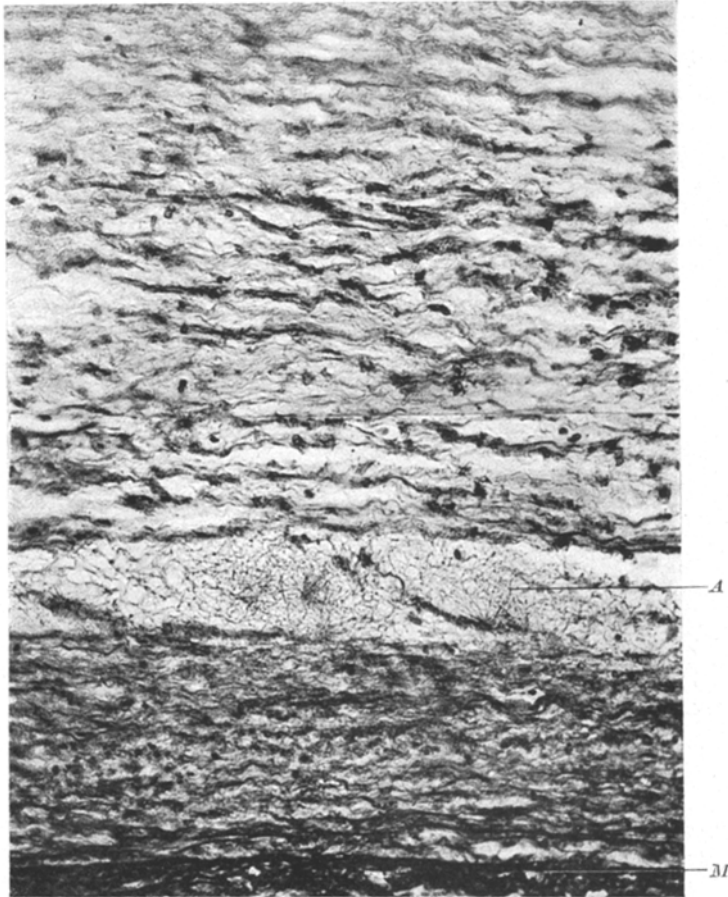


Abb. 3. Längliche Ansammlung der Ödemflüssigkeit (A) in der Nähe der Media (M) mit beginnender Ausfällung von netzigem Fibrin bei stärkerer ödematöser Auflockerung des übrigen höher gelegenen Gewebes (Sattstauung an einer inneren Grenzfläche bei Blutplasmaphorese). 724/47, ♂, 42 Jahre, Orcein-Kernechtrot, Gefrierschnitt, 400 ×.

Daß es sich aber auch bei einer schwächeren ödematösen Durchtränkung der Polster nicht nur um eine einfache Verteilung der Zellen auf eine größere Fläche, sondern tatsächlich um ein Absterben der Zellen handelt, erkennt man jeweils an den Veränderungen der Zellkerne (Karyolyse) und an der Bildung von Fibrinsternen um die untergehenden Zellen. Die Elastica- und zellarmen Zonen des stärker ödematös durchtränkten Gewebes der Polster zeigen gewöhnlich bei der

Fettfärbung einen deutlichen gelblichen Farbton, der teils auf einer diffusen Verfärbung dieses Gewebes, teils auf seiner Durchsetzung mit zahlreichen kleinsten extracellulär gelegenen Fetttröpfchen beruht.

*Eine stärkere ödematöse Durchtränkung führt auch zur Einschmelzung des kollagenen Gerüsts der Intimapolster.* Besonders stark tritt die Auflösung der kollagenen Strukturen (ebenso wie der Untergang elastischer Fasern) in den Fällen 192/47 und 508/47 auf (Abb. 5). Hier

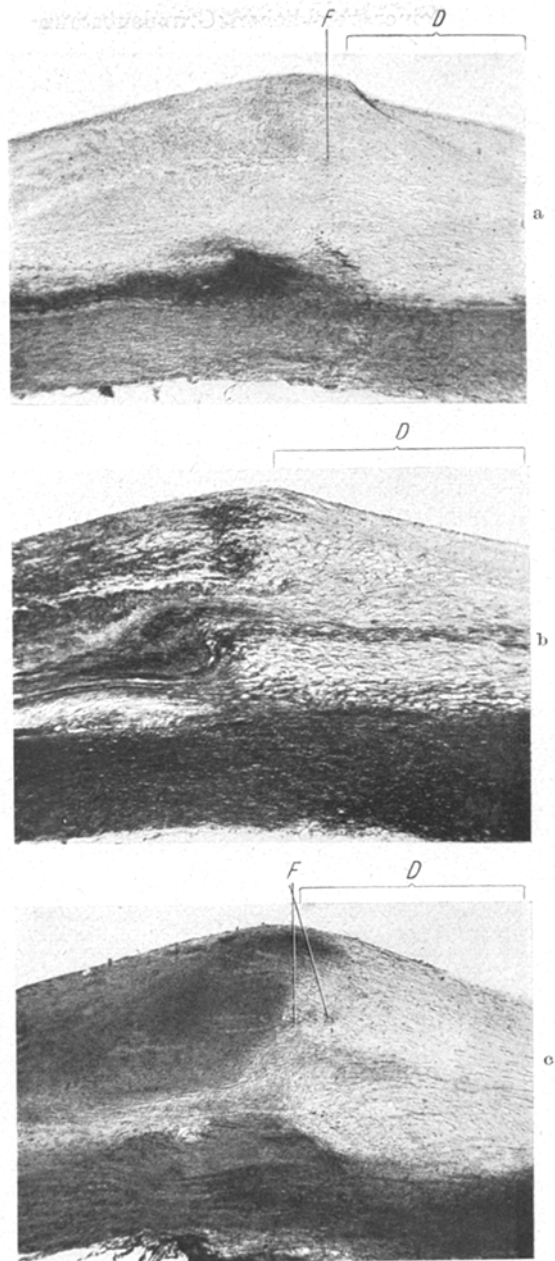


Abb. 4. Zellschwind (ZS) bei plasmatischer Durchtränkung der lichtungsnahen Wachstumszone (junges, zellreiches Gewebe!) eines arteriosklerotischen Intimapolsters. F Fibrinstreifen in der Oberfläche des Intimapolsters. Obere Bauchaorta. 192/47, ♂, 47 Jahre, H.-E., Gefrierschnitt, 300 ×.

bestehen einige Polster aus zwei ziemlich scharf voneinander abgesetzten etwa gleichgroßen Teilen. In einem Teil des Polsters sieht man gut erhaltenes Intimagewebe, in dem anderen findet man eine ödematöse Durchtränkung mit fast vollkommener Auflösung des elastischen Gerüsts (Abb. 5), zahlreichen Fibrinsternen um die absterbenden Intimazellen und größeren Fibrinablagerungen in der Tiefe der Intima bzw. an der Grenze zum erhaltenen und noch nicht aufgelockerten Polstergewebe. Van-Gieson-Färbung ergibt hier einen weitgehenden Untergang der kollagenen Fasern und der hyalinen Balken: der ödematös durchtränkte, absterbende Teil des Polsters färbt sich dabei gelblich und enthält nur noch in den tiefergelegenen Partien intensiv rot gefärbte, jedoch bereits stark auseinandergedrängte kollagene Faserbündel, die ebenfalls in einer eiweißreichen Ödemflüssigkeit liegen. Letztere umgibt auch die im Gefrierschnitt etwas

gequollen erscheinenden hyalinen Balken, welche hier offenbar aufgelöst werden und bei der van - Gieson - Färbung nur einen schmutziggelben Farbton annehmen (keine „Fibrinoid“-Umwandlung!). Die übrigen noch sichtbaren kollagenen Fasern weisen in der ödematös durchtränkten Schicht häufig keine deutliche Fuchsinophilie auf und färben sich nach VAN GIESON in schmutzigen

Abb. 5a—c. Plasmatische Durchtränkung eines Intimapolsters mit Histolyse, ödemartiger Auflockerung seiner distalen Partie (*D*) und Fibrinausfällung (*F*) an der Grenze zu dem noch erhaltenen Gewebe (bei dieser Vergrößerung ist die Fibrinablagerung schlecht zu erkennen). Vorstufe eines Geschwürs bzw. einer Thrombose. Keine Mediaveränderungen! 508/47, ♂, 46 Jahre, Gefrierschnitte, Lupenvergrößerung. a Fettfärbung (Fettponceau). Lipoidablagerung (im Bild schwarz) nur an der Intima-Mediagrenze im Bereich eines kleinen Atheroms. b Orcein-Kernechtrot: Untergang der elastischen Strukturen im Bereich der plasmatischen Durchtränkung, stärkere Neubildung elastischer Fasern im erhaltenen (noch jungen und zellreichen!) Teil des Polsters. c Kresylechtviolett färbung nach A. SCHULTZ. Schwund der Metachromasie im Bereich der plasmatischen Durchtränkung (mit Grünfilter photographiert; das rote, metachromatische Gewebe ist durch Schwarz wiedergegeben).



Mischtönen. Bei Silberimprägnation stößt man in den tieferen Lagen der ödematösen Partie auf sehr leicht imprägnierbare Bindegewebsfasern,



die in einer reichlichen Grundsubstanz eingelagert sind und nicht selten einen gestreckten Verlauf aufweisen.

Die ödematös aufgelockerten Partien der Polster zeichnen sich weiterhin durch das *völlige Ausbleiben der Metachromasie* bei Färbung mit basischen Anilinfarbstoffen aus. Sowohl bei Kresylechtviolett-färbung nach A. SCHULTZ als auch bei Einschlußfärberei nach FEYTER erscheinen die ödematösen Anteile der Polster sehr hell im Gegensatz zu den benachbarten Partien der Intimabeete, die sehr häufig stärkere Ansammlungen einer metachromatischen Grundsubstanz aufweisen (s. unten) und einen rötlichen Farbton annehmen.

Manchmal nimmt die ödematöse Auflockerung und die damit verbundene Flüssigkeitsansammlung in der Intima groteske Formen an. So finden wir im Fall 456/47 in einem Intimapolster einen größeren ovalen Raum, der mit einer eigenartigen Eiweißsubstanz ausgefüllt ist (Abb. 7). Diese Substanz besteht aus homogenen, netzartig zusammenhängenden Balken (kein Fibrin!), die bei der Fettfärbung eine deutliche staubförmige Verfettung aufweisen und einzelne Xanthomzellen einschließen.

Es handelt sich hier höchstwahrscheinlich um eine ursprünglich homogene Substanz, die erst durch die Einwirkung der Fixation ihre grobmaschige Struktur erlangt hat. — Diese Ansammlung war bereits makroskopisch beim Schneiden mit Gefriermikrotom in Form eines klaren Tröpfchens sichtbar.

Diese *Intimacyste* ist als Folgeerscheinung einer hochgradigen ödematösen Intimaauflockerung (Thyreotoxikose!) zu betrachten, die in der weiteren Umgebung des eigentlichen Hohlraumes deutlich zutage tritt und auch im anderen Polster vorliegt. Die Ansätze zur Bildung weiterer kleinerer Ansammlungen lassen sich in Form von kleinen Ödemseen auch in anderen Polsterpartien erkennen.

*Einem stärkeren Ödem kann sich zuletzt eine hämorrhagische Durchsetzung der Intimabeete hinzugesellen.* Solche Intimapolster sind durch ihre blutige Verfärbung und durch Geschwüre an ihrer Oberfläche oder an ihren Rändern schon makroskopisch von den rein ödematösen Intimaerhebungen leicht zu unterscheiden und wurden bereits bei der makroskopischen Auswahl des Materials aus der weiteren Untersuchung ausgeschlossen. Eine beginnende, erst mikroskopisch erkennbare blutige Infiltration konnten wir infolge dieser strengen Auswahl des Materials zunächst nur an vereinzelten rein ödematösen Intimapolstern beobachten (Abb. 6). Dies ermöglichte uns aber die Erfassung frühester Anfänge der blutigen Durchsetzung und somit auch der Geschwürsbildung (s. näheres im II. Abschnitt der Besprechung).

Eine ständige Begleiterscheinung der ödematösen Durchtränkung der Polster stellen *Fibrinablagerungen* im Intimagewebe dar, die wir in 16 von insgesamt 24 untersuchten Fällen feststellen konnten und nur selten bei einem stärkeren Ödem vermißt haben. Bezüglich ihrer

Entstehung und ihrer weiteren Entwicklung konnten auf Grund des Materials, das dieser Arbeit zugrunde liegt, unsere früheren Befunde vollkommen bestätigt werden<sup>1</sup>. Um unnötige Wiederholungen zu vermeiden, wird hier nur das Wichtigste hervorgehoben und einiges ergänzt.

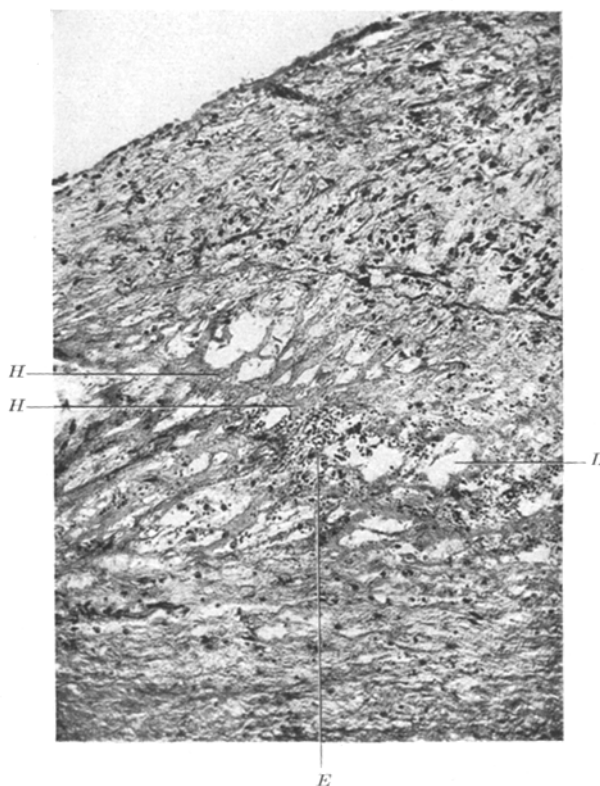
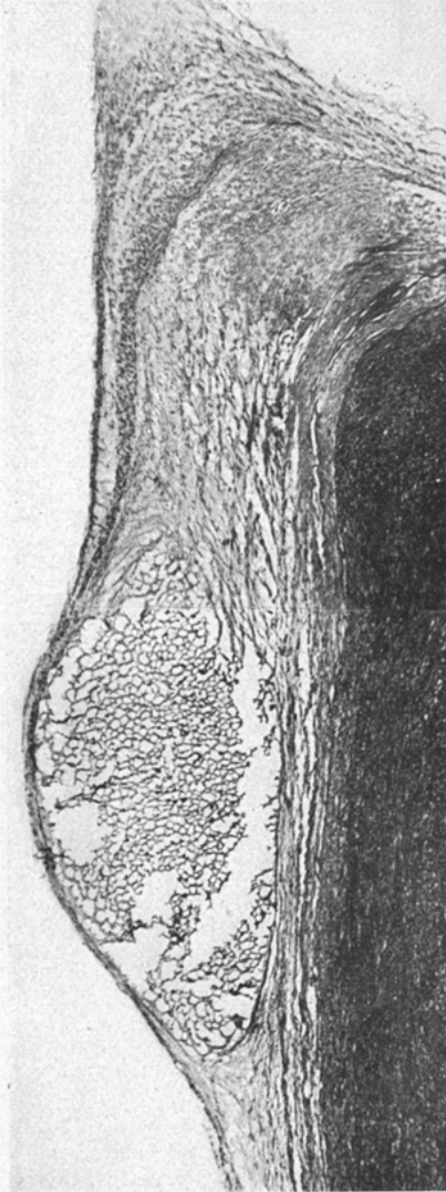


Abb. 6. Beginn einer hämorrhagischen Durchsetzung (bzw. eines geschwürigen Zerfalls) im Bereich einer ödemartigen Auflockerung und Histolyse der distalen, abfallenden Randpartie eines noch im Wachstum begriffenen Polsters. Brustaaorta. (Im Vergleich zu Abb. 5 späteres Stadium des Zerfalls.) E Erythrocytenansammlungen. L Künstlich entstandene Lücken. H Histolyse der Bindegewebsbündel. 435/47, ♂, 50 Jahre, H.-E., Gefrierschnitt, 160 ×.

