

Propagations- und Progressionsfaktoren der Arteriosklerose

Ergebnisse einer interdisziplinären Verbundstudie *

W.-W. Höpker, E. Nüssel und R. Prawitz

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

Factors in the Progression and Propagation of Arteriosclerosis

Results of an Interdisciplinary Study

Summary. Starting from generalized theories of the arteriosclerosis, a comprehensive model of factor analysis is presented which considers the clinical risk spectrum of coronary heart disease as presently known. Arteriosclerosis and morphological findings are also included in the analysis. A differentiation is made between "progressive ramification" and "multiple variable" patterns, which combine the clinical risks in a specific structure. Fractions of unknown influencing factors could be estimated quantitatively and qualitatively in such a manner that suggestions concerning the huge dependency of time and the progressive increase with age could be determined.

Key words: Arteriosclerosis — Risk factors of the arteriosclerosis — Risk factors of the coronary heart disease — Factor analysis.

Zusammenfassung. Ausgehend von generalisierenden Theorien zur Arteriosklerose wird ein umfassendes faktorenanalytisches Modell vorgestellt, welches das bislang bekannte klinische Risikospektrum zur koronaren Herzkrankheit als auch zur Arteriosklerose neben dem morphologischen Befund berücksichtigt. Es werden sogenannte Ausbreitungs- und Bündelungsmuster unterschieden, die in einer spezifischen Struktur mit den klinischen Risiken bündeln. Der Anteil der noch unbekannten Einflußfaktoren läßt sich einerseits quantitativ abschätzen, andererseits qualitativ derart strukturieren, daß z.B. Hinweise für die hohe Zeitabhängigkeit und die mit dem Alter zunehmende Progressivität herausgestellt werden konnten.

* 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

Einleitung und Problemstellung

Nach Dible (1960; Doerr, 1970) lassen sich drei größere Theorien zur Arteriosklerose nachvollziehen:

1. Die Inkrustationstheorie von C. von Rokitansky (1844, 1846, 1852);
2. entzündlich-degenerative Gefäßwanderkrankung von R. Virchow (1856, 1859);
3. Infiltrationstheorie von N. Anitschkow (1913, 1914, 1933).

Doerr (1970) hat darauf hingewiesen, daß eigentlich zwischen diesen Theorien keine wesentlichen Unterschiede bestehen. In diesem Jahrhundert und insbesondere in den letzten Jahrzehnten haben die zahlreichen Einzelergebnisse und die außerordentliche Methodenvielfalt dazu geführt, daß jede generalisierende Betrachtungsweise aus dem Gesamtproblemkreis der Arteriosklerose verschwunden ist und – wo eine solche genannt wird – entschieden abgelehnt wird (Haust und More, 1972). Beide Autoren geben eine etwas andere Gliederung der klassischen Theorien:

1. thrombogenetische oder Inkrustationstheorie;
2. Entzündungstheorie;
3. Fettheorie;
4. Insudations- oder Perfusionstheorie, seröse Entzündung.

Ohne Zweifel beschreibt jede dieser Theorien nur einen Aspekt des Gesamtprozesses der Arteriosklerose. Je nach methodischem Standort ist retrospektiv eine vielschichtige Interpretation möglich. Trotzdem muß festgehalten werden, daß

1. es sich bei der Arteriosklerose um eine Antwort des arteriellen Gefäßsystems handelt auf Einflußfaktoren, die wir insgesamt nur unzureichend kennen;
2. die Arteriosklerose aus ihrem morphologischen Erscheinungsbild heraus charakterisierbar ist. Sie beinhaltet zwar Veränderungen, die einzeln mühevoll aufzuzählen sind, die aber insgesamt in einer einheitlichen begrifflichen Definition schwer faßbar erscheinen.

Man darf mit einiger Berechtigung die Frage stellen, ob

1. der Begriff der Arteriosklerose als Sammelbegriff gegenüber einer Vielzahl von Gefäßwandveränderungen haltbar ist;
2. ob es sich tatsächlich von der Gefäßantwort her um einen im wesentlichen einheitlichen Prozeß handelt.

Die bisherigen zahlenmäßig kaum überschaubaren morphologischen Untersuchungen lassen den Eindruck aufkommen, als ob morphologischerseits das „Phänomen Arteriosklerose“ erschöpfend bearbeitet worden ist. Die methodische Vielfalt hat folgerichtig die sehr fruchtbaren Ansätze generalisierender Theorien in den Hintergrund gedrängt.

