

Bündelungsmuster der arteriellen Hypertonie

Risiken zur koronaren Herzkrankheit und hypertonischen Gefäßsklerose*

W.-W. Höpker, E. Nüssel und G. Grühn

Pathologische Institute Heidelberg (Prof. W. Doerr) und Münster (Prof. E. Grundmann)
und Abteilung für Klinische Sozialmedizin der Universität Heidelberg (Prof. E. Nüssel)

Factor Analysis in Hypertension

Risks of Coronary Heart Disease and Hypertensive Arteriolosclerosis

Summary. Based upon factor analysis, initial findings of the risk factors for coronary heart disease are reported, following investigations performed on a large number of patho-anatomical cases which were selected for specified criteria. The so-called hypertensive form of arteriosclerosis was demonstrated in the spleen, pancreas, and adrenal gland. It was shown that diabetes mellitus is an influencing factor in arteriolosclerosis in the liver. Several types of arterial hypertension can be differentiated according to clinical features and findings in the heart. Renoparenchymatous and renovascular sclerosis, pyelonephritis, diabetes mellitus, and age are the factors correlated or associated with various types of hypertension. Primary(?) renal hypertension can be differentiated from the secondary(?) type. The discussion suggests that the morphological findings of arteriosclerosis and its complications may be explained, to a certain extent, by the known risk factors of coronary diseases defined by the methods described.

Key words: Renal hypertension – Essential hypertension – Renal arterio-arteriolosclerosis – Renal arterial stenosis – Pyelonephritis – Coronary heart disease – Risk factors – Liver, spleen, adrenal gland.

Zusammenfassung. An einem größeren, unter definierten Kautelen erhobenen pathoanatomischen Untersuchungsgut werden zu den Risikokriterien der koronaren Herzkrankheit aufgrund multivariater statistischer Analysen die ersten Ergebnisse mitgeteilt. Das Vorkommen der sog. hypertonischen Form der Arteriolosklerose von Milz, Pankreas und Nebenniere wird bestätigt.

* Mit Unterstützung durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft (Sonderforschungsbereich 90, Heidelberg)

Sonderdruckanforderungen an: Priv.-Doz. Dr. W.-W. Höpker, Pathologisches Institut der Universität, Westring 17, D-4400 Münster, Bundesrepublik Deutschland

Für die Arteriolosklerose der Leber wird der Diabetes mellitus als Einflußkriterium nachgewiesen. Verschiedene Diagnosen der arteriellen Hypertonie lassen sich nach klinisch gestellter Diagnose und Herzbefund unterscheiden. Renoparenchymatöse und renovaskuläre Gefäßsklerose, Pyelonephritis, Diabetes mellitus und Alter sind Einflußgrößen, welche mit verschiedenen Formen der Hypertonie einhergehen. Es wird eine offenbar primär (?) renale von einer sekundär (?) renalen Hypertonie unterschieden. Die Gesamtdiskussion zeigt, daß das bisher bekannte Risikospektrum zur koronaren Herzkrankheit mit der vorgestellten Methodik nur einen Teil des morphologischen Befundes der Arteriosklerose mit ihren Komplikationen zu erklären vermag.

Problemstellung

Die arterielle Hypertonie ist als eine der wichtigsten Risikokriterien zum Herzinfarkt und zum apoplektischen Insult anzusehen (Kannel et al., 1970). Dieser Zusammenhang ist durch zahlreiche epidemiologische und pathoanatomische Studien belegt (z.B. Correa et al., 1968; Robertson und Strong, 1968; Sternby, 1968; Heyden, 1974). Höchst unbefriedigend ist jedoch die Tatsache, daß nach Angaben der Literatur (Übersicht bei Jahnecke, 1974) mindestens 80% der klinisch diagnostizierten Fälle mit arterieller Hypertonie in ihrer Pathogenese nicht weiter aufgeklärt werden können („essentielle Hypertonie“). In ca. 15% der Fälle wird eine renale Genese postuliert. Gordon (1974) hat verschiedene Thesen geprüft, welche den Zusammenhang zwischen arterieller Hypertonie und einer vollständigen oder auch partiellen Durchblutungsstörung der Niere betreffen (Hollenberg und Adams, 1971; Ferrario und McCubbin, 1973). Damit hat die These von Goldblatt et al. (1933), welche von möglichen Blutdrucksteigerungen nicht nur bei renovaskulären, sondern auch renoparenchymatösen Durchblutungsstörungen ausgeht, wieder an Aktualität gewonnen. In der Regel wird angenommen, daß Durchblutungsstörungen innerhalb des Nierenparenchyms (insbesondere bedingt durch die Arterio-Arteriolosklerose) sekundär bei bestehender Hypertonie auftreten (Zollinger, 1966). Die Tatsache, daß auch bei endokrinen Hochdruckformen stärkere Grade von Arterio-Arteriolosklerose der Niere beobachtet werden und bei einem größeren Prozentsatz der Hypertoniker nennenswerte Gefäßveränderungen der Niere fehlen, scheinen diese These zu stützen (Zollinger, 1966). Gordon (1974) ist einen methodisch unkonventionellen Weg gegangen und hat die Ergebnisse von Castleman und Smithwick (1941, 1943, 1948) nach neuen Gesichtspunkten diskutiert (Höpker, 1974). Abgesehen von dem Nachweis einer hochgradigen Selektion des Untersuchungsgutes hat offenbar doch der größere Teil der Patienten mit Hypertonie auch Nierengefäßveränderungen. Andere mögliche Grundkrankheiten werden weder von Gordon (1974) noch von Castleman und Smithwick (1948) in Erwägung gezogen.

Die sog. hypertonische Arteriolosklerose wird für verschiedene Organe postuliert (Morlock, 1939; Liebegott, 1965; Büchner und Weyland, 1968; Doerr, 1970 – hier ausführliche Literatur), welche außer dem Coronar- auch das Hirnbasisgefäßsystem und insbesondere das Pankreas treffen soll. Die Arteriolosklerose des Pankreas soll der der Niere vergleichbar sein (Becker, 1973).

Bei den Untersuchungen von Morlock (1939) wird eine Kontrollgruppe nicht angegeben.

Folgende Fragen sollen in der vorliegenden Untersuchung besprochen werden:

1. Gibt es eine hypertonische Form der Arteriolosklerose verschiedener Organe?
2. Welche Risikokriterien gehen gemeinsam mit dem jeweiligen Organbefund der Arteriolosklerose?
3. Ist die Arterio-Arteriolosklerose der Niere eine besondere Form der Arteriolosklerose oder gleicht diese der Gefäßsklerose anderer Organe?
4. Welcher Zusammenhang besteht zwischen der interstitiell destruierenden Nephritis (Pyelonephritis) und der Hypertonie einerseits, der Arterio-Arteriolosklerose des Nierenparenchym andererseits?
5. Wie gehen Hypertonie und renovaskuläre Sklerose zusammen?
6. Ist es möglich, bezüglich des morphologischen Befundes der Niere verschiedene Formen der Hypertonie zu trennen?
7. Welche Bedeutung hat das Risikospektrum zur koronaren Herzkrankheit für die Nierengefäßveränderungen?
8. Welche klinische Wertigkeit entspricht dem pathoanatomischen Befund der Abgangstenose der Nierenarterie?

Material und Methode

Das nach Geschlecht- und Altersgliederung ausgewogene pathoanatomische Untersuchungsgut stammt aus zwei (nicht aufeinanderfolgenden) Obduktionsjahrgängen des Pathologischen Institutes Heidelberg (Abb. 1). Von Patienten mit Herzinfarkt der Medizinischen Universitätsklinik (ausschlag-

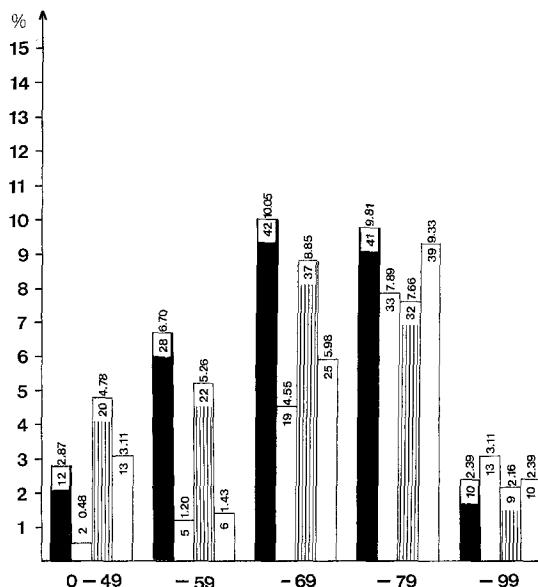


Abb. 1. Untersuchungs- (Herzinfarkte, links; Männer: schwarz; Frauen: weiß) und Vergleichsgruppen (unnatürliche Todesfälle, bösartige Tumoren, sonstige, rechts; Männer: schraffiert; Frauen: weiß) nach Altersklassen (Ordinate in %). Absolute Zahl: Ziffer innerhalb der Säule; relative Zahl: Ziffer außerhalb der Säule

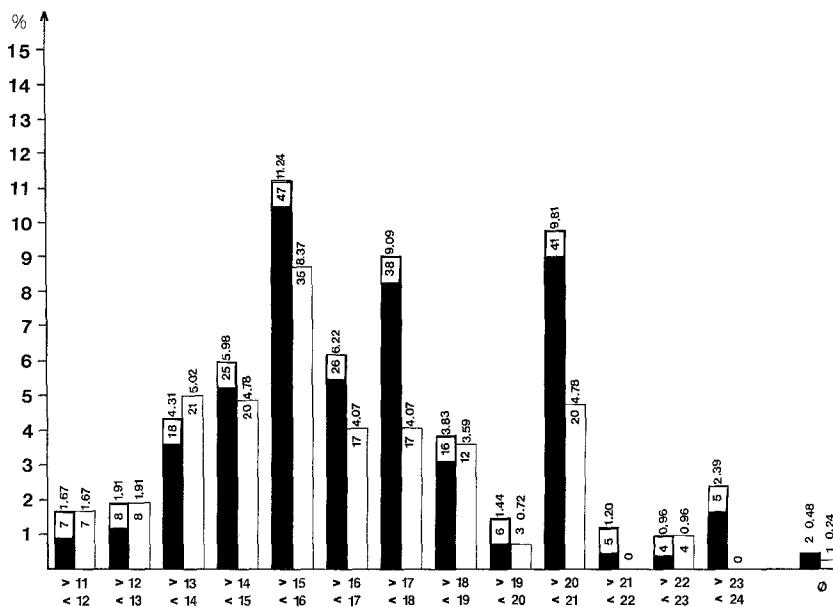


Abb. 2. Wandstärke links (Conus aortalis ca. 1 cm spitzenwärts der Herzbasis) in mm. Klassenbreite: 1 mm. Ordinate in %; schwarz: Männer; weiß: Frauen; Ziffer innerhalb der Säule: absolute Zahl; Ziffer außerhalb der Säule: relative Zahl. Ø unbekannt. Beachte die Überbesetzung der Klasse 20–21 mm: „Psychologischer Fehler“ durch unbewußtes Auf- und Abrunden zu einer „glatten Zahl“