Die *Fibrinablagerungen* (auch „Fibrinoid“ genannt) treten am häufigsten in Form von länglichen Fibrinstreifen in den lichtungsnahen Schichten der Polster auf. Sie entstehen aus ursprünglich feinen, netzartigen Ausfällungen im Bereich kleiner Ansammlungen der Ödemflüssigkeit, zwischen auseinandergedrängten Bindegewebsfibrillen. In anderen Fällen bleibt jedoch die lichtungsnah ödematös aufgelockerte Polsterschicht vollkommen frei von Fibrinausfällungen und man trifft erst in den tiefer gelegenen Polsteranteilen Fibrinsterne um die absterbenden Intimazellen. Den größeren Fibrinlagen begegnet man häufig erst an der Grenze

<sup>1</sup> Virchows Arch. 314, 681 (1947). (Hier sind auch entsprechende Abbildungen einzusehen.)

des aufgelockerten Intimagewebes zu festeren Gewebsschichten (tiefere, hyaline Partien der Polster, Intima-Mediagrenze). Dieser Ausfällung des Fibrins an den



„inneren Grenzflächen“ geht eine Stauung der Ödemflüssigkeit voraus, die in die Gefäßwand vorgedrungen ist und durch die festen Gewebsmembranen der tieferen Gefäßwand aufgehalten wird. Dies tritt besonders im Fall 724/47 deutlich in Erscheinung (Abb. 4): Man sieht neben einer ödematösen Auflockerung der oberflächlichen Intimaschicht dicht an der Media-Intimagrenze längliche Ödemseen mit gut erkennbaren, feinen netzigen Fibrinausfällungen.

Nicht selten ist eine stärkere ödematöse Durchtränkung der Polster — ebenso wie bei Thrombangiitis obliterans — mit einem feinen Fibrinniederschlag auf der Oberfläche der Polster und in der darunterliegenden oberflächlichen Intimaschicht vergesellschaftet. Es ist bemerkenswert, daß unter solchen Fibrinmembranen häufig ein viel stärkeres Ödem und Histolyse zu sehen ist als in den benachbarten Intimapartien, die noch frei von Fibrinauflagerungen bleiben. Daraus kann man schließen, daß die Grenzschicht, die mit Fibrin durchtränkt bzw. mit

Abb. 7. Umschriebene, cystenartige Ansammlung eines intimalen Insudates bei stärkerer ödemartiger Auflockerung des anliegenden Gewebes eines Intimabeetes der Bauchaorta. Keine Mediaveränderungen. A Abgang einer kleinen Arterie. (Balkig-maschige Struktur der angesammelten Eiweißsubstanz ist auf Fixation zurückzuführen.) 456/47, ♀, 58 Jahre, H.-E. Lupenvergrößerung, Gefrierschnitt (mit Celloidin aufgeklebt).

„Fibrinplatten“ überdeckt ist, wohl ein viel größeres Durchlässigkeitsvermögen besitzt. Auf diese vermehrte Durchlässigkeit sind auch die

stärkeren ödematösen Auflockerungen der Intima zurückzuführen, die man des öfteren bei Arterienthrombosen unmittelbar unter den Thromben vorfindet.

Von diesen feinen oberflächlichen Fibrinbelägen lassen sich meistens alle Übergänge zu den gröberen „Fibrinplatten“ und zu ausgebildeten wandständigen Abscheidungsthromben verfolgen.

Betrachtet man die *Ausbreitung der Fibrinausfällungen in der Aorta* in jedem einzelnen Fall, so läßt sich folgende Gesetzmäßigkeit erkennen: In den höher gelegenen Abschnitten der absteigenden Aorta findet man nicht selten rein ödematöse Polster, die nur hin und wieder feine Fibrinablagerungen in ihrem Gewebe aufweisen. Die etwas weiter nach unten zu gelegenen Polster zeigen aber bereits mehr ausgedehnte Fibrinablagerungen in verschiedenen Höhen der Intimabeete. Solche Polster weisen auf ihrer Oberfläche mitunter auch makroskopisch erkennbare Körnelung auf, die auf eine beginnende Fibrinauflagerung hindeutet. In der unteren Bauchaorta sieht man dann in solchen Fällen schon stark ausgebildete Fibrinplatten und gelegentlich wandständige Abscheidungsthromben. Demnach finden sich (im allgemeinen) die schwächeren Grade der ödematösen Durchtränkung (nur reines Ödem) in den höher gelegenen Abschnitten der Aorta; weiter nach unten zu wird diese Durchtränkung stärker und führt in vielen Fällen zu ausgebreiteten Fibrinablagerungen, sowohl auf der Oberfläche der Polster, als auch in ihrer Tiefe.

Wir wenden uns nun zur näheren Betrachtung der *lichtungsnahen Intimaschicht*, die in der Entstehung der eben geschilderten ödematösen Auflockerung der Intima und der Fibrinausfällungen wahrscheinlich eine sehr wesentliche Rolle spielt.

Das *Endothel* läßt sich im gewöhnlichen Präparat leider nur in wenigen Fällen genau beurteilen. Nur an vereinzelt Intimapolstern gelingt es festzustellen, daß die Endothelzellen der Intima anscheinend einen geschlossenen Überzug über dem ödematösen Bezirk bilden; sie sind dabei geschwollen und weisen ovale bläschenartige Kerne auf. Zumeist läßt sich aber nicht mit Sicherheit entscheiden, ob die an der Oberfläche erkennbaren Zellen dem eigentlichen Endothel oder bereits der unmittelbar darunter gelegenen Intimaschicht, dem „Subendothel“ angehören. In den ödematös aufgelockerten Intimabeeten erscheint diese Schicht im Gegensatz zu dem tieferen zellarmen Intimagewebe häufig eher zellreich. Man findet hier vor allem größere, abgerundete, „mobilisierte“ Bindegewebszellen mit ovalen oder etwas eingekerbten Kernen und einem dunklen basophilen Protoplasma. Nur selten sieht man, daß 3—5 solcher Zellen zu kleineren lockeren Gruppen angeordnet sind, denen hin und wieder wenige Lymphocyten beigemischt werden. (Eine Ähnlichkeit mit den ASCHOFFSchen Granulomen besteht hier nicht.) Außerdem findet man in der lichtungsnahen Schicht ausgezogene, große fibroblastenähnliche, untereinander anastomosierende Zellformen mit manchmal sehr großen Kernen und breiten Protoplasmasäumen. Unter kleinen warzenförmigen Fibrinablagerungen, die hin und wieder auf der Oberfläche der ödematösen Polster vorzufinden sind, sieht man manchmal etwas dichter gelegene Histiocyten und Rundzellen.

Im Bereich der eigentlichen ödematösen Auflockerung, also etwas nach der Tiefe zu, trifft man überwiegend abgerundete, ebenfalls protoplasmareiche Bindegewebszellen. (In den mituntersuchten 4 Fällen von (alten!) rheumatischen Herzfehlern konnten wir im Vergleich zu den übrigen Beobachtungen keine stärkeren Zellulationen in den Intimabeeten feststellen.)

In den meisten Polstern, die makroskopisch eine gallertige Beschaffenheit aufweisen, findet man bei mikroskopischer Untersuchung neben dem vorher dargelegten Befund eines akuten Ödems noch *reichlich junges*

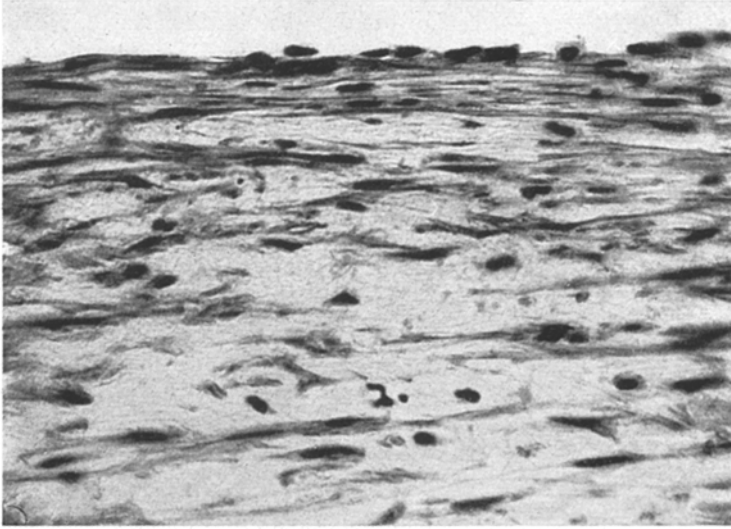


Abb. 8. Junges Intimagewebe aus der lichtungsnahen Wachstumszone des arteriosklerotischen Intimapolsters. Reichlich nichtdifferenzierte (fettfreie!) Intercellularsubstanz. 480/47, ♀, 59 Jahre, H.-E., Gefrierschnitt, 360 ×.

*Intimagewebe*, das durch seinen Reichtum an Zellen und einer nicht differenzierten Grundsubstanz auffällt (Abb. 8—10). Bereits bei der schwächeren Vergrößerung erkennt man in diesem Gewebe zwischen den parallel zur Lichtung verlaufenden, länglichen Bündeln protoplasmareicher junger Bindegewebs- und Muskelzellen, *längliche Lagen einer hellen, nicht faserig differenzierten Grundsubstanz*, die im Unterschied zu Ansammlungen der Ödemflüssigkeit eine mehr oder weniger starke, nicht selten eine ausgesprochene Metachromasie aufweist (Abb. 9). Bei den Färbungen nach A. SCHULTZ und nach FEYRTER heben sich diese Intimapartien sowohl von den ödematösen Teilen der Intima, als auch von den übrigen hyalinen Bezirken durch einen intensiv roten Farbton ab, der bereits bei der Betrachtung des Präparates mit bloßem Auge sehr eindrucksvoll in Erscheinung tritt (Abb. 5). Im Fettschnitt erscheint diese Substanz vollkommen homogen und fettfrei, im Hämatoxylin-Eosinpräparat färbt sie sich deutlich bläulich und zeigt eine

ganz leicht angedeutete feine, körnige, oder feinfädige Struktur, die erst als Folge der Alkoholeinwirkung zum Vorschein kommt. Wie bereits hervorgehoben wurde, handelt es sich dabei nicht um eine hyaline Substanz: Im van-Giesonpräparat erscheint diese Eiweißmasse hellgrau, nimmt einen leicht violetten Farbton an und setzt sich deutlich von den intensiv rot gefärbten Bindegewebsfasern ab, die unmittelbar den Zellen anliegen. Bei der Azanfärbung tingiert sich diese Substanz nur hellbläulich und weist kaum Bindegewebsfasern auf. Elastica-färbung ergibt nur in den peripheren Teilen solcher Grundsubstanz - „Seen“ feine elastische Fasern, die ihren Ursprung in pericellulären Geflechten haben und sich allmählich in der hellen Grundsubstanz verlieren (Abb. 10).

Die Silberimprägnation fördert ebenfalls nur unmittelbar am Zelleib reichlich retikuläre Bindegewebsfibrillen (zum Teil sind es dieselben feinen Fasern, die sich schon durch Orcein gut darstellen lassen). Die

Grundsubstanz selbst bleibt auch bei Silberimprägnation hell und zeigt in der weiteren Entfernung der Zellen nur wenige argentophile Fibrillen.

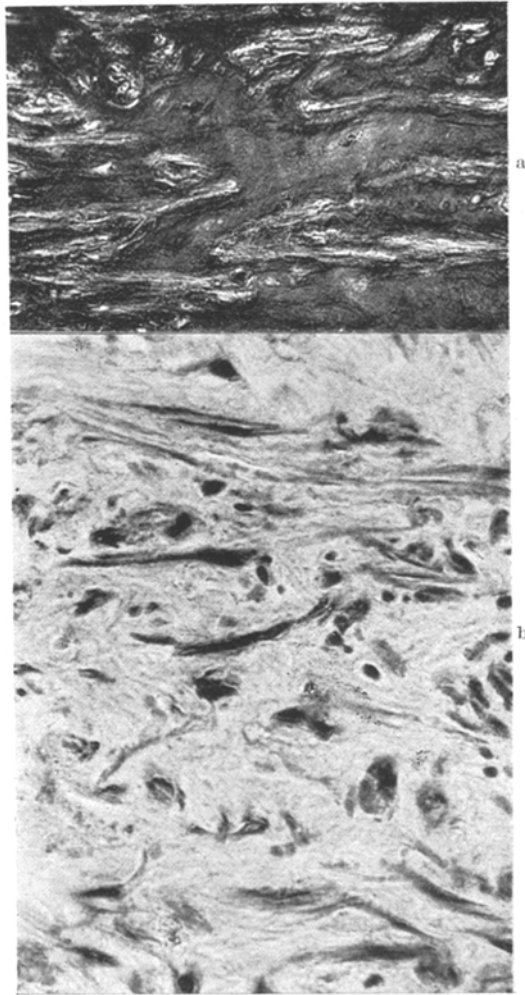
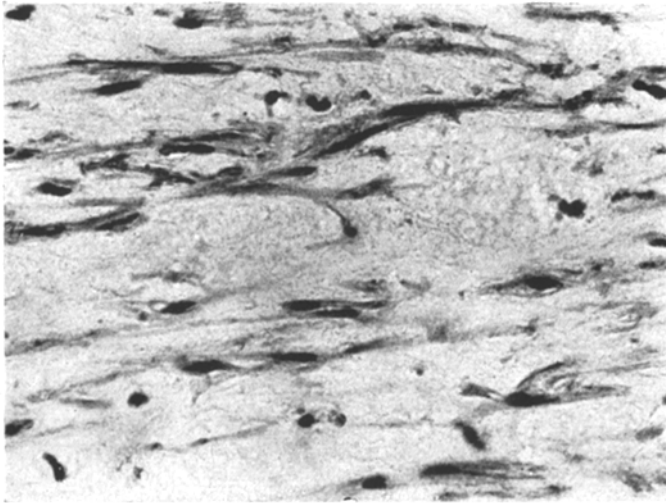


Abb. 9 a u. b. Massive Ablagerung einer nicht-differenzierten, metachromatischen Grundsubstanz zwischen jungen Bindegewebszellen eines arteriosklerotischen Intimapolsters der Brust-aorta. 508/47, ♂, 46 Jahre, Gefrierschnitte, 400 ×. a Kresylechtviolett-färbung. Die rötlich gefärbte Grundsubstanz ist durch Schwarz wiedergegeben (Grünfilter!). Hellere Streifen sind Zellen und ihre Umgebung. b H.-E. Die in der Abbildung grau-weißlich erscheinende Inter-cellularsubstanz ist kein Hyalin! Die Bindegewebs-färbung ergibt nur in unmittelbarer Nähe der jungen Zellen feine kollagene und elastische Fasern (vgl. Abb. 10).

