

Adaptive Intimafibrose der Arterien*

HANS U. ZOLLINGER

Ludwig-Aschoff-Haus, Pathologisches Institut der Universität Freiburg i. Br.

Eingegangen am 3. Dezember 1966

In Schrumpfnieren verschiedener Genese fallen bei der histologischen Untersuchung häufig schwere Veränderungen des Gefäßbaumes auf, welche mit einer zum Teil recht hochgradigen Lumeneinengung einhergehen (Abb. 1, 2). In der Regel werden sie in der Routinearbeit als Arteriosklerose gedeutet und vielfach auch als primäre Ursache der Schrumpfnierenbildung angesprochen. Nun zeigt aber die systematische Bearbeitung bestimmter, sicher primärer Nierenerkrankungen wie der Pyelonephritis, der Glomerulonephritis usw., daß sich die hier zur Diskussion stehende Gefäßveränderung sicher erst sekundär einstellt, und zwar auch dann, wenn keine Hypertonie besteht. Weiter ist schon lange bekannt, daß sich diese als *Intimafibrose* zu bezeichnende Veränderung nicht nur proximal von einer Organschrumpfung sondern auch distal von einer schweren Arterienstenose einstellt und daß sie auch experimentell erzeugt werden kann (Einzelheiten s. unten). Im folgenden soll versucht werden, Morphologie, Differentialdiagnose, Pathogenese und funktionelle Folgen der Intimafibrose zu analysieren.

Material und Methode

Bei 15 ausgewachsenen Kaninchen wurde die linke Arteria carotis communis möglichst weit proximal ligiert, peripher leergestrichen, und im Abstand von 1—2 cm von der ersten Ligatur eine zweite gesetzt, Tötung der Tiere nach 5 Tagen bis 7 Monaten. Übliche histologische Untersuchung im Querschnitt.

Bei zahlreichen autopsischen Fällen von Schrumpfnieren verschiedenster Art wurde die Arteria renalis auf beiden Seiten histologisch untersucht und verglichen. Ferner wurden die peripheren Äste im Nierenparenchym verglichen.

Schließlich erfolgte bei 120 Autopsiefällen im Alter von 22—86 Jahren die Untersuchung der Nierenarterien beidseits in Längsschnitten mit üblicher Färbung.

Befunde

Wie der Name besagt, ist das Charakteristikum der Intimafibrose eine vorwiegend auf Bindegewebsvermehrung beruhende Verdickung der Intima, durch welche das Lumen der Arterie eingeengt wird. Von einer eigentlichen „Intimasklerose“ (HOLLE, 1959) möchten wir nicht sprechen, da das Kollagenfasernetz ausgesprochen zart und keineswegs sklerosiert ist (Abb. 2, 3). Dagegen finden sich außerordentlich reichlich PAS-positive Mucopolysaccharide (Abb. 3), welche nur vereinzelt positive Metachromasie ergeben (BUDDECKE, 1961). Meist aber fehlt die Metachromasie, so daß auf eine Polymerisation der sauren Mucopolysaccharide geschlossen werden muß, welche, wie beim sog. serösen Typ der

* Herrn Prof. A. WERTHEMANN, Basel, in freundnachbarlicher Verbundenheit zum 70. Geburtstag gewidmet.

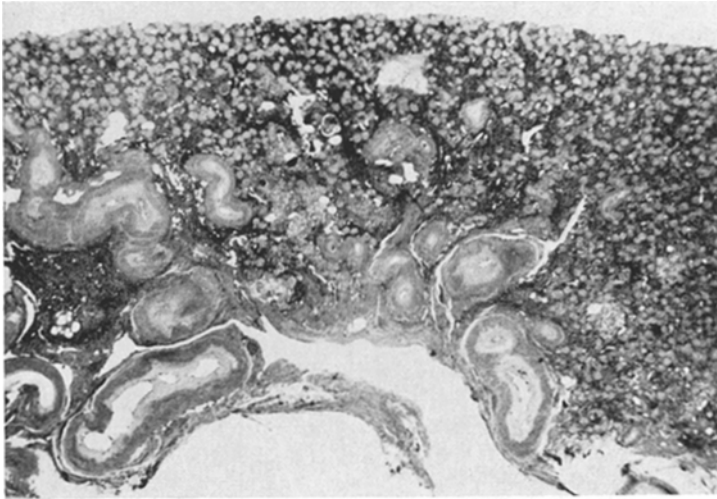


Abb. 1. Frühkindliche pyelonephritische Schrumpfnieren. Die kleinen weißen Punkte entsprechen hyalin umgewandelten Glomerula. Die mittelgroßen und großen Arterien der Niere zeigen höchstgradige Intimaeinengung durch Intimafibrose (weißliche Schicht innerhalb der etwas dunkleren Media). HE. Vergr. 6 ×



Abb. 2. Schwere Intimafibrose in mittelgroßen und großen intrarenalen Arterienästen bei chronischer Glomerulonephritis. 33jähriger Mann. Die dicken Intimapoister sind relativ kernarm und zeigen nur am Rande vereinzelte elastische Fasern. Media unverändert. Elastin-Weigert. Vergr. 40 ×

