

Aus dem Pathologischen Institut der Städtischen Krankenanstalten Wiesbaden
(Direktor: Prof. Dr. WURM).

Zur Genese atherosklerotischer Frühveränderungen der Aorta.

Von

DIETRICH SINAPIUS,
Assistent am Institut.

Mit 11 Textabbildungen.

(Eingegangen am 24. August 1949.)

In der Arterioskleroseforschung der jüngsten Zeit finden die Frühveränderungen besondere Beachtung. Mit Recht ist immer wieder betont worden, daß in erster Linie aus der Erforschung der ersten Intimaveränderungen neue Gesichtspunkte für die formale und kausale Genese zu erwarten wären. An der Aorta sind entsprechende Untersuchungen zuerst von HOLLE durchgeführt worden. Sie führten zu der Anschauung, daß sich Lipoidose und Sklerose unter verschiedenen Bedingungen aus der primären Ansammlung flüssiger eiweißreicher Blutbestandteile in der Intima herleiten. HOLLE hat dieses Stadium als Intimaödem bezeichnet und darauf hingewiesen, daß ödematöse Intimabeete makroskopisch an ihrer auffallenden Transparenz und größeren Verletzlichkeit zu erkennen sind. Damit wurde die Aufmerksamkeit auf einen Befund gelenkt, der schon VIRCHOW bekannt war, aber später lange unbeachtet geblieben und in Vergessenheit geraten war. HOLLE hat in seiner Arbeit 7 Fälle mit ödematösen Intimapolstern beschrieben, von denen er annahm, daß sie im Zusammenhang mit infektiösen Allgemeinerkrankungen entstanden waren und die er daher als entzündlich im Sinne der serösen Entzündung RÖSSLES deutete. Erst neuerdings hat W. W. MEYER nach Überprüfung des gesamten Sektionsgutes eines halben Jahres 24 Fälle (5%) mit frischem Intimaödem der Aorta mitgeteilt. Seine Einzelbeobachtungen stimmen in vielen Punkten mit den Ergebnissen der HOLLESchen Arbeit überein. Sie bestätigen die schon von KROMPECHER und RIBBERT, später von RÖSSLE geäußerte Vermutung, daß der Infiltration flüssiger eiweißreicher Blutbestandteile in die Intima von der Lichtung her für Entstehung und Formung der Atherosklerose der Aorta entscheidende Bedeutung zukommt.

Von den makroskopischen Befunden HOLLES bei Intimaödem ausgehend haben wir in ähnlicher Weise wie W. W. MEYER die Aorten des gesamten Sektionsgutes aus einem Zeitraum von 8 Monaten auf glasig durchscheinende Polster und Beete überprüft. Bei der histologischen Untersuchung stellte sich heraus, daß es sich nicht in allen

Fällen um ausgesprochenes Ödem handelte, sondern daß die stärkere Transparenz durch Quellung bindegewebiger Bestandteile hervorgerufen werden kann. Die Untersuchung verfolgte das Ziel, die unmittelbaren Folgeerscheinungen der Plasmainfiltration zu klären, berücksichtigte daher in erster Linie solche Befunde, bei denen gewebliche Ausgleichsvorgänge (Zellproliferation, Faserneubildung) keine wesentliche Rolle spielten.

Darüber hinaus soll in dieser Arbeit versucht werden, zur Klärung der kausalen Genese der Atherosklerose beizutragen. Wir sind uns dabei der Grenzen bewußt, die durch den relativ geringen Umfang des eigenen Materials gesetzt sind. Trotzdem ergaben sich Befunde, die zu einer einheitlichen Deutung aufforderten.

Der Überblick über das bisherige Schrifttum ergibt eine verwirrende Vielfalt verschiedener Auffassungen. Insbesondere die experimentelle Arterioskleroseforschung der letzten Jahrzehnte hat gezeigt, daß zahlreiche Faktoren bei der Entstehung und Formung der Arteriosklerose beteiligt sein können. Von klinischer Seite (SCHÖNHOLZER) ist daher neuerdings bezweifelt worden, daß die vergleichende Morphologie überhaupt noch einen nennenswerten Beitrag zur Klärung dieser Fragen leisten kann.

Die entscheidenden Faktoren lassen sich in zwei Gruppen zusammenfassen. Einerseits soll die mechanisch-funktionelle Dauerbeanspruchung der Gefäßwand zur Abnutzung ihrer elastischen Eigenschaften führen (ASCHOFF). Saftstauung (HUECK), Durchströmungsstörungen (ROTTER), molekulare Alteration der Gefäßwand (ASCHOFF), Einpressung von Plasma (RIBBERT) werden als Folgeerscheinungen aufgefaßt und sollen die bevorzugte Lokalisation atherosklerotischer Veränderungen an Stellen verstärkter Einwirkungen erklären.

Andererseits ist eine chemisch-toxische Schädigung der Gefäßwand, sei es vom Blutstrom oder von der Adventitia her, als wesentlich angesehen worden. Je nach dem grundsätzlichen Standpunkt des Untersuchers wird der Angriffspunkt in der Media (THOMA, BEITZKE) oder in der Intima (RÖSSLE, BREDT, W. W. MEYER, HOLLE) gesucht. In neuerer Zeit ist im Anschluß an die von SCHÜRMANN entwickelte Dysorielehre vor allem die ursächliche Bedeutung der toxisch-chemischen Endothelschädigung hervorgehoben worden. BREDT, HOLLE und W. W. MEYER haben versucht, dieser Lehre Geltung zu verschaffen. Das Intima-ödem wird in diesem Zusammenhang als entzündlich gedeutet, die Folgezustände (Sklerose, Lipoidose) werden mit produktiv entzündlichen Gewebsveränderungen verglichen, die Atherosklerose wird zum Narbenzustand nach Entzündung.

Im Gegensatz zur einseitigen Betonung der entzündlichen Genese wird in mehreren Arbeiten der BÜCHNERSCHEN Schule (ROTTER,

E. MÜLLER, MEESSEN) die Alteration der Intima durch Ernährungsstörungen oder kolloidale Zustandsänderungen der Grundsubstanz in den Vordergrund gestellt.

Die Ergebnisse der bisherigen Untersuchungen weisen darauf hin, daß es eine einheitliche Ursache der Atherosklerose nicht gibt. Wir haben daher die von uns beobachteten Fälle auf die verschiedenen Bedingungen hin überprüft, die zur Entstehung polsterförmiger Intimaverdickungen geführt oder beigetragen haben. Entscheidende Bedeutung gewinnt im Zusammenhang mit der Untersuchung atherosklerotischer Frühveränderungen (Ödem und Quellung der Intima) die Frage, wie es zur umschriebenen Ansammlung von Plasmaplastanteilen des strömenden Blutes in der Aortenintima kommt.

Material, Methode, Technik.

Die für die weitere histologische Untersuchung geeigneten Intimaveränderungen wurden nach ihrer makroskopischen Beschaffenheit ausgewählt und nur solche Buckel und Beete berücksichtigt, die sich durch ihre größere Transparenz von benachbarten Abschnitten unterscheiden ließen. Lebensalter, Form und Ausdehnung der Veränderungen spielten dabei zunächst keine Rolle.

Der mikroskopische Befund gestattete eine weitere Abgrenzung, die auch W. W. MEYER an seinem Material vorgenommen hat. Durch stärkere Transparenz zeichnen sich auch kompakte Eiweißabscheidungen auf der Intima aus, die als hyalines Fibrin oder Fibrinoid bezeichnet werden. W. W. MEYER hat darauf hingewiesen, daß diese Abscheidungen größere Festigkeit besitzen. Sie lassen sich nach unserer Erfahrung am besten mit hornartigen Massen vergleichen. Die Abgrenzung glasiger Intimapolster (Intimaödem) von solchen Befunden gelingt nach einer gewissen Übung schon mit dem bloßen Auge und ist histologisch nicht schwer. Beide Veränderungen können sich, wie auch W. W. MEYER betont hat, kombinieren. Im Rahmen dieser Arbeit fanden hyaline Fibrinabscheidungen auf der Intima keine Berücksichtigung.

Glasige Intimapolster ließen sich bei einer Beobachtungszeit von insgesamt 8 Monaten (259 Sektionen) an 38 Aorten, d. h. etwa 15% der Fälle feststellen (gegenüber 5% bei W. W. MEYER).

Es muß aber damit gerechnet werden, daß durch postmortale Veränderungen (Hämoglobinimbilierung usw.) die Eigenart der betreffenden Beete nicht immer klar zu erkennen ist. Nimmt man Beobachtungsfehler hinzu, dann dürfte die Häufigkeit glasiger Intimapolster der Aorta noch beträchtlich höher liegen. Wir vermuten, daß sich bei systematischer Untersuchung sämtlicher Fälle ausgeprägter Atherosklerose fast immer an einzelnen Polstern oder an Teilen solcher Polster wenigstens histologisch die dem Ödem entsprechenden Erscheinungen nachweisen ließen.

Die nach makroskopischer Prüfung ausgewählten Aorten wurden unter sorgfältiger Schonung der Innenhaut im Zusammenhang entnommen, aufgespannt und in 10%igem Formol fixiert. Glasige Intimaveränderungen, die ödematös schienen, wurden zunächst und vorwiegend in Querschnitten, vereinzelt auch in Flachschnitten mikroskopisch untersucht.

Ebenso wie W. W. MEYER haben wir uns dabei der Gefrierschnittmethode bedient, um ein möglichst klares und einwandfreies Bild ödematöser Partien zu erhalten.

Folgende Färbemethoden gelangten zur Anwendung: 1. VAN GIESON, 2. WEIGERTS Elastica (Resorcin-Fuchsin), 3. Fettfärbung (Scharlachrot), 4. Silberimprägnation nach DE OLIVEIRA, 5. Azan.

In einzelnen Fällen wurde auch mit Hämatoxylin-Eosin und mit der Einschlußfärbung nach FEYRTER gefärbt. Von jedem Polster wurden zahlreiche Schnitte angefertigt.

Aus Raummangel können in dieser Arbeit nicht klinische Daten und anatomische Diagnosen sämtlicher untersuchten Fälle mitgeteilt werden. Die wesentlichen Einzelheiten des Gewebsbildes sollen auf Grund typischer Beispiele zusammenfassend geschildert werden.

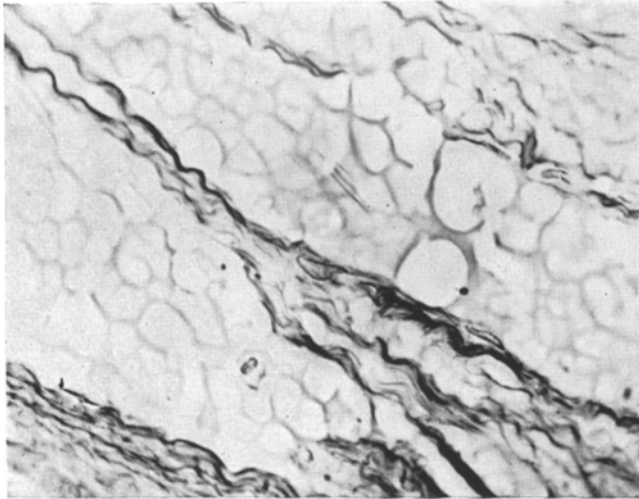


Abb. 1. Intimaödem. Streifenförmige Ansammlung wabiger Ödemmasse. Aufspaltung kollagener Fasern in argyrophile Fibrillen. Silberimprägnation nach DE OLIVEIRA. Vergr. 420fach.

Zusammenfassung der Befunde bei Intimaödem.

1. Makroskopisch ist die Intima glasig durchscheinend, oft mit einem leicht gelblichen Farbton. Ödematöse Polster und Beete sind meist sehr empfindlich und können schon bei leichter Berührung verletzt, zusammengeschoben oder eingerissen werden. Die oberste Intimaschicht läßt sich ohne Mühe als zusammenhängendes Häutchen von den tieferen Schichten abziehen.

2. Die Verbreiterung der Intima ist in erster Linie durch eine beträchtliche Vermehrung der Zwischensubstanz bedingt, die die stark aufgelockerten Fasern weit auseinanderdrängt (Abb. 1). Die Ödemmasse liegt im Querschnitt in Form breiter Streifen zwischen den Fibrillen. Dabei kann es auch zu größeren teich- oder cystenähnlichen Ansammlungen kommen. Nur selten erscheint die Ödemsubstanz vollkommen homogen. Bei stärkerer Vergrößerung zeigt sie vielmehr häufig eine gleichmäßige feinwabige Struktur. In anderen Fällen sind zahlreiche

Vacuolen (im Querschnitt runde oder ovale Aussparungen) festzustellen (Abb. 2). Färberisch ist die Ödemmasse schwer zu charakterisieren. Der Farbeffekt bei verschiedenen Bindegewebsfärbungen ist wechselnd, meist mehr oder minder fleckig. Im v. Gieson-Schnitt z. B. erhält man im allgemeinen schmutzig graubräunliche Farbtöne. Bei Azanfärbung ergibt sich vielfach eine unregelmäßige fleckige Rötung, die sich durch Variation der Färbezeiten leicht beeinflussen läßt. Die Haftfähigkeit für Azocarmin ist dabei also nicht sehr groß. Der

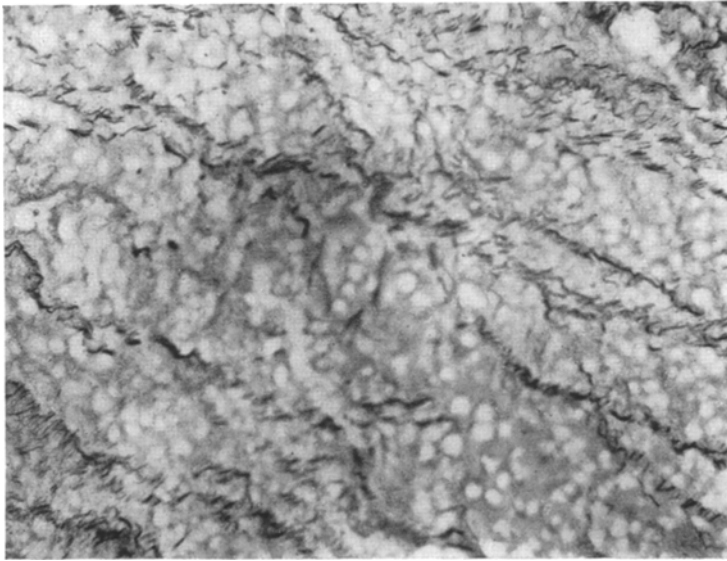


Abb. 2. Starke Auflockerung und Auseinanderdrängung der im Ödem aufgesplitterten Silberfibrillen. — Silberimprägnation nach DE OLIVEIRA. Vergr. 420fach.