Die jungen Bindegewebszellen, die in der geschilderten nicht differenzierten Grundsubstanz liegen, erweisen sich bei der näheren



a



b

Abb. 10 a u. b. a Neubildung von elastischen Fasern in unmittelbarer Nähe der Zellen im Bereich einer Wachstumszone des arteriosklerotischen Intimapolsters (Brustaorta). Die in Bildung begriffenen elastischen Fasern setzen sich in die nichtdifferenzierte Interzellularsubstanz, ihre Matrix fort. Orcein. b Eine ähnliche Stelle bei H.-E.-Färbung. Im Bereich einer größeren Ansammlung zeigt die Interzellularsubstanz leicht angedeutete Körnelung. 479/47, ♂, 49 Jahre, Gefrierschnitte, 400 ×.

Betrachtung teils als Muskelzellen, teils als Fibroblasten. Sie anastomosieren miteinander und bilden häufig ein dichtes Netzwerk. Sie sind von bereits beschriebenen Fasergeflechten umgeben.

In den reiferen Partien der Polster sind die Zellen, die inzwischen klein und schmal geworden sind, bereits von mächtig entwickelten, parallel zur Lichtung orientierten Fasernetzen ummauert. Die nicht differenzierte Grundsubstanz ist jedoch an ihrer helleren Verfärbung hin und wieder zwischen den in Hyalinisierung begriffenen Faserbündeln noch zu erkennen. Durch das Abwechseln von hellen, faserarmen und dunklen, faserreichen (unmittelbar den Zellen anliegenden) Partien bekommt das reifende Gewebe der verbreiterten Intima im mikroskopischen Präparat eine deutlich hervortretende Marmorierung und unterscheidet sich dadurch von dem vollkommen ausgereiften, gleichmäßig aussehenden hyalinen Gewebe der Intimapolster.

Das oben geschilderte, locker gebaute junge Intimagewebe bildet in vielen Polstern der untersuchten Fälle eine breite lichtungsnahe Schicht und setzt sich nicht selten ziemlich scharf ab von dem darunter gelegenen älteren hyalinen Polsterteil. Dadurch tritt deutlich eine Schichtung der Intimabeete zutage: Die oberflächlichen Schichten werden durch das ödematös aufgelockerte oder durch das junge, grundsubstanzreiche Intimagewebe gebildet; die tieferen Partien bestehen dagegen zumeist aus einem festen hyalinen Gewebe, das ein an der Intima-Mediagrenze liegendes Atherom abdeckt.

### Besprechung der Befunde.

#### *I. Ödem der Intimabeete als Folge der Blutplasmaphorese.*

Unter den oben geschilderten Veränderungen haben zunächst *akute Durchtränkungen der Polster mit flüssigen Bestandteilen des Blutes* unsere Aufmerksamkeit auf sich gelenkt. Es sei hier nochmals hervorgehoben, daß diese Veränderungen an den *nicht* geschwürigen Polstern verfolgt werden konnten, die überall eine unverletzte Oberfläche zeigten.

Wir lassen vorläufig die Frage über die Zugehörigkeit der festgestellten Veränderungen zu den bekannten Kategorien der pathologischen Erscheinungen offen und stellen zunächst nur fest, daß *es sich hier tatsächlich um Vordringen des Blutplasmas in die Gefäßwand handelt*. Die Fibrinablagerungen, die sehr häufig mit ödematöser Durchträngung des Polstergewebes vergesellschaftet sind, lassen hier kaum eine andere Deutung zu. Neben diesen gerinnbaren Bestandteilen des Blutplasmas dringen aber auch feinemolekulare, nicht gerinnungsfähige Eiweißsubstanzen in die Gefäßwand ein: Sie stauen sich gelegentlich an den inneren Grenzflächen der Intima oder an der Intima-Mediagrenze auf und treten dann in Form von länglichen Ödemseen oder „Intimacysten“ zutage.

Es liegt also eine Erscheinung vor uns, die wir als *Blutplasmaimbibition* oder noch besser als *Blutplasmaphorese* (φόρησις = ein Hindurchtragen, auch Verteilung) bezeichnen möchten. Wir verstehen



darunter den Austritt der Blutflüssigkeit *mit ihren Eiweiß- und Fettkomponenten* aus der Blutbahn und ihre Verteilung und Anreicherung in der Gefäßintima.

In dieser Fassung unterscheidet sich unser Begriff der *Blutplasmaphorese* von dem ASCHOFF'schen Begriff der „*Plasmaimbibition*“, worunter ASCHOFF vor allem das Eindringen von *Lipoiden des Plasmas* in die Gefäßwand versteht; das Vordringen von Eiweißsubstanzen und ihre Ablagerung in die Arterienwandungen hält er bei der Arteriosklerose bekanntlich nur für eine Ausnahme (s. sein letztes Referat über die Arteriosklerose, S. 220).

Die Blutplasmaphorese ist als ein Analogon der Exsudation bzw. der Transsudation zu betrachten. Da es sich aber um eine Ansammlung von Blutflüssigkeit noch im Bereich der Gefäßwand handelt (Intravasat — RÖSSLE), können wir hier nicht von einem „Exsudat“ im gewöhnlichen Sinne dieses Wortes sprechen. Es ist unseres Erachtens mehr angebracht, solche Ansammlungen von Blutflüssigkeit als „*Insudat*“ bzw. „*intimales Insudat*“ zu bezeichnen.

Der Ausdruck „Liquordiapedese“ (RICKER) ist hier schon darum nicht am Platze, weil das Wort „Liquor“ zumeist im Sinne des „*L. cerebrospinalis*“, das Wort „Diapedese“ für die Bezeichnung des Austrittes von Erythrocyten gebraucht wird.

Nach der Einführung des Begriffes der Dysorie von SCHÜRMANN und MACMAHON könnte es für überflüssig erscheinen, eine neue Bezeichnung für einen ähnlichen Vorgang einzuführen. Wir sind aber der Ansicht, daß das „Hindurchtragen“ des Blutplasmas nicht immer auf einer primären Schädigung der „Grenze“, des Endothels beruht. Eine Blutplasmaphorese kann auch bei einer primären Schwäche der Media und bei einer ursprünglich intakten „Grenze“, d. h. der Innenfläche des Gefäßrohres, geschehen. Es sei hier aber gleich vorweggenommen, daß an unserem Material keine wesentlichen Mediaschäden nachzuweisen waren. Doch zeigen einige Beobachtungen, daß die Blutplasmaphorese auch in der Histogenese der sekundären Arteriosklerose (bei Mesoarteriiden) eine Bedeutung haben dürfte (s. auch 2. Abschnitt).

Wie bereits eingangs darauf hingewiesen, wird dem Vordringen des Blutplasmas, insbesondere seiner Eiweißkomponente, im Rahmen der vorherrschenden Auffassung der Arteriosklerose, als einer „*Atherosklerose*“ kaum irgendwelche Bedeutung beigemessen.

ANITSCHKOW (1925) nimmt zwar an, „daß außer Lipoiden, Gallenpigment und den künstlich in die Blutbahn eingeführten Farbstoffen auch die *Eiweißsubstanzen* in die Arterienwand eindringen können“. Dieser letzte Vorgang ist jedoch nach ANITSCHKOW lediglich für die Hyalinose der kleinen Arterien verantwortlich zu machen.

Einen wesentlichen Beitrag zu einem umfassenderen Verständnis der Histogenese der Arteriosklerose stellt die eingehende Untersuchung von HOLLE (1941) über die Beziehung der Lipoidose und Sklerose zur Endoarteritis dar. In dieser

Arbeit beschäftigt sich HOLLE auch mit der Frage nach dem Wesen des Intima-ödems und kommt zu dem Schluß, daß dieses Ödem „als Folge einer vom Gefäßlumen aus wirksamen chemisch-toxischen Schädlichkeit aufgefaßt“ werden muß (S. 250) und weist darauf hin, daß für diese Flüssigkeitsvermehrungen in der Intima „ein allgemein-pathologischer Begriff offenbar noch fehlt“. Zu der naheliegenden Vermutung, daß es sich bei „Intimadurchfeuchtung“ um eine Plasmadurchtränkung handelt, gelangt HOLLE nicht. Dies ist wohl darauf zurückzuführen, daß es ihm an seinem Material nicht gelang, die Fibrinablagerungen bei dem Intimaödem nachzuweisen.

FEY (1941) stellte in ihrer sorgfältigen Untersuchung von infektiösen Aortitiden (10 Fälle) „verheerend ausgedehnte Verquellungen und ödematöse Auflockerungen“ fest. Diese Auflockerungen samt den „fibrinoiden und mucoiden Verquellungen“ der Intima deutet FEY — unseres Erachtens etwas einseitig — als hyperergische Reaktionen der Arterienwand, ohne auf die Quelle der hier auftretenden pathologischen Produkte näher einzugehen.

Man wird uns einwenden können, daß es sich bei den von uns beobachteten Durchtränkungen der Intimabeete um akute, möglicherweise infektiöse Vorgänge handelt, die mit der eigentlichen Arteriosklerose nichts zu tun haben. Gewiß wird eine infektiöse Endaortitis in Form einer serösen oder sero-fibrinösen Durchtränkung der Intima zutage treten. Doch wird auch jede anders bedingte Durchlässigkeitsstörung unter denselben oder sehr ähnlichen Gewebsbildern in Erscheinung treten. In Anbetracht der Häufigkeit solcher Veränderungen am Sektionsmaterial und ihrer Bedeutung in der Histogenese der arteriosklerotischen Intimaverdickungen (s. weiter unten) erscheint es uns vorläufig für unzweckmäßig, die morphologischen Erscheinungsformen der Blutplasmaphorese von dem anatomischen Bild jenes Narbenstadiums abzugrenzen, die wir am Sektionstisch als Arteriosklerose zu bezeichnen gewohnt sind. Die Plasmaphorese wird auch nichts an ihrer Bedeutung für die Histogenese der sklerotischen Intimaverdickungen einbüßen, wenn es sich später herausstellen sollte, daß es sich dabei zum Teil um infektiös-bedingte Vorgänge handelt. Akute Durchlässigkeitsstörungen könnten im Verlauf verschiedener Krankheiten auftreten und mit Ansammlungen von Blutplasmaanteilen an mechanisch prädisponierten Stellen der Intima einhergehen. Diese *intimale Insudate* wirken als Reiz für Mesenchym und sind als Depot von „Rohstoffen“ für die Faserneubildung in der Entstehung arteriosklerotischer Intimapolster von größter Bedeutung.

## II. Folgen akuter Blutplasmaphorese für das Gewebe der Intimabeete.

Aus dem oben Dargelegten (s. S. 280) geht hervor, daß die Plasmaphorese zu schweren Schädigungen der Gefäßwand führen kann: In den ödematös durchtränkten Bezirken kommt es bei stärkeren Graden des Ödems zum Untergang der Zellen, zum Auflösen der elastischen Strukturen und zum Einschmelzen der kollagenen und sogar der hyalinen Fasersubstanzen (Histolyse).

Wir sehen uns hier einem Rätsel der Natur gegenüber. Bekanntlich läßt sich eine gewebsfeindliche Wirkung des Blutplasmas *in vitro* schwer nachweisen, dagegen ist eine akute plasmatische Durchtränkung der Gefäßwände nicht selten mit Auflösung des Gewebes verbunden. Die früheren Beobachtungen von RÖSSLE (1928) über die proteolytische Wirkung des Gewebssaftes der aktivierten Milzen (bei infektiösen und posthämorrhagischen Schwellungen) sprechen ebenfalls für eine gewebsfeindliche Wirkung der Blutflüssigkeit, die in den entzündeten Organen eine Desmolyse bzw. eine Dissoziation bewirkt.

Es ist noch nicht zu übersehen, ob es sich dabei um Wirkung des eigentlichen Blutplasmas oder womöglich um eine solche der *gleichzeitig* in die Gefäßwand vordringender Stoffe handelt. Nur unter Berücksichtigung beider Möglichkeiten sind die Vorgänge in den Arterienwänden zu beurteilen, die gleichzeitig mit der plasmatischen Durchtränkung in Erscheinung treten und hier nun näher erörtert werden.

Die Auflösung der zelligen und faserigen Anteile der Intimabeete bei einer ödematösen Auflockerung bildet eine wichtige Voraussetzung für eine schwerere mechanische Zerstörung der Gefäßwand durch den vorbeifließenden Blutstrom: Das aufgelockerte weiche Gewebe hält der Pulswelle nicht mehr stand und läßt nun das Blut mit allen seinen Bestandteilen in die Tiefe der Intima durch. Auf diese Weise kommt es zu einer hämorrhagischen Durchsetzung der Randpartien des Polsters und schließlich zu einem Geschwür.

An unserem Material konnten wir die frühesten Anfänge dieses Vorganges erfassen, weil wir besonders bestrebt waren, vor allem die *nicht* geschwürigen Intimabeete zu untersuchen. *Den Beginn einer solchen hämorrhagischen Durchsetzung findet man gewöhnlich in den seitlichen und distalen Partien des Polsters:* Hier stößt man in einem stark ödematös durchtränkten Gewebe auf kleine Erythrocytenansammlungen, die in den späteren Stadien des Prozesses immer reichlicher werden und dann auch in den tieferen Anteilen des Polsters zum Vorschein kommen. *Die Geschwürsbildung nimmt also bei einer Plasmadurchtränkung der sklerotischen Polster in den seitlichen und distalen Partien der Intimabeete ihren Anfang:* Hier unmittelbar am Übergang zu der weniger verdickten Intima liegt anscheinend der schwächste oder hydrodynamisch am schwersten beanspruchte Punkt der Gefäßwand (s. auch O. RANKE).

Auf Grund dieser Beobachtungen kommen wir zur wichtigen Schlußfolgerung, daß *die Geschwürsbildung bei Arteriosklerose auch durch eine vorangehende Plasmaimbibition der Intimabeete herbeigeführt werden kann* und ist somit nicht nur als Folge eines progredienten atheromatösen Zerfalls zu betrachten. Durch das frühzeitige Hinzutreten einer

Thrombose kann jedoch die Geschwürsbildung bei einer Plasmaimbibition ausbleiben und der gesamte Vorgang einen anderen Entwicklungsgang einschlagen.

