

Morphometrische Untersuchungen zur Coronarsklerose* **

Statistische Untersuchungen zum Einfluß von Diabetes mellitus,
Hypertonus und anderen Teilstoffen auf die Coronarsklerose
mittels der Varianzanalyse

K. Wegener, G. Bersch, W. Bersch, Cl. Köhler und W. W. Höpker

Pathologisches Institut der Universität Heidelberg (Direktor: Prof. Dr. W. Doerr)
und Institut für Dokumentation, Information und Statistik
des Deutschen Krebsforschungszentrums (Direktor: Prof. Dr. G. Wagner)

Eingegangen am 28. Februar 1972

Morphometrical Investigations in Human Coronary Atherosclerosis

Statistical Studies of the Effect of Diabetes Mellitus, Hypertension,
and Other Factors on Coronary Sclerosis Using Variance-Analysis

Summary. The purpose of our studies was to learn whether hypertension and diabetes mellitus in men and women between 60 and 69 years of age cause a narrowing of the lumen of the anterior descending branch of the left coronary artery and whether further factors inherent in the artery might influence the degree of arteriosclerosis.

In 15 men and 15 women between 60 and 69 years of age with hypertension or diabetes mellitus, or without either we made 360 cross-sections of the artery, measured the percentage narrowing of the lumen, and statistically analyzed the 1440 measurements with an electronic computer and varianceanalysis. The following results seemed especially interesting:

1. Men and women between 60 and 69 years of age with hypertension or diabetes show the same degree of arteriosclerotic narrowing of the lumen as do those without hypertension or diabetes. These illnesses do not significantly affect the lumen size.

2. In men there proved to be a correlation between sex and degree of narrowing of the coronary artery. Perhaps the correlation is related to the fact the material studied from the men was non-homogeneous.

3. The region along the course of the vessel influences the narrowing of the lumen only in women, not in men.

4. The position of the arteriosclerotic plaque as regards a vascular branch shows a significant correlation with the narrowing of the lumen in women but not in men.

5. "Repetition of measurements" shows in men and women a significant effect on the narrowing of the lumen.

6. It is recommended that the model presented be applied to similar studies.

Zusammenfassung. Mit der vorliegenden Untersuchungsreihe sollte geprüft werden, ob Hypertonie und Diabetes mellitus bei Männern und Frauen zwischen 60 und 69 Jahren einen Einfluß auf die Lumeneinengung des Ramus descendens anterior der linken Herzkranzschlagader auf den ersten Verlaufszentimetern haben und ob noch weitere, gefäßige Faktoren die Mächtigkeit der Beete beeinflussen. 360 Gefäßquerschnitte von 15 Männern und 15 Frauen der Altersgruppe 60—69 Jahre mit Hypertonie, Diabetes mellitus sowie ohne Hypertonus und ohne Diabetes wurden vermessen, die prozentuale Lumeneinengung wurde bestimmt, die 1440 Meßdaten wurden mittels elektronischer Datenverarbeitungsanlage und Varianzanalyse aufgearbeitet. Folgende Ergebnisse erscheinen wichtig:

1. Männer und Frauen zwischen 60 und 69 Jahren zeigen eine gleiche mittlere Lumeneinengung bei Coronarsklerose mit Hypertonus, mit Diabetes sowie ohne Hypertonus und ohne Diabetes, d.h. die Grundkrankheiten haben keinen statistisch signifikanten Einfluß.

* Mit Unterstützung durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft, Sonderforschungsbereich 90.

** Ein Teil der Ergebnisse wurde auf der 2. Herbsttagung der Deutschen Gesellschaft für Pathologie vom 1.—3. 10. 71 in Darmstadt vorgetragen.

2. Das Untersuchungsgut, d.h. der Patient, hat bei Männern einen Einfluß auf die Lich tungseinengung der Herzkratzschlagader. Dies hängt wahrscheinlich mit Inhomogenität der Stichprobe bei den Männern zusammen.
3. Der Ort im Verlaufe des Gefäßes beeinflußt nur beim weiblichen Geschlecht die Lumen einengung, nicht bei den Männern.
4. Die Position am Gefäßabgang, d.h. die Lage der arteriosklerotischen Beete zum Seiten astabgang zeigt bei Frauen einen signifikanten Einfluß auf die Lumeneinengung, nicht jedoch bei Männern.
5. Die Meßwiederholung zeigt bei Männern und Frauen einen signifikanten Einfluß auf die Lumeneinengung.
6. Das vorgestellte Modell soll weiterhin im Rahmen ähnlicher Fragestellungen benutzt werden.

Zahlreiche Untersuchungen zur Pathogenese der Coronarsklerose haben gezeigt, daß eine weiterreichende Erkenntnis über diese Erkrankung nur zu erlangen ist, wenn gleichzeitig mehrere unterschiedlich gewichtige Teilfaktoren in ihrer Wirkung betrachtet werden, d.h., wenn man mit einem *Faktorenfeld* arbeitet. Einzelgrößen dieses Faktorenfeldes sind erfaßt. Es fehlen jedoch quantitativ gesicherte Angaben über ihren Einfluß auf die Coronarsklerose beim Menschen sowie Daten über ihre Abhängigkeit untereinander, d.h. über ihre Wechselwirkungen während des pathologischen Prozesses. Aussagen dieser Art ermöglichen die Prüfung zahlreicher Meßdaten durch die Varianzanalyse.

Unsere Untersuchungen beziehen sich auf den proximalen Anteil des Ramus descendens anterior der linken Herzkratzschlagader, da in diesem Bereich nach der Erfahrung auf dem Sektionssaal und vielen Angaben in der Literatur (Wolkoff, 1929; Hallermann, 1939; Bredt, 1956; Meessen, 1957; Dropmann, 1963; Wegener, 1969, 1970) arteriosklerotische Plaques am häufigsten zu finden sind.