Intensität der Azanrötung entsprechen bei Silberimprägnation braune Farbtöne. Schließlich läßt sich fast immer eine feine gleichmäßige Fettbestäubung der Ödemmasse nachweisen.

3. Im Zusammenhang mit der Zwischensubstanzvermehrung („Ödem“) treten an kollagenen und elastischen Fasern charakteristische Veränderungen auf. Kollagene Elemente verlieren ihre Fuchsinophilie und splitteln sich in zahlreiche feine Silberfibrillen auf (Abb. 1).

Zum Teil gehen die Fibrillen in dichten Büscheln aus stärkeren Fasern hervor, zum Teil bilden sie auch ganz ungeordnete weitmaschige Netze, in deren Maschen größere Ödemansammlungen liegen. Verminderung der kollagenen und entsprechende Zunahme der imprägnierbaren Fasern gehören regelmäßig zum Bild des Intimaödems.

Ähnliche Erscheinungen sind auch an den elastischen Elementen zu beobachten: gröbere Fasern splitteln sich bis zur Grenze der Sicht-

barkeit in immer zartere Fibrillen auf. Allgemein ist die Elastinfärbbarkeit faseriger Bestandteile innerhalb ödematöser Bezirke herabgesetzt.

4. Der Zellgehalt entsprechender Intimaabschnitte ist gering. Die Fibrocytenkerne sind durchschnittlich auffallend klein und rund. Pyknose und Caryolysis sind nicht selten zu beobachten. In manchen Fällen ließen sich Kernschatten innerhalb der ödematösen Schichten nachweisen. Fast immer sind einige der sessilen Fibrocyten in der Umwandlung zu Schaumzellen begriffen. Die celluläre Verfettung ist bei Intimaödem jedenfalls ein häufiger Befund.

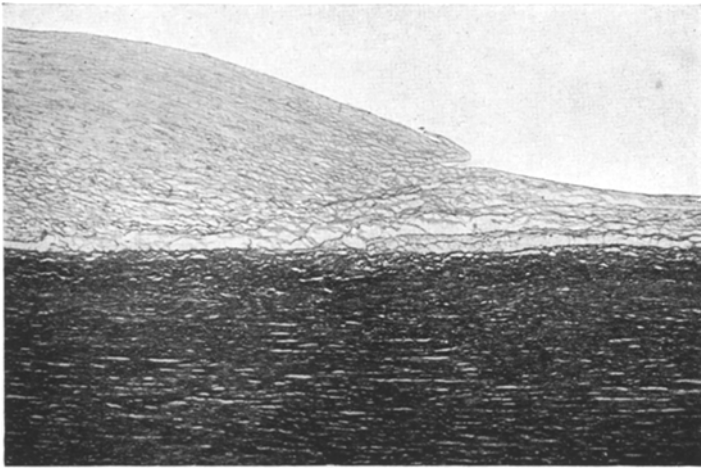


Abb. 3. Flacher ödematöser Intimabuckel. Stärkeres Ödem im seitlichen Randwinkel mit unterminierender Ausbreitung in den tieferen Schichten bis unter die Polstermitte. Elastica. Vergr. 28fach.

Regressive Zellveränderungen gehören also regelmäßig zum Bild des Intimaödems, wenn auch in sehr verschiedenem Grade und Umfang. Die Zahl der zugrundegegangenen Zellen läßt sich naturgemäß auch bei dem Vergleich mit benachbarten nicht ödematösen Intimaabschnitten schwer abschätzen. Man gewinnt aber den Eindruck, daß stets nur ein Teil der Fibrocyten dem Untergang verfällt und daß von den Rändern her verhältnismäßig rasch Organisationsvorgänge mit Zellproliferation und Faserneubildung einsetzen können.

5. Die Metachromasie ist in ödematösen Intimapartien regelmäßig stark abgeschwächt oder ganz aufgehoben. Bei FEYRTERScher Einschlußfärbung findet man nur zartrote oder bläuliche Töne, niemals die normale kräftige Rötung der inneren Mediaschichten.

6. Form und Ausdehnung des Intimaödems.

Intimaödem betrifft nur in seltenen Fällen das ganze glasig durchscheinende Polster. Meist sind nur Teile aufgelockert und durchtränkt,

während andere Abschnitte unverändert bleiben. So besitzen auch kleine und wenig hervorspringende Buckel in der Regel einen aus zell- und saftreichem lockerem Bindegewebe bestehenden Kern, der von ödematösen Schichten umgeben ist. Die verschiedenartige Verteilung läßt aber doch folgende Regeln erkennen.

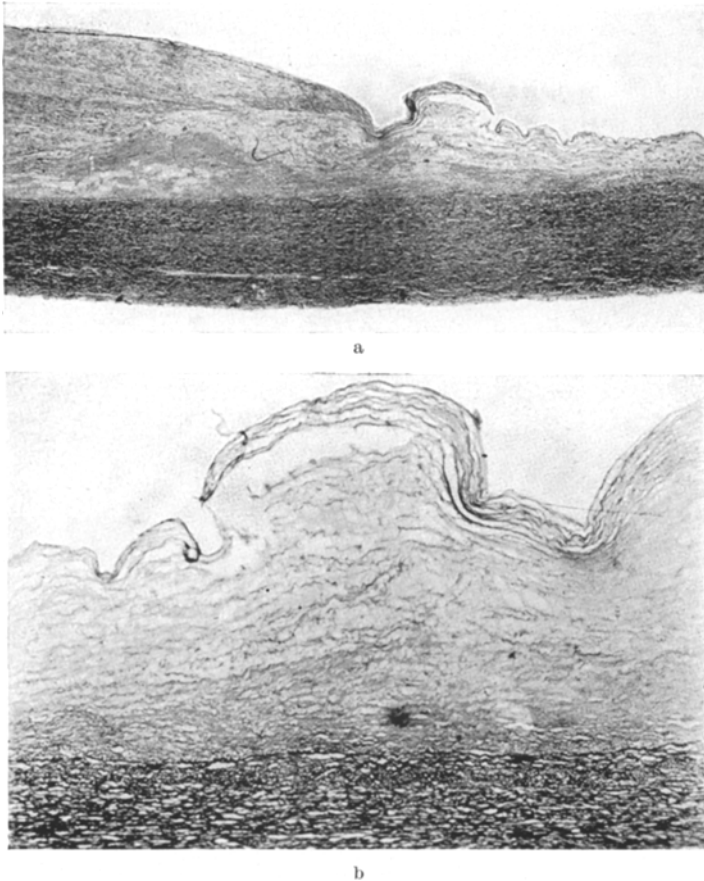


Abb. 4a u. b. Intimaödem im Randwinkel eines älteren Polsters. Quellung der daran anschließenden tieferen Schichten unter der sklerotischen Kappe. *Elastica*. a Übersicht Vergr. 13fach. b Ödematöser Abschnitt im Randwinkel bei stärkerer Vergrößerung (40fach).

a) Überwiegend findet sich die ödematöse Auflockerung in den seitlichen Rändern der Polster. Nach dem Querschnittsbild kann dabei von „Randwinkelödem“ gesprochen werden. Kennzeichnend ist in solchen Fällen die Ansammlung breiter Ödemstreifen am Übergang der Polster zu benachbarten Intimaabschnitten. Hier reicht das Ödem bis an die Lichtung (Abb. 3, 4a u. b).

b) Randwinkelödem kann sich in den tiefen Saftspalten der Intima ausbreiten. Die Ödemstreifen reichen dann vom seitlichen Rand bis unter das Zentrum des Polsters, ohne dessen sklerotischen Kern zu verändern. Erfolgt die Ausbreitung von beiden Seiten her, dann können die streifigen Ödemansammlungen unter der Polstermitte zusammenreffen. Ältere sklerotische Anteile werden in dieser Weise gleichsam unterminiert.

c) Die von den seitlichen Rändern vordringende Ödemmasse kann sich in breiten Streifen teich- oder cystenähnlich in der Tiefe der Polster und Buckel ansammeln. Andererseits können auch lichtungsnahe Schichten sekundär von der Tiefe her ödematös aufgelockert und durchtränkt werden.

d) Sehr viel seltener findet man Ödem in der sklerotischen Kappe der Polster, also im Scheitel oder in den nach beiden Seiten hin angrenzenden Abschnitten. Gerade in diesen Teilen herrschen im allgemeinen Zellproliferation und lebhaftes Faserneubildung vor.

Besprechung der Befunde bei Intimaödem.

Die beobachteten Ödemansammlungen in der Intima reichen meist bis in die oberflächlichen Schichten. Dieser Befund spricht eindeutig dafür, daß die Ödemflüssigkeit unmittelbar von der Lichtung her in die Innenhaut gelangt. In keinem Fall ergab sich ein Anhalt, daß die Flüssigkeit aus den äußeren Wandschichten stammte. Intimaödem entsteht also durch die Infiltration von Plasmabestandteilen des strömenden Blutes („Plasmaphorese“ nach W. W. MEYER).

Welche Zusammensetzung besitzt das infiltrierte Plasma?

W. W. MEYER gibt an, innerhalb der Ödemansammlungen netzig ausgefälltes Fibrin beobachtet zu haben und schließt aus diesem Befund, daß Plasma infiltrierte sein müsse. Wir können diese Beobachtung am eigenen Material nicht bestätigen. Auf das Problem der fibrinähnlichen Färbbarkeit wird im Zusammenhang zurückzukommen sein. Es sei aber schon jetzt darauf hingewiesen, daß azanrote Streifen und Bänder, wie sie W. W. MEYER beschreibt, bei Intimaödem zwar häufig vorkommen, aber nicht mit Fibrin gleichgesetzt werden dürfen. Nach unseren Beobachtungen handelt es sich dabei um kollagene Fasern, die ihre färberischen Eigenschaften geändert haben (fibrinoide Quellung). Fibrinausfällungen in typischer Netzform oder als sog. hyalines Fibrin gehören demnach nicht zum Bild des Intimaödems. Da es noch keineswegs geklärt ist, wann und unter welchen Bedingungen Fibrinogen im Gewebe netzig ausfällt, scheint uns dieser negative Befund die Infiltration von Vollplasma nicht unbedingt auszuschließen.

Eine weitere Schwierigkeit ergibt sich aus der Tatsache, daß die Ödemansammlungen gleichzeitig auch die präexistente Zwischensubstanz

der bindegewebigen Intima enthalten. Beide Bestandteile sind untrennbar vermischt. Form und Ausdehnung der Ödemansammlungen hängen nicht allein von Menge und Zusammensetzung des infiltrierten Plasmas, sondern auch von dem Flüssigkeitsgehalt der betreffenden Intima ab. Bei der Beurteilung des Gewebsschnittes müssen diese Faktoren berücksichtigt werden. Auch die färberischen Eigenschaften der Ödemansammlungen können daher im einzelnen Fall verschieden sein, ohne daß hieraus Unterschiede in der Zusammensetzung des infiltrierten Plasmas gefolgert werden können.

Aus diesen Gründen läßt der Gewebsschnitt weder den Eiweißgehalt des infiltrierten Plasmas direkt beurteilen noch entscheiden, ob es sich um Vollplasma handelt.

Dagegen lassen folgende Erwägungen und Beobachtungen indirekt auf die Zufuhr von Eiweißbestandteilen mit dem infiltrierten Plasma schließen: 1. Jeder Stoffanbau (Sklerose) ist ohne die Bereitstellung hochmolekularer Eiweißstoffe nicht denkbar. Aus der Beobachtung späterer bindegewebiger Organisation des Intimaödems läßt sich entnehmen, daß mit der Plasmainfiltration entsprechende Bausteine zugeführt werden. (Diese einfache Folgerung wird auch von W. W. MEYER erwähnt.) 2. Fast immer sind die Ödemmassen fein mit Fett bestäubt. Da die Kolloidchemie lehrt, daß die Lipoide des Plasmas an Eiweiß gekoppelt sind, kann aus der Fettbestäubung auf die Zufuhr entsprechender Trägersubstanzen geschlossen werden.

Zu den unmittelbaren Folgeerscheinungen der Plasmainfiltration gehören Veränderungen der Bindegewebsfasern und der ortsansässigen Zellen. Dabei spielen Quellungsvorgänge eine wesentliche Rolle. Die Aufsplitterung kollagener und elastischer Fasern in feine Fibrillen ist auch im eiweißarmen Ödem (Transsudat) seit langem bekannt. Auf die Verbreiterung, Abblassung und körnige Auflösung elastischer Elemente im peripheren Ödem hat z. B. schon LUBARSCH hingewiesen. Nach dem NAGEOTTESchen Grundversuch läßt sich die Aufsplitterung kollagener Fasern in argyrophile Fibrillen durch experimentelles Ödem (RANVIERSche Quaddel) erzeugen. Die Veränderungen bei Intimaödem stimmen mit diesen Beobachtungen überein. Zum Gewebsbild des Intimaödems gehören schließlich fast regelmäßig regressive Zellveränderungen.

Seit den grundlegenden Untersuchungen SCHÜRMANNs wird dem Plasma eine gewebsschädigende Wirkung zugeschrieben. Die nekrotisierenden Faktoren sollen in erster Linie fermentartiger Natur sein. Darüber hinaus ist aber nach SCHÜRMANN bei unmittelbarer Berührung zwischen Blutflüssigkeit und Parenchymzellen mit einer umfassenden Störung der Milieuintegrität zu rechnen.

Eine derartige relativ rasche und durchgreifende Milieuänderung ist auch bei Intimaödem anzunehmen. Es mag dahingestellt bleiben, welche besondere Rolle dabei Fermente spielen.

HOLLE und W. W. MEYER haben den Zelluntergang als eindeutiges Zeichen der entzündlichen Natur des Intimaödems aufgefaßt und auf die Einwirkung irgendwelcher im einzelnen unbekannter vom Blutstrom her infiltrierter Giftstoffe zurückgeführt.