Arteriosklerose, durch Insudation von Plasmaelementen bedingt sein soll (Mowat et al., 1959). Die Silberfärbung ergibt nur ganz zarte und spärliche argyrophile Fibrillen. Bei der reinen Form ist die *Elastica interna* intakt (Abb. 2), jedoch können sich spärliche und feinste Elastinfasern in der verdickten Intima bilden. Eine eigentliche Elastose mit Verdoppelung der *Elastica interna* usw. fehlt. Allerdings nimmt bei höherem Alter bekanntlich die *Elastica interna* an

Dicke zu und ist nicht selten auch aufgesplittert, ohne daß eine Hypertonie besteht, jedoch gehört diese Veränderung nicht zur Intimafibrose.

Die wechselnd zahlreichen Zellen, welche sich in dem fibrösen Intimapolster finden, sind im allgemeinen recht schwer zu klassieren. Sie sind plump, spindelig und zeigen relativ große, längsovale bis ovale Kerne mit zartem mäßig dichtem Chromatinnetz. In ihrer Umgebung ist die Grundsubstanz stark PAS gefärbt, so daß Bilder entstehen, die bei oberflächlicher Betrachtung leicht mit Capillar-

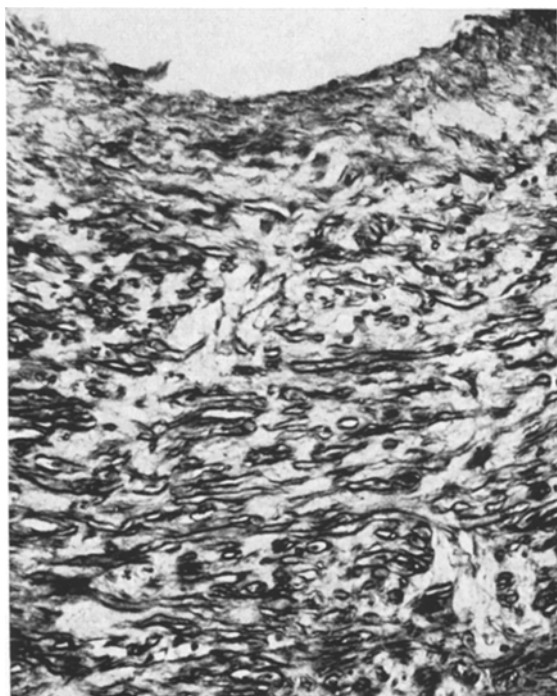


Abb. 3. Intimafibrose der Arteria renalis bei arteriosklerotischer Stenose des Ostiums der Arteria renalis. PAS-Färbung. Bei den Lücken, welche wie Capillaren aussehen, handelt es sich um eingeschlossene Zellen, welche von einer Verdichtung der PAS-positiven Grundsubstanz umgeben sind. Sonst ist dieselbe ziemlich locker. Vergr. 200 ×

sprossen verwechselt werden können (Abb. 3, WILLIAMS, 1956). Bei van Gieson-Färbung kann ein Teil der Zellen eindeutig als Fibroblasten bzw. als Fibrocyten erkannt werden, während es sich bei anderen um Phagocyten und schließlich bei einem dritten Typ um *glatte Muskelfasern* zu handeln scheint (vergl. Abb. 5). Ganz vereinzelt kann man in der innersten Schicht der verdickten Intima die Neubildung einer echten Neo-Muscularis nachweisen (vgl. Abb. 398, ZOLLINGER, 1966).

Glatte Muskelzellen in der verdickten Intima wurden von zahlreichen Autoren beschrieben. Die Sequenzanalyse der Schnitte von Tierversuchen (Doppelligatur einer Arterie oder einfache Ligatur und Zerstörung der peripheren Kollateralen) läßt vermuten, daß diese Myocyten durch Lücken in der *Elastica interna* aus der Media in die Intima auswandern (vergl. Abb. 4), HOCKENSELLNER et al., 1965, Lit.). Insbesondere sprechen auch elektronenmikroskopische Untersuchungen für eine solche Emigration (BUCK, 1961; HOCKENSELLNER et al., 1965). Andere Autoren lassen die Muskelzellen aus proliferiertem Endothel hervorgehen (MEHROTRA, 1953; v. BAUMGARTEN, 1925). Tatsächlich findet man im Tierversuch in den ersten beiden Wochen nach der Ligatur peripher von derselben zuerst eine Schädi-