gebend war der morphologische Befund) wurden sofort nach der Obduktion nach den Angaben der WHO (vgl Rosen und Blackburn, 1968) folgende Risikokriterien retrospektiv erhoben: Diabetes mellitus, Hypertonie, Hypercholesterinämie, Rauchen, Alkohol, Angina pectoris, Claudicatio intermittens, Sudden death. Die Erhebung schloß die Durchsicht des Krankenblattes, die telefonische Befragung des Hausarztes und die – wenn möglich telefonische, sonst persönliche – Befragung der Angehörigen ein. Die gezielt aufgenommenen Vergleichsfälle wurden dem gleichen Erhebungsmodus unterworfen, wobei auf eine Übereinstimmung nach Altersklasse, Erhebungszeitraum und Grundkrankheit (vorgegeben in einem bestimmten Verhältnis) geachtet wurde. Auf eine vollständige Dokumentation klinischer und pathoanatomischer Patientenangaben wurde größter Wert gelegt (vgl. Legende zu Abb. 18, 19). Fälle mit Klappenvitien und Glomerulonephritis (einschließlich chronischer Dialyse) wurden ausgeschlossen. Eine renale Hypertonie – Stenose der A. renalis – war klinisch bei keinem Fall bekannt.

Die pathoanatomischen Befunde wurden jeweils von zwei während der ganzen Studie vertretenen Personen erhoben. Herzgewicht (g) sowie Wandstärkenbestimmung (mm) des linken und rechten Ventrikels (Abb. 2 und 3) erfolgten am unfixierten Herzen im Bereich des Conus pulmonalis resp. aortalis ca. 1 cm spitzenwärts der Herzbasis. Die Diagnose Herzinfarkt schließt frische und alte, mehr 2 × 3 cm große Schwielen- und Nekrosefelder ein. Die Gewichte von Hypophyse, Nebenniere (Abb. 4) und Niere (Abb. 5; vollständig freipräparierte Organe) wurden unfixiert bestimmt.

Von Lunge (subpleuraler Abschnitt des rechten Lungenmittellappens), Leber (Mitte des rechten Leberlappens, Vorderseite, subkapsulär), Milz (Mitte der Vorderfläche), Pankreas (Caput, Querschnitt mit Gang), Nebenniere (gesamter Querschnitt rechts, Mitte) und rechter Niere (Mitte des typischerweise eröffneten Organs mit Rinde, Mark und Nierenbecken) wurden formalinfixierte Proben in der Alkoholreihe entwässert, in Paraplast eingebettet, geschnitten und gefärbt [Hämatoxylin-Eosin, Masson-Goldner, Elastica-van-Gieson, PAS- und Eisen-Reaktion (Berliner-Blau)]. In der gleichen Weise wurde der Abgang (einschließlich Verlauf von 0–1 cm) der Art. ren. dextra (nach der makroskopischen Befundung des Abganges: 1=keine Stenose; 2=geringe –; 3=mäßige –;

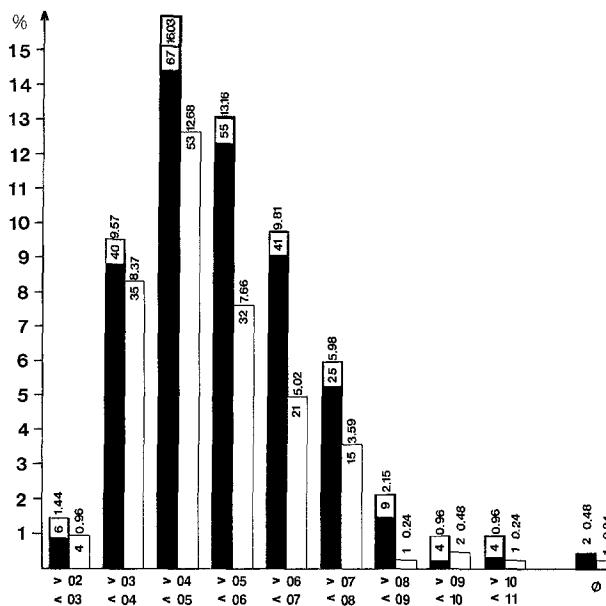


Abb. 3. Wandstärke rechts (Conus pulmonalis ca. 1 cm spitzenwärts der Herzbasis) in mm. Klassenbreite: 1 mm. Ordinate in %; schwarz: Männer; weiß: Frauen; Ziffer innerhalb der Säule: absolute Zahl; Ziffer außerhalb der Säule: relative Zahl. ∅ unbekannt

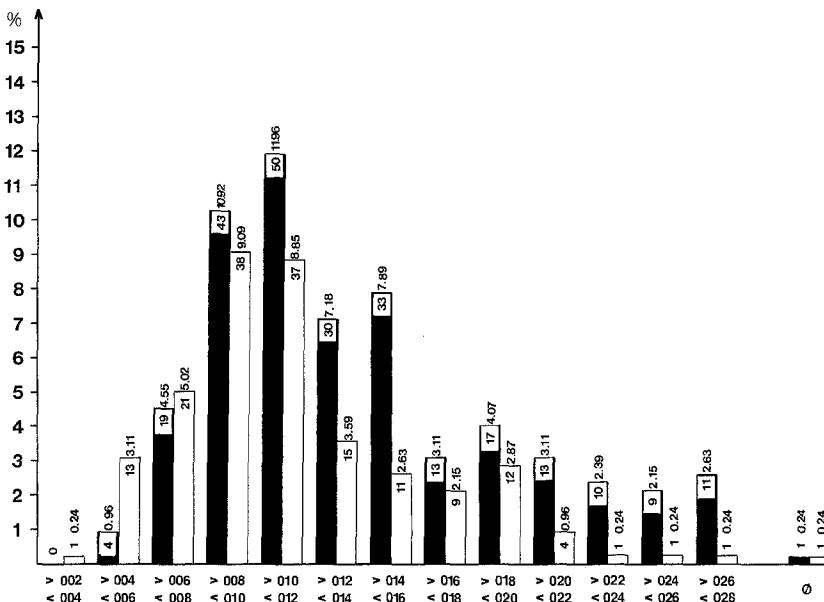


Abb. 4. Gewicht der rechten Nebenniere in Gramm; Klassenbreite 2 g; schwarz: Männer; weiß: Frauen. Ziffer innerhalb der Säule: absolute Zahl; Ziffer außerhalb der Säule: relative Zahl. ∅ unbekannt

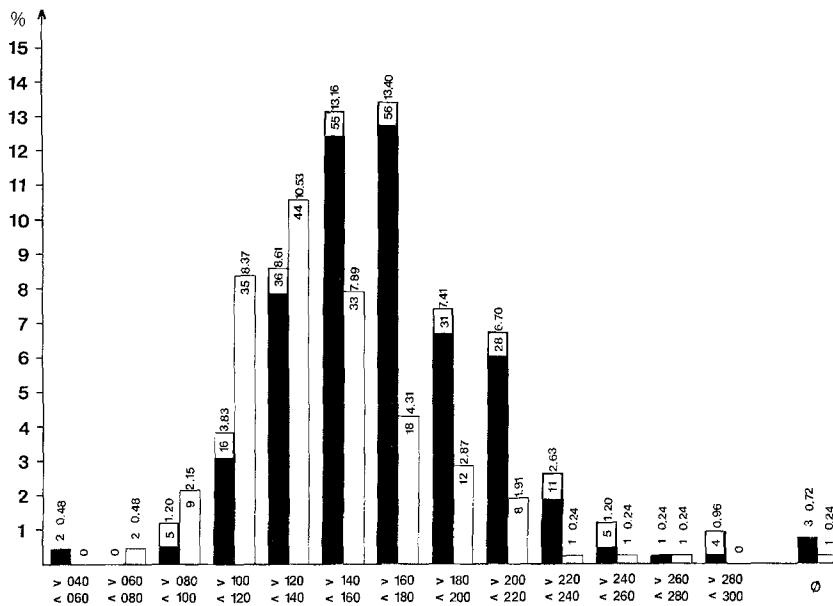


Abb. 5. Gewicht der rechten Niere in Gramm; Klassenbreite: 20 g; schwarz: Männer; weiß: Frauen. Ziffer innerhalb der Säule: absolute Zahl; Ziffer außerhalb der Säule: relative Zahl. Ø unbekannt

4=starke – ; 5=sehr starke Einengung; Abb. 6) und die Art. pulmonalis (Bifurkation) bearbeitet (Hämatoxylin-Eosin, Elastica-van-Gieson, Cossa). Intima- und Mediavermessung erfolgten mittels Projektionsmikroskop nach Umrisszeichnung auf genormtem Papier mit dem OTT-Scheibenplanimeter. Sämtliche planimetrischen Messungen wurden zweimal durchgeführt. Die mikroskopische Vermessung erfolgte nach vorgegebenem Erhebungsbogen (Trabekelhypertrophie ja/nein, Augenmaß; Kernhyperchromasie: Hirschgeweih- oder sog. geflügelte Kerne; Lunge: sämtliche Emphysemformen zusammengefaßt (Abb. 7); Leber: Bindegewebsvermehrung, nur zirrhotischer und insulärer Parenchymumbau; Pankreas: sämtliche Formen der Fibrose; Nephritis: Interstitiell-destruierende Nephritis (Kriterien nach Zollinger, 1966) zusammengefaßt nach Schweregrad und Aktivität (Abb. 8); Gefäßsklerose: ja/nein, eine Differenzierung zwischen Fibrose und Hyalinose wurde nicht vorgenommen.

Gefäßbefunde von Leber, Pankreas und Nebenniere wurden nicht nach Größe und Lokalisation differenziert (Abb. 9, 10, 11). Bei der Milz wurden die Trabekel- und Pulpaarterien von den Follikelarterien unterschieden (Abb. 12, 13). Für die Niere wurden die Aa. interlobares et arcuatae (Abb. 14), die Aa. interlobulares et vasa afferentia (Abb. 15), die Sklerose der Glomerulumschlingen (Abb. 16) und die diabetische Glomerulosklerose getrennt befundet (Abb. 17). Die in den Tabellen aufgeführten Befunde zeigen eine gleichmäßige Skalenbesetzung. Angesichts der Auswahl von Untersuchungs- und Vergleichsgruppen können die Werte als repräsentativer angesehen werden.

