

## Über die Rolle des Mesenchyms in der Genese der Arteriosklerose

W. H. Hauss

Medizinische Klinik und Poliklinik der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster  
(Direktor: Prof. Dr. W. H. Hauss)

Institut für Arterioskleroseforschung Münster (Leiter: Prof. Dr. W. H. Hauss)

Eingegangen am 2. November 1972

### The Role of the Mesenchymal Cells in Sclerogenesis

*Summary.* 1. Radio-active isotopes—especially  $^{35}\text{S}$ -sulphate incorporation tests—show that the metabolism of the mesenchyme is in no way bradytrophic, that it demonstrates an organ of age dependence and that the cells of the mesenchyme react sensitively to an extraordinarily large number of heterogenous exogenous and endogenous factors.

2.  $^{35}\text{S}$ -sulphate incorporation in the sulfomukopolysaccharides (SMPS) of the human aorta is slowed in old age; in arteriosclerotic arteries, on the other hand, it is significantly raised. Arteriosclerosis is there fore not produced by the process of aging itself.

3. Animal experiments show that the mesenchyme is the primary point of attack by sclerogenous noxae. Their effect regularly leads to an acceleration of  $^{35}\text{S}$ -sulphate incorporation into the SMPS of the vessel wall. The pathological form of the “non specific mesenchyme reaction” always stands at the beginning of the sclerotic process and its relapses.

Not only the functional metabolism, but also the metabolism of division takes part in the “mesenchyme reaction”: The sclerogenous noxae directly produce a true cell proliferation in the intima, media and adventitia of the vessel wall. This cell proliferation may, depending on the kind of damage causing the reaction, come about in two ways: first through a reduplication of the constant mesenchyme cell elements in the wall, and secondly through the infiltration of mononuclear round cells which have divided in the hemopoietic system, have been emigrated into the blood and have infiltrated into the vessel wall.

4. The pathological reaction in the vessel wall set up by sclerogenous noxae leads directly to the early structural changes of arteriosclerosis, to oedema of the walls, hyalinosis and fibrosis, as was shown in electron optical pictures.

5. The early changes of arteriosclerosis which are directly due to the non specific mesenchymal reaction are concerned in the development of late changes, especially thrombosis, lipodosis, fibrinosis, and necrosis of the walls:

a) The gaps in the surface of the intima caused by the changes in the endothelial cells, particularly the accelerated reduplication and cell necrosis, bring the collagen of the subendothelial layer into contact with the blood stream, thus causing thrombi.

b) Lengthening and reshaping of the “transit ways” lead to the retention of perfusing materials, particularly high molecular materials such as lipoproteins and fibrinogen, perhaps by excessive extent to cell necroses in the vessel wall.

*Zusammenfassung.* 1. Radioaktive Isotopen-, insbesondere  $^{35}\text{S}$ -Sulfateinbaukontrollen, zeigen, daß der Mesenchymstoffwechsel keineswegs bradytroph ist, daß er eine Organ- und Altersabhängigkeit aufweist und daß die Mesenchymzelle empfindlich auf eine außerordentlich große Anzahl heterogener exogener und endogener Faktoren reagiert.

2. Der  $^{35}\text{S}$ -Sulfateinbau in die menschliche Aorta ist im Alter verlangsamt, in arteriosklerotischen Arterien ist er dagegen signifikant erhöht. Arteriosklerose ist also keineswegs durch den Alternsvorgang an sich bewirkt.

3. Tierexperimentelle Untersuchungen zeigen, daß das Mesenchym der primäre Angriffspunkt sklerogener Noxen ist. Ihre Einwirkung führt regelmäßig zu einer Beschleunigung des

<sup>35</sup>S-Sulfateinbau in die SMPS der Gefäßwand. Die pathologische Form der „unspezifischen Mesenchymreaktion“ steht obligat im Beginn des sklerotischen Prozesses und seiner Schübe.

Nicht nur der Leistungs-, sondern auch der Teilungsstoffwechsel ist an der „Mesenchymreaktion“ beteiligt: Die sklerogenen Noxen lösen unmittelbar eine echte Zellproliferation in Intima, Media und Adventitia der Gefäßwand aus. Diese Zellproliferation kann, abhängig von der Art der auslösenden Schädigung, auf zwei Wegen zustandekommen, und zwar erstens durch Reduplikation wandständiger mesenchymaler Zellelemente und zweitens durch Einwanderung von mononucleären Rundzellen, die sich im hämopoetischen System geteilt haben, in das Blut ausgeschwemmt wurden und in die Gefäßwand eingewandert sind.

4. Die durch sklerogene Noxen ausgelöste pathologische Reaktion in der Gefäßwand führt unmittelbar zu den strukturellen Frühveränderungen der Arteriosklerose, zu Wandödem, Hyalinose und Fibrose, wie in elektronenoptischen Bildern gezeigt wurde.

5. Die durch die unspezifische Mesenchymreaktion direkt verursachten Frühveränderungen der Arteriosklerose sind an der Entstehung der Spätveränderungen, insbesondere der Thrombose, der Lipidose, der Fibrinose und der Wandnekrosen, beteiligt:

a) Die durch die Veränderungen an den Endothelzellen, insbesondere die beschleunigte Reduplikation und die Zellnekrosen bewirkten Lücken in der Oberfläche der Intima führen zu Kontakten zwischen strömendem Blut und Kollagen der subendothelialen Schicht, wodurch Thrombosen verursacht werden.

b) Verlängerungen und Umbau der „Transitstrecken“ führen zu Retention perfundierender, vor allem hochmolekularer Stoffe wie Lipoproteine und Fibrinogen, vielleicht bei exzessivem Ausmaß zu Zellnekrosen in der Gefäßwand.

### A. Einleitung

Der arteriosklerotische Prozeß ist ein komplexer pathologischer Vorgang. Viele krankhaft veränderte Stoffwechselschritte bewirken die von dem Normalen abweichende, vielgestaltige pathologische Struktur in der Gefäßwand. Wie bekannt, sind Intimaödem, Hyalinose, Fibrose, Calcinose, Fibrinose, Lipidose sowie Atheromatose einzeln, alle zusammen oder in wechselnder Kombination vorzufinden. Über den pathologischen Metabolismus und die pathologische Struktur der sklerotischen Wand ist ein heute kaum mehr überschaubares Wissen zusammengetragen. Bedauerlicherweise kann jedoch bis heute von gesicherten ätiologischen oder pathogenetischen Vorstellungen über diese praktisch so wichtige Erkrankung noch keine Rede sein.

Zur Klärung der multifaktoriellen Arteriosklerose-Pathogenese erscheint vorrangig notwendig, die zeitliche Folge des Eintritts der metabolischen und morphischen Veränderungen zu klären, insbesondere also die ersten Veränderungen zu identifizieren, die von den durch klinische Beobachtung und deren statistische Auswertung zum Teil bekannten sklerogenen Faktoren (Risikofaktoren) bewirkt werden. Dieses Problem kann durch Untersuchungen an Menschen allein nicht geklärt werden, weil die frühen pathologischen Veränderungen an den Gefäßen von Patient und Arzt unbemerkt auftreten und die Diagnose erst an den Folgezuständen der Arteriosklerose, insbesondere an den Durchblutungsstörungen, zu stellen ist. Trotz aller berechtigten Einwände gegen kritiklose Übertragung von Ergebnissen tierexperimenteller Untersuchungen auf menschliche Erkrankungen darf daher auf deren Beitrag zum Fortschritt unseres Wissens nicht verzichtet werden, insbesondere kann die Frage, an welcher Stelle die anerkannten sklerogenen Faktoren, zum Beispiel der arterielle Hypertonus oder die Hyperlipidämie, in das physiologische Ordnungsgefüge des Gefäßwandstoffwechsels und der Gefäßwandstruktur einbrechen, nur auf diese Weise geklärt werden.

Im folgenden wird eine Übersicht gegeben über die klinischen und experimentellen Befunde<sup>1</sup>, die als Argumente für die Auffassung erbracht wurden, daß die krankhafte Reaktion der Mesenchymzelle, die pathologische Form der unmittelbar durch die sklerogenen Faktoren ausgelösten „unspezifischen Mesenchymreaktion“, der erste Schritt des sklerotischen Gefäßwandprozesses ist (Hauss, 1963). Des weiteren wird darauf eingegangen, welche Rolle sie im Verlauf der Erkrankung spielt. Auf Wiedergabe mancher Einzelheiten mußte wegen der gebotenen Kürze verzichtet werden; jedoch sind die Arbeiten zitiert, in denen detaillierte Angaben über jeweilige Versuchsanordnung, Anzahl der Versuchstiere, Gruppenbildung und statistische Bearbeitung gemacht wurden; auf unsere Monographie (Hauss *et al.*, 1968) sei in diesem Zusammenhang besonders hingewiesen.

Der Begriff „Mesenchymzelle“ wird für alle Zellen angewendet, die in der Lage sind, Grundsubstanz und Fasern zu produzieren. Kein Zweifel kann mehr daran bestehen, daß auch die Zellen der Gefäßmedia („multifunctional mesenchymal cells“) zu diesem Zellsystem gehören (Wissler, 1968; Haust and More, 1963; Haust, 1972) und die Endothelzellen der Gefäße zumindest gemeinsam mit ihm auf Reizeinwirkung reagieren (Hauss, 1970; Schmitt *et al.*, 1970). Neuere Untersuchungen erweisen des weiteren, daß den Stammzellen des Mesenchymsystems im hämopoetischen System in der Genese von reaktiven Heilungs- (Büchner *et al.*, 1970) bzw. Krankheitsprozessen, z. B. der Arteriosklerose (Hauss, 1970), große Bedeutung beizumessen ist.