Wir können uns unter Hinweis auf die SCHÜRMANNschen Untersuchungen dieser Deutung nicht anschließen. Da die Gewebsveränderungen bei Intimaödem den Wirkungen normalen Blutplasmas auf lebendes Gewebe entsprechen, braucht darüber hinaus keine Gewebschädigung durch besondere Giftstoffe angenommen zu werden.

Mikroskopische Befunde bei fibrinoider Faserquellung.

Am Bindegewebe glasiger Intimapolster läßt sich sehr häufig eine Änderung des färberischen Verhaltens nachweisen. Einzelne kollagene Fasern, gröbere Bündel oder hyaline Strukturen färben sich in verschiedener Ausdehnung und Intensität bei Azanfärbung rot, verhalten sich also in dieser Hinsicht dem Fibrin ähnlich. Die Stärke der Azanfärbung wechselt im Einzelfall zum Teil erheblich. Übergänge vom kräftigen Rot bis zum Blauviolett kommen vielfach auf einem Gewebsschnitt vor. Durch Variation der Färbezeiten ist die Intensität leicht zu beeinflussen. Die Bindung des Azocarmins ist allgemein nicht sehr stark, die Rotfärbung läßt sich durch längeres Differenzieren oder verlängerte Einwirkung von Anilinblau leicht wieder verdrängen. Mit der Azanfärbung verlieren die Fasern ihre Kollagenfärbbarkeit. Nach v. GIESON gefärbte Schnitte zeigen Abblassung des Kollagenrots und Übergang in schmutzig graubraune Töne. Die Azanrötung kollagener Fasern oder hyaliner Streifen fanden wir stets homogen. Feinere, etwa netzförmige Strukturen ließen sich auch bei starker Vergrößerung nicht nachweisen. Mit dem Wechsel im färberischen Verhalten können sich die Bündel deutlich wahrnehmbar verbreitern. Besonders augenfällig ist die Zunahme des Kalibers bei hyalinen Schichten. Fibrinähnliche Färbbarkeit von Bindegewebsteilen der Intima ist stets mit dem Sichtbarwerden feinfibrillärer Elemente verbunden. Die versilberbaren Fibrillen treten scharf aus der sie umgebenden „Grundsubstanz“ hervor. Dabei lassen sich folgende Formen der Faseraufsplitterung unterscheiden:

a) Die argyrophilen Fibrillen verlaufen in dichten Bündeln gestreckt und parallel gelagert. Einzelne schräg verlaufende Elemente, die sich von stärkeren Fibrillen abzuzweigen scheinen, verdichten die Struktur.

b) Innerhalb stark verbreiteter azanroter Bündel treten ebenso scharf, aber ganz ungeordnet feinere argyrophile Fasern verschiedener Stärke hervor. Sie liegen vielfach gekrümmt, korkzieherartig gedreht oder fein gewellt in der umgebenden Substanz.

c) Aus stärkeren kollagenen Bündeln können sich fächerartig und ganz gleichmäßig feine imprägnierbare Fibrillen aufpinseln, die sich allmählich in ödematösen Bezirken verlieren.

d) In einzelnen Fällen ließen sich innerhalb fibrinähnlich färbbarer Schichten auch gröbere Fasern scharf mit Silber imprägnieren.

Fibrinähnliche Färbbarkeit kollagener Fasern mit Verbreiterung und Argentophilie ließ sich innerhalb der untersuchten Intimapolster in folgender Form und Verteilung feststellen.

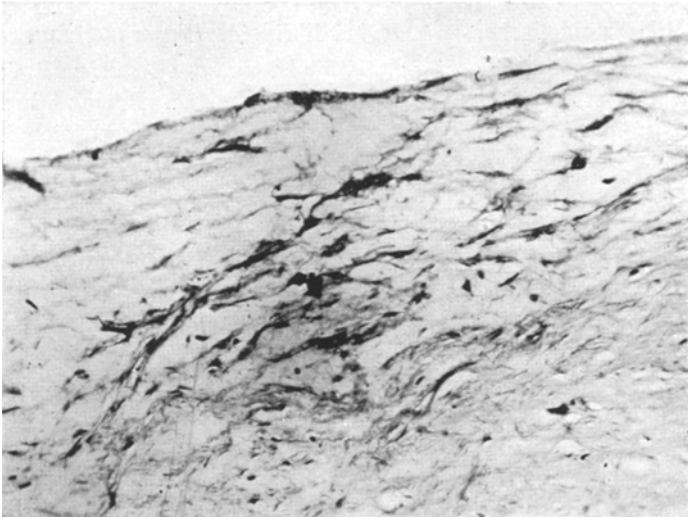
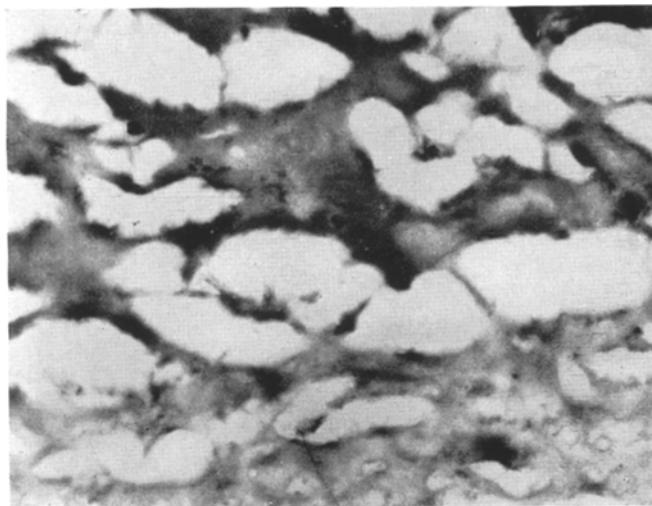


Abb. 5. Fibrinähnliche Färbbarkeit aufgelockerter kollagener Fasern am Rande eines ödematösen Intimabuckels. Die mit Azocarmin rot gefärbten Fasern erscheinen auf der Abbildung schwarz. Azan. Vergr. 120fach.

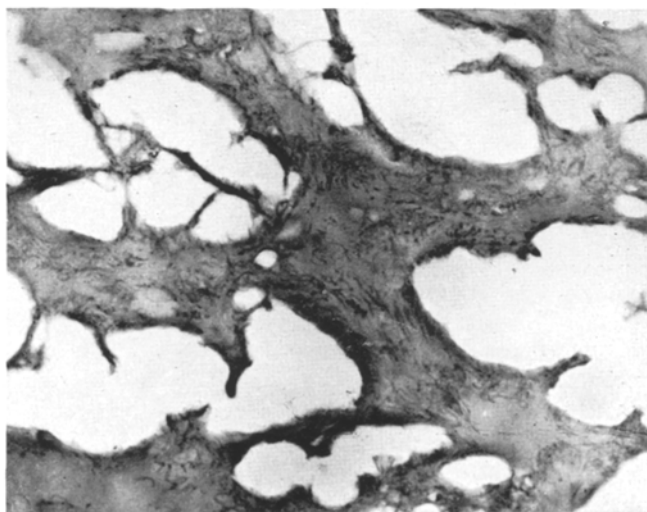
a) Innerhalb ödematöser Intimapartien oder (häufiger) an ihrem Rande (Abb. 5). Diese Befunde sind besonders häufig, wenn die bindegewebigen Anteile der Polster hyalinisiert sind. Am Rande des Ödems färben sich mit gleichzeitiger Verbreiterung die hyalinen Faserschichten rot. Ohne scharfe Grenze gehen sie unter Aufsplitterung in feine Silberfibrillen in die ödematösen Bezirke über, verlieren dabei ihre kompakte Struktur und damit auch ihre fibrinähnliche Färbbarkeit.

Auch innerhalb ödematöser Partien lassen sich häufig fibrinähnlich färbbare Fasern nachweisen, wenn auch ihre Haftfähigkeit für Azocarmin oft nicht sehr groß, der Farbton daher schwachrot oder violett erscheint. In anderen Fällen heben sie sich als Streifen oder Bruchstücke scharf von ihrer Umgebung ab.

b) In anderen vorwiegend aus hyalinem Bindegewebe bestehenden älteren Polstern, die makroskopisch durch ihre stärkere Transparenz



a



b

Abb. 6a u. b. a Isolierte fibrinoide Quellung kollagen-hyaliner Faserschichten in der Tiefe eines Polsters. Die grobbalkig aufgequollenen Fasern färben sich mit Azan rot (auf der Abbildung schwarz und grauschwarz). Azan. Vergr. 420fach. b Ähnliche Stelle bei Silberimprägnation. In den gequollenen Bündeln werden zahlreiche unregelmäßig angeordnete und fein gewellte Silberfibrillen sichtbar. Silberimprägnation nach DE OLIVEIRA. Vergr. 420fach.

auffielen, fanden wir nur fibrinähnliche Färbbarkeit der Schichten mit Argentophilie ohne ausgesprochenes Ödem. Die hyalinen Fasern können dabei als breite Bänder oder grobbalkige Netze erscheinen (Abb. 6a u. b).

c) Sehr häufig nimmt sowohl über ödematösen Partien als auch ohne Ödem die Grenzschicht der Intima fibrinähnliche Färbbarkeit an (Abb. 7). Die Intimabuckel sind in solchen Fällen bei Azanfärbung durch einen gleichmäßig leuchtend roten Streifen nach der Lichtung hin begrenzt, in dem sich in typischer Weise zahlreiche feine Fibrillen mit Silber imprägnieren lassen. Diese Befunde müssen scharf von der Abscheidung hyalinen Fibrins auf der Intima unterschieden werden, bei der sich innerhalb der kom-

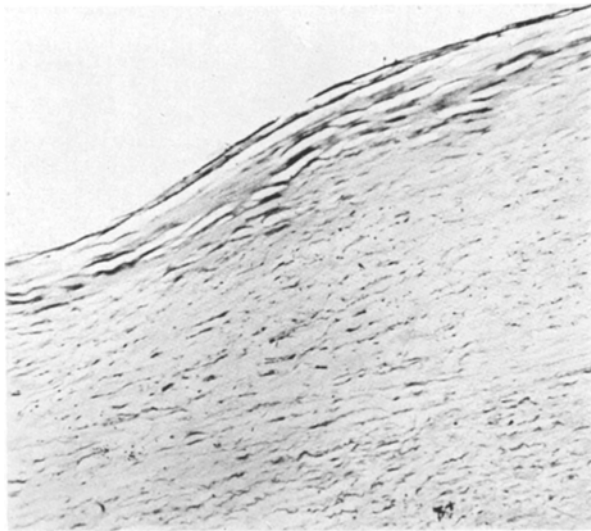


Abb. 7. Fibrinoide Quellung der Intimagrenzschicht und der benachbarten oberflächlichen Faserlagen. Fibrinoide Fasern auf der Abbildung schwarz. Azan. Vergr. 80fach.

pakten Massen keine Fibrillen nachweisen lassen. Die stärkere Transparenz polsterförmiger Intimaverdickungen beruht nach der unter b) beschriebenen Beobachtung nicht immer auf Ödem, sondern kann ebenso durch die eigentümliche Veränderung kollagener und hyaliner Elemente bedingt sein, die mit fibrinähnlicher Färbbarkeit, Argentophilie und Verbreiterung einhergeht.

Besprechung der Befunde bei fibrinoider Faserquellung.

Vorbemerkungen zur Theorie der fibrinähnlichen Färbbarkeit.

Fibrin und Fibrinoid sind in erster Linie hinsichtlich der färberischen Eigenschaften verwandt. Zur Darstellung des Fibrinoids wird anstatt der ursprünglich gebräuchlichen WEIGERTSchen Fibrinfärbung neuerdings die kontrastreichere Azanfärbung bevorzugt (BAHRMANN, APITZ, W. W. MEYER). Beide Methoden besitzen keine histochemische Spezifität. Fibrin färbt sich mit Azan leuchtend rot. Aber auch andere Substanzen können die gleiche färberische Eigenschaft besitzen

(z. B. geronnenes Ödem, Harncylinder). Für den Ausfall der Bindegewebsfärbungen sind entscheidend die Dichte der Gewebe, die Diffusionsgeschwindigkeit der Farbstoffe und das beiderseitige Haftvermögen (ZEIGER). BAHRMANN gibt folgende zusammenfassende Darstellung des Färbevorgangs bei Azanfärbung: das leichter diffundierende Azocarmin färbt die dichtesten und haftfähigsten Gewebe am stärksten. Durch Differenzieren werden die locker gebauten Gewebe ausgewaschen. Das danach einwirkende Anilinblau diffundiert schwerer, haftet aber besser und kann bei genügend langer Einwirkungsdauer das Azocarmin wieder verdrängen. Die Färbungen beruhen auf dem gradweisen Unterschied von physikochemischen Eigenschaften der Gewebe. Die Verdichtung der Bindegewebsstrukturen kann, wie WU gezeigt hat, durch einfache Quetschung zu stärkerer Bindung von Azocarmin, also zu fibrinähnlicher Färbbarkeit führen. Andererseits ist es gelungen, die gleiche Änderung im färberischen Verhalten an Sehnen durch Einwirkung von Wasser, also durch Gewebsquellung zu erreichen (BAHRMANN). Fibrinähnliche Färbbarkeit beruht demnach nicht nur auf Verdichtung der Gewebe, sondern hängt auch von der wechselnden Haftfähigkeit im Gewebe ab. So färben sich z. B. inveteriertes Lungenödem und Harncylinder in ganz verschiedener Intensität mit Azan rot. Nach unserer Erfahrung hängt das vermutlich mit dem Eiweißgehalt der homogenen gallertigen Massen zusammen. Welche Faktoren darüber hinaus für die verschiedene Haftfähigkeit des Azocarmins im Gewebe verantwortlich sind, ist im einzelnen nicht bekannt. Die erwähnten experimentellen Erfahrungen an gequollenen Sehnenstückchen (BAHRMANN) lehren, daß fibrinähnliche Färbbarkeit durch Quellungsvorgänge hervorgerufen werden kann.

Im bisherigen Schrifttum stehen sich zwei Auffassungen vom Wesen der Bindegewebsveränderungen, die mit fibrinähnlicher Färbbarkeit und Argentophilie verbunden sind, gegenüber:

1. Die von KLINGE ursprünglich vertretene, nach der es sich um Zustandsänderungen der mesenchymalen Grundsubstanz handelt (fibrinoide Verquellung des Bindegewebes).

2. Die Lehre von der Fibrindurchtränkung des Bindegewebes als Grundvorgang der fibrinoiden Degeneration (BAHRMANN).

Es ist zu prüfen, welche Deutung den entsprechenden an der Aortenintima erhobenen Befunden gerecht wird.

