

Aus der Anatomischen Anstalt der Freien Universität Berlin (Direktor: Prof. Dr. E. VON HERRATH) und der Forschungsabteilung der Freien Universität an Institut für Mikromorphologie.

Elektronenmikroskopische Untersuchungen der Altersveränderungen in der Media der menschlichen Aorta*.

Von

WILLY SCHWARZ.

Mit 13 Textabbildungen.

(Eingegangen am 26. August 1953.)

Einleitung.

Die Alterung der menschlichen Aorta drückt sich in einer Zunahme der *Wanddicke*, einer *Weiterstellung* des Lumens, einer *Verlängerung* des Aortenrohres und einer *Verminderung* der *Elastizität* aus. Die Verdickung der Aortenwand ist zunächst auf Vermehrung der elastischen Elemente und später hauptsächlich auf eine Zunahme der chromotropen Zwischensubstanz zurückzuführen (SCHULTZ 1922, SSOLOWJEV 1924, LINZBACH 1944). Die Weiterstellung des Aortenrohres geht z. B. aus den von RÖSSLE angegebenen Zahlen für den Aortenumfang über den Klappen hervor, von denen ich nur den Durchschnittswert 5,64 mm für das Alter von 20—22 Jahren und den Wert von 8,2 mm für das Alter von 71—80 Jahren zitieren möchte. Diese Tatsache und auch die Verlängerung des Aortenrohres ist nicht ohne weiteres verständlich. Was die Verminderung der Elastizität anbelangt, sei auf die Volumenelastizitätsdruckkurve von HALLOCK und BENSON (1937) hingewiesen, die unter anderem besagt, daß die Aorta eines 20jährigen bei einem Druck von 150 mm Hg einen prozentualen Volumenzuwachs von 210% erfährt, während die Aorta eines 78jährigen bei gleichem Druck nur einen Zuwachs von 80% hat. Ohne hier auf die Frage eingehen zu wollen, ob diese Veränderungen als Alterungsprozesse oder „degenerative“ Erscheinungen aufzufassen sind, darf wohl soviel gesagt werden, daß all diesen Veränderungen ein verändertes morphologisches Bild der submikroskopischen Struktur des elastischen Gewebes entsprechen muß. Die Frage war nun, ob diese Veränderungen elektronenmikroskopisch dargestellt werden können. Die elektronenmikroskopische Untersuchung des normalen elastischen Gewebes hat ergeben, daß elastische Fasern aus lichtoptisch nicht mehr auflösbaren Fibrillen und einer für elastisches Gewebe charakteristischen Kittsubstanz bestehen (DETTMER 1952, SCHWARZ und DETTMER 1953). Die in elastischen Fasern vorhan-

* Durchgeführt mit Unterstützung der Deutschen Forschungsgemeinschaft.

denen Fibrillen zeigen die gleiche periodische Querstreifung wie jede andere Bindegewebsfibrille auch. Damit ist eine morphologische Beziehung zwischen elastischen Fasern und anderen Bindegewebsfasern gegeben, die lichtmikroskopisch nicht faßbar war. Die Aorta zeigt insofern ein besonderes Verhalten, als hier das elastische System mit dem chromotropen Zwischengewebe innig verbunden ist. Die elastischen Fasern und Membranen der Aorta heben sich lediglich als gerichtete Faserzüge aus dem allgemeinen Fibrillenraumnetz heraus, das von elastischem und chromotropem Gewebe gemeinsam gebildet wird. Die Unterschiede der beiden Gewebe sind vor allem in der Verschiedenheit der Kittsubstanzen zu suchen.

Für kollagenes Gewebe konnte eine Altersdifferenzierung bereits nachgewiesen werden (SCHWARZ 1953, PAHLKE, im Druck).

Material und Methode.

Es wurden 4 Aorten von Menschen über 70 Jahren untersucht, die außer den Altersveränderungen keinerlei pathologische Prozesse zeigten¹. Diese wurden mit der Aorta eines 13jährigen und eines 20jährigen verglichen. Das Material wurde jeweils aus der Aorta ascendens entnommen, in Formalin fixiert, 2mal 5μ geschnitten und 10 min mit 10 kH beschallt. Ein Teil des Materials wurde nach dieser Behandlung auf befilmte Objektblenden aufgetrocknet und mikroskopiert. Ein weiterer Teil wurde nach dem Auftrocknen zunächst mit Wolframoxyd schräg bedampft². Um die Differenzierungsstufe der Fibrillen feststellen zu können, wurde am beschallten Material die Bindegewebsversilberung nach GÖMÖRI vorgenommen. Weiterhin wurde eine Perjodsäure-Silbertetrammin-Methode angewendet. Zur Messung der Fibrillenperioden wurde ein Teil des Materials in Phosphormolybdänsäure fixiert, die den Dehnungszustand des elastischen Gewebes auch nach Beschallung noch erhält.

Die Aufnahmen wurden in einem Siemens-Elektronenmikroskop Typ 100 b bei einer Strahlspannung von 80 kV gemacht.

Befunde.

Mit den einzelnen von mir angewendeten Präparationsmethoden sind nur bestimmte Details der Objekte darstellbar. Es erscheint mir zweckmäßig, die Befunde nach den angewendeten Methoden zu ordnen, wobei jeweils junge und alte Stadien gegenübergestellt werden sollen.

¹ Das besonders ausgesuchte Material für diese Untersuchung verdanke ich Herrn Prof. Dr. R. RÖSSELE.

² Für die technische Durchführung der Bedampfung danke ich Herrn BERGANSKY.

Die Metallbeschattung bringt die Objektoberfläche plastisch zur Darstellung, so daß sich mit dieser Methode besonders gut die Kittsubstanzen und ihr Verhältnis zu den Fibrillen beurteilen lassen. Die Abb. 1 zeigt eine elastische Faser und ihre Aufzweigung in Fibrillen bei einem 13jährigen Jungen, der durch einen Unfall ums Leben gekommen ist. Das geschlängelte Auftrocknungsbild dieser Faser ist nicht nur kenn-