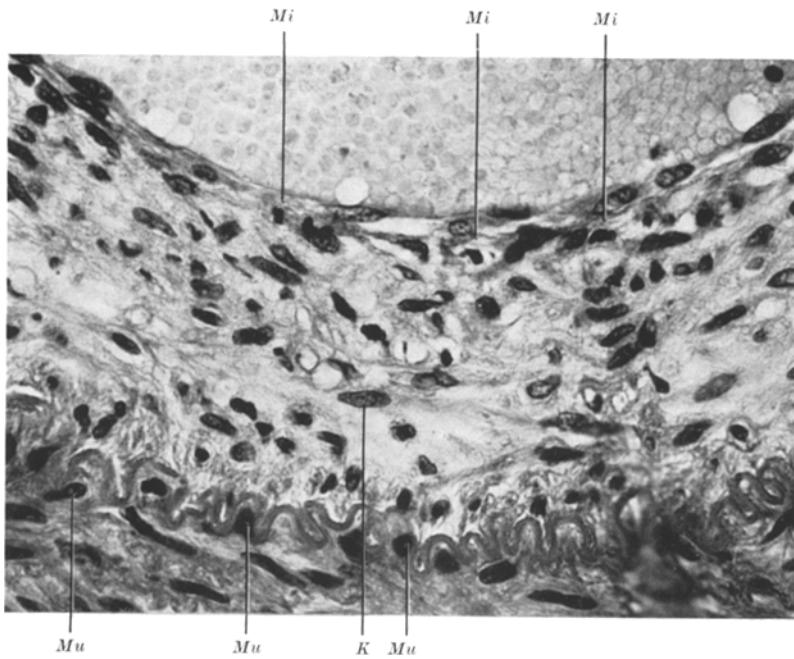


Abb. 4. Intimafibrose in Arteria carotis des Kaninchens zwischen Doppelligaturen nach 10 Tagen. Das Lumen nicht völlig blutleer. In der verdickten Intima zahlreiche Mitosen (*Mi*). Immer noch angedeutetes Ödem, daneben aber starke Proliferation des Mesenchyms. *Mu* glatte Muskelzellen, welche durch die Elastica hindurchzuschlüpfen scheinen. *K* Kern einer glatten Muskelzelle. Zum Teil zeigen die Zellen auch Vacuolen. HE. Vergr. 600 ×

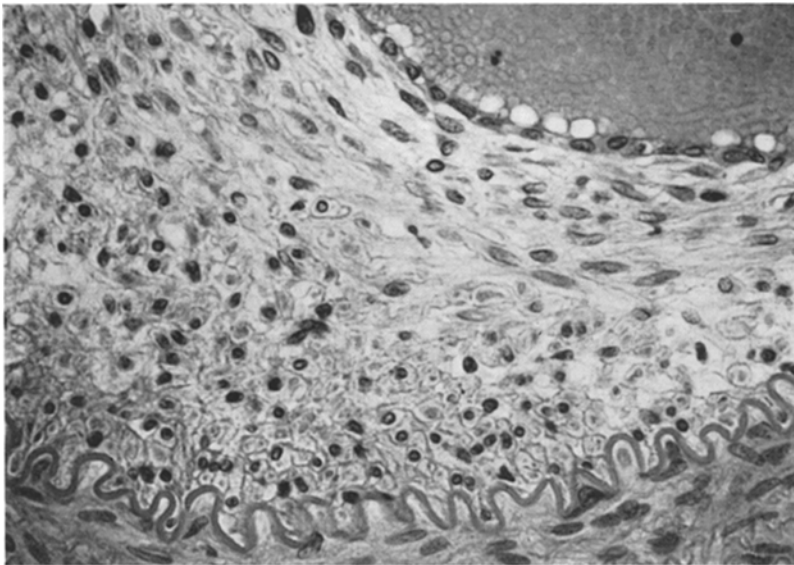


Abb. 5. Wie Abb. 6. Das Endothel intakt. In der Intimafibrose nun zahlreiche glatte Muskelkerne erkennbar. Die Elastica interna unverändert. HE. Vergr. 600 ×

gung des Endothels und dann eine deutliche Proliferation mit eindeutigen Endothelmitosen (v. BAUMGARTEN, 1925; HOCKENSELLNER et al., 1965). Das Endothel ist dann vielfach

mehrschichtig und einzelne Zellen scheinen gegen die Intima abzuwandern. Aus ihnen bilden sich nach ALTSCHUL (1950) u. a. Fibrocyten, Histiocyten und eben nach Angabe der genannten Autoren auch Muskelzellen. Wir konnten solche aber nie eindeutig aus dem Endothel sich entwickeln sehen.

Gelegentlich kann im Tierversuch auch eine lokale Hämatopoese nachgewiesen werden, so daß diesen Zellen möglicherweise auch die Funktion von Hämocytoblasten zukommt (MALYSCHEW, 1929). Ob sich ferner die Endothelzellen nach Überwindung der Nekrosephase aus Monocyten regenerieren (BUCK, 1961, elektronenmikroskopisch), ist nicht abgeklärt.