Es wurde betont, daß die Haftfähigkeit für Azocarmin im Bereich der „fibrinoiden“ Fasern wechselte und im allgemeinen nicht sehr stark war. Wenn z. B. APITZ die fibrinoide Degeneration im Sinne KLINGES in der Aortenintima nicht beobachten konnte, dann lag das vermutlich nur an geringen Unterschieden der Färbetechnik. Wir nehmen an, daß die azanbläulichen argentophilen Elemente APITZ' etwa infolge stärkeren Differenzierens ihre fibrinähnliche Färbung verloren hatten, im Grunde aber mit den von uns beobachteten azanrötlichen Gebilden identisch sind. Die beobachtete Labilität färberischen Verhaltens spricht dagegen, daß es sich um Fibrin handelt. In netzigem oder hyalinem Fibrin haftet das Azocarmin nach unseren Erfahrungen stets sehr viel stärker, und der Färbefekt ist durch Variation der Färbzeiten kaum zu beeinflussen.

Nach W. W. MEYER sollen die azanroten Streifen und Bänder der Aortenintima aus Fibrin entstehen, das ursprünglich in netziger Form zwischen den Fasern ausgefällt worden ist. An unserem Material haben wir hiervon nichts gesehen. Auch aus den von W. W. MEYER abgebildeten Befunden geht die Zusammenlagerung von Fibrinnetzen zu homogenen Bändern nicht eindeutig hervor. Der Beweis für diese Entstehungsart scheint uns jedenfalls nicht hinlänglich erbracht. BAHRMANN hat angenommen, daß das Fibrin in löslicher Vorstufe (also als Fibrinogen) die Fasern durchtränkt und ihnen dadurch die charakteristische fibrinähnliche Färbung verleiht. Dagegen läßt sich jedoch einwenden, daß Faserstoff in löslicher Form färberisch nicht darstellbar wäre. Jedenfalls ist von einer Färbbarkeit des Fibrinogens bisher nichts bekannt.

Diese Überlegungen sprechen dagegen, daß die Azanrötung imprägnierbarer Fasern auf Grund von Fibrindurchtränkung oder gar aus netzig ausgefällttem Fibrin entsteht. Die Azanfärbung ist keine histochemische Reaktion, sagt also nichts über die stoffliche Natur rot tingierter Gewebsbestandteile aus. Stärkere Bindung des Azocarmins im Gewebe zeigt nur grobe Änderungen des physiko-chemischen Zustandes an. Fibrinähnliche Färbbarkeit darf nicht mit Fibrinähnlichkeit oder gar mit Fibrin gleichgesetzt werden.

Das zweite wesentliche Kennzeichen fibrinoid entarteter Bindegewebsfasern ist die Versilberbarkeit. KLINGE, der sie zuerst beschrieben hat, nahm an, daß die geschädigten Fasern quellen, die mesenchymale Grundsubstanz damit verändert und für die Silberlösung durchlässig wird. Flüssigkeitsaufnahme aus der Umgebung wäre dann der wesentliche Vorgang, der zur Quellung der kollagenen Fasern mit entsprechender Verbreiterung führt. Das steht mit der längst bekannten Tatsache in Übereinstimmung, daß auch einfaches (eiweißarmes) Ödem zu Faserquellung und fibrinähnlicher Färbbarkeit mit Argentophilie führen kann (NEUMANN, LUBARSCH).

Übereinstimmend mit diesen Angaben des bisherigen Schrifttums nehmen wir an, daß auch in der Aortenintima fibrinähnliche Färbbarkeit kollagener Elemente (bei gleichzeitiger Aufsplitterung in Silberfibrillen) durch Gewebsquellung hervorgerufen wird. Der Wechsel im färberischen Verhalten ist Ausdruck kolloidaler Zustandsänderung und hat mit der Ausfällung echten Fibrins nichts zu tun. Fibrinoide Quellung und Ödem sind danach nur verschiedenartige Folgen des gleichen Vorgangs, nämlich einer relativ frischen Plasmainfiltration. Im einzelnen Fall wird das Gewebsbild von der Struktur der betreffenden Intima und der Menge des infiltrierten Plasmas bestimmt. In der saftreichen Innenhaut junger Aorten z. B. erscheint die vermehrte Ansammlung flüssiger Blutbestandteile leicht als Ödem. In wasserarmen entquollenen hyalinen Schichten dagegen überwiegt häufig die fibrinoide Quellung, obwohl auch hier durch weitere Plasmavermehrung Ödem entstehen kann.

Bemerkungen zur formalen Genese atherosklerotischer Intimapolster.

Unsere Untersuchungen befassen sich, wie eingangs betont, mit den unmittelbaren Folgen der Plasmainfiltration und rechnen Faserbildung und stärkere Lipoidausfällung zu den sekundären Erscheinungen. Zahlreiche Einzelbeobachtungen ließen jedoch auch am eigenen Material die Richtigkeit der von HOLLE entwickelten Auffassung bestätigen. Danach entstehen Sklerose und Atheromatose in gleicher Weise auf dem Boden primärer Plasmainfiltration (Ödem).

Es ist bei den bisherigen Untersuchungen atherosklerotischer Frühveränderungen aufgefallen, daß in den tiefen, der Media benachbarten Schichten Quellung und Ödem überwiegen, oberflächlich dagegen gewebliche Ausgleichsvorgänge vielfach stärker ausgeprägt sind. Aus dieser Verteilung von Quellung (Ödem) und Sklerose leitet sich die für spätere Stadien charakteristische Schichtung der Polster mit tiefer atheromatöser Erweichung und kappenförmiger hyaliner Sklerose her. Hierfür sind verschiedene Faktoren verantwortlich gemacht worden:

1. HOLLE hat die stärkere Wirksamkeit vom Blutstrom her eingedrungener toxisch-chemischer Schädlichkeiten in den tieferen Schichten erwogen, die alle geweblichen Ausgleichsvorgänge (Faserbildung, Sklerose) hintanhielten.

2. Als zweite Möglichkeit denkt HOLLE an die ungünstigen Ernährungsbedingungen in den tieferen Schichten sklerotischer Polster. Auch E. MÜLLER schließt aus der Beobachtung frischer Quellungserscheinungen an der Intima der Coronararterien, daß der lokale Sauerstoffmangel tiefer Schichten wesentliche Bedeutung für die Formung der Polster besitzt.

3. W. W. MEYER hat neuerdings vor allem mechanische Momente für die stärkere Ansammlung infiltrierten Plasmas in den tieferen Schichten verantwortlich gemacht. Er glaubt, daß die größere Gewebsdichte an der Intima-Mediagrenze den Abstrom der Blutflüssigkeit nach der Adventitia hin behindert. Dabei geht MEYER von der Vorstellung aus, daß sich das infiltrierte Plasma in den tieferen Schichten ansammelt und sich dann dem Weg des geringsten Widerstandes folgend nach beiden Seiten hin ausbreitet. Auch ROTTER hält die Durchströmungsbehinderung an der Mediagrenze für wesentlich.

Die Annahme besonderer Noxen (HOLLE) erscheint wenig geeignet, die bevorzugte Quellung (Ödem) tiefer Schichten zu erklären. Denn von der Lichtung her angreifende Schädlichkeiten müßten doch gerade die oberflächlichen Schichten stärker verändern.

Auch gegen die Bedeutung ungünstiger Ernährungsbedingungen in tiefen Schichten sprechen zahlreiche Einzelbeobachtungen an Polstern verschiedener Form und Größe. Auch an relativ kleinen und flachen Buckeln sind die Folgen der Plasmainfiltration (Ödem und Quellung) in den tieferen Schichten meist stärker ausgeprägt. Andererseits fanden sich nicht selten hohe, stark in das Lumen vorgewölbte bindegewebige Polster ohne nennenswerte Quellung. Eine Abhängigkeit zwischen der absoluten Höhe der Polster (und damit der Entfernung tieferer Schichten vom ernährenden Blutstrom) und dem Ausmaß der fortschreitenden Quellung (Ödem) ist nach unseren Erfahrungen nicht vorhanden.

Gegenüber den bisherigen Erklärungsversuchen scheint die von uns sehr häufig beobachtete Plasmainfiltration von den seitlichen Rändern her geeignet, das Verständnis der formalen Genese zu erleichtern. Von den Randwinkeln her breitet sich das Plasma den Saftspalten an der Intima-Mediagrenze folgend bis unter das Zentrum des Polsters aus, während sich die Verfestigung der oberflächlichen Schichten hiervon unbeeinflusst vollziehen kann. Diese gleichsam unterminierende Plasmainfiltration scheint für die fortschreitende Formung des Polsters eine wesentliche Rolle zu spielen.

Die an unserem Material gewonnenen Beobachtungen vermitteln folgende Vorstellung von der formalen Genese des Intimapolsters:

Ödem und Quellung (bzw. fibrinoide Quellung) lassen sich an Intimapolstern verschiedener Form und Größe bis in das hohe Lebensalter beobachten. Daraus läßt sich der chronisch rezidivierende Charakter der Plasmainfiltration schließen. Größenzunahme und unterschiedliche Formung der Polster hängen offenbar in erster Linie von der Häufigkeit und dem Ausmaß chronisch rezidivierender Plasmainfiltration ab. Dieser Prozeß scheint sich vielfach über einen langen Zeitraum zu erstrecken. Im Beginn (meist im mittleren Lebensalter) bilden sich kleine ödematöse Buckel, die durch unmittelbar daran anschließende Zellproliferation mit Faserneubildung vollkommen sklerotisch umgewandelt werden können. Aber schon an diesen Polstern ist das Ödem in den seitlichen Randwinkeln und in den tieferen Schichten stärker ausgeprägt. Chronisch rezidivierende Plasmainfiltration vor allem von den seitlichen Rändern, seltener vom Scheitel her, führt zur allmählichen Vergrößerung der Polster. Die Formung hängt dabei im einzelnen Fall von dem Ausmaß bindegewebiger Organisation ab. Auch stark gequollene oder ödematöse Schichten können unter Bedingungen, die im einzelnen unbekannt sind, sklerotisch umgewandelt werden.

Ob die Quellung bis zum Gewebstod fortschreitet und damit ein irreversibles Stadium erreicht (atheromatöser Zerfall), ist bei Frühveränderungen noch nicht zu beurteilen. Auch regressive Zellveränderungen innerhalb des Ödems oder beginnende Verfettung sind keine sicheren Zeichen dafür, daß entsprechende Schichten absterben und fettig zerfallen werden. Es muß vielmehr damit gerechnet werden, daß der Prozeß auch wieder in umgekehrter Richtung abläuft. Das heißt, Ödem kann organisiert werden, Plasmaansammlungen können mit Zellproliferation und Faserbildung verfestigt werden, gequollene Fasern können auch wieder entquellen. In dieser Weise kann die Formung der Polster durch intermittierende Quellung und Entquellung, ödematöse Erweichung und bindegewebige Verfestigung einem wechsellvollen Geschehen unterworfen sein. Nach unseren Be-

obachtungen ist der Zellgehalt der Polster und besonders der als Endothel bezeichneten Grenzschicht für das Ausmaß bindegewebiger Organisation von wesentlicher Bedeutung. So erklärt es sich, daß im jüngeren und mittleren Lebensalter, in dem zellreiches Bindegewebe in der Intima überwiegt, auch größere infiltrierte Plasmamengen organisiert werden, während in älteren zellarmen hyalinen Polstern auch relativ geringe Plasmainfiltration zu irreversiblen mit Verfettung einhergehenden Veränderungen führt.

Zur kausalen Genese der rezidivierenden Plasmainfiltration.

Für die vermehrte Zufuhr flüssiger Blutbestandteile (Plasmainfiltration) können verantwortlich sein:

1. Physikalisch-chemische Zustandsänderungen der gesamten Intima.
2. Veränderungen in der Zusammensetzung des strömenden Blutes.
3. Permeabilitätsänderungen der Grenzschicht zwischen Intima und strömendem Blut.
4. Mechanisch bedingte Strukturänderungen der Intima.

ad 1. Kolloidale Zustandsänderungen der Intima und Veränderungen des physikalisch-chemischen Milieus im weitesten Sinne als ursächliche Faktoren der Quellung (Plasmainfiltration) sind neuerdings in mehreren Arbeiten der BÜCHNERSchen Schule in den Vordergrund gestellt worden. E. MÜLLER, der an größerem Material Frühveränderungen bei Coronarsklerose untersucht hat, führt die Aufquellung von Intimaherden auf hypoxämische Zustände, hypoxidotische Prozesse (Herabsetzung der Sauerstoffdiffusion durch zunehmende Gewebshyalinisierung) und allgemeine und lokale Acidose zurück. In ähnlicher Weise mißt auch ROTTER den Ernährungsstörungen des Intimagewebes für die Entstehung atherosklerotischer Veränderungen entscheidende Bedeutung bei.

Nach MÜLLER schaffen die mit Anwachsen des Intimaherdes verbundene Verlangsamung der Stoffwechselvorgänge und die zunehmende Gewebeerstickung infolge Steigerung der Hyalinisierung eine verstärkte Quellungsbereitschaft der tieferen medianahen Intimazone und führen hier zu der so häufig zu beobachtenden Quellungsnekrose.

Gegen diese Auffassung sprechen folgende Beobachtungen und Erwägungen: 1. Die Zufuhr flüssiger Blutbestandteile (Plasmainfiltration) beginnt mit überwiegender Häufigkeit in den seitlichen Rändern der Polster, also in Intimaschichten, die der Lichtung anliegen und ausreichend ernährt sein müßten. 2. Ödem und Quellung waren bis in das hohe Lebensalter hinein zu beobachten. Die von MÜLLER erwähnte generelle Abnahme der Quelfähigkeit hyaliner Gewebe bis zur irreversiblen Dehydratation haben wir an der Aortenintima nicht gesehen.