Wir haben versucht, folgende Fragen zu klären: Ist ein Einfluß auf die Stenosierung des Lumens der Coronararterie gegeben durch:

1. Die Grundkrankheiten Hypertonus, Diabetes mellitus, kein Hypertonus und kein Diabetes mellitus,
2. den Patienten selbst,
3. den Ort im Verlauf des Gefäßes,
4. die Position am Seitenastabgang,
5. die Meßwiederholung ?

Untersuchungsgut und Methode

Aus dem Sektionsgut des Pathologischen Instituts der Universität Heidelberg wurden zwischen Mai 1970 und September 1971 streng zufällig 15 Männer und 15 Frauen in der Altersgruppe zwischen 60 und 69 Jahren ausgewählt. Es wurden 3 Gruppen gebildet:

1. Gruppe: 10 Verstorbene (5 Männer und 5 Frauen) mit Hypertonus. Als Hypertonus galt jede Blutdrucksteigerung über 150 mm Hg systolisch und über 100 mm Hg diastolisch, die nicht nur kurzzeitig, d.h. reaktiv, sondern über längere Zeit bestanden hatte (Wollheim und Moeller, 1960; Schneider, 1969).

2. Gruppe: 10 Verstorbene (5 Männer und 5 Frauen) mit Diabetes mellitus ohne Hypertonie. Ein klinisch manifeste Diabetes mellitus (Robbers, 1969) wurde angenommen, wenn ein erhöhter Nüchternblutzucker und Glucosurie über längere Zeit bekannt waren, wobei der Nüchternblutzucker u.U. über 180 mg-% liegen und gleichzeitig der Urinzucker positiv sein konnte, oder aber der Nüchternblutzucker mehrmals höher als 180 mg-% lag (Hegglin, 1966).

3. Gruppe: 10 Verstorbene (5 Männer und 5 Frauen), bei denen klinisch weder ein Hochdruck noch ein Diabetes mellitus bestanden hatte.



Abb. 1. Präparierter Ramus descendens anterior mit Ramus circumflexus sin., 1., 2. und 3. Seitenast in der Reihenfolge von oben nach unten

Bei allen untersuchten Fällen blieb der vordere, absteigende Ast der linken Herzkranzarterie bei sonst typischer Sektionstechnik des Herzens geschlossen. In das linke Herzkranzarterienostium wurde mit einer Tabaksbeutelnäht eine Knopfkanüle eingebunden. Die großen Seitenäste des Ramus descendens anterior wurden umstochen und unterbunden. Die Knopfkanüle wurde an ein Infusionsbesteck angeschlossen und die Coronararterie so über etwa 5 Std mit ca. 1000—1200 ml 8% igem Formalin unter einem mittleren Druck von ca. 30—40 mm Hg durchströmt. Auf diese Weise wurde ein Kollabieren der Gefäßlichtung vermieden, das Gefäß hob sich prall als Strang im subepicardialen Fettgewebe ab. Anschließend wurde das gesamte Herz über 36 Std in 8% igem Formalin nachfixiert. Der Coronararterienast wurde dann aus dem subepicardialen Fettgewebe herauspräpariert (Abb. 1). Der so freigelegte Ramus descendens anterior wurde in 5 Abschnitte unterteilt:

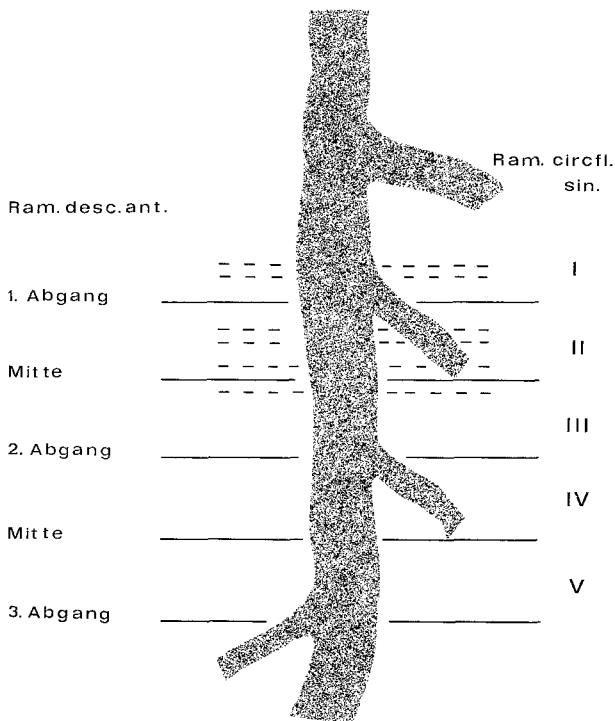


Abb. 2. Schematischer Längsschnitt durch den Ramus descendens anterior mit Ramus circumflexus sin. und 1.—3. Seitenastabgang. ----- Schnittebenen: 1 und 2 mm oberhalb und 1 und 2 mm unterhalb des Seitenastabganges sowie 1 mm oberhalb und 1 mm unterhalb der Mitte zwischen zwei Abgängen

Abschnitt I: Vom Abgang des Ramus circumflexus der Arteria coronaria sinistra bis zur Mitte des ersten Seitenastabganges im Ramus descendens anterior.

Abschnitt II: Mitte des ersten Seitenastabganges bis zur Mitte zwischen dem 1. und dem 2. Astabgang.

Abschnitt III: Mitte zwischen 1. und 2. Seitenastabgang bis zur Mitte des 2. Seitenastabganges.

Abschnitt IV: Mitte des 2. Seitenastabganges bis zur Mitte zwischen 2. und 3. Seitenastabgang.

Abschnitt V: Mitte zwischen 2. und 3. Seitenast bis zur Mitte des 3. Seitenastabganges.