Nachdem wir auch eindeutig Mitosen innerhalb der fibrös verdickten Intima gesehen haben (vergl. Abb. 4), glauben wir, daß die Proliferation der Intima

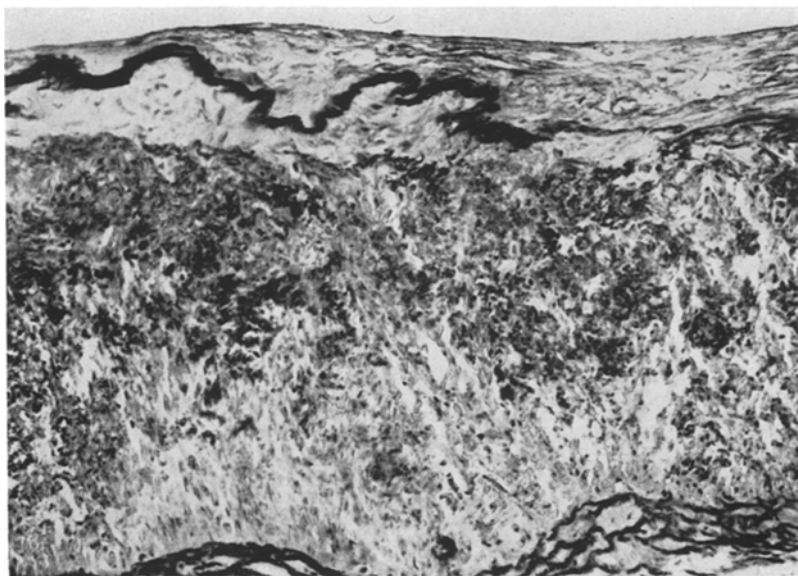


Abb. 6. Schwere idiopathische fibroelastoide Degeneration der Media der Arteria renalis. 63jähriger Mann. *Elastica externa* unverändert, *interna* unregelmäßig strukturiert, z. T. unterbrochen. Die Media zeigt große, unregelmäßig begrenzte z. T. körnige Gebiete mit schwärzlicher Tönung. Im Original sind dieselben teils dunkelrot, teils schwärzlich gefärbt. Die glatte Muskulatur ist hier ausgefallen. Oberflächlich deutliche Intimafibrose, welche die unregelmäßige Oberfläche der *Elastica interna* ausgleicht. Van Gieson-Elastin. Vergr. 100×

selbst zur Bindegewebsvermehrung und gelegentlich auch zur Myocytenbildung führt, wobei das Absprossen aus dem Endothel in quantitativ viel begrenzterem Maße mitspielen mag (s. auch WILLIAMS, 1956, Lit.). Umgekehrt ist ja bekannt, daß sich glatte Muskelfasern der Media in Fibroblasten unwandeln (MURRAY et al., 1956). Im Elektronenmikroskop verschwinden in derartigen Zellen die Myofibrillen, darauf werden die Elemente der Respiration und der Eiweißsynthese stark hypertrophisch, und schließlich treten kollagene Fasern in Erscheinung.

Untersucht man Frühphasen etwa zwischen dem 5. und dem 10. Tag nach der Ligatur, so fällt vor allem ein starkes *Ödem* der Intima, und zwar ihrer äußersten auf der *Elastica interna* gelegenen Schichten auf (Abb. 4). In dieser und auch der folgenden Phase lassen sich nicht selten große, optisch leere Vacuolen neben den Kernen der beschriebenen undifferenzierten Intimazellen nachweisen (Abb. 4). Dieses *Ödem* kann vielfach noch monatelang beobachtet werden.

Eine eigentliche *Sklerose* mit Faserhyalinisation konnten wir weder in den Tierversuchen mit bis siebenmonatiger Dauer der Ligatur noch in den empirischen Fällen, in welchen z.B. eine Schrumpfniere sicher Jahre alt war, beobachten.

Die Adventitia erscheint sowohl im Falle von Schrumpfnieren als auch von proximaler Gefäßstenose leicht verbreitert und sklerosiert zu sein. Wir sind geneigt, dies als Folge einer Verschlechterung der Ernährung und nicht als Entzündungsfolge der begleitenden Lymphgefäße (HOLLE, 1949) zu betrachten.

Die *Media* zeigt in der Regel eine leichte Atrophie der glatten Muskulatur, jedoch ohne Fibrose oder Elastose. Dies gilt aber nur, wenn wir die Nierenarterienveränderung bei Schrumpfnieren und die sekundäre Intimafibrose distal von Arterienligaturen beim Tier berücksichtigen. Bei systematischen Untersuchungen von Nierenarterien haben wir nämlich gefunden, daß eine primäre Mediadegeneration mit sekundärer Intimafibrose ein relativ häufiger Befund ist, besonders in höherem Alter. Die bisher erhaltenen Resultate erlauben jedoch nicht, zuverlässige Angaben über die zusätzliche Bedeutung der Hypertonie, der proximalen Ostiumstenose durch Arteriosklerose und der distalen Parenchymatrophie zu machen. Mikroskopisch handelt es sich um herdförmig verdickte Stellen der Media, in deren Bereich das Gewebe eigenartig schollig, klumpig aufgebaut ist und keine saubere Faserstruktur mehr erkennen läßt (Abb. 6). Diese Abschnitte färben sich besonders intensiv mit PAS und sind in der Regel, aber nicht stets, bei van Gieson-Färbung leuchtend rot. Ihre Umgrenzung ist unscharf, die Muskelfasern sind verschwunden, und bei Resorcin-Fuchsinfärbung erscheinen diese Abschnitte meist intensiv schwarzgefärbt aber ohne eigentliche Faserstruktur. Ob es sich dabei tatsächlich um elastische Fasern handelt, scheint uns äußerst fraglich, denn es ist bekannt, daß auch unreifes Kollagen bei Resorcin-Fuchsin-Färbung angefärbt wird (RODGERS et al., 1966). Wir werden an anderer Stelle auf diese außerordentliche interessante Mediaveränderung eingehender zurückkommen.