Nach den Beobachtungen an der Aortenintima ist die Plasmainfiltration nicht vom kolloidalen Zustand des Intimagewebes abhängig, sondern umgekehrt: Struktur des Bindegewebes und Wassergehalt des Polsters werden in erster Linie durch die Flüssigkeitszufuhr, d. h. durch Ausmaß und Häufigkeit chronisch rezidivierender Plasmainfiltration bestimmt.

ad 2. Änderungen in der Zusammensetzung des strömenden Blutes. Nach den Vorstellungen über die Entstehung lokalen Ödems in der Körperperipherie können Änderungen des kolloidosmotischen Druckes zum Abströmen von Flüssigkeit in die Gewebe führen. In diesem Sinne wird z. B. Ödem bei absoluter

Verminderung der Plasmaeweißkörper oder bei Verschiebung ihrer einzelnen Fraktionen in Fällen von Hungerinanition aufgefaßt. Wir hatten unter dem Sektionsgut der letzten Jahre reichlich Gelegenheit, solche Fälle zu beobachten, konnten aber nicht feststellen, daß bei ihnen Ödem und Quellung der Aortenintima besonders häufig sind. Das stimmt mit der Mitteilung W. W. MEYERS überein, der bei seinem Material ebenfalls ausgesprochene „Hungerödeme“ der Aorta nicht gesehen hat. Es besteht nach den bisher vorliegenden Beobachtungen keine Veranlassung, der Verschiebung des kolloidosmotischen Druckes wesentliche Bedeutung für das Einstromen flüssiger Blutbestandteile in die Aortenintima beizumessen.

E. MÜLLER und ROTTER haben auf die Bedeutung allgemeiner Hypoxämie für die Entstehung von Intimaquellung hingewiesen. Sie haben sich dabei auf Beobachtungen an den Coronararterien bei orthostatischem Kollaps (MEESSEN) und bei schwerem Sauerstoffmangel bei Unterdruck (ALTMANN) gestützt. An der Aortenintima ließ sich jedoch (soweit an unserem relativ kleinen Material zu beurteilen) kein wesentlicher Einfluß auf die Plasmainfiltration feststellen. Bei insgesamt 12 Fällen schwerer allgemeiner Anämie zeigte die Aorta nur in einem Fall Ödem an einzelnen Polstern. Plasmainfiltration war also bei allgemeiner Sauerstoffverarmung nicht häufiger als bei anderen Grundkrankheiten.

Ebensowenig ergab sich ein Anhalt dafür, daß allgemeine Stoffwechselstörungen (insbesondere Diabetes mellitus) für die Entstehung und das Ausmaß der Plasmainfiltration von Bedeutung sind. Es muß zugegeben werden, daß hierüber erst nach Berücksichtigung eines großen Materials sicher geurteilt werden kann.

ad 3. Permeabilitätsänderungen der Grenzschicht zwischen Intima und strömendem Blut. Über die Regulation der physiologischen Stoffzufuhr in die Intima ist wenig bekannt. Entscheidende Bedeutung wird der Funktion des Endothels beigemessen. SCHÜRMANN hat folgende Theorie entwickelt: Das Endothel macht durch aktive Zelltätigkeit die Blutflüssigkeit „gewebefähig“. Dabei baut es höhere Bluteiweißstoffe zu niederen ab. Morphologische Änderungen der Endothelzellen bei ihrer angeblichen Abbautätigkeit sind bisher nicht gesehen worden. Die SCHÜRMANNsche Theorie erklärt auch nicht, wie die Endothelzellen die Flüssigkeitszufuhr regulieren. Ebenso unsicher sind die Vorstellungen über die Funktionsstörungen des Endothels. SCHÜRMANN hat angenommen, daß bei jeder Änderung der Blutgewebsschranke (d. h. des Endothels) die Fähigkeit verloren geht, höhermolekulare Bluteiweißstoffe abzubauen. In schweren Fällen sollen komplexe Stoffe ins Gewebe übertreten und dieses wie bei der Verdauung auflösen (Histolyse). Bei völliger Aufhebung der Blutgewebsschranke soll das Parenchym (bzw. die Gefäßwand) schlagartig zugrunde gehen. Im Sinne dieser Theorie ist in mehreren neueren Arbeiten zur Genese der Arteriosklerose die in Schüben auftretende Plasmainfiltration auf Schädigung des Endothels durch vom Blutstrom her angreifende Noxen verschiedener Art zurückgeführt worden (BREDT, HOLLE, W. W. MEYER). Jedoch hat schon SCHÜRMANN darauf hingewiesen, daß man es dem Endothel nicht ansehen könne, in welchem Grade es funktionsfähig wäre. Und auch BREDT und HOLLE haben keine regressiven Zellveränderungen als Ausdruck einer Funktionsminderung beobachtet. So fehlt der SCHÜRMANNschen Lehre vorläufig die morphologische und experimentelle Grundlage.

Welche Faktoren führen zu Permeabilitätsänderungen der Grenzschicht zwischen Gefäßwand und strömendem Blut? Diese Frage gewinnt für das Verständnis der kausalen Genese rezidivierender Plasmainfiltration große Bedeutung.

Die Beurteilung des Endothels hat allen bisherigen Untersuchern atherosklerotischer Frühveränderungen erhebliche Schwierigkeiten be-

reitet. Bei BREDT und HOLLE finden sich nur wenige Angaben, die das Endothel betreffen. W. W. MEYER weist neuerdings darauf hin, daß sich im gewöhnlichen Präparat das Endothel leider nur in wenigen Fällen genau beurteilen ließe und daß die Endothelzellen nur schwer von der der sog. subendothelialen Schicht zu unterscheiden wären.

Die gleichen Schwierigkeiten sind auch bei den eigenen Untersuchungen aufgetreten. Nach bisher geltenden Vorstellungen ist die Innenhaut der Aorta durch einen einschichtigen geschlossenen Belag polygonaler Endothelzellen überzogen, die die Permeabilität regulieren (BENNINGHOFF). An der Allgemeingültigkeit dieser Auffassung erhoben sich jedoch Zweifel, als bei den von uns untersuchten Aorten in keinem Fall im Querschnitt ein klar abgegrenzter lückenloser Zellbelag der Intima zu erkennen war.

Diese Feststellung gab Veranlassung, die Intimaoberfläche zahlreicher möglichst frisch fixierter Aorten eingehender zu untersuchen. Da im Querschnitt meist kein klares Bild zu gewinnen ist, wurden vor allem Häutchenpräparate und Flachschnitte berücksichtigt.

Das vorläufige Ergebnis dieser Untersuchungen, die noch nicht abgeschlossen sind, läßt sich wie folgt zusammenfassen:

1. In der menschlichen Aorta läßt sich schon in den ersten Lebensjahren keine Endothelschicht im Sinne eines geschlossenen epithelähnlichen Zellbelages feststellen.

2. Die Grenzsicht besteht vielmehr schon an der Neugeborenen-aorta aus einem syncytialen Häutchen mit wechselndem Fasergehalt. Ältere Aorten zeigen große Unterschiede hinsichtlich des Zellgehalts, der Kernform und der Faserstruktur ihrer Oberflächenschicht (Abb. 8 und 9).

Diese Beobachtungen berechtigen bei allem Vorbehalt zu dem Schluß, daß die Permeabilitätsregulierung der Intimagrenzsicht der Aorta nicht ausschließlich Zellfunktion (Endothelfunktion) im Sinne SCHÜR-MANNS sein kann. Sie fordern vielmehr dazu auf, die Grenzsicht der Intima als Funktionseinheit von Zellen und paraplasmatischen Substanzen aufzufassen und Durchlässigkeitsstörungen auf Strukturänderungen zurückzuführen, die beide Bestandteile betreffen.

Permeabilitätsänderungen dehnbarer Membranen und Faserschichten können in erster Linie durch ihre mechanische Beanspruchung hervorgerufen werden. Aus dieser Überlegung ergibt sich folgende Vorstellung:

Durch jede Herzaktion und den dadurch bedingten Druckzuwachs wird der Dehnungszustand der Aorta periodisch geändert. Intima, Media und Adventitia bilden dabei eine Funktionseinheit. Das heißt, die Innenhaut und damit auch die Grenzsicht wird in gleicher Weise gedehnt wie die übrige Gefäßwand. Jede Lockerung der Kontinuität der

syncytialen Grenzschicht durch übermäßige Dehnung könnte ihre Durchlässigkeit für Bestandteile des strömenden Blutes erhöhen.

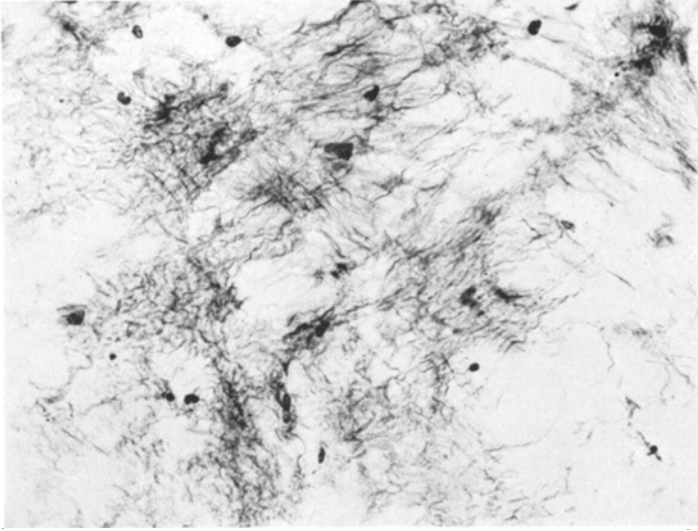


Abb. 8. Häutchenpräparat der Intimagrenzschicht. Aus gekreuzten Lagen feiner Fibrillen dicht gewebte Faserplatte mit vielgestaltigen Fibrocytenkernen. Kein zusammenhängender Endothelbelag. Silberimprägnation nach DE OLIVEIRA. Vergr. 420fach.

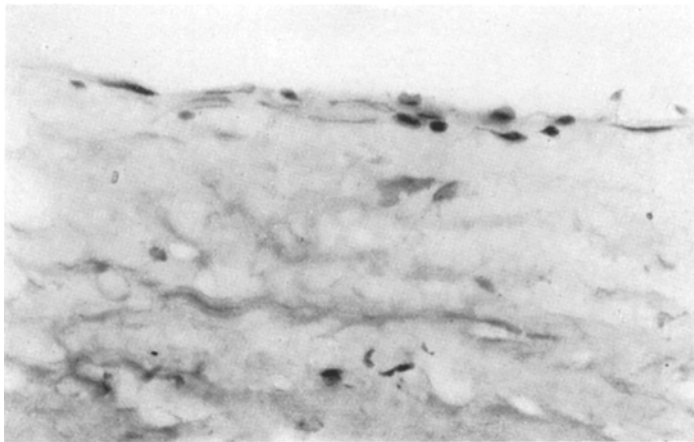


Abb. 9. Querschnitt der obersten Schichten eines ödematösen Intimabuckels. Dicht gelagerte langspindelige Fibrocytenkerne in der Grenzschicht (zum Teil im Stadium fortgeschrittener Chromatolyse). Beginnende Einwanderung junger Fibrocyten mit vollsaftigen Kernen in die ödematösen Schichten. van Gieson. Vergr. 420fach.

Durchlässigkeitsstörungen der Grenzschicht (Endothel) können nach dieser Anschauung vom Funktionszustand (Dehnungszustand) der

gesamten Gefäßwand abhängen, d. h. in erster Linie von ihrem Hauptfunktionsträger, der Media.

Darüber hinaus ist es denkbar, daß bei der Entstehung rezidivierender Plasmainfiltration grobe Läsionen der Grenzschicht infolge ihrer starken mechanischen Beanspruchung eine wesentliche Rolle spielen. Leider ist die Beurteilung der Gewebsschnitte in dieser Hinsicht sehr schwierig und oft nicht eindeutig. Kontinuitätsunterbrechungen, Auf-faserungen und Abhebung oberflächlicher Intimaschichten sind im Querschnitt nicht nur bei Intimaödem, sondern auch an gering veränderten Aorten sehr häufig zu beobachten. Doch läßt sich infolge der großen Empfindlichkeit des Gewebes nur in seltenen Fällen sicher entscheiden, ob diese Läsionen intra vitam vorhanden oder erst postmortal künstlich entstanden sind. Schon durch den Wegfall des intravasalen Blutdrucks werden die Spannungsverhältnisse so stark geändert, daß das empfindliche Gewebe seinen ursprünglichen Zusammenhang verlieren kann. Auch der Befund einer intakten Intimagrenzschicht im Bereich ödematöser Veränderungen besagt nicht, daß hier keine grobe Läsion vorgelegen haben kann, da die entstandenen Defekte unmittelbar nach dem Ödem wieder geschlossen sein können.

So läßt sich auf Grund der bisherigen Untersuchungen die wichtige Frage, ob mechanisch bedingte grobe Läsionen der Intimaoberflächenschicht bei der Entstehung der Plasmainfiltration eine wesentliche Rolle spielen, noch nicht beantworten.

ad 4. Mechanisch bedingte Strukturänderungen der Intima.

Übermäßige Dehnungen umschriebener Gefäßwandabschnitte können sich aber noch in anderer Hinsicht auswirken. Betrachten wir z. B. eine Aortenwand des mittleren Lebensalters im Querschnitt, dann kann allein aus der Mengenverteilung elastischer Elemente in den meisten Fällen geschlossen werden, daß die Media eine stärkere Elastizität besitzt als die Intima. Umschriebene Überdehnung der Gefäßwand könnte sich unter dieser Voraussetzung dahingehend auswirken, daß die Intima bei der diastolischen Retraktion infolge ihrer geringeren Elastizität gleichsam zusammengeschoben wird. Die dadurch entstehende Lockerung des Gewebes könnte zur Bildung von Spalträumen führen und eine Voraussetzung für das vermehrte Einströmen von Plasma schaffen.

Auch diese Überlegungen lenken die Aufmerksamkeit auf den Hauptfunktionsträger der Aorta, auf die mittlere Wandschicht.

Die Bedeutung der Media für die Entstehung der chronisch rezidivierenden Plasmainfiltration wird durch einen Befund beleuchtet, der bisher wenig beachtet worden ist: die Mediaverschmälerung im Bereich aller polster- und beetförmigen Intimaverdickungen.

Unter den gestaltlichen Veränderungen der Media findet schon im älteren Schrifttum die sog. Mediaatrophie Erwähnung. THOMA hat sie unter größeren Atheromen beobachtet und ihr für die Entstehung atherosklerotischer Intimaverdickungen ursächliche Bedeutung beigemessen. Dagegen hat MARCHAND darauf hingewiesen, daß die Mediaverschmälerung nicht in den Anfängen, sondern erst bei stärkerer Atherombildung vorhanden sei. Erst BEITZKE hat die Verdünnung der mittleren Wandschicht entsprechend gewürdigt und als lokale Überdehnung gedeutet. BREDT hat sie neuerdings an den Pulmonalarterien unter dicken Intimabeeten beobachtet und als partielle Atrophie gedeutet. In den neueren Arbeiten HOLLES und W. W. MEYERS zur Genese atherosklerotischer Frühveränderungen wird die Mediaverschmälerung nicht erwähnt.