Sämtliche Befunde wurden von den Erhebungsbögen auf Ablochbelege übertragen, gelocht, geprüft und ausgedehnten Plausibilitätskontrollen unterzogen (Prüfung sich inhaltlich ausschließender Diagnosen und Befunde). Die endgültige Speicherung erfolgte auf Magnetplatte des Großrechners des Rechenzentrums der Universität Heidelberg (IBM 370/168; 2 MBYTES). Zur Anwendung kam das (in Einzelfällen nur geringfügig abgeänderte) „Statistical package for social sciences“ (SPSS), welches einen hohen Komfort mit leichter Handhabung verbindet (Beutel et al., 1976).

Auf folgende Punkte wurde besonderer Wert gelegt (Martini et al., 1968; Schaefer und Blohmke, 1972; Pflanz, 1973):

1. Sämtliche Daten wurden differenzierter erhoben, als sie später in die Rechnungen eingingen.
2. Nachträglich mußten sämtliche Skalen (aus methodischen Gründen) in alternative Variable umgewandelt werden. Kontrollrechnungen haben ergeben, daß der Informationsverlust vernachlässigbar gering ist.

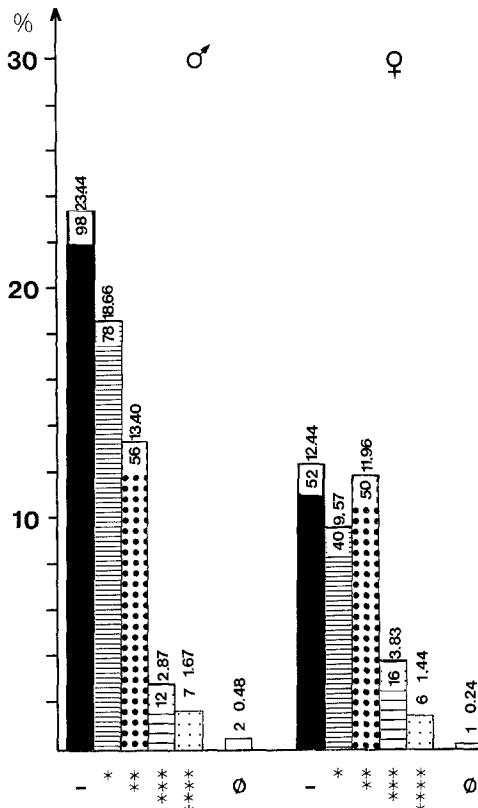


Abb. 6. Abgangstenose der A. renalis dextra. Ordinate in %, Diagramm getrennt für Männer (links) und Frauen (rechts). Ziffer innerhalb der Säule: absolute Zahl; Ziffer außerhalb der Säule: relative Zahl. Ø unbekannt. Grading:
— nicht vorhanden; * gering; ** mäßig; *** stark; **** sehr stark

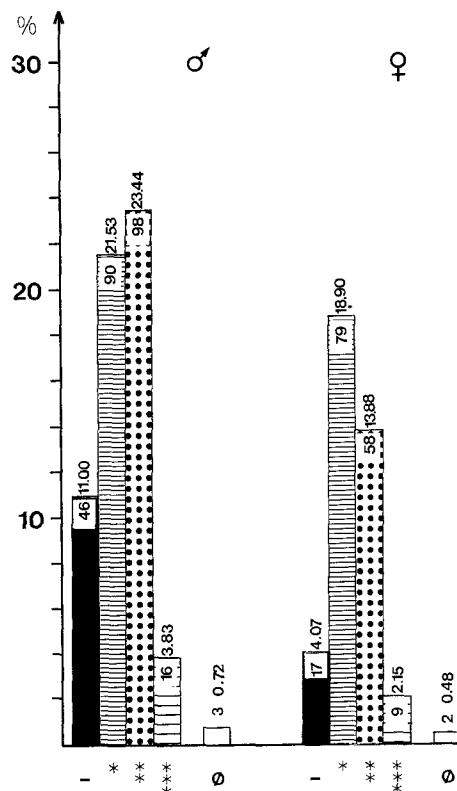


Abb. 7. Lungenemphysem. Ordinate in %, Diagramm getrennt für Männer (links) und Frauen (rechts). Ziffer innerhalb der Säule: absolute Zahl; Ziffer außerhalb der Säule: relative Zahl. Ø unbekannt.
Grading: — nicht vorhanden; * Altersemphysem; ** obstruktives-destructives Emphysem bis mäßiggradig; *** hochgradiger Lungenumbau einschließlich Zirrhose

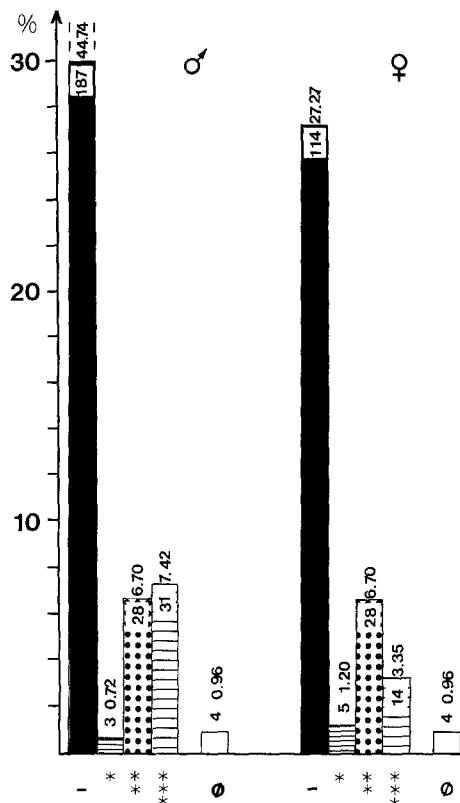


Abb. 8. Interstitiell destruierende Nephritis (Pyelonephritis). Ordinate in %, Diagramm getrennt für Männer (links) und Frauen (rechts). Ziffer innerhalb der Säule: absolute Zahl; Ziffer außerhalb der Säule: relative Zahl. Ø unbekannt.
Grading: — nicht vorhanden; * akut; ** rezidivierend; *** chronisch

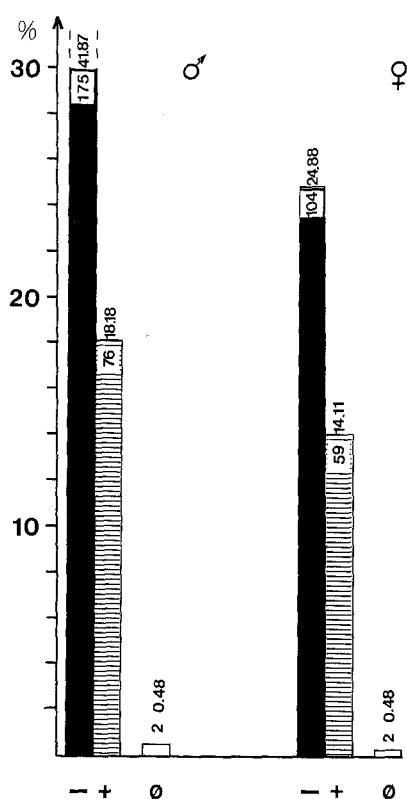
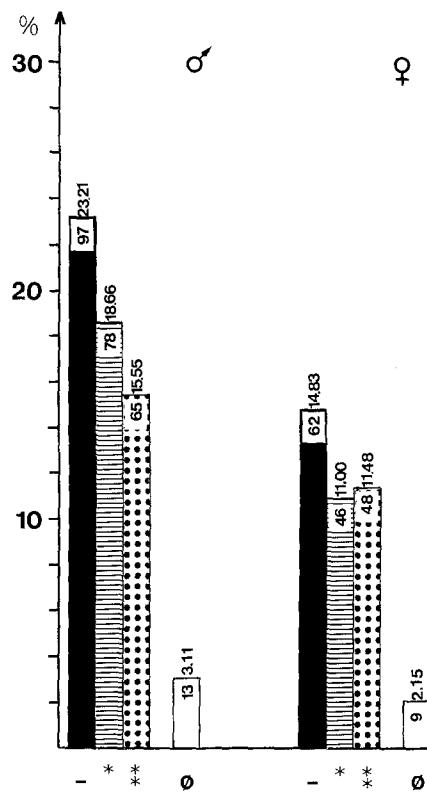
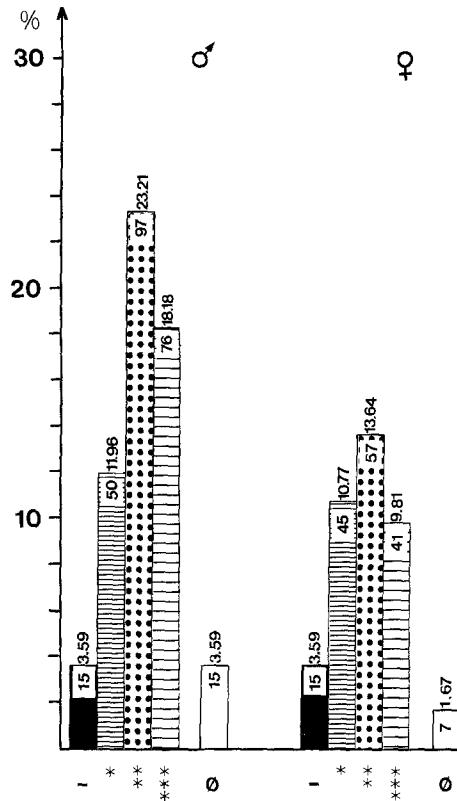
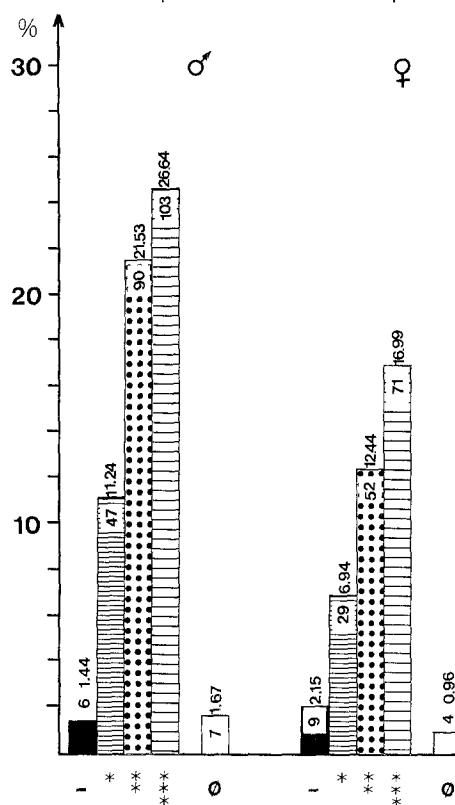
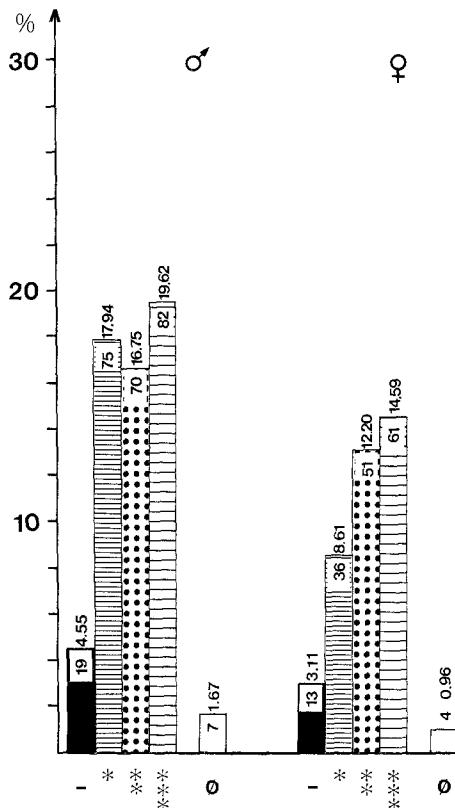
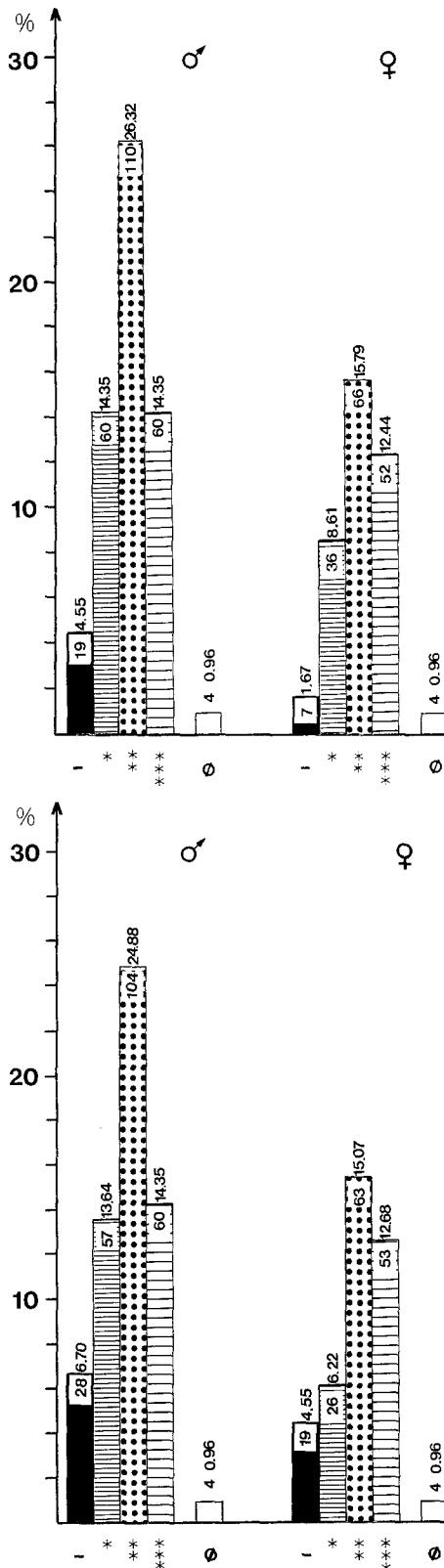


