

Idiopathische Fibro-Elastose der Nierenarterien und ihre Beziehungen zur fibromuskulären Dysplasie Licht- und elektronenmikroskopische, statistische Untersuchungen

U. N. RIEDE und H. U. ZOLLINGER

Pathologisches Institut der Universität Basel (Direktor: Prof. Dr. H. U. Zollinger)

Eingegangen am 2. Juli 1970

Idiopathic Fibroelastosis of Renal Arteries and their Relation
to Fibromuscular Dysplasia

Light- and Electronmicroscopic and Statistical Investigations

Summary. Idiopathic fibroelastosis is a frequent lesion of renal arteries. Thereby, the inner vascular wall may become finely ondulated. Secondary adaptive fibrosis of the intima and in some instances lesions of the inner and outer elastic layers may occur. Aneurysma formation as a consequence of ruptures is found very rarely. Idiopathic fibroelastosis is the result of two main mechanisms: 1. degeneration of smooth muscle cells of the tunica media, 2. a change in functional properties of these muscle cells leading to an increased secretion of ground substance containing collagen and elastic fibers. The process cannot be related with alterations of high blood pressure, e.g. hypertension or low pressure due to stenosis of an ostium. Idiopathic fibroelastosis becomes manifest in the second decade of life and shows an increase in severity with age of the patient. The disease most likely has to be differentiated from fibromuscular dysplasia. Pathogenesis of idiopathic fibroelastosis is not yet clarified. The possibilities of either a primary insudation of constituents of blood plasm from the vascular lumen or a degeneration of the internal tunica elastica cannot be supported. The preferential involvement of kidney vessels suggests that repeated vascular spasms which are supposed to occur most frequently in renal vessels (e.g. shock) could be contributory in the alteration of muscle cells described.

Zusammenfassung. Es wird auf das häufige Vorkommen einer idiopathischen Fibroelastose speziell in den Nierenarterien hingewiesen. Die Veränderung kann zu einer leichten Riffelung der Innenfläche sowie zu sekundärer adaptativer Intimafibrose und vereinzelt auch zu Elastica interna- und -externa-Defekten führen. Sie beruht einerseits auf einer Degeneration der Mediomyozyten, welche bis zu Nekrose gehen kann, andererseits auf einem Funktionswandel dieser Zellen, wodurch es zu vermehrter Sekretion von Grundsubstanz und Ausdifferenzierung von Kollagen und Elastin kommt. Sehr selten werden Aneurysmata durch Rupturbildung beobachtet. Eine Beziehung zur Druckerhöhung (Hypertonie) bzw. Druckreduktion (Ostienstenose) konnte nicht gefunden werden. Die Veränderung beginnt im zweiten Dezenium und nimmt an Stärke mit höherem Alter dauernd zu. Sie scheint uns nicht identisch zu sein mit der sog. fibromuskulären Dysplasie. Pathogenetisch bestehen keine Anhaltspunkte für eine primäre Insudation von Plasmabestandteilen aus dem Lumen oder für eine primäre Degeneration der Elastica interna. Die fast ausschließliche Beschränkung dieses Prozesses auf die Nierenarterien lässt daran denken, daß die hier besonders häufig zu vermutenden spastischen Zustände durch Summation zur beschriebenen Myozytenveränderung führen (Schockzustände etc.).

Bei der Bearbeitung der adaptativen Intimalfibrose der Nierenarterien (Zollinger 1967) ist uns eine sehr häufig zu beobachtende, vor allem in Arterienlängsschnitten deutliche Mediaveränderung aufgefallen, die in der Literatur nur ganz vereinzelt und meist nebenbei beschrieben wurde. Es schien uns notwendig, diese Veränderung systematisch zu untersuchen.

Material und Methode

In 185 aufeinanderfolgenden Sektionen wurden Bauchaorta und beide Nierenarterien uneröffnet fixiert und nach Eröffnung der Aorta auf beiden Seiten der größte und der kleinste Innen- und Außendurchmesser des Abganges der Nierenarterien gemessen. Histologische Untersuchung beider Nierenarterien in Stufen-Längsschnitten bis zur ersten Gabelung, distales Ende im Querschnitt.

Färbungen: van Gieson-Elastin, HE, PAS, vereinzelt Alcianblau, Methenamin-Silber, Perjodsäure, Resorcin-Fuchsin-Trichrom nach Krutsay (1969), CAB (Chromotrop-Anilinblau).

Elektronenmikroskopische Aufarbeitung: Intraoperative Entnahme eines Stückes der A. renalis unmittelbar nach dem Anlegen der Gefäßklemme¹, Fixation in s-collidin-gepuffertem OsO₄ (2%). Entwässerung in aufsteigender Alkoholreihe und Propylenoxyd; Einbettung in Epon 812, wobei ein Teil der Gewebsblöcke in 70%igem Alkohol mit Phosphorwolframsäure (20%) versetzt wurde. Ultradünnschnitte mit Reichert Ultramikrotom Um 02, Kontrastierung mit Uranylacetat und Bleicitrat, Untersuchung im Zeiss-Elektronenmikroskop.

Tabellarische Zusammenstellung: Alter, Geschlecht, Nierengewicht beider Seiten, Grundleiden, Hypertonie im großen Kreislauf, Abgangstenose der A. renalis in 3 Graden, Bestehen von Intimalfibrose, Mediaveränderung, letztere getrennt nach Fibrose und Elastose nach Stärkegraden, Werte von Ostien und Außendurchmessern der Nierenarterien.

Befunde

Makroskopisch ist in einzelnen der längs aufgeschnittenen Nierenarterien eine auffällige Querriffelung zu erkennen (Abb. 1), die aber in der Mehrzahl der Fälle fehlt.

Qualitativ-lichtmikroskopische Untersuchung. Die Mediaveränderung ist am deutlichsten bei van Gieson-Elastin-Färbung des Längsschnittes zu erkennen (Abb. 2): Wiederum sieht man eine Querriffelung, d.h. einen starken Wechsel in der Dicke der Media. Die Wellentäler sind häufig von einem lockeren fibromuskulären Gewebe ausgefüllt, wie wir es bei der adaptativen Intimalfibrose beobachten. Sowohl in den verdünnten als auch verdickten Mediaabschnitten findet man kleinere, selten über 300 µ große, oft konfluierende Herde, die sich bei van Gieson-Elastin-Färbung zum Teil tief schwarz, zum Teil leuchtend rot mit deutlich geknäuelten Fasern darstellen (Abb. 3c, 4). Im Bereich dieser Herde lassen sich lichtmikroskopisch bei gewöhnlicher Färbung vereinzelt Ausfälle von Muskelzellen vermuten, die sich vor allem an Kernverlust und feintropfiger Verfettung erkennen lassen. Deutlicher wird die Veränderung bei Azur-Eosin-gefärbten Semidünnschnitten, in welchen gruppenweise Muskelfasern auffällig dunkel erscheinen und pyknotische Kerne aufweisen. Gelegentlich fehlen die Kerne auch völlig. Zwischen diesen Zellen lässt sich in den vollentwickelten Herden stark vermehrte Grundsubstanz nachweisen. Sie fehlt jedoch in den ganz beginnenden

¹ Herrn Prof. Dr. G. Rutishauser, Leiter der Urologischen Abteilung der Chirurgischen Universitäts-Klinik Basel sind wir für die Überlassung dieses Untersuchungsgutes außerordentlich dankbar.

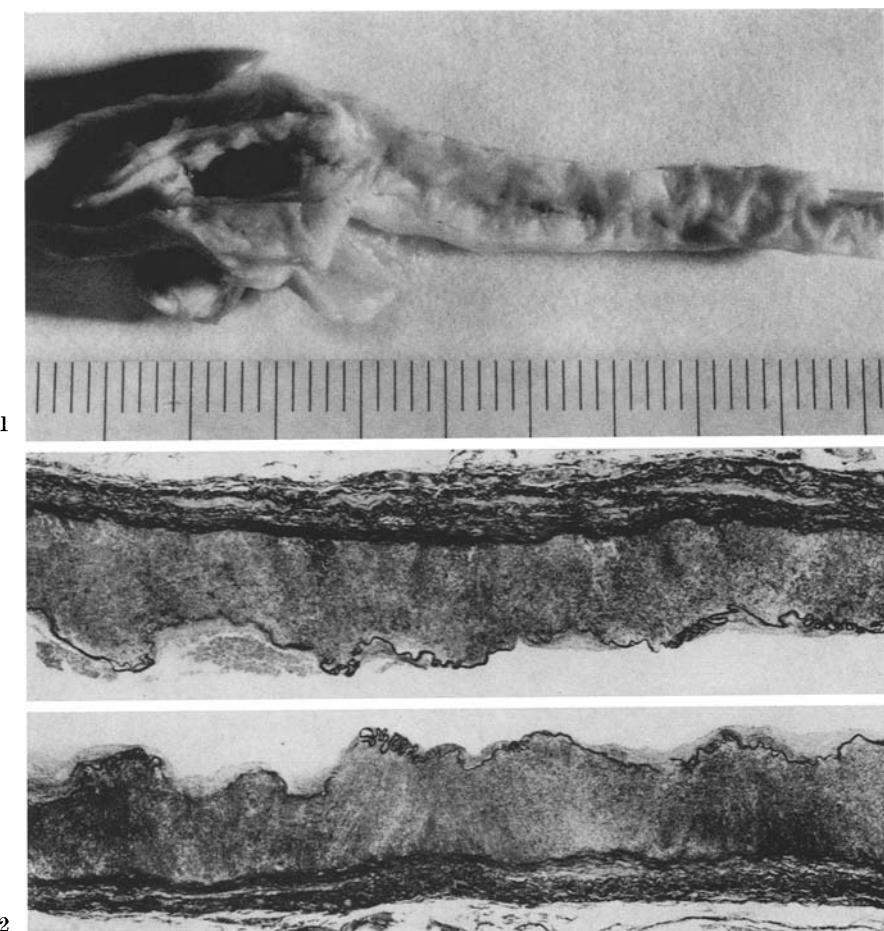


Abb. 1. Aufgeschnittene Nierenarterie mit leichter Rippenbildung der Innenfläche. Links nicht stenosierter Abgang aus der Aorta. 58jährige Frau

Abb. 2. Längsschnitt durch Nierenarterie Abb. 1, zeigt deutliche Rippenbildung mit geringgradiger adaptativer Intimafibrose in den Wellentälern. Diese entsprechen Verdünnungen, die Rippen Verdickungen der Wand. Schwärzliche Abschnitte =fibroelastoide Veränderung der Media. Van Gieson-Elastin. Vergr. 13×

Herden (Abb. 3a). In dieser Grundsubstanz liegen lockenartig angeordnete Fasern, die besonders im ungefärbten Semidünnschnitt bei Phasenkontrast deutlich werden (Abb. 3b) und sich auch deutlich versilbern lassen (Abb. 3c). Nur sehr vereinzelt lassen sich größere Ausfallsherde erkennen, welche sich weder mit Fuchsin noch mit Resorcin anfärben (Abb. 4). Aus allen Färbungen geht immer wieder hervor, daß zwischen den Fasern eine reichliche Ansammlung von Grundsubstanz nachzuweisen ist (Abb. 5), die sich besonders bei PAS-Färbung deutlich darstellen läßt. Die Alcianblau- und Krutsay-Färbung lassen diese Herde hellblau mit dunkelrottem Randsaum erkennen. Auch die Muskelzellen sind dunkelrot umhüllt (Abb. 6).