Die Überprüfung der Angaben des bisherigen Schrifttums führte zu folgender Fragestellung:

1. Gehört die Mediaverschmälerung zum Gewebsbild der Frühveränderungen der Atherosklerose?
2. Worin besteht das Wesen der Verschmälerung der mittleren Wandschicht und wie kommt sie zustande?
3. Welche genetischen Beziehungen bestehen zwischen Mediaverschmälerung und rezidivierender Plasmainfiltration?

Die Mediaverdünnung in den Frühstadien der Atherosklerose.

Die mittlere Wandschicht ist nicht erst unter stärkeren Atheromen (MARCHAND), sondern schon unter relativ flachen Buckeln verdünnt. Darin läßt sich das Ergebnis der eigenen Beobachtungen zusammenfassen. Wir fanden die Abnahme der Mediastärke auch bei jungen ödematösen Beeten, wenn auch in solchen Fällen weniger ausgeprägt. BEITZKE hat darauf hingewiesen, daß die Verdünnung der mittleren Wandschicht bei Wegfall des Blutdruckes nach dem Tode durch die Zusammenziehung der elastischen Lamellen wieder mehr oder minder ausgeglichen werden kann. Es ist daher anzunehmen, daß auch in unseren Fällen die Stärkeänderung intra vitam wesentlich deutlicher war. Bei der histologischen Untersuchung fällt sie um so mehr auf, je stärker die polster- oder beetförmigen Intimaverdickungen sind. Das läßt sich nicht nur an alten Atheromen, sondern auch an ödematösen oder zell- und faserreichen jüngeren Polstern feststellen. Die Abnahme der Mediastärke ist in solchen Fällen schon bei Lupenvergrößerung eindrucksvoll sichtbar.

Die Mediaverdünnung geht mit folgender Strukturänderung einher: Die elastischen Fasern und Lamellen sind im Vergleich zu den seitlich angrenzenden Abschnitten stärker gestreckt und liegen dicht beieinander. Die Zwischensubstanz ist entsprechend vermindert. Auch die normale Metachromasie der Media fanden wir in allen Fällen mehr oder minder deutlich abgeschwächt. Abgesehen von diesen Strukturänderungen ließen sich niemals Zeichen entzündlicher oder degenerativer Schädigungen der Zellen und paraplastischen Substanzen nachweisen.

Die Beobachtungen an atherosklerotischen Frühveränderungen bestätigen damit vollkommen das Ergebnis der BEITZKESchen Untersuchungen: die Mediaverdünnung ist eine konstante Erscheinung bei der Entstehung beet- oder polsterförmiger Intimaverdickungen und schon im Bereich junger ödematöser Polster vorhanden.

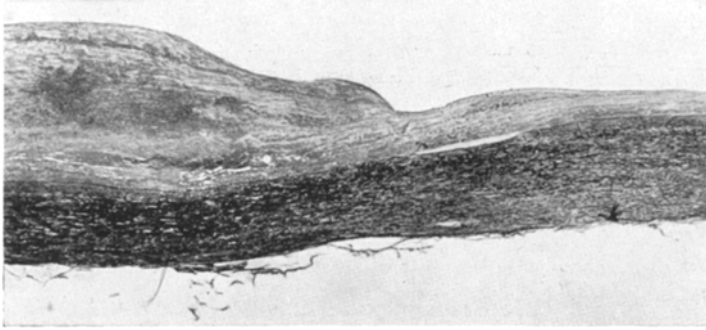


Abb. 10. Mediaverdünnung unter einem jungen faserreichen Intimapolster. Die elastischen Fasern und Lamellen sind im Bereich des Polsters stärker gestreckt und dichter zusammengedrängt. Elastica. Vergr. 13fach.

Damit ist es aber von vornherein unwahrscheinlich, daß es sich bei der Strukturänderung um einen echten Substanzverlust im Sinne der Atrophie handelt, für deren Entstehung doch wohl ein größerer Zeitraum angenommen werden müßte. Die Mediaverdünnung ist im

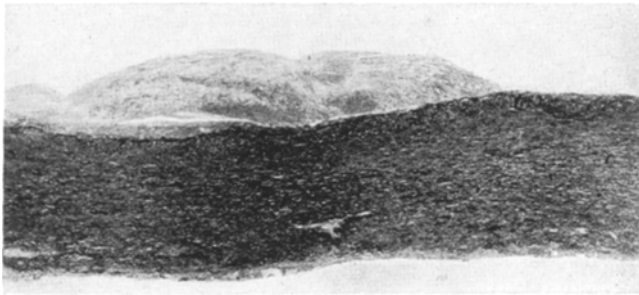


Abb. 11. Im Bereich eines jungen flachen Intimabuckels ist die Media etwas schmaler als in den angrenzenden Abschnitten. Der Unterschied beträgt $\frac{1}{6}$ der Mediastärke. Elastica. Vergr. 13fach.

bisherigen Schrifttum häufig entweder als partielle Atrophie der inneren Mediaschichten (BREDT), als gleichmäßige Atrophie durch Ernährungsbehinderung (MARCHAND, JORES) oder als Druckatrophie (E. MÜLLER) gedeutet worden.

Von einer besonderen Bevorzugung der inneren Schichten an der Intimagrenze (partielle Atrophie nach BREDT) haben wir an unserem Material nichts gesehen. BEITZKE hat betont, daß die Ernährung der

Media zum mindesten in der Aorta vorwiegend von der Adventitia her erfolgt und durch mehr oder weniger ausgedehnte Intimaverdickungen kaum nennenswert beeinträchtigt werden kann. Nach THOMAS Angaben, die wir bestätigen können, sind die Vasa vasorum unter sklerotischen Polstern sogar stärker entwickelt. Aus diesen Gründen kann es sich bei der Mediaverdünnung auch dann nicht um eine durch Ernährungsbehinderung bedingte Atrophie handeln, wenn die Polster schon eine beträchtliche Größe erreicht haben.

Noch weniger Veranlassung besteht, die Mediaverdünnung auf Druckatrophie zurückzuführen. Denn polsterförmige Intimaverdickungen bewirken keine lokale Drucksteigerung.

Es erübrigt sich danach, die Möglichkeit der Inaktivitätsatrophie zu erörtern. BEITZKE hat die entsprechenden Gegenargumente dargelegt.

Diese Überlegungen führen zu dem Schluß, daß die Mediaverdünnung nicht durch echten Substanzverlust im Sinne der Atrophie, sondern durch eine Änderung im Funktionszustand entsteht. Sie wird damit zum Ausdruck einer umschriebenen Wandschwäche. Neuroregulatorische Tonusänderungen der Muskulatur sind vor allem von der RICKERSchen Schule für die Arterienenerweiterung und die darauf folgende Intimahyperplasie verantwortlich gemacht worden (F. LANGE). Für die muskulären Arterien, deren wesentliche Aufgabe die Regulation der Blutzufuhr durch Änderung der Strombahnweite ist, mag das zutreffen. Die Aortenmedia aber besteht überwiegend aus nerval nicht direkt einflußbaren elastischen Fasern und Lamellen, die durch passive Dehnung und elastische Zusammenziehung den systolischen Druckzuwachs in Strömungsantrieb verwandeln (Windkesselfunktion). Die muskulären Elemente besitzen demgegenüber als Spannmuskeln der elastischen Lamellen (BENNINGHOFF) besonders in der Brustaorta nur untergeordnete Bedeutung. Es ist dementsprechend auch nicht bekannt, daß sich die Strombahnweite der Aorta durch Nervenreizung und Tonusänderungen der Mediamuskulatur wesentlich beeinflussen läßt. Das würde auch der im wesentlichen passiven Funktion der Aortenwand widersprechen. Es ist im übrigen schwer vorstellbar, daß der mit dem Alter zunehmende Dehnbarkeitsverlust der Aortenwand durch Spannungserhöhung der Muskulatur bedingt sein soll (und zu dieser Annahme würde die einseitige Anwendung der RICKERSchen Lehre in diesem Fall führen).

Wir haben uns durch ein einfaches Experiment davon überzeugt, daß das charakteristische Bild der Mediaverdünnung mit Streckung und Verdichtung der elastischen Systeme durch lokale Überdehnung zustande kommen kann. Von einer Aorta des mittleren Lebensalters wurden zwei schmale und gleich lange zirkuläre Streifen herausgeschnitten. Einer davon wurde um ein Fünftel seiner Länge gedehnt,

der andere ohne Dehnung fixiert. Der mikroskopische Befund ergab völlige Übereinstimmung des gedehnten Stückes mit der Mediastruktur im Bereich polsterförmiger Intimaverdickungen.

Daraus schließen wir, daß die Mediaverdünnung durch eine umschriebene Funktionsminderung im Sinne der Überdehnung zustande kommt, stimmen also in dieser Hinsicht mit dem Ergebnis der BEITZKE'schen Untersuchungen überein.

Von den genetischen Beziehungen zwischen umschriebener Mediaschwächung und rezidivierender Plasmainfiltration machen wir uns folgende Vorstellung:

Jede umschriebene Überdehnung der Gefäßwand kann bei geringerer Elastizität der Intima zur Lockerung der Intimastruktur und Bildung von Gewebsspalten führen, gleichzeitig die Durchlässigkeit der Grenzschicht erhöhen und Plasma einströmen lassen. Das Ausmaß der Plasmainfiltration scheint wesentlich vom Grad der Überdehnung und dem Zeitraum, in dem sie sich entwickelt, abzuhängen. Die physiologische langsam fortschreitende Elastizitätsabnahme jeder Aorta hat daher unter Umständen nur eine relativ unwesentliche Intimaverdickung zur Folge, da sich die Intima dem geänderten Funktionszustand der Media allmählich anpassen kann (Faserneubildung, Wachstum). *Nach dieser Anschauung besteht also zwischen lokaler Mediaschwächung und rezidivierender Plasmainfiltration ein ursächlicher Zusammenhang.*

Es liegt auf der Hand, daß es für die umschriebene Wandschwächung keine einheitliche Ursache geben kann. Grobe Zerstörungen ihrer Struktur, degenerative Veränderungen, mechanisch stärkere Beanspruchung und morphologisch unsichtbare Stoffwechselstörungen könnten die gleiche Folge: nämlich lokale Mediaschwächung, hervorrufen. Die in Betracht kommenden Faktoren sind von BEITZKE eingehend diskutiert worden.

BEITZKE richtet sein Augenmerk vor allem auf gröbere Strukturänderungen, die als Zeichen umschriebener Schädigungen gedeutet werden könnten. Wichtig erscheinen ihm körnige Trübung und Zerreißung der elastischen Lamellen, die von zahlreichen Untersuchern (Schrifttum bei BEITZKE) beobachtet worden sind. Wesentliche Bedeutung für die umschriebene Mediaschwächung soll auch der mit dem Altern zunehmende Untergang von Muskelfasern mit Ersatz durch kernarmes Bindegewebe besitzen. Endlich erwähnt BEITZKE rundzellige Infiltrationen in der Umgebung der Vasa vasorum mit Unterbrechung der elastischen Lamellen, gibt aber zu, daß sie nur für einen kleinen Teil der beobachteten Fälle als auslösendes Moment in Betracht kommen.

Wir haben auf die von BEITZKE erörterten Zeichen sorgfältig geachtet, mußten aber gerade bei ausgesprochenen Frühveränderungen (kleine ödematöse Buckel) feststellen, daß sie fast regelmäßig fehlten. Umschriebenen Untergang elastischer Lamellen haben wir niemals gesehen, zellige Infiltrate in der Umgebung der Vasa vasorum und

Untergang muskulärer Elemente mit Ersatz durch hyalines Bindegewebe waren erst im Bereich älterer sklerotischer Polster und Platten vorhanden und auch dann keineswegs regelmäßig.

Umschriebene Mediaüberdehnungen können also ohne jedes sichtbare Zeichen einer Schädigung gefunden werden. Wir mußten das sogar bei der überwiegenden Mehrzahl der von uns untersuchten ödematösen Polster feststellen. THOMA hat bekanntlich aus der gleichen Beobachtung geschlossen, daß unsichtbare Stoffwechselstörungen (Angiomalacie) für die umschriebene Wandschwächung verantwortlich sein müssen. Aber gerade diese schwer beweisbare Annahme hat, wie BEITZKE bemerkt, THOMAS Lehre erheblichen Widerspruch eingetragen.

Bei den von uns beobachteten Fällen haben offenbar chemisch-toxische Alterationen der Media keine nennenswerte Bedeutung für die Entstehung der umschriebenen Wandschwächung gehabt. Unseres Erachtens ist aber diese Annahme gar nicht notwendig, wenn man die mechanisch funktionellen Faktoren stärker berücksichtigt.

Die starke mechanische Dauerbeanspruchung der Aortenwand führt, worauf bekanntlich immer wieder ASCHOFF hingewiesen hat, zu einer fortschreitenden Elastizitätsabnahme. Nach der täglichen Erfahrung am Sektionstisch pflegt die Aorta im höheren Lebensalter auf das Doppelte ihres jugendlichen Umfangs erweitert zu sein. Man kann sich leicht vorstellen, daß der Elastizitätsverlust nicht in allen Perioden des Lebens und an allen Stellen gleichmäßig voranschreitet. Umschriebene Überdehnungen wären die Folge, Unterschiede der Wandstärke benachbarter Arterienabschnitte wären der gestaltliche Ausdruck. Alle Faktoren, die zu einer verstärkten mechanischen Beanspruchung beitragen, können danach für die Entstehung umschriebener Wandschwächungen eine Rolle spielen. Die einzelnen Faktoren sind bekannt und viel erörtert. Es ist an dieser Stelle unmöglich, alle mitgeteilten Einzelbeobachtungen des bisherigen Schrifttums zu berücksichtigen. Trotzdem soll versucht werden, in zusammengefaßter Form die wesentlichen Gesichtspunkte zu besprechen, soweit sie sich aus dem von uns beobachteten Material ergeben haben.

Bedingungen für die Entstehung lokaler Mediaüberdehnung.

