

Koronararteriensklerose und Risikospektrum zur koronaren Herzkrankheit*

W.-W. Höpker, E. Nüssel, G. Pasternak und W. Hofmann

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

Coronary Arteriosclerosis and Risk Factors in Coronary Heart Disease

Summary. A large number of cases were tested for the relevance of clinical risk factors in coronary heart disease with regard to coronary arteriosclerosis (atheroma, fibrosis; five different locations). The method applied was VARIMAX-rotated factor analysis. The resulting factors were interpreted as the multiple variable structures which are in different relationships to the risk criterion, coronary heart disease, and morphological vascular diagnosis of the coronary arteries. The importance of the known risk of the vascular diagnosis was estimated and the relevance of the clinically influencing criterion was discussed. It appears that in spite of limited methodology additional morphological criteria are required in order to be able to explain heart infarction which does not involve the epicardial branches of the coronary vascular system.

Key words: Coronary heart disease – Risk factors – Coronary arteriosclerosis.

Zusammenfassung. An einem größeren pathoanatomischen Untersuchungsgut wird die Relevanz der klinischen Risikokriterien zur koronaren Herzkrankheit in Bezug auf die Koronararteriensklerose (Atherom, Fibrose; 5 Teststellen) geprüft. Als Methode wird die VARIMAX-rotierte Faktorenanalyse verwendet. Die hierbei errechneten Faktoren werden als Bündelungsmuster interpretiert, welche jeweils unterschiedliche Beziehungen zu den Risikokriterien, zur koronaren Herzkrankheit und zum morphologischen Gefäßbefund der Koronararterien aufweisen. Die Bedeutung der bekannten Risiken für den Gefäßbefund wird abgeschätzt und die Dignität der klinischen Ein-

* 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

flußkriterien diskutiert. Es scheint, daß trotz der methodischen Einschränkungen zusätzliche morphologische Argumente zur Erklärung des Herzinfarktes gefordert werden müssen, welche nicht die epikardialen Aufzweigungen des Koronargefäßsystems betreffen.

Problemstellung

In früheren Mitteilungen (Höpker et al., 1972, 1975; Nüssel und Höpker, 1973) wurde bereits auf die Möglichkeiten zur Anwendung der multivariaten Statistik in der pathologischen Anatomie hingewiesen. Die Gegenüberstellung klinischer sowie anamnestischer Befunde mit dem morphologischen Äquivalent scheint insbesondere in Forschungsvorhaben, welche sich mit der Arteriosklerose beschäftigen, wegen der Vielzahl der zu berücksichtigenden Variablen nur mit dieser Methode möglich (Höpker et al., 1972). Die Auswirkungen einzelner Risikokriterien auf den arteriellen Gefäßbaum sind in zahlreichen kleineren und auch größeren Studien mitgeteilt worden (Übersichten: McGill et al., 1968; Sternby, 1968). Aus methodischen Gründen konnten aber weder die Wechselwirkungen zwischen diesen Kriterien berücksichtigt noch genügend reproduzierbare Variable aus dem pathoanatomischen Sektor einbezogen werden. So wurde z.B. unseres Wissens das hervorragende Untersuchungsgut von Bjurulf et al. (1967) und Sternby (1968) überhaupt nicht, die Befunde des „Internationalen Arterioskleroseprojektes“ nur unzureichend entsprechenden (sich geradezu anbietenden) multivariaten Analysen unterzogen (Deupree et al., 1973). Oder genügte das Untersuchungsgut doch nicht den gesteigerten methodischen Anforderungen?

Die gegenwärtige Situation ist die: Den sehr differenzierten epidemiologischen Studien der Framingham- und Post-Framingham-Ära (Übersichten: Heyden, 1974) stehen nur einzelne, pathoanatomisch und meist auch methodisch nicht befriedigende Untersuchungen gegenüber. Der Frage, wie das Gefäßsystem *in toto* auf das gesamte bisher epidemiologisch verifizierte Risikospektrum antwortet, ist unseres Wissens bisher nicht systematisch und adäquat nachgegangen worden (Werkö, 1976). Hinzu kommt, daß in letzter Zeit zunehmend Vorbehalte gegenüber der Verallgemeinerungswürdigkeit der klassischen epidemiologischen Untersuchungen geäußert wurden (Oberwittler, 1969; Werkö, 1976). Diese beziehen sich einmal auf die Stichprobenauswahl mit nur eingeschränkter Repräsentativität gegenüber der Struktur der jeweiligen Bevölkerung, andererseits jedoch auch auf einen relativ großen Anteil von Fällen mit Herzinfarkt, die nur wenige oder keine der postulierten Risikokriterien zeigen. Und hier sei, so wird argumentiert, die Darstellung und Mitteilung der Ergebnisse nicht eindeutig (Werkö, 1976). Insbesondere geht nicht eindeutig hervor, wieviel Patienten keinen Herzinfarkt – dennoch aber Risiken und wie viele keine Risiken – dennoch aber einen Herzinfarkt zeitigen (Epstein, 1972).

Daß die Koronarerteriensklerose (im folgenden werden nur diejenigen Veränderungen als Koronarerteriensklerose bezeichnet, welche sich als Atherom oder Fibrose in den hier untersuchten Abschnitten des Koronargefäßsystems abspielen) eine enge korrelative Beziehung zum Herzinfarkt aufweist, wird nicht ernsthaft bestritten (Übersicht bei Doerr, 1970). Die Frage, warum *jetzt* und zu *diesem* Zeitpunkt der Infarkt eingetreten ist, hat zu dem Postulat des akuten Koronarerterienverschlusses (pathoanatomisch: Ödematöse Verquellung der Intima, evtl. sogar Ödemnekrose, Intimadissektion mit raumfordernder Blutung, Exulceration eines Beetes mit Thrombose u.a.) geführt. Zahlreiche Beobach-

tungen haben jedoch Zweifel an der Lückenlosigkeit dieser Kette pathogenetisch eng verflochter Komponenten aufkommen lassen:

1. Zunächst stellte sich heraus, daß die Häufigkeit von Koronarthromben nach Lebensalter und Geschlecht, nach Alter des Herzinfarktes, nach Überlebenszeit des Patienten und nach Untersuchungsort stark schwankt (Übersicht bei Sinapis, 1965, 1967, 1972; Erhardt et al., 1973; methodenkritisch: Chapman, 1974). Schwankungen dieser Art und mit diesen Abhängigkeiten scheinen mit dem einfachen Konzept des Koronararterienverschlusses bei Herzinfarkt nicht vereinbar (Problemgeschichte bei Doerr, 1970). Noch widersprüchlicher scheinen die Diskrepanzen in den Häufigkeitsangaben bezüglich der Koronararterienstenose (Strong et al., 1968; Datz und Sedelmayer, 1975; Doerr et al., 1974).

2. Daneben wurde gezeigt, daß die Koronararteriensklerose zwar eine wesentliche, offenbar aber nur eine bedingte Voraussetzung zum Herzinfarkt darstellt. Die zusätzlichen Bedingungen im Einzelfall können z.B. durch Kollateralen und Anastomosen realisiert werden (Baumgart, 1959; Baroldi, 1967, 1974).

3. Von großem Interesse sind diejenigen Fälle mit Herzinfarkt, bei denen sich keine oder nur sehr geringe Veränderungen des Koronargefäßsystems haben nachweisen lassen, bei denen in den meisten Fällen zwar eine geringgradige Stenose (Stromschwiele) nachweisbar ist, eine verschließende Thrombose jedoch fehlt. Die Mitteilungen über gleichzeitig gegebene Risikokriterien sind jedoch lückenhaft (Gross und Sternberg, 1939; Pletscher, 1962; Nordenström, 1965; Kemp et al., 1967; Likoff et al., 1967; Zschoch und Schoenfelder, 1967; Campeau et al., 1968; Eliot und Bratt, 1968, 1969; Dwyer et al., 1969; Waxler et al., 1971; Neill et al., 1972; Pepine et al., 1972; Netto, 1973; Nourani, 1973).

4. Diese Verhältnisse haben schon frühzeitig zu den Begriffen der *Koronarinsuffizienz* (Rein, 1931; Büchner, 1932, 1970) und des *kritischen Herzgewichtes* geführt (Linzbach, 1947). Beide Begriffe beschreiben Zustände einer erhöhten (relativen oder absoluten) Leistungsanforderung (anatomisch oder funktionell) an den nutritiven Apparat, den dieser in bestimmten Situationen nicht nachkommen kann. Hieraus resultiert – so wird gefolgert – eine akute Sauerstoffnot mit konsekutiver ischämischer Nekrose.

5. Auch die Definition des Herzinfarktes als territoriales Mangelversorgungsgebiet macht Schwierigkeiten (Büchner, 1970; Doerr, 1970). Wie groß muß eine Nekrose sein, um als Infarkt bezeichnet werden zu können? Welche klinischen Symptome müssen mindestens gegeben sein, um die Diagnose Herzinfarkt stellen zu können (Mörl, 1975)? Sind die Fasernekrosen hinzuzuzählen, welche – wenigstens zunächst – nichts mit einer unmittelbaren Sauerstoffnot des Herzmuskels zu tun haben (Selye, 1970; Bersch et al., 1973; Bühler et al., 1974)?

6. Jahrzehntelang war es nicht opportun, Anomalien des Kontraktionsablaufes der Koronargefäßwand selbst (sog. Spasmen) für mögliche Folgezustände am Herzmuskel verantwortlich zu machen (z.B. Angina pectoris und Herzinfarkt). Die Koronarangiographie hat hier eine Änderung herbeigeführt (Neill et al., 1968; Benchimol et al., 1969; Lichtlen und Schönbeck, 1974; Slany et al., 1976; Simon et al., 1976).

Methodisch ist es schwierig, systematisch genügend Informationen zu sammeln, welche die „Krankheit zum Tode“ beschreiben. Die Schwierigkeiten beginnen bei der Auswahl der Variablen (klinischerseits und auch von seiten der Morphologie), werden bei möglichen therapeutischen Interventionen und deren systematischer Erfassung nahezu unüberwindbar und enden bei der Auswahl der Kriterien zur Charakterisierung des (sich nur organspezifisch präsentierenden) morphologischen Befundes. Nicht umsonst fehlen in der Literatur Modelle dieser Art.

Hier sollen nur diejenigen Veränderungen betrachtet werden, von denen wir glauben, daß deren Entstehung eine längere Zeitspanne in Anspruch nimmt und wir annehmen können, daß mit diesen Befunden allein der Patient hätte überleben können. Dieses gilt für die Untersuchungsgruppe (Herzinfarkt) wie

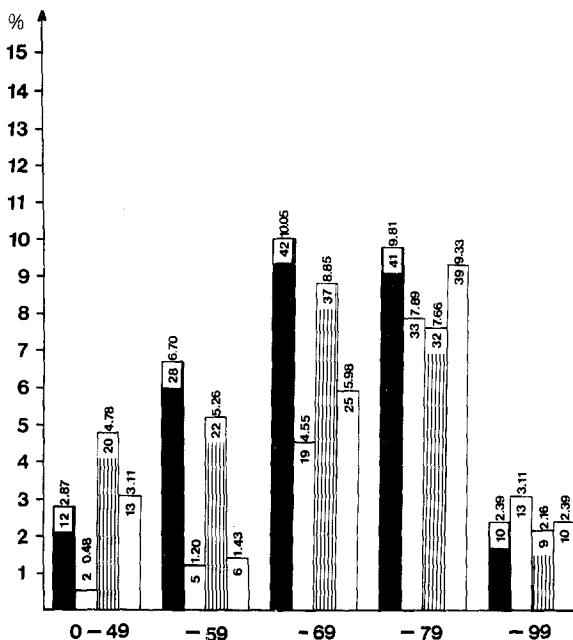


Abb. 1. Untersuchungs-
(Herzzinfarkte, links; Männer:
schwarz; Frauen: weiß) und
Vergleichsgruppen (unnatürliche
Todesfälle, bösartige Tumoren,
sonstige, rechts; Männer:
schraffiert; Frauen: weiß) nach
Altersklassen (Ordinate in %).
Absolute Zahl: Ziffer innerhalb
der Säule; relative Zahl: Ziffer
außerhalb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

für die Vergleichsgruppe (bösartige Tumoren, unnatürliche Todesursache, sonstige) (Höpker, 1974).