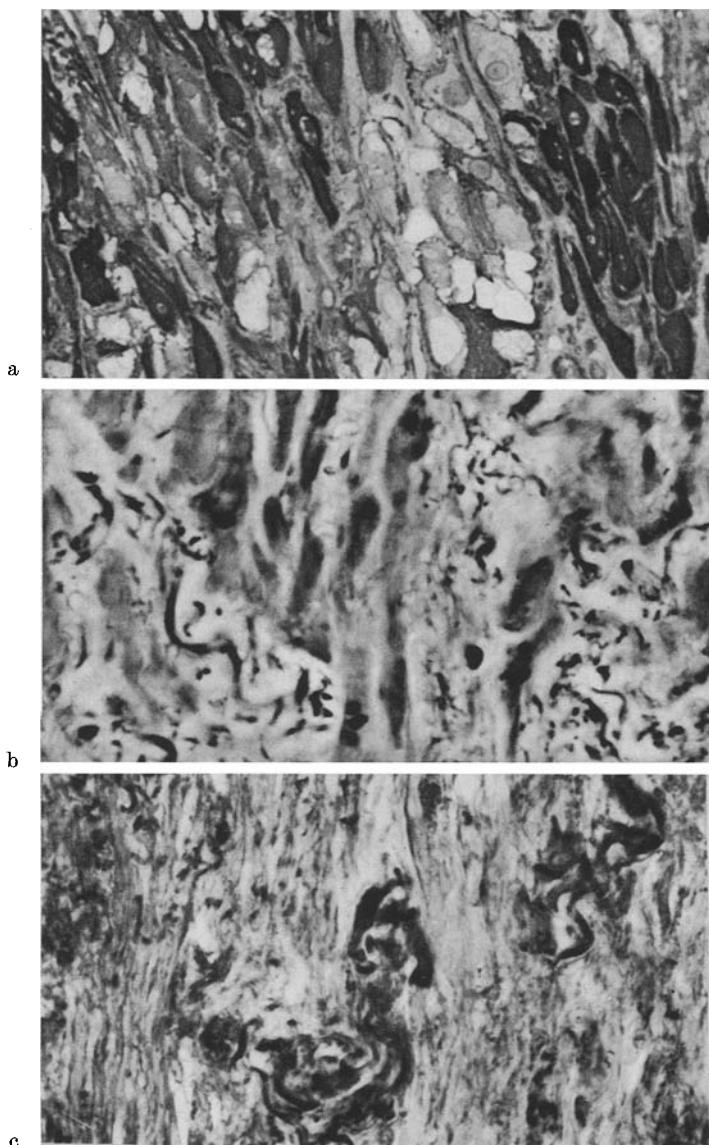


Abb. 3a—c. Starke Vergrößerung von fibroelastoiden Veränderungsherden der Media. a Azur-Eosin-Semidünnabschnitt: Gruppen von dunkel gefärbten Myocyten mit geschrumpften pyknotischen Kernen. Dazwischen noch sehr wenig Grundsubstanz. Einzelne Fettvacuolen. Vergr. 500×. b Ungefärbter Semidünnabschnitt im Phasenkontrast: Zwischen den Myocyten reichlich strukturlose Grundsubstanz. Darin stark lichtabsorbierende lockige Fasern. Vergr. 1000×. c Methenamin-Silber: Argyrophile, lockig angeordnete Fasern in der vermehrten Grundsubstanz. Vergr. 480×

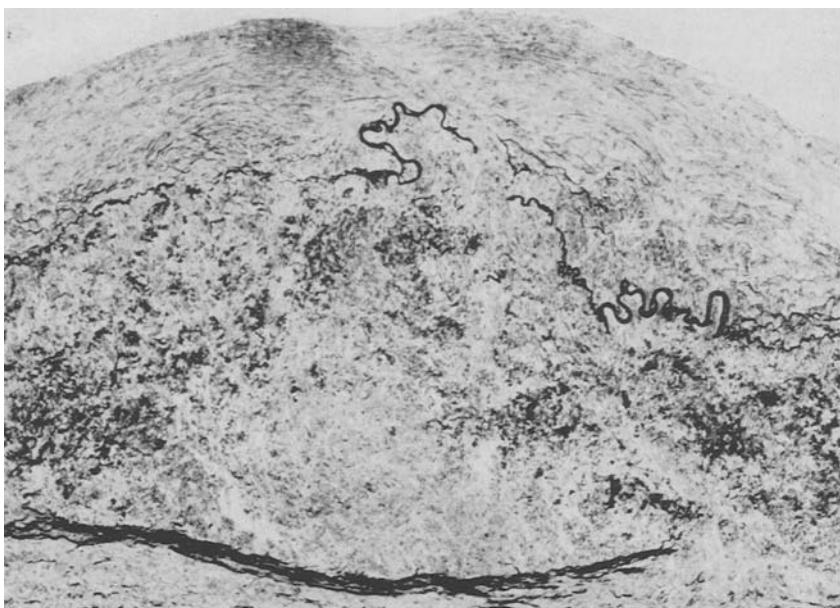


Abb. 4. Idiopathische Fibroelastose der Nierenarterie im Längsschnitt. In der Mitte Verdickungsherd mit Unterbrüchen der Elastica interna. Rechts und links Verschmälerungs herde. Rechts Unterbruch der Elastica externa (seltene Befunde). In der Mitte des Bildes unten ein Aufhellungsherd, in welchem die Kerne der Muskelzellen weitgehend verschwunden sind. Oben adaptative Intimafibrose. Van Gieson-Elastin. Vergr. 80×

Die stärkste Ausbildung dieser Veränderung findet sich in der Regel im mittleren und im distalen Abschnitt der A. renalis, während der proximale meist unverändert erscheint, abgesehen von eventuellen arteriosklerotischen Veränderungen der Intima, welche in keinen Beziehungen zu den hier beschriebenen Veränderungen stehen. Dagegen scheint die adaptative Intimafibrose, welche äußerst faserarm ist und sich dadurch u. a. von der Arteriosklerose unterscheidet, eine Sekundärveränderung zu sein, die sich immer über den verdünnten Abschnitten bildet (Abb. 4, 5b). — Ein subendothiales geringgradiges Ödem haben wir nur in ganz vereinzelten Fällen nachweisen können (Abb. 5b). Die Elastica interna war in total 12 der 185 Fälle lokal rupturiert. In 3 Fällen fanden sich kleine Elastica externa-Defekte (Abb. 4).

Als Komplikation wurde in 2 Fällen ein Aneurysma dissecans gefunden. Im einen war dasselbe ganz klein und in Ausheilung begriffen, im andern (S. N. 572/68) handelte es sich um eine 52jährige Frau mit doppelseitigem Aneurysma und rechtsseitiger Infarktschrumpfniere. Aus dem einen Aneurysma war es zu einer tödlichen Abdominalblutung gekommen (Abb. 7, 8).

Elektronenmikroskopische Befunde. In den Randbezirken der herdförmigen Veränderungen der Tunica media finden sich neben normalen sog. modifizierte, sowie degenerierte glatte Muskelzellen (Abb. 9, 10). Der Zellverband der Myocytes ist aufgelockert. Die desmosomenartigen Formationen der Zellmembran, durch welche

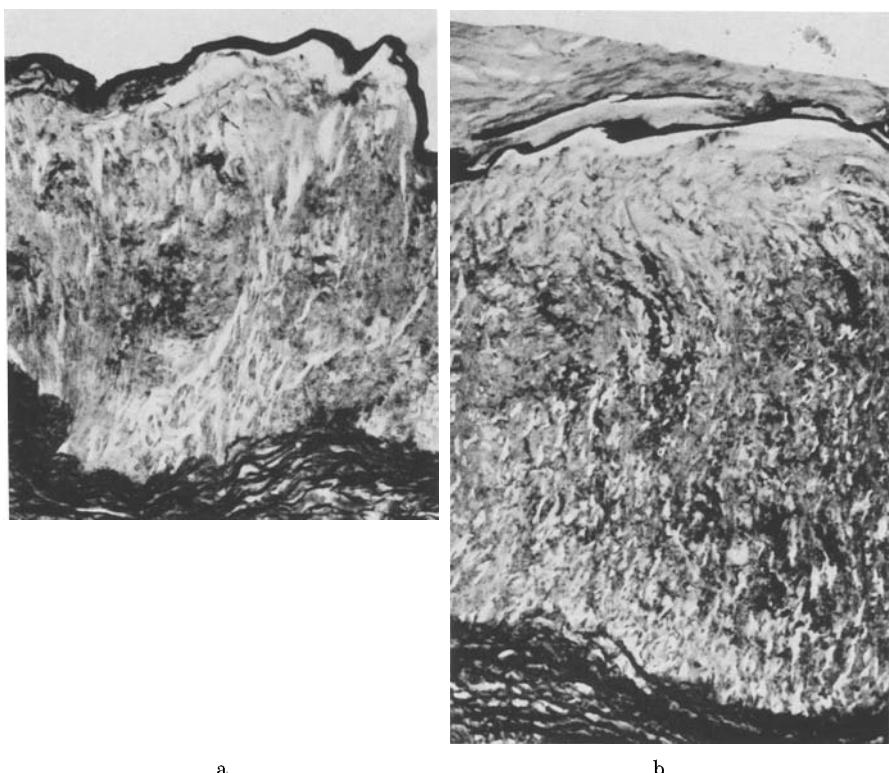


Abb. 5a u. b. Typische fibroelastoide Veränderungsherde in der Media der Nierenarterie. Längsschnitte. Auf beiden Bildern leichtes Oedem unter der Elastica interna. Rechts darüber etwas adaptative Intimafibrose; die im Original teils roten, teils schwarzen Herde sind hier alle schwarz dargestellt und bestehen aus geknäuelten Fasern, umgeben von amorpher Grundsubstanz. Van Gieson-Elastin. Vergr. 160×

normalerweise glatte Muskelzellen miteinander in Verbindung stehen (Reale und Ruska, 1965), sind zwischen veränderten Myocytes seltener zu beobachten als zwischen normalen. Ferner finden sich in den Randabschnitten dieser Mediaherde eigentümliche Zellverbindungen, bei welchen fingerförmige Ausstülpungen der einen Muskelzelle die Zellmembran der anderen einbuchteten (Abb. 11a). Im Sarkoplasma solcher Zellausstülpungen fehlen die Myofibrillen, an ihrer Stelle erscheint das Grundcytoplasma homogen granuliert. Diese degenerierten Myocytes besitzen ein vermehrt osmiophiles Cytoplasma, und im Bereich ihrer Kernpole finden sich lipidhaltige Vacuolen (Abb. 9). Ferner trifft man in diesen Zellen zahlreiche Autophagievacuolen sowie Myelinfiguren, die größtenteils in Nähe des Golgi-Feldes lokalisiert sind (Abb. 10). Die Myofibrillen sind entweder verklumpt oder wirbelartig angeordnet oder fragmentiert. Das Chromatin sitzt der Kernmembran schollenförmig auf. In einigen Myocytes sind rosettenförmig angeordnete Cisternen eines möglicherweise degranulierten rauhen endoplasmatischen Retikulum erkennbar.