## B. Befunde

### I. <sup>35</sup>S-Sulfateinbau als Kontrolle des Mesenchymstoffwechsels

Die Einführung der Radioisotopen-Methoden in die biologische Forschung (von Hevesy und Paneth, 1931) brachte einen gewaltigen Fortschritt in unseren Kenntnissen über die Synthese und die Abbauvorgänge in den Zellen und Geweben, insbesondere gewann man Vorstellungen über den Ort der Aufnahme von Substraten, über die Höhe der Inkorporationsraten vieler Stoffe und über die Halbwertszeiten von Gewebskomponenten. Die wichtigsten Kenntnisse über den Mesenchymstoffwechsel wurden durch die Verwendung von <sup>35</sup>S-Sulfat zur Kontrolle der Sulfomukopolysaccharidsynthese gewonnen, weitere Einsichten brachte das Studium anderer Precursoren, z. B. die Kontrolle des <sup>14</sup>C-Prolineinbaus in das Kollagen sowie des <sup>3</sup>H-Thymidin in die Kerne der Mesenchymzellen (Literatur s. Hauss *et al.*, 1968; Schmitt *et al.*, 1970).

Mit diesen Methoden läßt sich zeigen, daß der Bindegewebsstoffwechsel entgegen früheren Vorstellungen nicht bradytroph ist, daß die Synthese der Bindegewebskomponenten im Gegenteil außerordentlich schnell vor sich geht, daß z. B. die Synthese der Sulfomucopolysaccharide (SMPS) etwa die gleiche Geschwindigkeit aufweist wie die der Eiweiße in der Leber.

Dabei geht der Bindegewebsstoffwechsel in den einzelnen Organen unterschiedlich schnell vor sich: So liegt er in der Aorta der Ratte um eine Zehnerpotenz höher als in der Leber. Auch unterliegt er einem deutlichen Alterstrend: Die

<sup>1</sup> An dieser Stelle möchte ich vielen Mitarbeitern meiner Klinik, ohne deren Hilfe die Großzahl meiner Untersuchungen nicht hätte durchgeführt werden können, nochmals meinen Dank sagen, insbesondere den Herren Professoren G. Junge-Hülsing, U. Gerlach und G. Schmitt sowie Herrn U. St. Müller.

Tabelle 1. Aufstellung von Faktoren, die eine unspezifische Mesenchymreaktion auslösen.  
Faktoren und Ereignisse verschiedener Art üben Reizeinwirkung aus

Infektionen	Pasteurella multocida, Staphylokokken
Toxine	Endotoxine, Staphylokokken-Toxin, Diphtherie-Toxin
Sauerstoffmangel	Unterdruckkammer mit verschiedener Höhenbelastung
Fremdeiweiß	Albumin-Injektion
Mechanische Reizung	Muskel-Trauma, Überdehnung der Aorta
Blutdruckerhöhung	Drosselung der Nierendurchblutung, NaCl-Zufuhr
Fettüberfütterung	Sondenfütterung von Fettgemischen und atherogener Diät
Wettereinfluß	Wetterfrontendurchgänge
Überanstrengung	Exzessive Bewegung im Laufkäfig
Allergische Reaktionen	Serumschock, ARTHUS-Phänomen
Körperfremde Stoffe	Crotonöl, Kunststoffe
Zwischenhirnreizung	Thalamusreizung durch elektrische Stromstöße
Emotionelle Reize	Fesselung, Bewegungseinschränkung
Lärmbelastung	Beschallung, „weißes Rauschen“
Hormone	DOCA, Adrenalin, Parathormon, Testosteron, Östradiol, Thyroxin, Cortison, ACTH, Glucagon
Nikotin	Einatmen von Zigarettenrauch
Bestrahlung	Röntgenbestrahlung
Operationen	

Inkorporation (in-vitro-Versuche) von  $^{35}\text{S}$ -Sulfat (Hauss *et al.*, 1968) in die SMPS des Bindegewebes von Leichenaoarten ist in der Jugend um etwa 3 Zehnerpotenzen höher als im Alter.

Der Mesenchymstoffwechsel ist nicht nur sehr lebhaft, die Mesenchymzellen reagieren auch außerordentlich empfindlich auf Reizeinwirkungen, und zwar bemerkenswerterweise auf Reizeinwirkungen unterschiedlichster Art. In Tabelle 1 haben wir eine Anzahl von Faktoren aufgezählt, die mit Regelmäßigkeit eine Reaktion des Mesenchymstoffwechsels auslösen, darunter so heterogene wie arterielle Blutdruckerhöhung, Infektionskrankheiten, Toxininjektionen, Hypoxämie, nervöse und mechanische Reizeinwirkungen, Bestrahlungen, Hormone und Operationen. Wir haben diese reaktive Änderung des Mesenchymstoffwechsels die „unspezifische Mesenchymreaktion“ genannt, weil nicht nur ein spezifischer Anlaß, sondern eine große Anzahl von Faktoren und Ereignissen sie regelmäßig auszulösen pflegen. Die Stoffwechseländerung kann, abhängig von der Art des Reizes, sowohl das gesamte Mesenchymsystem befallen oder aber auch lediglich umschriebene Zellgruppen („universelle“ und „lokalisierte“ unspezifische Mesenchymreaktion) (Hauss und Junge-Hülsing, 1961; Hauss und Junge-Hülsing, 1960).

Infektionen, Toxininjektionen, Einwirkungen von emotionalem Stress und viele andere Reizeinwirkungen lösen eine *universelle* unspezifische Mesenchymreaktion aus. Durch die bakteriellen Toxine werden offenbar die Fibrocyten in allen Organen gereizt und zu erhöhter Synthesetätigkeit angeregt.

Demgegenüber zeigt Abb. 1 eine *lokalisierte* unspezifische Mesenchymreaktion. Die Blutdruckerhöhung reizt durch mechanische Belastung lediglich die Bindegewebszellen in der Gefäßwand und im Herzmuskel. Diese beiden Organe reagieren daher mit einer  $^{35}\text{S}$ -Sulfateinbausteigerung, während der Bindegewebsstoffwechsel in Lunge und Haut unbeeinflusst bleibt.

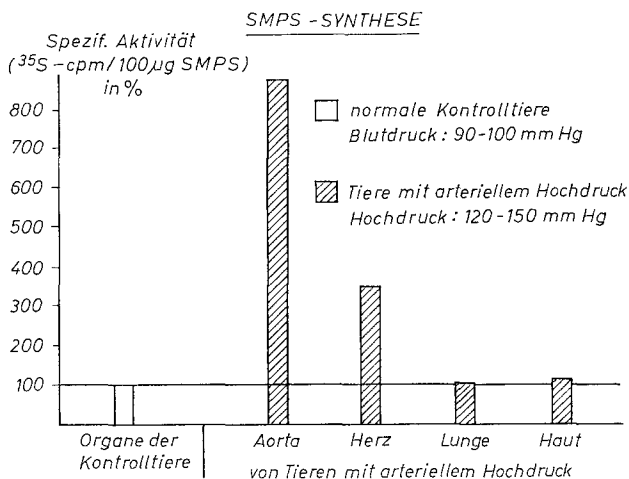


Abb. 1.  $^{35}\text{S}$ -Sulfateinbau in die Sulfomukopolysaccharide (SMPS) des Bindegewebes von Aorta, Herz, Lunge und Haut (Ratten). Nach Einwirkung einer arteriellen Blutdruckerhöhung kommt es zu einer erheblichen Steigerung der SMPS-Synthese im Mesenchym von Aorta und Herz, wohingegen das Bindegewebe in Lunge und Haut unbeeinflusst bleibt („lokalisierte unspezifische Mesenchymreaktion“)

Die Stoffwechseländerung nach diesen Reizeinwirkungen beschränkt sich nicht auf die der SMPS-Synthese, sondern auch der Metabolismus anderer Komponenten des Bindegewebes beteiligt sich, insbesondere auch der Kollagenstoffwechsel. Die metabolischen Änderungen sind Ausdruck einer Reizung der Mesenchymzellen.

## II. Mesenchymstoffwechsel in der Gefäßwand, kontrolliert durch Messung des $^{35}\text{S}$ -Sulfateinbaus in die SMPS

a) *Mesenchymstoffwechsel in der humanen sklerotischen Aorta.* Die Ansicht, daß die Arteriosklerose eine Altersveränderung der Gefäße sei, ließ die Vermutung aufkommen, daß die Mesenchymstoffwechselvorgänge in der Gefäßwand von Arteriosklerotikern langsamer ablaufen als in der Gefäßwand Gesunder. Das Gegenteil ist jedoch der Fall, wie wir durch  $^{35}\text{S}$ -Sulfateinbau-Kontrollen an Leichen-aorten von 68 gefäßgesunden und von 52 arteriosklerotischen Menschen feststellen konnten (Hauss, 1963). Vielmehr liegt der Sulfateinbau in die SMPS der arteriosklerotischen Aorten höher als der Einbau in die normalen. Der Unterschied erweist sich bei Prüfung durch statistische Methoden als signifikant (Hauss, 1970). Diese Befunde sind inzwischen bestätigt worden (Schettler, 1967; Sanwald, 1968; Wegener, 1972). Die Beschleunigung des Mesenchymstoffwechsels ist, wie im folgenden aufgezeigt wird, die unmittelbare Folge der Einwirkung sklerogener Noxen (Risikofaktoren) auf das Bindegewebe der Gefäßwand.

b) *Reaktion des Mesenchymstoffwechsels auf Einwirkung sklerogener Faktoren, kontrolliert durch Messung des  $^{35}\text{S}$ -Sulfateinbaus in die SMPS.* In tierexperimentellen Untersuchungen haben wir regelmäßig Änderungen des Mesenchymstoffwechsels in der Gefäßwand durch die Einwirkung von Faktoren erzeugen können,

die nach klinischen Beobachtungen und deren statistischer Auswertung als sklerogene Faktoren anzusehen sind, z. B. durch arteriellen Hochdruck, sklerogene Diät, zentralnervöse Reize, emotionalen Stress, Infektionen und Toxininjektionen.