Um die Genauigkeit dieser Unterteilung nicht zu gefährden und ausreichend große Teilstücke zu erhalten, blieben Seitenastabgänge, deren Durchmesser kleiner als 1 mm war, bei der Einteilung unberücksichtigt. Die so gewonnenen Abschnitte wurden — wenn nötig — entkalkt und in üblicher Weise zu Paraffinschnitten verarbeitet (Schnittdicke 5 μ ; Elastica van Gieson-Färbung), wobei die ursprüngliche Lage der Seitenastabgänge markiert wurde. Die Schnitte lagen an folgenden Teststellen (Abb. 2):

I. Vor Abgang des 1. Seitenastes:

1. 2 mm vor dem Abgang.
2. 1 mm vor dem Abgang.

II. Nach Abgang des 1. Seitenastes:

3. 1 mm nach dem Abgang.
4. 2 mm nach dem Abgang.
5. 1 mm vor der Mitte zwischen 1. und 2. Seitenastabgang.

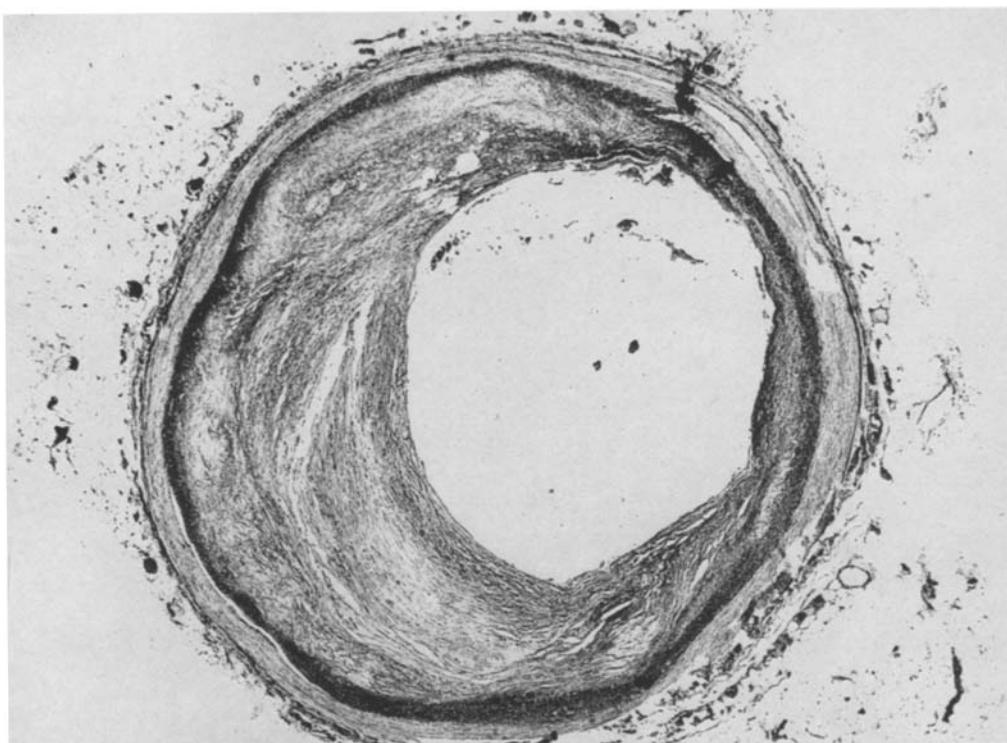


Abb. 3. Querschnitt durch den Ramus descendens anterior 1 mm oberhalb des 1. Seitenastabganges. Im 3. und 4. Quadranten findet sich die stärkste Lumeneinengung durch ein arteriosklerotisches Beet. (Photogramm, EvG-Färbung; Vergr.: 25fach)

III. Vor Abgang des 2. Seitenastes:

6. 1 mm nach der Mitte zwischen 1. und 2. Seitenastabgang.
7. 2 mm vor dem Abgang.
8. 1 mm vor dem Abgang.

IV. Nach dem Abgang des 2. Seitenastes:

9. 1 mm nach dem Abgang.
10. 2 mm nach dem 2. Abgang.
11. 1 mm vor der Mitte zwischen 2. und 3. Seitenastabgang.

V. Nach der Mitte zwischen 2. und 3. Seitenastabgang:

12. 1 mm nach der Mitte.

Diese 12 Stufenschnitte wurden nach histologischer Untersuchung mit einem Projektionsmikroskop in 16facher Vergrößerung auf einen DIN A4-Papierbogen projiziert (Abb. 3). Nach diesem projizierten Bild wurden die Lamina elastica interna und die innere Lumenbegrenzung gezeichnet (Abb. 4). Diese Zeichnungen der Coronarquerschnitte ohne Media und Adventitia wurden nach folgendem Schema in 4 Quadranten unterteilt:

Durch den Abgang des 1. bzw. des 2. Seitenastes der Coronararterie wurde eine Achse gelegt, die die Winkelhalbierende des ersten Quadranten darstellte. Die weiteren Quadranten wurden im Uhrzeigersinn numeriert. Die Abgangsrichtung des 1. bzw. des 2. Seitenastes wurde durch Projektion eines Kontrollschnittes mit Seitenastabgang auf die Zeichnung des zu untersuchenden Schnittes festgelegt. Die Schnitte 1—6 wurden nach dem 1., die Schnitte 7—12 nach dem 2. Seitenast orientiert.