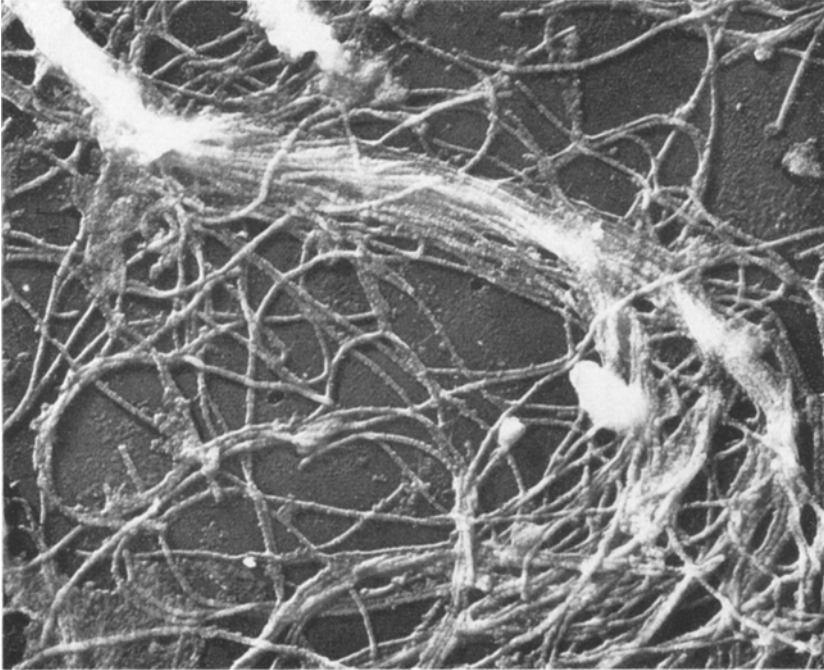


Abb. 1. Elastische Fasern aus der Aortenmedia eines 13jährigen (Tod durch Unfall). Formalinfixiert, 2mal $5\ \mu$ geschnitten, 10 min beschallt, schräg bedampft mit Wolframoxyd. 16 200 : 1.

zeichnend für funktionstüchtiges elastisches Gewebe, sondern auch für die elastischen Elemente jugendlicher Aorten. Zwischen den Fibrillen befindet sich fein granulierte Kittsubstanz, die an einzelnen Stellen wie ein Film das Präparat überzieht. Die Querstreifung der Fibrillen ist verhältnismäßig gut sichtbar.

Ein anderes Bild zeigt das Präparat einer 79jährigen Aorta (Abb. 2). Zunächst fällt auf, daß die Fasern starr aufgetrocknet sind. Die Kittsubstanz zwischen den Fibrillen ist im Vergleich zur jugendlichen vermehrt. Sie ist nicht so fein granuliert, sondern macht einen dichteren und größeren Eindruck. Auch findet man relativ häufig neben den Kittsubstanzgranula kurze Filamente, die aus hintereinander aufgereihten Granula zu bestehen scheinen. Diese Filamente sind zwar in

der jugendlichen Aorta auch vorhanden, sie sind hier jedoch schlanker und man findet sie nur selten. Dieser Unterschied im morphologischen Verhalten der Kittsubstanz würde in einer höheren Polymerisationsstufe der Kittsubstanz im Alter zu suchen sein. Diese höhere Polymerisation dürfte für die höhere Dichte des alten elastischen Gewebes mit verantwortlich sein und wohl auch das Starrerwerden der Fasern mit bedingen. Vielleicht kann auch die veränderte Elasticafärbung der alten

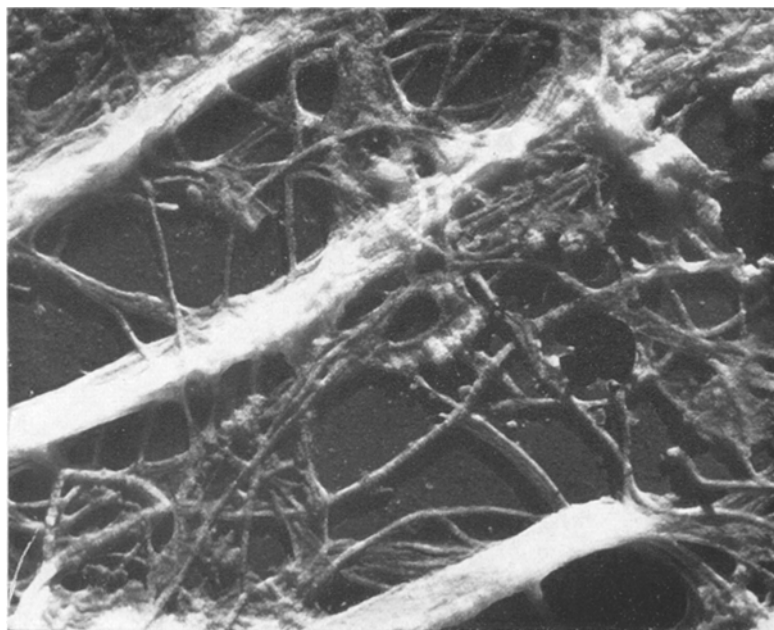


Abb. 2. Drei elastische Fasern aus der Aortenmedia eines 79jährigen. Formalinfixiert, 2mal $5\ \mu$ geschnitten, 10 min beschallt, schräg bedampft mit Wolframoxyd. 16 200 : 1.

Aorta auf diesen Umstand zurückgeführt werden, da nämlich nach v. MÖLLENDORFF und DÖRLE (1923) der Ausfall der Elasticafärbung von der Dichte des elastischen Gewebes im wesentlichen abhängig ist.

Die Querstreifung der Fibrillen kommt bei den alten Aorten im Bedampfungsbild nicht mehr so gut zur Darstellung wie bei den jungen.

Mit der Veränderung der Kittsubstanz ist auch eine Veränderung der Fibrillen zu erwarten. Diese kann jedoch im Bedampfungsbild nicht beurteilt werden. Hier empfiehlt es sich, mit der Bindegewebsversilberung nach GÖMÖRI behandelte Präparate heranzuziehen, die eine feine Differenzierung des Fibrillenzustandes gestatten.

Das Versilberungsbild der 13jährigen Aorta (Abb. 3) gleicht dem schon beschriebenen Bild funktionstüchtigen elastischen Gewebes und dem Bild „normaler“ menschlicher Aorta, wie es bereits beschrieben

wurde (DETTMER 1952, SCHWARZ und DETTMER 1953). Die Versilberung ist völlig *unregelmäßig* über die *Fibrillenoberfläche* verteilt. Damit besitzen die elastischen Fibrillen eine gewisse Ähnlichkeit mit embryonalen Bindegewebsfibrillen und frühen Stufen des präkollagenen Gewebes (SCHWARZ 1953, PAHLKE, im Druck).