Abb. 9. Arteriolosklerose der Leber. Ordinate in %, Diagramm getrennt für Männer (links) und Frauen (rechts). Ziffer innerhalb der Säule: absolute Zahl; Ziffer außerhalb der Säule: relative Zahl. Ø unbekannt. Grading:
— nicht vorhanden; + vorhanden







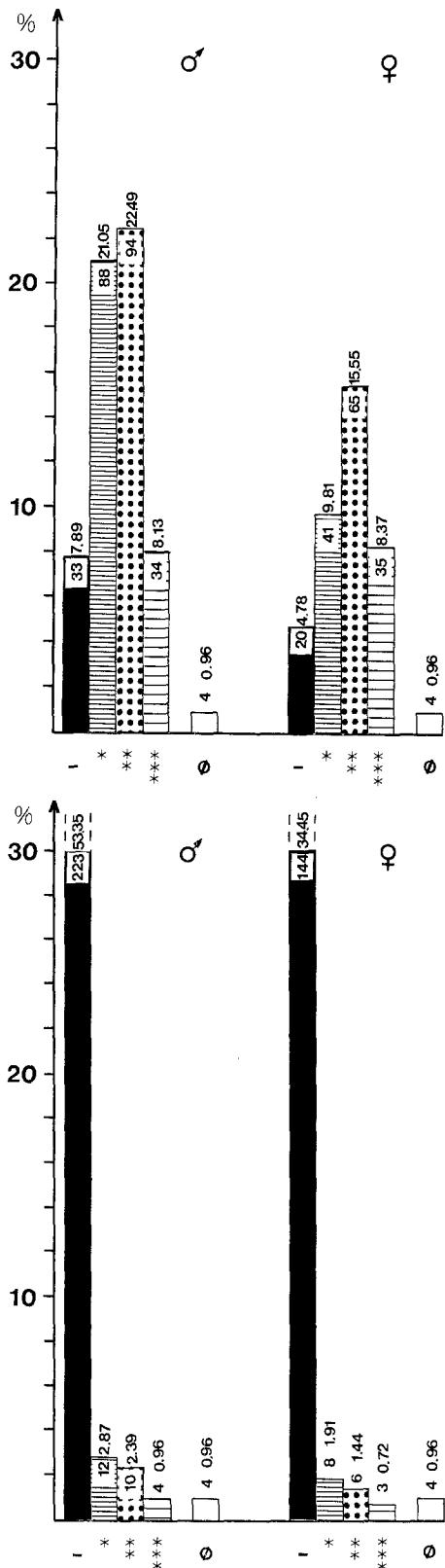


Abb. 16. Niere: Sklerose der Glomerulumschlingen. Ordinate in %, Diagramm getrennt für Männer (links) und Frauen (rechts). Ziffer innerhalb der Säule: absolute Zahl; Ziffer außerhalb der Säule: relative Zahl. Ø unbekannt. Grading: — nicht vorhanden; * gering; ** mäßig; *** stark

Abb. 17. Niere: Diabetische Glomerulosklerose Kimmelstiel-Wilson. Ordinate in %, Diagramm getrennt für Männer (links) und Frauen (rechts). Ziffer innerhalb der Säule: absolute Zahl; Ziffer außerhalb der Säule: relative Zahl. Ø unbekannt. Grading: — nicht vorhanden; * gering; ** mäßig; *** stark

3. Von ca. 450 pathoanatomisch bearbeiteten Fällen konnten nur 418 in der Studie verbleiben. Bei den übrigen Fällen fehlte mindestens eine Angabe.

4. Fehlende Werte wurden durch Mittelwerte ergänzt (in der Regel nicht über 3% einer Variablen). Eine Ausnahme wurde beim Serumcholesterinwert zugelassen. Ein solcher Wert war nur knapp in der Hälfte der Fälle erreichbar. Bei der Bedeutung, welche dem Serumcholesterin zugesprochen wird, haben wir diese Variable belassen. Für jede Fragestellung wurde jedoch zusätzlich eine Analyse gerechnet, in welche nur diejenigen Fälle einbezogen wurden, die eine Angabe über das Serumcholesterin aufwiesen.

5. Beobachtungsfehler: Sämtliche Vermessungen wurden von der gleichen Person zweimal durchgeführt; die gesamte Befundung (mikroskopisch: Diskussionsbrücke) wurde stets von zwei Personen (jeweils die gleichen) gleichzeitig durchgeführt. Die Daten wurden tabelliert und konventionelle Korrelationsmatrizen erstellt. Die vorgestellten Analysen sind durch zahlreiche – nicht dargestellte – Rechnungen ergänzt, die die vertretenen Hypothesen bestätigen. Es hat sich herausgestellt, daß die VARIMAX-rotierte Faktorenanalyse ein relativ robustes Instrument zur Informationsverdichtung darstellt. Wir halten es daher für vertretbar, Ladungen ab .15 in die Diskussion miteinzubeziehen (Allerbeck, 1972; Hasseloff und Hofmann, 1970; Überla, 1971).

Bei der Faktorenanalyse handelt es sich um ein statistisches Verfahren, welches die Zusammenfassung einer Vielzahl von Variablen unter nachvollziehbaren Bedingungen gestattet. Die Voraussetzungen für die Anwendung der Faktorenanalyse sind in hervorragender Weise gegeben: Von der Zahl der Variablen einerseits und von der Qualität der Datenerhebung andererseits, welche in diesem Maße von epidemiologischen Studien in der Regel nicht erreicht werden kann. Modellhaft mag man sich die Vorgehensweise folgendermaßen vorstellen: Jede Variable ist als Vektor in einem hypothetischen Raum aufgespannt, der so viele Dimensionen aufweist, wie es der Anzahl der Variablen in dieser Rechnung entspricht. Es wird nun versucht, hypothetische Vektoren („Faktoren“) so in diesen Raum zu legen, daß mit diesen eine möglichst große Anzahl von Variablen zusammenfallen. Da dieser Idealfall in der Regel nicht erreicht wird, wird versucht, den Abstand („Ladung“) der hypothetischen Vektoren von den Variablen möglichst klein zu halten (zu „minimieren“). Die Anzahl der hypothetischen Vektoren wird vom Untersucher vorgegeben. Die Schwierigkeit der Interpretation liegt darin begründet, daß mehrere scheinbar widersprüchliche Ergebnisse erzielt werden können. Aus diesem Grunde wird gefordert, jede Einzelfragestellung mit unterschiedlichen formalen Vorbedingungen zu rechnen.

Ergebnisse

In die erste der hier vorgestellten Faktorenanalysen sind 37 Variable eingegangen (Tabelle 1, Analyse I). Das Gesamtrisiko wird nach somatischem, klinischem, exponentiellem und symptomatischem Risiko unterschieden. Die Befunde des Herzens setzen sich aus klinischen (Sudden death) und pathoanatomischen (makroskopischen und mikroskopischen) Variablen zusammen. Die Variablengruppen Lunge, Leber, Milz, Pankreas, Nebenniere und Niere repräsentieren ausschließlich histologische Befunde.