Es ist nicht anzunehmen, daß geringfügige Änderungen des Mesenchymstoffwechsels zu Strukturveränderung im Gewebe führen, vielmehr werden wohl in den meisten Fällen bei Einwirkung alltäglicher Reize durch Regulation Synthese und Abbau der Substrate gleichmäßig beeinflusst, so daß die Struktur des Gewebes unverändert bleibt. Injiziert man z. B. einer Ratte 25  $\gamma$  Pyrexal intraperitoneal, so kommt es im Bindegewebe aller Organe zu einer „universellen unspezifischen Mesenchymreaktion“, erfaßbar an der Kontrolle des  $^{35}\text{S}$ -Sulfateinbaus in die SMPS der Grundsubstanz, der innerhalb von 24 Std auf das Dreifache des normalen ansteigt und dann innerhalb der nächsten beiden Tage wieder auf die Norm abfällt.

Übersteigt das Ausmaß der Reizeinwirkung jedoch die physiologische Grenze — und das sehen wir vor allem bei Einwirkung starker Reize, bei langer Einwirkungsdauer und bei gleichzeitiger Einwirkung verschiedener Noxen, wodurch ein Additionsphänomen (Hauss *et al.*, 1962) ausgelöst wird —, dann tritt als Folge der Schädigungseinwirkung eine Änderung der Struktur ein. So bewirkt länger dauernde Hochdruckeinwirkung vermehrte Produktion von Bindegewebe. Der vermehrte Gehalt an extracellulärer Substanz kann dann an der vermehrten Einlagerung von SMPS in die Aortenwand färbereich nachgewiesen werden.

Unsere Hochdruckversuche zeigen des weiteren, daß die Änderung des Mesenchymstoffwechsels außerordentlich schnell nach der Reizeinwirkung eintritt. Bereits  $1\frac{1}{2}$  Std nach Einsetzen der Blutdruckerhöhung ist der  $^{35}\text{S}$ -Sulfateinbau auf das Dreifache gesteigert, zu einem Zeitpunkt, in dem die Konzentration der Lipide in der Gefäßwand sowie auch die Einfluß-Ausfluß-Differenz dieser Lipide noch völlig normal sind, wie dies Abb. 9 zeigt. Erst 8 Std nach Eintritt des Hochdrucks ändern sich Einfluß-Ausfluß-Differenz und nach 24 Std zusätzlich die Konzentration der Lipide in der Gefäßwand signifikant (Matthes *et al.*, 1969), worauf später noch eingegangen wird.

Eine weitere Versuchsserie, in der Ratten eine sklerogene Diät verabfolgt wurde, zeigte, daß die Mesenchymstoffwechselstörungen um Wochen früher eintraten als die histologisch erkennbaren Wandveränderungen (Hauss *et al.*, 1961).

c) *Reaktive Zellproliferation.* Zellkinetische Methoden decken auf, daß nicht nur der Leistungstoffwechsel der Bindegewebszellen in der Gefäßwand durch Einwirkung von Risikofaktoren verändert wird, sondern auch ihr Teilungsstoffwechsel (Schmitt *et al.*, 1970).

Bekanntlich ist die Injektion von  $^3\text{H}$ -Thymidin eine sichere Methode, um Aufschluß über die Zellproliferation in einem Gewebe zu erhalten (Schultze, 1968). Die Anzahl der markierten Zellen gibt ein gutes Maß für die Intensität der Zellproliferation. Durch Variierung der Zeitpunkte von  $^3\text{H}$ -Thymidininjektion und Reizeinwirkung ist es möglich zu unterscheiden, ob die markierten Zellen im Gewebe, also z. B. in der Gefäßwand, ihre DNS redupliziert haben oder ob sie dies als Stammzellen im hämopoetischen System taten, sich dort teilten, in den Blutstrom eintraten und in die Gefäßwand emigrierten. Aus der schematischen Abb. 2 ist die Folgerung ablesbar: Durch Nachmarkierung wird lediglich die in-loco-Zellreduplikation erfaßt, durch Vormarkierung zusätzlich die Proliferation der

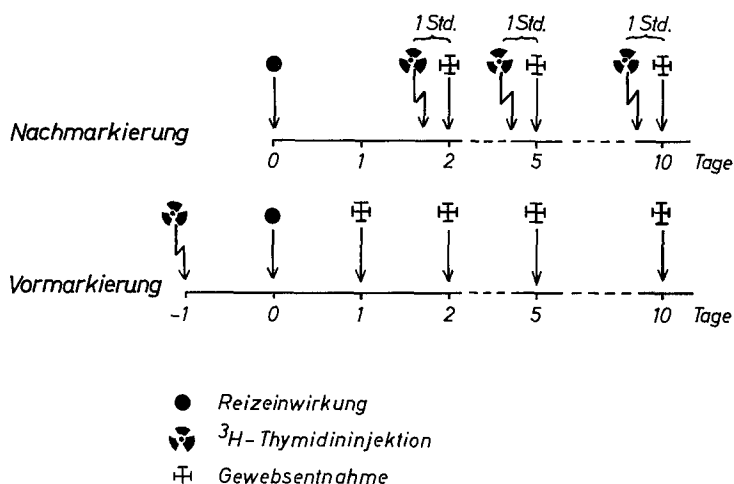


Abb. 2. Schematische Darstellung der  $^3\text{H}$ -Thymidin-Nachmarkierung und -Vormarkierung: Bei der Nachmarkierung ist die Zeitspanne zwischen  $^3\text{H}$ -Thymidininjektion und Tötung des Tieres zu klein, als daß aus dem hämopoetischen System Zellen in das Gewebe einwandern könnten. Es werden also nur die Zellen erfaßt, die im Gewebe zur Reduplikation angesetzt haben. Bei der Vormarkierung ist die Spanne zwischen  $^3\text{H}$ -Thymidininjektion und Tötung des Tieres so groß, daß für die im hämopoetischen System markierten Zellen genügend Zeit zur Ausschwemmung aus dem hämopoetischen System und Einwanderung in die Gewebe besteht, so daß auch sie im Gewebe erfaßt werden

Zellen, die sich im hämopoetischen System teilten, ausgeschwemmt wurden und in die Zellwand eingewandert sind.

Wenn man die Aortenwand normotoner Ratten mit  $^3\text{H}$ -Thymidin nachmarkiert, so findet man bei Durchsicht vieler Gesichtsfelder kaum eine markierte Zelle, in der Aortenwand hypertoner Tiere dagegen fast in jedem Gesichtsfeld mehrere.

Wendet man  $^3\text{H}$ -Thymidinvormarkierung an, dann zeigen sich sowohl in der Wand der normotonen als auch der hypertonen Ratte keinerlei markierte Zellen: Hämatogene Zellen sind also an der durch Hochdruck ausgelösten Proliferation nicht beteiligt.

Tabelle 2 zeigt die Anzahl markierter Zellen in 100 mikroskopischen Gesichtsfeldern, die nach  $^3\text{H}$ -Thymidinnachmarkierung normotensiver beziehungsweise hypertensiver Tiere gezählt wurden. Bemerkenswerterweise beginnt die DNS-Reduplikation und damit die Zellproliferation bereits innerhalb 1 Std nach Hochdruckeinwirkung.

Aus diesen Versuchen geht hervor, daß in Intima, Media und Adventitia der Gefäßwand normotoner Tiere lediglich eine geringfügige Zellmauserung stattfindet, daß aber die arterielle Blutdruckerhöhung zu einer ganz erheblichen Steigerung der Zellproliferation führt, und zwar durch Teilung gewebständiger Zellelemente.

Weitere Studien über die Zellproliferation in der Arterienwand durch sklerogene Faktoren, z.B. durch Infektionskrankheiten, durch Injektion von Toxin,

Tabelle 2. Anzahl der durch  $^3\text{H}$ -Thymidin-Nachmarkierung erfaßten Wandzellen in Aorten normotoner und hypertoner Ratten (Auszählung von 100 mikroskopischen Gesichtsfeldern)

	Aorten von normotonen Ratten	Aorten von Ratten mit akuter Hypertonie (1 Std)	Aorten von Ratten nach chronischer Hypertonie (einige Wochen)
Intima	3	14	59
Media	12	136	235
Adventitia	4	218	255
Total	19	368	549

durch emotionalen Stress und durch zentralnervöse Stimulation (Hauss, 1970) zeigen, daß die Zellproliferation in der Gefäßwand nicht nur durch Reduplikation wandständiger Zellen, sondern auch auf einem anderen Wege zustandekommen kann.

Wenn man ungeschädigte Ratten mit  $^3\text{H}$ -Thymidin vormarkiert, so findet man nur selten in der Gefäßwand, sei es Aorta, Coronararterie oder anderer Gefäße, eine Markierung, in der Wand gestresster Tiere dagegen eine große Anzahl, ein Beweis dafür, daß emotionale Belastung die Reduplikation von Zellen des hämopoetischen Systems anregt und diese Zellen in die Arterienwand einwandern.