Das Bild der Fibrillen der alten Aorta unterscheidet sich nach der Versilberung sehr wesentlich von dem der jungen. Man kann bei der alten Aorta zwei verschiedene Versilberungsmodi der Fibrillen feststellen. Ein Teil der Fibrillen zeigt das für die junge Aorta beschriebene

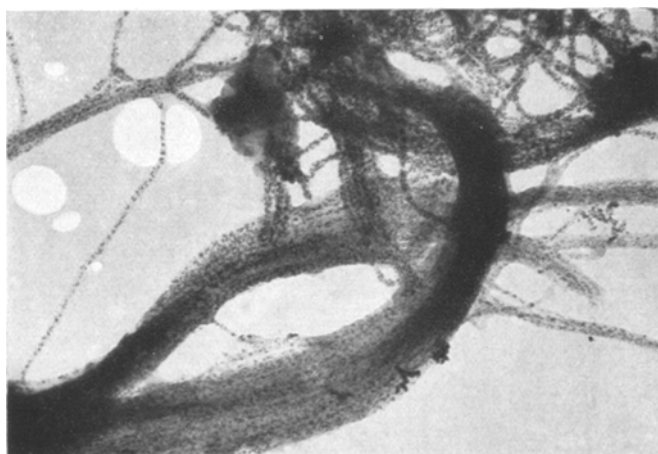


Abb. 3. Elastische Fasern und Fibrillen aus der Aortenmedia eines 13jährigen. Formalinfixiert, 2mal 5μ geschnitten, 10 min beschallt, versilbert nach GÖMÖRI. 17 800:1.

Bild der oberflächlichen ungeordneten Versilberung, ein anderer Teil aber läßt eine deutlich periodische Ablagerung des Silbers in und an den Fibrillen erkennen (Abb. 4). Diese Änderung des Versilberungsmodus der Fibrillen kann mit der Altersdifferenzierung verglichen werden, die für die Sklera beschrieben worden ist (SCHWARZ 1953). Dabei möchte ich an dieser Stelle hervorheben, daß die periodische Innenversilberung ein Kennzeichen für zugfeste Kollagenfibrillen ist, was an verschiedenen kollagenen Geweben festgestellt werden konnte (DETTMER, NECKEL und RUSKA 1951, SCHWARZ 1953, PAHLKE, im Druck). Damit *differenziert* sich auch das *elastische Gewebe* in Richtung auf das Kollagen hin, allerdings tritt diese Differenzierung offenbar erst im Alter auf. Auch unter pathologischen Bedingungen, die in einer späteren Arbeit Berücksichtigung finden sollen, ist eine solche Differenzierung unabhängig vom Alter festzustellen. Dabei scheint die Differenzierung der in den elastischen Lamellen befindlichen Fibrillen mit dem Alter relativ gleichmäßig fortzuschreiten, was naturgeäß zu einer immer größeren

Insuffizienz des elastischen Gewebes führen muß. Die unperiodisch oberflächlich versilberten Fibrillen, die man in der alten Aorta findet, sind in die sog. Zwischensubstanz zu lokalisieren. Diese (chromotrope) Zwischensubstanz zwischen den elastischen Lamellen enthält allerdings

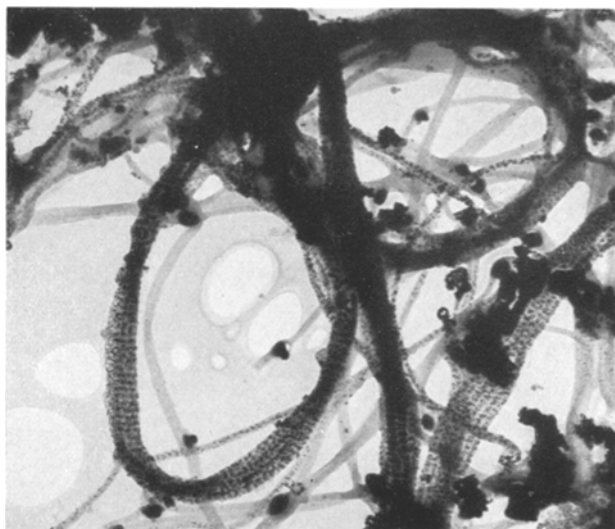


Abb. 4. Elastische Fasern und Fibrillen aus der Aortenmedia eines 80jährigen. Formalinfixiert, 2mal $5\ \mu$ geschnitten, 10 min beschallt, versilbert nach GÖMÖRI. 16 200 : 1.

nicht nur ganz „junge“ Fibrillen, sondern auch in ihrer Differenzierung weit fortgeschrittene innenversilberte Fibrillen, die man meist zu Fasern vereinigt von einer elastischen Lamelle zur anderen verfolgen kann.

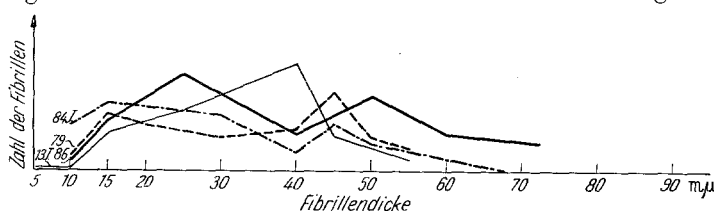


Abb. 5. Verteilungskurven der Fibrillendicken in der menschlichen Aortenmedia verschiedener Altersstufen.

Dabei fällt ins Auge, daß bei der alten Aorta wesentliche Dickenunterschiede der Fibrillen vorhanden sind, wobei die periodisch innenversilberten Fibrillen erheblich dicker als die außenversilberten sind.

Dieser Unterschied der Fibrillendicken bei den alten Aorten hat mich bewogen, die GAUSSSchen Verteilungskurven der Fibrillendicken junger und alter Aorten gegenüber zu stellen. Dabei ergab sich folgendes (Abb. 5): Die Kurve der jungen Aorta zeigt ein Maximum bei

einem Wert von $40\text{ m}\mu$. Im Gegensatz dazu weisen die Kurven der alten Aorten bei einem Wert von $40\text{ m}\mu$ ein Minimum auf. Statt des einen Gipfels bei der jungen Aorta findet man bei den alten Aorten *zwei* Gipfel, von denen der eine bei etwa $20\text{ m}\mu$, der andere bei 45 bis $50\text{ m}\mu$ liegt. Wenn man diese Befunde mit den Ergebnissen der versilberten Präparate vergleicht, kommt man zu der Annahme, daß die ursprünglich in der jungen Aorta vorhandenen Fibrillen mit ihrer Differenzierung zum Kollagen hin eine Dickenzunahme erfahren. Der bei etwa $20\text{ m}\mu$ auftretende Gipfel der Fibrillendicke der alten Aorten muß als ein Zuwachs neugebildeter, aus der chromotropen Substanz stammender Fibrillen gewertet werden. Man könnte diese Neubildung als eine Kompensation der sich mit dem Alter differenzierenden elasti-

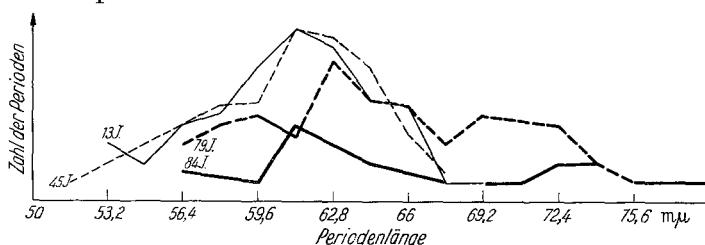


Abb. 6. Verteilungskurven der Periodenlängen von Fibrillen in der menschlichen Aortenmedia verschiedener Altersstufen.

sehen Fibrillen auffassen. Die Gesamtheit dieser kompensatorisch neu gebildeten Fibrillen mit der Zunahme der dazugehörigen Kittsubstanz würde die Zunahme der Wanddicke der Altersaorta erklären.