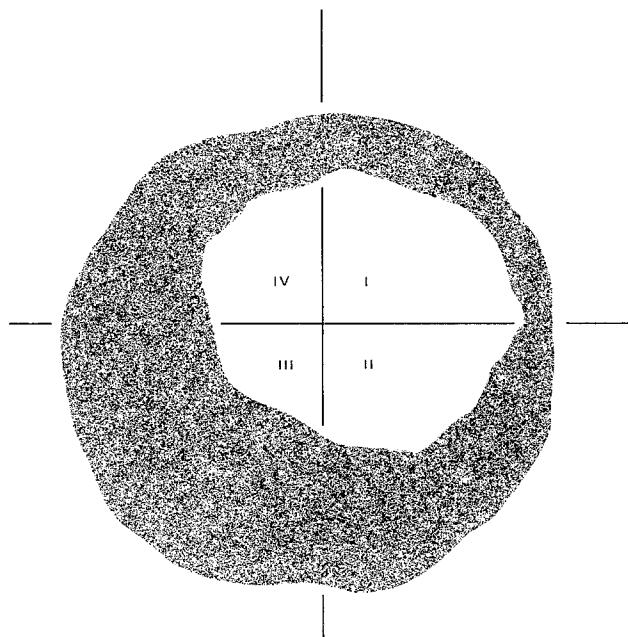


Abb. 4. Schematischer Querschnitt durch den Ramus descendens anterior mit den Quadranten I—IV. Exzentrische Lumeneinengung vornehmlich im Quadranten III und IV

Diese Quadranten wurden ausgeschnitten und auf einer Analysenwaage auf 10^{-5} g genau gewogen. Daran anschließend wurde der Teil des Quadranten ausgeschnitten und gewogen, der der Intima entsprach. Die beiden Gewichte und damit die beiden Flächen wurden zueinander ins Verhältnis gesetzt, wobei die vollständige Verlegung des Lumens durch eine arteriosklerotische Plaque mit 1000% Lumeneinengung gleichgesetzt wurde. Insgesamt wurden auf diese Weise 1440 Meßwerte gewonnen, die mittels elektronischer Datenverarbeitung statistisch bearbeitet wurden. Die statistische Prüfung und Sicherung der Daten erfolgte durch die Varianzanalyse. Es wurde ein hierarchisches Modell mit einem Faktor und 5 Meßklassen für Männer und Frauen getrennt aufgestellt:

Faktor (A): Diagnose (Hypertonus, Diabetes mellitus, kein Hypertonus und kein Diabetes mellitus); unabhängige Größe.

Meßklasse 1 (M_1): Patient; abhängig von A.

Meßklasse 2 (M_2): Ort im Verlauf des Gefäßes, d.h. Bereich um den 1. und 2. Seitenastabgang; abhängig von M_1 .

Meßklasse 3 (M_3): Position am Gefäßabgang, d.h. Position vor und nach dem Seitenastabgang und in der Mitte zwischen 2 Abgängen; abhängig von M_1 .

Meßklasse 4 (M_4): Meßwiederholung. Diese Meßwiederholung berücksichtigt eventuelle Änderungen der Lumeneinengung über eine Strecke von 1 mm und 2 mm vor bzw. nach dem Seitenastabgang und 1 mm vor bzw. nach der Mitte zwischen zwei Seitenastabgängen.

Meßklasse 5 (M_5): Quadrant.

Innerhalb dieses Modells wurden die errechneten Varianzen der tabellarischen *F*-Verteilung für eine vorgegebene Irrtumswahrscheinlichkeit von 5% ($p = 0,05$) gegenübergestellt.

Ergebnisse

Die Ergebnisse dieser Untersuchung sind unter Aufteilung in Variationsquelle, Geschlecht, Summe der Abweichungsquadrate, Freiheitsgrade, der auf die entsprechende Aufteilung entfallenden Varianzanteile, des zugrunde gelegten Ver-

Tabelle 1. Varianzanalyse. Hierarchisches Modell mit 1 Faktor und 5 Meßklassen für Männer (δ) und Frauen (φ)

Variationsquelle	Ge- schlecht	Summe der Abweichungs- quadrate	Frei- heits- grade	Varianzanteil	Test	F-Wert	F-Wert, $p = 0,05$
A: Diagnose	δ	2618001,0000		1309000,0000	A/M ₁	0,8725	
	φ	568980,6875	2	284490,3125		0,7653	3,8900
M ₁ : Patient	δ	18004400,0000		1500366,0000	M ₁ /M ₂	10,6439*	
	φ	4460606,0000	12	371717,1250		1,3514	2,4800
M ₂ : Ort im Verlauf des Gefäßes	δ	2114394,0000		140959,5625	M ₂ /M ₃	1,5589	
	φ	4125784,0000	15	275052,2500		2,9997*	1,8400
M ₃ : Position am Gefäßabgang	δ	5425364,0000		90422,6875	M ₃ /M ₄	0,8805	
	φ	5501639,0000	60	91693,9375		1,4830*	1,4000
M ₄ : Meßwieder- holung von M ₂	δ	18485360,0000		102696,4375	M ₄ /M ₅	5,4206*	
	φ	11129252,0000	180	61829,1758		2,9582*	< 1,3000
M ₅ : Quadrant	δ	8525589,0000		18945,7500		0,0	
	φ	9405302,0000	450	20900,6680		0,0	
Total	δ	55173142,0767		719			
	φ	35191587,0438					

hältnisses der Varianzanteile (Test), der daraus resultierenden F -Werte und der tabellarischen F -Werte für eine vorgegebene Irrtumswahrscheinlichkeit von 5% ($p=0,05$) in Tabelle 1 wiedergegeben. Geprüft worden ist für Faktor A und die Meßklassen M₁—M₄ die Nullhypothese, d. h. die Annahme, daß mit einer vorgegebenen Irrtumswahrscheinlichkeit von 5% ($p=0,05$) weder Faktor noch Meßklassen einen Einfluß auf die mittlere Lumeneinengung der Coronararterie haben. Die Nullhypothese muß in den Fällen angenommen werden, in denen der errechnete F -Wert kleiner als der tabellierte F -Wert für $p=0,05$ ist. In allen anderen Fällen ist sie abzulehnen. Diese Fälle sind in Tabelle 1 durch ein * näher bezeichnet.