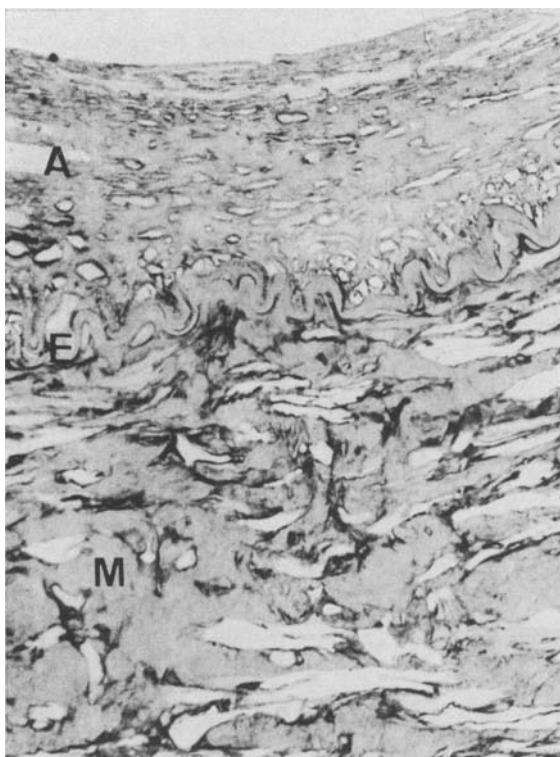


Abb. 6. Ausschnitt aus Nierenarterienwand. *A* adaptative Intimafibrose, *E* unveränderte Elastica interna, *M* Media mit sehr starker Vermehrung der hier grau dargestellten amorphen Grundsubstanz, welche in der Umgebung der Myozyten kondensiert zu sein scheint. PAS. Vergr. 500×

Bei den sog. modifizierten glatten Muskelzellen verdrängt das Ergastoplasm das Sarkoplasma an die Zellperipherie, so daß solche Zellen große Ähnlichkeit mit Fibroblasten bekommen (Abb. 10). Das proliferierte rauhe endoplasmatische Reticulum ist an manchen Stellen zu Zisternen erweitert, welche homogen-granuläres Material enthalten. Das prominente Golgi-Feld ist größtenteils vesiculär umgewandelt (Abb. 10), wobei sich an vereinzelten Stellen Vesikel bis an die Zellperipherie verfolgen lassen (Abb. 11 b). Der spindelige Kern der modifizierten glatten Muskelzellen ist raupenförmig und mehrfach eingebuchtet (Abb. 10). Aufällig ist in diesen Myozyten schließlich auch der große Gehalt an Glykogen-granula (Abb. 10). Die Zellmembran wird von zahlreichen Pinocytosebläschen besetzt (Abb. 11 c). Die modifizierten glatten Muskelzellen umspannen mit ihren zahlreichen cytoplasmatischen Ausläufern weite Areale fibrillenhaltiger Grundsubstanz.

Gegen das Zentrum der Mediadegeneration hin finden sich zur Hauptsache degenerierte, seltener modifizierte Myozyten, während normale Myozyten nur noch vereinzelt angetroffen werden. Das Verhältnis Myozyt: Grundsubstanz

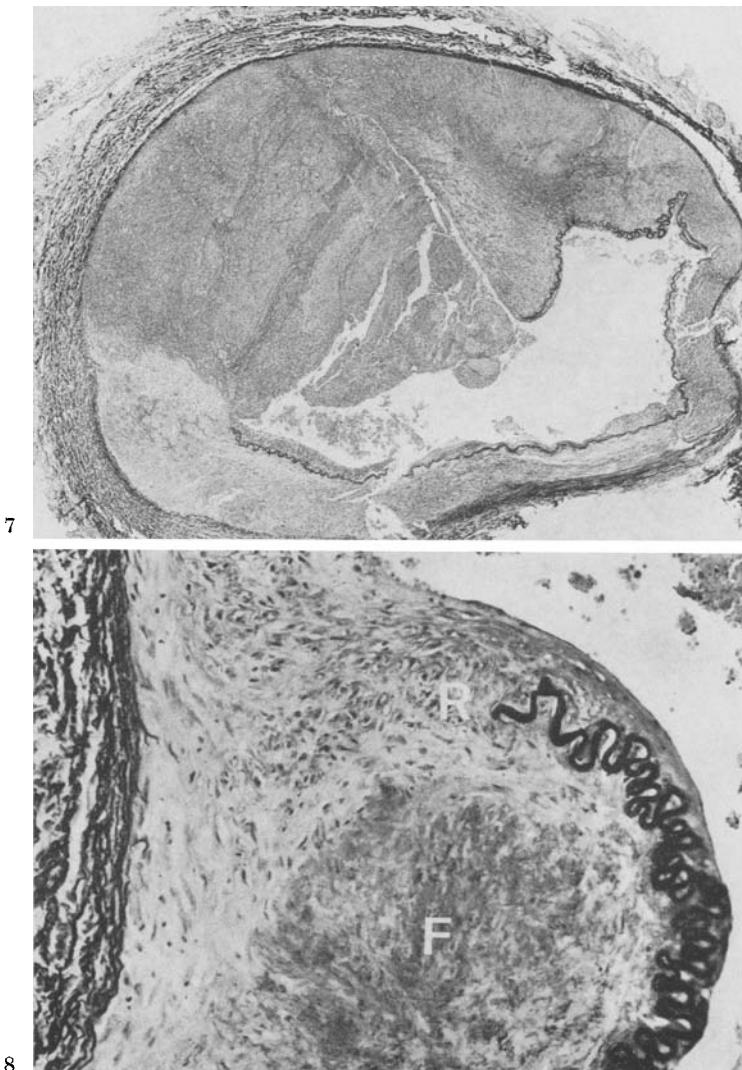


Abb. 7. Querschnitt durch Aneurysma dissecans der Nierenarterie bei schwerer idiopathischer Fibroelastose der Media. Sektor oben links zeigt völlige Wandzerstörung durch eingedrungene Erythrocytenmassen. Im Lumen eine beginnende Thrombose. Einzelheiten s. im Text.
van Gieson-Elastin. Vergr. 8×

Abb. 8. Rupturstelle des in Abb. 7 gezeigten Aneurysma (R). F großer fibroelastoider Herd der Media. van Gieson-Elastin. Vergr. 200×

nimmt zu Gunsten der Grundsubstanz zu. In der basalmembranartigen Substanz, welche die Myocytes strumpfartig umgibt, finden sich feine Granula und Microfilamente mit osmiophobem Zentrum und osmiophober Hülle, die sich intensiv mit Phosphor-Wolfram-Säure anfärbten lassen (Abb. 11 d). In der Umgebung modifizierter glatter Muskelzellen sind breite Faserzüge zu beobachten, die in

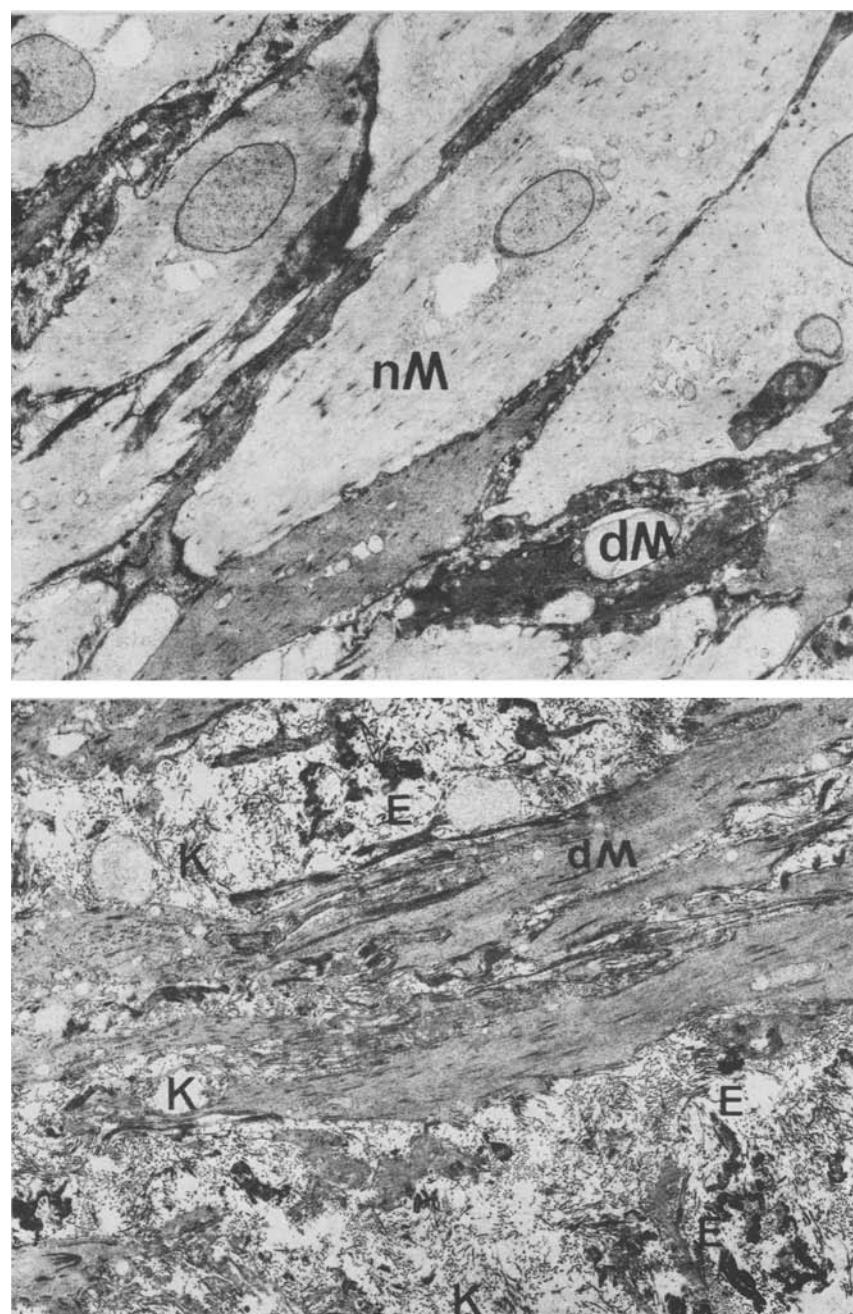


Abb. 9. a Randzone eines Degenerationsherdes. Zwischen normalen glatten Muskelzellen (*nM*) finden sich einzelne degenerierte Myocytten mit dunklem, osmophilem Cytoplasma (*dM*). Vergr. 4200×. b Zentrum eines Degenerationsherdes. Degenerierte glatte Muskelzellen (*dM*) mit elastischen Fasern (*E*) und kollagenen Fibrillen (*K*) im verbreiterten Interstitium. PTA-staining. Vergr. 4200×