Es erhebt sich die Frage, in welcher Funktionsstellung die elastischen Fibrillen nun eigentlich „kollagenisiert“ werden, d. h. in welchem Dehnungszustand sie als zugfeste Fibrillen fixiert werden. Man hat vielfach angenommen, daß die Periode der Bindegewebsfibrillen immer gleich sei. Diese Annahme hat sich nach neueren Untersuchungen am elastischen Gewebe nicht bestätigen lassen. Es hat sich vielmehr herausgestellt, daß die Periodenlänge der elastischen Fibrillen vom Dehnungszustand des elastischen Gewebes abhängig ist (DETTMER, mündliche Mitteilung). Es erschien daher aussichtsreich, die Periodenlängen der elastischen Fibrillen der jungen und alten Aorta auszumessen (Abb. 6). Ich habe die für diese Untersuchungen vorgesehenen Objekte mit Phosphormolybdänsäure fixiert, da diese Säure als einzige elastisches Gewebe im jeweiligen Dehnungszustand fixiert (PETRY 1951). Zu diesem Hilfsmittel habe ich aber nur gegriffen, um eine Änderung des Dehnungszustandes des elastischen Gewebes während der Präparation zu verhindern. Die Phosphormolybdänsäure erlaubt es also, den Zustand des elastischen Gewebes, wie er bei der Entnahme des Materials aus der Leiche vorhanden war, zu erhalten.

Die an diesem Material gewonnene Kurve (Abb. 6) der Periodenlängen zeigt, daß die Länge der Periode der elastischen Fibrillen mit dem Alter zunimmt. Da aber die Fixierung mit Phosphormolybdänsäure erst *nach* der Herausnahme und damit der Entspannung des betreffenden Aortenstückes erfolgt ist, muß die Verlängerung der Periode schon vorher fixiert worden sein. Für diese Fixierung der elastischen Fibrillen, die in gedehntem Zustand erfolgt, kommt also nur ein vitaler Prozeß in Frage. Dieser Prozeß findet seinen Ausdruck auch im veränderten Versilberungsmodus und kann wohl als eine Fixierung durch „Kollagenisierung“ der elastischen Fibrillen in gedehntem Zustand seine Erklärung finden. Damit würde die Weiterstellung der Aortenlichtung mit dem Alter zu verstehen sein.

Schon nach dem verschiedenen Ausfall der Bindegewebsversilberung (GÖMÖRI) an den Fibrillen des elastischen Gewebes könnte man annehmen, daß mit der *Alterung* eine chemische Veränderung der Fibrillen einhergeht. Es fragt sich nun, ob diese Veränderung auch mit einer anderen Versilberungsmethode, nämlich der Versilberung nach Perjodsäurebehandlung (DETMER und SCHWARZ) möglich ist. Während man über den Mechanismus der Gömöri-Methode nicht in allen Einzelheiten Bescheid weiß, ist die Perjodsäure-Silbertetrammin-Methode auf wenige Arbeitsgänge reduziert und in ihren Ergebnissen genauer zu beurteilen, nicht zuletzt, da jeweils zu dem mit Perjodsäure behandelten Präparat ein Kontrollpräparat ohne Perjodsäureeinwirkung untersucht wird. Perjodsäure ist unter gewissen Bedingungen als spezifisches Oxydationsmittel für 1,2-Glykolgruppen anzusehen, wie sie unter anderem in Polysacchariden und Glykoproteiden vorhanden sind (HOTCHKISS 1948, McMANUS 1950, CLARA 1952, GEDIGK 1952, GRAUMANN 1953).

Die Anwendung dieser Methode am elastischen Gewebe der Aorta ergibt folgendes. Die junge Aorta (13 und 20 Jahre) zeigt ein Kontrollbild ohne sichtbare Silbereinlagerung. Nach der Behandlung mit Perjodsäure sind dagegen zahlreiche, an der Oberfläche der Fibrillen liegende Silbergranula festzustellen, die ungeordnet sind (Abb. 7). Man könnte demnach annehmen, daß in der jungen Aorta eine gewisse Menge durch Perjodsäure oxydierbarer Substanzen enthalten ist, die nicht in, sondern zwischen den Fibrillen liegen. Diese mit Perjodsäure und anschließender Versilberung darstellbaren Substanzen findet man auch in der älteren Aorta (Abb. 8). Die alte Aorta unterscheidet sich aber von der jungen insofern, als die Kontrollpräparate, die nicht mit Perjodsäure vorbehandelt sind, bereits eine Versilberung zeigen, und zwar die periodische Einlagerung kleiner Silbergranula in die D-Teile der Fibrillen (Abb. 9). Es liegt also nahe, diesen Befund zusammen mit dem Ergebnis der Gömöri-Methode und der Periodenverlängerung

der alten Aorta mit dem Faktor in Beziehung zu setzen, der die Insuffizienz des elastischen Gewebes (Kollagenisierung) im Alter bedingt.

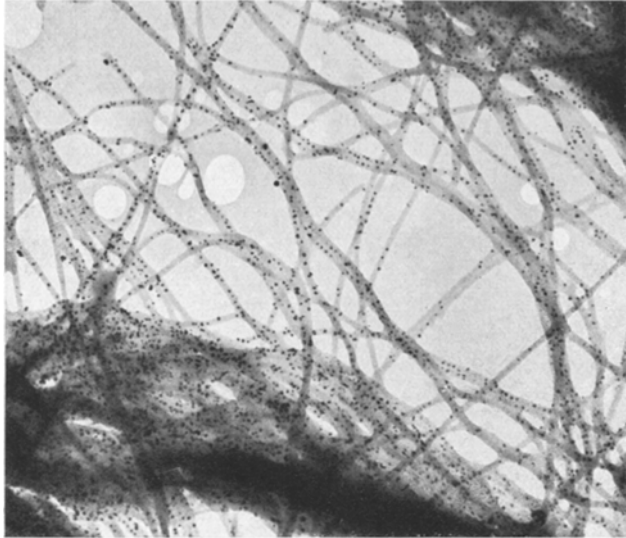


Abb. 7. Elastische Fasern und Fibrillen aus der Aortenmedia eines 20jährigen. Perjodsäure-Silbertetrammin. 19 500 : 1.