In den hier vorgestellten Untersuchungen soll folgenden Fragen nachgegangen werden:

1. Wie projizieren sich die bekannten klinischen Risikokriterien auf morphologisch faßbare Veränderungen des Koronargefäßsystems?
2. Lassen sich Formen (Bündelungsmuster) der Koronarerteriensklerose unterscheiden (Dormanns und Emminger, 1934; Schoenmackers, 1963; Doerr, 1964; Vlodaver und Edwards, 1971)?
3. Gibt es Dikrepanzen zwischen dem klinischen Risikospektrum und dem morphologischen Befund?

Material und Methode

Das pathoanatomische Untersuchungsgut stammt aus zwei nicht aufeinanderfolgenden Obduktionsjahrgängen des Pathologischen Institutes der Universität Heidelberg. Sofort nach der Obduktion bei Patienten mit Herzinfarkt aus der Medizinischen Universitätsklinik (ausschlaggebend für die Diagnose Herzinfarkt (Abb. 1) war der pathoanatomische Befund) wurden nach den Angaben der WHO (vgl. Rosen und Blackburn, 1968) folgende Risikokriterien retrospektiv erhoben: Diabetes mellitus (Abb. 2), Hypertonie (Abb. 3), Hyperlipidämie (Hypercholesterinämie, Hypertriglyceridämie), Rauchen (mehr als 15 Zigaretten pro Tag), Alkohol, Angina pectoris, Claudicatio intermittens, Sudden death (verstorben vorher oder innerhalb von 24 h nach Klinikaufnahme). Broca-Index (Abb. 4) und Herzgewicht (Abb. 5) wurden pathoanatomisch erhoben. Die Daten gründen sich auf die Durchsicht des Krankenblattes, die telefonische Befragung des Hausarztes und die – wenn möglich telefonische, sonst persönliche – Befragung der Angehörigen. Die Erhebung der Vergleichsfälle (Abb. 6) erfolgte nach vorgegebenen Kriterien (Altersklasse, Erhebungszeitraum,

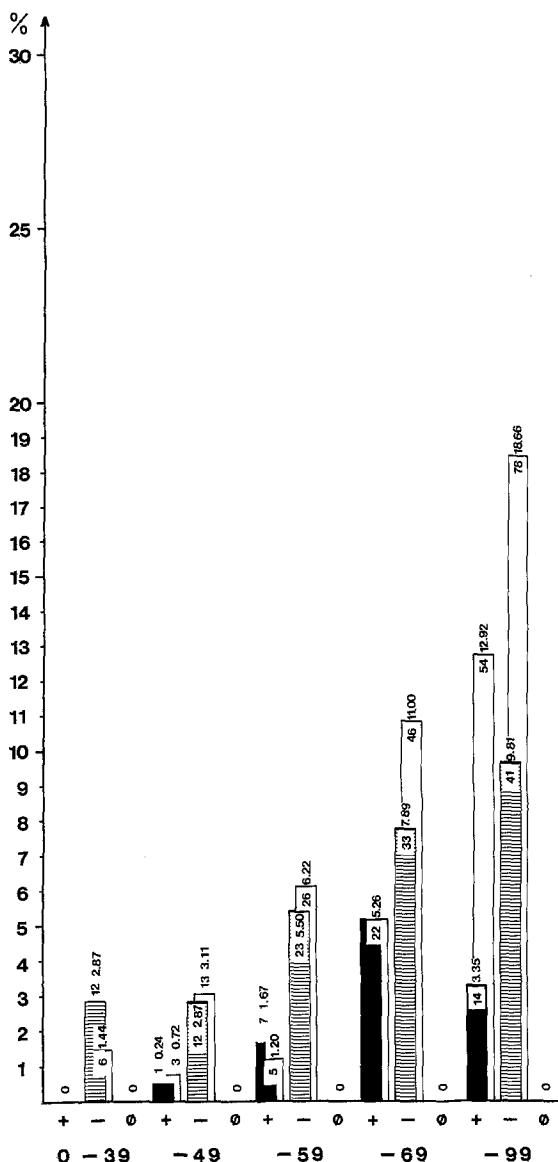


Abb. 2. Klinisch bzw. anamnestisch bekannter Diabetes mellitus für beide Erhebungsjahrgänge nach Altersklassen. + vorhanden; − nicht vorhanden; 0 unbekannt. Absolute Zahl: Ziffer innerhalb der Säule; relative Zahl: Ziffer außerhalb der Säule. Ordinate in %. Übrige Angaben vgl. Abb. 1

Grundkrankheit), wobei Fälle mit Klappenvitien ausgeschlossen wurden. Auf eine vollständige Dokumentation (vgl. Abb. 8–13) wurde großer Wert gelegt.

Die pathoanatomischen Befunde wurden jeweils von zwei während der gesamten Studie vertretenen Personen erhoben. Die Diagnose Herzinfarkt schließt frische und alte, mehr als 2×3 cm große Schwielen- und Nekrosefelder ein. Vom Koronargefäßsystem wurden jeweils 3 cm lange, longitudinal eröffnete Stücke entnommen (Abb. 7). Die distalen Abschnitte der beiden umläufigen als auch

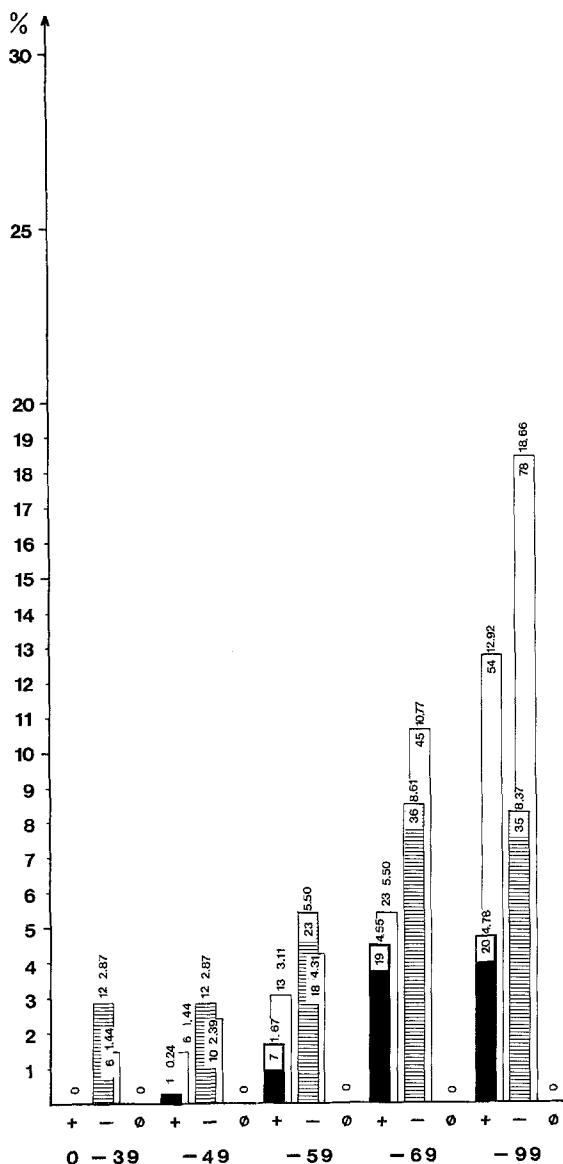


Abb. 3. Klinisch bzw. anamnestisch bekannte arterielle Hypertonie für beide Erhebungsjahrgänge nach Altersklassen. + vorhanden; − nicht vorhanden; 0 unbekannt. Absolute Zahl: Ziffer innerhalb der Säule; relative Zahl: Ziffer außerhalb der Säule. Ordinate in %. Übrige Angaben vgl. Abb. 1

des vorderen absteigenden Astes waren nicht nur inkonstant ausgebildet, sondern auch für eine systematische planimetrische (s.u.) Vermessung zu zart. Von einer Auswertung wurde daher abgesehen. — Die formalinfixierten Proben (auf eine Druckfixierung, wie es Capol 1968 vorgeschlagen hat, wurde nach eingehenden Voruntersuchungen verzichtet) wurden in der Alkoholreihe entwässert, in Paraplast eingebettet, geschnitten und gefärbt (Hämatoxylin-Eosin; Elastica-van Gieson). Die histologische Befundung erfolgte nach den Kriterien „Atherom“ und „Fibrose“ (ja/nein). Intima-

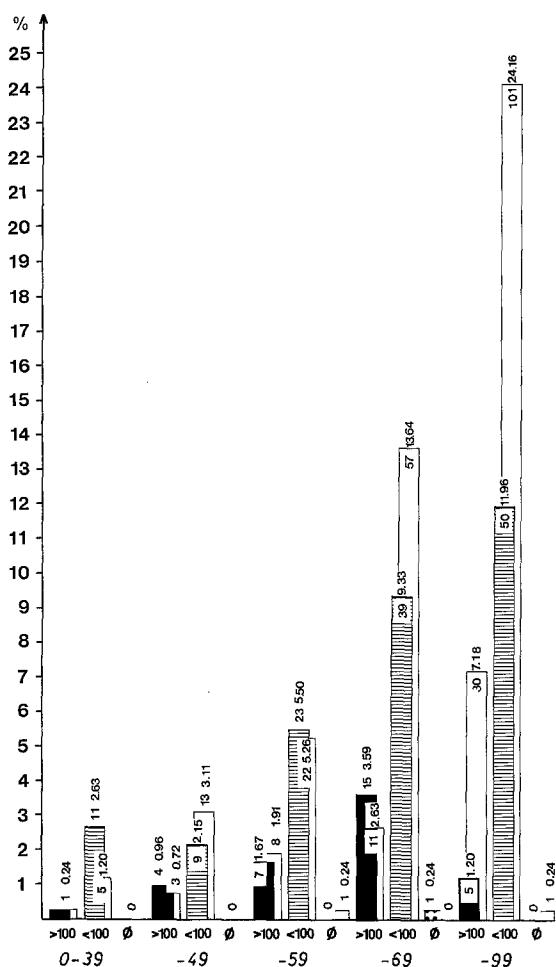


Abb. 4. Broca-Index (Differenz aus Körpergröße und Körpergewicht in %) für beide Erhebungsjahrgänge nach Index größer oder kleiner als 100 (Ordinate in %). Ø unbekannt. Absolute Zahl: Ziffer innerhalb der Säule; relative Zahl: Ziffer außerhalb der Säule. Übrige Angaben vgl. Abb. 1

und Mediavermessung (letztere hier nicht aufgeführt) wurden mittels Projektionsmikroskopes nach Umrißzeichnung auf genormtem Papier mit dem Ott-Scheibenplanimeter vorgenommen. Die planimetrischen Vermessungen wurden zweimal durchgeführt.

Die 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).

Bei der Datengewinnung und Datenverarbeitung wurde auf folgende Kriterien zusätzlich geachtet (Martini et al., 1968; Schaefer und Blohmke, 1972; Pflanz, 1973):

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

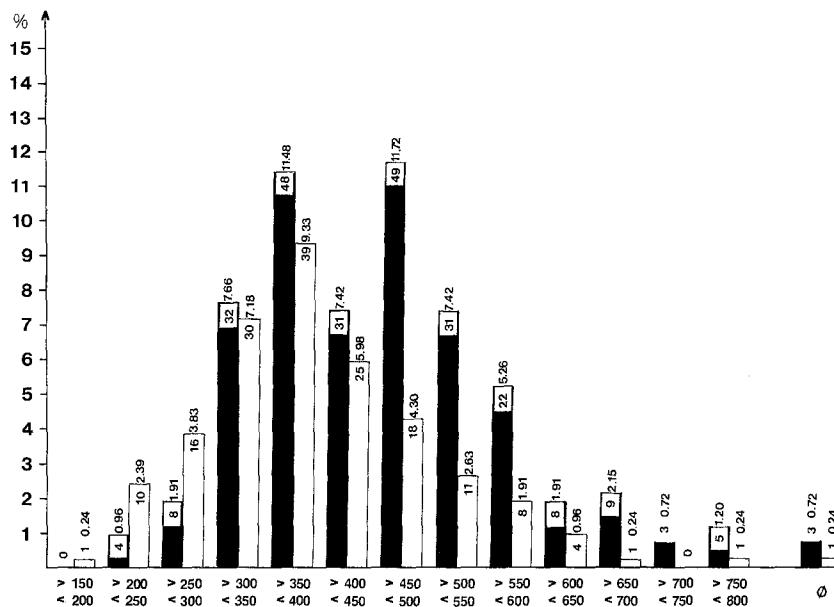


Abb. 5. Herzgewicht in Gramm. Männer: schwarz; Frauen: weiß. Klassenbreite: 50 g. Ordinate in %. Absolute Zahl: Ziffer innerhalb der Säule; relative Zahl: Ziffer außerhalb der Säule. Ø unbekannt

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

4. Fehlende Werte wurden durch Mittelwerte ergänzt (in der Regel nicht mehr als 3% einer Variablen). Eine Ausnahme wurde bei den Serumlipidwerten zugelassen. Ein solcher Wert war nur in knapp der Hälfte erreichbar. Bei der Bedeutung, welche diesen Werten zugesprochen wird, haben wir diese Variable belassen. Für jede Fragestellung wurde jedoch eine Kontrollrechnung durchgeführt, in welche nur diejenigen Fälle einbezogen wurden, die eine Angabe über die Serumlipide aufwiesen.