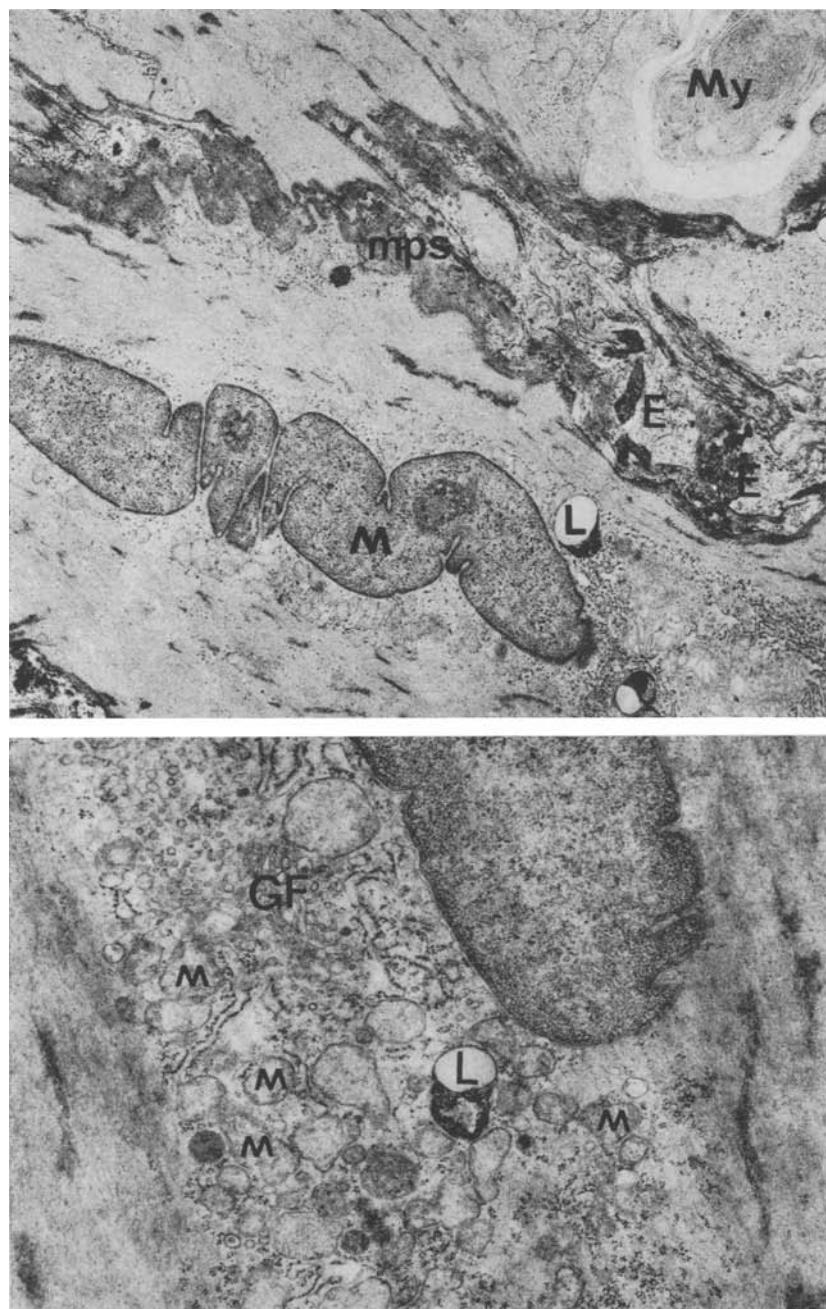


Abb. 10. a Modifizierte glatte Muskelzelle (*mM*) mit raupenförmigem Kern, gut entwickeltem Ergastoplasma, umgeben von einer elektronendichten Mucopolysaccharidscheide (*MPS*). Elastische Fasern im Intercellulärraum (*E*), juxtanukleäre Lipidvacuole (*L*). Myelinfigur in einer degenerierten glatten Muskelzelle (*My*). Vergr. 4600 \times . b Ausschnitt aus einer modifizierten glatten Muskelzelle. Im gut entwickelten Ergastoplasma finden sich neben vielen Mitochondrien, vesiculär umgewandelten Golgiefeldern (*GF*) zahlreiche Glykogengranula und eine juxtanukleäre Lipidvacuole (*L*). Vergr. 10000 \times

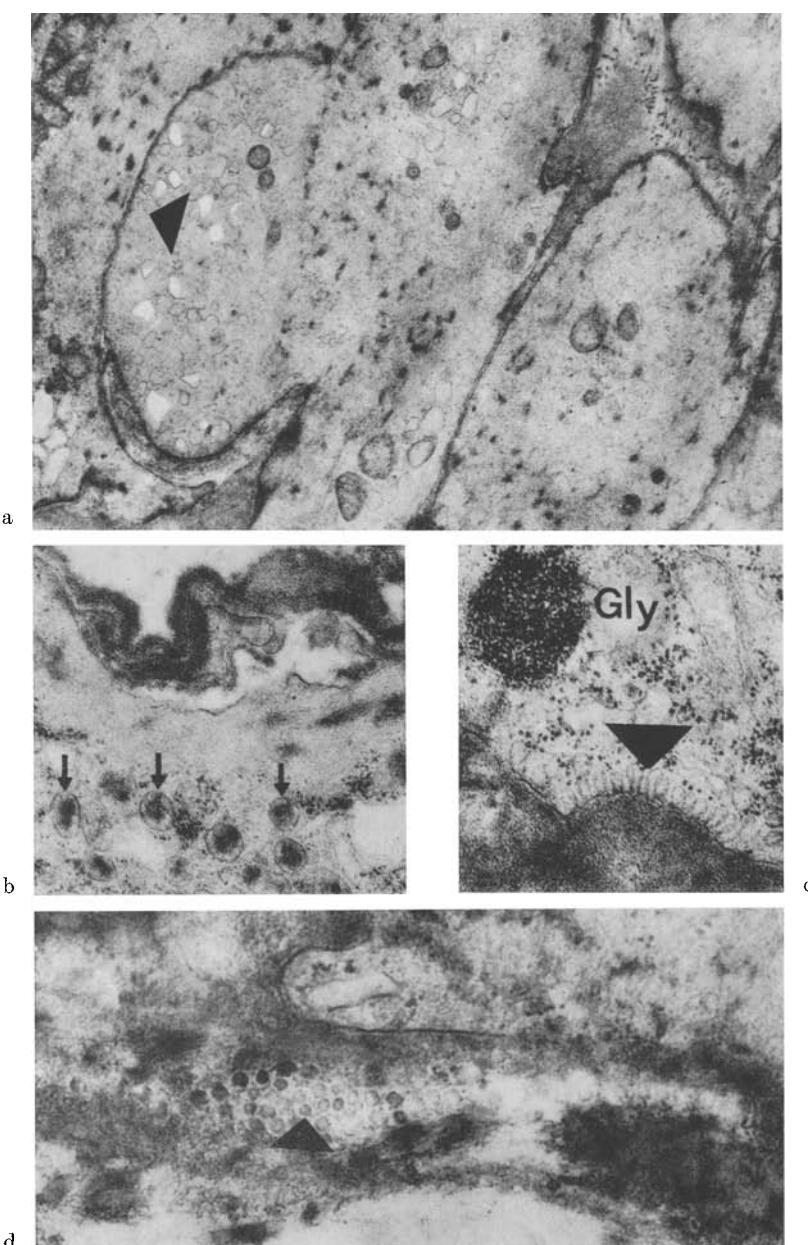


Abb. 11. a Fingerförmige Ausbuchtung einer glatten Muskelzelle in die benachbarte Muskelzelle (Pfeil). Zahlreiche Vesikel im ausgestülpten Cytoplasma. Vergr. 3750 \times . b Vesikel mit elektronendichtem Inhalt (nach PTA-staining), (Pfeil) in Nähe der Zellmembran. Vergr. 2500 \times . c Zahlreiche Pinocytosebläschen entlang der Zellmembran (Pfeil). Glykogenanhäufungen (Gly). Vergr. 34000 \times . d Elastische Mucrofibrillen in der Micopolysaccharidscheide einer modifizierten glatten Muskelzelle (Pfeil). Vergr. 28000 \times .

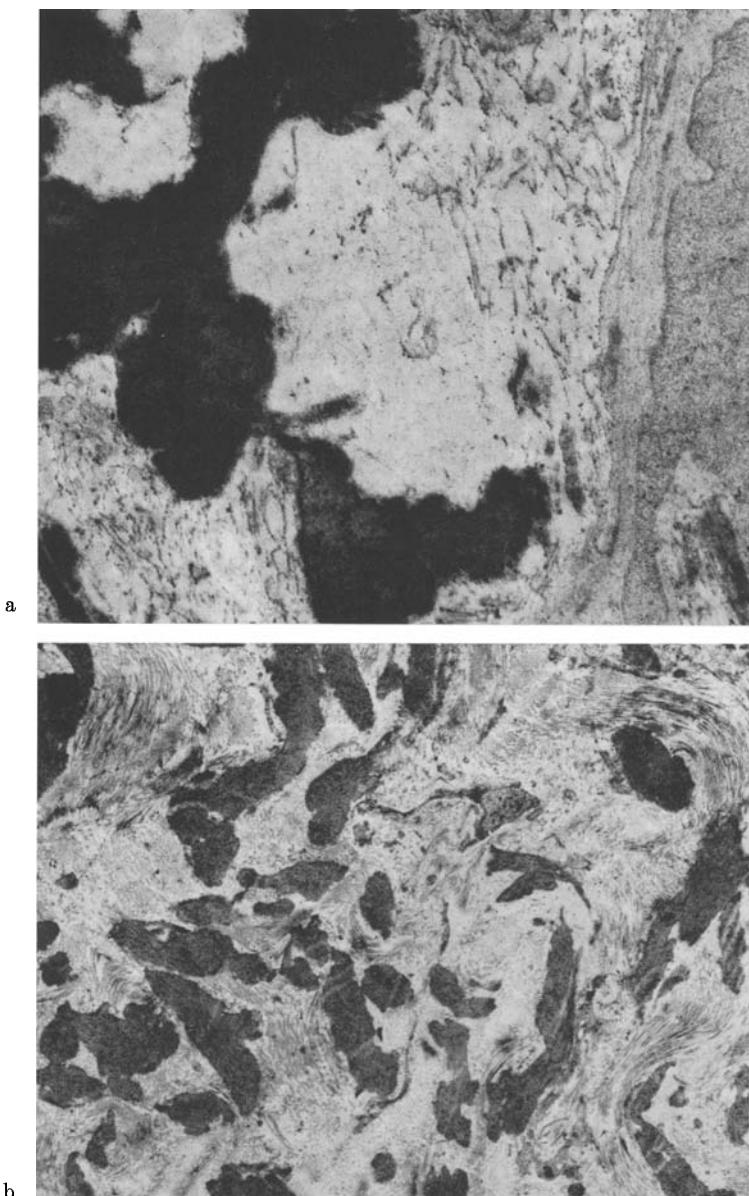


Abb. 12a u. b. Landkartenförmige Anschnitte elastischer Faserzüge im Zentrum eines Degenerationsherdes. a PTA-staining ergibt starken Kontrast im elastischen Fasermaterial. Vergr. 10000×. b Elastische Faserzüge ohne PTA-staining eingelagert in feinen Faserfilz kollagener Fibrillen. Vergr. 3700×

einem kollagenen Faserfilz eingebettet sind. Auf Grund ihrer Aufzweigungen fallen sie als landkartenartige Gebilde auf und weisen nach Behandlung mit Phosphor-Wolfram-Säure einen intensiven Kontrast auf, der aber von den Microfilamenten im Innern übertroffen wird (Abb. 12).