Die Richtigkeit dieser Annahme wird noch gestützt durch die Tatsache, daß die durch emotionalen Stress bewirkte Vermehrung der mit  $^3\text{H}$ -Thymidin vormarkierten mononucleären Rundzellen im peripheren Blut nachgewiesen werden kann (Hauss *et al.*, 1971): In Tabelle 3 sind die Gesamtleukocytenzahl, der relative Anteil der mononucleären Rundzellen und die absolute Zahl der mononucleären Rundzellen, die bei normalen Ratten und bei Ratten nach 8stündiger bzw. 24stündiger emotionaler Belastung (Isolation im Hängekäfig) zu beobachten sind, verzeichnet. Aus dem Prozentualanteil der markierten mononucleären Rundzellen kann die absolute Zahl dieser Zellen pro  $\text{mm}^3$  Blut berechnet werden, und man erkennt, daß bei den Kontrolltieren lediglich 490 markierte Zellen im Blut gefunden wurden, nach 8 Std emotionaler Belastung hingegen 8000, also fast das Zwanzigfache. 48 Std nach 24stündiger Belastung klingt die Zellproliferation wieder ab. Nach Einwirkung einer Hypertension fehlt dieser Ausdruck der vermehrten Zellproliferation im hämopoetischen System. Dieser Befund steht im Einklang damit, daß nach Einwirkung eines arteriellen Hochdrucks keine Einwanderung von Zellen des hämopoetischen Systems in die Gefäßwand, sondern lediglich eine ortsständige Zellproliferation nachgewiesen werden konnte.

Wie erheblich die Zellproliferation in Intima, Media und Adventia sein kann, geht aus Abb. 3b, c u. d hervor. Auf der Abb. 3a (links oben) ist die Gefäßwand des Kontrolltieres abgebildet, das in derselben Weise mit  $^3\text{H}$ -Thymidin markiert wurde.

In Abb. 3b (rechts oben) ist die Intima eines Tieres abgebildet, das einige Wochen unter Hochdruckeinwirkung gestanden hatte. Nebeneinanderliegend sind eine Reihe von Zellen in der Intima markiert, ein Hinweis darauf, daß sie demnächst in Teilung übergehen werden, was sicherlich zu Gefahren für die Dichtigkeit



Tabelle 3. Anzahl der Leukocyten/mm<sup>3</sup> Blut, der mononucleären Rundzellen/mm<sup>3</sup> Blut sowie der markierten mononucleären Rundzellen/mm<sup>3</sup> Blut bei normalen Ratten und bei Ratten nach 8stündiger bzw. 48 Std nach 24stündiger emotionaler Belastung (Isolation im Hängekäfig): Man erkennt die erhebliche Vermehrung der markierten mononucleären Rundzellen im strömenden Blut als Ausdruck der durch die emotionale Belastung bewirkten Zellproliferation im hämopoetischen System

Parameter	Kontrolle	Nach 8 Std emotionaler Belastung	48 Std nach 24stündiger emotionaler Belastung
Leukocytenzahl/mm <sup>3</sup>	19100	19900	17500
Anteil der mononucleären Rundzellen (%)	85	75	82
Zahl der mononucleären Rundzellen/mm <sup>3</sup>	16200	14900	14400
Anteil der markierten mononucleären Rundzellen (%)	3	54	16
Zahl der markierten mononucleären Rundzellen/mm <sup>3</sup>	490	8000	2300

der Oberfläche führen kann. Abb. 3c (links unten) zeigt die Aortenmedia bzw. Abb. 3d (rechts unten) die Aortenadventitia von Tieren, die eine Staphylolysineinjektion erhalten hatten. Die große Anzahl der markierten Zellen beweist die durch die Toxininjektion bewirkte erhebliche Zellproliferation in der Arterienwand.

Ohne <sup>3</sup>H-Thymidinmarkierung dürfte die Proliferationstätigkeit in der Intima sicherlich dem histologischen Beobachter entgehen, mit größter Wahrscheinlichkeit auch die in der Media.

### *III. Durch sklerogene Faktoren im Tierexperiment bewirkte, elektronenoptisch erfaßte Strukturveränderungen in der Gefäßwand<sup>2</sup>*

Die durch die Einwirkung sklerogener Faktoren in der Gefäßwand unmittelbar ausgelöste unspezifische Mesenchymreaktion kann zu Strukturänderungen führen (Backwinkel *et al.*, 1970), die im folgenden durch elektronenoptische Methoden demonstriert werden.

Die Coronararterie normotoner Kaninchen besitzt unter den Endothelzellen lediglich eine außerordentlich schmale subendotheliale Zone, in der sich meist keine Zelle befindet. Sie ist nach außen begrenzt von einer glatten und scharf begrenzten Lamina elastica interna (Abb. 4), die sich ebenfalls von der Media scharf absetzt.

Nach Hochdruckeinwirkung ändert sich die Form der Endothelzellen. Die Zellgrenzen werden unruhig und zeigen erhebliche Vorbuchtungen mit geradezu zotten-

<sup>2</sup> Ich danke Herrn Professor H. Themann, Leiter der Abt. f. Med. Ultrastrukturforschung im Institut für Med. Physik der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster, für die Anfertigung der elektronenoptischen Aufnahmen.

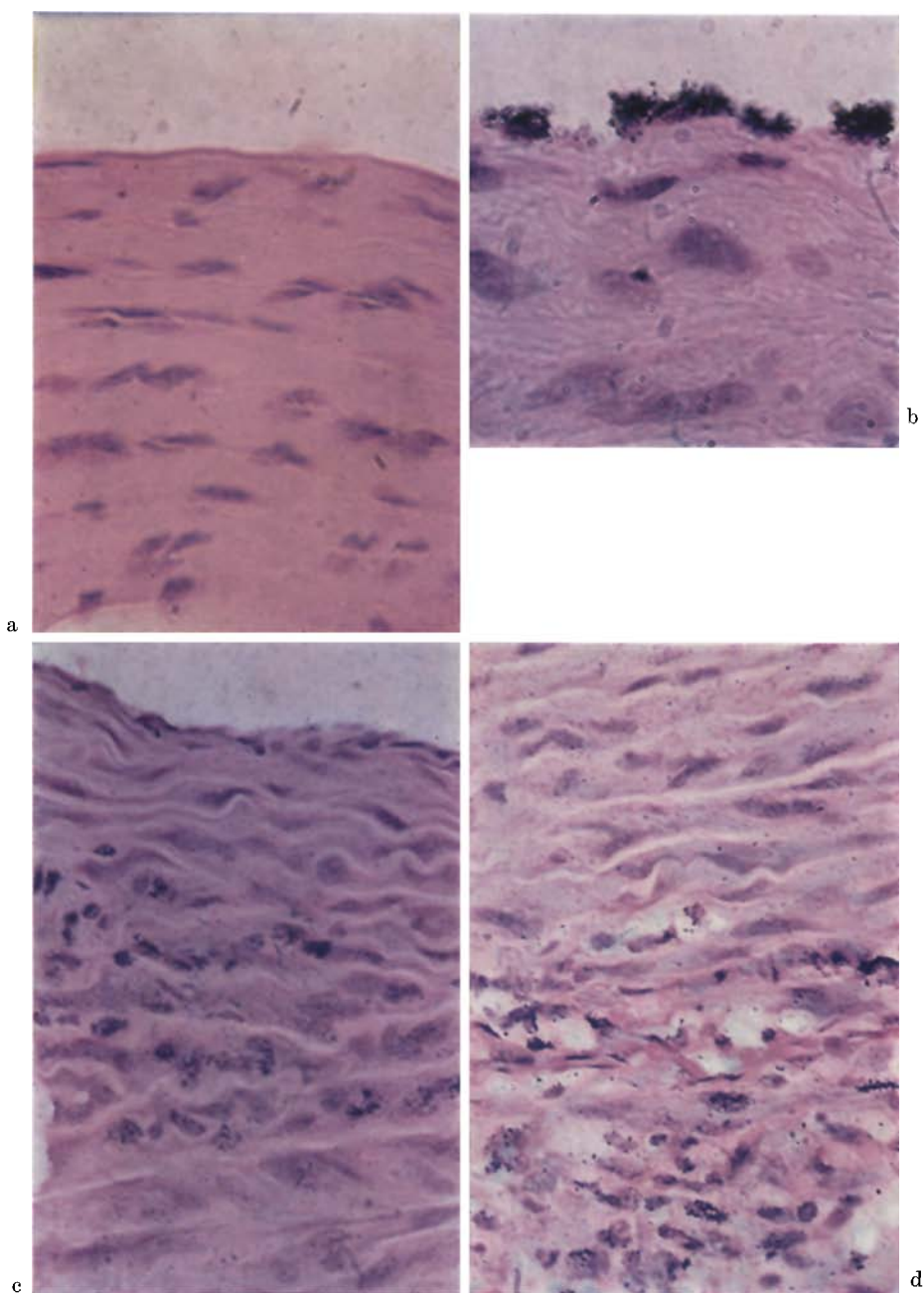


Abb. 3a—d. Aorten von 4 Ratten, die mittels  $^3\text{H}$ -Thymidin markiert wurden. a Die Gefäßwand dieser normotonen Ratte, die mit  $^3\text{H}$ -Thymidin nachmarkiert wurde, zeigt keine markierte Zelle. b Die Intima dieser Hochdruckratte, die mit  $^3\text{H}$ -Thymidin nachmarkiert wurde, zeigt eine Reihe von nebeneinanderliegenden markierten Zellen. c Die Media dieser durch Staphylolysin geschädigten Ratte, die mit  $^3\text{H}$ -Thymidin vormarkiert wurde, zeigt eine große Anzahl von markierten Zellen. d Die Adventitia dieser durch Staphylolysin geschädigten Ratte, die mit  $^3\text{H}$ -Thymidin vormarkiert wurde, zeigt eine große Anzahl von markierten Zellen