Die *Differentialdiagnose* der Intimafibrose kann sich u. E. auf die *Arteriosklerose* beschränken, nachdem eine derartige nur die Intima betreffende, zellarme Fibrose ohne Hyalinisation die Periarteriitis nodosa, Lues, Riesenzellarteriitis, Takayasu'sche Erkrankung, Thrombose, Thromboangitis und infantile Calcifikation prima vista ausschließen lassen. Von der Arteriosklerose unterscheidet sich die Intimafibrose dadurch, daß eine primäre Elastica-Veränderung bei ihr entweder fehlt oder nur ganz angedeutet vorhanden (HOLLE, 1959; PRIOR u. JONES, 1952) und das Bindegewebe nicht oder nur ausnahmsweise sklerosiert ist. Schließlich fehlen Schaumzellen, Nekrosen und Verkalkungen in der Intimafibrose vollkommen. Bei der Differentialdiagnose darf man sich nicht verwirren lassen durch die Tatsache, daß auch die Aorta besonders im ascendierenden Schenkel sehr häufig eine Intimafibrose aufweist, welche schon im Kindesalter beginnen kann (s. LOPES DE FARIA, 1965). Es ist denkbar, daß die beiden Affektionen in ihrem Beginn sehr ähnlich aussehen. Ganz sicher unterscheiden sie sich aber in den späteren Stadien. Schließlich besteht ein wesentlicher Unterschied zwischen den beiden Affektionen darin, daß die Intimafibrose, wenn wir von der Aorta absehen, keineswegs altersabhängig ist (s. auch JORES, 1924). Eine herdförmige murale Fibrose, wie sie nach alter

Entzündung beobachtet wird, soll ebenfalls zu einer Rippelung der Intima der Nierenarterie führen (McCORMACK, 1961).

Um der *Pathogenese* näher auf den Grund zu gehen, müssen wir zuerst die empirischen und experimentellen Situationen zusammenstellen, bei welchen eine Intimafibrose in Erscheinung tritt.

Experimentell konnten wir sie, wie viele andere Autoren (v. BAUMGARTEN, 1925; HOCKENSELLNER et al., 1965; ALTSCHUL, 1950; BUCK, 1961; MEHROTRA, 1953) im Arterienstück zwischen zwei sorgfältig angelegten Ligaturen regelmäßig entstehen sehen. Wichtig ist dabei, daß die Strecke zwischen den beiden Ligaturen blutleer gedrückt wird. Wenn dies nicht der Fall ist, dann kommt es entweder zur Thrombose oder zum langsamen Abbau des flüssig bleibenden Blutes aber nicht zur Intimafibrose. Empirisch entspricht diesem Versuch die Gefäßveränderung distal von *Gefäßverengungen* wie Gefäßligaturen (THOMA, 1884), Arterienthrombosen (ZOLLINGER, 1966; ROTTER, 1949; KINCAID-SMITH, 1955) Morbus Buerger (JÄGER, 1932; ZOLLINGER, 1966) sowie distal einer Ostiumsklerose der Arteria renalis (ZOLLINGER, 1966). Eine besonders schwere Intimafibrose wird auch an den Abgangsstellen der Seitenäste der Arteria renalis beobachtet, und zwar in der Regel vor allem an der distalen Kante. Bei all diesen Affektionen handelt es sich um eine eindeutige, proximal von der Intimafibrose gelegene Blutstromdrosselung.

Eine ganz andere Gruppe stellen die mit *Parenchymschwund* einhergehenden Nierenveränderungen dar. Am längsten bekannt und am auffälligsten ist die Intimafibrose bei der Pyelonephritis (WEISS u. PARKER, 1939; ZOLLINGER, 1966, Lit.). Besonders deutlich werden die Gefäßveränderungen bei der frühkindlichen pyelonephritischen Schrumpfniere (Abb. 1), wobei auch der Hauptstamm der Arteria renalis stark befallen und eingengt sein kann (ZOLLINGER, 1957), welche Veränderung wir auch bei tuberkulösen Kittnieren beobachten konnten (ZOLLINGER, 1966). Sie wird ferner in Cystennieren und in Hydronephrosen beobachtet (HOLLE u. SCHNEIDER, 1961). Eine sehr schwere Intimafibrose kann zum Teil auch in glomerulonephritischen Schrumpfnieren beobachtet werden (Abb. 2; Lit. ZOLLINGER, 1966) wobei sich neuerdings gezeigt hat, daß sie nach chronischer Hämodialyse besonders massiv in Erscheinung tritt (TOLNAI u. JAWORSKI, 1966).