Die Analyse wurde mit fünf Faktoren gerechnet. Der relative Anteil der erklärenen Gesamtvarianz ist über der entsprechenden Spalte angegeben. Die Hypothese lautet: Lassen sich unterschiedliche Risiken auf die eingegangenen pathoanatomischen Befunde projizieren? Die Fragestellung schließt ein sensitives

Tabelle 1 (Analyse I). Faktorenanalyse (5 Faktoren; erklärter Variabilitätsanteil in %) mit Gesamtrisko und makroskopisch sowie mikroskopisch erhobenen Befunden von Herz, Lunge, Leber, Milz, Pankreas, Nebenniere und Niere

		%	I 32.6	II 22.5	III 17.6	IV 15.2	V 12.0
RISIKO, somatisch	Alter Geschlecht BROCA-Index			- * *	- ** - ***	* **	
RISIKO, klinisch	Diabetes mellitus Hypertonie Hypercholesterinämie		*	*	- *	*	- *
RISIKO, exponentiell	Rauchen Alkohol				*** **		
RISIKO, symptomatisch	Angina pectoris Claudicatio intermittens			**			
HERZ	Infarkt Sudden death Gesamtgewicht Wandstärke, links Wandstärke, rechts Trabekelhypertrophie Kernhyperchromasie, Spitze, links Kernhyperchromasie, Spitze, rechts			*** * ** * * * *	*	*	*
LUNGE	Emphysem A. pulmonalis, Intimafibrose A. pulmonalis, Zerstörung Lam. elast.int. A. pulmonalis, Intimavermessung A. pulmonalis, Mediavermessung Arteriiosklerose						*
LEBER	Bindegewebsvermehrung Arteriiosklerose				** - *	*	
MILZ	Kapselfibrose, -hyalinose Aa. trabec. et pulp., Askl Aa. follic., Askl					** **	- *
PANKREAS	Bindegewebsvermehrung Arteriiosklerose				*	*	
NEBENNIERE	Arteriiosklerose					**	
ARTERIOSKLEROSE, renoparenchymatös	Aa. interlobares et arcuatae Aa. interlobulares Glomerulumschlinge Kimmelstiel-Wilson		*** *** *** *			**	
NEPHRITIS	interstitiell - destruierend		**			*	

Die Straffheit der Bündelung (Ladung) ist mit * gekennzeichnet: * > 0.15 – < 0.30; ** > 0.30 – < 0.50; *** > 0.50 – < 0.99

Vorgehen ein, d.h. auch kleine Unterschiede sollen erkennbar sein. Die Faktoren erhalten – entsprechend ihrer unterschiedlichen Variablenrepräsentation – Namen.

Analyse I

Faktor I (Niere). Klinisches Risiko mit Diabetes mellitus und Hypertonie gehen eng mit der renoparenchymatösen Arteriosklerose und der interstitiell destruierenden Nephritis zusammen. — Die Gefäßveränderungen der Niere (und nur diese) gehen in Faktor I mit dem klinischen Risiko. Hierzu gehört die Hypertonie; die Kernhyperchromasie des linken Ventrikels ist als Hypertrophiczeichen zu werten. Die Gefäßveränderungen der Niere sind demnach weitgehend unabhängig von denjenigen der übrigen in dieser Analyse betrachteten Organe.

Faktor II (Herz). Geschlecht (negatives Vorzeichen: mehr Männer), Broca-Index, Hypertonie, Hypercholesterinämie sowie Angina pectoris gehören zum Risikospektrum. Diesem ist der Herzinfarkt sowie der Sudden death zugeordnet.

Gesamtgewicht des Herzens, Zunahme der Wandstärke der Ausflußbahn des rechten und linken Ventrikels sowie die histologischen Hypertrophiezeichen der linken Herzspitze gehören dazu. Die Variablen der übrigen Organe erscheinen nicht. — Dieser Faktor beschreibt das klinische und pathoanatomische Befundspektrum zur koronaren Herzkrankheit. Rauchen ist nicht vertreten.

Faktor III (Rauchen, Alkohol). Alter (bis 65 Jahre), Geschlecht (negativ: Männer), kein Diabetes (negativ), Rauchen und Alkoholgenuss korrelieren mit einer Steigerung des Gesamtherzgewichtes und einer Zunahme der Wandstärke der linken Kammer. Gleichzeitig besteht eine Beziehung zur Bindegewebsvermehrung von Leber und Pankreas, wobei das Pankreas — nicht aber die Leber — eine Arteriolosklerose zeigt. — Jüngere Männer, die trinken und rauchen, haben vermehrt eine Leberzirrhose und Pankreasfibrose, gehören jedoch nicht der Herzinfarkt- sondern der Vergleichsgruppe an (Bronchialcarcinome!). Die Folgekrankheiten Herzinfarkt und Bronchialcarcinom stehen in Konkurrenz zum Risiko Rauchen (Pell, 1974).

Faktor IV (Alter). Die beiden Faktoren IV und V erklären nur wenig mehr von der Gesamtvariabilität als Faktor II. Das bedeutet, daß diese Faktoren nicht in dem Maße bewertet werden können, wie die Faktoren I bis III. — Alter, Hypertonie und fehlende Hypercholesterinämie machen das Gesamtrisiko aus. Mit diesem lädt gemeinsam das Herzgewicht, die Zunahme der Wandstärke des rechten Ventrikels und die Kernhyperchromasie der linken Herzspitze. Neben der Pyelonephritis und der Bindegewebsvermehrung von Leber und Pankreas findet sich die Arteriolosklerose von Milz, Pankreas und Nebenniere. In der Niere machen nur die großen Parenchymgefäß mit. — Die Streuung wird größer, die Variablen gehen mit dem Alter und sind hier offenbar geschlechtsunabhängig.

Faktor V (Lunge). Enthalten sind die Veränderungen der zentralen (A. pulmonalis: Intimafibrose, Zerstörung der Lamina elastica interna, Dickenzunahme der Intima, Mediaatrophie — Mediavermessungswert negativ —) als auch der peripheren Lungenstrombahn (Arteriolosklerose). Die übrigen Variablen sollten nicht bewertet werden. — Die Veränderungen der Lunge und der Lungenstrombahn sind weitgehend unabhängig von den Organveränderungen und dem Gesamtrisiko — wie dies auch der klinischen und pathoanatomischen Erfahrung entspricht.

Analyse II

In der zweiten Faktorenanalyse (Tabelle 2, Analyse II) entspricht das Gesamtrisiko der Faktorenanalyse I. Zusätzlich wurden die Organgewichte von Hypophyse, Nebenniere und Niere sowie die Abgangstenose der A. renalis dextra aufgenommen. Die bereits diskutierten Organbefunde wurden fortgelassen.

Faktor I (Rauchen). Dieser Faktor entspricht Faktor III (Analyse I), wobei zusätzlich Nebennierengewicht und Nierengewicht vertreten sind.

Tabelle 2 (Analyse II). Faktorenanalyse (4 Faktoren). Schwergewicht liegt auf den renovaskulären sowie renoparenchymatösen Gefäßveränderungen. Anordnung der Variablen sowie Kennzeichnung der Ladungen wie Tabelle 1

		%	I 37.3	II 30.0	III 19.8	IV 12.8
RISIKO, somatisch	Alter Geschlecht BROCA-Index		- * - *** - *		**	***
RISIKO, klinisch	Diabetes mellitus Hypertonie Hypercholesterinämie		- * - *	* **	** **	* - *
RISIKO, exponentiell	Rauchen Alkohol		*** *			- *
RISIKO, symptomatisch	Angina pectoris Claudicatio intermittens				**	
HERZ	Infarkt Sudden death Gesamtgewicht Wandstärke, links		*	*	*** * **	*
ORGANGEWICHTE	Hypophyse Nebenniere Niere		- * * *			- *
ARTERIOSKLEROSE, renovaskular	A. renalis dextra, Abgangstenose A. renalis dextra, Abgangvermessung				*	** *
ARTERIOSKLEROSE, renoparenchymatös	Aa. interlobares et arcuatae Aa. interlobulares Glomerulumschlinge Kimmelstiel-Wilson			** *** *** **		** * *
NEPHRITIS	interstitiell-destruierend			*		

Faktor II (Renoparenchymatöse Arteriosklerose). Diabetes mellitus, Hypertonie und Pyelonephritis sind die Variablen, welche mit der Arterio-Arteriolosklerose der Niere zusammengehen. Die renovaskuläre Arteriosklerose wird nicht abgebildet.

Faktor III (Herz). Die Variablenladungen sind nahezu identisch mit Faktor II (Analyse I).

Faktor IV (Alter). Alter, Hypertonie, die Wandverbreiterung der linken Kammer und Herzinfarkt sind gleichzeitig mit der renovaskulären als auch der renoparenchymatösen Arteriosklerose vertreten. Makroskopischer Befund und Vermessungswert der Abgangstenose finden sich zusammen in diesem Faktor (im Gegensatz zu Faktor III, Analyse II). Das Nierengewicht ist vermindert, Alkohol und Hypercholesterinämie sind negativ.

Interpretation und Diskussion

Die klassischen epidemiologischen Untersuchungen zur coronaren Herzkrankheit (Kannel et al., 1970; Epstein, 1966, 1968, 1971, 1972; Heyden, 1974) berücksichtigen in der Regel nur Männer der jüngeren Altersklassen, von diesen nur ambulant, in manchen Fällen auch klinisch erhobenen Befunde. Obduktionsbefunde werden mit den epidemiologischen Daten in der Regel nicht verknüpft. Die Untersuchung von Bjurulf et al. (1967) ist die erste und bisher einzige größere Studie, in welcher klinische Untersuchungsergebnisse mit dem morphologischen Befund korreliert werden. Diese Tatsache hat u.a. zu einer berechtigten Kritik an der Verallgemeinerungswürdigkeit dieser Studien geführt (Oberwittler,

1969; Werkö, 1976). Grundsätzliche Zweifel sind durchaus gegenüber der jeweils verwendeten Herzinfarktdiagnose berechtigt (Mörl, 1975; Übersicht bei Schaefer und Blohmke, 1972). Da die Obduktionsrate in der Bundesrepublik örtlich kaum mehr als (bevölkerungsbezogen) 20% beträgt, ist eine Repräsentativität der „Stichprobe Obduktionsmaterial“ bezogen auf sämtliche Verstorbenen von vornherein nicht realisierbar. Es wurde daher versucht, der aus dem Obduktionsmaterial gezielt erhobenen Untersuchungsgruppe eine definierte Vergleichsgruppe zuzuordnen.

Hypertonie und Arteriolosklerose

Aufgrund der Analysen lassen sich verschiedene Diagnosen der Hypertonie unterscheiden [es wird davon ausgegangen, daß die Herzgewichtsvermehrung als auch die Zunahme der Wandstärke der linken Kammer ein direktes Maß für die Hypertonie darstellt; Sternby (1968), Bjurulf et al. (1967)]:

1. Klinisch bekannte Diagnose; diese geht mit einer Vermehrung des Gesamtherzgewichtes und der Verbreiterung der linken Kammer einher.

2. Klinisch bekannte Diagnose, doch Korrelation nur mit der Änderung der Wandstärke der linken Kammer. Eine nennenswerte Zunahme des Herzgewichtes hat nicht stattgefunden.