Faktor A: Diagnose (Hypertonus, Diabetes, kein Hypertonus und kein Diabetes). Die Nullhypothese kann hier bei Männern und Frauen nicht abgelehnt werden, d.h. der Faktor hat bei beiden Geschlechtern keinen Einfluß auf die mittlere Lumeneinengung.

Meßklasse M₁: Patient. Die Nullhypothese ist in diesem Fall bei Männern abzulehnen, bei Frauen anzunehmen. Dies besagt, daß die Einflußgröße „Patient“ bei den Männern eine Wirkung auf die Lumeneinengung hat, bei den Frauen dagegen nicht.

Meßklasse M₂: Ort im Verlauf des Gefäßes. Für diese Einflußgröße muß bei Männern die Nullhypothese angenommen, bei den Frauen dagegen abgelehnt werden. Der Ort im Verlaufe des Gefäßes hat also bei Männern keine Wirkung auf die mittlere Lumeneinengung, wohl aber bei Frauen. Für diese Meßklasse erfolgte zusätzlich eine gesonderte Betrachtung der Mittelwerte (Tabelle 2).

Meßklasse M₃: Position am Gefäßabgang. Die Nullhypothese muß hier für Männer angenommen, für Frauen abgelehnt werden. Das heißt, daß die Position

Tabelle 2. Mittelwertbetrachtung unter Berücksichtigung der Standardabweichungen für die Meßklassen „Ort im Verlauf des Gefäßes“ und Position am Gefäßabgang

Meßklasse	Männer		Frauen	
	Mittelwert	Standardabweichung	Mittelwert	Standardabweichung
Ort im Verlauf des Gefäßes: „1“	604,8	± 271,07	534,20	± 208,38
Ort im Verlauf des Gefäßes: „2“	563,32	± 281,67	506,95	± 232,87
Position vor dem Gefäßabgang	588,92	± 268,85	509,14	± 206,40
Position nach dem Gefäßabgang	604,63	± 283,06	537,98	± 231,82
Position zwischen den Gefäßabgängen	558,63	± 278,09	515,44	± 224,66

am Gefäßabgang bei Männern im Gegensatz zu Frauen keine Wirkung auf die Lumeneinengung ausübt. Zu dieser Größe wurden die Mittelwerte gesondert betrachtet (Tabelle 2).

Meßklasse M_5 : Meßwiederholung. Die Nullhypothese ist in diesen Fällen bei beiden Geschlechtern abzulehnen. Die Meßwiederholung beeinflußt also sowohl bei Männern als auch bei Frauen die Gefäßlumenweite.

Diskussion

1. Methodenkritische Bemerkungen

a) *Geschlechtsbedingte Unterschiede.* Unser Untersuchungsgut umfaßte 30 Fälle, 15 Männer und 15 Frauen der gleichen Altersgruppe. Noch ist das vorliegende Datengut nicht darauf untersucht worden, ob im Hinblick auf die Zielgröße „Lumeneinengung“ Geschlechtsunterschiede bestehen. Diese Betrachtung ist einer weiteren Untersuchungsreihe vorbehalten. Es ist möglich, daß das Geschlecht einen Einfluß auf die Lumeneinengung ausübt, da in mehreren Meßklassen für Männer und Frauen unterschiedliche Ergebnisse auftreten.

b) *Altersgruppe 60—69 Jahre.* Wir haben diese Altersgruppe für unsere Studien gewählt, weil ihre Fälle den größten Anteil aller Sektionen innerhalb eines Jahres am Heidelberger Pathologischen Institut ausmachen (Wegener, 1969; Höpker, 1970) und weil die Diagnosen „Diabetes mellitus“ und „Hypertonus“ in dieser Altersgruppe — verglichen mit allen anderen — am häufigsten auftreten (Höpker, 1970).

c) *Perfusion der Coronararterien.* Die Coronararterien sind unter einem mittleren Druck von ca. 30—40 mm Hg perfundiert und fixiert worden. Dieser Druck reicht aus, um das postmortale eventuell kollabierte Lumen zu entfalten. Wenn gleich damit nicht völlig gleiche Verhältnisse wie in vivo geschaffen worden sind, sind die gewonnenen Meßwerte doch brauchbar, da lediglich Beziehungen der Werte untereinander hergestellt und keine Absolutmessungen durchgeführt worden sind.

2. Besprechung der Ergebnisse

Zieht man die durch die Varianzanalyse gewonnenen Ergebnisse zur Beantwortung der zu Anfang gestellten Fragen heran, so lassen sich folgende Aussagen machen:

a) Die Diagnose „Hypertonus“, „Diabetes mellitus“, „keine Hypertonie und kein Diabetes mellitus“ hat bei Männern und Frauen in der Altersgruppe zwischen 60 und 69 Jahren keinen Einfluß auf die Stenosierung des vorderen absteigenden Astes der Herzkrankenschlagader im Bereich zwischen 1. und 3. Seitenastabgang (ca. 1—4 cm distal des Ursprungs). Das heißt, es ist bei Männern und Frauen dieses Alters unbedeutend, ob sie eine Coronarsklerose mit Hypertonus, eine Coronarsklerose mit Diabetes mellitus oder eine Coronarsklerose ohne diese beiden Grundkrankheiten haben: die mittlere Lumeneinengung im proximalen Anteil des Ramus descendens anterior der linken Herzkrankenschlagader weist in den untersuchten Fällen keine statistisch zu sichernden Unterschiede auf. Dieses Ergebnis ist überraschend, da zahlreiche Untersucher sowohl den Diabetes mellitus (Faber, 1912; Schettler, 1957; Strong und Eggen, 1970; Solth et al., 1957; Robertson u. Strong, 1968; Verlautbarung der Amer. Heart Association und Journal, Amer. Medic. Ass., 1965) wie auch die Hypertonie (Bärle, 1951; Linzbach, 1957; Duguid u. Robertson, 1957; Bredt, 1962; Strong u. Eggen, 1970; Solth et al., 1957; Schettler, 1957; Steinmann, 1962; Schoenmackers, 1963; Robertson u. Strong, 1968; Haarhoff, 1969) zu den Faktoren rechnen, die einen Einfluß auf den Schweregrad der Coronarsklerose haben, wobei Bärle (1951), Haarhoff (1969) Bredt (1962) u.a. die Veränderungen vor allen Dingen in die peripheren Abschnitte der Coronararterien lokalisieren. Tierexperimentell (Ratte) wiesen Eckert et al. (1971) eine Verbreiterung der Coronararterienintima bei Hypertonie nach. Zu diesen Untersuchungen ist kritisch zu bemerken:

1. Ihre Aussagen beruhen meist nicht auf Messungen mit anschließender statistischer Prüfung der Daten.

2. In die Ergebnisse gehen die geographischen Unterschiede in der Häufigkeit und Auswirkung der 3 Diagnosen mit ein.

3. Meistens umfassen die Untersuchungen unterschiedliche Altersgruppen und sind aus diesem Grunde schwer vergleichbar.

Es finden sich jedoch auch Gegenstimmen. So haben z.B. Goodale et al. (1962) bei Diabetikern zwar eine stärkere mittlere Dicke der Coronargefäßwand beschrieben, jedoch konnten sie keinen signifikanten Unterschied gegenüber Nichtdiabetikern feststellen. Zu ähnlichen Ergebnissen gelangte Blumenthal (1960). Zu den Autoren, die einen Einfluß der Hypertonie auf die Stärke der Coronarsklerose verneinen, gehören Amon (1957), Crawford et al. (1961), Donomae et al. (1962), Ueda (1962) und Bjurulf (1964). Amon (1957) fand bei einer statistischen Untersuchung von 100 Coronarsklerotikerherzen nicht nur keinen Zusammenhang zwischen Hypertonie und Stenosierung der Coronararterie durch Sklerose, sondern sogar eine Dilatation der mittelkalibrigen Gefäße (Durchmesser 0,25—1,0 mm) im Gegensatz zu Bärle (1951) und Bredt (1962). Unsere Ergebnisse bestätigen nun zwar die Untersuchungen der Autoren, die einen Einfluß von Diabetes mellitus und Hypertonie auf den Schweregrad der stenosierenden Coronarsklerose ablehnen, doch ist zu bemerken, daß sie nur für die Altersgruppe zwischen 60 und 69 Jahren gelten und periphere Coronararterienabschnitte nicht berücksichtigt wurden. Nun ist bekannt, daß die stenosierende Coronararteriensklerose zwischen 60 und 69 Jahren gehäuft und besonders ausgeprägt auftritt (Haarhoff, 1969). Deshalb liegt die Überlegung nahe, daß sich in dieser Altersgruppe die Grenzen zwischen einer sogenannten hypertonischen und diabetischen und einer

altersbedingten Coronarsklerose der proximalen Gefäßanteile verwischen. Dies stimmt mit der Auffassung von Solth et al. (1957) überein, das Alter bestimme in erster Linie Ausprägung und Stärke der Arteriosklerose.

b) *Das Untersuchungsgut* selbst hat bei Männern einen Einfluß auf die Lichtungsweite der Kranzschlagader, bei Frauen nicht. Dies bedeutet, daß durch die streng zufällige Auswahl aus den laufenden Sektionsfällen bei den Frauen ein homogenes Untersuchungsgut gewonnen wurde, bei den Männern jedoch nicht. Dieses Phänomen ist möglicherweise dadurch zu erklären, daß die Coronarsklerose bei Frauen sich erst nach der Menopause stärker und wirkungsvoll ausprägt. Die arteriosklerotischen Veränderungen in unserer Stichprobe der Frauen hätten somit etwa den gleichen zeitlichen Anfangspunkt und etwa gleiche Verlaufsduer. Bei den Männern dagegen fehlt ein derartiger „Startpunkt“ wie die Menopause, die arteriosklerotischen Veränderungen beginnen zeitlich früher und zu ganz verschiedenen Zeiten und variieren dadurch viel stärker von Fall zu Fall.

c) *Der Ort im Verlauf des Gefäßes* beeinflußt nur beim weiblichen Geschlecht die Lumeneinengung, bei den Männern nicht. Im Bereich des 1. wie auch des 2. Seitenastabganges ist also bei Männern die gleiche mittlere Lumeneinengung vorhanden, bei den Frauen nicht. Die Mittelwerte (Tabelle 2) zeigen, daß bei den Frauen die mittlere Lumeneinengung im Bereich des ersten Seitenastabganges (Ort 1 der Tabelle 2) stärker ist als in Höhe des zweiten Astabganges (Ort 2 der Tabelle 2). Zur Erklärung dieses Ergebnisses könnten strömungsmechanische Untersuchungen dienen (Müller-Mohnssen, 1957, 1971; Dropmann, 1963; Texon, 1957). Sie machen deutlich, daß die Stromfäden im Bereich eines Abganges zum Abgang hin abgelenkt werden, wobei es durch Turbulenzen und Aufprall von Blutbestandteilen zu Wandveränderungen kommen könnte. Die geringere Lichtungseinengung am zweiten Astabgang könnte mit dessen geringerem Kaliber und den dadurch bedingten geringeren Strömungsveränderungen zusammenhängen. Selbstverständlich gelten diese Überlegungen für beide Geschlechter und der fehlende Einfluß der Größe „Ort im Verlauf des Gefäßes“ bei den Männern ist wahrscheinlich nur auf die Inhomogenität des Untersuchungsmaterials zurückzuführen. Doch müssen weitere Untersuchungen mit dem gleichen statistischen Modell klären, ob nicht noch andere Größen für die Unterschiede verantwortlich sind.