5. Für die hier vorgestellten Rechnungen hat sich herausgestellt, daß das Kriterium Rauchen für die Untersuchungs- wie auch für Teile der Vergleichsgruppe ein jeweils konkurrierendes Risiko darstellt (Untersuchungsgruppe: 205 Fälle mit Herzinfarkt; Vergleichsgruppe: 105 Fälle mit bösartigen Tumoren und Leberzirrhose, 108 Fälle mit unnatürlicher Todesursache und sonstige).

Es wurden daher aus der Vergleichsgruppe sämtliche Fälle eliminiert, bei welchen die Grundkrankheit möglicherweise zum Rauchen in Beziehung stand (Bronchial-, Magen- und Pankreascarcinom). Außerdem fand sich in unserem Material eine hohe Korrelation zwischen Alkoholabusus und Rauchen. Daher wurden Fälle mit Leberzirrhose und Alkoholamnese fortgelassen. Danach bestand das Kollektiv aus 144 Männern (gegenüber 253) und 153 Frauen (gegenüber 165). Die geringe Differenz bei den Frauen erklärt sich durch den großen Anteil von Mamma- und Genitalcarcinomen. — Die Prozedur hat — so wichtig sie methodisch ist — kaum Veränderungen (auch gegenüber dem Rauchen) an der sehr stabilen Struktur der Analysen gebracht.

6. 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 hier vorgestellten Untersuchungen beziehen sich ausschließlich auf das Kriterium „Atherom“ und „Fibrose“ in definierten Längsschnitten des Koronararteriensystems. Folgende mögliche Befallmuster und Komplikationen wurden nicht berücksichtigt, die sehr wohl von Bedeutung sein könnten:

1. Stenosen, arteriosklerotische oder thrombotische Verschlüsse innerhalb des gesamten epicardialen Koronargefäßsystems.

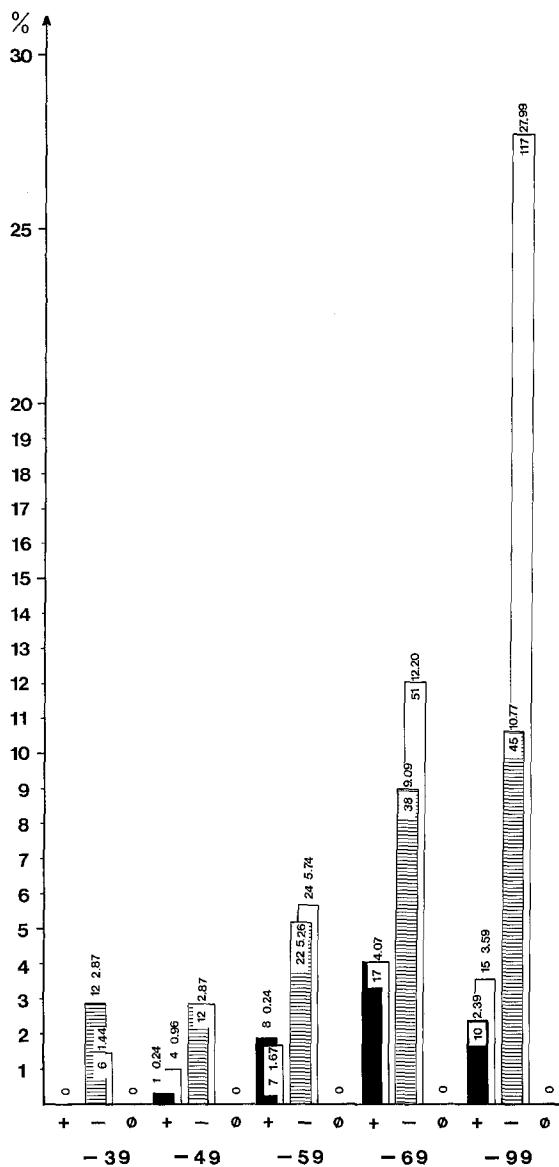


Abb. 6. Untersuchungs-Herzinfarkte; „+“) und Vergleichsgruppen (unnatürliche Todesfälle, bösartige Tumoren, sonstige; „-“) für beide Erhebungsjahrgänge nach Altersklassen (Ordinate in %). Ø unbekannt. Absolute Zahl: Ziffer innerhalb der Säule; relative Zahl: Ziffer außerhalb der Säule. Übrige Angaben vgl. Abb. 1

2. Querschnittsverbreiterungen mit Gefäßdilatation (sog. dilatative Koronararteriensklerose), welche mit einer überwiegend diffusen Intimafibrose einhergeht und sehr wohl von funktioneller Bedeutung sein können (Doerr und Becker, 1974; persönliche Mitteilung);

3. arteriosklerotische Veränderungen der Abgänge und epikardialen Verlaufsstrecken der Koronargefäße vor Eintreten in das Myocard;

4. arteriosklerotischer Befall der intramuralen Arterien (Höpker et al., 1975);

5. sog. Abgangstenosen (Ostiumbarrieren).

Außerdem ist die sehr weitgefäßte Definition des Herzinfarktes zu berücksichtigen. Als solcher wurden gezählt:

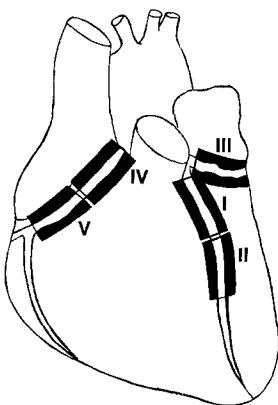


Abb. 7. Lokalisation der Untersuchungsstellen des Koronargefäßsystems: *I* Ramus descendens anterior 1–3 cm. *II* Ramus descendens anterior 4–6 cm. *III* Ramus circumflexus sinister 1–3 cm. *IV* A. coronaria dextra 1–3 cm. *V* A. coronaria dextra 4–6 cm

1. Bezirke territorialer Mangelversorgung von mehr als 3×2 cm größtem Durchmesser unabhängig von dem Alter der Veränderungen. Der Nachweis erfolgte mit konventioneller makroskopischer und mikroskopischer Methodik und schließt die (allerdings zahlenmäßig nicht ins Gewicht fallenden) Grenzfälle akuter Koronarinsuffizienz ohne sicheres morphologisches Substrat ein.

2. Eine Differenzierung nach der Ausdehnung über den Wandanschnitt (transmural – nicht transmural) wurde nicht vorgenommen. Auch sonstige Komplikationen (globöse Vegetationen, Wandruptur) wurden nicht berücksichtigt.

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. Die Variablenladungen werden ab 0.20 in die Diskussion einbezogen (Allerbeck, 1972; Hasseloff und Hofmann, 1970; Überla, 1971).

Die Faktorenanalyse kommt dem vielschichtigen und zugleich gegenständlich gebundenen Denken des Morphologen sehr weit entgegen, indem sie die gleichzeitige Betrachtung einer Vielzahl von Variablen in einer interpretierenden Gesamtschau ermöglicht. Die Gewichtung (=Bedeutung in der Gesamtinterpretation) jeder einzelnen Variablen geschieht unter formalen Gesichtspunkten, die Diskussion der Ergebnisse wie auch die Formulierung der für die verschiedenen Analysen nötigen Voraussetzungen überwiegend nach inhaltlichen Kriterien. Jede Analyse hat den Charakter eines Experiments mit jeweils definierter Fragestellung, Material und Methode.

Ergebnisse

Die Faktorenanalyse wurde für Männer und Frauen getrennt gerechnet (Tab. 1). Die sich entsprechenden Faktoren werden als Bündelungsmuster gemeinsam diskutiert. Als somatisches Risiko sind Alter und Broca-Index, als klinisches Risiko Diabetes mellitus, Hypertonie und Hyperlipidämie aufgeführt. Rauchen ist (gegenüber dem Alkoholabusus) als exponentielles Risiko verblieben. Angina pectoris und Claudicatio intermittens werden als symptomatisches Risiko bezeichnet. Als Variable des Herzens gehen ein Infarkt, Sudden death und Gesamtgewicht. Die 5 Gefäßteststellen werden durch jeweils zwei Diagnosen (Atherom und Fibrose) sowie einen Meßwert (Intimavermessung) repräsentiert.

Eine erste Übersicht zeigt, daß sich die Analysen für Männer und Frauen in etwa entsprechen, wobei es nur geringfügige Verschiebungen in der Reihenfolge der Faktoren (Faktor III: Männer; Faktor II: Frauen) gegeben hat.

Tabelle 1. Faktorenanalysen (getrennt für Männer und Frauen) mit je vier Faktoren. Gesamtrisiko mit 8 Variablen; Herzinfarkt, Sudden death und Herzgesamtgewicht; 5 Teststellen des Coronargefäßsystems, wobei jeweils Atherom und Fibrose als histologische Kriterien unterschieden wurden. Zusätzlich planimetrischer Meßbefund der Intima. Die Faktoren entsprechen sich in etwa bei beiden Geschlechtern — es ergeben sich nur geringe quantitative Unterschiede. Zusammengehörige Faktoren sind durch Klammern (unten), die Bündelungsmuster durch römische Ziffern gekennzeichnet (unten).

		♂ %	I 45.1	II 24.1	III 17.1	IV 13.6	♀ %	I 53.9	II 18.7	III 16.6	IV 10.8
RISIKO, somatisch	Alter BROCA-Index		*			—** ***		**			—*
RISIKO, klinisch	Diabetes mellitus Hypertonie Hyperlipidämie		*** ***	—**	* **	* ***		*			***
RISIKO, exponentiell	Rauchen					*			**		**
RISIKO, symptomatisch	Angina pectoris Claudicatio intermittens				*	** *		***			
HERZ	Infarkt Sudden death Gesamtgewicht		*		** **	** **		*	*** *		*
RAM. DESCEND. ANT. (1–3 cm)	Atherom Fibrose Intimavermessung		*** **	*				*** **			
RAM. DESCEND. ANT. (4–6 cm)	Atherom Fibrose Intimavermessung		*	*** *				*** ***		*** *	
RAM. CIRCUMFLEX. SIN.	Atherom Fibrose Intimavermessung		** *		*			** **		** **	
A. CORON. DEXTR. (1–3 cm)	Atherom Fibrose Intimavermessung		** **		** **			** **		** **	
A. CORON. DEXTR. (4–6 cm)	Atherom Fibrose Intimavermessung		*	*	*	*		** **		** *	

Römische Ziffern oben: Faktoren. Arabische Ziffern: erklärter Varianzanteil in %. Ladungen:
 * > 0.20 – < 0.30; ** > 0.30 – < 0.50; *** > 0.50 – < 0.90

Bündelungsmuster I (*Atheromatose des gesamten Koronararteriensystems*) (Männer: Faktor I; Frauen: Faktor I)

Diabetes mellitus und Hyperlipidämie (bei Frauen zusätzlich Hypertonie — jedoch ohne Herzgewicht) laden gemeinsam mit dem Alter (Altersgruppe über 65 Jahre) und Herzinfarkt. Diesen Kriterien entspricht pathoanatomisch eine konstante hochgradige Atheromatose sämtlicher Coronargefäßabschnitte, welche zusätzlich mit den Intimameßwerten bündelt und beide Geschlechter gleichsinnig befällt. Die durch Atherom gekennzeichneten Intimaveränderungen sind raumfordernd — über eine mögliche Lumeneinengung mit Stenosierung werden keine Aussagen gemacht. Diabetes mellitus und Hyperlipidämie (bei Männern stärker als bei Frauen) mit Hypertonie (bei Frauen) „erklären“ als klinisches Risiko eine bei beiden Geschlechtern regelhaft ablaufende Atheromatose der Coronargefäße. Die Variablen sind abhängig u.a. von der Einwirkungsdauer (Alter ≈ Zeit).