1. Der normale Elastizitätsverlust der Gefäßwand.

Exakte Prüfung der Elastizität und Dehnbarkeit jeder einzelnen Aorta geht über den Rahmen der für diese Arbeit gestellten Aufgabe hinaus. Auf die für derartige Untersuchungen bestehenden Schwierigkeiten haben REUTERWALL und später BENNINGHOFF besonders hingewiesen. Die Aorten der eigenen Fälle wurden lediglich der groben Prüfung unterzogen, wie sie bei der Sektion üblich ist.

Die jugendliche Aorta bis etwa zum 30. Lebensjahr zeichnet sich bekanntlich durch gute Dehnbarkeit und Elastizität aus. Die Altersperiode, die durch diesen Zustand gekennzeichnet ist, entspricht etwa der aufsteigenden Gefäßperiode im Sinne ASCHOFFS. Das physiologische Wachstum gelangt in dieser Zeit durch allmähliche Verstärkung der elastisch-muskulären Systeme der Media zum Abschluß. Erst vom 30. Lebensjahr ab pfllegt die Elastizität der Gefäßwand merklich abzunehmen. Nach den Erfahrungen am Sektionstisch schreitet die damit verbundene gleichzeitige Dehnung der Aorta im Alter zwischen 40 und 60 Jahren am schnellsten voran. Wir entnehmen einer älteren Tabelle von STRASSBURGER, daß der Volumenzuwachs in diesem Zeitraum durchschnittlich etwa 70 % beträgt.

Die Beziehungen zwischen Lebensalter und rezidivierender Plasma-infiltration bei lokal fortschreitender Mediaüberdehnung veranschaulicht Tabelle 1.

Tabelle 1.

Alter	Ödem	Isol. fibr. Quellung	Restzustände nach Ödem
bis 30	1	—	—
30—40	—	—	—
40—50	3	2	2
50—60	4	2	4
60—80	11	6	3
Gesamt	19	10	9

Aus Tabelle 1 geht hervor, daß wir ödematöse Intimapolster mit einer Ausnahme, die später zu erörtern sein wird, in den ersten drei Lebensjahrzehnten nicht gesehen haben. In diesem Alter fehlt auch

die typische lokale Mediaverdünnung. Auch die von HOLLE und W. W. MEYER beschriebenen Fälle ödematöser Intimapolster stammen ausschließlich aus dem Alter jenseits des 30. Lebensjahres. Die umschriebene Mediaüberdehnung mit chronisch rezidivierender Plasma-infiltration entwickelt sich also offenbar erst nach Abschluß des als aufsteigende Gefäßperiode bezeichneten Wachstumsalters, d. h., die Entstehung atherosklerotischer Intimapolster beginnt in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle erst dann, wenn die elastische Vollkommenheit der Gefäßwand bereits in einem gewissen Grade gemindert ist.

Tabelle 1 zeigt ferner, daß die Folgezustände chronisch rezidivierender Plasmainfiltration mit fortschreitendem Alter also mit allgemeiner Zunahme der Atherosklerose häufig zu beobachten sind.

2. Die Progredienz der lokalen Mediaüberdehnung.

Die Mediaverdünnung im Bereich polsterförmiger Intimaverdickungen nimmt im Verlaufe der Zeit zu. Diese Tatsache ist bekannt und wird durch unsere Beobachtungen bestätigt. Sie läßt sich gleichfalls mechanisch funktionell erklären. Jede umschriebene Überdehnung eines elastischen Systems neigt erfahrungsgemäß bei gleichbleibender Beanspruchung zum Fortschreiten. Die Abnutzung der elastischen Eigenschaften durch periodisch systolische Dehnung wirkt sich an solchen bereits geschwächten Stellen stärker aus. Aus der intermittierenden Überdehnung umschriebener Wandabschnitte erklärt sich

der chronisch rezidivierende Charakter der Plasmainfiltration und damit die Wachstumstendenz des Intimapolsters. Die periodisch wirksamen Dehnungskräfte sind in erster Linie an den seitlichen Rändern, am Übergang zur normalen oder gleichmäßig hyperplastischen Intima wirksam. Daraus leitet sich die bevorzugte Lokalisation von Ödem und Quellung in den Randwinkeln der Intimapolster her.

3. Einfluß allgemeiner Blutdrucksteigerung.

Über die Rolle der Hypertension bei der Entstehung der Atherosklerose existiert ein umfangreiches Schrifttum. Sie wird besonders von STAEMMLER für entscheidend wichtig gehalten. Aber nicht jeder Hochdruck führt erfahrungsgemäß mit Ablauf einer gewissen Zeit zu entsprechend schweren Intimaveränderungen am arteriellen Gefäßsystem. Ursächliche Bedeutung kann also auch die Hypertension nicht besitzen. Es ist dagegen denkbar, daß sie durch stärkere Abnutzung der elastischen Eigenschaften Verlauf und Stärke der Veränderungen wesentlich beeinflußt. Unter den von HOLLE beschriebenen 7 Fällen von Intimaödem befanden sich 4 mit zum Teil starker Blutdruckerhöhung. Auch W. W. MEYER erwähnt die auffallende Häufigkeit frischer Intimaveränderungen bei Hypertension. Unsere Untersuchungen bestätigen diese Beobachtungen. Bei 50% des gesamten Materials bestand klinisch eine deutliche Blutdrucksteigerung mit zum Teil ausgeprägter konzentrischer Hypertrophie des Herzens. Danach kann kaum bezweifelt werden, daß dieser Faktor für Entstehung und Verlauf der Atherosklerose von wesentlicher Bedeutung ist. Die Erhöhung des intravasalen Blutdrucks führt zu stärkerer Abnutzung der elastischen Eigenschaften der Gefäßwand und fördert damit umschriebene Überdehnungen.

4. Besonderheiten der Strömungsverhältnisse.

Intimapolster entstehen bekanntlich mit Vorliebe an Abgängen und Teilungsstellen der großen Arterien. Dementsprechend fanden wir auch Quellung und Ödem fast immer an diesen mechanisch stärker beanspruchten Stellen. Jede Änderung der Strömungsrichtung (z. B. Gefäßbiegungen, Teilungsstellen) kann umschriebene Wandabschnitte stärker belasten und zur rascher voranschreitenden Abnutzung der elastischen Eigenschaften beitragen. Auf die sorgfältigen Untersuchungen THOMAS zu diesen Fragen darf an dieser Stelle verwiesen werden.

5. Konstitutionelle Faktoren.

Von nicht zu unterschätzender Bedeutung sind schließlich individuelle Schwankungen im Wachstum und in der Struktur der Gefäßwand. Jede mangelhafte Verstärkung der muskulär-elastischen Systeme in der aufsteigenden Gefäßperiode muß später bei entsprechender

funktioneller Belastung zur Überdehnung disponieren. Fälle mit konstitutioneller Hypoplasie der Gefäße und konstitutioneller Neigung zu Atherosklerose sind von v. HANSEMAN, BINSWANGER und SCHAXEL, BARTEL und SCHUBERT beschrieben worden. Wir können den bisherigen Beobachtungen auf Grund des eigenen Materials nichts Wesentliches hinzufügen. Es wäre aber lohnenswert, die absolute Wandstärke und ihre Bedeutung für die Entstehung lokaler Überdehnungen zu überprüfen.

Das klassische Beispiel für die konstitutionell bedingte Wandschwäche ist die Einmündung des Ductus Botalli in die Aorta. Wir haben bei einem 5 Monate alten Kind ausgeprägtes Intimaödem ganz isoliert an dieser Stelle gesehen.

In den gleichen Zusammenhang gehört die bekannte Tatsache, daß die Atherosklerose des fortgeschrittenen Lebensalters in der Bauchaorta stärker ausgeprägt zu sein pflegt. Offenbar neigt die an elastischen Lamellen schwächere Wand der Bauchaorta in stärkerem Maße zu lokalen und intermittierend zunehmenden Überdehnungen. Das konstitutionell bedingte Verhältnis zwischen der Wandstruktur und der funktionellen Beanspruchung dürfte also bei der lokalen Formung der Atherosklerose eine wesentliche Rolle spielen. Es ginge über den Rahmen dieser Arbeit hinaus, diese Faktoren eingehender zu prüfen.

Wir gelangten zu dem Ergebnis, daß für Entstehung und Verlauf lokaler Überdehnungen und damit der chronisch rezidivierenden Plasmainfiltration bei den von uns untersuchten Fällen mechanisch funktionelle Faktoren entscheidenden Einfluß hatten. Diese Auffassung steht im Widerspruch zu der neuerdings von RÖSSLE, BREDT, HOLLE und W. W. MEYER vertretenen Lehre von der entzündlichen Natur des Intimaödems und seiner Folgezustände. In Anbetracht der Bedeutung dieser Frage sollen die Einwände gegen die Entzündungstheorie der Arteriosklerose, soweit durch die eigenen Beobachtungen begründet, noch einmal kurz zusammengefaßt werden.

1. BREDT, HOLLE und W. W. MEYER gehen von der SCHÜRMANNschen Dysorielehre aus. Danach soll das Intimaödem durch Schädigung des Endothels und Störung seiner Schrankenfunktion hervorgerufen werden. Als schädigende Noxen werden in erster Linie vom Blut her angreifende Toxine angenommen. Das Intimaödem selbst wird als entzündlich im Sinne der serösen Entzündung RÖSSLES gedeutet.

Da die Aorta keinen geschlossenen Belag epithelähnlich gelagerter Endothelien besitzt, erscheint es fraglich, ob diese Lehre für die Aortenintima gelten kann. Es ist schwer vorstellbar, daß die Durchlässigkeit einer faserhaltigen Schicht allein von den in ihr enthaltenen Zellen reguliert wird, zumal der Zellgehalt im höheren Lebensalter gering sein kann. Ebenso unwahrscheinlich ist es, daß Permeabilitäts-

störungen der Grenzschrift allein auf Schädigungen dieser Zellen zurückzuführen sein sollen.

2. Ödematöse Intimapolster fanden wir mit einer Ausnahme erst jenseits des 30. Lebensjahres. Bei den Sektionsfällen aus den ersten drei Lebensjahrzehnten handelt es sich erfahrungsgemäß überwiegend um an akuten Allgemeininfekten Verstorbene. Würden im Blute anwesende Toxine zu Endothelschädigungen führen, dann müßten wir doch gerade in diesem Alter besonders häufig ausgesprochenes Intimaödem finden. Bei der seltenen juvenilen Atherosklerose (zum eigenen Material gehört kein derartiger Fall) sind nach den Mitteilungen des bisherigen Schrifttums übermäßige funktionell-mechanische Beanspruchungen (Hypertension) oder entzündlich-degenerative Mediaschäden verantwortlich gewesen. Auch der Hinweis auf die häufige Lipoidose jugendlicher Aorten, die mit der Entstehung polsterförmiger Intimaverdickungen nichts zu tun hat, kann diesen Einwand nicht entkräften. Toxische Endothelschäden müßten je nach ihrer Stärke in jedem Alter polsterförmiges Intimaödem hervorrufen.

3. Wäre das Intimaödem entzündlich, dann müßte es allgemein bei schweren Infektionen, besonders aber bei Sepsis gehäuft auftreten. Wir haben aber gerade bei Sepsis lenta niemals ödematöse Buckel der Aorta gesehen. (Die gleiche Feststellung trifft W. W. MEYER an seinem Material.) Das liegt vermutlich eben daran, daß diese Fälle meist aus den ersten vier Lebensjahrzehnten stammen, in denen Intimaödem ohnehin selten ist. Die von HOLLE mitgeteilten 7 Fälle von Intimaödem bei chronischen Allgemeininfekten können die entzündliche Natur des Prozesses nicht hinreichend wahrscheinlich machen, zumal 4 davon auch mechanisch-funktionell (Hypertension) erklärt werden können.

4. Ebenso wenig gelingt es, bei unserem Material einen Zusammenhang des Intimaödems mit infektiösen Allgemeinerkrankungen festzustellen. Zum mindesten in 11 Fällen konnten akute und chronische Infekte mit hinreichender Sicherheit ausgeschlossen werden. Und bei den übrigen dürfte es unmöglich sein, über eventuelle Beziehungen zwischen Intimaödem und infektiösen Prozessen zu entscheiden.

5. Die Beet- oder Polsterform ödematöser Intimaverbreiterungen läßt sich im Sinne der Entzündungstheorie schwer erklären, es sei denn, daß neue Hilfshypothesen herangezogen werden. BREDT glaubt z. B., die Lokalisation auf besondere Ernährungseinheiten („Trophon“) zurückführen zu können, vermittelt aber keine klare Vorstellung, wie diese Bezirke, z. B. in der Aorta, angeordnet sein sollen.

6. Nach der von BREDT entwickelten Vorstellung müssen bei der Entstehung atherosklerotischer Veränderungen ein akutes und ein Ausgleichsstadium mit Narbenbildung unterschieden werden. W. W. MEYER spricht neuerdings von akuten Schüben der „Plasmaphorese“. Wir

haben in dieser Arbeit wiederholt auf den chronisch rezidivierenden Charakter der Plasmainfiltration hingewiesen, und vermögen bei unserem Material nicht verschiedene Verlaufsphasen voneinander abzugrenzen. Das wechselvolle Geschehen fortschreitender Formung der Polster kann nach unseren Beobachtungen lange andauern. Wir bezweifeln es auch, daß man aus dem Gewebsbild das Alter der Veränderungen mit hinreichender Genauigkeit bestimmen kann und daher im einzelnen Fall von akuten Schüben gesprochen werden darf.

7. BREDT, HOLLE und W. W. MEYER haben versucht, den entzündlichen Charakter des Intimaödems aus dem Gewebsbild selbst abzulesen. Histolyse, Eiweißreichtum und regressive Zellveränderungen werden hierfür als wesentlich angesehen. Auf die Problematik des Entzündungsbegriffs soll an dieser Stelle nicht näher eingegangen werden. Eine allgemein anerkannte Merkmalsdefinition nach morphologischen Gesichtspunkten existiert heute nicht. Es dürfte daher auch an der Aortenintima unmöglich sein, die entzündliche Natur des Vorgangs aus Einzelheiten des Gewebsbildes herzuleiten. Entleimung (Aufsplitterung kollagener Fasern in feine Silberfibrillen), vermutlicher Eiweißreichtum der Ödemflüssigkeit und Zelluntergang können zusammen oder je für sich den entzündlichen Charakter des Intimaödems nicht beweisen, da sie auch bei nicht entzündlichem Ödem bekannt sind.