3. Hypertonie klinisch nicht bekannt; pathoanatomisch findet sich jedoch eine Verbreiterung des Anschnittes des linken Ventrikels und/oder eine Herzgewichtsvermehrung.

4. Hypertonie klinisch bekannt, jedoch kein Zusammengehen mit entsprechenden pathoanatomischen Variablen des Herzens.

(1) könnte als diagnostizierte (aber möglicherweise unzureichend therapierte) Form der Hypertonie bezeichnet werden; (2) wäre eine überwiegend wirksam angegangene Hypertonie; (3) die stärkere Form einer klinisch nicht bekannten Hypertonie. Die therapeutisch beherrschte oder nur gering ausgeprägte Form wäre (4). — Eine Gliederung ausschließlich in starke, mittlere und schwache Formen der Hypertonie allein würde den Analysen nicht gerecht.

Die Arteriolosklerose von Pankreas, Nebenniere und Milz (von der Niere nur die großen Gefäße: Aa. interlobares et arcuatae) gehen mit der Hypertonie und den entsprechenden Variablen des Herzens zusammen, die Arteriolosklerose der Leber (Abb. 18) bündelt mit dem Diabetes mellitus. Für diese Organe — außer Leber und Niere — hat demnach der Begriff der hypertonischen Arteriolosklerose Gültigkeit (Liebegott, 1965). Man darf annehmen, daß diese Gefäßveränderungen sekundär der Hypertonie zugeordnet sind. Die sklerotischen Veränderungen der mittleren und kleinen Parenchymgefäß der Niere laden in einem Faktor. Dies darf dahingehend gedeutet werden, daß diese zwar auch mit der Hypertonie aber zu dieser in einer *anderen* Beziehung stehen.

Hypertonie und Alter

Nach den Erfahrungen von Kober (1974) werden die makroskopischen Befunde der Gefäßabgänge nur dann gewertet, wenn diese mit dem entsprechenden Intimamißbefund zusammengehen. Andernfalls wird ein Artefakt angenommen.

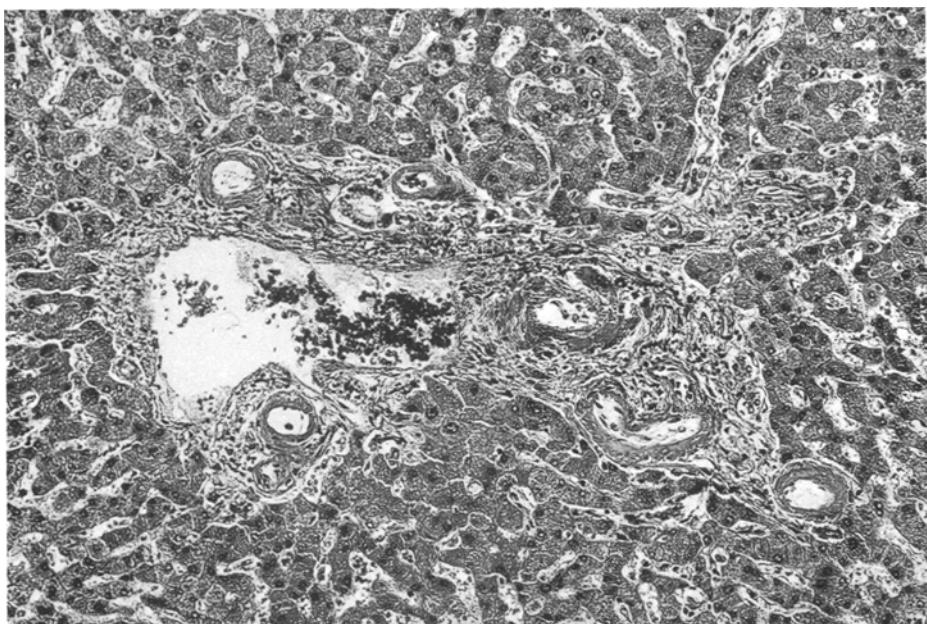


Abb. 18. CN 394/48. Diskrete, auf die Läppchenperipherie übergreifende Fibrose eines portalen Feldes. Schüttete rundzellige Infiltrate. Ausgeprägte Arteriosklerose. HE, 168 × (ohne Nachvergrößerung). K.W., männlich, 78 Jahre, verheiratet, selbständige Anfall am 20.7. in der Wohnung, gleicher Tag Klinikankunft. Mehr als 4 Wochen vorher ungewöhnliche Müdigkeit, Atemlosigkeit. Herzinfarkt 1954. Raucher (16–24 Zigaretten/die). BROCA-Abweichung: 88%. Blutdruck 150/70. Letzte ärztliche Kontrolle (Urin, Blutdruck, EKG) 4. 6. Ein Tag auf der Intensivstation. Pathoanatomisch: frischer, transmuraler Herzinfarkt

Beide, die vaskuläre als auch die parenchymatöse Sklerose der Niere bündeln eng mit dem Alter. Im gleichen Faktor findet sich die Reduktion des Nierengewichtes (Nierenschwundung) und der Herzinfarkt. Dies bedeutet, daß alte Menschen (über 65 Jahre) an einer generalisierten Arteriosklerose leiden, deren Komplikationen am Herzen (Herzinfarkt) und der Niere (Schrumpfung) abzulesen sind. Außer der Hypertonie fehlen zusätzliche klinische Risiken („risikoarmer“ Herzinfarkt). Die Hypertonie könnte als eine kombinierte angesehen werden: Alters- bzw. Elastizitätshochdruck bei allgemeiner Arteriosklerose mit einer renalen Komponente (Abgangstenose der A. renalis; Arterio-Arteriolosklerose).

Hypertonie und Pyelonephritis

Die interstitiell-destruierende Nephritis (sog. Pyelonephritis) wird in unserem Untersuchungsgut unterbewertet. Die Diagnose gründet sich ausschließlich auf den histologischen Befund — eine makroskopische Diagnose (z.B. alte Narben) wurde nicht erhoben (jedoch hätte man sich im Zweifelsfalle doch auf den histologischen Befund stützen müssen).

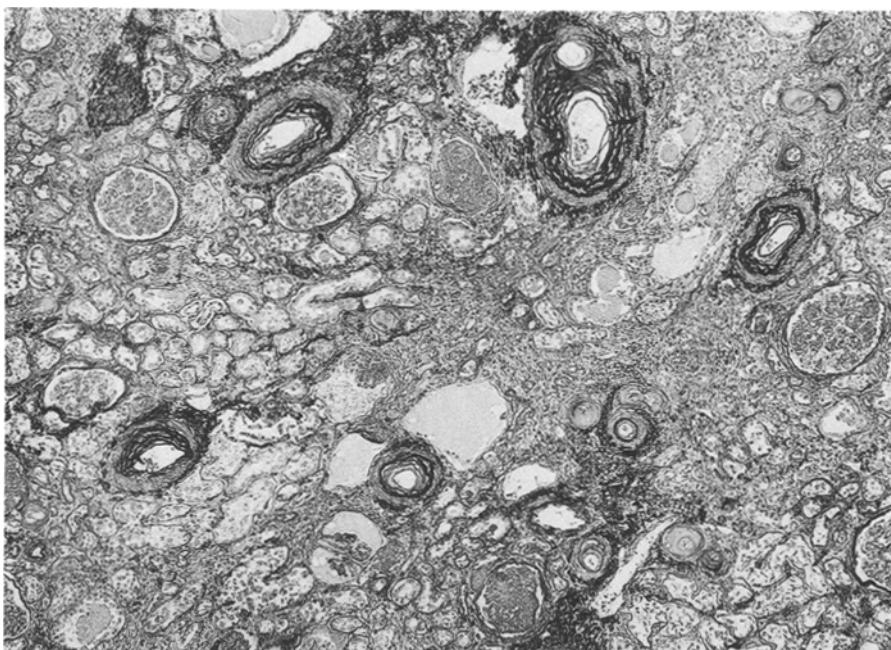


Abb. 19. CN 292/52. Hochgradige Arterio-Arteriolosklerose. Exzentrisch stenosierende Fibroelastose der Vasa interlobares et arcuatae. Hyalinisierung der Glomerula. Rezidivierende, interstitiell destruierende Nephritis, Zystenbildung. HE, 67,2 × (ohne Nachvergrößerung). E.L., 69 Jahre, weiblich. Arbeiterin im Ruhestand, ledig. Herzanfall in der Wohnung 2. 4., erste ärztliche Untersuchung 8. 4., Klinikankunft 10. 4., 16 00 Uhr. Müdigkeit, Atemlosigkeit mehr als 4 Wochen vorher. Hypertonie nach dem 40. Lebensjahr. Nichtraucherin. Serumlipide und Harnsäure im Normbereich. 13 Tage auf der Intensivstation. Therapie: Blutdrucksenkende Mittel, Digitalis und andere Herzmittel. Pathoanatomisch: Renale Hypertonie, älterer Herzinfarkt, Urämie

Zwischen Pyelonephritis, sklerotischen Veränderungen der Nierenparenchymgefäße und Hypertonie besteht eine Korrelation, nach der man geneigt ist, die auf dem Boden des Diabetes mellitus entstandene Pyelonephritis (im pathogenetischen Sinne) an den Anfang zu stellen. Durchaus zu diskutieren ist jedoch, daß aufgrund des Diabetes mellitus sklerotische Nierengefäßveränderungen zu einer Hypertonie führen. In dem so vorgeschädigten Organ manifestiert sich dann leichter eine Pyelonephritis (Zollinger, 1966; Wagner, 1971). Andererseits bedeuten herdförmige, narbige Ausfälle des Nierenparenchyms für das Restorgan nicht nur fehlendes funktionsfähiges Parenchym, sondern induzieren einen komplizierten Organumbau, welcher zu einer funktionellen Fehlbelastung erhaltener Gefäßprovinzen führt (Abb. 19). Es kommt zu einer Störung der Zuordnung des Gefäßbindegewebsapparates zu dem funktionstragenden Parenchym – ähnlich wie es von der Leberzirrhose bekannt ist. Bei der Niere sind dann die Folgen am „arteriellen Wundernetz“ ablesbar.