Es beruht wohl auf keinem Zufall, daß die wandständigen Thromben zumeist auch auf der distalen, abfallenden Seite der Intimaerhebungen ihren Ursprung nehmen, also gerade an der Stelle, wo man gewöhnlich die stärksten Grade einer ödematösen Durchtränkung, die hämorrhagische Durchsetzung und die darauf beruhenden geschwürigen Prozesse am häufigsten zu treffen pflegt.

Die Plasmadurchtränkung der Intimabeete in der Aorta nimmt nach unten zu. Wenn wir in der oberen und mittleren Brustaorta größeren „rein“-ödematösen Polstern begegnen, die nur geringe Fibrinausfällungen einschließen, so finden wir in den weiter abwärts gelegenen Polstern immer stärker hervortretende Fibrinablagerungen. Hier könnte man zunächst einwenden, daß die letzteren nur darum häufiger in der Bauchaorta anzutreffen sind, weil hier öfter atheromatöse geschwürige Prozesse vorkommen, die dann das sekundäre Eindringen des Blutplasmas erleichtern; doch bezieht sich die obige Feststellung auf sicher *nicht* geschwürige Polster, deren breite lichtungsnahe Schicht mitunter aus einem jungen Bindegewebe besteht, das in verschiedenen Höhen die erwähnten Fibrineinlagerungen einschließt.

Im Lichte dieser Beobachtungen könnte das häufigere Auftreten ulceröser Veränderungen in der Bauchaorta eine bessere Erklärung finden. Die stärkere Plasmadurchtränkung mit darauffolgender Auflösung des elastischen und des kollagenen Gerüsts und zuletzt eintretender hämorrhagischer Durchsetzung der Intimabeete ist unseres Erachtens für die Häufigkeit der geschwürigen Prozesse in der Bauchaorta mitverantwortlich. Es liegt die Annahme nahe, diese stärkere Neigung der unteren Abschnitte der Aorta zu einer Plasmaimbibition auf Besonderheiten ihrer Struktur und Funktion zurückzuführen: Der größere Reichtum der Bauchaorta an Muskelfasern läßt nämlich darauf schließen, daß dieser Abschnitt einer viel höheren Amplitude der Schwingungen ausgesetzt ist, als z. B. die absteigende Brustaorta mit ihrem straffen elastischen Gerüst. Die in ununterbrochener Reihe aufeinanderfolgenden Dehnungen und Zusammenziehungen der Wand müssen begünstigend auf das Eindringen von Plasma wirken. Deswegen wird bei dem gleichen Grad der Durchlässigkeitsstörung (z. B. bei gleichem Endothelschaden) die Blutplasmaimbibition in der Bauchaorta stärker ausgeprägt sein. Das neuentstehende, lockere Gewebe der Intimabeete (in frühen Stadien ist das noch keine Narbe!) wird hier leichter und schneller auf die im vorangegangenen dargelegte Weise durchtränkt und zerstört. Aus demselben Grunde sind in der Bauchaorta, insbesondere an der Intima-Mediagrenze, auch sekundäre

Mediaschäden eher zu erwarten, die dann ihrerseits die Plasmaphorese begünstigen würden.

Andererseits ist es leicht sich vorzustellen, daß die Plasmaphorese auch durch primäre Mediaschwäche (z. B. bei infektiösen Mesoarteritiden) begünstigt wird, worauf wohl auch die Entwicklung der sog. sekundären Arteriosklerose beruhen dürfte. Für rheumatische Mesoarteritis scheint dies tatsächlich der Fall zu sein. Dies geht aus den ödematösen Durchtränkungen und den „Fibrinoid“-Ablagerungen hervor, die in der Intima über dem erkrankten Mediaabschnitt festgestellt werden (KLINGE, KLINGE und VAUBEL, SCHULTZ und KLINGE). Es ist zu erwarten, daß auch in den frühen Stadien der luischen Mesoarteritis Zeichen einer plasmatischen Durchträngung sich nachweisen lassen werden.

Wir sind damit an das Problem über die Rolle der Mediaveränderungen angelangt, die besonders seit THOMA von zahlreichen Forschern in den Vordergrund der arteriosklerotischen Veränderungen gestellt wird (z. B. F. LANGE, RICKER, BEITZKE, VON ALBERTINI, FREY, LINZBACH). Es ist nicht unsere Absicht, auf diese Frage hier näher einzugehen. Wir möchten nur im Zusammenhang mit unseren Beobachtungen lediglich darauf hinweisen, daß gerade in den Gefäßen mit stärker entwickelter Muskulatur und dünner Intima, also in den kleineren Arterien *die gewebsfeindliche Wirkung des Plasmas* (oder darin gelöster Toxine) *sich gleichzeitig an beiden Schichten auswirken wird, wodurch die sog. „primären“ Mediaschäden leicht vorgetäuscht werden können.*

Außerdem ist die Möglichkeit zu berücksichtigen, daß die histolytischen Vorgänge, die wir an den Intimabeeten der Aorta in Begleitung der Plasmaphorese beobachtet haben, bei einer allgemeinen Arteriosklerose auch im Gebiet der kleineren Arterien vorkommen könnten. In den Arterien kleinen Kalibers würde eine plasmatische Durchträngung eine akute Schwäche der Gefäßwand bedeuten. — Es wäre keine undankbare Aufgabe, solchen Veränderungen im Gebiet der Hirnarterien bei arteriosklerotischen Hirnblutungen nachzugehen. Dies erscheint uns um so mehr von Bedeutung, als bei Apoplexien gleichzeitig akute Schäden in den Intimapolstern der Aorta nachgewiesen werden konnten (435/47, s. auch 5. Beispiel in meiner vorhin angeführten Arbeit).

K. WOLFF (1937) hat bereits in einer ausführlichen Untersuchung auf die „plasmatische Zerstörung“ der Hirnarterien bei apoplektischen Hirnblutungen hingewiesen.

Auch ANDERS und EICKE (1939) haben ähnliche Veränderungen bei den Hypertonikern im Bereich der Hirnblutungen feststellen können. Obwohl sie die beobachteten Schäden einer fibrinoiden Nekrose der Arterienwände gleichsetzen, bezeichnen sie die plasmatische Wanddurchträngung — unseres Erachtens nicht ganz glücklich — als eine „Hyalinose“, wodurch leicht eine Verwechslung mit der eigentlichen Hyalinose eintreten kann. Bei der Betrachtung der beigefügten Abbildungen kann man sich nicht des Eindruckes erwehren, daß es sich zum Teil um eine solche Hyalinose handeln kann, die bekanntlich auch in den Gefäßen

anderer Organe (auch ohne Hochdruck) vorkommt. Das beigegefügte Schema dagegen entspricht weitgehend unserer Vorstellung über die Entwicklung der Arterienschäden.

Bei akuten Durchlässigkeitsstörungen dringen zusammen mit den Eiweißsubstanzen des Blutplasmas auch seine Fettkomponenten, in die Gefäßwand ein und werden hier durch entsprechende Färbemethoden darstellbar. Dies erkennt man in einem Fettpräparat aus dem diffusen gelblichen Farbton der stärker ödematös durchtränkten Partien der Intimapolster. Bekanntlich ist die Fettkomponente des Blutplasmas nur locker an Proteine gebunden und es kann uns dann nicht wundern, wenn bei den tiefgreifenden Umwandlungen, die das Blutplasma in der Gefäßwand erfährt, auch die Fettstoffe von ihren Vehikelpoteinen abgetrennt und dadurch sichtbar werden.

Gelingt es doch schon allein durch Formalinfixation die Fettstoffe des Blutplasmas von ihren Eiweißvehikeln abzutrennen und aus dem histologischen Präparat sogar Schlüsse auf den Fettreichtum des Plasmas zu ziehen (näheres bei M. B. SCHMIDT).

Die Fettinfiltration des Gewebes der ödematös durchtränkten Polster tritt also als eine Parallelerscheinung der Plasmaphorese auf und wird von gleichzeitigem Ausfall einiger Eiweißsubstanzen (Fibrin) begleitet. Es liegt der Gedanke nahe, daß bei der Rückbildung des durch Plasmaphorese entstandenen Schadens die ausgefallenen Fettsubstanzen durch Zellen gespeichert werden. Wenn wir nun bei der Arteriosklerose Feldern von Pseudoxanthomzellen begegnen, so müssen wir uns bewußt sein, daß es sich dabei auch um Gewebsbilder der Ausheilung lokaler histolytischer Vorgänge handeln kann, die durch vorangegangene Plasmaphorese eingeleitet wurden. In dieser Hinsicht sind diejenigen Ergebnisse experimenteller Forschung für uns von Bedeutung (s. IV. Abschnitt), die eindeutig darauf hinweisen, daß die primär entstandenen Nekrosen in der Gefäßwand sehr schnell und sehr intensiv von Fettsubstanzen durchtränkt werden. Wenn wir nun an die ausgedehnten Auflösungserscheinungen denken, die bei einer plasmatischen Durchtränkung der Wand vorkommen, so ist es nicht schwer, sich auch die Histogenese der größeren Fettablagerungen, der Atherome vorzustellen (s. auch V. Abschnitt).

### *III. Die Bedeutung der Eiweißablagerungen in der Gefäßwand bei der Histogenese der Arteriosklerose.*

In unmittelbarer Nähe akuter ödematöser Durchtränkungen, in demselben glasig erscheinenden Polster finden sich häufig auch andere Veränderungen, die unserer Meinung nach produktiver, neubildender Natur sind. Wie bereits oben ausführlich beschrieben (S. 288), handelt es sich dabei um zellreiches Gewebe mit starken Ansammlungen einer nicht

differenzierten, sich metachromatisch färbenden Grundsubstanz. Das Vorfinden reichlicher Mengen dieser metachromatischen, „schleimartigen“ Grundsubstanz, insbesondere in Nachbarschaft von stärkerer ödematöser Durchtränkung, könnte aber auf den ersten Blick zu der Annahme veranlassen, daß es sich hier nicht um Neubildung von Bindegewebe, sondern um Vorstufen der Auflösung des Intimagewebes, um seine „schleimige“ Entartung handelt. Dagegen spricht aber vor allem der Zellreichtum dieser Partien und andere Merkmale eines jungen, in Wachstum und Differenzierung begriffenen Gewebes. Die Metachromasie allein bedeutet bekanntlich noch keineswegs, daß das betreffende Bindegewebe in Auflösung begriffen ist. Die neueren Untersuchungen haben ergeben, daß die Eigenschaft des Bindegewebes sich mit basischen Anilinfarbstoffen metachromatisch zu färben, auf der Anwesenheit der Esterschwefelsäuren in der Grundsubstanz beruht und daß diese Eiweißverbindungen besonders reichlich gerade in dem wachsenden Bindegewebe vorkommen. Mit der fortschreitenden Ausreifung verliert das Gewebe die Fähigkeit zum Farbenumschlag.

SYLVÉN wendet sich gegen die alte irreführende Bezeichnung der „schleimigen Degeneration“ und weist darauf hin, daß das Vorkommen von diffus im Bindegewebe zerstreuter „mucinöser Substanz“ bis auf wenige Ausnahmen fälschlicherweise als Zeichen einer Entartung aufgefaßt wird: „... weshalb das Bindegewebe des Fetus, wachsendes Granulationsgewebe, das Mantelbindegewebe im Fibroadenoma mammae usw. sich in Entartung befinden sollte, ist bisher nicht erklärt worden. — Neue Gesichtspunkte sind nunmehr für die Beurteilung des Vorkommens der obengenannten Esterschwefelsäuren im Bindegewebe aufgestellt worden und neue Untersuchungen (SYLVÉN) haben zu der Erkenntnis geführt, daß ihr Vorhandensein *vielmehr für wachsendes Bindegewebe charakteristisch ist.*“ „Die alten Bezeichnungen ‚Schleimgewebe‘, ‚schleimige Degeneration‘ sind nicht weiter zu verwenden. Statt dessen sollte man sich objektiv begründeter Bezeichnungen, wie ‚metachromatisch färbbares Bindegewebe‘, ‚diffuse Metachromasie im Bindegewebe‘ bedienen oder auch direkt ein ‚Vorkommen von Mucoproteinen im Bindegewebe‘ angeben. — Bei der vorgeschlagenen Terminologie fiele der alte Degenerationsbegriff weg.“

SSOLOWJEW hat schon früher (1926) durch seine exakten Experimente an den Arterienwänden eindeutig gezeigt, daß beim Einsetzen der regenerativen Erscheinungen im Bereich des künstlich geschädigten Teils der Arterienwand (Abglühen!) eine deutliche Zunahme der Chromotropie stattfindet und daß diese Vermehrung der metachromatischen Grundsubstanz mit einer Zellvermehrung in den Rändern der Nekrose einhergeht. SSOLOWJEW kommt zum Schluß, „daß eine Zunahme der chromotropen Substanz in der Arterienwand durchaus nicht als Zeichen einer Degeneration aufgefaßt werden kann, sondern im Gegenteil eher als ein im gewissen Sinne wuchernder Vorgang“.

LETTERER ist ebenfalls der Meinung, daß „von einer — schleimigen Degeneration — der Aortenwand bei Arteriosklerose keine Rede sein kann. Dieses in der Grundsubstanz vorhandene oder selbst die Rolle einer Grundsubstanz spielende „Chondroproteid“ stellt „allem Anschein nach ... die Muttersubstanz für Kollagene und elastische Fasern“ dar, worauf schon früher A. SCHULTZ und SSOLOWJEW hingewiesen haben. SSOLOWJEW (Schüler ANITSCHKOW!) schreibt in einer seiner Arbeiten: „So ist die die Verfettung begleitende Neubildung des Bindegewebes —

die Bildung der atherosklerotischen Herde — auch mit Veränderungen der mucoiden Zwischensubstanz verknüpft. Das neugebildete Bindegewebe enthält große Mengen der mucoiden Substanz. Es ist von der letzteren wie durchtränkt.“

Im Lichte dieser Beobachtungen scheint es unverständlich, daß ASCHOFF den Ablagerungen dieser nichtdifferenzierten Grundsubstanz in der Histogenese der Arteriosklerose keine wesentliche Bedeutung einräumt und man gewinnt aus seinen Äußerungen den Eindruck, daß ihm die Vermehrungen der „mucinogenen“ Substanz in der Intima wenig bekannt waren.

Er schreibt (1939, S. 220): „Es ist auffallend, daß diese mucinartige Substanz *in der Media am stärksten entwickelt ist* und nur an den Gefäßen vom elastischen Typus die Grenze gegen die Intima sichtbar überschreitet, um hier mehr oder weniger die Spalten des kollagenen Gewebes zu erfüllen“ ... „*Frägt man sich, woher diese mucinogene Substanz stammt*, so sieht man trotz ihres Nachweises in der jugendlichen Aorta *nichts von einer besonderen Entartung der Bindegewebszellen, der Muskelzellen oder der elastischen Lamellen*. Es muß sich also um eine Substanz handeln, die wahrscheinlich normalerweise in den Maschen der Gerüstsubstanz der Media zur Entwicklung kommt ... Daß diese Substanz mit dem Alter zunimmt ist begreiflich. *Aber mit der Entwicklung der arteriosklerotischen Herde in der Intima hat sie nichts zu tun*, wohl dient sie als Unterlage für die Niederschlagung der Kalksalze in der Media ...“ In ähnlicher Weise äußert sich auch FREY in seinem Korreferat zum Vortrage ASCHOFFS: „Von der mucoiden Substanz wird angenommen, sie entstehe auf Kosten der glatten Muskulatur und der elastischen Fasern, man weiß aber über die Entstehung dieses Stoffes noch recht wenig“ (S. 257). (Überall unser Kursiv.)