BREDT, HOLLE und W. W. MEYER folgen der von RÖSSLE gegebenen Definition: die Entzündung ist eine gesteigerte Funktion des Gefäß-Bindegewebes, die geeignet ist, das geschädigte Gebiet von Fremdstoffen zu reinigen. Daß Intimaödem diesen Zweck erfüllt, ließ sich an unserem Material nicht erkennen und dürfte auch sonst schwer wahrscheinlich zu machen sein. Wir bezweifeln es auch aus diesem Grunde, daß bei Intimaödem die Anwendung des RÖSSLESchen Entzündungsbegriffs berechtigt ist.

Zusammenfassende Betrachtung:

Die sog. primäre Atherosklerose der Aorta als Abnutzungskrankheit.

Ursache der rezidivierenden Plasmainfiltration ist die lokale Mediaschwächung. Nach diesem Ergebnis unserer Untersuchungen wird der mittleren Wandschicht die primäre Rolle bei der Entstehung atherosklerotischer Intimaverdickungen zuerkannt. Wir schließen uns damit einer Anschauung an, für die besonders THOMA, BEITZKE und F. LANGE eingetreten sind, die sich aber trotz zahlreicher Einzeluntersuchungen nicht durchzusetzen vermochte. Der Grund hierfür mag in erster Linie darin liegen, daß grob anatomische Mediaveränderungen oft nicht nachzuweisen sind. Diesem Mangel hat auch BEITZKE durch seine Untersuchungen nur in sehr begrenztem Maße abhelfen können. Die von ihm als Zeichen lokaler Wandschädigung gedeuteten Befunde

(Zellinfiltrate, Untergang elastischer Lamellen, Muskelzellschwund) konnten wir bei den von uns untersuchten Frühveränderungen nicht feststellen, bei späteren Fällen dürfte ihre Bedeutung schwer zu beurteilen sein, weil man sie auch für sekundär entstanden und daher unwesentlich halten kann. Sehr schwer ließ es sich auch abschätzen, welchen Einfluß allgemeine Stoffwechseleränderungen besitzen. Wir können uns kaum vorstellen, daß die bradytrophe Gefäßwand mit ihrem besonders im höheren Lebensalter sehr trägen Stoffwechsel durch Änderungen der Blutzusammensetzung in ihrer Leistungsfähigkeit beeinträchtigt wird, zumal die Hauptfunktionsträger paraplastische Substanzen (elastische Fasern und Lamellen) sind. Nur wenn grobe Zerstörungen der Struktur anatomisch nachweisbar sind, kann an einer Wandschwächung durch von außen angreifende Faktoren nicht gezweifelt werden. HUECK hat vorgeschlagen, bei Intimaveränderungen nach morphologisch sichtbaren entzündlichen oder degenerativen Veränderungen in anderen Wandschichten von sekundärer Atherosklerose zu sprechen. Erfahrungsgemäß sind aber diese Fälle unter dem laufenden Sektionsmaterial relativ selten (*Mesaortitis luica und rheumatica, Medionekrosen*).

Wir rechnen sämtliche von uns untersuchten Fälle zur primären Atherosklerose im Sinne HUECKs, weil wir entzündliche oder degenerative Mediaveränderungen oder ihre Folgezustände nicht nachweisen konnten. Bei all diesen Fällen kamen wir zu dem Schluß, daß die umschriebene Mediaschwächung im wesentlichen auf mechanisch-funktioneller Grundlage entstanden war. Alle Faktoren also, die zu einer stärkeren Beanspruchung der Gefäßwand und damit zu verstärkter Abnutzung ihrer elastischen Eigenschaften beitragen, können daher bei der Entstehung der Intimaveränderungen mitwirken. Dabei können die einzelnen Faktoren in jedem Fall wechselnde Bedeutung besitzen. Die Beurteilung wird dadurch erschwert, daß die konstitutionell bedingten Unterschiede der Wandstruktur, d. h. die Belastungsfähigkeit der elastischen Systeme berücksichtigt werden müssen. Und hierfür fehlt uns ein zuverlässiges Maß. Die mechanisch-funktionell wirksamen Faktoren lassen sich durch den Begriff „Abnutzung“ am besten kennzeichnen.

ASCHOFF hat daher die Atherosklerose als Abnutzungskrankheit bezeichnet. Dagegen ist häufig eingewandt worden, daß die Entwicklung der typischen Intimaveränderungen keineswegs mit dem fortschreitenden Elastizitätsverlust parallel geht. Die Intima hochgradig erweiterter Aorten des hohen Lebensalters kann z. B. völlig glatt gefunden werden. Aber nicht auf die gleichmäßig voranschreitende allmähliche Dehnung kommt es an, sondern auf die umschriebene im Tempo rascher verlaufende, d. h. also auf die ungleichmäßige Dehnung (bzw. Überdehnung). Die Altersektasie ist die Folge gleichmäßiger Abnutzung der elastischen Eigenschaften und nicht Ursache der Athero-

sklerose. Unseres Wissens hat das auch ASCHOFF niemals behauptet. Jedoch beginnt, wie betont, die Entstehung polsterförmiger Intimaverdickungen meist erst dann, wenn die gleichmäßige Abnutzung einen bestimmten Grad erreicht hat, also jenseits des 30. Lebensjahres. Lokal wirksame Faktoren können dann zu umschriebenen Überdehnungen der Gefäßwand führen. Unsere Untersuchung brachte damit das Ergebnis, daß offenbar der weitaus größte Teil der banalen Atherosklerose mechanisch-funktionell entsteht und in diesem Sinne als Abnutzungs-krankheit (ASCHOFF) aufgefaßt werden kann. Sie bestätigen weiter die Auffassung BEITZKES, daß die umschriebene Mediaschwächung die Ursache polsterförmiger Intimaverdickungen ist. Wir konnten uns jedoch nicht davon überzeugen, daß bei der häufigen primären Atherosklerose chemisch-toxische Schädigungen oder grobe Strukturänderungen der mittleren Wandschicht eine wesentliche Bedeutung besitzen, wie THOMA und BEITZKE angenommen haben. Wir glauben vielmehr, daß die umschriebene Mediaschwächung in den meisten Fällen durch Abnutzung der elastischen Eigenschaften entsteht und versuchen damit, die wesentlichen Gesichtspunkte der ASCHOFFschen und der BEITZKESchen Anschauung vom Wesen der Atherosklerose zu verbinden.

Zusammenfassung.

1. Unter einem Beobachtungsmaterial von 259 Sektionen wurden in 38 Fällen (15%) glasig-transparente Intimapolster der Aorta gefunden, die nach Angaben des neueren Schrifttums (HOLLE) als atherosklerotische Frühveränderungen angesehen werden.

2. Die stärkere Transparenz solcher Polster entsteht durch Quellung und Ödem als Folge einer relativ frischen Plasmainfiltration von der Lichtung her.

3. Quellungserscheinungen an den paraplastischen Substanzen werden sehr häufig als fibrinoide Quellung des Bindegewebes mit fibrinähnlicher Färbbarkeit und Aufsplitterung kollagener Fasern in feine argyrophile Fibrillen sichtbar. Fibrinoide Quellung ist in diesem Fall Ausdruck einer kolloidalen Zustandsänderung der Fasergrundsubstanz und hat mit der Ausfällung echten Fibrins nichts zu tun.

4. Ödem ist durch weitgehende Auflösung der Gewebsstruktur, starke Auseinanderdrängung der aufgesplitterten Silberfibrillen, Ansammlung feinwabiger Massen zwischen den Fasern und regressive Zellveränderungen bis zum Zelluntergang gekennzeichnet. Bei jedem Ödem spielen Quellungsvorgänge eine wesentliche Rolle. Das Gewebsbild bei Intimaödem entspricht weitgehend den Veränderungen bei Ödem in der Körperperipherie.

5. Fibrinoide Quellung und Ödem können sich in verschiedener Weise kombinieren. In locker gebauten, zell- und faserreichen Polstern

junger Aorten überwiegt Ödem, in älteren hyalinen Schichten fibrinoide Quellung.

6. Durch chronisch rezidivierende Plasmainfiltration, die sich über einen langen Zeitraum erstrecken kann, kommt es zu allmählicher Vergrößerung der Intimapolster. Quellung und Ödem werden in jungen zellreichen Beeten meist bindegewebig organisiert, in älteren zellarmen hyalinen Schichten dagegen führen sie häufig zu irreversiblen mit Verfettung einhergehenden Veränderungen bis zum atheromatösen Zerfall.

7. Die seitlichen Ränder der Polster und tiefere Schichten werden von Ödem und Quellung bevorzugt. Das infiltrierende Plasma dringt von den seitlichen Rändern her oft unterminierend bis unter die Polstermitte vor. Daraus erklären sich stärkere Quellung und spätere atheromatöse Erweichung der tiefen Schichten ohne Beteiligung der sklerotischen Kappe.

8. Die Untersuchung von Häutchenpräparaten der Grenzschicht hat ergeben, daß die Aorta keinen geschlossenen Belag epithelähnlich gelagerter Endothelien besitzt. Die Grenzschicht besteht vielmehr aus syncytialen Häutchen mit stark wechselndem Zell- und Fasergehalt. Es ist unter diesen Umständen unwahrscheinlich, daß die Permeabilitätsregulierung ausschließlich Zellfunktion sein soll und daß Durchlässigkeitsstörungen der Grenzschicht mit folgender Plasmainfiltration allein durch Zellschädigung verursacht werden. Vielmehr sind vermutlich für die chronisch rezidivierende Plasmainfiltration vor allem mechanische Faktoren verantwortlich. Lokale Überdehnungen der Gefäßwand können bei geringerer Elastizität der Intima ihren Gewebszusammenhang lockern und Gewebsspalten entstehen lassen, erhöhen gleichzeitig die Durchlässigkeit der Grenzschicht und ermöglichen das Einströmen von Plasma.

9. Überdehnungen sind in erster Linie Funktionsstörungen des Hauptträgers der Elastizität, der Media. Die regelmäßig zu beobachtende Verdünnung der Media unter polsterförmigen Intimaverdickungen (auch bei jungen flachen Buckeln) wird als Zeichen umschriebener Überdehnung gedeutet. Durch intermittierende Überdehnung umschriebener Wandabschnitte kommt es zu chronisch rezidivierender Plasmainfiltration und damit zur Entstehung polsterförmiger Intimaverdickungen.

10. Die umschriebene Wandschwächung bei den untersuchten 38 Fällen atherosklerotischer Frühveränderungen (Ödem und Quellung) beruhte vermutlich auf lokal verstärkter funktionell-mechanischer Dauerbeanspruchung der Gefäßwand. Das Ergebnis bestätigt die Anschauung ASCHOFFS, daß es sich bei der Atherosklerose der Aorta mit überwiegender Häufigkeit um eine Abnutzungskrankheit handelt.

Literatur.

- ALBERTINI, A. v.: Schweiz. Z. Path. **6**, 415 (1943). — ALTMANN, H. W.: Beitr. path. Anat. **107**, 3 (1942). — APITZ, K.: Virchows Arch. **313**, 28 (1944). — ASCHOFF, L.: Beitr. med. Klin. **1930**. — Erg. Path. **8**, 561 (1902). — BAHRMANN, E.: Virchows Arch. **300**, 342 (1937). — BARTEL: Wien. klin. Wschr. **1924**, 33. — BEITZKE, H.: Virchows Arch. **267**, 625 (1928). — BENNINGHOFF, A.: Blutgefäße und Herz. In Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen, Bd. 6, Teil 1. Berlin: Springer 1930. — BINSWANGER u. SCHAXEL: Arch. f. Psychiatr. **58**. — BREDT, H.: Virchows Arch. **308**, 60 (1942). — BÜRGER, M.: Z. Neur. **167**, 11 (1939). — HANSEMAN, v.: Med. Klin. **1919**, 57. — HOLLE, G.: Virchows Arch. **310**, 160 (1943). — HUECK, W.: Münch. med. Wschr. **1920 I**, 535, 573, 606; **1938 I**. — JORES, L.: Arterien. Im Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, Bd. II. — KLINGE, F.: Erg. Path. **27**, 30 (1933). — KROMPECHER, St.: Zbl. Path. **22**, 630 (1911). — LANGE, F.: Virchows Arch. **248**, 463 (1924). — LUBARSCH, O.: Verh. Ges. deutsch. Naturforsch. **1913**, 343. — MARCHAND, F.: Verh. 21. Kongr. für inn. Med. 1904, S. 23. — MEESSEN, H.: Beitr. path. Anat. **102**, 191 (1939). — MEYER, W. W.: Virchows Arch. **314**, 681 (1947); **316**, 268 (1949). — MÜLLER, E.: Beitr. path. Anat. **110**, 103 (1949). — NEUMANN: Beitr. path. Anat. **64**, 1 (1917). — Virchows Arch. **144**, 201 (1896). — PETROFF, J.: Beitr. path. Anat. **71**, 115 (1923). — REUTERWALL, O. B.: Über die Elastizität der Gefäßwände und die Methoden ihrer näheren Prüfung. Stockholm 1921. — RIBBERT, H.: Verh. deutsch. path. Ges. **8**, 168 (1904). — RÖSSLE, R.: Virchows Arch. **288**, 780 (1933); **291**, 1 (1933); **311**, 252 (1943). — ROTTER, W.: Beitr. path. Anat. **110**, 46 (1949). — SCHÖNHOLZER, G.: Erg. inn. Med. **62**, 794 (1942). — SCHUBERT: Wien. klin. Wschr. **1924**, 31. — SCHÜRMANN, P., u. H. E. MACMAHON: Virchows Arch. **291**, 47 (1933). — SCHULTZ, M., u. F. KLINGE: Virchows Arch. **288**, 707 (1933). — STAEMMLER: Zbl. Path. **33**, 235 (1922). — STRASSBURGER, J.: Dtsch. Arch. klin. Med. **91**, 378 (1907). — THOMA, R.: Virchows Arch. **245**, 70 (1923). — VIRCHOW, R.: Cellularpathologie, 4. Aufl. Berlin 1871. — ZEIGER, K.: Medizinische Kolloidlehre. Dresden: Theodor Steinkopff 1935.

Dr. DIETRICH SINAPIUS, Wiesbaden, Pathologisches Institut
der Städtischen Krankenanstalten.