Bündelungsmuster II (Atheromatose der umläufigen Äste)

(Männer: Faktor III; Frauen: Faktor II)

Herzinfarkt und Angina pectoris sind bei beiden Geschlechtern mit einer mäßig starken Atheromatose der umläufigen Koronararterienverzweigungen vergesellschaftet. Hypertonie (Männer), Herzgesamtgewicht (Frauen und Männer) sowie Sudden death und Rauchen (Frauen) sind jeweils bei nur einem Geschlecht repräsentiert. Hierzu zählt auch die Hyperlipidämie (Männer). Die Geschlechtsunterschiede sind auffallend: Während das „erklärte“ morphologische Äquivalent bei Frauen und bei Männern das gleiche Muster zeigt, bestehen bezüglich des Risikos offenbar nur bei der Hypertonie (sofern man das Herzgewicht dazuzählt) Gemeinsamkeiten. Hyperlipidämie trifft in diesem Faktor die Männer, Rauchen die Frauen. Das Alter geht nicht ein.

Bündelungsmuster III („Nicht erklärter“ morphologischer Befund)

(Männer: Faktor II; Frauen: Faktor III)

Bei den Männern ist fast ausschließlich der vordere absteigende Ast repräsentiert, hier bündelt besonders eng der zweite Abschnitt. Bei Frauen findet sich zusätzlich die linke umläufige Verzweigung. Nennenswerte Anteile des Risikos und der Folgen am Herz tauchen nicht auf. Demnach ist nicht nur ein erklärter Anteil sondern auch ein nicht unwesentlicher nicht erklärter Anteil der Koronararteriensklerose geschlechtsverschieden. Sie verläuft für das Herz offenbar ohne Folgen.

Bündelungsmuster IV („Nicht erklärte“ Risiken und Folgen)

(Männer: Faktor IV; Frauen: Faktor IV)

Hyperlipidämie und Rauchen sind das für beide Geschlechter gemeinsame Risiko. Sudden death findet sich bei beiden Geschlechtern, Herzinfarkt (mit Angina pectoris und Claudicatio intermittens) nur bei den Männern. Broca-Index und Hypertonie (mit einer Vermehrung des Herzgesamtgewichtes) sind bei den Frauen nicht vertreten. Das Alter ist gegenläufig. Auffällig ist, daß dieser Faktor bei beiden Geschlechtern die jüngeren Altersklassen (unter 65 Jahre) betrifft und Rauchen als auch Hyperlipidämie als gemeinsame Variable aufweist. Bei den Männern bündeln die Folgen am Herz enger, der Anteil der Gesamtvariabilität ist mit 13.6% etwas höher.

Diskussion

Die Ergebnisse größerer Untersuchungen haben gezeigt, daß das Ausbreitungs-muster der Koronararteriensklerose nur geringe Geschlechtsunterschiede aufweist (Fulton, 1965; Montenegro und Eggen, 1968; Wegener, 1969). In der Regel wird davon ausgegangen, daß die Ausdehnung des Gefäßbefalls das wich-

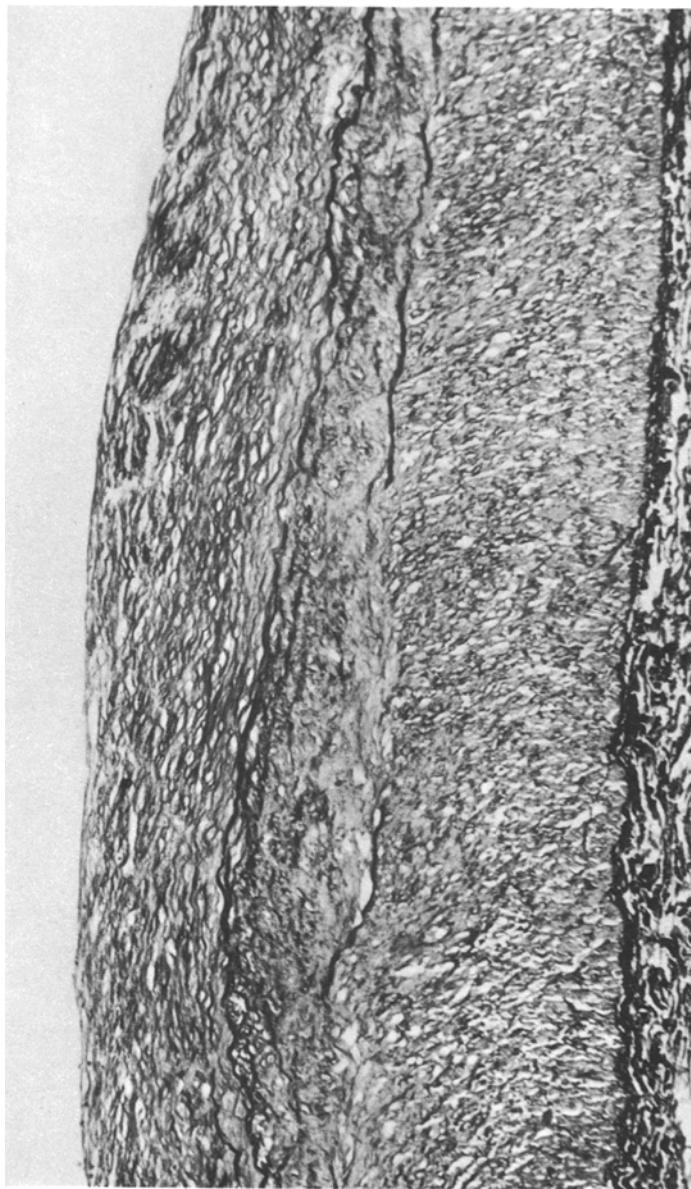


Abb. 8. CN 218/33. Ramus circumflexus sinister. Elastofibrose der Intima. Mehrfache Zerstörung der Lamina elastica interna. EvG, 108× (ohne Nachvergrößerung). O.R., 62 Jahre (männlich), verstorben am 6.3. 8.15 Uhr. Arbeiter, verheiratet. 26.2. Aufnahme in die Chirurgie wegen akuter gastro-intestinaler Blutung (am Arbeitsplatz). Verlegung in die Med. Klinik am 2.3. Pfeifen- und Zigarettenraucher. Alkoholabusus. Broca-Index 113%. Hypertonie (erst in der Klinik festgestellt) RR 180/110. 5 Tage auf der Intensivstation. Pathoanatomisch: Leberzirrhose, posthämorrhagischer Schock nach Ösophagusvarizenblutung.

tigste Indiz für den Schweregrad der Arteriosklerose ist (McGill et al., 1968; Strong et al., 1973). Jedoch wurden gegen die vielfach verwendeten Methoden des makroskopischen Grading Einwände erhoben (Gierstein, 1960). Wir sind der Ansicht, daß das Ausmaß des Oberflächenbefalls von nachgeordneter Bedeutung ist, wenn es sich im wesentlichen um nicht komplikationsfähige Läsionen handelt (wie Fibrose und Fibroelastose der Intima. Elastizitätsverlust und Auf-

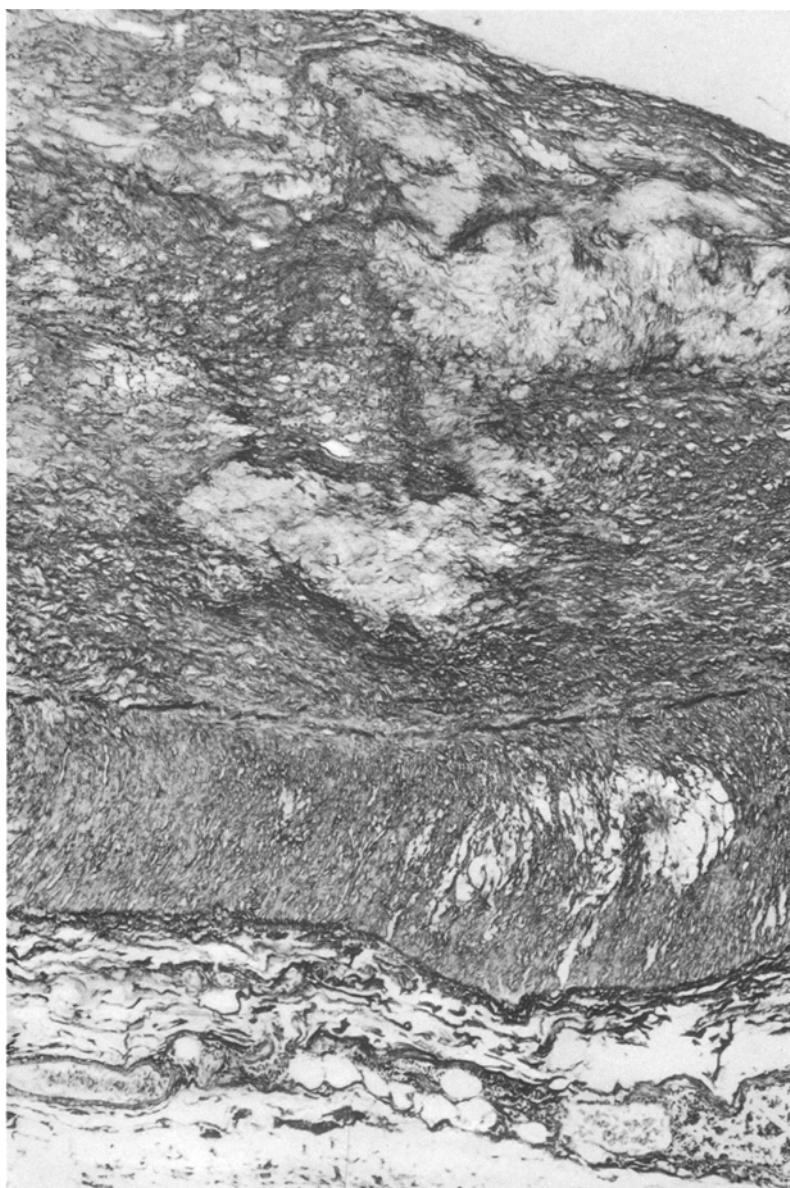


Abb. 9. CN 307/35. A. coronaria dextra 4–6 cm. Fibrose der Intima mit wolkigem, auf die Media übergreifenden Ödem. Beginnende Unterbrechung der Lamina elastica interna. EvG, 67,2× (ohne Nachvergrößerung). W.S. 73 Jahre (männlich), verstorben 30.4. 8.15 Uhr. „Mittlerer“ Beamter im Ruhestand, geschieden. 26.4. akuter Anfall mit Schmerzen im Abdomen. 28.4. Klinikaufnahme. Broca-Index 97%. Blutdruck RR 120/80. Letzte ärztliche Kontrolle April (Blutdruck, EKG). Exraucher seit 10 Jahren. Kein Herzinfarkt in der Anamnese. 2 Tage auf der Intensivstation. Pathoanatomisch: Alter Herzinfarkt, inkarzerierte Leistenhernie