Wir sind der Ansicht, daß die Arterio-Arteriolosklerose der größeren (Aa. interlobares et arcuatae) und kleineren (Aa. interlobulares) Nierenarterien im pathogenetischen Sinne der Pyelonephritis nachgeordnet und damit konsekutiver Natur sind. Daß diese zu intrarenalen Durchblutungsstörungen führen können,

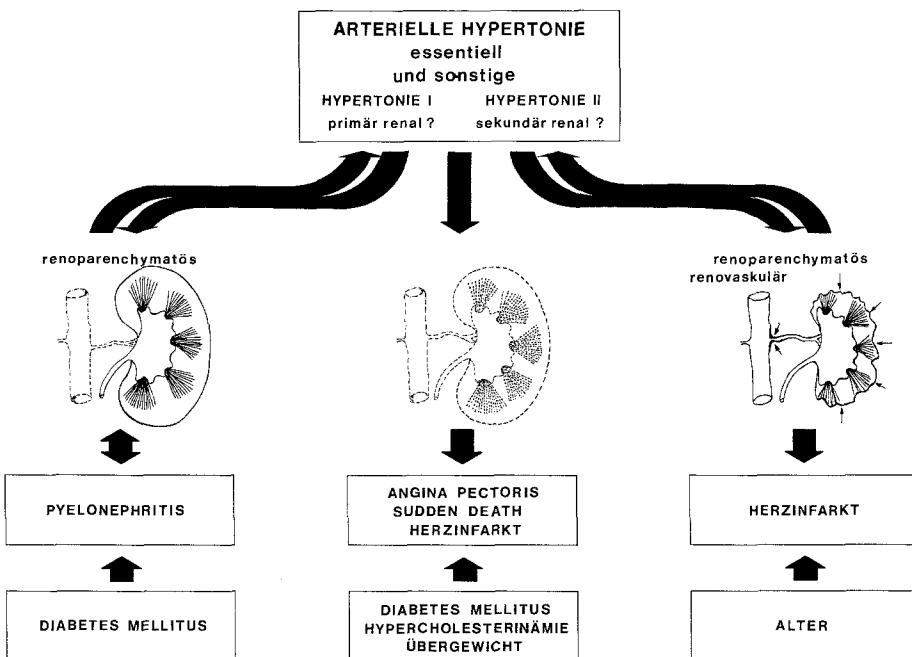


Abb. 20. Bündelungsmuster der arteriellen Hypertonie. Essentielle Hypertonie und sonstige Hypertonieformen gehen ohne nennenswerte Nierenveränderungen einher und zeigen die koronare Herzkrankheit mit Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie und Übergewicht als Risiko (Mitte). Daneben werden Hypertonie I (mit renoparenchymatösen Gefäßveränderungen und Diabetes mellitus, Pyelonephritis) und Hypertonie II (mit renoparenchymatösen sowie renovaskulären Veränderungen, außerdem Herzinfarkt und Alter) unterschieden. Hypertonie I kann als primär renal, Hypertonie II als sekundär renal aufgefaßt werden

wird mit Faktor II (Analyse II, Tabelle 2) wahrscheinlich gemacht. Der pathophysiologische Mechanismus ist über verschiedene Angriffspunkte des Goldblatt-Prinzips (1933, 1948) vorstellbar. Erstaunlich ist, daß die theoretischen Überlegungen und experimentellen Studien von Suwa und Takahashi (1971) mit den faktorenanalytischen Ergebnissen in hohem Maße übereinstimmen.

Bündelungsmuster der Hypertonie

Nach den vorgestellten Befunden können – in Verbindung mit den Risikokriterien zur koronaren Herzkrankheit – folgende Bündelungsmuster der Hypertonie unterschieden werden (Abb. 20):

1. Essentielle oder sonstige (nicht renal bedingte oder renal perpetuierte) Hypertonie

Diese ist in der Regel klinisch bekannt und geht eng mit einer Steigerung des Gesamtherzgewichtes einher. Hypercholesterinämie, Diabetes mellitus und

Übergewicht sind die weiteren Risiken zu Angina pectoris, Sudden death und Herzinfarkt. (Wie bereits angedeutet, ist aus methodischen Gründen das Rauchen nicht vertreten. Aufgrund der Ergebnisse zahlreicher anderer Analysen dieses Beobachtungsgutes ist davon auszugehen, daß der entsprechende Faktor mit Rauchen das Geschlecht (Männer) mitführt – allerdings ohne die Variable Übergewicht. Für diese Ergebnisse wurde jedoch auf eine solche – durchaus erlaubte – Manipulation verzichtet. Aus den Ergebnissen geht hervor, daß Rauchen ein „besonderes“ Einflußkriterium ist.)

Dieses Bündelungsmuster gibt den „risikoreichen“, in zahlreichen epidemiologischen und klinischen Untersuchungen bestätigten Herzinfarkt an, der durch Kontrolle der Risiken präventiv offenbar beherrscht werden kann. Die Steigerung des Blutdruckes ist unabhängig von den hier geprüften Nierenveränderungen.

2. Hypertonie I (primär renal?)

Diabetes mellitus und Pyelonephritis zeitigen sklerotische Veränderungen sämtlicher renoparenchymatöser Gefäßprovinzen (ohne Beteiligung der A. renalis), welche mit einer klinisch wohl beherrschten Hypertonie vergesellschaftet sind. Welche pathogenetische Bedeutung der einzelnen Krankheit in der zeitlichen Abfolge zukommt, kann nicht entschieden werden. Mit den klinischen Untersuchungsreihen könnte die Phaseneinteilung übereinstimmen:

- a) Phase I: Latenter Diabetes mellitus, beginnende diabetische Vaskulopathie der Niere; daneben eine (eventuell rezidivierende) chronische Pyelonephritis.
- b) Phase II: Klinische Diagnose des Diabetes mellitus mit Einstellung und Kontrolle auch des Nierenbefundes und der Hypertonie; fortschreitende diabetische Angiopathie.
- c) Phase III: Endzustand: Diabetische Mikro- und Makroangiopathie der Niere. Zusätzliche Gefäßsklerose der Niere durch funktionelle Fehlbelastung (pyelonephritische Narben).

In jeder dieser Phasen sind die pathophysiologischen Voraussetzungen für eine renal bedingte Hypertonie gegeben – ob eine solche auch realisiert wird, ist eine andere Frage.

3. Hypertonie II (sekundär renal?)

Die Arterio-Arteriolosklerose der A. renalis und des Nierenparenchyms bündeln eng mit dem Alter. Die Veränderungen gehen gemeinsam mit Nierschrumpfung und Herzinfarkt. Zusätzliche Risiken sind nicht gegeben.

Die im hohen Maße zeitabhängigen Prozesse betreffen die Koronar- und Nierenstrombahn gleichzeitig. Die Abgangstenose der A. renalis als auch die intraorganäre Arterio-Arteriolosklerose könnten eine sekundäre renale Hypertonie erklären, ebenso ist die Gewichtsverminderung der Niere sekundär auf die Gefäßveränderungen (und nicht auf die Pyelonephritis) zu beziehen. Die Hypertonie geht mit einer Verbreiterung des Muskelanschnittes der linken Herzkam-

mer, nicht aber mit einer Steigerung des Herzgewichtes einher (nur mäßiggradige oder auch therapierte Form der Hypertonie).

Wir sehen in Bündelungsmuster III (Faktor IV, Analyse II) mit Hypertonie II eine vaskulär bedingte, möglicherweise sekundär renal fixierte Hypertonie.

Nach diesen Ergebnissen ist davon auszugehen, daß doch ein größerer Teil der Hypertonie als bisher angenommen, eine renale Komponente aufweist. Dies steht scheinbar im Widerspruch zu klinischen und auch experimentellen Ergebnissen bei Hypertonie, welche die Nierendurchblutung und insbesondere die Plasma-Renin-Aktivität angeben (vgl. Bohle und Schubert, 1971). Doch sind die Befunde nicht einheitlich und müssen zumindest z.T. als offen angesehen werden (Scheitlin, 1967; Gordon, 1974).

Risikospektrum und Arteriosklerose

Die methodischerseits gewünschte Vernetzung der Risiken mit dem morphologischen Befund ist zwar gegeben, doch fällt auf, daß die Ladungen der dann beteiligten Variablen niedrig ausfallen. Das bedeutet: Eine statistische Verknüpfung ist vorhanden und auch reproduzierbar (die entsprechenden Koeffizienten der Korrelationsmatrix sind signifikant), jedoch kann ein Teil des morphologischen Befundes „nicht ohne Rest“ mittels den ante mortem beobachteten Risikokriterien „erklärt“ werden. In diesem Sinne ist das mit Hypertonie II bezeichnete Bündelungsmuster (Tabelle 2) als unbefriedigend und unerklärt einzustufen. Die Richtung möglicher Denkansätze ergibt sich bei Patienten über 65 Jahre mit der Fahndung nach

1. generalisiert am gesamten arteriellen Gefäßsystem angreifenden Faktoren zur Arteriosklerose, die
2. eine hohe zeitliche Abhängigkeit aufweisen, aber
3. dennoch schleichend verlaufen und nicht mit den bisher bekannten Risikokriterien übereinstimmen und mit
4. einem einzigen bisher bekannten klinischen Symptom einhergehen: einer mäßiggradigen arteriellen Hypertonie.

Das mit Hypertonie II gekennzeichnete Bündelungsmuster repräsentiert immerhin 12,8% der Gesamtvariabilität. *Ist dann nicht die Frage erlaubt, ob es nicht völlig verschiedene Formen der Arteriosklerose gibt?* Oder: Ist es im wesentlichen ein einheitlicher, durch zusätzliche (sog. Risiko-)Faktoren modifizierter Prozeß, dessen wesentliche Vorgänge wir nicht verstanden haben? (Epidemiologische Argumente hierfür bei Marthor et al., 1961; zytologische Befunde: Benditt und Benditt, 1973.) Methodenkritisch nicht unwichtig ist, daß der Faktor Hypertonie II etwa dem entspricht, was als „somatisches Fatum“ bezeichnet werden könnte (Doerr, 1963).

- Faßt man die Ergebnisse (Abb. 20) zusammen, so kann man festhalten:
1. Aus pathoanatomischer Sicht können verschiedene Diagnosen der Hypertonie (nach klinisch bekannter Diagnose und eventuell erfolgter therapeutischer Intervention) aufgrund von Veränderungen des Herzens (mit Bezug auf Schweregrad und Dauer) unterschieden werden.
 2. Die These einer eigenständigen, hypertoniebedingten Arteriolosklerose von Pankreas, Nebenniere und Milz wird bestätigt.

3. Die Arteriolosklerose der Leber geht nicht mit der Hypertonie einher, sondern mit dem Diabetes mellitus.

4. Die renoparenchymatöse Gefäßsklerose stellt eine besondere Form der Arterio-Arteriolosklerose dar, wobei sich zwei Bündelungsmuster differenzieren lassen:

a) Hypertonie, Diabetes mellitus und Pyelonephritis bündeln mit dieser ohne Beziehung zum Alter (Hypertonie I; primär renal?).

b) Hypertonie, Herzinfarkt und Alter ergeben mit der renoparenchymatösen als auch renovaskulären Gefäßsklerose einen konstanten Faktor (Hypertonie II; sekundär renal?).

5. Hypertonie I ist teilweise durch die Pyelonephritis im Gegensatz zu Hypertonie II „erklärbar“.

6. In diesem Untersuchungsgut hat die renovaskuläre Sklerose im Bereich des Abganges alleine keine Beziehungen zur Hypertonie.