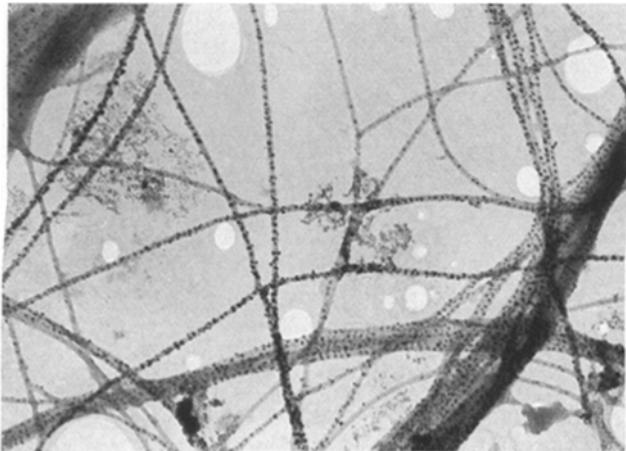


Abb. 8. Elastische Fasern und Fibrillen aus der Aortenmedia eines 84jährigen. Perjodsäure-Silbertetrammin. 19 500 : 1.

Danach würde eine „Fixierung“ der alten elastischen Fibrillen erfolgen, an denen die Veränderung des Versilberungsmodus der beiden von mir angewendeten Versilberungsmethoden sich abspielt. Es muß aber chemischen Untersuchungsmethoden vorbehalten bleiben zu klären,

welche stofflichen Veränderungen an den alternden Fibrillen stattfinden. Dabei darf nicht außer acht gelassen werden, daß eine klare Trennung zwischen den Fibrillen und der Kittsubstanz des elastischen Gewebes vorgenommen werden muß, da sonst die chemischen Ergebnisse erheblich verwischt werden könnten.

Eine weitere Veränderung der Aortenwand, die sich mit der Alterung vollzieht, ist die verstärkte Einlagerung von *Kalksalzen* in die Kittsubstanz des elastischen Gewebes. Schon die an Hand der Mikrover-

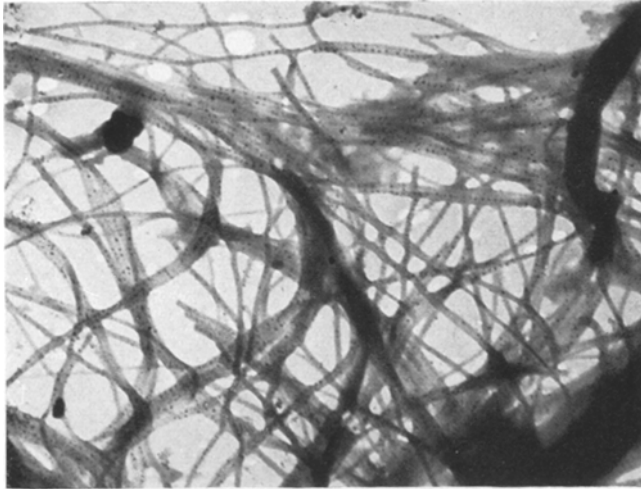


Abb. 9. Elastische Fasern und Fibrillen aus der Aortenmedia eines 86jährigen. Silbertetrammin (ohne Perjodsäure). 19 500 : 1.

aschung der Aorta erhobenen Befunde von HINTZSCHE (1939) haben ergeben, daß die normale, nicht arteriosklerotisch veränderte Aorta schon relativ früh einen Kalkgehalt aufweist. Auch HESSE (1928) gibt für ein mittleres Lebensalter von nur 6,3 Jahren einen Calciumgehalt der Aorta von 53 mg-% an, der sich bis zu 1638 mg-% bei einem Alter von 76 Jahren steigert, ohne daß arteriosklerotische Veränderungen wahrnehmbar sind. Mit diesen Befunden läßt sich das elektronenmikroskopische Bild sehr gut in Einklang bringen. Die Aorta des 13jährigen läßt bereits elektronenmikroskopisch sichtbare Kalkeinlagerungen erkennen. Diese Einlagerungen sind nadelförmig, haben eine Breite von 16—32 $m\mu$ und unterschiedliche Länge. Sie liegen in der Kittsubstanz, wobei ihre Längsrichtung mit der Längsachse der Fibrillen parallel geht (Abb. 10).

Schon die Aorta des 20jährigen zeigt in bezug auf die Kalkeinlagerung ein anderes Bild. Die Kalkpartikel sind hier nicht nur

zahlreicher, sondern sie sind auch erheblich breiter, wobei mehrere der oben beschriebenen Nadeln aneinander gelagert, zu sein scheinen (Abb. 11).

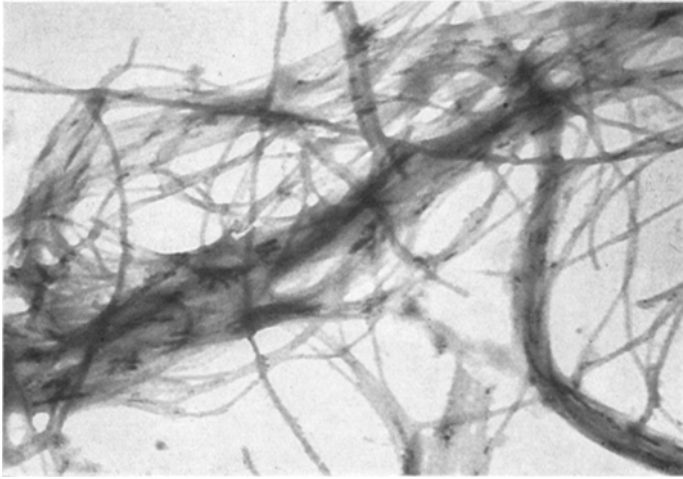


Abb. 10. Elastische Fasern und Fibrillen aus der Aortenmedia eines 13jährigen. Formalinfixiert. Kalkeinlagerungen. 16 200 : 1.