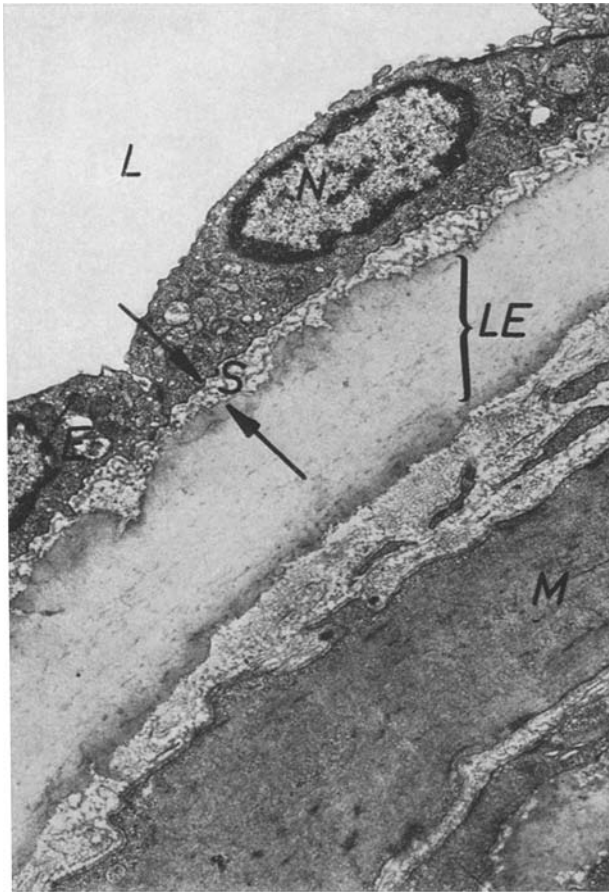


Abb. 4 Elektronenoptische Darstellung der normalen Coronarwand eines Kaninchens. Zwischen Endothelzelle (*E*) und Lamina elastica interna (*LE*) liegt eine äußerst schmale subendotheliale Zone (*S*), in der sich keine Zellen befinden. Die Lamina elastica interna erscheint homogen und scharf begrenzt. Die Media besteht aus glatten Muskelzellen (*M*). In dieser und in den nachfolgenden Abbildungen sind durch Buchstaben markiert: *L* Lumen der Arterie, *E* Endothelzelle der Arterie, *S* subendotheliale Zone, *LE* Lamina elastica interna, *M* Muskelzelle in der Media, *N* Zellkern, *K* Kollagen, *F* Fibroblast, *V* Vacuole, *T* Transitstrecke

artigen Ausläufern, wie dies in Abb. 5 zu erkennen ist. Es treten Vacuolen und ödematöse Schwellung auf. Poche (1963, 1965) hat darauf hingewiesen, daß in Capillaren das hochgradige Endothelzellödem sogar zum Verschluß führen kann.

Ausbuchtungen der Zellen können zu Abschnürungen führen, die, wenn sich der Kern darin befindet, eine Gefahr für das Überleben der Zelle darstellen. Abb. 6 zeigt z. B. eine zottenartig und eine pilzartig vorgewölbte Endothelzelle aus der Aorta eines Kaninchens, das einige Wochen unter Hochdruckeinwirkung stand: Es ist leicht vorstellbar, daß die Zotte am Halse abreißt, eine Endothelzellnekrose eintritt und dadurch eine Lücke in der Intimaoberfläche entsteht mit allen daraus resultierenden Gefahren, auf die weiter unten näher eingegangen wird. Zotten-

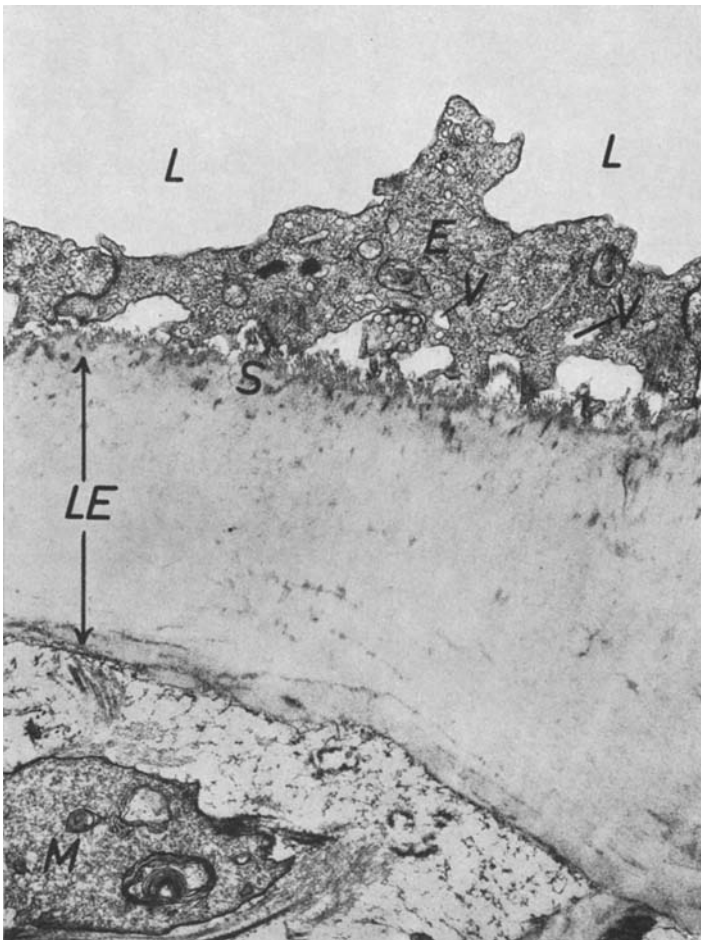


Abb. 5. Elektronenoptische Darstellung der Coronararterienwand eines Kaninchens nach mehrwöchiger Hochdruckeinwirkung. Die Grenzen der Endothelzelle (*E*) sind unregelmäßiger, ihr Cytoplasma erscheint geschwollen und enthält Vacuolen (*V*)

bildungen wurden von uns besonders ausgeprägt nach einer komplexen Stressoreinwirkung an Capillaren gefunden.

Schwerste Veränderungen treten in der subendothelialen Zone auf (Abb. 7). Nach einigen Wochen Hochdruckeinwirkung liegen in der erheblich verbreiterten subendothelialen Zone der Tiere viele Zellen, die ihrem Charakter nach Mediazellen sind und eine große Anzahl von quer- und längsgeschnittenen kollagenen Fasern, die in einer elektronenoptisch nicht darstellbaren Masse, also wahrscheinlich Grundsubstanz, gebettet sind. Wieviel aus dem Blut „perfundierendes“ (Doerr, 1963) Plasma an der Verbreiterung der subendothelialen Zone beteiligt ist, kann aufgrund der vorliegenden Untersuchungen nicht entschieden werden.

In der Coronararterie ist des weiteren die Lamina elastica interna, die ja ebenfalls ein Produkt mesenchymaler Zellen ist, weitgehend zerstört, sie ist aufgefaserst und durchzogen von kollagenen Fasern (Abb. 7).

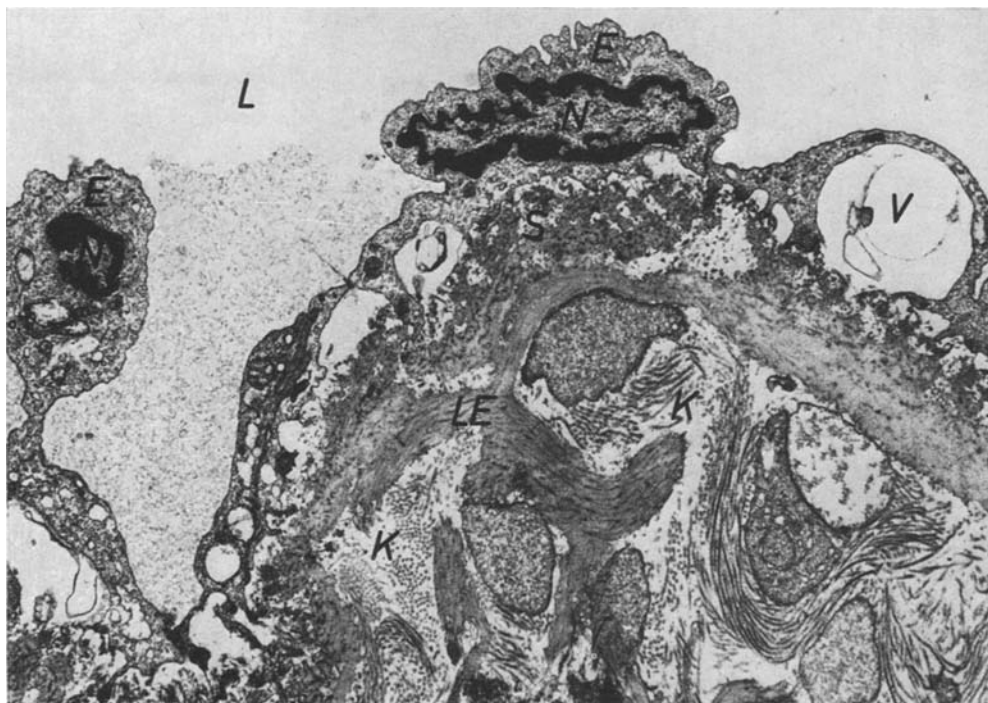


Abb. 6. Elektronenoptische Darstellung der Coronarwand eines Kaninchens nach mehrwöchiger Hochdruckeinwirkung. Die Endothelzelle hat eine zottenförmige und eine pilzförmige Ausstülpung (*E*), in denen sich Kernbestandteile (*N*) befinden. Das Cytoplasma ist von Vacuolen (*V*) durchsetzt. Die subendotheliale Zone (*S*) ist verbreitert, die Lamina elastica interna (*LE*) verläuft nicht mehr gradlinig und ist von kollagenen Fasern durchsetzt. In der Media findet sich massenhaft Kollagen (*K*)

Die elektronenoptisch erfaßten Strukturveränderungen, das Ödem, die Hyalino- und die Fibrose, sind unmittelbar durch die Einwirkung der sklerogenen Faktoren in der Gefäßwand ausgelöst und können daher als primär bezeichnet werden. Sie sind ihrerseits, wie im folgenden noch auszuführen sein wird, maßgeblich beteiligt an der Entstehung der sekundären sklerotischen Gefäßwandveränderungen, der Lipidose, der Fibrose, der Nekrose und der Thrombose.