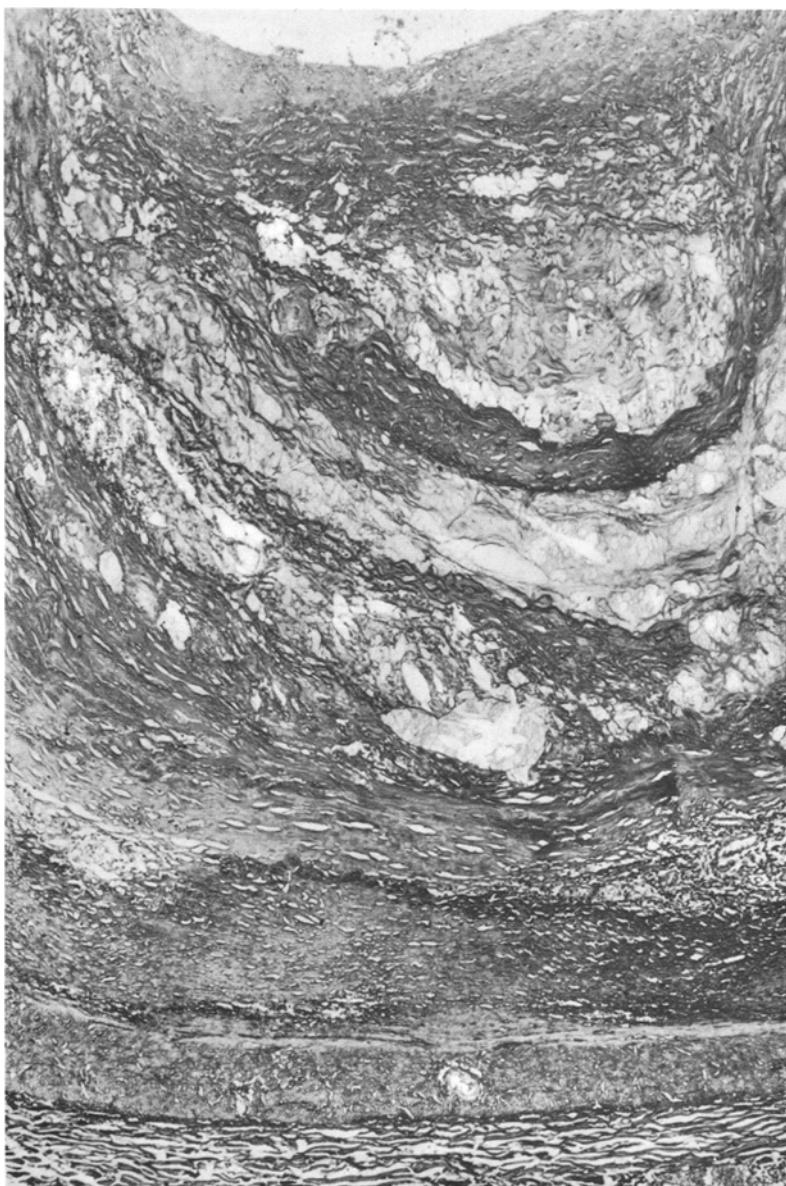


Abb. 10. CN 323/35. A. coronaria dextra 4–6 cm. Geschichtetes Atherom der Intima von unterschiedlich starkem Ödem durchsetzt. Hyalinisierung der medianahen Abschnitte, beginnende Vaskularisation, zelluläre Infiltrate. Mehrmalige Unterbrechung der Lamina elastica interna. EvG, 67,2× (ohne Nachvergrößerung). E.R. 73 Jahre (männlich). Angestellter, seit dem 67. Lebensjahr im Ruhestand, verheiratet. 24.3. 8.00 Uhr Angina pectoris – Anfall im Garten. Klinikankunft 24.3. 15.30 Uhr. 14 Tage vor dem Anfall ungewöhnliche Atemlosigkeit, belastungsabhängig. Diabetes mellitus nach dem 40. Lebensjahr, Hypertonus (RR 190/100) seit 1 Jahr. Immer wieder akute Infekte in den letzten 12 Monaten. Exraucher seit 10 Jahren. Broca-Index 87%. Letzte ärztliche Untersuchung 15.1. (Blutdruck, Urin, Serum, EKG). Hyperuricämie bekannt, Serumlipide im Normbereich. 50 Tage auf der Allgemeinstation. Therapie: Digitalis und andere Herzmittel (bei Vorhofflimmern). Pathoanatomisch: Mehrzeitig entstandener Hinterwandinfarkt; cardiogener Schock

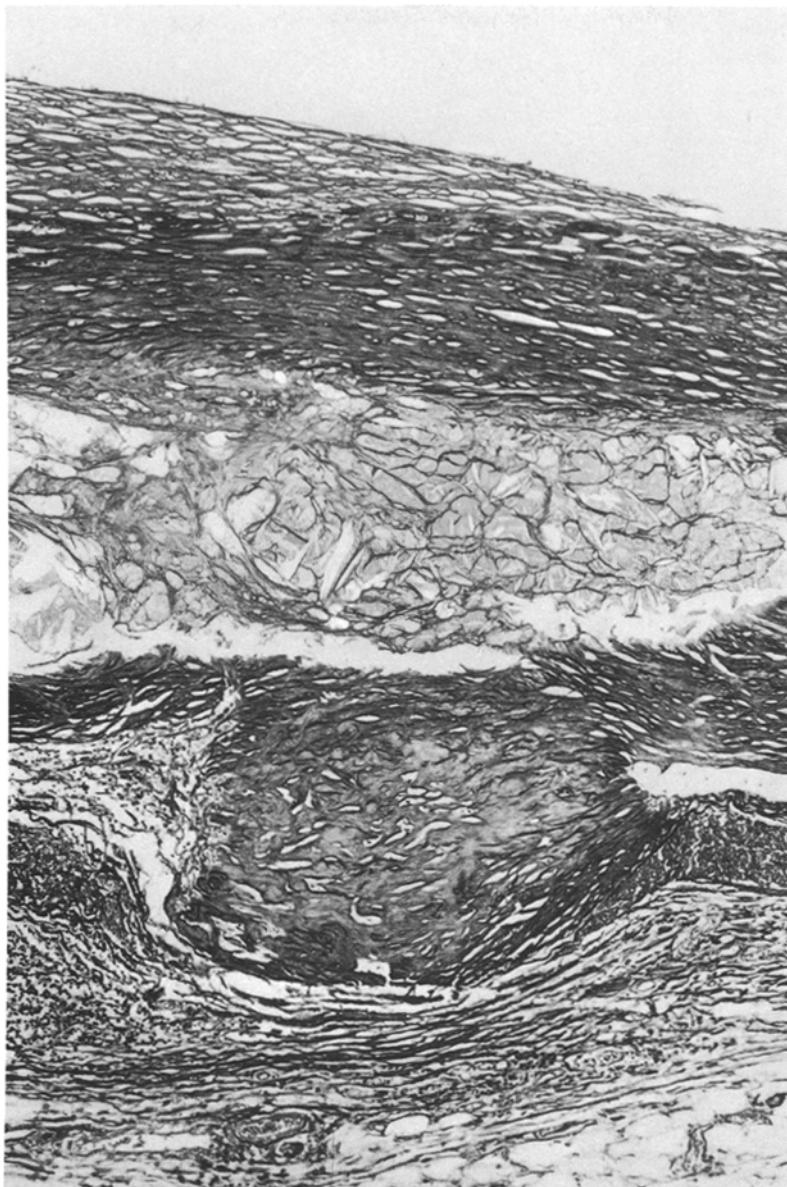


Abb. 11. CN 300/24. A. coronaria dextra 1–3 cm. Tiefes Atherom der Intima mit Verlagerung hyalinisierter Anteile durch die überwiegend zerstörte Media in die Adventitia. Stärkere zelluläre Reaktion in der Gegend der unterbrochenen Lamina elastica interna. EvG, 67,2 × (ohne Nachvergrößerung). C.H., 71 Jahre (männlich), verstorben am 25.4. 9.20 Uhr. Arbeiter im Ruhestand, verheiratet. Klinikankunft: 15.4. Seit mehr als 4 Wochen Unbehagen im Thorax, Müdigkeit. Anamnese: zurückliegender cerebraler Insult bei Hypertonie seit 4 Jahren (jetzt RR 185/100). Nichtraucher; Broca-Abweichung 120%. Letzte ärztliche Kontrolle im März (Blutdruck, Urin, EKG). 8 Tage auf der Allgemein-, 3 Tage auf der Intensivstation. Therapie: blutdrucksenkende Mittel, Digitalis. Pathoanatomisch: Magen-Carcinom, Zustand nach Gastrektomie, protrahierter kardiogener Schock

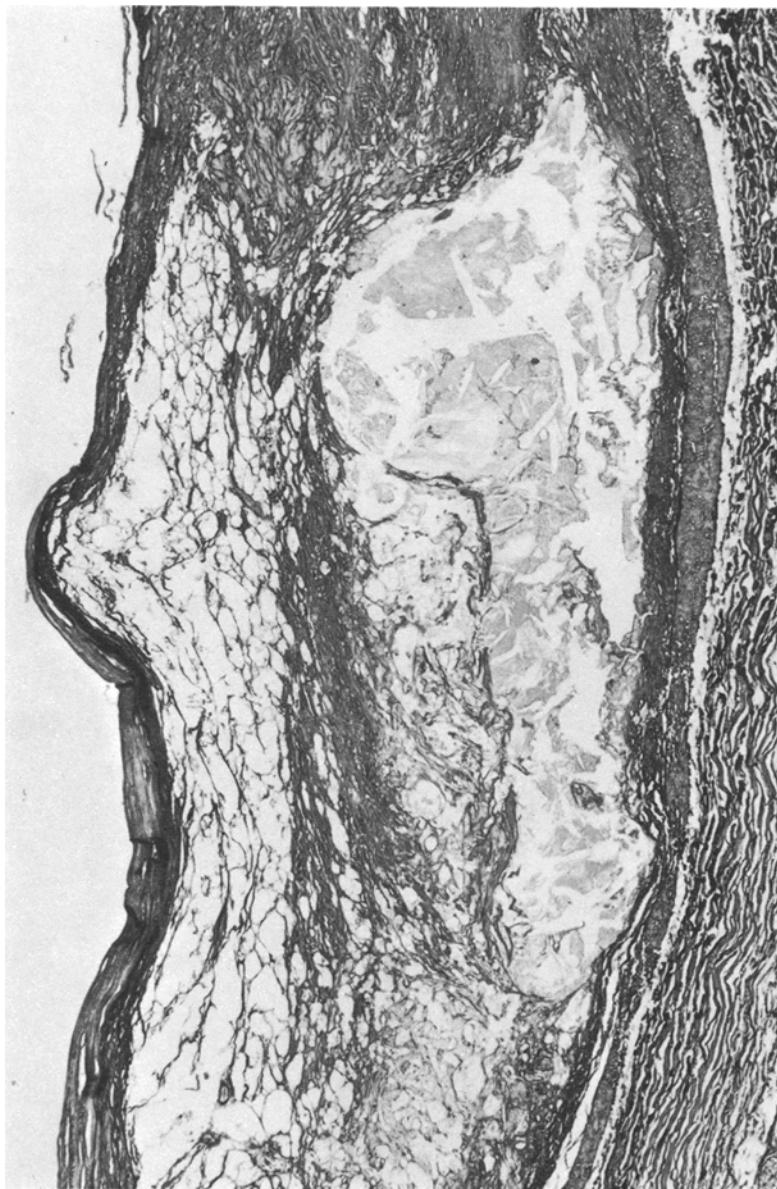


Abb. 12. CN 133/33. Ramus circumflexus sinister. Offenbar in Phasen ablaufender Vorgang. In der Tiefe älteres, von hyalinisierten Intimaanteilen „abgekapseltes“ Atherom, Zerstörung der Lamina elastica interna, frisches, teilweise zellweises Ödem der lumen-nahen Partien, fibrosierte Deckplatte. Kein Atherosomaufbruch. EvG, 86× (ohne Nachvergrößerung). K.F., 66 Jahre (weiblich), verstorben 24.9. 5.50 Uhr. Angestellte im Ruhestand, ledig. Angina pectoris – Anfall in der Wohnung am 18.9. 23.45 Uhr. Arztanruf 23.50 Uhr. Klinikankunft 19.9. 1.10 Uhr. Anamnese: Ziehen, Druck und Stechen beim Anfall; Brennen, Engegefühl vor und beim Anfall. Erstmalig Unbehagen im Thorax vor 4 Wochen. Ungewöhnliche Müdigkeit 1 Tag vor dem Anfall. Vor 9 Jahren Herzinfarkt, danach immer wieder Angina pectoris. Diabetes mellitus nach dem 40. Lebensjahr. Rauchen: mehr als 24 Zigaretten/die. Broca-Index: 116%. Am 30.8. letztmalig untersucht (EKG, Blutdruck, Urin, Blut). Hyperuricämie, Lipide im Normbereich. 5 Tage auf der Intensivstation. Pathoanatomisch: Alter Hinterwand-, frischer Vordersitenwandinfarkt

spleiung der Lamina elastica interna, Verkalkungen der Media (vgl. Abb. 8–13); Atherome (Abb. 10–13) hingegen können (einigermaßen plötzlich) Veränderungen erfahren, welche die Integrität der Gefäßwand infrage stellen (z.B. Beeinflussung des Schrankenfaktors durch Permeabilitätsänderung mit Flüssigkeitseinstrom in die Intima, ödematöse Verquellung mit sog. Ödemnekrose, diese raumfordernd. Ruptur der der Plaque aufliegenden, schmalen, fibrosierten Intimalamelle; Ausschwemmung prokoagulativer Substanzen mit Ange-