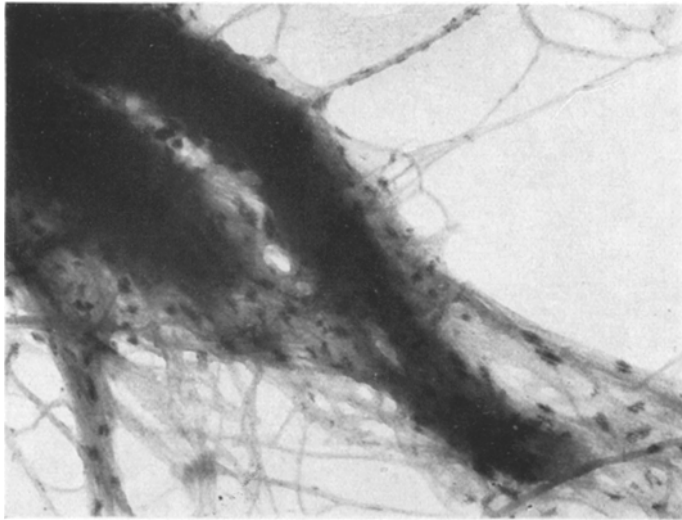


Abb. 11. Elastische Fasern und Fibrillen aus der Aortenmedia eines 20jährigen. Formalinfixiert. Kalkeinlagerungen. 16 200 : 1.

Die Tendenz der Aggregation ist bei alten Aorten sehr ausgeprägt (Abb. 12). Es resultieren relativ große, ovaläre oder unregelmäßig geformte Konglomerate, die eine Länge bis zu 660 $m\mu$ und eine Breite

bis zu $330\text{ m}\mu$ erreichen. Diese diffuse Verkalkung der alten (normalen) Aorten kann im Lichtmikroskop sichtbar werden. Man muß sich aber klar darüber sein, daß sie nur das Ende eines kontinuierlich ablaufenden, mit der normalen Alterung der Aorta verbundenen Prozesses ist, dessen Sichtbarwerdung (Phanerose) von der Leistung des Lichtmikroskops abhängt. Inwieweit die Kittsubstanz als „Kalkträger“;

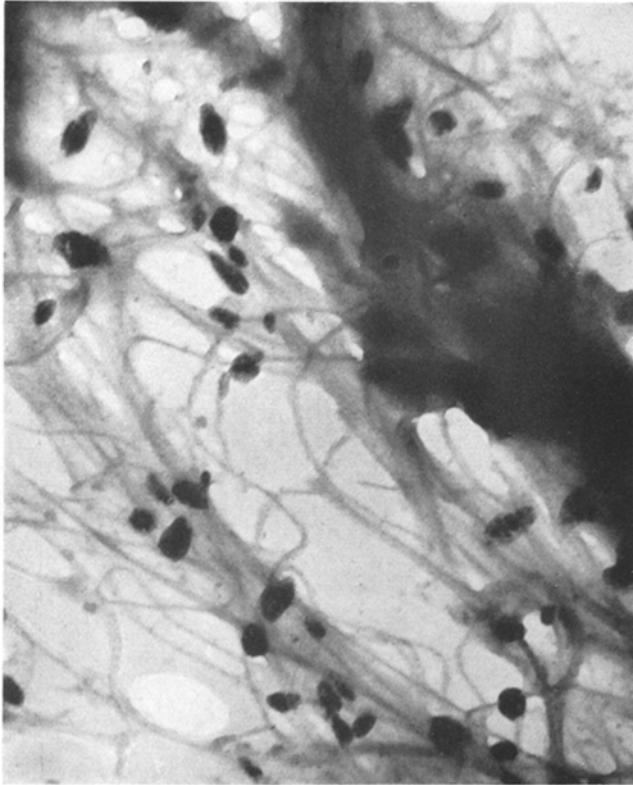


Abb. 12. Elastische Fasern und Fibrillen aus der Aortenmedia eines 79jährigen. Formalinfixiert. Kalkeinlagerungen. $16200:1$.

wirksam ist, bedarf weiterer Untersuchungen. Diese Untersuchungen gestalten sich aus dem Grunde schwierig, weil der Kalkgehalt verschiedener Fasern auch im hohen Alter noch erheblich schwanken kann. Bei diesen Kalkablagerungen in der Aorta dürfte es sich im wesentlichen um Hydroxylapatite handeln, wie sie auch im Knochen gefunden werden (ROBINSON 1952). Dabei sind nach ROBINSON die sichtbaren Partikel aus kleineren Einheiten aufgebaut, die mit unserer Methodik nicht darstellbar sind. Nach chemischen Untersuchungen findet sich neben der Vermehrung des Kalkes in der alternden Aorta auch eine

Vermehrung von Lipoiden. Auffällig ist dabei, daß die Vermehrung des Calciumgehaltes der Vermehrung des Gehaltes bestimmter Lipoiden annähernd parallel läuft (BÜRGER 1947). Leider war es uns bislang nicht möglich, über die Lage und Menge der Lipoiden im elektronenmikroskopischen Bild etwas aussagen zu können. Die Erfassung der Lipoiden im elektronenmikroskopischen Bild erfordert neue Methoden, deren Schaffung wir als eine vordringliche Aufgabe ansehen.

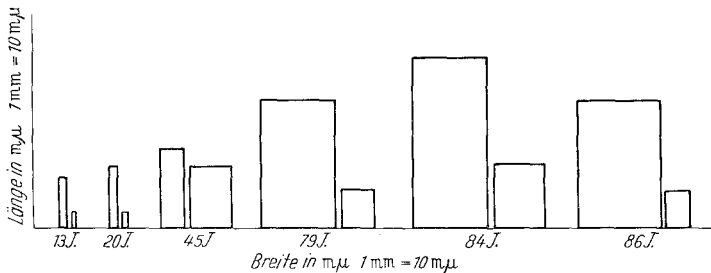


Abb. 13. Größenordnungen der eingelagerten Kalkpartikel in der Media verschieden alter normaler Aorten. Es sind jeweils die größte und die kleinste elektronenmikroskopisch sichtbare Kalkeinlagerung ausgemessen worden.

Diskussion.