Weiter ist die *physiologische Intimafibrose* zu erwähnen, welche sich im Ductus Botalli, in Nabel-, Uterus- und in Mammagefäßen nachweisen läßt (BENNINGHOFF, 1930; WILLIAMS, 1956).

Eine letzte Gruppe betrifft die *Intimafibrose über der primär fibroelastoid degenerierten Media*, wobei wir aber an dieser Stelle auf den ganzen Komplex der „fibromusculären Hyperplasie“ usw. nicht eingehen wollen. Die reine Intimafibrose der Aorta soll sich ebenfalls ausschließlich über primären Medialäsionen der oben beschriebenen Art finden (LOPES DE FARIA, 1965).

Den obengenannten Situationen ist die *verminderte Durchströmung* der betroffenen Arterie gemeinsam, sei es zufolge proximaler Stenose, sei es wegen einer schweren Einengung des peripheren Gefäßbettes (Nierenparenchym). Der reine Druckabfall im Lumen, wie er bei proximaler Arterienstenose ohne weiteres zu erwarten ist, kann nicht als alleinige Ursache der Intimafibrose gelten, da in diesem Fall keine Erklärung für die Entstehung der Intimafibrose bei peripherer Gefäßbettverödung gegeben wäre. Einzelne Autoren haben angenommen,

daß der dadurch bedingte Sauerstoffmangel die Veränderung hervorrufe (ROTTER, 1949), gegen welche Annahme jedoch der Tierversuch spricht (JORES, 1924). Die Mehrzahl der Autoren neigt jedoch dazu, in der Intimafibrose eine Anpassung an die verminderte Durchströmung zu erblicken (BENNINGHOFF, 1930). Die Reduktion der Durchströmung führe zu einer Entspannung der elastischen Fasern und Störung der Saftdurchströmung, welche in einer serösen Durchtränkung resultiert (ASCHOFF, 1908; ALTSCHUL, 1950; SCHOOP u. WEISSELEDER, 1961; ROXBARD, 1959). Das besonders im Tierversuch in den ersten Tagen beobachtete Ödem der inneren Intimaschichten (Abb. 4) wäre demnach durch sog. Insudation zu erklären (MOVAT et al., 1959). Diese durch ungenügendes Druckgefälle bedingte Saftstauung in der Gefäßwand (LINZBACH, 1959) führe zu einer vermehrten Bildung saurer Mucopolysaccharide im bradytrophem Intimagewebe. Die Veränderung sollte deshalb als „adaptive Intimafibrose der Arterien“ bezeichnet werden.

Vereinzelt wird dieser Prozeß als *Entzündung* angesprochen wie von ROTTER, 1949 (seröse Entzündung) u. a. THOMA, 1884 (kompensatorische Endarteriitis). Auch WEISS und PARKER (1939) faßten die Intimafibrose bei chronischer Pylonephritis als entzündlich bedingt auf. Wir konnten jedoch zeigen, daß zwischen der sekundären entzündlichen Arteriitis bei chronischer Pylonephritis und der Intimafibrose keine Parallelen bestehen (ZOLLINGER, 1966; s. auch HOLLE, 1959; JÄGER, 1932).

Vereinzelt wird auch in einer *intravasculären Druckerhöhung* die Ursache der Intimafibrose erblickt (TWIGG u. PALMISANO, 1965). Für diese These kann angeführt werden, daß in Venen sehr ähnliche Veränderungen auftreten, wenn der Druck erhöht ist, z. B. in Varicen, oder wenn ein venoarterieller Kurzschluß operativ ausgeführt wird (STEIN et al., 1966). Gegen diese These spricht aber, ganz abgesehen von den oben angeführten Fundsituationen, die Tatsache, daß bei Hypertonie nicht eine eigentliche Intimafibrose sondern eben eine Arteriosklerose gefunden wird, und umgekehrt, daß Patienten mit sehr schwerer Intimafibrose, z. B. bei Schrumpfnieren, in den übrigen Organen keine Intimafibrose aufweisen (vgl. TOLNAI u. JAWORSKI, 1966). Die durch Druckerhöhung in einer Arterie hervorgerufene Ausweitung soll auch nach früheren Untersuchungen (LANGE, 1924) nicht zu einer Intimaverdickung, sondern zu einer Hypertrophie führen.

Eine andere Pathogenese muß bei der primären hyalinelastoiden Mediadegeneration ins Auge gefaßt werden, denn hier können primäre Durchblutungsstörungen in der Regel ausgeschlossen werden. Sicher gehört auch ein Teil der Fälle von „fibromuskulärer Mediahyperplasie“ der Arteria renalis in diese Gruppe, wird doch häufig das Bestehen einer schweren Intimafibrose angeführt (TWIGG u. PALMISANO, 1965). Bei dieser primären Mediadegeneration muß entweder eine *sekundäre Bindegewebsaktivierung der Intima* als direkte Folge der Mediadegeneration angenommen werden (HASS, 1963) oder dann eine schwere Störung des Flüssigkeitsabflusses in der Media mit sekundärem Intimaödem und Fibrose (LINZBACH, 1959), wobei die letztere These morphologisch wesentlich besser passen würde. Festzuhalten ist, daß die Mediadegeneration keine Folge der Intimafibrose sein kann, denn diese letztere kommt sehr häufig und in sehr hohem Grade auch ohne Mediadegeneration vor und vice versa.