Zu den hier vorgestellten Untersuchungen stand eine Theorie Pate, welche eigentlich nicht als „erklärende“ sondern nur als eine „beschreibende“ Theorie bezeichnet werden kann: „Gangarten der Arteriosklerose“ (Doerr, 1964). Dieser Beschreibungsversuch hält sich teilweise an den morphologischen Befund, teil-

weise aber auch an pathische Folgezustände, welche den veränderten Gefäßen zugeschrieben werden. Doerr (1964) unterscheidet vier Gangarten:

1. banale senescente Arteriosklerose;
2. sogenannte Duguid'sche Sklerose;
3. Atherosklerose im Sinne von Marchand;
4. zellreiche Intimaproliferate kleinerer muskelstarker Gefäße (insbesondere der Koronargefäße).

Haust und More (1972) lehnen die morphologisch begründbare Unterscheidung von Ausbreitungsmustern (Bündelungsmustern) entschieden ab, weil diese sind „.. not helpful in the identification of the injurious elements that initiate the process“. Wenn auch dieser Satz später etwas abgeschwächt wird, so können wir ihm dennoch nicht zustimmen.

Wir sind der Ansicht, daß

1. es Bündelungsmuster („Gangarten“) der Arteriosklerose gibt;
2. die Gesamtinformation, welche der morphologische Befund der Arteriosklerose bietet, bisher nicht vollständig genutzt wurde;
3. aus dem morphologischen Befund heraus Hypothesen generiert werden können, welche als eine Art Extrapolation auf bisher nicht bekannte Faktoren anzusehen sind, das noch unbekannte Terrain derart begrifflich zu strukturieren, daß
 - a) bisherige Teilergebnisse befriedigend eingepaßt und
 - b) Anstöße zu zusätzlichen Hypothesen gegeben werden können.

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 war der pathoanatomische Befund) wurden nach den Angaben der WHO (vgl. Rosen und Blackburn, 1968) folgende Risikokriterien retrospektiv erhoben: Diabetes mellitus, Hypertonie, Hyperlipidämie (Hypercholesterinämie, Hypertriglyceridämie), Rauchen (mehr als 15 Zigaretten pro Tag, Abb. 1), Alkohol, Angina pectoris (Abb. 2), Claudicatio intermittens (Abb. 3), Sudden death (verstorben vorher oder innerhalb von 24 h nach Klinikaufnahme). 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 erfolgte nach vorgegebenen Kriterien (Altersklasse, Erhebungszeitraum, Grundkrankheit), wobei Fälle mit Klappenvitien ausgeschlossen wurden.

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 Schwien- und Nekrosefelder ein. Vom Coronargefäßsystem wurden jeweils 3 cm lange, longitudinal eröffnete Stücke entnommen (vgl. Abb. 4). Die distalen Abschnitte der beiden umläufigen als auch des vorderen absteigenden Astes waren nicht nur inkonstant ausgebildet, sondern auch für eine systematische planimetrische (s.u.) Vermessung zu zart. Auf eine Auswertung wurde daher verzichtet. Die Gefäßproben der übrigen Organe umfaßten den gesamten Querschnitt bei kleineren Gefäßen, bei größeren Gefäßen, Gefäßabgängen, sowie der Aorta ein mindestens 1×2 cm haltendes Gewebestück. 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