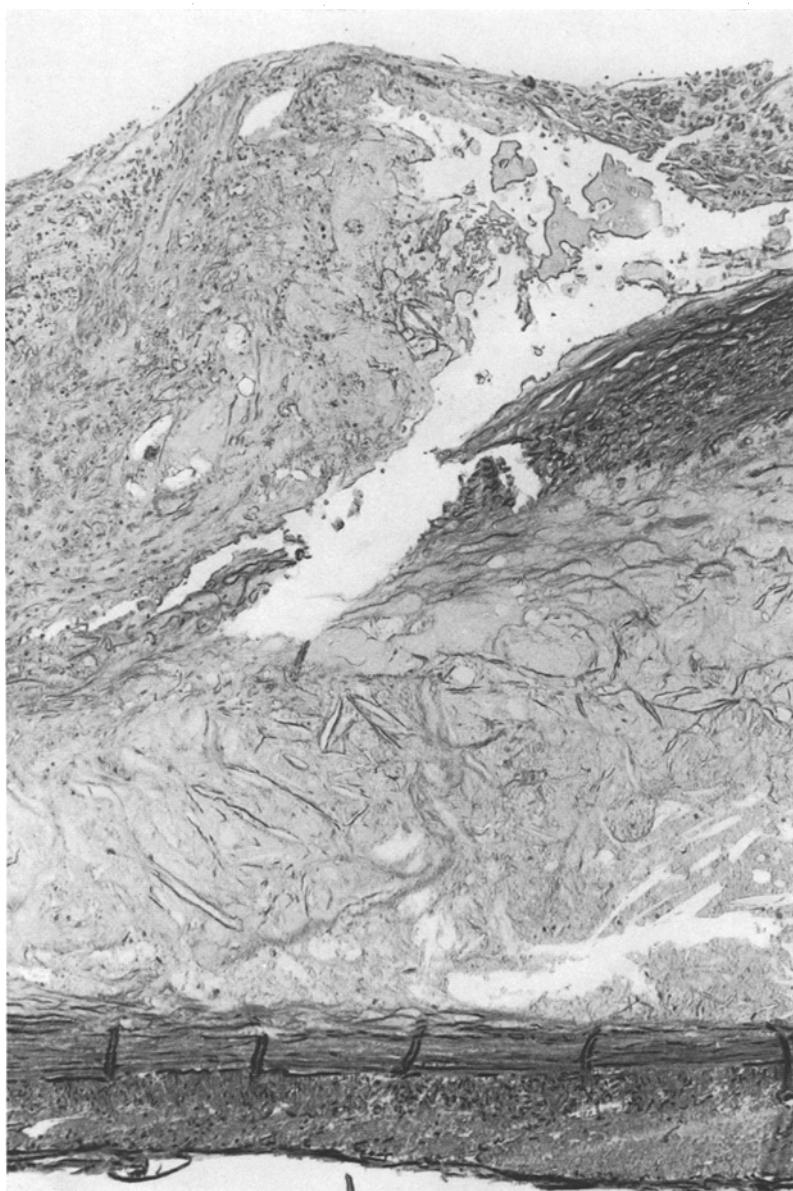


Abb. 13. CN 347/30. Ramus descendens anterior 1–3 cm. Frische, exulcerierte Plaque. Fibrose der lumen- und medianahen Intimaplatte. Zerstörung der Lamina elastica interna. EvG, 86× (ohne Nachvergrößerung). J.N., 70 Jahre (männlich), Arbeiter im Ruhestand, Nebenerwerbstätigkeit nach der Pensionierung. Verstorben 2.6. 19.10 Uhr. Broca-Index 133%; Zigarettenraucher (mehr als 24 Zigaretten/die). Lungenemphysem; Ulcus ventriculi mit rezidivierendem Blutungen in den letzten 12 Monaten. Letzte ärztliche Kontrolle 10.12. (Blutdruck, Urin, Blut, EKG). 128 Tage auf der Intensivstation sonst auf der Allgemeinstation (seit 24.10.). Pathoanatomisch: Perforiertes Ulcus ventriculi, Zustand nach zahlreichen operativen Interventionen. Status toxicoinfectiosus. Alter Herzinfarkt

hen z.B. einer ortsständigen Thrombose)). Eine einfache Fibrose (Abb. 8) der Intima beinhaltet in der Regel nicht einen solchen „multiplikativen“ Gefahrenwert.

Die vorstehenden Analysen zeigen, daß das Auftreten von Atheromen in den untersuchten Abschnitten der Koronargefäße in enger Beziehung zu den Risikokriterien regelhaft erfolgt (Schoenmackers, 1963; Doerr, 1964; Jagoe, 1973). Hierbei gibt es Abschnitte, die stärker und solche, die nicht so stark befallen werden (Montenegro und Eggen, 1968; Wegener et al., 1972). Daß hierbei modifizierende Faktoren wie die Blutströmung eine Rolle spielen (Fulton, 1965), sei nur am Rande erwähnt. Ein ähnliches gesetzmäßiges Verhalten ist bei der Intimafibrose jedoch nicht nachweisbar. Insbesondere ist die enge Kopplung an die klinischen Risiken nicht zu beobachten, wie dies für die Atheromatose der Fall ist. Formal kann die Intimafibrose als narbiges Ausheilungsstadium abgelaufener Prozesse verstanden werden. Als solche ist sie „unspezifisch“ (Strong et al., 1973).

In Abbildung 14 sind die Ergebnisse in einem Schaubild angegeben. Die verschiedenen Bündelungsmuster (BM) der Koronararteriensklerose zeigen Unterschiede nach Geschlecht und Alter:

1. Bündelungsmuster I: Männer und Frauen über 65 Jahre (Faktor I);
2. Bündelungsmuster II und III: Beide Geschlechter jeweils altersunabhängig (Faktoren II und III);
3. Bündelungsmuster IV: Männer und Frauen unter 65 Jahren (Faktor IV).

Die Risikokriterien korrelieren unterschiedlich. Die Kumulation von Risiken in BM I bei älteren Menschen mit einer hochgradigen Atheromatose aller Gefäßabschnitte und Herzinfarkt paßt in das konventionelle Konzept des „Herzinfarktes mit Risiko“ (Heyden, 1974). Dies wird noch durch die Tatsache unterstrichen, daß Patienten den Erstinfarkt in der Regel um durchschnittlich 5–7 Jahre überleben (Grosse, 1975). Auch die Interpretation des BM III macht wenig Schwierigkeiten: Es sind diejenigen Veränderungen, welche ohne Ausbildung eines Herzinfarktes einhergehen und die als somatisches Fatum (Doerr, 1963) bezeichnet werden könnten.

BM II und BM IV sind problematisch (Hort et al., 1975). Sie vereinigen knapp ein Drittel der Gesamtvariabilität auf sich. Diese beschreiben bei beiden Geschlechtern Herzinfarkte,

1. welche eine nur gering- bis mäßiggradige Koronararteriensklerose beilosem Zusammengehen mit den Risikokriterien aufweisen (BM II);
2. die andererseits die jüngeren Altersklassen (jünger als 65 Jahre) betreffen, eine enge Bündelung mit dem Risikospektrum aufweisen und ein überwiegend zartes (d.h. frei von Atherom und Fibrose) Koronargeäßsystem haben (BM IV).

In unserem Untersuchungsgut reicht bei ca. 30% der beobachteten Gesamtvariabilität der morphologische Befund an den Koronararterien alleine zu einer Erklärung des Herzinfarktes nicht aus.

Auch geht der geringere Befall des Koronargeäßsystems nicht mit einer stärkeren Intensität der pathologischen Veränderungen einher, wie das Verhalten

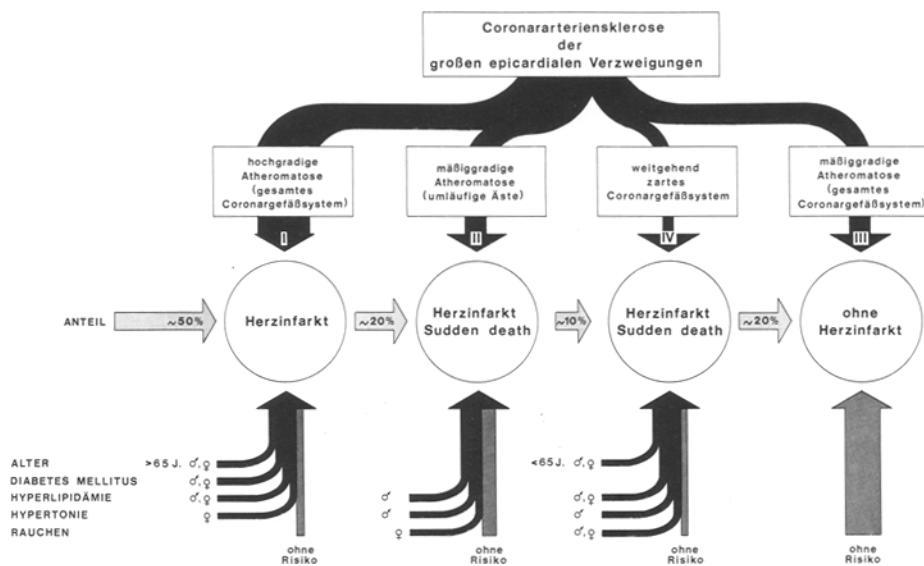


Abb. 14. Bündelungsmuster (BM) zur Koronararteriensklerose und Herzinfarkt. Pfeile von oben geben den morphologischen Befund an, Pfeile von unten das jeweils repräsentierte Risiko. Mitte: Folgen am Herzen (Kreise). Die Risiken können zum Herzinfarkt direkt oder „via“ Koronararteriensklerose Beziehung haben – daher getrennt Darstellung. BM I: Herzinfarkt mit Risiko, macht ca. 50% der Gesamtvariabilität aus. BM III: Mäßiggradige Koronararteriensklerose, kein Herzinfarkt, Anteil ca. 20%. BM II und IV (zusammen ca. 30%): Mäßige (BM II) oder fehlende (BM IV) Koronararteriensklerose bei geringerem (BM III) oder stärkerem (BM IV) Zusammengehen mit den Risiken. Je weniger der Herzinfarkt über die Koronararteriensklerose erklärt werden kann, desto enger bündeln die Risiken. Der Anteil von Herzinfarkt und Sudden death (BM IV) oder nur mäßiggradigen Koronararterienveränderungen (BM III) wird (bezogen auf die Gesamtvariabilität) auf 10–30% geschätzt

der Intimameßwerte zeigt (BM IV). Somit ist nicht wahrscheinlich, daß dieser Anteil ausschließlich diejenigen Fälle repräsentiert, welche einen akuten, z.B. thrombotischen Koronararterienverschluß zeigen (dieses Kriterium ist nicht in die vorgestellten Rechnungen mit eingegangen). Die Annahme stände zudem in Widerspruch zu zahlreichen Angaben aus der Literatur (s.o.), wonach die Thrombose oder die Wanddissektion mit raumfordernder Blutung fast ausschließlich in hochgradig geschädigten Gefäßen beobachtet wird (Übersicht bei Wegener, 1969).

Als Hypothese kann folgende Interpretation angeboten werden: Insbesondere bei Männern wird deutlich, daß die Risiken desto zahlreicher in einem Faktor vertreten sind, je weniger die Koronararterien Veränderungen zeigen. Ein Teil der Beobachtungen von Kuller et al. (1972) kann in diesem Sinne gedeutet werden. Unterscheidet man kurzfristige von langfristigen Effekten, welche Wegbereiter zum Herzinfarkt sein könnten, so darf man sagen, daß die Koronararteriensklerose als langfristiger Faktor anzusehen ist, welcher seinerseits mit den bekannten Risiken korreliert. Die in einer kurzen Zeitspanne erfolgende Kumulation (junge Männer und Frauen) führt, ohne daß eine im Vergleich zu älteren

Vestorbenen nennenswerte Koronararteriensklerose hatte entstehen können, zum Herzinfarkt.