Aus diesen Bemerkungen ASCHOFFS und FREYS geht eindeutig hervor, daß die von uns beobachteten Intimaveränderungen bis jetzt vielfach unterschätzt worden sind oder als „schleimige Degeneration“ der Intima falsch gedeutet wurden. Tatsächlich handelt es sich dabei aber um ein junges, wachsendes Intimagewebe, das in unseren Fällen eine oft ziemlich breite innere, lichtungsnahе Schicht bildet und nicht selten die Hauptmasse des Intimabeetes darstellt. Die Lipoidablagerungen in solchen Polstern sind zumeist auf das tiefer liegende, wechselnd große Atherom beschränkt, das durch ein älteres hyalines Gewebe abgedeckt wird. Auch in solchen Polstern, die größere Atherome enthalten oder überwiegend aus einem hyalinen Gewebe zusammengesetzt sind, wird die lichtungsnahе Schicht nicht selten durch das zellreiche, im Wachstum begriffene Gewebe gebildet, das reich an einer nicht differenzierten Grundsubstanz ist. Fettablagerungen sind in dieser Wachstumszone wenig vorhanden oder fehlen gänzlich, Zeichen einer bereits erfolgten Fettresorption sind nicht nachzuweisen.



Wenn man diese lichtungsnahen Schichten betrachtet, so entstehen berechtigte Zweifel, ob die Bindegewebswucherung hier überhaupt irgendetwas mit Ablagerung von Lipoiden zu tun hat.

In der bereits eingangs erwähnten Arbeit weist auch ZINSERLING in bezug auf ähnliche Veränderungen darauf hin, daß in seinen Fällen „keinerlei genetischer Zusammenhang zwischen den besprochenen Veränderungen und den Lipoidablagerungen“ festzustellen war. „Die Lipide waren in unbedeutender Menge den Massen beigemischt. Die Aortenverfettung entwickelte sich an den für sie gewöhnlichen Stellen, z. B. in den tiefen Intimaschichten, während die eiweißähnlichen Massen fast ausschließlich die „bindegewebige“ Schicht der Intima einnahmen.“

Diese Zweifel sind um so mehr berechtigt, als mit dem Fortschreiten der Atherosklerose die Lipoidablagerung und die Bindegewebswucherung räumlich immer mehr voneinander abgetrennt werden.

Die stärkste Lipoidablagerung findet man bekanntlich in den tieferen Schichten der Intima, die stärkste Bindegewebswucherung dagegen in der lichtungsnahen Schicht. Will man die Histogenese der arteriosklerotischen Intimapolster, d. h. ihre Entwicklung von den winzigen Intimaverdickungen bis zu den massiven Intimabuckeln näher kennenlernen, so muß man vor allem die Vorgänge in diesen lichtungsnahen, fettärmeren Partien der Polster beachten. Hier spielen sich die folgenschweren Wachstumsvorgänge ab, die nicht selten in den mittleren und kleineren Arterien zu einer hochgradigen Verengerung der Arterienlichtung führen. Wichtig sind für das Verständnis der Histogenese auch die peripheren Partien der arteriosklerotischen Intimaverdickungen, ihre Ränder. Das Flächenwachstum des Polsters, sein Übergreifen auf die benachbarte Intima geschieht nicht gleichmäßig nach allen Richtungen: Die ovale, längliche Form der Intimabeete spricht dafür, daß das Wachstum vor allem in Richtung der Längsachse des Polsters erfolgt. Wenn man also bestrebt ist, die früheren Stadien des arteriosklerotischen Vorganges zu erfassen, so genügt es nicht nur die kleinsten, mitunter sehr lipoidreichen Intimaverdickungen zu untersuchen, aus denen größere Intimapolster später hervorgehen sollen. Um sich ein richtiges Bild über das Wachstum eines arteriosklerotischen Beetes auch auf seinen späteren Entwicklungsstufen zu verschaffen, muß man also vor allem seine lichtungsnahen und peripheren Partien, seine *Wachstumszonen* beachten. Dies ist unseres Wissens in den morphologischen Untersuchungen über Arteriosklerose nur selten geschehen.

Es erscheint uns recht bemerkenswert, daß wir an unserem Beobachtungsmaterial gerade in diesen *Wachstumszonen* der Intimapolster sowohl die stärksten Grade der ödematösen Durchtränkung, als auch reichlich junges, fettfreies, locker gebautes Bindegewebe gefunden haben. Dieses „Mißverhältnis“ zwischen der Stärke der Bindegewebsneubildung und den Lipoidablagerungen versuchen die Anhänger der

Theorie einer primären Lipoidinfiltration dadurch zu erklären, daß sie einen Abtransport von Fett aus den oberflächlichsten in die tieferen Intimaschichten und eine Resorption der Fettablagerungen annehmen (ANTTSCHKOW, ZINSERLING, HUEPER). Daß eine Resorption der bereits abgelagerten Lipide tatsächlich stattfindet, unterliegt kaum einem Zweifel, obwohl die Feststellung einer solchen Resorption zum Teil nur auf einem indirekten Wege erschlossen werden kann (s. näheres bei WILENS, 1947). Die Fettarmut unserer in Wachstum begriffenen Polster ist möglicherweise auch bis zu einem gewissen Grade durch die zeitbedingte mangelhafte Ernährung und die abzehrenden Krankheiten verursacht. Um so mehr ist es aber dann von Interesse, daß eine *Wucherung der Intima und die Ausbildung breiterer Schichten eines jungen Bindegewebes auch bei einem sehr niedrigen Gehalt an Fettsubstanzen in der Gefäßwand stattfinden kann* und wahrscheinlich auch durch verschiedene andere Einwirkungen ausgelöst wird. Es wäre zu einseitig und im Hinblick auf weitere Erforschung der Arteriosklerose nicht zweckmäßig, anzunehmen, daß der mesenchymale Schwamm der Intima nur auf Veränderungen des Lipoidgehaltes des Blutes reagieren kann. Daß die Aortenintima auch unter Einwirkung anderer Faktoren zu einer starken Gewebsneubildung fähig ist, lehren uns u. a. die Beobachtungen an den Sektionsfällen der Thrombangiitis obliterans. Vergleicht man die Struktur der Polster in der Aorta bei dieser Erkrankung mit der lichtungsnahen, jungen Schicht bei gewöhnlicher Arteriosklerose, so bleiben kaum irgendwelche Bedenken, daß es sich um morphologisch gleiche oder zumindest um sehr ähnliche Vorgänge handelt. Wenn wir anerkennen, daß diese Bindegewebsneubildung bei Thrombangiitis obliterans auf entzündlichen Reizen beruht, so ergibt sich die Frage, ob wir berechtigt sind, ebensolche Wucherungen bei sonstigen Fällen der Arteriosklerose nur auf primäre Lipoidablagerungen zurückzuführen, wie es die vorherrschende Auffassung der Arteriosklerose von uns verlangt.

Bei dem jungen, lichtungsnahen Intimagewebe unserer Beobachtungen handelt es sich zum Teil um eine Intimaschicht, die JORES seinerzeit als „regenerative“ Bindegewebswucherung bezeichnet hat und die er von der „hyperplastischen“, elasticareichen Intimaverdickung zu unterscheiden wußte. JORES (S. 719) hat versucht, diese „regenerative“ Bindegewebswucherung von der eigentlichen Arteriosklerose abzugrenzen und sie als etwas charakteristisches für rein entzündliche Vorgänge im Arteriensystem zu betrachten. In dieser Deutung der lichtungsnahen, wuchernden Schicht offenbart sich bereits das Unvermögen, alle feingeweblichen Veränderungen der Arteriosklerose in einem hyperplastisch-degenerativen Vorgang unterzubringen. Es tritt auch der Wunsch zutage, diejenigen Veränderungen aus dem eigentlichen Gewebsbild der Arteriosklerose auszuschließen, die in den Rahmen der damaligen Auffassung der Arteriosklerose nicht hineinpaßten und nicht ohne Grund den entzündlichen Bindegewebswucherungen sehr nahe zu stehen schienen.

Später ist v. ALBERTINI bei der Untersuchung der Coronarsklerose zu dem Schluß gekommen, „daß der Stenosefaktor entzündlicher Natur sein muß“. Wenn

wir seiner Ansicht nicht beistimmen können, daß einer stenosierenden Neubildung von Intimagewebe immer ein primärer entzündlicher (infektiöser) Mediaschaden zugrunde liegt, so müssen wir doch sein Bestreben anerkennen, die Intimawucherung als einen entzündlichen Vorgang zu deuten. Uns scheint jedoch, daß v. ALBERTINI etwas zu weit geht, wenn er alle „Stenosefälle“ der „Arteriitis chronica deformans coronariae“ als ein Analogon seiner „Mesaortitis en plaques“ betrachtet und „die eigentliche echte Coronarsklerose als relativ harmloses Leiden“ zu deuten geneigt ist.

Wir lehnen es ab die von uns beobachteten Veränderungen der lichtungsnahen Schicht der Intimapolster von dem eigentlichen Bild der Arteriosklerose abzugrenzen (was bliebe dann von der Arteriosklerose als einer gefäßeinengenden Erkrankung?). Die Entstehung massiver narbiger Intimabuckel läßt sich eben ohne vorangehende Wucherung eines jungen Bindegewebes, das wir so häufig in den Wachstumszonen der Intimapolster feststellen konnten, überhaupt nicht erklären. Die hyalinen Balken der älteren sklerotischen Polster treten nämlich in der Aorta nicht vom Anfang an als fertige Präcipitate auf, sondern setzen für ihre Entwicklung die Zell- und Faserneubildung voraus.

Das „Mißverhältnis“ zwischen der Stärke der Bindegewebswucherung und dem geringen Lipoidgehalt der jungen Intimaschichten gibt uns nun das Recht, die Frage über die kausale Bedeutung der primären Lipoidablagerung in der Histogenese des arteriosklerotischen Polsters einer kritischen Betrachtung zu unterziehen.

#### *IV. Kritische Bemerkungen zur Theorie der primären Lipoidinfiltration.*

Jeder Neubildung des Bindegewebes liegen bekanntlich zwei eng miteinander verbundene Vorgänge zugrunde: Vermehrung der Bindegewebszellen und Neubildung von Bindegewebsfasern. Demnach läßt sich auch das Problem der Arteriosklerose und ihrer Beziehung zur Lipoidinfiltration in zwei Fragen einteilen: 1. Wirkung der Lipoidose auf die Zellproliferation und 2. die Rolle der Lipoidose der Intima in der Fibrillengenese.

Daß eine stärkere Bindegewebsneubildung im Organismus ohne eine vorangehende Fettspeicherung der Zellen oder Lipoidinfiltration der Intercellularsubstanz zustande kommen kann, ist verständlich. Schon daraus ergibt sich, daß es falsch gewesen wäre, die Lipoidinfiltration bzw. die Lipoidspeicherung für die einzige Ursache der verstärkten Zellvermehrung in der Intima bei Arteriosklerose zu erklären. Dazu erscheint es uns sehr fraglich, ob die stark mit Lipoiden beladenen Zellen überhaupt zu einer nennenswerten Vermehrung, geschweige denn zu einer Faserbildung fähig sind. Es sei hier an die Xanthomatose der mesenterialen Lymphdrüsen erinnert, bei der trotz der hochgradigen Lipoidspeicherung es zu keiner Faserbildung kommt. Niemand wird

bestreiten, daß die Lipide, wie viele andere Substanzen (darunter auch die in den Lipiden gelösten Stoffe) für das Wachstum eines jeden Gewebes unentbehrlich sind. Es besteht aber noch kein sicherer Grund zur Annahme, daß die Lipoidinfiltration allein die Wucherung von Intimabindgewebe hervorrufen kann. Untersuchungen an den Gewebekulturen stehen in dieser Richtung unseres Wissens noch aus.

Wenn die Lipoidinfiltration allein tatsächlich die Bindegewebswucherung in den Arterienwänden herbeizuführen vermöchte, dann müßte man erwarten, daß es im Bereich der stärkeren Lipoidinfiltration auch zu einer entsprechend ausgeprägten Zellproliferation kommen sollte. Die Beobachtungen an den arteriosklerotischen Polstern belehren uns aber oft eines anderen. Eher liegt sogar ein umgekehrter Sachverhalt vor. Eine Bindegewebsneubildung, die wirklich als reaktiv, als sekundär zu einer vorangegangenen Fettablagerung bezeichnet werden kann, läßt sich nur im Bereich kleiner Atheromherde feststellen, wobei vor allem um die ausgefallenen Cholesterinkristalle eine deutliche Bindegewebsneubildung mit zahlreichen Riesenzellen beobachtet werden kann. Diese „Riesenzellenarteriitis“, die ANITSCHKOW (1940) merkwürdigerweise nicht erwähnt (vgl. S. 376) und nicht für seinen Standpunkt auswertet, kann aber die mächtige Entwicklung von Bindegewebe in einer weiteren Entfernung vom atheromatösen Zerfall nicht erklären, zumal eine Organisation der Zerfallsherde nur bei geringer Größe der letzteren möglich ist. Dazu ist noch zu berücksichtigen, daß wir mikroskopisch im Bereich der lichtungsnahen wuchernden Bindegewebe keinen Spuren eines Fettzerfalles bzw. eines Abtransportes der Fettsubstanzen begegnen.

Auch LEARY ist der Ansicht, daß die Wucherung von Bindegewebe um die Cholesterinkristalle nur eine untergeordnete Rolle in der Genese der Intimasklerose spielt. LEARY glaubt, daß es wahrscheinlich *irgendwelche andere* gelöste Produkte des Cholesterinstoffwechsels sein müßten, die als Reiz für die Neubildung von Bindegewebe in Frage kommen. Er gelangt zu dem Schluß, daß die stärkste Bindegewebsneubildung *im mittleren Alter* zustande kommt und mit *Herabsetzung des Cholesterinstoffwechsels in den lipoidspeichernden Zellen* in Verbindung steht: „... in the middle age cholesterol metabolism within lipid cells is slowed, the connective tissue forms collagen and scar tissue is produced ...“. Die Neubildung von Bindegewebe bezeichnet LEARY als „reparatorisch“ zu der vorausgehenden Lipoidose, auch wenn es sich um besonders fettarme Intimaverdickungen handelt, z. B. um die Abgänge der Interkostalarterien („striking examples are seen about intercostal orifices“). Wie diese weißlichen Intimaverdickungen mit dem herabgesetzten Cholesterinstoffwechsel in Einklang zu bringen sind, bleibt jedoch unklar.