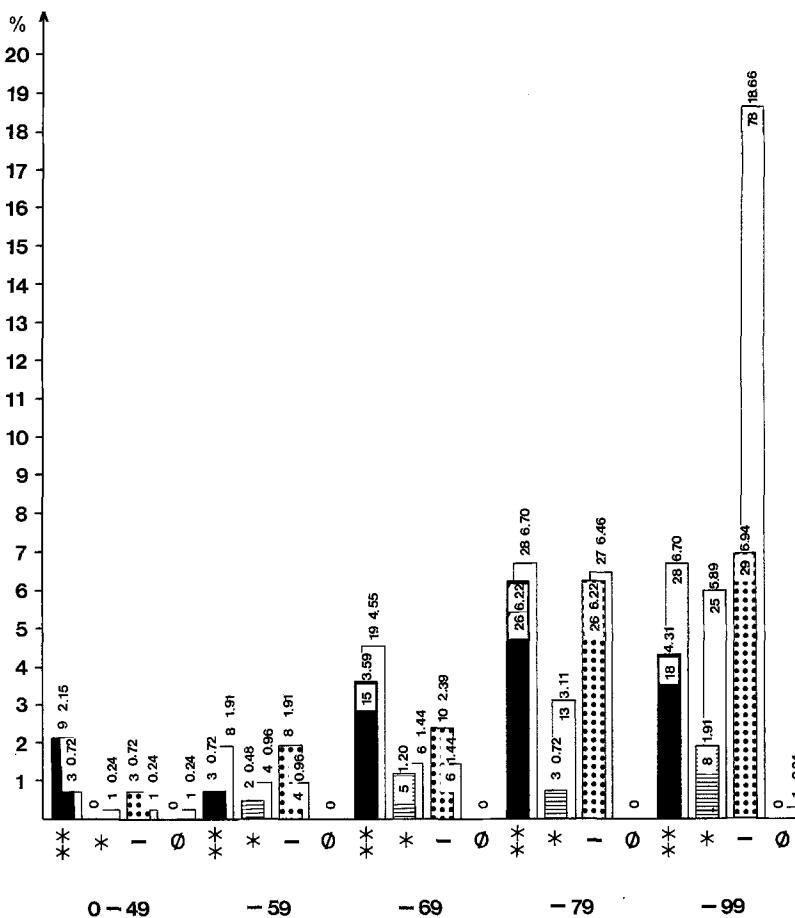


Abb. 1. Rauchgewohnheit nach Altersklassen und Geschlecht. Männer: schwarz, schraffiert, punktiert. Frauen: weiß. **=Zigarettenraucher mehr als 16 Zigaretten/die; * =Exraucher seit mehr als 4 Wochen; — = Nichtraucher; Ø = unbekannt. Ordinate in %. Absolute Zahl: Ziffer innerhalb der Säule; relative Zahl: Ziffer außerhalb der Säule

histologische Befundung erfolgte nach den Kriterien „Ödem“, „Atherom“, „Fibrose“ sowie „Aufspleiung der Lamina elastica interna“ (ja/nein). Planimetrische Meßwerte sind in die unten aufgeführten Rechnungen nicht eingegangen.