Die elektronenmikroskopische Untersuchung der *Media* von Aorten verschiedener Altersstufen hat ergeben, daß in der Media ein Prozeß abläuft, der lediglich von der Alterung abhängt. Es ist nun die Frage, ob dieser Alterungsprozeß als Degeneration zu werten ist. Wenn man den Begriff der Degeneration *funktionell* faßt, so ist die Alterung ohne Zweifel als Degeneration aufzufassen, da sie ja mit einem Insuffizientwerden des elastischen Systems einhergeht. Leider ist der Begriff der Degeneration im *morphologischen Sinne* nicht einfach zu umreißen, wie es am Beispiel der alternden Aorta deutlich wird. Wenn wir die morphologischen Veränderungen an der alternden Aorta betrachten, dann spielt sich an den *Fibrillen* der elastischen Fasern ein Prozeß ab, der nur mit der *Differenzierung* anderer Bindegewebsfibrillen vergleichbar ist. Diese Differenzierung von Bindegewebsfibrillen, die man allenthalben im Organismus findet, als Degeneration zu bezeichnen, erscheint nicht angängig. Inwieweit die Veränderung der *Kittsubstanz* mit dem Alter und die (damit wahrscheinlich verbundene) Verkalkung der Aortenmedia als degenerative Veränderung aufgefaßt werden kann, bleibt dahingestellt. Eine Zuordnung der Kittsubstanzveränderungen mit der Alterung zu den degenerativen Prozessen würde bedeuten, daß *jede* Alterung als degenerativer Prozeß aufgefaßt werden müßte. Aus der Chemie ist bekannt, daß jedes kolloide System mit der Zeit „altert“, wobei sich seine Eigenschaften (Wasserbindungsvermögen usw.) ändern.

Dieser Alterungsprozeß der kolloiden Substanz wird zwar im lebenden Organismus erheblich verlangsamt, über längere Zeit gesehen läuft er jedoch ähnlich ab. Es wird eine Frage der Altersforschung sein, welche Faktoren im einzelnen diese Verlangsamung bedingen. Das endgültige Eintreten der Altersveränderungen dann aber als Degeneration zu bezeichnen, erscheint mir nicht gerechtfertigt.

Kann man nun die mit dem Altern auftretenden Veränderungen der Aortenmedia als *Metaplasie* bezeichnen? Unter Metaplasie versteht man gemeinhin „einen völligen Umschlag von Bau, Wesen und Leistung des einen Gewebes in ein anderes“ (HUECK 1937). Bei oberflächlicher Betrachtung könnte man der Ansicht sein, daß tatsächlich ein Umbau des Gewebes stattfindet. Das Elektronenmikroskop hat uns aber in die Lage versetzt, den inneren Bau der elastischen Faser zu klären und festzustellen, daß sie im Prinzip den gleichen Aufbau wie jede andere Bindegewebsfaser hat. Damit ist auch die elastische Faser in die allgemeinen Differenzierungsvorgänge der Interzellulärsubstanz des Bindegewebes eingeordnet. Diese Differenzierungsvorgänge sind ebenfalls einer elektronenmikroskopischen Untersuchung zugänglich. Es hat sich dabei ergeben, daß das Endstadium der Differenzierung von Bindegewebsfibrillen immer die zugfesteste Kollagenfibrille ist, die sich durch ihre periodische Innenversilberung im Elektronenmikroskop darstellt. Dabei ist es von Bedeutung festzustellen, daß die einzelnen Bindegewebstypen nur „Etappen“ auf dem Wege zu diesem Endstadium der Bindegewebsdifferenzierung sind. So wird z. B. die Interzellulärsubstanz der *Cornea* unter normalen Bedingungen zeitlebens auf „embryonalem“ Status festgehalten. Jedes Fortschreiten der Differenzierung in der *Cornea* macht die *Cornea* undurchsichtig und ist damit als pathologisch im funktionellen Sinne anzusehen. Eine solche Differenzierung findet man z. B. beim Leukom. Das reticuläre Gewebe wird auf einer Differenzierungsstufe festgehalten, die zwischen dem embryonalen Status und dem ausdifferenzierten Kollagengewebe steht. Das eigentliche Kollagengewebe (Sehne) durchläuft dagegen bereits *während der Entwicklung* alle Differenzierungsstadien (Etappen) bis zum „reifen“ kollagenen Gewebe, das durch seinen Gehalt an periodisch innenversilberten Fibrillen gekennzeichnet ist. Das „Stehenbleiben“ der Differenzierung auf einer bestimmten Stufe ist nicht nur für das Bindegewebe der verschiedenen Organe typisch, sondern auch für deren Funktion ausschlaggebend. Es liegt der Gedanke nahe, daß für das Festhalten der Interzellulärsubstanz auf einer bestimmten Differenzierungsstufe *allgemeine* und *organabhängige* Faktoren verantwortlich sind, von denen bislang so gut wie nichts bekannt ist. Eine Störung dieser Faktoren ist mit einer Weiterdifferenzierung des Gewebes über

die entsprechende „Etappe“ hinaus verbunden. Das würde morphologisch zwar nur eine Differenzierung bedeuten, funktionell aber für das entsprechende Organ Folgen haben, die als pathologisch bezeichnet werden könnten. Hier zeigt sich, wie problematisch es ist, eine scharfe Grenze zwischen „normal“ und „pathologisch“ zu ziehen.

Diesen differenzierungshemmenden Faktoren ist auch das elastische Gewebe der Aortenmedia unterworfen, denn auch das funktions-tüchtige elastische Gewebe muß auf einer bestimmten „Etappe“ der Bindegewebisdifferenzierung festgehalten werden, der ein bestimmtes morphologisches Bild entspricht. Man könnte der Ansicht sein, daß ein Erlahmen dieser Faktoren die Weiterdifferenzierung des elastischen Gewebes in Richtung auf zugfestes Kollagengewebe zur Folge hat, wie es offensichtlich bei dem elastischen Gewebe der Aorta der Fall ist. Das langsame Versagen dieser differenzierungshemmenden Faktoren scheint mir ein spezifischer Ausdruck für die Alterung zu sein, der nicht als pathologisch angesehen werden kann.

Kennzeichnend für die elastischen Systeme der Aortenmedia ist, daß sie mit dem Alter zunehmend in gedehntem Zustand fixiert, d. h. kollagenisiert werden. Dabei ist der Grad der Dehnung der elastischen Fasern, bevor es zur Fixierung kommt, ein ganz beträchtlicher. Wenn man berücksichtigt, daß die elastischen Systeme in der Aortenmedia eine Torsionsstruktur bilden, so wird durch die Verlängerung der elastischen Spiralen nicht nur die Weiterstellung, sondern auch die Verlängerung des Aortenrohres mit dem Alter verständlich.

Mit der Fixierung der elastischen Systeme (Fibrillen und Kittsubstanz) ist zwangsläufig eine Zunahme ihrer Dichte verbunden. Damit aber verschlechtern sich die Diffusionsbedingungen der Aortenmedia, die ja als bradytrophes Gewebe durch Diffusion ernährt wird. Die Folge dieser verschlechterten Ernährungsbedingungen ist eine Intensivierung des glykolytischen Stoffwechsels der Bindegewebszellen der Media, die mit einer Vermehrung der chromotropen Zwischensubstanz einhergeht. Wieweit die *Intimaverdickung* während der Alterung auf die gleichen Vorgänge zurückgeführt werden kann, muß vorläufig dahingestellt bleiben. Man kann jedenfalls sagen, daß auch die Wandverdickung der Aorta mit dem Alter eine Folge der Altersdifferenzierung der elastischen Systeme ist.