### C. Besprechung

Zusammenfassend kann nach den im Vorhergehenden dargestellten Befunden folgendes festgestellt werden: Die Stoffwechselvorgänge im Mesenchymgewebe sind keineswegs bradytroph, so werden z.B. die Sulfomucopolysaccharide von Bindegewebszellen etwa ebenso schnell synthetisiert wie Eiweiße von der Leberzelle. Der Bindegewebsstoffwechsel ist in verschiedenen Organen unterschiedlich schnell und wird im Alter langsamer. In sklerotisch veränderten Aorten dagegen tritt eine deutliche Beschleunigung des Mesenchymstoffwechsels auf. Der arteriosklerotische Prozeß darf also keineswegs als ein schicksalshafter Alternsvorgang



Abb. 7. Elektronenoptische Darstellung der Coronarwand eines Kaninchens nach mehrwöchiger Hochdruckeinwirkung. Die subendotheliale Schicht (*S*) ist ganz erheblich verbreitert. In ihr befinden sich Zellen, die noch den Charakter der Muskelzellen tragen (*M*), sowie eine große Masse von längs- und quergetroffenen kollagenen Fasern (*K*). Die Lamina elastica interna (*LE*) ist ausgefranst, nicht mehr scharfrandig begrenzt, in ihren Höhlungen liegen kollagene Fasern (*K*)

gedeutet werden, er ist vielmehr ein echter Krankheitsprozeß analog der Entzündung, die, ebenfalls von Reizeinwirkungen ausgelöst, mit Beschleunigung des Mesenchymstoffwechsels einhergeht.

Kontrollen der Syntheseraten von Bindegewebskomponenten, insbesondere des Einbaus von  $^{35}\text{S}$ -Sulfat in die SMPS der Grundsubstanz, zeigen, daß viele exogene und endogene Faktoren eine „unspezifische Mesenchymreaktion“ auslösen können. Die unspezifische Mesenchymreaktion kann, abhängig von der Art des auslösenden Faktors, das gesamte Mesenchymsystem betreffen („universelle Mesenchymreaktion“) oder auch nur Teile desselben („lokalisierte Mesenchymreaktion“). Die Streitfrage, ob die Arteriosklerose eine lokale Erkrankung der Gefäßwand (Ernst, 1916) oder eine Allgemeinerkrankung (Ribbert, 1904) sei, läßt sich in Beachtung der obigen Befunde dahingehend beantworten, daß sie sowohl das eine als auch das andere sein kann. Mechanische Einwirkungen, z. B. Wirbelbildungen des Blutstromes bei dichotomer Teilung von Gefäßen, lösen eine lokale Reaktion aus, Infektionskrankheiten eine Reaktion des gesamten Gefäßbindegewebes.

Leichtere Reizeinwirkungen werden offenbar im Rahmen der Stoffwechselvorgänge durch Anpassung von Synthese- und Abbaurate ausreguliert, sie laufen ohne Strukturveränderungen ab. Stärkere Reizeinwirkungen, Noxen, können pathologische Stoffwechselstörungen in einem Ausmaß bewirken, das zu geweblichen Veränderungen, insbesondere zur Vermehrung der bindegewebigen Substanz, führt.

Die von uns geprüften sklerogenen Faktoren bewirkten regelmäßig in der Gefäßwand eine Mesenchymreaktion. Die reaktive Stoffwechseländerung auf diese Noxen, nachweisbar mittels der  $^{35}\text{S}$ -Sulfateinbaukontrolle, konnte bereits 30 min nach Beginn der Reizeinwirkung nachgewiesen werden, so daß sie als eine Sofortreaktion zu bezeichnen ist. Die unmittelbare Reaktion des Gefäßwandmesenchyms auf die sklerogenen Faktoren steht also regelmäßig am Beginn des sklerotischen Geschehens.

Des weiteren lehren unsere Tierversuche, daß sklerogene Noxen unmittelbar eine Zellproliferation in Intima, Media und Adventitia der Gefäße auslösen. Diese Hyperplasie in der Gefäßwand kann auf zwei Wegen zustandekommen: 1. Durch Reduplikation der gefäßwandständigen Zellen und 2. durch Reduplikation von hämopoetischen Zellelementen, die in die Gefäßwand einwandern.

Auf die erstgenannte Art führen z. B. der arterielle Hypertonus, auf die zweitgenannte z. B. Infektionen, Toxininjektion und emotionaler Stress zur Hyperplasie der Gefäßwand. Auch die Zellproliferation kommt im Falle der Hochdruckeinwirkung kurzfristig innerhalb 1 Std in Gang.

Keineswegs induzieren nur arterielle Hypertonie, Nikotinabusus und Fettstoffwechselstörungen, die vielgenannten Risikofaktoren, die unspezifische Mesenchymreaktion und setzen damit die Arteriosklerose und ihre Schübe in Gang, sondern es besteht ein viel größeres Spektrum von Noxen. Diese Vorstellung stimmt auch mit der Klinik insofern überein, als keineswegs die drei obengenannten Schädigungen bei allen Infarktpatienten gefunden werden können. Vielmehr fanden wir bei einer Nachkontrolle von 300 Infarktpatienten lediglich in 70% der Fälle einen oder mehrere der obengenannten Risikofaktoren. In 30% dieser Fälle muß also die Coronarsklerose durch andere Noxen entstanden sein. In welchem Umfange diese darüber hinaus bei den 70% zusätzlich beteiligt sind, ist aus dieser wie auch aus allen entsprechenden statistischen Angaben der Literatur nicht ersichtlich.

Die durch sklerogene Faktoren induzierte unspezifische Mesenchymreaktion ist dadurch zu erklären, daß die sklerogenen Faktoren unmittelbar die Mesenchymzelle reizen, wobei selbstverständlich offengelassen werden muß, ob sich zwischen



exogenem Reizfaktor und Zelle noch eine Mediatorsubstanz einschaltet. Jedoch sind Wandödem, Hyalinose und Fibrose unmittelbare Folgen der unspezifischen Mesenchymreaktion. Die primär durch die sklerogenen Faktoren in der Gefäßwand ausgelösten reaktiven Erscheinungen, die Alteration des Mesenchymstoffwechsels, die vermehrte Zellproliferation in allen Schichten der Wand, das Ödem der Endothelzellen und in der subendothelialen Schicht, die Hyalinose und die Fibrose, bleiben nicht ohne Bedeutung für die Entstehung von sekundären Wandveränderungen, die für die Spätphase der Arteriosklerose charakteristisch sind, die Thrombose, die Lipidose und die Fibrinose.

Durch Nekrose der Endothelzellen, deren Auftreten im Sinne der Abb. 6 wahrscheinlich gemacht wurde, sowie durch die beschleunigte Zellproliferation, die überstürzt in der Intima eine ganze Schicht erfaßt, wie Abb. 3b zeigt, können Lücken in der Oberfläche der Gefäßintima entstehen. Lücken (pnebs) wurden von Shimamoto (1972) rasterelektronenoptisch nach Einwirkung von atherogener Diät und von Adrenalin-Injektionen nachgewiesen. Im Falle, daß Lücken auftreten, kommt es zu Kontakten zwischen dem strömenden Blut und dem in der subendothelialen Schicht liegenden Kollagen und Prokollagen, was Anlaß zur Thrombocytenaggregation und Thrombusbildung gibt. In der Tat sind ja auch Lückenbildungen in der Oberfläche der Gefäßintima Prädilektionsstellen für die Aggregation von Blutplättchen (Literatur s. Born, 1972; Frost, 1972).

Die morphischen Veränderungen im Endothel bleiben naturgemäß nicht ohne bedeutsame Folgen, die vor allem unter dem Blickwinkel der Permeabilitätsänderung betrachtet werden sollten. Die geschädigte Intima wird ihre Membranfunktion nicht mehr korrekt erfüllen, wodurch auch ein Zusammenhang der Lipidose mit den mesenchymalen Veränderungen hergestellt werden kann. Born (1972) nimmt an, daß durch die „gaps“ der Endothelschicht vermehrt Lipide in die Wand einströmen, was auch für die anderen aus dem Plasma stammenden Bestandteile der „Transsudatlymphe“ (Anitschkow, 1925), insbesondere also für das Fibrinogen, anzunehmen wäre.

Jedoch erscheinen für das Auftreten des subendothelialen Wandödems, der Lipidose und der Fibrinose, folgende Zusammenhänge noch bedeutsamer. Wir haben gesehen, daß nach der Einwirkung sklerogener Faktoren fast augenblicklich eine unspezifische Mesenchymreaktion, die mit einer Mehrproduktion von Grundsubstanz einhergeht, einsetzt. An dem subendothelialen Ödem dürfte also die Vermehrung der Grundsubstanz zumindest beteiligt sein. Deren neu gebildete großmolekulare Eiweiß-Polysaccharidkomplexe (Proteoglykane) haben bekanntlich zudem die Fähigkeit, Wasser zu retinieren, was zur Ödembildung beiträgt.

Ein weiterer Gesichtspunkt erscheint beachtenswert: Die Ansammlung von Wasser (Ödem), von Lipiden und von Fibrin in der Gefäßwand kann sowohl durch vermehrten Einstrom dieser Substanzen als auch durch verminderten Abstrom der physiologischerweise vorhandenen „Säftedrift“ (Doerr, 1963) resultieren. Dieser Gedanke soll nachfolgend am Beispiel der Retention von aus dem Blute stammenden Lipiden, die ja für die Entstehung der Lipidose entscheidend ist, näher beleuchtet werden.