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 umge-

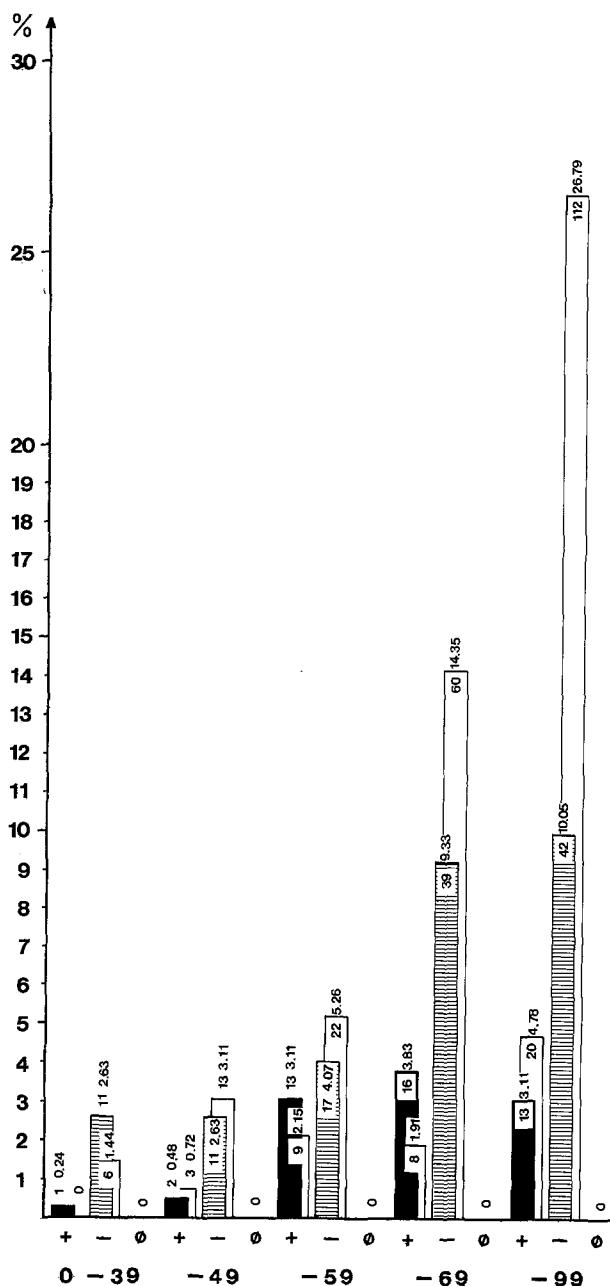


Abb. 2. Angina pectoris nach Altersklassen und Erhebungsjahrgang. Männer: schwarz, schraffiert; Frauen: weiß;
+ = vorhanden; - = nicht vorhanden; Ø = unbekannt. Ordinate in %. Absolute Zahl: Ziffer innerhalb der Säule; relative Zahl: Ziffer außerhalb der Säule

wandelt werden. Kontrollrechnungen haben ergeben, daß der Informationsverlust vernachlässigbar gering ist.

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

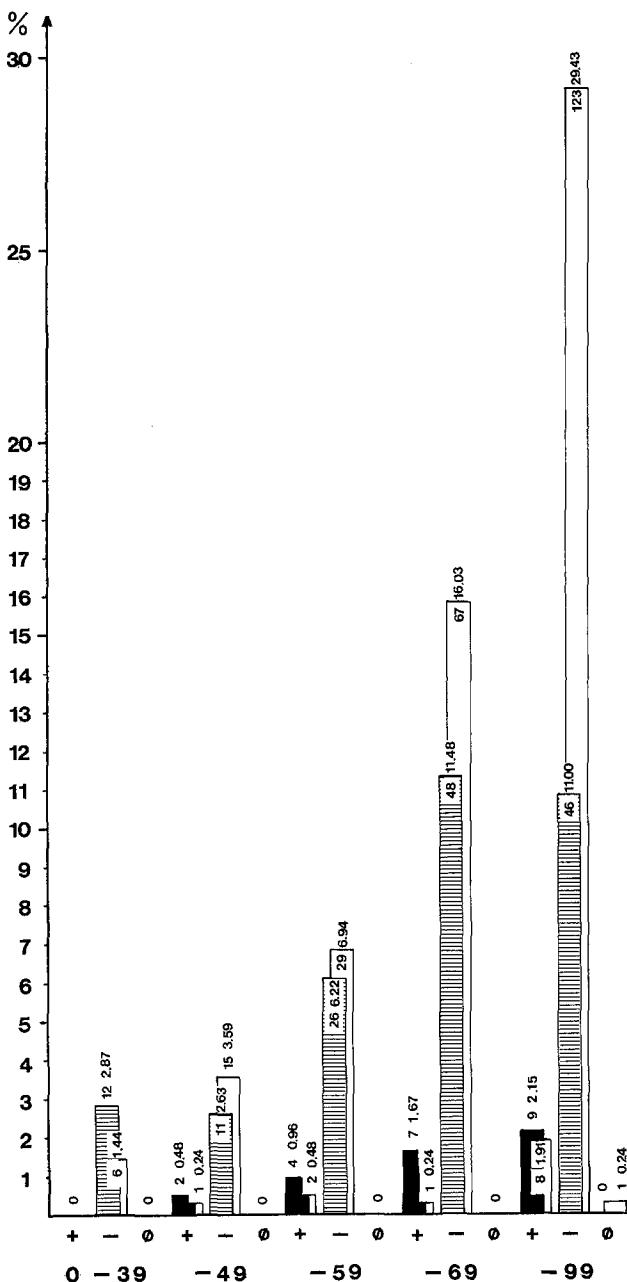


Abb. 3. Claudicatio intermittens nach Altersklassen und Erhebungsjahrgang, sonst wie Abb. 2
 + = vorhanden; - = nicht vorhanden; Ø = unbekannt.
 Ordinate in %. Absolute Zahl: Ziffer innerhalb der Säule; relative Zahl: Ziffer außerhalb der Säule

nur in knapp der Hälfte der Fälle 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