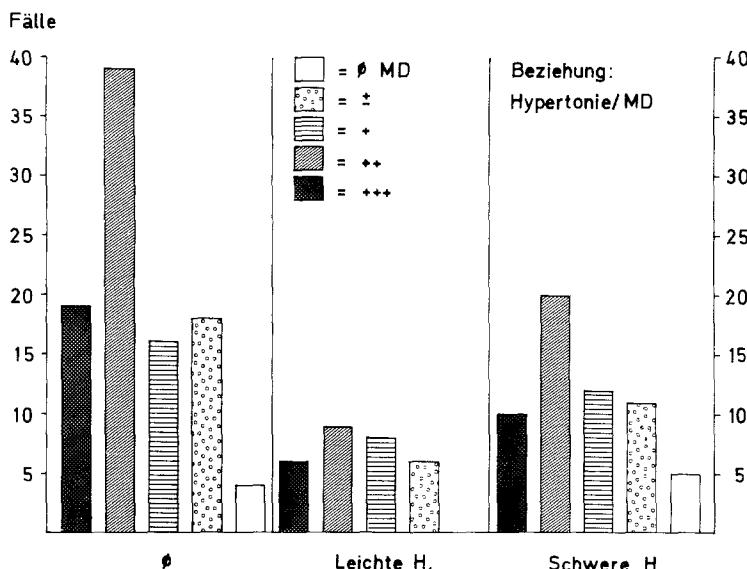


Abb. 13. Beziehung zwischen Stärkegrad der Mediadegeneration (*MD*) und dem Fehlen (\emptyset) bzw. dem Bestehen einer leichten oder schweren Hypertonie (*H.*). Auch hier keine Beziehungen feststellbar

Tabelle. Stärke der arteriosklerotischen Abgangsstenose der A. renalis, jeweils mit Fallzahl in der Ordinate. Stärkegrad der i.F.E. in der Abszisse. Es ergibt sich, daß keine Beziehung zwischen i.F.E. und proximaler Gefäßdrosselung besteht

	Fälle					Total 185
	8	34	42	68	33	
Arteriosklerose am Abgang	{+++	—	3	2	2	10
	{++	1	10	19	15	57
	{+	2	4	12	29	55
	{±	1	3	2	10	19
	{0	4	14	7	12	44
MD		0	±	+	++	+++

Beziehungen der Mediaveränderung zu den übrigen untersuchten Parametern. Beziehungen zwischen den Mediaveränderungen und dem Geschlecht konnten nicht gefunden werden. Die Darstellung zeigt, daß auch eine Abhängigkeit der Veränderung vom Bestehen oder Fehlen einer Ostienstenose der A. renalis, also einer Druckreduktion (Tabelle), einer Hypertonie (Druckerhöhung, Abb. 13) oder von Schrumpfnieren oder anderweitigen Nierenerkrankungen ausschließt. Eine Beziehung zu Doppelarterien konnte ebenfalls nicht festgestellt werden. Dagegen ist aus Abb. 14 ersichtlich, daß die beschriebene Arterienveränderung schon in relativ frühen Altersphasen beginnt und mit zunehmendem Alter immer ausgeprägter wird. Im Greisenalter ist ihr Fehlen eher die Ausnahme als die Regel.

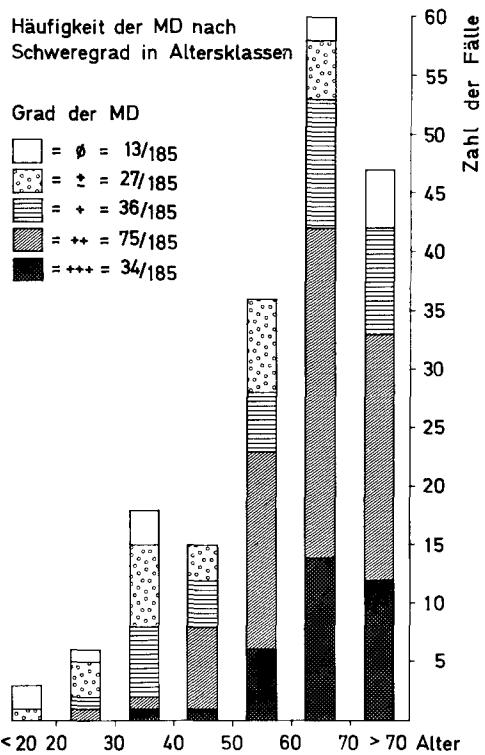


Abb. 14. Die untersuchten Fälle wurden in Altersgruppen eingeordnet und hier jeweils der Stärkegrad der Mediadegeneration (*MD*) angegeben. Es zeigt sich eindeutig, daß die Veränderung schon im zweiten Dezenium beginnt und mit zunehmendem Alter auch an Schwere zunimmt

Diskussion der Befunde

Die von uns beschriebene Mediaveränderung kommt grundsätzlich auch in anderen Arterien vor, ist aber nach unseren Untersuchungen z.B. in den Coronararterien, der A. mesenterica superior und der Aorta viel weniger ausgeprägt. Rodgers et al. (1967) unterscheiden 3 Typen: Die diffuse Mediafibrose, die narbenähnliche lokale Mediafibrose und die lokalisierte Mediaverdünnung. U.E. handelt es sich aber um Spielformen ein- und derselben Läsion. Dabei scheint schon bei der üblichen lichtmikroskopischen Untersuchung eine Fehlleistung der glatten Muskelzellen vorzuliegen, wobei es zu Anhäufung von Kollagen und Elastin oder Elastinähnlichen Substanzen sowie von Grundsubstanz kommt. In frühen Phasen scheint das Plus an Material zu einer Verdickung, in späteren Phasen durch Schrumpfung zu einer herdförmigen oder diffusen Wandverdünnung zu führen. Das ortständige Elastin, insbesondere die Elastica interna und externa scheinen primär nicht befallen zu sein, wenn es auch sekundär zu herdförmigen Ausfällen kommen kann (s. auch Stelzig und Kössling, 1967). An der Durchmesserzunahme der Media kann in einzelnen Fällen auch ein herdförmiges subintimales oder subadventitielles Ödem beteiligt sein. Wir fanden dasselbe jedoch

keineswegs regelmäßig, würden ihm also pathogenetisch auch nicht eine entscheidende Rolle zumessen (s. dagegen Lindner et al., 1967).

Wir bezeichnen die Veränderung als idiopathische Fibroelastose der Media (i.F.E.). Elektronenmikroskopisch finden sich neben degenerierenden glatten Muskelzellen Myocyten mit allen morphologischen Anzeichen einer gesteigerten Syntheseleistung. Bei der vorliegenden Degenerationsform glatter Muskelzellen gehen eigentümlicherweise die Myofibrillen zuerst an umschriebener Stelle innerhalb einer Zelle zugrunde. Der Degenerationsprozeß scheint erst in einem späteren Stadium auf die ganze Zelle überzugreifen, wobei die betroffenen Myocyten unter Zunahme der Osmophilie ihres Cytoplasma „zusammensintern“. Eine ähnliche osmiophile Degeneration glatter Muskelzellen wurde in der Tunica media von Coronararterien bei experimenteller Hypertonie beobachtet (Huettner et al., 1968).

Myocyten mit prominenten Golgi-Feldern, zisternenartig erweitertem und vermehrtem rauhem endoplasmatischen Reticulum sowie einem großen Glykogengehalt werden als „modifizierte“ glatte Muskelzellen bezeichnet. Sie sind für die gesteigerte Produktion bindegewebiger Matrix verantwortlich (Daoud et al., 1964; Warren, 1965; Haust und More, 1966; Weiß, 1968; Rohr und Jurukowa, 1968; Cliff, 1967) und werden bei verschiedenartigen Gefäßschädigungen beobachtet:

Lokale Erfrierung der Gefäßwand	Buck, 1961
Experimenteller Lathyrismus	Seifert und Hartmann, 1963
Vasculitis der Pulmonalgefäß ^e	Merkow und Kleineman, 1963
nach Monocrotylfütterung	
Vitamin D-Verkalkung	Eisenstein und Zeruolis, 1964
AT-10 Verfütterung	Dropmann, 1966
Experimentelle Hypertonie	Spiro et al., 1965; Salgado, 1970
Experimentelle Arteriosklerose	Parker und Odland, 1966; Scott et al., 1967
Heilung verletzter Gefäße	Murray et al., 1966
Gefäßstenose durch Metallring	Suzuki, 1967
Menschliche Riesenzellarteritis	Weiss, 1968
Kaninchenaorta nach Bestrahlung	Weiss, 1968
Doppelligatur der Carotis interna	Rohr und Yurukowa, 1968
Anätzung der Gefäßwand mit HCl	Kadar et al., 1969

Auf Grund der morphologischen Ähnlichkeit modifizierter glatter Muskelzellen der i.F.E. mit derjenigen anderer Gefäßläsionen darf angenommen werden, die Synthese elastischer Fasern verlaufe gleich wie in den Zellelementen der experimentellen Intimaproliferation (Rohr und Jurukowa, 1968; Kadar et al., 1969). Darnach würden die Vorläufer der elastischen Fasern — das Desmosin- und Isodesmosin-haltige Präelastin — im rauen endoplasmatischen Reticulum modifizierter glatter Muskelzellen synthetisiert und in den cisternenartig erweiterten Gängen als homogen-granuläres Material angehäuft werden.

Die im Golgi-Komplex gebildeten Mucopolysaccharide (Rohr et al., 1968) verbinden sich normalerweise in Form von Microfilamenten mit dem Desmosin und Isodesmosin des Präelastins zu den sog. elastischen Granula (Kadar et al., 1969). Diese Granula vereinigen sich im Extrazellulärraum zu elastischen Fibrillen durch Vernetzung der Präelastin-Moleküle zu Elastin. Durch weitere Vernetzung dieser

elastischen Fibrillen einerseits und die Durchtränkung mit Mucoplysacchariden andererseits sollen die sog. „elastic clumps“ entstehen, die schließlich zu den eigentlichen elastischen Fasern fusionieren (Kadar et al., 1969). Die vom Golgi-Feld bis zur Zellperipherie zu beobachtenden Vesikel mit opakem Inhalt könnten mit dem intrazellulären Transport der Elastinvorstufen in Zusammenhang stehen, ähnlich, wie es für die Acanthosomen der Fibroblasten geltend gemacht wurde (Fahrenbach et al., 1966). Es wird ferner angenommen, daß durch weitere Vernetzung der elastischen Fasern eine Maskierung des filamentösen Aufbaus zu stande kommt (Fahrenbach et al., 1966).

Durch zahlreiche Faserverzweigungen könnten die landkartenförmigen elastischen Gebilde entstehen, die sich mit Phosphor-Wolfram-Säure in charakteristischer Weise intensiv anfärbten lassen. — In welcher Reihenfolge die degenerierten und die modifizierten glatten Muskelzellen zeitlich auftreten, läßt sich auf Grund der vorliegenden Befunde nicht festlegen.