Alle beschriebenen Altersveränderungen der Aortenmedia können streng genommen nur unter dem Begriff der Alterssklerose gefaßt werden, wenn auch vielfach dieser Begriff in einem anderen Sinne verstanden worden ist. Ich möchte ihn nur bei einer Verdichtung und Verhärtung der alternden Aorta anwenden, die eine Folge der Differenzierungsvorgänge ist.

Zusammenfassung.

Es wurde die Media der Aorta von Menschen verschiedener Lebensalter elektronenmikroskopisch untersucht und miteinander verglichen (13, 20, 45, 79, 80, 84, 86 Jahre). Nach Anwendung verschiedener Präparationsmethoden ergab sich folgendes Bild: Mit zunehmendem Alter zeigt sich ein Starrerwerden der elastischen Fasern, verbunden mit einer Veränderung der Kittsubstanz, die im Sinne einer Höherpolymerisation gedeutet wird. Die Anwendung der Bindegewebsversilberungsmethode nach GÖMÖRI zeigt, daß der Versilberungsmodus des elastischen Gewebes mit dem Alter mehr und mehr verlorenght. Statt dessen findet man in zunehmendem Maße einen Versilberungsmodus, wie er für zugfeste Kollagenfibrillen charakteristisch ist. Außerdem findet man eine Zunahme der Periodenlänge der Fibrillen mit zunehmendem Alter. Diese beiden Befunde werden als „Kollagenisierung“ der elastischen Fibrillen im Alter gewertet. Gleichzeitig tritt ein Dickenwachstum der alten Fibrillen auf, während neue Fibrillen aus der chromotropen Zwischensubstanz gebildet werden. Dies findet seinen Ausdruck in der GAUSSschen Verteilungskurve der Fibrillendicken verschieden alter Aorten. Die Anwendung einer zweiten Versilberungsmethode (Perjodsäure-Silbertetrammin) läßt darauf schließen, daß bei der „Kollagenisierung“ der alternden elastischen Systeme chemische Faktoren eine Rolle spielen, die mit Differenzierungsfaktoren des Bindegewebssystems identisch sind.

An Hand einiger Abbildungen wird gezeigt, daß bereits in der jungen Aorta Kalkablagerungen sichtbar sind, deren Größe und Gestalt sich mit dem Alter soweit ändert, daß sie unter Umständen bei hohem Alter der Aorta lichtmikroskopisch nachweisbar sind. Über Verteilung und Zunahme von Lipoiden kann bislang im elektronenmikroskopischen Bild nichts ausgesagt werden.

Aus den beschriebenen Befunden ergibt sich ein Verständnis für die Weiterstellung, die Verlängerung und auch in gewissem Sinne für die Zunahme der Wanddicke der alternden Aorta.

Es wird diskutiert, ob es sich bei diesen Vorgängen um Degeneration oder Metaplasie der Aortenmedia handelt. Beides wird abgelehnt. Vielmehr werden diese Vorgänge als Differenzierung aufgefaßt, die zwar durch hemmende Faktoren eine gewisse Zeit gebremst wird, sich im Alter aber manifestiert. Die Bezeichnung Alterssklerose scheint für diese Vorgänge einzig gerechtfertigt, da es sich lediglich um eine Verdichtung und Differenzierung der Aortenmedia, verbunden mit diffuser Kalkeinlagerung, handelt.

Literatur.

- BAHR, F. G.: Z. Anat. **116**, 134 (1951). — BENNINGHOFF, A.: Z. Zellforsch. **6**, 348 (1927). — Verh. anat. Ges. **1928**, 224. — Handbuch der mikroskopischen Anatomie, Bd. 6. Berlin: Springer 1930. — BÜRGER, M.: Altern und Krankheit. Leipzig: Georg Thieme 1947. — CLARA, M.: Z. Zellforsch. **37**, 389 (1952). — DETTMER, N.: Z. Zellforsch. **37**, 89 (1952). — DETTMER, N., I. NECKEL u. H. RUSKA: Z. Mikrosk. **60**, 290 (1951). — GEDIGK, P.: Klin. Wschr. **1952**, 1057. — GRAUMANN, W.: Z. Mikrosk. **61**, 225 (1953). — GROSS, J.: J. of Gerontol. **7**, 584 (1952). — HALLOCK and BENSON: J. Clin. Invest. **16**, 559 (1937). — HESSE: Virchows Arch. **269**, 287 (1928). — HINTZSCHE, E.: Z. mikrosk.-anat. Forsch. **45**, 531 (1939). — HOTCHKISS, R. D.: Arch. of Biochem. **16**, 131 (1948). — HUECK, W.: Morphologische Pathologie. Leipzig: Georg Thieme 1937. — HWILIWITZKAJA, M. J.: Virchows Arch. **261**, 543 (1926). — LANSING, A. I.: J. Nat. Canc. Inst. **12**, 217 (1951). — LINZBACH, A. J.: Virchows Arch. **311**, 504 (1944). — McMANUS, J. F. A.: Amer. J. Path. **26**, 690 (1950). — MÖLLENDORFF, W. v., u. M. DÖRLE: Roux' Arch. **100**, 61 (1923). — PAHLKE, G.: Z. Zellforsch. (im Druck). — PETRY, G.: Z. Zellforsch. **36**, 333 (1951). — ROBINSON, R. A.: J. Bone Surg. A. **34**, 389 (1952). — RÖSSLE, R.: Wachstum und Altern. München: J. F. Bergmann 1923. — RÖSSLE, R., u. F. ROULET: Maß und Zahl in der Pathologie. Berlin u. Wien: Springer 1932. — SCHULTZ, A.: Virchows Arch. **239**, 415 (1922). — SCHWARZ, W.: Z. Zellforsch. **38**, 78 (1953). — SCHWARZ, W., u. N. DETTMER: Virchows Arch. **323**, 243 (1953). — SMITH, CH., M. M. SEITNER and HUAN-PAO WANG: Anat. Rec. **109**, 13 (1951). — SSOLOWJEW, A.: Virchows Arch. **241**, 1 (1923); **250**, 359 (1924). — THOMA, R.: Beitr. path. Anat. **66**, 92, 259, 377 (1920).

Prof. Dr. W. SCHWARZ, Berlin-Dahlem,
Anat. Anstalt der Freien Universität, Königin-Luise-Str. 15.