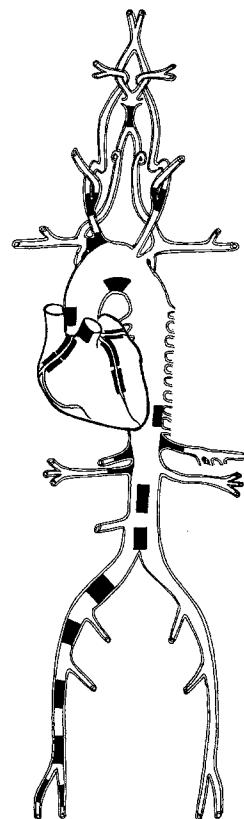


Abb. 4. Lokalisation von 24 Gefäßteststellen. Aorta: 5; Abgänge Aortenbogen: 3; Abgänge Bauchaorta: 3; Becken- und Beingefäß: 6; Lungenstrombahn: 1; Coronargefäße: 5; Gehirn: 1. Aufzählung der einzelnen Lokalisationen s. Tabelle 1

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), wobei nur die Männer in die nachfolgenden Rechnungen eingegangen sind. 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 die Kriterien „Ödem“, „Atherom“, „Fibrose“ und „Aufspaltung der Lamina elastica interna“ in definierten Längsschnitten (insgesamt 24) des gesamten Gefäßsystems (Abb. 4).

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 .20 in die Diskussion einbezogen (Allerbeck, 1972; Hasseloff und Hofmann, 1970; Überla, 1971).

Im Gegensatz zu konventionellen statistischen Methoden bietet die Faktorenanalyse die Möglichkeit, eine Vielzahl von Variablen gleichzeitig zu betrachten. Hierbei werden die Variablen nach formalen Kriterien (rechnerisch) auf Vektoren (Faktoren) projiziert. Der Grad der Übereinstimmung zwischen Variable und Faktor wird mit der Höhe der Ladung abgegeben. Ausgangspunkt für diese Rechnungen ist die Korrelationsmatrix, die die Korrelationen aller Variablen untereinander enthält. Als Ergebnisse statistischer Untersuchungen sind Einzelkorrelationen in großer Zahl aus der Literatur zu entnehmen. Sie sind insgesamt nicht einheitlich, ergeben jedoch unter Berücksichtigung der Methodik und Materialauswahl ein erstaunlich abgerundetes Bild. Die Mitteilungen aus größeren Studien sind nahezu ohne Ausnahme in unserem Material reproduzierbar und erfüllen im gegebenen Zusammenhang die Funktion von Kontrollergebnissen (resp. Kontrollvariablen). Insgesamt darf davon ausgegangen werden, daß die hier vorgestellten Ansätze ein hohes Maß an Reproduzierbarkeit aufweisen.

Ergebnisse

In die Rechnungen sind vier verschiedene Kriterien der Intima eingegangen: Ödem, Atherom, Fibrose und Aufspleibung der Lamina elastica interna. Das Atherom wird als das führende Symptom und als das morphologische Äquivalent der Arteriosklerose angesehen; es ist aus diesem Grunde in jeder der nachfolgenden Analysen in Kombination mit den drei übrigen Kriterien vertreten. Die drei Analysen sollen der Reihe nach besprochen werden; der Übersichtlichkeit und der leichteren Interpretation wegen wurden alle drei Analysen mit drei Faktoren gerechnet (Tabelle 1).

Analyse I (Atherom, Ödem)

Faktor I (Alter, Rauchen). Alter (relativ stark) und Rauchen sind die Anteile des Risikos, welche mit dem Herzinfarkt zusammengehen. Die Hyperlipidämie (negativ) gehört nicht dazu. Die Befunde von Ödem und Atherom in der gesamten Aorta und deren Abgänge einschließlich der Becken- und Beinengefäße bündeln relativ eng, wobei wesentliche Unterschiede bezüglich des Musters von Ödem und Atherom nicht auszumachen sind. Die Coronararterien sind frei! Wir dürfen sagen: Alter und Rauchen gehen mit den Intimaveränderungen des gesamten geprüften Gefäßsystems mit Ausnahme der Coronararterien, obwohl (wenn auch schwach) der Herzinfarkt mit bündelt. Für die Erklärung des Herzinfarktes sind andere Einflüsse zu suchen, als die, welche nur als Ödem und Atherom in den aufgeführten Coronararterienverzweigungen repräsentiert sind.