d) *Die Position am Gefäßabgang*, d.h. die Lage der Wandveränderungen vor bzw. nach dem Seitenastabgang und in der Mitte zwischen zwei Abgängen — also in einem Bereich ohne Seitenastabgang — zeigte bei den Frauen einen signifikanten Einfluß auf die Lumeneinengung, nicht jedoch bei den Männern. Die Mittelwerte (Tabelle 2) machen deutlich, daß die Lumeneinengung bei den Frauen nach dem Astabgang am stärksten, zwischen 2 Abgängen weniger stark und vor dem Astabgang am geringsten ist. Zur Erklärung dieses Ergebnisses können die Untersuchungen von Müller-Mohnssen (1957, 1971) herangezogen werden. Er konnte an durchströmten Glasmodellen zeigen, daß an Seitenastabgängen der Flüssigkeitsstrom zu dem Abgangstrichter hingezogen wurde. Der ursprünglich horizontal orientierte Hauptstromfaden wurde abgelenkt und traf dabei auf den hinter dem Abgang gelegenen Wandabschnitt. Auf der gegenüberliegenden Wandseite entstanden Wirbelzonen, Turbulenzen und Totwassergebiete. Dadurch bildete sich dort eine Zone verstärkter Sedimentation und höherer Konzentration verschiedener Blutbestandteile (Thrombocyten, Makromoleküle u.a.m.), die in

die Wand aufgenommen werden können (Inkrustationshypothese der Arteriosklerose, Rokitansky, 1852; Albertini, 1944). Müller-Mohnssen (1957, 1971) hat in diesem Zusammenhang die Theorie entwickelt, daß an Stellen der Totwasserbildung ein erhöhter hydrostatischer Druck bei abgebremster Geschwindigkeit zu erwarten sei, der die Infiltration von Stoffen in die Wand begünstige und somit eine Plaquebildung fördere wie in Abschnitten mit Gefäßkrümmern auch. Im Bereich von Gefäßkrümmern besteht aber kein erhöhter, sondern ein verminderter hydrostatischer Wanddruck, wie Dropmann (1963) gemessen hat, und in der Literatur besteht Einigkeit darüber, daß arteriosklerotische Plaques überwiegend an der zur Krümmung innen gelegenen Wandseite — also den Stellen der hydrostatischen Minima — gelegen sind (Thoma, 1920; Wolkoff, 1923; Beneke, 1930; Bredt, 1957; Linzbach, 1957; Texon, 1960; Texon et al., 1962; Dropmann, 1963).

Der fehlende Einfluß der Position am Gefäßabgang bei Männern könnte seine Ursache wiederum in der Inhomogenität des Untersuchungsgutes haben. Weitere Analysen sollen klären, ob noch andere Größen einen Einfluß haben.

e) Die *Meßwiederholung* zeigt bei Männern und Frauen einen signifikanten Einfluß. Dieses Ergebnis besagt, daß die Mächtigkeit der arteriosklerotischen Plaques über eine Länge von 2 mm an den untersuchten Teststellen nicht konstant ist.

Die Untersuchungen sind ein Modell für weitere mit anderen Faktoren, anderen Altersgruppen und anderen Meßklassen. Das Modell bietet die Möglichkeit, zahlreiche Meßdaten statistisch zu bearbeiten sowie Einzeleinflüsse und Wechselwirkungen, d.h. Abhängigkeiten einzelner Faktoren, untereinander zu prüfen und damit Wertigkeiten in einem Faktorenfeld herauszustellen.

Literatur

- American Heart Assoc.: Ernährung und Herzkrankheiten. Verlautbarung der AHA 1—4, 1965.
 American Medical Association: Ernährung und mögliche Vorbeugung der Coronarsklerose. J. Amer. med. Ass. 194, 1149—1150 (1965).
 Albertini, A. V.: Pathologie und Therapie der entzündlichen nicht spezifischen Arterien-erkrankungen. Helv. med. Acta 1944, 322—338
 Amon, H.: Untersuchungen an 100 Coronarsklerotikerherzen über Lokalisation und Aus-prägung der sklerotischen Arterienveränderungen. Verh. Dtsch. Ges. Path. 42. Tagg 131—138 (1958).
 Bärle, W.: Die Coronarsklerose bei Hypertonie. Beitr. path. Anat. 111, 108—123 (1944).
 Beneke, R.: Zur Genese der Koronarsklerose. Verh. dtsch. Ges. Path. 25, 251—261 (1930).
 Bjurulf, P.: Atherosclerosis in different parts of the arterial system. Amer. Heart J. 68, 41—50 (1964).
 Blumenthal, H. T.: Cowdry's arteriosclerosis. A survey of the problem. Springfield Illinois: Thomas Publ. 1967.
 Bredt, H.: Morphologische Probleme der Arteriosklerose. In: Symposium über Arteriosklerose. Veranstaltet von d. Schweiz. Akad. d. Wiss. 8—10. 8. Basel-Stuttgart: Benno Schwabe u. Co. 1956.
 Bredt, H.: Die Morphologie der Arteriosklerose. Verh. dtsch. Ges. Path. 41, 11—24 (1957).
 Bredt, H.: Begriffsbestimmung und Fortschritte in der Morphologie von Hypertonie und Atherosklerose. 27. Fortbildungskurs für Ärzte, Regensburg, 15. 10. 1961. Regensburg. Jb. ärztl. Fortbild. 10, 355—361 (1962).
 Crawford, T., Dexter, D., Teare, R. D.: Coronary-artery pathology in sudden death from myo-cardial ischaemia, A comparison by age-groups. Lancet 1961 I, 181—185.