Der von LEARY geäußerte Gedanke, daß es sich bei den „runden“ Lipophagen der Intima aus Zellen des Retikuloendothels handelt, die bereits mit Fettstoffen beladen aus dem Blutstrom in die Arterienwand gelangen und hier möglicherweise zu „Fibrolipophagen“ und schließlich zu Fibroblasten umgewandelt werden, findet in der letzten Zeit in J. GORDON (1947) einen energischen Verteidiger. Diese äußerst originelle Auffassung der Arteriosklerose erscheint uns aber noch wenig

durch die Tatsachen unterbaut und kann uns kaum eine befriedigende Erklärung der Beziehung zwischen Lipoidose und Bindegewebsneubildung geben. J. GORDON setzt sich über diese Frage mit folgender Behauptung hinweg: "For the majority of these cells, however imprisoned by the blood pressure on one side and the internal elastic lamella on the other, the intima is a mausoleum, and the farther changes that occur therein need not be described in this paper" (s. S. 251) (überall unser Kursiv).

Die Bedeutung der primären Lipoidablagerungen in der Genese der Arteriosklerose wird bekanntlich besonders von ANITSCHKOW hervorgehoben. ANITSCHKOW stützt sich dabei sowohl auf Ergebnisse zahlreicher experimenteller Untersuchungen, als auch auf Beobachtungen an Menschen.

ANITSCHKOW meint, daß „die Ablagerung der Lipoiden in die Intima das früheste Stadium der Arteriosklerose darstellt und daß aus Lipoidflecken später bindegewebige Verdickungen (Polster) entstehen“. Für diese Anschauung sprechen nach ANITSCHKOW (1940, S. 368) folgende Tatsachen:

- a) Das Auftreten von Lipoidflecken geht immer der Bildung von atherosklerotischen Polstern voraus.
- b) In den verschiedenen Abschnitten des arteriellen Systems finden sich die Polster immer in den größeren Arterien, Lipoidflecke in „reiner Form“ in den kleineren Arterien (derselben Gefäßregion — M). Dies sei leicht zu verstehen, wenn man in Rechnung zieht, daß der arteriosklerotische Prozeß sich peripherwärts ausbreitet.
- c) Arteriosklerotische Polster entwickeln sich an den Stellen, an denen in den vorangehenden Lebensperioden gewöhnlich Lipoidflecke anzutreffen sind.
- d) Systematische mikroskopische Untersuchungen verschiedener Stadien der atherosklerotischen Veränderungen ermöglichen eine klare Feststellung aller Übergangsstadien zwischen Lipoidablagerungen und den bindegewebigen Polstern.
- e) Experimentelle Untersuchungen.

Diesen Ausführungen ist folgendes entgegenzuhalten:

*Ad a* und *c*: Die Entwicklung arteriosklerotischer Polster an denselben Stellen, an denen schon in früheren Lebensperioden Lipoidflecke festzustellen sind, kann an sich noch nicht als befriedigender Beweis für die Behauptung betrachtet werden, daß die primäre Lipoidose die Ursache der Bindegewebswucherung ist, die viel später einsetzt (manchmal nach mehreren Jahrzehnten). Das Auftreten oder das Zusammentreffen zweier pathologischer Prozesse, die ihrer Genese nach grundverschieden sind, am gleichen Ort, ist eine weit verbreitete und gut bekannte Erscheinung und findet in der lokalen Disposition oder Exposition (mechanische Momente usw.) ihre Erklärung. Die Beobachtungen am Arteriensystem zeigen z. B., daß bei den Fällen von Thrombangiitis obliterans (ohne Hochdruck!) oder bei Rheumatismus die eigenartigen Polster an denselben Stellen der Aortenwand auftreten, wie bei einer gewöhnlichen Arteriosklerose; ebensolche bevorzugte Lokalisation an den Gefäßabgängen zeigen auch die „arteriosklerotischen“ Polster in Fällen von Periarteriitis nodosa, die mit einem Hochdruck vergesellschaftet sind.

Ferner weisen einige experimentelle Arbeiten gerade aus der ANITSCHKOWSchen Schule (GLASUNOW, PETROFF) eindeutig darauf hin, daß die Ablagerungen von Trypanblau bei einer supravitalen Durchspülung der Aorta und bei ihrer Vitalfärbung auch an denselben mechanisch prädisponierten Stellen der Aortenwand stattfinden (Arterienabgänge). Die gleiche Lokalisation spricht also nicht für dieselbe Genese: Lipoidose und Sklerose können sehr wohl auch als zwei parallele, kausalgenetisch nicht miteinander verbundene Prozesse betrachtet werden. Wir stimmen somit FROBOESE (1919) bei, wenn er in einer Auseinandersetzung mit LUBARSCH mit Nachdruck betont, daß man die einfache „Intimaverfettung“ der Jugendlichen von den „sklerotisch-produktiven Intimaprozessen“ unterscheiden muß. In demselben Sinne haben sich früher VIRCHOW (1856), RIBBERT (1904 und 1918) und später BEITZKE (1928) geäußert.

*Ad b:* Auch für diesen Punkt gelten die bereits im vorausgegangenen dargelegten Bedenken. Außerdem ist noch zu bemerken, daß gerade in dem am weitesten entlegenen Abschnitt des Arteriensystems (kleine Arterien der Niere, des Pankreas usw.) die Sklerose ohne jede, ihr nachweislich vorausgehende primäre Lipoidose zustande kommt, und zumeist viel stärker ausgeprägt ist, als in den proximal gelegenen mittleren Arterien.

*Ad d:* Systematische mikroskopische Untersuchungen beim Menschen zeigen, daß bereits im frühesten Stadium der Arteriosklerose sowohl lipoidhaltige, als auch fettfreie Verdickungen auftreten (HOLLE) und daß zwischen der Stärke der Lipoidinfiltration und Bindegewebsneubildung, wie bereits hervorgehoben, kein gesetzmäßiger Zusammenhang besteht. Selbst ANITSCHKOW gibt zu, daß die Lipoidflecke längere Zeit bestehen können, ohne von einer Bindegewebswucherung begleitet zu sein. Dies allein würde schon dafür sprechen, daß noch andere Einflüsse hinzukommen müssen, um an der Stelle der Lipoidablagerungen Bindegewebsneubildungen auszulösen. Wie bereits gesagt, zeigt die unvoreingenommene Beobachtung, daß man die Lipoidinfiltration in den tieferen Partien der Polster antrifft, wogegen die Bindegewebsneubildung vor allem in den lichtungsnahen Partien vor sich geht.

*Ad e:* Ihre stärkste Stütze findet die Theorie der primären Lipoidablagerung in den bekannten Fütterungsversuchen. Mit allgemeiner Bemerkung über bedingte Übertragbarkeit der experimentell gewonnenen Ergebnisse darf man sich über diese Versuche nicht hinwegsetzen. Man muß jedoch darüber im klaren sein, daß es sich bei der ANITSCHKOWSchen experimentellen Arteriosklerose lediglich um ein Kunstprodukt handelt (FREY), das bei Bedingungen zustande kommt, die niemals beim Menschen gegeben sein können

(näheres bei FREY und WRIGHT). Die Fütterungsversuche zeigen uns aber, daß es bei einer hochgradigen Überlastung der Intima mit Lipoiden tatsächlich auch zu einer Bindegewebsneubildung kommt. Dies kann aber noch nicht als ein Beweis dafür gelten, daß die Bindegewebsneubildung in der Intima bei Menschen und Tieren keine anderen Ursachen haben kann. Die Versuche von NUZUM und seinen Mitarbeitern, sowie von NEWBURGH und CLARKSON weisen z. B. darauf hin, daß eine experimentelle Arteriosklerose auch durch eine sehr proteinreiche Kost erzeugt werden kann.

Man zieht so gern die Parallele zwischen den Cholesterinfütterungsversuchen und dem menschlichen Diabetes, vergißt aber dabei, daß beim Diabetes mit einer systemartigen Durchlässigkeitsstörung des Endothels zu rechnen ist, die ihren Ausdruck nicht nur in der Arteriosklerose größerer Schlagadern, sondern nicht selten auch in der Arteriolsklerose und in der Glomerulosklerose ihren Ausdruck findet. Gerade beim Diabetes treffen wir überzeugende Beispiele, daß die Lipide nicht allein, sondern mit ihren Vehikelpoteinen die Blutbahn verlassen (M. B. SCHMIDT, SPÜHLER und ZOLLINGER).

Bevor man die Lipidablagerungen in den Arterienwänden beim Diabetes als alleinige Ursache der Arteriosklerose bei dieser Erkrankung hinstellt, muß die Wirkung anderer Faktoren geklärt werden, die sich aus dem gestörten Stoffwechsel bei diesem Leiden ergeben und welche die Arterienwand beeinflussen könnten (WRIGHT). Diese Faktoren könnten unter anderen auch die Fällung der Cholesterinester in der Gefäßwand sekundär begünstigen, sei es durch Acidose im Sinne von KEESER, sei es durch den voraufgehenden kolloidalen Umbau der Eiweißsubstanzen der Arterienwand im Sinne FREYS. Im Zusammenhang mit dem Dargelegten muß auch an die Versuche von E. MÜLLER gedacht werden, dem es in vitro gelang verstärkte Adsorption von Plasmaeiproteinen durch das Bindegewebe nach vorausgehender Säureeinwirkung festzustellen, sowie an die interessanten Untersuchungsergebnisse von A. DIETRICH über Ödem und Quellung von Bindegewebe in Säuren und Alkalien.

Trotz der überwältigenden Zahl experimenteller Arbeiten ist die Beziehung zwischen Fettinfiltration der Intima und der verstärkten Faserbildung in der Arterienwand nicht näher geklärt. Soweit wir die Literatur übersehen können, wird diese Frage in den Arbeiten über Arteriosklerose zumeist umgangen. Dies ist verständlich, weil die Genese der Bindegewebsfasern schon für sich allein eine komplizierte Frage darstellt.

Aus dem älteren Schrifttum ist die ausführliche Untersuchung von D'ANTONA zu erwähnen, die manche treffenden Beobachtungen über die Entstehung elastischer und kollagener Faserstrukturen in den arteriosklerotischen Polstern enthält. Aus begreiflichen Gründen (die Arbeit ist 1914 erschienen) geht D'ANTONA noch nicht auf die Bedeutung der Lipoidinfiltration in der Fibrillengese ein.

Die gegenwärtigen Vorstellungen über die Genese der Bindegewebsfasern lassen sich dahingehend zusammenfassen, daß die Fasern vor allem in der nächsten Umgebung der Zellen, in der nicht differenzierten Grundsubstanz (auch als

Ektoplasma bezeichnet) entstehen; ihre Bildung ist jedoch nicht nur an die äußere Oberfläche des Zelleibes gebunden, sondern kann ihren Fortgang auch in weiterer Entfernung vom eigentlichen Protoplasma nehmen. Das Studium der Gewebekulturen (DOLJANSKY und ROULET) zeigt noch eindeutiger, daß die Bindegewebsfibrillen auch ohne unmittelbare Beteiligung der Zellen gebildet werden können, daß die Entstehung der Fibrillen als eine Art Krystallisationsvorgang betrachtet werden muß und daß etwaige mechanische Momente (Zugwirkung) eine große Bedeutung für die jeweilige Orientierung der Faserstrukturen im Substrat haben können.

Die Beobachtungen an den Gewebekulturen weisen weiter eindeutig darauf hin, daß die Fibrillenbildung vor allem an die Eiweißstoffe gebunden ist, aus denen sowohl die kollagenen als auch die elastischen Fasern bestehen.

Im Lichte dieser Ergebnisse erscheint das Vordringen und die Ablagerung von Eiweißsubstanzen in der Genese sklerotischer Vorgänge von viel größerer Bedeutung als die Lipoidinfiltration und wir hoffen durch die angeführten Beobachtungen dies auch für die Arteriosklerose anschaulich gezeigt zu haben. Auch die gefäßlose Intima kann als eine Art Gewebekultur angesehen werden, die von der Lichtung aus die notwendigen Baustoffe erhält und daraus die Fasersubstanzen bildet. Betrachtet man massive weißliche Intimapolster, so wird wohl jeder zugeben müssen, daß diese Intimabuckel in der Hauptsache wohl nicht aus Lipoiden, sondern aus anderen Rohstoffen aufgebaut worden sind. Wenn wir nun an denselben Stellen der Aorta häufig junges, wachsendes, zellreiches Bindegewebe finden, das reichlich eine noch nicht faserig differenzierte Grundsubstanz enthält (die nur von der Lichtung her, also aus dem Plasma des Blutes stammen kann), so bleiben wohl kaum irgendwelche Zweifel über die Histogenese dieser narbigen, weißlichen Polster.

Um uns die Entwicklung solcher Polster vorzustellen, bedürfen wir nicht der künstlichen gedanklichen Konstruktion, die von uns verlangt, das Auftreten dieser Polster durch *Fettreichtum* zu erklären und zugleich die Fettarmut des noch jungen und im Wachstum begriffenen Gewebes auf den bereits erfolgten *Fettschwund* zurückzuführen. Hätten die Lipoiden nicht die gelbe Farbe, für die das menschliche Auge so empfindlich ist und umgekehrt die Eiweißablagerungen einen mehr auffälligen Farbton, so wäre vielleicht der Weg zum richtigen Verständnis der Arteriosklerose kürzer und leichter gewesen und man hätte nicht einen so großen Umweg machen müssen, auf dem man zwar vieles gelernt hat, aber doch nicht zu einem richtigen und umfassenden Verständnis der Histogenese der Arteriosklerose gelangen konnte.

Unsere Beobachtungen beziehen sich vorwiegend auf spätere Stadien der Arteriosklerose und betreffen das weitere Wachstum früher entstandener Polster. Wir beanspruchen daher nicht die Bedeutung der



Intimalipoidose im Gewebsbild der Arteriosklerose gänzlich abzustreiten, sind aber der Meinung, daß für die späteren (klinisch wichtigen!) Entwicklungsstufen der sklerotischen Polster die Lipoidinfiltration, wenn überhaupt, so nur eine untergeordnete Rolle in der Bindegewebsneubildung spielt und daß die gegenwärtigen Vorstellungen über die Histogenese der Arteriosklerose entsprechend korrigiert werden müssen.

*V. Schlußbetrachtung: Arteriosklerose als reaktiver Vorgang  
am Gefäßmesenchym.*

Wir sind auf Grund unserer Beobachtungen zu dem Schluß gekommen, daß den porzellanartigen sklerotischen Intimaverdickungen der Aorta Wucherungen eines jungen Bindegewebes vorausgehen und daß diese Intimanarben nicht als Folge primärer Lipoidablagerungen zustande kommen, sondern eine Reaktion des Intimagewebes darstellen, die durch verschiedenartige auslösende Momente hervorgerufen werden kann. Betrachtet man nun die arteriosklerotischen Intimaverdickungen als Narbe, wie dies z. B. BREDT auch für die Pulmonalsklerose früher angenommen hat, so ergibt sich daraus eine bestimmte Deutung des gesamten Vorganges der Arteriosklerose, die schon von VIRCHOW im wesentlichen ausgearbeitet wurde und in den wichtigen Untersuchungen von RÖSSLE ihre weitere, gegenwärtige Begründung fand.