Faktor II (Koronare Herzkrankheit mit Risiko). BROCA-Index, das gesamte klinische Risiko (mit Vergrößerung des Gesamtgewichtes des Herzens) als auch Herzinfarkt und Sudden death gehen eng mit einer Atheromatose allein der Coronararterien zusammen. Das Ödem gehört nicht dazu. Die übrigen Gefäßprovinzen sind nur sporadisch vertreten. Das gesamte klinische Risiko als auch dessen Folgen bündeln mit der Atheromatose der Intima nicht aber mit dem Ödem der Intima. Rauchen zeitigt offenbar mehr den Effekt eines unspezifischen Altersfaktors auf die Gefäßwand, wobei die Coronararterien erstaunlicherweise nicht betroffen sind (vgl. Faktor I, Analyse I).

Tabelle 1. Faktorenanalysen (je 3 Faktoren) mit unterschiedlichen histologischen Kriterien der Intima über 24 Gefäßlokalisationen. Analyse I: Atherom und Ödem; Analyse II: Atherom und Fibrose; Analyse III: Atherom und Aufspleibung der Lamina elastica interna. Atherom jeweils schraffierter Hintergrund. Gesamtrisiko: – Variable; dazu Herzinfarkt, Sudden death und Gesamtherzgewicht. Faktoren mit römischen Ziffern gekennzeichnet, erklärter Varianzanteil in %

	ATHEROM-ÖDEM			ATHEROM-FIBROSE			ATHEROM-LAM.ELAST.INT.		
	I %	II 64.7	III 19.2	I 54.0	II 24.3	III 21.7	I 56.7	II 24.8	III 18.5
RISIKO, somatisch									
Alter	**	*	*	**		–**	**	*	*
BBCCA-Index									
RISIKO, klinisch									
Diabetes mellitus	*								
Hypertonie	**	***	*						
Hyperlipidämie	–**								
RISIKO, exponentiell									
Rauchen	*								
RISIKO, symptomatisch									
Angina pectoris				***					
Claudicatio intermittens						*	**		**
HERZ									
Infarkt	*								
Sudden death									
Gesamtwicht		**	*						***
AORTA									
Aorta ascend.	*								
Arc. aortae	**								
Aorta abdom. 1cm oberhalb Tripus Halleri	**								
Aorta abdom. 3cm unterhalb Tripus Halleri	**								
Aorta abdom. 5cm unterhalb Tripus Halleri	*								
ABGÄNGE ARC. AORTAE									
Aur. carot. dextra	*	*							
Aur. carot. dextra	**								
Aur. carot. sin.									
ABGÄNGE AORTA ABDOM. Tripus Halleri									
A. mesent. sup.	*								
A. renalis dextra	**								
BECKEN-, BEINGEFÄSSE									
A. iliaca comm. dextr.	*								
A. iliaca ext. dextr.	**								
A. femoralis dextr. dist. des Lig. inguinale	**								
A. poplitea dextr.	**								
A. tibialis post. dextr.	**								
A. tibialis ant. dextr.	**								
LUNGENSTROMBAHN									
A. pulmonalis									
CORONARGEFÄSSE									
Ram. descend. ant. 1–3 cm									
Ram. descend. ant. 4–6 cm									
Ram. circumfl. sin. 1–3 cm									
A. coron. dextr. 1–3 cm									
A. coron. dextr. 4–6 cm									
GEHIRN									
A. basilaris									

Ladungen: $>0.20 - <0.30 = *$; $>0.30 - <0.50 = **$; $>0.50 - <0.99 = ***$

Faktor III (Alter, Hypertonie). Alter und Hypertonie sind (schwach) aus dem klinischen Risiko vertreten. Ödem und Atherom bündeln eng insbesondere im Coronargefäßsystem. Der Anteil der erklärten Gesamtvariabilität beträgt allerdings nur noch 16,1%. Die führenden Beziehungen dieses Faktors sind die von Ödem und Atherom und deren wechselseitige Korrelation im Coronargefäßsystem. Die wenn auch schwache Beziehung zur Hypertonie scheint durch das Mitgehen des Herzgewichtes genügend abgesichert. Die Bündelung ist allerdings im Vergleich zum morphologischen Befund eher lose. Der Herzinfarkt fehlt!

Interpretation (Analyse I)

Die Analyse lässt erkennen, daß

1. Ödem und Atherom der Intima eine enge Bündelung zeigen;
2. das Coronargefäßsystem ein anderes Muster aufweist als die Gefäße der übrigen geprüften Körperregionen;
3. mit Faktor II (Analyse I) ein Risikofaktor vertreten ist, der mit der Atherosklerose des Coronargefäßsystems zusammengeht und (ohne Ödem) Angina pectoris, Herzinfarkt und Sudden death vereinigt;
4. es Formen von Herzinfarkt gibt, die nicht mit den Veränderungen von Ödem und Atherom in den Coronargefäßen einhergehen (Faktor I, Analyse I);

andererseits: Enge Beziehungen zwischen Ödem und Atherom des Coronargefäßsystems zeigen keine Bündelung mit dem Herzinfarkt und dem Sudden death (Faktor III, Analyse I).