In Abb. 8a ist die Coronararterienwand eines jungen gesunden Kaninchens elektronenoptisch dargestellt. Bekanntlich werden Intima und inneres Drittel der Media aus dem Lumen der Arterie, äußere zwei Drittel der Media und Adventitia



aus den vasa vasorum ernährt. Dies kann wohl als eine ökonomische Architektur bezeichnet werden, hat doch der extravasale Stofftransport nur eine kurze Wegstrecke, „Transitstrecke“, zurückzulegen, und befinden sich auf diese Weise die Wandzellen in einer günstigen Versorgungslage.

Abb. 8b zeigt nun die Coronararterienwand eines Tieres, das einige Wochen unter dem Einfluß eines renalen Hochdrucks gestanden hatte. Infolge der durch die Einwirkung der sklerogenen Faktoren ausgelösten pathologischen Form der unspezifischen Mesenchymreaktion hat eine erhebliche Vermehrung des mesenchymalen Gewebes, insbesondere der extracellulären Substanzen, stattgefunden, wodurch eine beträchtliche Verlängerung der „Transitstrecke“ bewirkt wurde. Die Versorgungswege haben sich verlängert, durch Umbau mit Kollagenfasereinspeicherung ist der Transport erschwert, wird der Substratfluß gestaut und damit zusätzlich die Versorgungslage der Wandzellen entsprechend verschlechtert.

Nicht nur die Verlängerung und Teilblockierung der Transitstrecke führt zum Substratstau, sondern es kommt auch noch ein anderer Faktor zur Auswirkung. Die Mukopolysaccharide üben, wie Buddecke (1961) durch experimentelle Untersuchungen festgestellt hat, einen Siebeffekt hinsichtlich des Durchgangs hochmolekularer Stoffe aus. Dadurch dürfte wohl gerade der Transport der aus dem Blut stammenden low density und very low density lipoproteins gehemmt sein, die nach heutiger Ansicht (Wissler *et al.*, 1972) für die Fetteinlagerung und die Entstehung der Lipidose von so großer Bedeutung sind. Diese aus dem Blut stammenden Lipoproteine lagern sich nicht in den Wandzellen, sondern in der extracellulären Substanz ab, wie Walton (1969) mit Immunfluoreszenzmethoden nachgewiesen hat. Er ist der Ansicht, daß über den Siebeffekt hinaus die Lipoproteine in den Mucopolysaccharidkomplexen durch chemische Bindung retiniert werden.

Für die Reaktion der weiteren aus dem Blut stammenden hochmolekularen Stoffe, insbesondere des Fibrinogens, gilt das gleiche wie das oben für die Lipoproteine Gesagte. Bekanntlich ist ja die Fibrinose ebenfalls für die Spätphase der Arteriosklerose typisch (Bleyl, 1969).

Auch tierexperimentelle Untersuchungen, die wir durchgeführt haben, sprechen dafür, daß in der Tat der Zustand des Mesenchymgewebes in der Gefäßwand die Lipidretention induziert. Wir haben an Gruppen von Wistarratten die Konzentration von Palmitat, Linoleat und Cholesterin sowie deren Einfluß-Ausfluß-Differenz in der Aortenwand bestimmt. Auf die Methoden kann hier nicht eingegangen werden, sie sind in der Originalarbeit ausführlich beschrieben (Matthes *et al.*, 1969). Weiteren Wistarrattenkollektiven haben wir durch eine Tropfinfusion von 1 Std Dauer 1,2 mg Hypertensin zugeführt, wodurch der arterielle Druck von seinem normalen Wert (80–90 mm Hg) auf Werte von 180–200 mm Hg stieg und nach 2 Std wieder auf normale Werte abfiel.  $\frac{1}{2}$ , 1, 2, 4, 8 und 24 Std nach Versuchsbeginn wurde jeweils eine Tiergruppe geopfert, und es wurden bei ihnen ebenfalls die oben genannten Parameter bestimmt. Die Befunde sind in Abb. 9 eingetragen. Man sieht, daß bereits durch  $\frac{1}{2}$  Std Blutdruckerhöhung eine erhebliche Steigerung des  $^{35}\text{S}$ -Sulfateinbaus eingetreten ist, die nach 1 Std ein Maximum erreicht. Die Konzentration der Fettsäuren und des Cholesterins sowie deren Einfluß-Ausfluß-Differenz in der Wand zeigen jedoch erst 8 Std nach Beginn der arteriellen Blutdruckerhöhung signifikante Veränderungen, die dann nach 24 Std noch deutlicher werden. Es scheint also, daß die durch die Mesenchym-



a

Abb. 8a u. b. Elektronenoptische Darstellung der Coronarwand eines normotonen (a) und eines hypertonen (b) Kaninchens. Die subendotheliale Schicht der Coronarwand des normotonen Kaninchens ist sehr schmal, während sich in der subendothelialen Zone des hypertonen Tieres eine Anzahl von Zellen (*M*) sowie extracelluläre Substanz befinden. Durch diese Vermehrung des mesenchymalen Gewebes sind die Transitstrecken (*T*) in der hypertonen Coronarwand erheblich länger als in der normotonen. Hieraus ergeben sich Folgerungen für den Substrattransport

reaktion hervorgerufene Wandveränderung die Voraussetzung für die Erhöhung des Cholesteringehaltes ist.

Auch ein weiteres Experiment zeigt den Einfluß der Mesenchymreaktion auf den Lipidgehalt in der Gefäßwand (Hauss *et al.*, 1965): Wenn man Meerschweinchen durch Sondenfütterung 2 ml mit je 0,14 g Olivenöl angereichertes Cholesterin zuführt, so erhöhen sich verständlicherweise die Cholesterinkonzentrationen in Blut und Gefäßwand, und zwar von etwa 4  $\mu\text{mol/ml}$  auf 8  $\mu\text{mol/ml}$  im Blut und in der Gefäßwand von 0,25  $\mu\text{mol/g}$  auf 1,1  $\mu\text{mol/g}$  (Mittelwerte von jeweils 15 Tieren).



Abb. 8b

Führt man bei einer zweiten Gruppe von Meerschweinchen, bei denen man einen anaphylaktischen Schock ausgelöst hat, dieselbe Menge von Cholesterin und Olivenöl zu, so erreicht der Cholesterinspiegel im Blut dieselbe Höhe wie bei den Kontrolltieren (etwa  $8 \mu\text{mol/ml}$ ), dagegen wird nun eine viel größere Menge an Lipiden in der Aortenwand retiniert, so daß deren Spiegel auf mehr als das Doppelte, auf  $2,6 \mu\text{mol/g}$ , ansteigt (bei der Kontrollgruppe nur auf  $1,1 \mu\text{mol/g}$ ).

Schließlich ist es möglich, daß der durch die unspezifische Mesenchymreaktion verschlechterte Zustand der Transitstrecken, der die Retention von Substraten bewirkt, ein solches Ausmaß erreicht, daß die Versorgung der Wandzellen mit Substraten gefährdet ist und Nekrosen eintreten. Auch ist nicht von der Hand zu weisen, daß durch die schlechten Versorgungsverhältnisse in der Wand die mesenchymalen Zellen in einen hypoxischen Zustand geraten. Aus experimentellen Untersuchungen wissen wir, daß gerade der hypoxische Zustand eine sichere Reizeinwirkung auf die Mesenchymzellen ausübt und daß auf diese Weise der sklero-

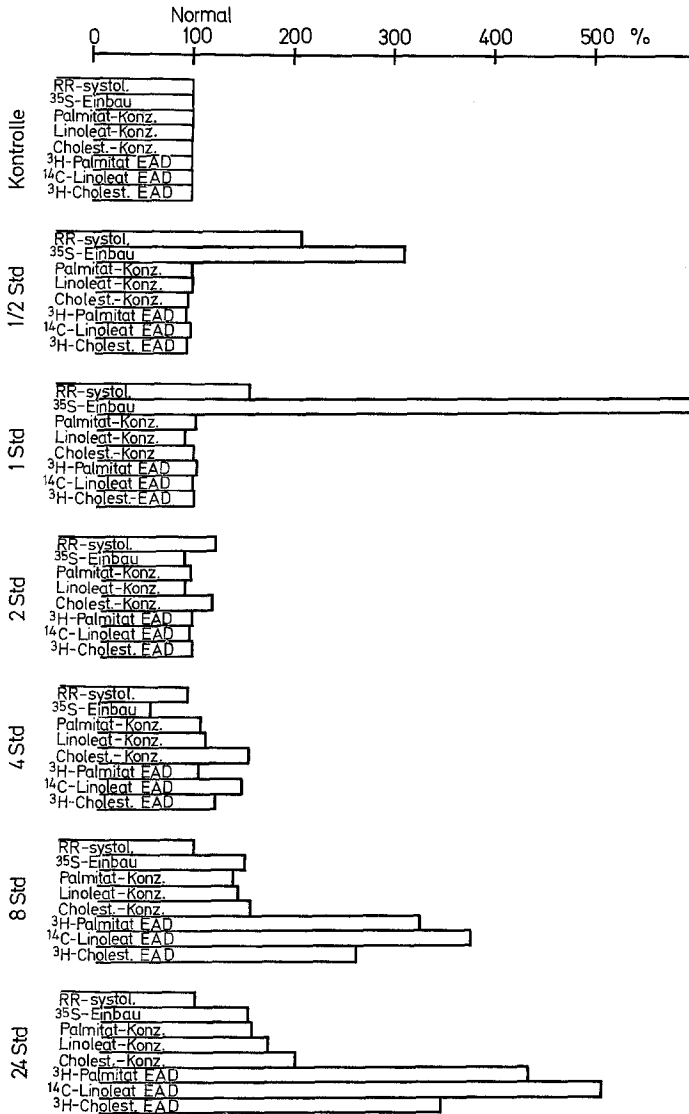


Abb. 9. Veränderungen des systolischen Blutdrucks, des <sup>35</sup>S-Sulfateinbaus in die SMPS sowie der Konzentration und der Einfluß-Ausfluß-Differenz (EAD) verschiedener Lipide in Aorten von Ratten mit akutem Hypertensin-Hochdruck

tische Prozeß fortlaufend unterhalten werden kann, daß also die unspezifische Mesenchymreaktion auch als „self perpetuating“-Faktor in Betracht kommt.