Im Jahre 1871 schrieb VIRCHOW in seiner „Cellulärpathologie“ über den Entwicklungsgang der Arteriosklerose folgendes (S. 468, 469):

„... Die Vergrößerung, welche die Stelle erfahren hat, und welche wir Sklerose nennen, beruht darauf, daß, während die faserige Intercellularsubstanz dicker und dichter wird, *die zelligen Elemente sich vergrößern und eine Vermehrung ihrer Kerne eintritt*, so daß man nicht selten Räume findet, in denen ganze Haufen von Kernen liegen. *Damit leitet sich der Prozeß ein.* Weiterhin kommen Teilungen der Zellen vor, und *man trifft eine große Masse von jungen Elementen.* Diese sind es, welche nachher — *der Sitz der fettigen Degeneration werden* ... und dann wirklich zugrunde gehen. Demnach haben wir hier wieder *einen aktiven Prozeß, der wirklich neues Gewebe hervorbringt*, dann aber durch seine eigene Entwicklung dem Zerfall entgegengeht.“

„... Gelangt man demnach... zum ... Resultate, daß die Knoten und Buckel, welche im Stadium der Sklerose die innere Fläche der Gefäße verunstalten, auf einen aktiven Prozeß, auf wirkliche formative Reizung zurückführen, so kann man den Prozeß gewiß nicht besser bezeichnen, als mit dem Namen der Endoarteriitis chronica deformans s. nodosa. Der *an sich passive Charakter des fettigen Endstadiums (Ausganges)* ändert nichts an dem aktiven, irritativen Anfangsstadium“ (überall unser Kursiv).

VIRCHOW hat also erkannt, daß das Wesentliche im Gewebsbild der Arteriosklerose die Bindegewebsneubildung ist, daß diese Wucherung des Bindegewebes als *ein reaktiver Vorgang aufgefaßt werden muß*, der mit einer Reizung von Zellen, ihrer Proliferation und mit einer Ver-

mehrung der Grundsubstanz verbunden ist. Darüber hinaus vermutete schon VIRCHOW, daß die Frühstadien der sklerotischen Veränderungen durch ihr *durchscheinendes Aussehen* von den älteren Polstern zu unterscheiden sind, ein Merkmal, das später viel zu wenig beachtet wurde:

„Betrachten wir nun die Atheromatie etwas genauer, z. B. an der Aorta, wo der Prozeß am gewöhnlichsten ist. Im Anfange (d. h. eigentlich zu einer Zeit, wo noch nichts atheromatöses vorhanden ist), entsteht an der Stelle, wo die Reizung stattgefunden hat, eine Anschwellung kleiner oder größer, nicht selten so groß, daß sie als wirklicher Buckel über das Niveau der inneren Oberfläche hervorragt. *Diese Hervorragungen unterscheiden sich von der Nachbarschaft durch ihr durchscheinendes, hornhautartiges Aussehen*“ (unser Kursiv).

Wenn diese VIRCHOWsche Vorstellung sich später nicht durchzusetzen vermochte, so ist dies nicht zuletzt darauf zurückzuführen, daß VIRCHOW den gereizten Bindegewebszellen im Entzündungsherd die Fähigkeit zugeschrieben hat, Stoffe aus der Nachbarschaft in vermehrter Menge aufnehmen zu können und daß er auf diese Weise die Entstehung der Exsudate in der Intima und ihre Sklerose erklären wollte.

Die spätere Erforschung der Entzündung lenkte bekanntlich die Aufmerksamkeit der Forscher auf die Kreislaufveränderungen, Emigration und Exsudation an den Blutgefäßen im entzündeten Gewebe und führte zunächst zu einer engeren Fassung des Entzündungsbegriffes.

Im Lichte dieser neuen Entzündungslehre schien es abwegig, die Arteriosklerose als einen entzündlichen Prozeß zu betrachten, zumal hier die eben erwähnten Vorgänge nicht so leicht nachzuweisen waren. Die Anwendung von verschiedenen, für die damalige Zeit neuen Färbemethoden, unter anderem der Fett- und Elasticafärbungen lenkte die Aufmerksamkeit der Forscher auf einige Teilerscheinungen und begünstigte die Auffassung der Arteriosklerose als eines hyperplastisch-degenerativen Vorgangs, eine Auffassung, die ihre weitere Entwicklung durch experimentelle Forschung erlangt hat. Erst das spätere Studium einiger Gefäßerkrankungen, die bis dahin nur wenig bekannt waren, wie Periarteriitis nodosa, Thrombangiitis obliterans, maligne Nephrosklerose und Rheumatismus, sowie die Entwicklung des Begriffes der serösen Entzündung durch RÖSSLE haben zu einem umfassenderen Verständnis der Histogenese sklerotischer Vorgänge in Arterien geführt und somit indirekt die ursprüngliche VIRCHOWsche Auffassung der Arteriosklerose als einen entzündlichen Vorgang weitgehend rehabilitiert.

Allerdings ergaben diese Untersuchungen, daß die vermehrte Aufnahme von Stoffen in die Gefäßintima nicht auf einer primären Reizung

der Zellen beruhen, wie es sich VIRCHOW vorgestellt hat, sondern vor allem auf die Durchlässigkeitsstörungen des Endothels zurückzuführen sind. Die Anreicherung des mesenchymalen Schwammes mit einer nicht differenzierten Eiweißsubstanz, Desmolyse, Reizung, Mobilisation und Proliferationen der Bindegewebszellen dieses Schwammes, die als Folge solcher Permeabilitätsstörungen zutage treten, sind als exsudativ-entzündliche Vorgänge im Sinne RÖSSLEs zu deuten und stellen die Vorstufen der Sklerose dar, die durch weitere Differenzierung der Fasersubstanzen aus den eingedrungenen Eiweißmassen (mit und ohne unmittelbare Zellbeteiligung) erfolgt.

Durch unsere Beobachtungen glauben wir bewiesen zu haben, daß die Vermehrung der nicht differenzierten Grundsubstanz in der Histogenese der arteriosklerotischen Intimaverdickungen einen sehr wichtigen Vorgang darstellt. Damit findet die wichtige und berechtigte Annahme von RÖSSLE, daß bei der Arteriosklerose nicht nur mit der „Einpressung“ von Lipoiden, sondern auch „mit dem Eindringen von Eiweißstoffen des Blutplasmas in die Gefäßwand und mit deren Exsudatnatur zu rechnen ist“, ihre weitere Bestätigung. Die nichtdifferenzierte Intercellularsubstanz wird ja aus den Eiweißsubstanzen gebildet, die nur von der Gefäßlichtung aus in das Gewebe der Intima-beete gelangen können. Diese Eiweißstoffe stellen sowohl einen Nährboden für wuchernde Intimazellen, als auch eine Matrix für die Bildung neuer Bindegewebsfasern dar. In dem proximalen, „elastischen“ Abschnitt des Arteriensystems wird die Blutflüssigkeit durch das straffe elastische Gerüst an der Intima-Mediagrenze aufgefangen und verbleibt in der Intima. Dies führt hier zur Vermehrung der eiweißhaltigen Grundsubstanz (HUECKs Saftstauung) und endet in Ausbildung stark vorspringender Intimabuckel. Weiter distalwärts (in der unteren Bauchaorta und in den Extremitätenarterien) ist das elastische Gerüst schwächer entwickelt und die Blutflüssigkeit wird (bei gleichbleibendem Grad der Durchlässigkeitsstörung) leichter in die Media eindringen können. Die Vermehrung der Grundsubstanz findet also in den Arterien vom muskulösen Typ nicht nur in der Intima, sondern auch (oder überwiegend) in der Media statt. Die darauffolgende Sklerose, Hyalinose und Verkalkung gehen mit Atrophie der Muskelfasern Hand in Hand und führen zu einer Dilatation des Gefäßrohres. Die Auswirkung ein und derselben Durchlässigkeitsstörung wird also in verschiedenen Abschnitten des Arteriensystems anders sein: In den Arterien vom elastischen Typ kommt es zur Gefäßeinengung, in den muskulären Arterien neben Polsterbildung auch zu einer Gefäßdilatation. Von dem dargelegten Gesichtspunkt aus läßt sich das mannigfaltige Bild der Arteriosklerose in verschiedenen Teilen des Arteriensystems viel leichter und einheitlicher erklären.

An Hand unseres Materials haben wir gezeigt, daß diese in der Histogenese so wichtigen Vermehrungen der Grundsubstanz nicht nur langsam und allmählich stattfinden können, sondern daß im Verlauf der Arteriosklerose auch akute Schübe auftreten, die durch eine starke Durchtränkung des Intimagefüges mit Plasmaanteilen ausgezeichnet sind (*Plasmaphorese* mit Ausbildung eines *intimalen Insudates*). Während dieser *akuten Phase* kann es einerseits zu einer schweren Zerstörung des Intimagewebes bis zur Geschwürsbildung kommen, andererseits werden dabei, besonders bei schwächeren Durchlässigkeitsstörungen, Reizwirkungen auf die Zellen der Intima ausgelöst und dadurch Voraussetzungen für spätere reaktive Vorgänge geschaffen, die zu einer weiteren Verdickung der Polster beitragen.

Zur Zeit dieser akuten Schübe entstehen auch solche Intimaschäden, die für die Ausfällung und spätere Anreicherung von Lipoiden in der Gefäßwand von Bedeutung sind. Schon die unmittelbare Beobachtung zeigt im Bereich der stärkeren ödematösen Auflockerung einen diffusen gelblichen Farbton, der auf Trennung der Fettstoffe von den Proteinen des eingedrungenen Plasmas hindeutet. Aus der experimentellen Forschung geht hervor, daß jeder Schädigung der Gefäßwand, sei es mechanischer, thermischer oder sonstiger Art, regelmäßig eine stärkere Fettinfiltration der betroffenen Bezirke der Intima und der Media folgt. Es kann uns somit nicht wundern, wenn es später gerade in den durch das Ödem mitgenommenen bzw. abgetöteten Intimapartien zu einer immer stärkeren Lipoidablagerung kommt.

Die festgestellten Beziehungen zwischen Plasmaphorese, Ödem, Nekrose und Fettinfiltration führen uns nun auch zu einem klareren Verständnis der Atherome, einer Veränderung, die MARCHAND und viele andere auf den Gedanken brachte, daß die Atherosklerose vor allem ein degenerativer Vorgang der Gefäßwand ist und mit anderen bekannten Fettdystrophien große Ähnlichkeit hat. Selbst ANITSCHKOW muß aber zugestehen, daß die Genese des Atheroms noch im Dunklen liegt und es ist nicht so leicht, wie es auf den ersten Blick erscheinen mag, die Entstehung der Atherome mit einer primären Fettinfiltration des Gewebes in Einklang zu bringen (s. näheres bei JUCKER).

Unsere Befunde liefern weitere Beweise für eine andere Erklärung der Atherombildung. Wir konnten zeigen, daß das Absterben des Intimagewebes mit plasmatischer Durchtränkung der Gefäßwand im Zusammenhang steht und daß es an verschiedenen Stellen zu einer regelrechten Saftstauung der vorgedrungenen Flüssigkeit kommt. Dies sind die tiefen Grenzflächen der Intimapolster, vor allem die innere Mediagrenze, die anscheinend nur ein geringes Durchlässigkeitsvermögen besitzt und welche das vom Lumen aus vordringende Plasma

aufhält. Hier kommt es oft als Folge (Begleiterscheinung) der ödematösen Durchtränkung zu einer Nekrose.

Unsere Befunde decken sich demnach mit Ergebnissen von HOLLE und unseren eigenen früheren Beobachtungen (an den Sektionsfällen der Thrombangiitis obliterans) vollkommen. HOLLE hat bekanntlich die Atherome als Folge des Ödems betrachtet, das zu einer „Quellungsnekrose“ der tieferen Intima führt.

Ist eine Nekrose der Gefäßwand entstanden und heilt sie nicht ab, so wird sie immer mehr und mehr mit Fettsubstanzen infiltriert, die in das abgestorbene Gewebe mit dem weiter andauernden zentrifugalen Saftstrom gelangen und hier von ihren Proteinvehikeln abgespalten werden. Die letzteren verfallen ebenfalls dem Untergang und bilden ihrerseits einen nicht unbeträchtlichen Anteil des Detritus der Atherome. Für das Verständnis der Atherombildung ist weiterhin die Beobachtung von Intimacysten (s. oben), von einem besonderen Interesse. Wenn man solche Ansammlungen von Flüssigkeit mit Auflösung des Gewebes findet, so fragt man sich, was eigentlich später aus diesen Veränderungen wird. Aus dem Dargelegten geht hervor, daß auch solche Intimacysten sehr wohl als Anfangsstadien der Atherome aufgefaßt werden können und daß die Anfänge der Atherombildung zeitlich mit der akuten Phase der Arteriosklerose zusammenfallen.

Wie eingangs bereits darauf hingewiesen wurde, bestand die Aufgabe dieser Arbeit vor allem im Nachweis bestimmter feingeweblicher Vorgänge, die einen Einblick in die Histogenese von sklerotischen Polstern in der Aorta gewähren sollten. Es ist nicht das unmittelbare Ziel dieser Untersuchungen gewesen auch auf die kausalgenetischen Fragen einzugehen. Dies erfordert begreiflicherweise eine viel längere Beobachtungszeit und ein größeres Material. Uns scheint aber, daß die systematische makroskopische Erfassung von akuten Schüben des arteriosklerotischen Vorganges von großer Wichtigkeit ist und uns näher zum Verständnis der kausalen Genese der Arteriosklerose bringen könnte. Schon aus unserem kleinen Material lassen sich in dieser Beziehung einige Anhaltspunkte erkennen.

Es erscheint z. B. die Tatsache von Bedeutung, daß in 4 Fällen das Intima-ödem und in Wachstum begriffene Intimapolster der Aorta gleichzeitig mit einengender Coronarsklerose bzw. Coronarthrombose beobachtet werden konnten. Die Annahme liegt nahe, daß die Coronarerkrankung, die die Todesursache in diesen Fällen war, nur eine Teilerscheinung eines rezidivierenden sklerotischen Vorganges in den Schlagadern darstellt.

In zahlreichen Fällen, in denen wir das Fortschreiten des sklerosierenden Prozesses in der Aortenintima feststellen konnten, war ein erhöhter Blutdruck zu verzeichnen. Unter anderem betrifft dies die angeführten Fälle von chronischen rheumatischen Herzklappenfehlern (257/47, 438/47, 452/47). Im Fall 257/47 bestand beispielsweise neben einem alten rheumatischen Dreiostrienvitium schon seit längerer Zeit ein erhöhter Blutdruck (RR 160/100). Bei der Sektion

fanden sich zum Teil inmitten einer noch wenig veränderten Intima, stark vorspringende, weißliche Intimabuckel. Solche Fälle sind deswegen von einem besonderen Interesse, weil hier das Zusammenspiel zweier Vorgänge deutlich zutage tritt, die auch sonst in der Entwicklung der Arteriosklerose von Bedeutung sind: die Auflockerung der Gefäßwand, bedingt durch die infektiös-toxischen Einflüsse, die das Einpressen von Plasma in die Gefäßwand ermöglicht und der erhöhte Blutdruck, der dieses Einpressen begünstigt.