Analyse II (Atherom und Fibrose)

In dieser Analyse sind statt Ödem und Atherom die Kriterien Atherom und Fibrose eingegangen.

Faktor I (Alter). Als einziges Risikokriterium findet sich das Alter. Fibrose und Atheromatose des Gefäßsystems bündeln eng mit diesem – jedoch nahezu ohne Befall der Coronararterien. Auffallend ist, daß die Beziehung zur Fibrose in diesem Faktor insgesamt enger ist als die zur Atheromatose der Intima. Die nur mäßige Atheromatose des gesamten Gefäßsystems ohne Coronararterien bei gleichzeitig jedoch engem Zusammengehen mit der Fibrose stellen sich als Altersfaktor dar.

Faktor II (koronare Herzkrankheit mit Risiko). Das gesamte klinische Risiko als auch Herzinfarkt, Sudden death und Angina pectoris bündeln eng mit einer Atheromatose des Coronargefäßsystems. Das übrige Gefäßsystem macht diese Veränderungen nur lose mit. Eine nennenswerte Fibrose der Coronargefäße ist hiermit nicht vergesellschaftet. Dieser Faktor entspricht etwa Faktor II (Analyse I).

Faktor III (nicht erklärttes Risiko). Jugendliches Alter (Alter negativ: unter 65 Jahre), symptomatisches Risiko und Rauchen finden bei den untersuchten Gefäßveränderungen bezüglich Fibrose und Atherom kein Äquivalent. Auch das Coronargefäßsystem ist frei. Dieser Faktor ist als nicht oder nur unzureichend (morphologisch) erklärter klinischer Befund anzusehen.

Interpretation (Analyse II)

Die Analyse zeigt, daß

1. eine mäßige Beziehung zur Atheromatose bei einer starken Beziehung zur Fibrose altersabhängige Veränderungen des gesamten Gefäßsystems sind, welche in dieser Form die Coronararterien nicht betreffen;
2. die koronare Herzkrankheit mit Risiko eng mit einer Atheromatose des Coronargefäßsystems zusammengeht;
3. es Anteile des Risikos gibt, welche kein morphologisches Äquivalent finden.

Im Vergleich zu Analyse I kann man feststellen:

1. Die Faktoren I entsprechen sich in etwa: Ödem und Atherom sind in Analyse I etwa gleich, Atherom und Fibrose in Analyse II jedoch mit Schwerpunkt auf der Fibrose vertreten.

2. Die Faktoren II (Analyse I und II) sind nahezu identisch;
3. Die Faktoren III unterscheiden sich: Ödem und Atherom sind eigenständige Charakteristika des Coronargefäßsystems (Analyse I) ohne engeres Zusammengehen mit dem klinischen Risiko und den Veränderungen anderer Gefäßprovinzen. Atherom und Fibrose weisen eine solche Eigenständigkeit nicht auf (Analyse II).

Analyse III (Atherom und Aufspleiung der Lamina elastica interna)

Eingegangen sind die Kriterien Atherom und Aufspleiung (Unterbrechung, Zerstörung) der Lamina elastica interna.

Faktor I (Alter). Das Alter ist mit einer recht hohen Ladung vertreten. Sämtliche Gefäßprovinzen (einschließlich des Coronargefäßsystems) bündeln eng mit dem Befund der Aufspleiung der Lamina elastica interna – wobei ein stärkeres Zusammengehen mit der Atheromatose nicht beobachtet wird. Dieser Faktor stellt insofern etwas besonderes dar, als die Coronargefäße und die Gefäße der übrigen Körperprovinzen gleichzeitig (im Gegensatz zu den Analysen I und II) eng zusammengehen! Die Zerstörungen der Lamina elastica interna sind von einer stärkeren Atheromatose der Intima in diesem Faktor unabhängig und gehen gleichzeitig eng mit dem Alter.