Zahlreiche Autoren beschreiben eine Riffelung, d.h. Querrippenbildung in Arterien (McCormack, 1961 u.a.), wobei Turbulenzen (Doerr, 1962; Griss et al., 1967), Druckabnahme im Gefäßlumen (Rodbard, 1959) oder eine Reaktion auf eine Längsdehnung der Arterie (Meyer, 1963) als Ursache angeschuldigt werden. Dabei betont übrigens auch Meyer (1963), daß die Veränderung besonders an den Nierenarterien ausgeprägt ist. Wir möchten uns der These von Doerr und Griss et al. anschließen, da man die Entwicklung von Querrippen über degenerierten Mediaherden phasenmäßig verfolgen kann. Zwischen den Rippen wird oft eine lockere zellarme Verdickung der Intima beobachtet, welche dem Bild der adaptativen Intimafibrose entspricht (Zollinger, 1967) und als kompensatorischer, also sekundärer Vorgang zu werten ist. Sie hat primär nichts zu tun mit der beschriebenen Mediaveränderung (s. auch Lopes de Faria, 1965; Rodgers et al., 1967; Griss et al., 1967).

Das von uns festgestellte auffällig häufige Vorkommen der Veränderung in Nierenarterien wurde unseres Wissens nur von Rodgers et al. (1967) und von Hass (1963) festgestellt. — Eine Geschlechtsabhängigkeit scheint bei dieser Form der Erkrankung nicht zu bestehen, was auffällig ist, wenn die sog. fibromuskuläre Veränderung der übrigen Autoren herangezogen wird (s. unten).

Eine ausgesprochene Häufung im höheren Alter betonen auch andere Autoren (Bertelsen u. Jensen, 1960; Lopes de Faria, 1965; Rodgers et al., 1967), wobei aber ein Beginn der Erkrankung zum Teil schon im Kindes-, ja sogar im Säuglingsalter (Rodgers et al., 1967) angegeben wird.

In unserer Serie konnte keine Beziehung zwischen der Media-Fibroelastose und einer Abgangstenose der betreffenden A. renalis gefunden werden, so daß die Druckabnahme sicher keine Rolle spielen kann. Eine Druckzunahme, wie sie bei peripherer Drosselung, also Schrumpfniere mit Hypertonie etc. zu erwarten wäre, oder auch eine essentielle Hypertonie könnten wir ebenfalls nicht in Beziehung setzen mit dieser Veränderung. Die Schwierigkeit der Differentialdiagnose gegenüber der Medialesion bei hypertensiver Gefäßveränderung erklärt, warum z.B. Lansing (1959) die Veränderung in Lungenarterien nur bei Hypertonie im kleinen Kreislauf fand. Wir müssen jedenfalls einen solchen Zusammenhang für unsere Veränderung ablehnen.

Große Schwierigkeiten bereitet die Entscheidung der Frage, ob die beschriebene Veränderung identisch sei oder zum mindesten engere Beziehungen habe zur sog. fibromuskulären Dysplasie der Nierenarterien. Im Gegensatz zur i.F.E. geben die meisten Autoren an, daß die fibromuskuläre Dysplasie sehr viel häufiger Frauen als Männer befalle (Wylie und Wellington, 1960; Allen, 1962; Kincaid et al., 1968; Crocker, 1968; McCormack et al., 1967; Harrison et al., 1967). Wenn auch das Vorkommen bei Kindern wie bei älteren Patienten beobachtet wird, so scheint doch das Maximum im 4. Jahrzehnt zu liegen (Wellington, 1963; Wylie et al., 1962, u.a.). Die Beobachtung von Schmidt et al. (1969) bei zwei Schwestern von 10 bzw. 14 Monaten Alter mit supravalvulärer Aortenstenose stellt jedoch sicher eine Besonderheit dar.

Übereinstimmend mit der i.F.E. wäre die Tatsache, daß die fibromuskuläre Dysplasie sehr häufig doppelseitig angetroffen wird (Hansen et al., 1965; Allen, 1962). Ein Unterschied zwischen beiden Erkrankungen scheint uns dagegen im häufigen Befall der distalen Äste (Harrison et al., 1967: 58%) durch die fibromuskuläre Dysplasie zu sein, welche überdies und oft in sehr massiver Form auch andere Arterien befällt (Kincaid et al., 1968; Hansen et al., 1965; Schmidt et al., 1969; Palubinskas und Ripley, 1964; Twigg und Palmisano, 1965). Vom Bild der i.F.E. eindeutig abweichend ist ferner die oft ausgesprochen hochgradige und zu Stenose führende Wandverdickung (Hansen et al., 1965; Wylie et al., 1962; Harrison et al., 1967), sowie die echte Vermehrung der glatten Muskelzellen in der Media bei der fibromuskulären Dysplasie (Ducrot et al., 1964; Wylie und Wellington, 1960; Crocker, 1968; Hunt et al., 1962). Letztere soll allerdings auch bei der fibromuskulären Dysplasie fehlen können (Hansen et al., 1965; McCormack et al., 1967). Die bei fibromuskulärer Hyperplasie häufig beschriebene primäre Degeneration der Elastica interna (McCormack et al., 1967; Hunt et al., 1962; Schmidt et al., 1969; Crocker, 1968; Wylie und Wellington, 1960) fehlt bei der i.F.E. bzw. ist nach unseren Untersuchungen eindeutig sekundärer Natur.

Bei beiden Veränderungen wird häufig eine Vermehrung der Grundsubstanz, insbesondere der sauren Mucopolysaccharide, beobachtet (Wellington, 1963; Allen, 1962; Wylie et al., 1962; Hunt et al., 1962). Dagegen wird die bei einem Typ der fibromuskulären Dysplasie beschriebene Adventitiafibrose, übergreifend auf die äußere Media (Ducrot et al., 1964; Wellington, 1963; Crocker, 1969; Hunt et al., 1962; McCormack et al., 1967; Wood und Borges, 1963; Harrison et al., 1967) bei der i.F.E. nie beobachtet.

Die herdförmige Intimafibrose wird bei der fibromuskulären Dysplasie zum Teil vermißt (Crocker, 1968), zum Teil als Sekundärveränderung betrachtet (Hansen et al., 1965), von anderen Autoren aber als integrierender Bestandteil angesehen (Bonin und Lefèvre, 1965; Hunt et al., 1962).

Die Riffelung, d.h. die Bildung von Querrippen, ist bei der fibromuskulären Dysplasie sehr viel ausgeprägter als bei der i.F.E. (Wellington, 1963; Kincaid et al., 1968; Hansen et al., 1965; Wylie et al., 1962; Bonin und Lefèvre, 1965; Crocker, 1968; Hunt et al., 1962; Twigg und Palmisano, 1965). Diese Autoren führen meist auch sekundäre, für die fibromuskuläre Dysplasie typische Aneurysmabildungen an. Meist handelt es sich um ein (bzw. mehrere) Aneurysma verum (Bron und Redman, 1968), selten um ein Aneurysma dissecans (Kincaid et al., 1968: 84 von 125 bzw. 5 von 125 Fällen). Diese Aneurysmata erklären

das für die fibromuskuläre Dysplasie typische perl schnurartige Röntgenbild (Gill und Meaney, 1969). Bei der i.F.E. ist dagegen die Aneurysmabildung, welche stets zu Aneurysma dissecans führt, ganz eindeutig selten (s.a. Fölsch, 1959).

Die Rippenbildung, d.h. die schwere muskuläre Hyperplasie, z.T. auch über den Umweg der Aneurysmabildung (Harrison et al., 1967: 6 Fälle), sollen die für die fibromuskuläre Dysplasie charakteristische renale Hypertonie hervorrufen. So führt Kaufmann (1966) die fibromuskuläre Hyperplasie in $\frac{1}{5}$ aller Fälle von renovaskulärer Hypertonie an. Nach Sell et al. (1969) soll sie die Hauptursache der renovaskulären Hypertension darstellen (Poutasse, 1964: 31%, Twigg und Palmisano 1965: 15—28%). Im Gegensatz zu diesem Verhalten fanden wir keinerlei sekundäre renale Hypertonie bei unseren Fällen von i.F.E. mit der einen Ausnahme der doppelseitigen Aneurysmabildung (s. oben).

Über die Ursache der fibromuskulären Dysplasie ist nicht viel bekannt. Ver einzelte Beobachtungen bei Geschwistern deuten auf eine familiäre Belastung hin (Hansen et al., 1965; Schmidt et al., 1969). Ferner wird eine congenitale Dysplasie (Wood und Borges, 1963; Hansen et al., 1965) oder eine primäre Elasticadegeneration in Erwägung gezogen (Hunt et al., 1962; Crocker, 1968). Das Vorherrschen der Erkrankung bei Frauen und besonders bei Multipara läßt auch an hormonale Einflüsse denken (Crocker, 1968; Gill und Meaney, 1969).

Wir kommen somit zum Schluß, daß die von uns beschriebene Media-Fibroelastose nicht identisch ist mit der fibromuskulären Dysplasie. Wohl zeigen beide Erkrankungen zum Teil gemeinsame Eigenschaften, jedoch hängt dies von der beschränkten Reaktionsfähigkeit der menschlichen Gewebe auf Schäden verschiedener Art ab. Mit der idiopathischen Medianekrose Erdheim-Gsell haben weder die fibromuskuläre Dysplasie (s. auch Crocker, 1968) noch die Media-Fibroelastose etwas zu tun. Insbesondere findet man ja bei der idiopathischen Mediadegeneration der Aorta keine Kollagen- und Elastinvermehrung.

Pathogenetisch können wir eine Beziehung der i.F.E. zur proximalen Arterienstenose (Ostiumstenose), ferner zur Schrumpfniere bzw. der distalen Gefäßbett einengung sowie zur Hypertonie und zum Geschlecht mit Sicherheit ausschließen. Es zeigt sich somit, daß diese Mediadegeneration keine Folge einer langdauernden Binnendruckveränderung innerhalb der Nierenarterien ist. Auf der anderen Seite müssen wir bei der Lösung dieser Frage besonders die Häufung der Veränderung in der Nierenarterie einerseits und ihre Altersabhängigkeit andererseits berücksichtigen. Eine primäre Fehlbildung (Stelzig und Kössing, 1967) dürfte somit ebenfalls wegfallen. Auch Anhaltspunkte für eine vorgängige Entzündung konnten wir nie erheben (s. dagegen McCormack, 1961). Einige Autoren erblicken in einer Störung der Perfusionernährung der Arterienwand den grundsätzlichen Schaden (Doerr, 1962; Linzbach, 1959). In diese Richtung würde deuten, daß ähnliche Veränderungen nach schwerem Schock und bei kongenitalen cyanotischen Vitien gefunden worden sein sollen (Lopes de Faria, 1965; Gürich und Sack, 1969).