Bei den untersuchten Fällen von chronischem Rheumatismus konnten wir in den Intimapolstern nichts Spezifisches für diese Erkrankung feststellen. Die ödematöse Auflockerung der Intima war im Vergleich zu den übrigen Fällen eher schwächer ausgeprägt; das Ausbleinen von Zellulationen könnte vielleicht dadurch erklärt werden, daß zur Zeit unserer Untersuchung kein frischer Schub des eigentlichen rheumatischen Prozesses vorlag.

Wichtig erscheint uns weiterhin, daß beim Hochdruck mit terminaler Hirnblutung (435/47) ebenfalls Zeichen akuter und subakuter entzündlicher Veränderungen in den Intimapolstern der Aorta festgestellt wurden. Dies könnte für das Verständnis der Vorgänge in den eigentlichen Hirngefäßen beim Insult von Bedeutung sein, worauf wir schon im vorangegangenen hingewiesen haben.

Bei entzündlichen Schrumpfnieren sind die ödematösen und jungen Intima-beete in der Aorta ein häufiger Sektionsbefund.

Recht bemerkenswert ist das Auftreten eines stärkeren Intimaödems mit Bildung von Intimaecysten bei einer toxischen Struma (456/47). In diesem Fall wurde gleichzeitig eine beginnende Lebercirrhose und Veränderungen im Sinne einer serösen Entzündung der Leber festgestellt. Es ist wahrscheinlich, daß in diesem Fall sowohl die Leberveränderungen als auch die Läsionen der Aortenintima auf die gleiche toxische Ursache zurückzuführen sind.

Eine gewisse Syntropie scheint zwischen akuten Schüben der Arteriosklerose und peptischen Magengeschwüren zu bestehen (3 Fälle).

In den übrigen Beobachtungen traten die Veränderungen der Aorta vom beschriebenen Typ als Begleiterscheinung verschiedener Krankheiten auf. In einigen Fällen schien die infektiöse Genese solcher Intimaveränderungen sehr wahrscheinlich, insbesondere bei abscedierender Pneumonie (S.N. 247, 700 und 746/47) und kavernöser Phthise (420/47). Eine Septicopyämie oder eine Sepsis lagen jedoch in diesen Fällen nicht vor und auch das mikroskopische Bild gab keinen Anlaß, hier eine Ansiedlung von Eitererregern in der Intima und ihre unmittelbare Wirkung auf das Gewebe der Polster anzunehmen. *Die Beziehung zwischen Rezidiven der Arteriosklerose und Infektoin erscheint uns auf Grund unserer Beobachtungen doch sehr wahrscheinlich.* Diese Beziehung hat aber wohl eine mehr verwickelte Genese und es ist naheliegend, an toxische Einflüsse oder allergische Entstehungsmechanismen zu denken (RÖSSLER). Erwähnenswert ist in dieser Hinsicht jedoch ein negatives Ergebnis: bei keinem der Fälle von Sepsis lenta gelang es uns bis jetzt ödematöse Intimapolster zu beobachten.

In mehreren unserer Fälle lag eine starke Abzehrung vor und man könnte zunächst, wie schon darauf hingewiesen, an ein „Hungerödem“ der Intimapolster denken. Der Eiweißreichtum der Ödemflüssigkeit bzw. der Grundsubstanz, sowie die Fibrinausfällungen im ödematös durchtränkten Gewebe lassen hier aber keine Parallele zu der Gallertatrophie ziehen und dies um so weniger, als ödematöse Intimapolster auch bei einem gut erhaltenen Körpergewicht und ohne Zeichen einer Abzehrung festzustellen waren.

Die Veränderungen der Proteine des Blutes könnten für das Aufflackern und Fortschreiten der Arteriosklerose von Bedeutung sein; chemisch-pathologische Untersuchungen stehen jedoch noch aus. Die Beobachtung an den Fällen von

Amyloidose und Paramyloidose deuten aber darauf hin, daß die Nachforschung in dieser Richtung wenig ergiebig sein wird: Bekanntlich erreicht die Arteriosklerose der großen Schlagadern bei diesen Erkrankungen selten stärkere Grade.

### *Zusammenfassung.*

1. In der Entwicklung arteriosklerotischer Intimaveränderungen ist das Eindringen des Blutplasmas — *die Blutplasmaphorese* — von großer pathogenetischer Bedeutung. — Entgegen der herrschenden Vorstellung über die Morphogenese der Arteriosklerose ist festzustellen, daß das Eindringen von Eiweißsubstanzen des Blutplasmas in die Arterienwand eine unerläßliche Voraussetzung für die Entwicklung der Intimasklerosen darstellt.

2. Die akute Form der Blutplasmaphorese findet ihren makroskopischen Ausdruck im Auftreten *ödematöser Intimaquaddeln*, die allein durch makroskopische Betrachtung der Aorta in 5% unserer Sektionsfälle festgestellt werden konnten.

3. Die Ansammlungen von Blutflüssigkeit in der Intima — *intimale Insudate* — sind häufig mit Fibrinausfällungen im ödematös aufgelockerten Gewebe vergesellschaftet. Neben der oberflächlichen Schicht der vorstehenden Partien der Polster ist der distale Teil der länglichen Intimabeete der häufigste Sitz der akuten plasmatischen Durchtränkung.

4. Das Eindringen des Blutplasmas in die Arterienwand ist ein Analogon der Exsudation bzw. der Transsudation. Akute Blutplasmaphorese wird von Histolyse (Desmolyse) des durchtränkten Gewebes begleitet und ist als ein akuter exsudativ-entzündlicher Vorgang aufzufassen.

5. Den histolytischen Vorgängen (Zelluntergang, Auflösung des elastischen und kollagenen Gerüsts<sup>1</sup>) schließt sich die hämorrhagische Durchsetzung des ödematös aufgelockerten Intimagewebes und *Geschwürsbildung* an.

6. Die Blutplasmaphorese tritt in den distalen Teilen der Aorta stärker zu Tage und ist für das häufigere Vorkommen von Geschwüren in der Bauchaorta mit verantwortlich.

7. Die Stauung des eingedrungenen, gewebsfeindlichen (pathologisch veränderten?) Plasmas an der Intima-Mediagrenze führt zu einer Nekrose dieser tieferen Intimaschicht und stellt das Anfangsstadium des Atheroms dar.

8. Schwächer abgestufte Blutplasmaphorese führt zur Anreicherung der Intima mit Eiweißstoffen, die als Ansammlungen einer metachromatischen Interzellulärsubstanz zum Vorschein kommen.

9. Besonders reichliche Ablagerungen von Eiweißsubstanzen, die eine Matrix für neue Bindegewebsfasern darstellen, trifft man in den

<sup>1</sup> *Anmerkung bei der Korrektur.* Weitere Untersuchungen ergaben, daß bei einer plasmatischen Durchtränkung der Intimabeete auch *Kalkniederschläge aufgelöst werden*. Darüber wird noch später ausführlicher berichtet.

*Wachstumszonen* der arteriosklerotischen Intimaverdickungen (lichtungsnahe Schichten, Ränder), die nicht selten aus einem jungen, zellreichen Bindegewebe bestehen.

10. Ohne Anreicherung der Intima mit Eiweißstoffen ist die Entwicklung eines sklerotischen Gewebes in der Arterienwand nicht denkbar.

11. Zwischen Bindegewebsneubildung und Lipoidose besteht bei Arteriosklerose des Menschen keine wesentliche ursächliche Beziehung. Beide Vorgänge sind vielmehr als zwei parallel verlaufende Prozesse zu betrachten.

12. Das Vorfinden eines noch in Wucherung und Differenzierung begriffenen Gewebes in den Wachstumszonen der Intimapolster neben einem reiferen und hyalinisierten Gewebe desselben Intimabeetes deutet darauf, daß die Arteriosklerose ein rezidivierender Vorgang ist. Die Rezidive sind mit Durchlässigkeitsstörungen und erneuter Blutplasmaphorese verbunden, die wieder zur Reizung der Zellen und zur Anreicherung des Intimagewebes mit Rohstoffen für Zell- und Faserneubildung führen.

13. Die feingeweblichen Vorgänge, die dem Wachstum der arteriosklerotischen Intimaverdickungen zugrunde liegen, lassen sich nicht im Rahmen der gegenwärtigen Auffassung der Arteriosklerose als eines hyperplastisch-degenerativen Vorganges unterbringen. Vielmehr spricht die reichliche Neubildung von bindegewebiger Grundsubstanz, die schubweise unter Auftreten von jungem zellreichen Gewebe erfolgt, für einen *reaktiven, produktiv-entzündlichen, chronischen und zu Rezidiven neigenden Vorgang*, der die ursprüngliche VIRCHOWSche Bezeichnung der Arteriosklerose als „Endarteriitis chronica deformans“ rechtfertigt.

### Literatur.

- ALBERTINI, A. v.: Schweiz. allg. Z. Path. u. Bakter. **1**, 3, 163 (1938). — ANDERS, H. E. u. W. J. EICKE: Z. Neur. **167**, 562 (1939). — ANITSCHKOW, N. e. Verh. dtsch. path. Ges. **1925**, 149. — Klin. Wschr. **1925 II**, 2233. — Speziell: pathologische Anatomie, Bd. 2, herausgeg. von ABRIKO OFF. Moskau 1940. — D'ANTONA, S.: Z. wiss. Zool. **109**, 485 (1914). — ASCHOFF, L.: Z. Neur. **167**, 214 (1939). — BEITZKE, H.: Virchows Arch. **267**, 625 (1928); **275**, 532 (1929). — BREDT, H.: Virchows Arch. **308**, 60 (1942). — DIETRICH, A.: Virchows Arch. **251**, 533 (1924). — DOLJANSKY u. ROULET: Virchows Arch. **291**, 260 (1933). — FAHR, TH.: In Pathologische Anatomie, Lehrbuch herausgeg. von ASCHOFF, 2. Bd. Jena: Gustav Fischer 1936. — FEY, M.: Z. Kreisl.forsch. **33**, 689 (1941). — FEYRTER, F.: Virchows Arch. **296**, 645 (1936). — Mikroskopie **1**, H. 1 (1947). — FREY, W.: Z. Neur. **167**, 237 (1939). — FROBOESE, C.: Zbl. Path. **31**, 225 (1921). — GLASUNOW, M.: Virchows Arch. **261**, 837 (1926). — GORDON, J.: Arch. Path. (Am.) **44**, 247 (1947). — HOLLE, G.: Virchows Arch. **310**, 160 (1943). — HUECK, W.: Beitr. path. Anat. **66**, 347 (1920). — Münch. med. Wschr. **1920 I**, 535; **1938 I**, 1. — HUEPER, W. C.: Arch. Path. (Am.) **39**, 117 (1945), zit. nach WILENS. — JORES, L.: In Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie



herausgeg. von HENKE-LUBARSCH, Bd. 1. Berlin: Springer 1924. — JUCKER: Virchows Arch. **295**, 301 (1925). — KAUFMANN, E.: Lehrbuch der speziellen pathologischen Anatomie, Bd. 1. Berlin u. Leipzig: W. de Gruyter 1931. — KEESER, E.: Klin. Wschr. **1946**, 165. — KLINGE, F.: Erg. Path. **27** (1934). — KLINGE, F. u. E. VAUBEL: Virchows Arch. **281**, 701 (1931). — LANGE, F.: Virchows Arch. **248**, 463 (1924). — LEARY, T.: Arch. Path. (Am.) **21**, 419 (1936). — LETTERER, E.: Über epitheliale und mesodermale Schleimbildung in ihrer Beziehung zur schleimigen Metamorphose und schleimigen Degeneration. Leipzig: S. Hirzel 1932. — LINZBACH, A. J.: Virchows Arch. **311**, 432 (1943). — MARCHAND, F.: Münch. med. Wschr. **1904**, 770. — MEESSEN, H.: Med. Klin. **1943**, 89. — Z. Kreisl.forsch. **36**, 185 (1944). — MEYER, W. W.: Virchows Arch. **314**, 681 (1947). — MÜLLER, E.: Beitr. path. Anat. **97**, 41 (1936). — NEWBURG and CLARKSON: J. amer. med. Assoc. **79**, 1106 (1922). — NUZUM, F. R. and all.: Arch. int. med. (Am.) **37**, 733 (1926). — NUZUM, F. R. and ELLIOT: Amer. J. Sci. **181**, 630 (1933). — NUZUM, F. R., M. OSBORN and W. SANSUM: Arch. int. med. (Am.) **35**, 492 (1925). — PETROFF, J.: Beitr. path. Anat. **71**, 115 (1923). — RANKE, O.: Beitr. path. Anat. **71**, 78 (1922). — RICKER, G.: Sklerose und Hypertonie der innervierten Arterien. Berlin: Springer 1927. — RIBBERT, H.: Verh. dtsh. path. Ges. **1904**, 168. — Dtsch. med. Wschr. **1918 II**, 953. — RÖSSLE, R.: Bericht über den Kongreß für geographische Pathologie 1934 in Utrecht. — Virchows Arch. **288**, 780 (1933); **291**, 1 (1933); **311**, 252 (1943). — Verh. dtsh. path. Ges. **1923**, 18; **1928**, 89. — ROSENTHAL, S. R.: Arch. Path. (Am.) **18**, 473, 668 (1934). — ROULET, F.: Erg. Path. **32**, 1 (1937). — SCHMIDT, M. B.: Virchows Arch. **313**, 158 (1944). — SCHÜRMANN, P. u. MACMAHON: Virchows Arch. **291**, 47 (1933). — SCHULTZ, A.: Virchows Arch. **235**, 415 (1922). — SCHULTZ, M. u. F. KLINGE: Virchows Arch. **288**, 707 (1933). — SPÜHLER, O. u. H. ZOLLINGER: Dtsch. Arch. klin. Med. **190**, 321 (1942). — SSOLOWJEW, A.: Virchows Arch. **241**, 1 (1923); **250**, 359 (1924); **261**, 253 (1926). — Z. exper. Med. **69**, 94 (1929). — SYLVÉN, B.: Acta chir. scand. (Schwd.) Suppl. **86**, 66 (1941). — Virchows Arch. **303**, 280 (1938). — Klin. Wschr. **1938 II**, 1545. — THOMA, R.: Virchows Arch. **245**, 78 (1923). — VIRCHOW, R.: Wien. med. Wschr. **1856**, H. 51/52. — Cellular-pathologie, 4. Aufl. Berlin 1871. — WILENS, S. L.: Amer. J. Path. **23**, 793 (1947). — WOLFF, K.: Virchows Arch. **299**, 573 (1937). — WRIGHT, S.: In The Diagnosis and Treatment of cardiovascular Disease, Vol. 2, p. 1648. Ed. by W. D. Stroud. Philadelphia 1946. — ZINSERLING, M.: Beitr. path. Anat. **94**, 40 (1934/35).