Was schließlich die *Folgen der Intimafibrose* anbelangt, so sind dieselben u. E. nicht wesentlich, wobei wir wiederum die „fibromuskuläre Mediahyperplasie“

der Arteria renalis ausklammern und an anderer Stelle behandeln wollen. Das Situationsspektrum der Intimafibrose zeigt, daß entweder eine Gefäßstenose oder eine periphere Gefäßbetteinengung besteht. Falls eine Hypertonie beobachtet wird, so ist dieselbe u. E. auf die Nierenparenchymveränderung und nicht auf die rein sekundäre Intimafibrose zurückzuführen; bei den Fällen mit proximaler Stenose der Arteria renalis ist diese als mögliche Hypertonieursache anzusprechen und nicht die sekundäre Intimafibrose. Ob schließlich über sehr schweren Mediadegenerationen so massive Intimafibrosen auftreten können, daß sie ihrerseits zu einer Stenose der Arteria renalis und damit zur Hypertonie oder Parenchymatrophie führen, ist noch nicht abgeklärt.

Adaptive Intimal Fibrosis of Arteries

Summary

Intimal fibrosis of arteries although known for a long time, is often overlooked. It should be distinguished from arteriosclerosis for morphological as well as pathogenetical reasons. Experimentally (arterial double ligatures) an early edema of the intima is followed by cellular proliferation of mesenchymal and endothelial elements and possibly by an ingrowth of smooth muscle cells. The fibrosis consists of rather rare collagen fibrils, abundant ground substance, some fibroblasts, and smooth muscular cells. Hyalinization, connective tissue sclerosis, lesions of the internal elastica, lipoid deposition and calcification are absent. This lesion develops physiologically in the ductus Botalli and the arteries of mammary gland, ovary and uterus, pathologically distal to arterial stenoses, proximal to a severe destruction of the peripheral vascular bed (contracted kidney), and finally in idiopathic fibroelastoid degeneration of the renal artery. Intimal fibrosis seems to be brought about by a decrease in blood flow, therefore it is called "adaptive". Its pathogenesis in medial degeneration is not known. It has no functional consequences.

Zusammenfassung

Die an sich schon lange Zeit bekannte aber zu wenig beachtete Intimafibrose ist grundsätzlich von der Arteriosklerose pathogenetisch und morphogenetisch zu unterscheiden. Experimentell zeigt sich (Doppelligaturen an Arterien), daß einem Frühödem der Intima eine Proliferation der Mesenchymzellen, des Endothels, möglicherweise auch ein Einsprossen der Muskulatur in die Intima folgen. Diese Letztere besteht aus lockeren Kollagenfasern mit sehr reichlich Grundsubstanz, relativ spärlichen Fibroblasten und vereinzelt Zügen glatter Muskelzellen. Eine eigentliche Sklerose mit bindegewebiger Hyalinisation scheint in den Spätphasen nicht einzutreten. Ein primärer Elastica-schaden wird nicht gefunden. Lipoidablagerungen und Verkalkungen fehlen durchweg. Die Veränderung tritt physiologisch im Ductus Botalli, in Gefäßen von Mamma und Uterus auf, ferner distal von Arterienstenosen, proximal von schwerer Verödung des peripheren Gefäßbettes (Schrumpfnieren) und schließlich über der idiopathischen fibroelastoiden Mediadegeneration. Als Ursache wird die verminderte Durchströmung des Gefäßes angesprochen und die Ver-

änderung deshalb als adaptiv bezeichnet. Ihr inobligates Auftreten über Mediadegenerationsherden ist nicht eindeutig geklärt. Wesentliche funktionelle Folgen der Intimafibrose sind bisher nicht bekannt.