Unsere Untersuchungen bestätigen (BM I) die epidemiologischen Konzepte der Framingham- und Post-Framingham-Ära (Epstein, 1966, 1968, 1971), welche zu der Auffassung geführt haben, daß die koronare Herzkrankheit als Folge einer Reihe von sog. Risikokriterien aufzufassen ist. Eine Rangordnung der Risikokriterien, wie dies Heyden (1974) vorgenommen hat, kann an diesem Material nicht nachvollzogen werden. In Projektion auf die Koronararteriensklerose müssen jedoch Hyperlipidämie, Diabetes mellitus und Hypertonie bei beiden Geschlechtern als führende intimaverändernde Faktoren angesehen werden. Dies stimmt mit den aus der Literatur ersichtlichen Teilergebnissen überein (Hypertonie: Davis und Klainer, 1940; Ellis, 1962; Liebegott, 1962; Evans, 1965; Correa et al., 1968; Deming, 1968; Robertson und Strong, 1968; Hyperlipidämie: Übersicht bei Harley, 1972; Diabetes mellitus: Übersicht bei Robertson und Strong, 1968). Der Broca-Index erscheint in unseren Rechnungen nur im BM IV und hier in relativ enger Beziehung zum Sudden death (nur Männer) der Broca-Index geht nur in Kombination mit dem Sudden death mit dem Herzinfarkt zusammen (vgl. Definition des Herzinfarktes) — ein Befund, welchen Kannel et al. (1967) aus der Framingham-Studie mitgeteilt haben.

Der Befund des Zigarettenrauchens steht in scheinbarem Widerspruch zu den bisherigen Ergebnissen. Rauchen findet sich bei den Frauen in BM II (mit atheromatösem Befall der umläufigen Äste), bei Männern in BM IV (ohne entsprechende Veränderungen am Koronargefäßsystem). Es wird — um die Wertigkeit dieses Befundes zu unterstreichen — noch einmal darauf hingewiesen, daß hier zum Rauchen kontrastierte Untersuchungsgruppen vorliegen.

Auerbach et al. (1965), Strong et al. (1969) sowie Rissanen et al. (1972) beschreiben jedoch eine enge Korrelation zwischen Rauchen und arteriosklerotischen Koronargefäßveränderungen. Meist wurde jedoch ein Grading des Oberflächenbefalls ohne histologische Berücksichtigung der Art der Veränderungen (Atherom, Fibrose) benutzt; Angaben über zusätzliche Risikokriterien fehlen gänzlich. So hat die Ansicht von Selzer (1968) noch immer ihre Berechtigung, wonach von einem sicheren Effekt des Zigarettenrauchens auf die arteriosklerotischen Veränderungen des Koronargefäßsystems nicht gesprochen werden kann. Allerdings wird auch in unserem Material unzweifelhaft bestätigt, daß Zigarettenrauchen mit Herzinfarkt und Sudden death (einschließlich des symptomatischen Risikos) korrelieren. Stamler und Epstein (1972) teilen die gleichen Ergebnisse für das amerikanische Pooling-Projekt mit. Interessant sind die Mitteilungen von Reid (1972), wonach EX-Raucher einen kontinuierlichen Rückgang der Infarktmortalität nach Aufgabe des Rauchens aufweisen (von einem kurzen Anstieg unmittelbar nach erzwungener Aufgabe abgesehen). Diese Angaben unterstützen unsere Befunde, wonach dem Rauchen stärkere koronarielle Veränderungen nicht zuzuschreiben sind. (Die Ausführungen beziehen sich auf die Beziehungen zwischen Rauchen und Koronararteriensklerose und nicht auf den Zusammenhang zwischen Rauchen und Herzinfarkt!).

In Abbildung 15 ist die Verflechtung bekannter und nicht erfaßter Anteile des Risikospektrums zur koronaren Herzkrankheit und Koronararteriensklerose dargestellt. Die unterschiedlichen Bündelungsmuster ergeben sich aus dem Venn-Diagramm. Als Erklärungsmöglichkeiten können diskutiert werden:

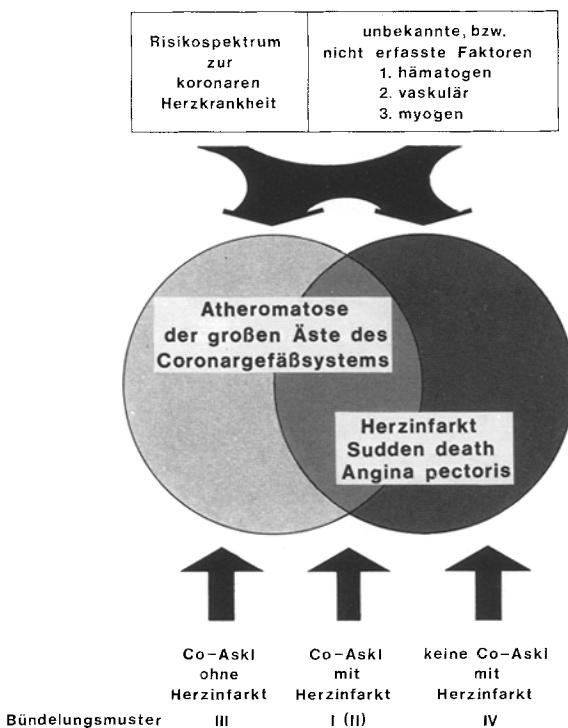


Abb. 15. Die Atheromatose der großen Äste des Koronargefäßsystems und die koronare Herzkrankheit (Herzinfarkt, Sudden death, Angina pectoris) repräsentieren (sich überschneidende) Venn-Diagramme. Oben: Risiken, welche in dieser Studie erfaßt wurden sowie unbekannte bzw. nicht erfaßte Einflußgrößen (hämatogen, vaskulär, myogen). Pfeile unten: Projektion der Bündelungsmuster

1. Es gibt zusätzliche Koronargefäßveränderungen, welche eng mit den Risiken und der koronaren Herzkrankheit zusammengehen, hier aber nicht erfaßt wurden. Höpker et al. haben eine solche Beziehung für die intramuralen Gefäße bei männlichen Patienten mit Herzinfarkt nachgewiesen (1975);

2. das morphologische Substrat der Koronararteriensklerose stellt nur einen Effekt des klinischen Risikos dar. Der andere Effekt führt zum Herzinfarkt und insbesondere Sudden death – jedoch nicht „via“ Koronararteriensklerose;

3. Dignität und Aussagefähigkeit der Risiken müssen angesichts einer möglicherweise wirksam gewordenen therapeutischen Intervention in Frage gestellt werden (Gegenfrage: Wo bleiben die gigantischen Mengen industriell produzierter Pharmaka?). Diese prinzipielle Einschränkung macht die gewünschte Auswahl von Untersuchungs- und Vergleichsgruppen bezüglich der Risikokriterien von vornherein unmöglich. Kontraste können nur von den Folgen her (z.B. Herzinfarkt ja/nein) gebildet werden;

4. es gibt zusätzlich andere Einflußgrößen, welche einen Herzinfarkt machen können und insbesondere zum Sudden death führen, welche von seiten des Risikos nicht in die Rechnungen eingegangen sind.

Trotz der zahlreichen methodischen Einschränkungen neigen wir zu der Ansicht, daß für den in Bündelungsmuster IV repräsentierten Herzinfarkt von Seiten der Morphologie zusätzliche Argumente erarbeitet werden müssen, welche offenbar teils innerhalb (Bündelungsmuster IV) teils außerhalb (Bündelungsmuster II) der bisher bekannten klinischen Risiken zu liegen scheinen.

Wir danken Frl. I. Fischer für die ausgezeichnete technische Assistenz. Herr Dipl.-Ing. H. Pasternak hat freundlicherweise die Anfertigung der Fotos besorgt.

Literatur

- Auerbach, O., Hammond, E.C., Garfinkel, L.: Smoking in relation to the coronary arteries. New Engl. J. Med. **273**, 775–779 (1965)
- Baroldi, G.: Coronary circulation in the normal and the pathologic heart. Washington: Off. Surg. General 1967
- Baroldi, G.: Distribution of arterio-atherosclerosis obstructive lesions in coronary arteries. Vasc. Surg. **8**, 53–59 (1974)
- Benchimol, A., Buxbaum, A., Maroko, P., Pedraza, A., Brener, L., Goldstein, M.: Chest pain with or without abnormal electro-cardiograms in patients with normal coronary arteriograms. Ariz. Med. **26**, 341–347 (1969)
- Bersch, W., Bühler, F., Kreinsen, U.: Ein pathomorphologischer Beitrag für sogenannten Epinephrin-Myokarditis. Virchows Arch. Abt. A, Path. Anat. and Histol. **360**, 45–55 (1973)
- Bertelsen, S.: Problems concerning the definition and grading of the aortic atherosclerosis. Acta path. microbiol. scand. **61**, 249–260 (1964)
- Bjurulf, P., Garlind, T., Sternby, N.H.: On epidemiologic methods for recording ischaemic heart disease. Acta med. scand., Suppl. **474**, 1–97 (1967)
- Blumgart, H.L.: Anatomy and functional importance of intercoronary arterial anastomoses. Circulation **20**, 812–815 (1959)
- Büchner, F.: Die Rolle des Herzmuskels bei der Angina pectoris. Beitr. path. Anat. **89**, 644–667 (1932)
- Büchner, F.: Die Koronarinsuffizienz in alter und neuer Sicht. Boehringer Mannheim G.m.b.H., 1970
- Bühler, F., Bersch, W., Kreinsen, U.: Zur Pathomorphologie der sogenannten Epinephrin-Myokarditis nach Gabe von Hypertensin. Virchows Arch. Abt. A, Path. Anat. and Histol. **363**, 249–258 (1974)
- Campeau, L., Lesperance, J., Bourassa, M.G., Ashekian, P.B.: Myocardial infarction without Obstructive Disease at Coronary Arteriography. Canad. med. Ass. J. **99**, 837–843 (1968)
- Capol, J.-A.: Vergleichende anatomische Untersuchungen der Kranzarterien und der A. radialis bei Unfalltodessällen, Suiziden, Hirnblutungen und Herzinfarkten. Schweiz. med. Wschr. **98**, 1330–1335 (1968)
- Chapman, L.: The cause-effect relationship between recent coronary artery occlusion and acute myocardial infarction. Amer. Heart J. **87**, 267–271 (1974)
- Correa, P., Restrepo, C., Montenegro, M.R., Solberg, L.A.: Coronary atherosclerosis and heart weight. Lab. Invest. **18**, 580–585 (1968)
- Datz, M., Sedelmaier, F.: Statistische Untersuchungen zum Herzinfarkt. Inauguraldissertation Heidelberg 1975
- Davis, D., Klainer, M.J.: Studies in hypertensive heart disease. I. The incidence of coronary atherosclerosis in cases of essential hypertension. Amer. Heart J. **19**, 185–192 (1940)
- Deming, Qu.B.: Blood pressure: Its relation to atherosclerotic disease of the coronaries. Bull. N.Y. Acad. Med. **44**, 968–984 (1968)
- Deupree, R.W., Fields, R.I., McMahan, C.A., Strong, J.P.: Atherosclerotic lesions and coronary heart disease. Key relationships in necropsied cases. Lab. Invest. **28**, 252–262 (1973)
- Doerr, W.: Arteriosklerose als somatisches Fatum. Veröff. Schleswig-Holsteinschen Universitätsges., N.F. Nr. 32. Kiel: Ferdinand Hirt 1963
- Doerr, W.: Gangarten der ASKL. Sitzungsber. Heidelberger Akad. Wiss., math.-naturw. Kl. 1962/64, 4. Abh. 1964
- Doerr, W.: Allgemeine Pathologie der Organe des Kreislaufes. Handbuch der allgemeinen Pathologie, Bd. III, Teil 4: Die Organe. Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1970
- Doerr, W., Höpker, W.-W., Roßner, J.A.: Neues und Kritisches vom und zum Herzinfarkt. Sitzungsber. Heidelberger Akad. Wiss., math.-naturw. Kl., 4. Abh. Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1974