- Donomae, I., Matsumoto, Y., Kokubu, T., Koide, R., Kobayashi, R., Ikegami, H., Ueda, E., Fujisawa, T., Fujimoto, S.: Pathological studies of coronary atherosclerosis: Especially of sclerosis of intramuscular coronary arteries. *Jap. Heart J.* **3**, 423—441 (1962).
- Dropmann, Kl.: Über die Praedilektionsstellen der Atherosklerose und die hämodynamischen Verhältnisse in Krümmerstrecken und an Teilungsstellen. *Z. Kreisl.-Forsch.* **52**, 171—183 (1963).
- Duguid, J. B., Robertson, W. B.: Mechanical factors in atherosclerosis. *Lancet* **1957 I**, 1205—1209.
- Eckert, H., Braselmann, H., Kunz, J., Poppei, M., Scheer, E.: Einfluß unterschiedlich erzeugter Hypertonieformen auf MPS-Stoffwechsel und Struktur von Aorta und großen Organarterien. *Exp. Path.* **5**, 88—97 (1971).
- Faber, A.: Die Arteriosklerose. Jena: H. G. Fischer 1912.
- Goodale, F., Daoud, A. S., Florentin, R., Lee, K. T., Gittelsohn, A.: Chemico-anatomic studies of arteriosclerosis and thrombosis in diabetics. I. Coronary arterial wall thickness, thrombosis, and myocardial infarcts in autopsied North Americans. *J. Exp. molecul. Path.* **1**, 353—363 (1962).
- Haarhoff, K.: Koronarsklerose, Hypertonie, Myokardinfarkt. *Beitr. path. Anat.* **139**, 170—186 (1969).
- Hallermann, W.: Der plötzliche Herztod bei Kranzgefäßkrankungen. Stuttgart: F. Encke 1939.
- Hegglin, R.: Differentialdiagnose innerer Krankheiten. Stuttgart: G. Thieme 1966.
- Höpker, W.-W.: Informatik in der Pathologie. Boehringer, Mannheim (1970).
- Linzbach, J.: Die Bedeutung der Gefäßwandfaktoren für die Entstehung der Arteriosklerose. *Verh. Dtsch. Ges. Path.* **41**, Tagg 24—41 (1957).
- Meessen, H.: Plötzlicher natürlicher Tod beim Erwachsenen. In: Lehrbuch der gerichtlichen Medizin. v. A. Ponsold. Stuttgart: Thieme 1957.
- Müller-Mohnssen, H.: Die hydrodynamischen Ursachen der Arteriosklerose- und Thromboselokalisierung in den Coronararterien. *Beitr. path. Anat.* **117**, 283—314 (1957).
- Müller-Mohnssen, H.: Pathogenese der Koronarsklerose und Strömungsmechanik. *Münch. med. Wschr.* **16**, 604—616 (1971).
- Robbers, H.: Praktische Diabetologie. München-Gräfelfing: Werk-Verlag Dr. E. Banaschewski 1969.
- Robertson, W. B., Strong, J. P.: Atherosclerosis in persons with hypertension and diabetes mellitus. *Lab. Invest.* **18**, 538—551 (1968).
- Rokitansky, K.: Über eine der wichtigsten Krankheiten der Arterien. Wien: Braumüller und Seidel 1852.
- Schettler, G.: Pathogenese und Ätiologie der Arteriosklerose. *Verh. dtsch. Ges. Path.* **41**, 41—63 (1957).
- Schneider, K. W.: Differentialdiagnose der Hypertonie. In: Hypertonie, Pathogenese, Klinik, Therapie, Hrsg. H. Sarre. Stuttgart-New York: F. K. Schattauer 1969.
- Schoenmackers, J.: Koronararterien-Herzinfarkt. In: Das Herz des Menschen, Band II, Hrsg.: W. Bargmann u. W. Doerr. Stuttgart: Thieme 1963.
- Solth, K., Köhl, R., Schettler, G., Werthemann, A.: Zur Statistik der Arteriosklerose. *Verh. Dtsch. Ges. Path.* **41**, Tagg, 64—77 (1957).
- Steinmann, B.: Arteriosklerose. *Schweiz. med. Wschr.* **92**, 828—836 (1962).
- Strong, J. P., Eggen, D. A.: Risk factors and atherosclerotic lesions. In: Jones, R. J. Atherosclerosis: Proceedings of the Second International Symposium. Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1970.
- Texon, M.: A hemodynamic concept of atherosclerosis, with particular reference to coronary occlusion. *Arch. intern. Med.* **99**, 418—427 (1957).
- Thoma, R.: Über die Strömung des Blutes in der Gefäßbahn und die Spannung der Gefäßwand. *Beitr. path. Anat.* **66**, I. 92—158, II. 259—329, III. 377—432 (1920).
- Ueda, E.: Pathological studies of coronary atherosclerosis of intramuscular coronary arteries. *Med. J. Osaka Univ.* **13**, 117—137 (1962).
- Wegener, K.: Koronarverschluß. Histogenese der sklerotischen Plaque und regressive Veränderungen. *Arch. Kreisl.-Forsch.* **58**, 102—187 (1969).

- Wegener, K.: Location of arteriosclerotic plaques and thrombi in human coronary arteries. Symposium of the European Atherosclerosis Group, June 15—17, 135—144 (1970).
- Wolkoff, K.: Über die Atherosklerose der Coronararterien des Herzens. Beitr. path. Anat. 82, 555—596 (1929).
- Wollheim, E., Moeller, J.: Hypertonie—Hypotonie. In: Handbuch der inneren Medizin. Bd. 9, Teil 5, 4. Aufl. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1960.

Priv.-Doz. Dr. K. Wegener

G. Bersch

Dr. W. Bersch

Dr. W.W. Höpker

Pathologisches Institut der Universität

Institut für Allgemeine Pathologie

und spezielle pathologische Anatomie

D-6900 Heidelberg 1

Berliner Straße 5

Deutschland

Dr. Cl. Köhler

Institut für Dokumentation,

Information und Statistik

des Deutschen Krebsforschungszentrums

D-6900 Heidelberg 1

Berliner Straße 29

Deutschland