Literatur

- ALTSCHUL, R.: Selected studies on arteriosclerosis. Springfield: Ch. C. Thomas 1950.
- ASCHOFF, L.: Über die Arteriosklerose und andere Sklerosen des Gefäßsystems. Med. Klin. 4, Beih. 1, 1 (1908).
- BAUMGARTEN, P. v.: Entzündung, Thrombose, Embolie und Metastase im Lichte neuerer Forschung. München: J. F. Lehmann 1925.
- BENNINGHOFF, A.: Gefäße und Herz. In: Möllendorff; Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen, Bd. VI/1, Berlin: Springer 1930.
- BUCK, R.C.: Intimal thickening after ligation of arteries. An electron microscopic study. Circulat. Res. 9, 418 (1961).
- BUDDECKE, E.: Die Mucopolysaccharide der Gefäßwand. Dtsch. med. Wschr. 86, 1773 (1961).
- HASS, G.M.: Metabolic and nutritional factors in peripheral vascular disease. In: I. L. Orbison, and D.E. Smith: The peripheral blood vessels, p. 157. Baltimore: Williams & Wilkins Co. 1963.
- HOCKENSELLNER, H.A., D. DAVID u. I. UERLINGS: Licht- und elektronenmikroskopische Untersuchungen an doppeltligierten Arterien (A. carotis des Kaninchens). Acta biol. med. germ. 14, 34 (1965).
- HOLLE, G.: Die Bedeutung der Nierengefäße für den Ablauf der chronischen Pyelonephritis und Steinyelonephrose. Virchows Arch. path. Anat. 332, 494 (1959).
- , u. H. J. SCHNEIDER: Über das Verhalten der Nierengefäße bei einseitiger experimenteller Hydronephrose. Virchows Arch. path. Anat. 334, 475 (1961).
- JÄGER, E.: Zur pathologischen Anatomie der Thrombangiitis obliterans bei juveniler Extremitätengangrän. Virchows Arch. path. Anat. 284, 526, 584 (1932).
- JORES, L.: Arterien. In: Henke-Lubarsch: Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie, Bd. 2, S. 683. Berlin: Springer 1924.
- KINCAID-SMITH, P.: Vascular obstruction in chronic pyelonephritic kidneys and its relation to hypertension. Lancet 1955 II, 1263.
- LANGE, F.: Studien zur Pathologie der Arterien. Virchows Arch. path. Anat. 248, 463 (1924).
- LINZBACH, A. J.: Pathologische Anatomie der Blutgefäße. In: M. RATSCHOW: Angiologie, S. 140. Stuttgart: Georg Thieme 1959.
- LOPES DE FARIA, J.: Über die Rolle der Medieveränderungen für die Pathogenese der Intimafibrose sowie die Begrenzung der Arteriosklerose in der Aorta ascendens des Menschen. Beitr. path. Anat. 132, 114 (1965).
- MALISCHEW, B.F.: Über die Reaktion des Endothels der Arteria carotis des Kaninchens bei doppelter Unterbindung. Virchows Arch. path. Anat. 272, 727 (1929).
- MCCORMACK, L.J.: Vascular changes in hypertension. Med. Clin. N. Amer. 45, 247 (1961).
- MEROTRA, R.M.: An experimental study of the changes which occur in ligated arteries and veins. J. Path. Bact. 65, 307 (1953).
- MOVAT, H.Z., M.D. HAUST, and R.H. MORE: The morphologic elements in the early lesions of arteriosclerosis. Amer. J. Path. 35, 93 (1959).
- MURRAY, M., G.R. SCHRODT, and H.F. BERG: Role of smooth muscle cells in healing of injured arteries. Arch. Path. 82, 138 (1966).
- PRIOR, J.T., and D.B. JONES: Structural alterations within the aortic intima in infancy and childhood. Amer. J. Path. 28, 937 (1952).
- RODBARD, S.: Physical forces and the vascular lining. Ann. intern. Med. 50, 1339 (1956).
- RODGERS, J.C., H. PUCHTLER, and S. GROPP: Investigation of variations of the staining properties of internal elastic membranes in the renal arterial system. Lab. Invest. 15, 1131 (1966).
- ROTTER, W.: Über die Bedeutung der Ernährungsstörung, insbesondere des Sauerstoffmangels für die Pathogenese der Gefäßwandveränderungen mit besonderer Berücksichtigung der „Endarteriitis obliterans“ und der „Arteriosklerose“. Beitr. path. Anat. 110, 46 (1949).

- SCHOOP, W., u. H. WEISSLEDER: Die Bedeutung der Gefäßlumenabnahme proximal und distal einer arteriellen Obliteration. *Z. Kreisl.-Forsch.* **50**, 1221 (1961).
- STEIN, A. A., I. ROSENBLUM, and R. LEATHER: Intimal sclerosis in human veins. *Arch. Path.* **81**, 548 (1966).
- THOMA, R.: Über die Abhängigkeit der Bindegewebsneubildung in der Arterienintima von den mechanischen Bedingungen des Blutzulaufes. II. Das Verhalten der Arterien in Amputationsstümpfen. *Virchows Arch. path. Anat.* **95**, 294 (1884).
- TOLNAI, G., and Z. F. JAWORSKI: Adaptive renal arterial changes in cases of chronic hemodialysis. *Lab. Invest.* **15**, 1140 (1966).
- TWIGG, H. L., and P. J. PALMISANO: Fibromuscular hyperplasia of the iliac artery. *Amer. J. Roentgenol.* **95**, 418 (1965).
- WEISS, S., and F. PARKER: Pyelonephritis: its relation to vascular lesions and to arterial hypertension. *Medicine (Baltimore)* **18**, 221 (1939).
- WILLIAMS, G.: Experimental studies in arterial ligations. *J. Path. Bact.* **72**, 569 (1956).
- ZOLLINGER, H. U.: Pathogenese und Folgen einseitiger Zwergnieren bei Jugendlichen. *Schweiz. med. Wschr.* **87**, 990 (1957).
- , Niere und ableitende Harnwege. In: DOERR-UEHLINGER, *Spezielle pathologische Anatomie*, Bd. 3. Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1966.

Professor Dr. H. U. ZOLLINGER
Pathologisches Institut der Universität
7800 Freiburg, Albertstr. 9