- Dormanns, E., Emminger, E.: Vergleichende Untersuchungen über Ausbreitung und Stärke der Atherosklerose an 1000 Leichen von über 20 Jahre alten Personen mit besonderer Berücksichtigung von Krebs, Tuberkulose und Lues. *Virchows Arch. path. Anat.* **293**, 545–550 (1934)
- Dwyer, E.M., Wiener, L., Cox, J.W.: Angina pectoris in patients with normal and abnormal coronary arteriograms. *Hemodynamic and clinical aspects*. *Amer. J. Cardiol.* **23**, 639–646 (1969)
- Ellis, L.B., Allison, R.B., Rodriguez, F.L., Robbins, S.L.: Relation to the degree of coronary artery disease and of myocardial infarctions to cardiac hypertrophic and chronic congestive heart failure. *New Engl. J. Med.* **266**, 525–529 (1962)
- Eliot, R.S., Bratt, G.T.: The paradox of myocardial ischemia and necrosis in young women with normal coronary arteriograms. Relationship to anomalous hemoglobin-oxygen dissociation. *Amer. J. Cardiol.* **21**, 98 (1968)
- Eliot, R.S., Bratt, G.: The paradox of myocardial ischemia and necrosis in young women with normal coronary arteriograms. *Amer. J. Cardiol.* **23**, 633–638 (1969)
- 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)
- Erhardt, L.R., Lundman, T., Mellstedt, H.: Incorporation of ^{125}I -labelled fibrinogen into coronary arterial thrombi in acute myocardial infarction in man. *Lancet* **1973I**, 387–390
- Evans, P.H.: Relation of longstanding blood-pressure levels to atherosclerosis. *Lancet* **1965I**, 516–518
- Fulton, W.M.F.: The coronary arteries. Arteriography, microanatomy and pathogenesis of obliterative coronary artery disease. — Anatomical factors in the localisation of atherosclerotic lesions. Springfield (Ill.): Charles C. Thomas 1965
- Giertsen, J.Chr.: The reliability of macroscopical grading of atherosclerosis. *Acta path. microbiol. scand.* **50**, 355–368 (1960)
- Gross, H., Sternberg, W.H.: Myocardial infarction without significant lesions of coronary arteries. *Arch. intern. Med.* **64**, 249–267 (1939)
- Grosse, H.: Die Epidemiologie des Myocardinfarkts aus der Sicht des Obduzenten. *Z. ges. inn. Med.* **30**, 603–607 (1975)
- Harley, Ch.: Hypertriglyceridemia and premature coronary artery disease. *Acta diabet. lat. (Suppl.)* **9**, 93–97 (1972)
- Haseloff, O., Hofmann, H.-J.: Kleines Lehrbuch der Statistik, 4. Aufl. Berlin: Walter de Gruyter & Co. 1970
- Heyden, S.: Risikofaktoren für das Herz, Ergebnisse und Konsequenzen der Post-Framingham-Studien. Boehringer Mannheim G.m.b.H., 1974
- Höpker, W.-W., Nüssel, E., Wegener, K., Tamm, M., Hehl, F.-J., Köhler, G., Kreinsen, U., Weigand, W., Bühlert, F., Bersch, W.: Statistische Modellstudie zum Verlauf und Ausbreitungs muster der Arteriosklerose. *Verh. dtsch. Ges. Path.* **56**, 670 (1972)
- Höpker, W.-W., Nüssel, E., Weiler, J.: Ausbreitungsmuster der Arteriosklerose: Alter und Risikokriterium bei epicardialen und intramuralen Veränderungen der Coronargefäße bei Patienten mit Herzinfarkt. *Verh. dtsch. Ges. Path.* **59**, 348–354 (1975)
- Hort, W., Nauth, H.F., Frenzel, H.: Koronarsklerose und Risikofaktoren im höheren Alter. *Verh. dtsch. Ges. Path.* **59**, 341–344 (1975)
- Jagoe, W.S.: Survey of atheroma in the coronary arteries. *J. Irish med. Ass.* **66**, 508–513 (1973)
- Kemp, H.G., Elliot, W.C., Gorlin, R.: The anginal syndrome with normal coronary arteriography. *Trans. Ass. Amer. Phyc.* **80**, 59–70 (1967)
- Kuller, L., Cooper, M., Perper, J.: Epidemiology of sudden death. *Arch. intern. Med.* **129**, 714–719 (1972)
- Lichtlein, P., Schönbeck, M.: Ischämischer Koronarspasmus bei Angiographie. Ein karnistischer Beitrag. *Z. Kardiologie* **63**, 311–319 (1974)
- Liebegott, G.: Hypertonie und Myokardinfarkt. *Ärztlt. Forsch.* **16**, 163–178 (1962)
- Likoff, W., Segal, B.L., Kasparian, H.: Paradox of normal selective coronary arteriograms in patients considered to have unmistakable coronary heart disease. *New Engl. J. Med.* **276**, 1063–1066 (1967)

- Linzbach, A.J.: Mikrometrische und histologische Analyse hypertropher menschlicher Herzen. *Virchows Arch. path. Anat.* **314**, 534–594 (1947)
- Martini, P., Oberhoffer, G., Welte, E.: Methodenlehre der therapeutisch-klinischen Forschung, 4. Aufl. Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1968
- McGill, H.C., Arias-Stella, J., Carbonell, L.M., Correa, P., De Veyra, E.A., Donoso, S., Eggen, D.A., Galindo, L., Guzmán, M.A., Lichtenberger, E., Løken, A.C., McGarry, P.A., McMahan, C.A., Montenegro, M.R., Moosy, J., Perez-Tamayo, R., Restrepo, C., Robertson, W.B., Salas, J., Solberg, L.A., Strong, J.P., Tejada, C., Wainwright, J.: General Findings of the International Atherosclerosis Project. *Lab. Invest.* **18**, 498–502 (1968)
- Montenegro, M.R., Eggen, D.A.: Topography of atherosclerosis in the coronary arteries. *Lab. Invest.* **18**, 586–593 (1968)
- Mörl, H.: Der „stumme“ Myokardinfarkt. Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1975
- Neill, W.A., Judkins, M.P., Dhindsa, D.S., Metcalfe, J., Kassebaum, D.G., Kloster, F.E.: Clinically suspected ischemic heart disease not corroborated by demonstrable coronary artery disease. *Amer. J. Cardiol.* **29**, 171–179 (1972)
- Neill, W.A., Kassebaum, D.G., Judkins, M.P.: Myocardial hypoxia as the basis for angina pectoris in a patient with normal coronary arteriograms. *New Engl. J. Med.* **279**, 789–792 (1968)
- Netto, S.M.: Myocardial hypoxia with normal coronary arteriogram. *Arch. bras. Cardiol.* **26**, 9–14 (1973)
- Nordenström, B.: A peripheral type of vascular change in the coronary arteries. *Vasc. Dis.* **2**, 293–299 (1965)
- Nourani, D.: Myocardial infarction in the presence of normal coronary arteries. *Tex. St. J. Med.* **69**, 49–52 (1973)
- Nüssel, E., Höpker, W.-W.: Rauchen und morphometrische Gefäßbefunde. In: G. Schettler, Fortschritte der Arterioskleroseforschung, S. 33–38. München-Gräfelfing: Banaschewski 1973
- Oberwittler, W.: Anmerkung zur Interpretation der Framingham-Studie. *Med. Welt* **19**, 2478–2480 (1969)
- Pepine, C.J., Bemiller, C.R., Rogers, A.: Long-term observations in patients with angina and normal coronary arteriograms. *Amer. J. Cardiol.* **29**, 285 (1972)
- Pflanz, M.: Allgemeine Epidemiologie. Aufgaben, Technik, Methoden. Stuttgart: G. Thieme 1973
- Pletscher, A.: Metabolische Ursachen der Myokardischämie. *Cardiologia (Basel)* **40**, 97–112 (1962)
- Reid, D.D.: Smoking and ischemic heart disease prevention problems and potential. *Prevent Med.* **1**, 84–91 (1972)
- Rein, H.: Die Physiologie der Herzkranzgefäße. *Z. Biol.* **92**, 101–127 (1931)
- Rissanen, V., Pyoeraelae, K., Heinonen, O.P.: Cigarette smoking in relation to coronary and aortic atherosclerosis. *Acta path. microbiol. scand., Sect. A* **80**, 491–500 (1972)
- 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. Geneva — Monogr. Ser. No. 56 (1968)
- Schaefer, H., Blohmke, M.: Sozialmedizin. Einführung in die Ergebnisse und Probleme der Medizin-Sociologie und Sozialmedizin. Stuttgart: G. Thieme 1972
- Schoenmackers, J.: Elastische und unelastische Koronarsklerose. Prognostisch unterschiedliche Formen der Koronarsklerose. *Arch. Kreisl.-Forsch.* **42**, 172–233 (1963)
- Seltzer, C.C.: An evaluation of the effect of smoking on coronary heart disease: Epidemiological evidence. *J. Amer. med. Ass.* **203**, 193–200 (1968)
- Selye, H.: Experimental cardiovascular disease. Part 1 and 2. Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1970
- Simon, H., Felix, R., Wagner, J., Pensky, W., Schaede, A.: Pathologisches Perfusionsszintigramm des Myokards bei Angina pectoris und normalem Koronarogramm. *Dtsch. med. Wschr.* **101**, 1026–1029 (1976)
- Sinapius, D.: Über das dissezierende Intimahämatom bei Coronarsklerose. *Verh. dtsch. Ges. Path.* **49**, 215–217 (1965)
- Sinapius, D.: Über Wandveränderungen bei Coronarthrombose. Bemerkungen zur Häufigkeit, Entstehung und Bedeutung. *Klin. Wschr.* **43**, 875–880 (1965)
- Sinapius, D.: Zur Morphologie und Histochemie der Fette in Coronarthromben. *Virchows Arch. path. Anat.* **342**, 144–153 (1967)
- Sinapius, D.: Zur Morphologie verschließender Koronarthromben. *Dtsch. med. Wschr.* **97**, 544–551 (1972)

- Slany, J., Möslacher, H., Wolner, E.: Myokardbrücke — Ursache einer herzphasenabhängigen Koronarstenose. *Dtsch. med. Wschr.* **101**, 653–655 (1976)
- Stamler, J., Epstein, F.H.: Coronary heart disease: Risk factors as guides to preventive action. *Prevent. Med.* **1**, 27–48 (1972)
- Sternby, N.H.: Atherosclerosis in a defined population. An autopsy survey in Malmö, Sweden. *Acta path. microbiol. scand., Suppl.* 194, Copenhagen: Munksgaard 1968
- Strong, J.P., Eggen, D.A., Oalmann, M.C., Richards, M.L., Tracy, R.E.: Pathology and epidemiology of atherosclerosis. *J. Amer. diet. Ass.* **62**, 262–268 (1973)
- Strong, J.P., Richards, M.L., McGill, H.C., Eggen, D.A., McMurry, M.T.: On the association of cigarette smoking with coronary and aortic atherosclerosis. *J. Atheroscler. Res.* **10**, 303–317 (1969)
- Strong, J.P., Solberg, L.A., Restrepo, C.: Atherosclerosis in persons with coronary heart disease. *Lab. Invest.* **18**, 527–537 (1968)
- Überla, K.: Faktorenanalyse. Eine systematische Einführung, 2. Aufl. Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1971
- Vlodaver, Z., Edwards, J.E.: Pathology of coronary atherosclerosis. *Prog. cardiovasc. Dis.* **14**, 256–274 (1971)
- Waxler, E.B., Kimbiris, D., Dreifus, L.S.: The fate of women with normal coronary arteriograms and chest pain resembling angina pectoris. *Amer. J. Cardiol.* **28**, 25–32 (1971)
- Wegener, K.: Koronarverschluß. Histogenese der sklerotischen Plaque und repressive Veränderungen. *Arch. Kreisl.-Forsch.* **58**, 102–187 (1969)
- Wegener, K., Köhler, U., Höpker, W.-W., Bersch, W.: Coronarsklerose und Mediaschwund. Statistische Untersuchungen von Querschnittsmessungen an menschlichen Coronararterien. *Virchows Arch. Abt. A Path. Anat.* **355**, 227–237 (1972)
- Weiler, G., Knieriem, H.J.: Beitrag zur Morphometrie der Coronarsklerose. *Z. Rechtsmed.* **75**, 241–251 (1975)
- Werkö, L.: Risk factors and coronary heart disease — facts or fancy? *Amer. Heart J.* **91**, 87–98 (1976)
- Zschoch, H., Schönfelder, M.: Häufigkeit und Formen der Coronarsklerose, Coronarthrombose, Myocardinfarkte. *Z. Ges. inn. Med.* **22**, 65–70 (1967)

Eingegangen am 1. Dezember 1976