Die Beziehung zum Alter wird von manchen Autoren darin gesehen, daß im Alter ganz allgemein eine Zunahme des PAS-positiven Materials in der Media beobachtet wird (Bertelsen und Jensen, 1960; Lindner, 1961, 1967; Bertelsen, 1968; Lopes de Faria, 1965 u.a.). Dabei zeigten die Untersuchungen von Lindner,

daß diese Mucopolysaccharid- (besser Glycoproteid-) anreichung mit einer Zunahme des Sauerstoffverbrauchs, also einem anabolen Prozeß, einhergeht (s.a. Burck und Hartmann, 1964). Bei den sauren Mucoplysacchariden soll die Zunahme im Alter vor allem die sulfurierten Mucoplysaccharide betreffen (Bertelsen, 1968), und es wird angenommen, daß die „Schmierung“ der elastischen Fasern und der kontraktilen Elemente durch diese chemische Alteration der Grundsubstanz gehindert werde (Krug, 1967; Rinehart und Abul-Hay, 1951), wodurch dann die Fibrose ausgelöst werde. Die sauren Mucopolysaccharide sollen zuerst als Granula in Fibroblasten nachzuweisen sein, was uns allerdings nicht gelungen ist (Wexler et al., 1960). Lindner (1961) auf der andern Seite postuliert eine Schädigung der elastischen Fasern durch die sauren Mucopolysaccharide zufolge der hohen pH-Empfindlichkeit der elastischen Fasern. Nach Zemplenyi et al. (1968) produzieren die Muskelzellen der Media im Alter vermindert Tricarbolsäure-Enzyme und vermehrt Phosphormonoesterhydrolasen, während quantitativ-chemische Untersuchungen ein Ansteigen des Kollagengehalts in der Aorta von 20% mit 20 Jahren auf 30,5% mit 70 Jahren und zugleich einen Abfall des Elastins von 35 auf 22% ergeben haben.

Die oben erwähnte Degeneration des elastischen Gewebes (s. auch Lansing, 1959) scheint uns aber nicht im Vordergrund der Pathogenese dieser Erkrankung zu stehen. Im Gegenteil, sie entwickelt sich erst relativ spät und selten mit Zerfall der Elastica interna oder externa, dafür mit reichlicher Neubildung von Elastin-ähnlichen Fasern. Dabei ist jedoch zu berücksichtigen, daß das Resorcin auch unreifes Kollagen färbt (Rodgers et al., 1966, 1967), wie dies auch am Elastoid der Haut gezeigt werden konnte (Lansing, 1959; Ganz und Steigleder, 1957). Unsere elektronenmikroskopischen Untersuchungen zeigen ganz eindeutig, daß eine Läsion der Media-Muskelzellen im Zentrum des ganzen Geschehens steht. Jedoch sind die rein regressiven, d.h. nekrotischen Veränderungen in den Frühphasen noch nicht zu erkennen und auch in den Spätphasen eher im Hintergrund. *Wesentlich scheint der Funktionswandel der glatten Muskelzellen zu sein.* In histogenetischer Hinsicht besteht wohl heute kaum mehr eine Meinungsverschiedenheit darüber, daß glatte Muskelzellen der Gefäßwände auch Kollagen und sogar Elastin bilden können (Murray et al., 1966; Fyfe et al., 1968; Wissler, 1968; Jurukowa und Rohr, 1968 u.a.). Einzelne Autoren erblicken allerdings in der vermehrten Fibroblastentätigkeit mit Zunahme der Grundsubstanz den entscheidenden Schritt (Rinehart und Abul-Hay, 1961; David und Kunz, 1965; Lindner, 1967; Linzbach, 1959; Bertelsen und Jensen, 1960). Eine eigentliche Aktivierung der Fibrocyten konnten wir jedoch in unserem Untersuchungsgut nicht feststellen (s. dagegen Hass, 1963).

Unsere Untersuchungen lassen, wie schon angedeutet, eine primäre Veränderung im Bereich der glatten Muskelfaserzellen der Arterienwand annehmen. Dadurch kommt es zu einem Funktionswandel der glatten Muskelzellen, d.h. zur Produktion von Kollagen und elastinähnlichen Substanzen und vermutlich vorgängig zur vermehrten Produktion von Grundsubstanz. Erst bei übermäßiger Veränderung der Muskelzellen kommt es zur eigentlichen Zellnekrose. Prinzipiell können zwei Entstehungsmechanismen der beschriebenen *Myocytenschädigung* bei i.F.E. diskutiert werden:

1. Nach einer experimentellen Schädigung des intimalen Gefäßüberzuges wird die Gefäßwand für verschiedene Blutbestandteile permeabel (Still, 1968; Huettner et al., 1968), wodurch sich diese Stoffe in unmittelbarer Umgebung der Myo- cyten kumulieren. Die Reizung der glatten Muskelzellen bewirkt möglicherweise eine adaptative Umwandlung der glatten Muskelzellen in die sog. modifizierten glatten Muskelzellen, wodurch sich die für die meisten Gefäßläsionen typische Intimaproliferation ausbildet (Jellinek et al., 1967). Für eine adaptative Umstellung der Myo- cyten würden die vielfach beobachteten Autophagivacuolen sprechen. Die degenerierten glatten Muskelzellen müßten demzufolge als erschöpfte Formen überstimulierter Myo- cyten aufgefaßt werden (Salgado, 1970).

2. Eine zweite Möglichkeit für den Ablauf der Mediadegeneration besteht darin, daß auf Grund von Wandläsionen eine gewisse Anzahl glatter Muskelzellen sich nicht mehr adaptieren kann und zugrunde geht. Solche Wandläsionen könnten dabei möglicherweise durch abnorme Gefäßkontraktionen resp. -spasmen mit nach- folgender Ernährungsstörung der Gefäßwand verursacht werden (Seeliger und Schopper, 1969; Lindner, 1967; Zempleny et al., 1968). Derartige Gefäßschädi- gungen sind in den Nierenarterien wegen ihrer hormonell gesteuerten und dauernd wechselnden Lumenveränderung denkbar. Die durch die Wandschädigung entstan- dene Schwächung der Kontraktibilität und Festigkeit der Media stimuliert möglicherweise die Myo- cyten zu gesteigerter Syntheseleistung. Es treten in- folgedessen sog. modifizierte glatte Muskelzellen auf und bilden im Übermaße fibrilläre Grundsubstanz, wodurch die ursprünglich aktive celluläre Gefäßwand- elastizität in eine passive fibrilläre umgewandelt würde.

Höchstwahrscheinlich handelt es sich bei der vorliegenden fibro-elastoiden Mediadegeneration nicht um eine spezielle Gefäßläsion, sondern um eine Summa- tion von Zellreaktionen, mit der eine Gefäßwandmuskelzelle einen Reiz beant- worten kann, nämlich:

1. Funktionswandel der glatten Muskelzellen im Sinne einer Umstellung von Kontraktion auf Syntheseleistung, wodurch vermehrt fibrilläre Grundsubstanz in Form von kollagenen und elastischen Fasern sowie Mucopolysacchariden gebildet wird (Weiss, 1968).

2. Degeneration glatter Muskelzellen mit ev. vorgängigem Versuch einer Adaptation an die Zellschädigung.

Ein letztes Problem ist die Frage, warum diese Veränderung anscheinend vor allem die Nierenarterien betrifft. Seeliger und Schopper haben kürzlich (1969) gezeigt, daß in ähnlichen Veränderungen der Fingerarterien (Raynaud- sche Erkrankung) der Mediaschaden auf einer primären Tonusstörung (Hyper- tonizität) besteht. Unsere Fälle lassen uns die Hypothese aufstellen, daß die außerordentlich häufigen und schweren Spasmen der Nierenarterie im Falle eines Schocks — auf die Bedeutung des Schocks wurde schon oben hingewiesen — zu hypoxischen Muskelzellschäden führen (s. auch Lindner, 1967; Zempleny et al., 1968), und zwar vermutlich auf dem Boden einer Störung der Gefäßwand- perfusion, wie sie vor allem Doerr (1962) postuliert hat. Es ist ohne weiteres denkbar, daß bei schweren Schäden ganz geringfügige funktionelle Schäden der glatten Muskelzellen zustandekommen, wodurch dann die Perfusion der Gefäß- wand, welche ja transzellulär und nicht intracellulär erfolgen soll (Staubesand, 1963), geschädigt wird. Die Summation solcher Schäden im Verlauf der Jahre

einerseits und die chemische Gefäßwandveränderung bei der Alterung andererseits erklären die Intensitäts- und Häufigkeitszunahme der Media-Fibroelastose im höheren Alter.

Literatur

- Allen, A. C.: The kidney, 2. edit. New York: Grune & Stratton 1962.
- Bertelsen, S.: Chemical studies on the arterial wall in relation to atherosclerosis. Ann. N. Y. Acad. Sci. **149**, 2, 643—654 (1968).
- Jensen, C. E.: Histochemical studies on human aortic tissue. Acta path. microbil. scand. **48**, 305—315 (1960).
- Bonin, A., Lefèvre, R.: Sténose fibreuse et fibro-musculaire de l'artère rénale. Ann. Anat. path., N. S. **10**, 29—40 (1965).
- Bron, K. M., Redman, H.: Renal arteriovenous fistula and fibromuscular hyperplasia. A new association. Ann. intern. Med. **68**, 1039—1043 (1968).
- Burck, H. Ch., Hartmann, F.: Beitrag zur Korrelation von Stoffwechselintensität und Wand-schaden der Aorta am Beispiel der experimentellen Aortensklerose der Ratte. Beitr. path. Anat. **129**, 32—52 (1964).
- Cliff, W. J.: The aortic tunica media in growing rats studied with the electron microscope. Lab. Invest. **17**, 599—614 (1967).
- Crocker, D. W.: Fibromuscular dysplasias of renal artery. Arch. Path. **85**, 602—613 (1968).
- Daoud, A., Jarmolych, J., Zumbo, A., Fani, K.: "Praeatheroma" phase of coronary atherosclerosis in man. Exp. molec. Path. **3**, 475—489 (1964).
- David, H., Kunz, J.: Strukturveränderungen der Media der Kaninchenaorta nach lokaler Bestrahlung (^{90}Sr - ^{90}Y). Z. Zellforsch. **66**, 83—95 (1965).
- Doerr, W.: Gangarten der Arteriosklerose. Heidelb. Sitzungsber. **4**, 4 (1962).
- Dropmann, K.: Feingewebliche Umwandlung in der Aorta des Kaninchens nach AT-10-Fütterung und Auswirkung auf die Funktion der Gefäßwand. Z. Kreisl.-Forsch. **5**, 1203—1218 (1966).
- Ducrot, H., Sultan, C., Montera, H. de, Hinglais, N., Coumel, Ph.: Les lésions sténosantes de la média des artères rénales. Étude morphologique. J. Urol. Néphrol. **70**, 750—759 (1964).
- Eisenstein, R., Zeroulis, L.: Vitamin D-induced aortic calcification. Arch. Path. **77**, 27—35 (1964).
- Fahrenbach, W. H., Sandberg, L. B., Cleary, E. G.: Ultrastructural studies on early elastogenesis. Anat. Rec. **155**, 563—576 (1966).
- Fölsch, E.: Über Medianekrose von Nierenarterien. Beitr. path. Anat. **121**, 95—113 (1959).
- Fyfe, F. W., Gillman, T., Oneson, I. B.: A combined quantitative chemical, light and electron microscope study of aortic development in normal and nitrile-treated mice. Ann. N. Y. Acad. Sci. **149**, 2, 591—627 (1968).
- Gans, O., Steigleder, G.-K.: Histologie der Hautkrankheiten. I, 2. Aufl. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1957.
- Gill, W. M., Meaney, T. F.: Medial fibroplasia of the renal artery. Radiology **92**, 861—866 (1969).
- Griss, P., Kirsch, J. J., Wegener, K.: Funktionelle Struktur großer Körperschlagadern und ihre Bedeutung für den Altersumbau der Intima. Virchows Arch. path. Anat. **342**, 319—328 (1967).
- Gürich, H. G., Sack, K.: Mediaveränderungen der Aorta unter besonderer Berücksichtigung von Kollapszuständen. Zbl. allg. Path. path. Anat. **112**, 244—273 (1969).
- Hansen, J., Holten, C., Thorborg, J. V.: Hypertension in two sisters caused by so-called fibromuscular hyperplasia of the renal arteries. Acta med. scand. **178**, 41—474 (1965).
- Harrison, E. G., Jr. Hunt, J. C., Bernatz, P. E.: Morphology of Fibromuscular Dysplasia of the Renal Artery in Renovascular Hypertension. Amer. J. Med. **43**, 97—112 (1967).
- Hass, G. M.: Metabolic and nutritional factors in peripheral vascular disease. In: J. L. Orbison und D. E. Smith. The peripheral vessels, p. 157—204. Baltimore: Williams & Wilkins 1963.
- Haust, M. D., More, R. H.: Morphological evidence of different mode of "secretion" of connective tissue precursors by fibroblasts and by smooth muscle cells. Amer. J. Path. **48**, 15a—16a (1966).