7. Das bekannte Risikospektrum zur koronaren Herzkrankheit (Angina pectoris, Sudden death, Herzinfarkt) wird altersunabhängig bestätigt. Hier ist die Hypertonie unabhängig von den betrachteten Nierenveränderungen. Auf die Problematik des Rauchens wird gesondert eingegangen.

8. Die zur Diskussion der morphologischen Befunde herangezogenen klinischen Daten erklären einen Teil des Gesamtbefundes. Der „nicht erklärte Rest“ der Gesamtvariabilität ist als hypothetisches Einflußkriterium zur Arteriosklerose beschreibbar. Dieser zusätzliche, unbekannte Faktor weist die Eigenschaften auf:

- a) generalisierter Befall der Gefäße;
- b) schleichender Verlauf;
- c) hohe zeitliche Abhängigkeit;
- d) vergesellschaftet mit einer mäßiggradigen arteriellen Hypertonie;
- e) Unabhängigkeit von sonstigen, bisher bekannten Risikokriterien.

Frl. Fischer sei herzlich für die technische Assistenz gedankt.

Literatur

- Allerbeck, K.: Datenverarbeitung in der empirischen Sozialforschung. Studienskripten z. Soziologie. Stuttgart: B.G. Teubner 1972
- Becker, V.: Bauchspeicheldrüse (Inselapparat ausgenommen). In: Spezielle pathologische Anatomie, Bd. 6, Doerr-Seifert-Uehlinger (Hrsg.) Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1973
- Benditt, E.P., Benditt, J.M.: Evidence for a monoclonal origin of human atherosclerotic plaques. Proc. nat. Acad. Sci. (Wash.) **70**, 1753–1756 (1973)
- Beutel, P., Kuffner, H., Röck, E., Schubö, W.: SPSS-Statistik -- Programmsystem für die Sozialwissenschaften. Stuttgart-New York: Gustav Fischer 1976
- Bjurulf, P., Garlind, T., Sternby, N.H.: On epidemiologic methods for recording ischaemic heart disease. Acta med. scand., Suppl. **474**, 1–97 (1967)
- Bohle, A., Schubert, G.E.: Fortschritte der Nephrologie. Niere und Stoffwechsel, Juxtaglomerulärer Apparat. VII. Symposium der Gesellschaft für Nephrologie, Tübingen, 24.–26. 9. 1970. Stuttgart-New York: F.K. Schattauer 1971
- Büchner, F.: Die Koronarinsuffizienz in alter und neuer Sicht. Boehringer Mannheim, G.m.b.H. 1970
- Büchner, F., Weyland, R.: Die Insuffizienz des hypertrophierten Herzmuskels im Lichte seiner Narbenbilder. München-Berlin-Wien: Urban & Schwarzenberg 1968

- Castleman, B., Smithwick, R.H.: The relation of vascular disease to the hypertensive state. Based on a study of renal biopsies from one hundred hypertensive patients. *J. Amer. med. Ass.* **121**, 1256–1261 (1943)
- Castleman, B., Smithwick, R.H.: The relation of vascular disease to the hypertensive state. II. The adequacy of the renal biopsy as determined from a study of 500 patients. *New Engl. J. Med.* **239**, 729–732 (1948)
- Castleman, B., Smithwick, R.H., Palmer, R.S.: Renal biopsies from hypertensive patients. *Amer. J. Path.* **17**, 617–619 (1941)
- Correa, P., Restrepo, C., Montenegro, M.R., Solberg, L.A.: Coronary Atherosclerosis and Heart Weight. *Lab. Invest.* **18**, 580–585 (1968)
- Doerr, W.: Arteriosklerose als somatisches Fatum. Veröff. Schleswig-Holst. Universitätsges., N. F. Nr. 32. Kiel: Ferdinand Hirt 1963
- Doerr, W.: Gangarten der Arteriosklerose. *Sitzungsber. Heidelberg. Akad. Wiss. math.-naturw. Kl.* 1962/64, 4. Abh., 1964
- Doerr, W.: Allgemeine Pathologie der Organe des Kreislaufes. In: *Handbuch der allgemeinen Pathologie*, Bd. III/4, S. 205–755. Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1970
- Epstein, F.H.: Epidemiologie der Kreislaufkrankheiten — Koronarkrankheit. *Verh. dtsch. Ges. Kreisl.-Forsch.* **32**, 73–90 (1966)
- Epstein, F.H.: Multiple risk factors and the prediction of coronary heart disease. *Bull. N.Y. Acad. Med.* **44**, 916–935 (1968)
- Epstein, F.H.: Epidemiologic aspects of atherosclerosis. *Atherosclerosis* **14**, 1–11 (1971)
- Epstein, F.H.: Introduction to coronary heart disease. *Prevention forum. Prevent. Med.* **1**, 23–26 (1972)
- Ferrario, C.M., McCubbin, J.W.: Renal blood flow and perfusion pressure before and after development of renal hypertension. *Amer. J. Physiol.* **224**, 102–109 (1973)
- Goldblatt, H.: The renal origin of hypertension. Springfield (Ill.): Thomas 1948
- Goldblatt, H., Lynch, J., Hanzal, R.F., Summerville, W.W.: The production of persistent hypertension in dogs. *Amer. J. Path.* **9**, 942–945 (1933)
- Gordon, D.B.: The renal basis of essential hypertension. *Jap. Heart J.* **15**, 419–434 (1974)
- Grosse, H.: Die Epidemiologie des Myocardinfarkts aus der Sicht des Obduzenten. *Z. ges. inn. Med.* **30**, 603–607 (1975)
- Haseloff, O.W., Hoffmann, H.J.: Kleines Lehrbuch der Statistik. Berlin: Walter de Gruyter & Co. 1970
- Heyden, S.: Risikofaktoren für das Herz. Boehringer Mannheim G.m.b.H. 1974
- Hollenberg, N.K., Adams, D.F.: Hypertension and intrarenal perfusion pattern in man. *Amer. J. med. Sci.* **261**, 232–239 (1971)
- Höpker, W.-W.: Spätfolgen extremer Lebensverhältnisse. Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1974
- Höpker, W.-W., Nüssel, E., Weiler, J.: Ausbreitungsmuster der Arteriosklerose: Alter und Risikokriterien bei epicardialen und intramuralen Veränderungen der Coronargefäße bei Patienten mit Herzinfarkt. *Verh. dtsch. Ges. Path.* **59**, 348–354 (1975)
- Höpker, W.-W., Nüssel, E., Wegener, K., Tamm, H., Hehl, F.-J., Köhler, G., Kreinsen, U., Weigand, W., Bühl, F., Bersch, W.: Statistische Modellstudie zum Verlauf und Ausbreitungsmuster der Arteriosklerose. *Verh. dtsch. Ges. Path.* **56**, 670 (1972)
- Jahnecke, J.: Risikofaktor Hypertonie. Studienreihe, Boehringer Mannheim G.m.b.H. 1974
- Kannel, W.B., Gordon, T., Castelli, W.P., Margolis, J.R.: Electrocardiographic left ventricular hypertrophy and risk of coronary heart disease. — The Framingham study. *Finals of Internal Med.* **72**, 813–822 (1970)
- Liebegott, G.: Die Gefäßveränderungen beim Hochdruck. In: *Hochdruckforschung*, S. 102–114. Stuttgart: Thieme 1965
- Marthur, K.S., Patney, N.L., Kumar, V.: Atherosclerosis in India. An autopsy study of the aorta and the coronary, cerebral, renal, and pulmonary arteris. *Circulation* **24**, 68–75 (1961)
- Martini, P., Oberhoffer, G., Welte, E.: Methodenlehre der therapeutisch klinischen Forschung, 4. Aufl. Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1968
- Meadows, R.: Renal Histopathology. A light microscopy study of renal disease. London-New York-Melbourne: Oxford University Press 1973
- Mörl, H.: Der „stumme“ Myokardinfarkt. Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1975

- Morlock, C.G.: Arterioles of the pancreas, liver, gastro-intestinal tract and spleen in hypertension. Proc. Mayo Clin. **14**, 214–217 (1939)
- Nüssel, E., Höpker, W.-W.: Rauchen und morphometrische Gefäßbefunde. Faktorenanalyse im Hinblick auf arteriosklerotische Veränderungen. Ärztl. Prax. **25**, 3796–3799 (1973)
- Oberwittler, W.: Anmerkung zur Interpretation der Framingham-Studie. Med. Welt **19**, 2478–2480 (1969)
- Pell, S.: The identification of risk factors in employed populations. Trans. N.Y. Acad. Sci. **37**, 341–356 (1974)
- Pflanz, M.: Allgemeine Epidemiologie. Aufgaben — Technik — Methoden. Stuttgart: Georg Thieme 1973
- Robertson, W.B., Strong, J.P.: Atherosclerosis in persons with hypertension and diabetes mellitus. Lab. Invest. **18**, 538–551 (1968)
- Rosen, G., Blackburn, H.: Cardiovascular survey methods. Wld Hlth Org. Monogr. Ser. No. **56** (1968)
- Schaefer, H., Blohmke, M.: Sozialmedizin. — Einführung in die Ergebnisse und Probleme der Medizin-Soziologie und Sozialmedizin. Stuttgart: Georg Thieme 1972
- Scheitlin, W.A.: Die renal-vasculäre Hypertonie. In: Ergebnisse der inneren Medizin und Kinderheilkunde, Hrsg.: Heilmeyer, L., Müller, A.-F., Prader, A., Schoen, R., Bd. 26, S. 45–108. Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1967
- Sternby, N.H.: Atherosclerosis in a defined population. An autopsy survey in Malmö, Sweden. Acta path. microbiol. scand., Suppl. **194**, 3–216 (1968)
- Suwa, N., Takahashi, T.: Morphological and morphometrical analysis of circulation in hypertension and ischemic kidney. In: Fortschritte der morphologischen Pathologie. Hrsg.: Büchner, F. München-Berlin-Wien: Urban & Schwarzenberg 1971
- Überla, K.: Faktorenanalyse, 2. Aufl. Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1971
- Wagner, G.: Diabetes und Nierenkrankheiten. Methodik und Ergebnisse einer Vorsorgeuntersuchung BASF-Studie I. Stuttgart-New York: F.K. Schattauer 1971
- Werkö, L.: Risk factors and coronary heart disease facts or fancy? Amer. Heart J. **91**, 87–98 (1976)
- Werning, C.: Das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System. In: Biochemie und Klinik-Monographien in zwangloser Folge. Hrsg.: Weitzel, G., Zöllner, N. Stuttgart: Georg Thieme 1972
- Zollinger, H.: Niere und ableitende Harnwege. In: Spezielle pathologische Anatomie, Bd. 3, Doerr-Uehlinger (Hrsg.). Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1966

Eingegangen am 18. September 1976