Unsere Untersuchungen zeigen, daß die Gefäßwand keineswegs, wie früher manchmal leichthin angenommen, lediglich ein inertes Röhrensystem, in dem Leben pulst, darstellt, sondern daß sie selber als lebendige Substanz außerordentlich intensiv in aktive und reaktive Prozesse des lebendigen Organismus verstrickt ist. Keineswegs deuten die Veränderungen des Mesenchymstoffwechsels in der Gefäßwand alle Einzelheiten des sklerotischen Gefäßwandprozesses vollständig

und hinreichend aus. Vielmehr ergänzen sie das erhebliche pathophysiologische und pathoanatomische Wissen, das auf diesem Gebiete bereits vorliegt und andernorts mit erwünschter Vollständigkeit zusammengestellt worden ist (Doerr, 1970; Bredt, 1961; Lindner, 1961).

Unsere Untersuchungen geben Antwort auf zwei Fragen, die den Kliniker besonders interessieren: Sie machen den Konnex zwischen der klinisch erfaßbaren Schädigung (Hypertension, sklerogene Diät usw.) und dem Beginn des krankhaften Gefäßwandprozesses verständlich und zeigen, daß ein ganzes Spektrum von Schädigungen, keineswegs nur die immer wieder zitierten 3 Risikofaktoren, in unser Denken einbezogen werden muß. Dadurch zeichnen sich neue Möglichkeiten für die Prophylaxe der Arteriosklerose ab, die bei dem unbefriedigenden Stand unseres Handelns auf diesem Gebiete genutzt werden sollten.

Schließlich erscheint bemerkenswert, daß sich die Veränderungen des Mesenchymsystems wie ein roter Faden vom Beginn der Erkrankungen bis zu den Spätmanifestationen hinziehen.

Uns erscheint es nicht sehr aussichtsreich, immer wieder neues statistisches Material über diese drei Risikofaktoren mitzuteilen, vielmehr ist es notwendig, in unsere pathogenetische Forschung die anderen sklerogenen Faktoren mit einzu beziehen, was bei Anwendung moderner statistischer Verfahren durchaus eine weitere Klärung der pathogenetischen Situation möglich erscheinen läßt.

### Literatur

- Anitschkow, N.: Das Wesen und die Entstehung der Atherosklerose. *Ergebn. inn. Med. Kinderheilk.* **28**, 1 (1925).
- Backwinkel, K.P., Schmitt, G., Themann, H., Hauss, W.H.: Elektronenmikroskopische Untersuchungen über Frühveränderungen der Koronararterien bei experimenteller Hypertonie. *Beitr. Path.* **141**, 374—391 (1970).
- Bleyl, U.: Arteriosklerose und Fibrininkorporation. Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1969.
- Born, G.V.R.: The wall and platelets-present status. 78. Tagg. Dtsch. Ges. Inn. Med. Wiesbaden 1972.
- Bredt, H.: Morphologie und Pathogenese der Arteriosklerose. In: G. Schettler, Arteriosklerose, S. 6—50. Stuttgart: G. Thieme 1961.
- Buddecke, E.: Die Mukopolysaccharide der Gefäßwand. *Dtsch. med. Wschr.* **86**, 1773 (1961).
- Büchner, Th., Junge-Hülsing, G., Wagner, H., Oberwittler, W., Hauss, W.H.: Zur Herkunft und Entstehung von Entzündungszellen im Granulationsgewebe. *Klin. Wschr.* **48**, 867—872 (1970).
- Doerr, W.: Perfusionstheorie der Arteriosklerose. In: Zwanglose Abhandlungen aus dem Gebiet der Normalen und Pathologischen Anatomie, ed. by Bargmann, W., and W. Doerr, H. 13. Stuttgart: G. Thieme 1963.
- Doerr, W.: Handbuch der allgemeinen Pathologie, Bd. III, 4. Teil. Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1970.
- Ernst, P.: Über eine funktionelle Struktur der Aortenwand. *Beitr. path. Anat.* **63**, 141 (1916).
- Frost, H.: Endothelschädigungen und Abscheidungen von Elementen des strömenden Blutes als initiales Geschehen in der Pathogenese der Arteriosklerose. 78. Tagg Dtsch. Ges. Inn. Med. Wiesbaden 1972.
- Hauss, W.H.: Pathogenese der Coronarsklerose und des Herzinfarktes. *Verh. dtsch. Ges. inn. Med.* **69**, 554—573 (1963).
- Hauss, W.H.: Die Rolle der Mesenchymzellen in der Pathogenese der Arteriosklerose. *Docum. angiologorum* **2** (1970).
- Hauss, W.H., Junge-Hülsing, G.: Über den Schwefeleinbau in normales und pathologisches Bindegewebe. II. Symp. d. Med. Univ.-Klinik Münster 1959. „Struktur und Stoffwechsel des Bindegewebes“, S. 83. Stuttgart: G. Thieme 1960.

- Hauss, W.H., Junge-Hülsing, G.: Über die universelle Mesenchymreaktion. Dtsch. med. Wschr. **86**, 763—768 (1961).
- Hauss, W.H., Junge-Hülsing G., Gerlach, U.: Die unspezifische Mesenchymreaktion. Stuttgart: G. Thieme 1968.
- Hauss, W.H., Junge-Hülsing, G., Matthes, K.J., Wirth, W.: Über den Einfluß von Schock und Hyperlipidämie auf den Lipidgehalt, die Lipidsynthese und die Mucopolysaccharidsynthese der Gefäßwand. J. Atheroscler. Res. **5**, 451—465 (1965).
- Hauss, W.H., Junge-Hülsing, G., Wirth, W., Albrecht, H.J.: Über die Mesenchymreaktion bei allergischen und parallergischen Erscheinungen. Z. ges. exp. Med. **135**, 384—396 (1962).
- Hauss, W.H., Schmitt, G., Müller, U.St., Tillmann, P.: Über die gleichförmige Reaktion des hämopoetischen Systems auf heterogene Reize. Med. Welt **22** (N.F.), 627—631 (1971).
- Haust, M.D.: Intimal smooth muscle cells and their role in mesenchymal activation. 78. Tagg Dtsch. Ges. Inn. Med. Wiesbaden 1972.
- Haust, M.D., More, R.H.: Significance of the smooth muscle cell in atherogenesis. In: Evolution of the atherosclerotic plaque, ed. by R. J. Jones. Chicago: Chicago University Press 1963.
- Hevesy, G. v., Paneth, F.: Lehrbuch der Radioaktivität. Leipzig: Barth, 1. Aufl. 1923, 2. Aufl. 1931.
- Lindner, J.: Histochemie der Atherosklerose. In: G. Schettler, Arteriosklerose. Stuttgart: G. Thieme 1961.
- Matthes, K.J., Junge-Hülsing, G., Schmitt, G., Wagner, H., Oberwittler, W., Hauss, W.H.: Über die Beziehung zwischen gestörtem Mesenchymstoffwechsel und Veränderungen der Lipidkonzentration in der Gefäßwand bei arterieller Hypertension. J. Atheroscler. Res. **9**, 305—318 (1969).
- Poche, R., Ohm, H. G.: Lichtmikroskopische Untersuchungen des Herzmuskels vom Menschen nach induziertem Herzstillstand. Arch. Kreisl.-Forsch. **41**, 86—135 (1963).
- Ribbert, H.: Über die Genese der arteriosklerotischen Veränderungen der Intima. Verh. dtsch. path. Ges. **7**, 168 (1904).
- Sanwald, R., Ritz, E., Hug, B.: Untersuchungen zum Stoffwechsel der sauren Mucopolysaccharide in normalen und arteriosklerotisch veränderten frischen menschlichen Arterien. J. Atheroscler. Res. **8**, 433—444 (1968).
- Schettler, G.: Ursache und Entstehung des Herzinfarktes. Mitt. dtsch. Forschungsgemeinschaft, 1. Dez. 1967.
- Schmitt, G., Knoche, H., Junge-Hülsing, G., Koch, R., Hauss, W.H.: Über die Reduplikation von Aortenwandzellen bei arterieller Hypertonie. Z. Kreisl.-Forsch. **59**, 481—487 (1970).
- Schultze, B.: Die Orthologie und Pathologie des Nucleinsäure- und Eiweißstoffwechsels der Zellen im Autoradiogramm. In: Handbuch der allgemeinen Pathologie, Bd. II/5, S. 466—667. Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1968.
- Shimamoto, T.: Morphological and histochemical alterations in injury and arterial tissue. Internat. College of Angiology London (1972) (im Druck).
- Walton, K.W.: The biology of atherosclerosis. In: The biological basis of medicine, vol 6, p. 193—233, eds. E. and N. Bittar. New York: Academic Press 1969.
- Wegener, K.: Veränderungen im Wandstoffwechsel arteriosklerotischer Gefäße, dargestellt im Autoradiogramm. 78. Tagg Dtsch. Ges. Inn. Med. Wiesbaden 1972 (im Druck).
- Wissler, R.W.: The arterial medial cell, smooth muscle or multifunctional mesenchyme? J. Atheroscler. Res. **8**, 201—213 (1968).
- Wissler, W., Dzoga, K., Jones, R., Borensztajn, J.: Interaction between arterial smooth muscle cells, serum and other blood constituents. 78. Tagg Dtsch. Ges. Inn. Med. Wiesbaden 1972 (im Druck).

Prof. Dr. W.H. Hauss  
Medizinische Klinik  
und Poliklinik der Universität  
D-4400 Münster  
Westring 3  
Bundesrepublik Deutschland