- Hess, R., Staebuli, W.: Ultrastructure of vascular changes. In: Atherosclerosis (F. G. Schettler und G. S. Boyd, Hrsg) Amsterdam: Elsevier 1968.
- Huettner, J., Jellinek, H., Kerenyi, T.: Fibrin formations in vascular fibrinoid change in experimental hypertension: An electron microscopic study. *Exp. molec. Path.* **9**, 309—321 (1968).
- Hunt, J. C., Harrison, E. G., Jr. Kincaid, O. W., Bernatz, Ph. E., Davis, G. D.: Idiopathic fibrous and fibromuscular stenosis of the renal arteries associated with hypertension. *Proc. Mayo Clin.* **37**, 181—216 (1962).
- Jellinek, H., Huettner, J., Kadar, A., Kerenyi, T.: Vergleichende histologische und elektronenmikroskopische Untersuchungen von Gefäßveränderungen verschiedenem Ursprungs. *Verh. dtsch. Ges. Path.* **51**, 243—247 (1967).
- Jurukowa, Z., Rohr, H. P.: Beitrag zur Bildung bindegewebiger Matrix in glatten Muskelzellen. (Elektronenmikroskopisch-autoradiographische Untersuchungen mit ^{35}S -Sulfat an glatten Muskelzellen nach Doppelligatur der A. carotis). *Path. europ.* **3**, 551—570 (1968).
- Kadar, A., Veress, B., Jellinek, H.: Ultrastructural elements in experimental intimal thickening. *Exp. molec. Path.* **11**, 212—223 (1969).
- Kaufman, J. J.: Results of surgical treatment of renovascular hypertension: an analysis of 70 cases followed from 1 to 6 years. *J. Urol. (Baltimore)* **94**, 211—219 (1966).
- Kincaid, O. W., Davis, G. D., Hallermann, F. J., Hunt, J. C.: Fibromuscular dysplasia of the renal arteries: (angiographic features, classification, and observations on natural history of the disease. *Amer. J. Roentgenol.* **104**, 271—282 (1968).
- Krug, H.: Histophotometrische Untersuchungen zu den Altersveränderungen in der Grundsubstanz der Aorta. *Exp. Path.* **1**, 45—63 (1967).
- Krutsay, M.: Über die Resorcin-Fuchsinfärbungen. *Zbl. allg. Path. path. Anat.* **112**, 155—157 (1969).
- Lansing, A. I.: The arterial wall. Baltimore: Williams & Wilkins 1959.
- Lindner, J.: Histochemie der Atherosklerose. In: G. Schettler, Arteriosklerose. Stuttgart: Thieme 1961.
- Gries, G., Freytag, G., Kind, J.: Stoffwechseluntersuchungen an der atherosklerotischen Gefäßwand. *Verh. dtsch. Ges. Path.* **51**, 228—236 (1967).
- Linzbach, A. J.: Pathologische Anatomie der Blutgefäße. In: M. Ratschow, Angiologie, S. 140—163. Stuttgart: Thieme 1959.
- Lopes de Faria, J.: Über die Rolle der Mediaveränderungen für die Pathogenese der Intimasklerose sowie die Begrenzung der Arteriosklerose in der Aorta ascendens des Menschen. *Beitr. path. Anat.* **132**, 114—128 (1965).
- McCormack, L. J.: Vascular changes in hypertension. *Med. clin. N. Amer.* **45**, 247—258 (1961).
- Noto, T. J., Meaney, T. F., Poutasse, E. F., Duston, H. P.: Subadventitial fibroplasia of the renal artery, a disease of young women. *Amer. Heart. J.* **73**, 602—614 (1967).
- Merkow, L., Kleinermann, J.: An electron microscopic study of pulmonary vasculitis induced by monocrotaline. *Lab. Invest.* **15**, 547—564 (1966).
- Meyer, W. W.: Über das sogenannte innere Relief der Extremitätenarterien. *Verh. dtsch. Ges. Kreisl.-Forsch.* **29**, 201—206 (1963).
- Murray, M., Schrodt, G. R., Berg, H. F.: Role of smooth muscle cells in healing of injured arteries. *Arch. Path.* **82**, 138—146 (1966).
- Palubinskas, A. J., Ripley, H. R.: Fibromuscular hyperplasia in extrarenal arteries. *Radiology* **82**, 451—455 (1964).
- Parker, F., Odland, G. F.: A correlative histochemical, biochemical and electron-microscopic study of experimental atherosclerosis in the rabbit aorta with special reference to myointimal cells. *Amer. J. Path.* **48**, 197—240 (1966).
- Putasse, E. F.: Surgical treatment of renal hypertension. *Amer. J. Surg.* **107**, 97—103 (1964).
- Reale, E., Ruska, H.: Die Feinstruktur der Gefäßwände. *Angiologica* **2**, 314—366 (1965).
- Rinehart, J. F., Abul-Hay, S. K.: An improved method for histologic demonstration of acid mucopolysaccharides in tissues. *Arch. Path.* **52**, 189—194 (1951).
- Rodbard, S.: Physical forces and the vascular lining. *Ann. intern. Med.* **50**, 1339—1346 (1959).
- Rodgers, J. C., Puchtler, H., Gropp, S.: Investigation of Variations of the Staining Properties of Internal Elastic Membranes in the Renal Arterial System. *Lab. Invest.* **15**, 1139 (1966).
- — — Transition from elastin to collagen in internal elastic membranes. *Arch. Path.* **83**, 557—566 (1967).

- Rohr, H. P., Jurukowa, Z.: Beitrag zur Bildung bindegewebiger Matrix in glatten Muskelzellen. *Path. europ.* **3**, 571—592 (1968).
- Salgado, E. D.: Medial aortic lesions in rats with Metacorticoid hypertension. *Amer. J. Path.* **58**, 305—329 (1970).
- Schmidt, R. E., Gilbert, E. E., Amend, T. C., Chamberlain, Ch. P., Lucas, R. V.: Generalized arterial fibromuscular dysplasia and myocardial infarction in familial supravalvular aortic stenosis syndrome. *J. Pediat.* **74**, 576—584 (1969).
- Scott, R. F., Morrison, E. S., Thomas, W. A., Jones, R. J., Nam, S. C.: Short-term feeding of unsaturated versus saturated fat in the production of atherosclerosis in the rat. *Exp. molec. Path.* **3**, 421—443 (1964).
- Seeliger, H., Schopper, H.: Die arterielle Verschlußkrankheit der Fingerarterien. *Virchows Arch. Abt. A, Path. Anat.* **347**, 327—356 (1969).
- Seifert, K., Hartmann, F.: Die Feinstruktur der Schweineaorta beim experimentellen Lathyrismus. *Z. Zellforsch.* **59**, 878—907 (1963).
- Selli, M., Romanelli, R., Arrigoni, P., Urbans, U., Spremolla, G.: Non-atheromatous renal artery stenosis in renovascular hypertension. *Angiología (Barcelona)* **21**, 213—220 (1969).
- Spiro, D., Lattes, R., Wiener, J.: The cellular pathology of experimental hypertension. *Amer. J. Path.* **47**, 19—49 (1965).
- Staubesand, J.: Anatomische Befunde zur Ernährung der Gefäßwand. *Verh. dtsch. Ges. Kreisl.-Forsch.* **29**, 1—16 (1963).
- Stelzig, H. H., Kössling, F. K.: Zur Pathologie der Aorta und der großen Arterien beim Marfan-Syndrom. *Frankfurt. Z. Path.* **76**, 201—212 (1967).
- Still, W. J. S.: The pathogenesis of the intimal thickening on the aortic intima of rats. *Amer. J. Path.* **19**, 84—91 (1968).
- Suzuki, K.: Experimental studies on morphogenesis of arteriosclerosis, with special references to relation between haemodynamic change and development of cellulofibrosis intima-thickening, and arteriosclerosis. *Gunma J. med. Sci.* **16**, 34—41 (1967).
- Twigg, H. L., Palmisano, P. J.: Fibromuscular hyperplasia of the iliac artery. *Amer. J. Roentgenol.* **95**, 418—423 (1965).
- Warren, B. A.: The ultrastructure of neointima of aortic fabric grafts in dogs. *J. int. Coll. Surg., Sect. I* **44**, 632—644 (1965).
- Weiss, P.: Submikroskopische Charakteristika und Reaktionsformen der glatten Muskelzellen unter besonderer Berücksichtigung der Gefäßwandmuskelzellen. *Z. mikr.-anat. Forsch.* **78**, 305—331 (1968).
- Wellington, J. S.: Fibromuscular hyperplasia of renal arteries in hypertension. *Amer. J. Path.* **43**, 955—967 (1963).
- Wexler, B. C., Brown, T. E., Miller, B. F.: Atherosclerosis in rats induced by repeated breedings, ACTH and unilateral nephrectomy. Acid mucopolysaccharides, fibroplasia, elastosis and other changes in early lesions. *Circulat. Res.* **8**, 278—286 (1960).
- Williams, G.: Pleural reaction to injury. *J. Path.* **100**, 1—7 (1969).
- Wissler, R. W.: The arterial medial cell, smooth muscle or multifunctional mesenchyme? *J. Atheroscler. Res.* **8**, 201—213 (1968).
- Wood, C., Borges, F. J.: Perimuscular fibrosis of renal arteries with hypertension. *Arch. intern. Med.* **112**, 79—91 (1963).
- Wylie, E. J., Perloff, D., Wellington, J. S.: Fibromuscular hyperplasia of the renal arteries. *Ann. Surg.* **156**, 592—609 (1962).
- Wellington, J. S.: Hypertension caused by fibromuscular hyperplasia of the renal artery. *Amer. J. Surg.* **100**, 183—189 (1960).
- Zemplényi, T., Mrhová, O., Urbanova, D., Kohnt, M.: Vascular enzyme activities and susceptibility of arteries to atherosclerosis. *N. Y. Acad. Sci.* **149**, 2, 682—698 (1968).
- Zollinger, H. U.: Adaptative Intimafibrose der Arterien. *Virchows Arch. path. Anat.* **342**, 154—164 (1967).

Prof. Dr. H. U. Zollinger
Pathologisches Institut der Universität
Hebelstraße 24
CH-4051 Basel