Faktor II (Alter, Rauchen). Alter und Rauchen (wie Faktor I, Analyse I) zeigen eine mäßige Bündelung, die Atheromatose der übrigen Körperprovinzen (mit Ausnahme des Coronargefäßsystems) bündelt in diesem Faktor enger als die Lamina elastica interna. Rauchen pfropft sich auf das Alter mit einem gleichgerichteten Effekt am Gefäßsystem auf. Die Beziehung insgesamt ist jedoch nur lose.

Faktor III (Koronare Herzkrankheit mit Risiko). Klinisches Risiko mit einer Steigerung des BROCA-Index und die koronare Herzkrankheit bündeln mit einer Atheromatose des Coronargefäßsystems, wobei die übrigen Gefäßabschnitte im wesentlichen nicht betroffen sind. Dieser Faktor kann wiederum als koronare Herzkrankheit mit Risiko bezeichnet werden. Er entspricht Faktor II, Analyse I und Faktor II, Analyse II.

Interpretation (Analyse III)

Die Analyse zeigt, daß

1. die Zerstörung der Lamina elastica interna über alle Gefäßprovinzen einschließlich des Coronargefäßsystems nur mit dem Alter bündelt und (im gewissen Sinne) zeitabhängig ist;
2. Alter und Rauchen relativ eng mit einer Atheromatose zusammengehen, die Zerstörung der Lamina elastica interna jedoch im Hintergrund steht. Das Coronargefäßsystem ist nicht betroffen;

3. diejenige Form der Coronaratheromatose, welche eng mit der koronaren Herzkrankheit zusammengeht, keine Beziehung zur Aufspleiung der Lamina elastica interna aufweist.

Im Vergleich zu Analyse I und II kann festgehalten werden:

1. Die koronare Herzkrankheit mit Risiko geht in allen Analysen eng mit der Atheromatose der Coronararterien zusammen (Faktoren I, II, III in Analysen I, II, III).

2. Ödem und Atherom zeigen eine Beziehung zueinander und bündeln gesondert im Coronargefäßsystem. Die koronare Herzkrankheit mit Risiko sowie der Befall der übrigen Körperprovinzen sind hiervon unabhängig.

3. In allen Analysen wird ein Faktor sichtbar, welcher nur die Körpergefäße mit Ausnahme des Coronargefäßsystems betrifft und nahezu ausschließlich eine Beziehung zum Alter zeigt. Dieses gilt für alle Kriterien (Ödem, Atherom, Fibrose, Aufspleiung der Lamina elastica interna).

Von Bedeutung ist die Tatsache, daß mit Ödem und Aufspleiung der Lamina elastica interna zusätzlich das Rauchen (wenn auch schwach) angegeben ist.

Diskussion

Die Analysen bestätigen die schon wiederholt geäußerte Vermutung, daß es unterscheidbare Manifestationsformen und Ausbreitungsmuster der Arteriosklerose gibt (Doerr, 1964, 1970). Die hohe Eigenständigkeit des Coronargefäßsystems wird in allen Analysen deutlich.

Nach den gegenwärtigen morphologischen Vorstellungen darf man davon ausgehen, daß das morphologische Charakteristikum der frühen Gefäßveränderungen, welche bereits zu einer Arteriosklerose gezählt werden und in eine solche später einmünden, das Intimaödem ist (Bredt, 1961, 1969; Doerr, 1963; Bleyl, 1969). Recht bald lassen sich in diesem Lipide (Abb. 5 und 6) nachweisen. Die chemische Zusammensetzung des Ödemes ändert sich derart, daß nach relativ kurzer Zeit ein Unterschied gegenüber dem Atherom – dann auch von Seiten des Morphologen – nicht mehr nachweisbar ist (Bredt, 1969; Übersicht: Schettler und Boyd, 1969). Die Faktoren, welche vom Ödem einmal den Weg zur Entwicklung einer ortsständigen Fibrose (Abb. 7), andererseits denjenigen zu einem Atherom (Abb. 8) einschlagen lassen, sind nicht bekannt. Beide Wege scheinen (nach unseren Ergebnissen) möglich. Insbesondere korrelieren beide Prozesse bei Veränderungen größerer Ausdehnung. Andererseits kann die Fibrose auch als narbiges Ausheilungsstadium anderer Intimaveränderungen angesehen werden, zu welchen durchaus auch das Atherom zu zählen ist (Strong et al., 1973).

Die Volumenzunahme des Atheroms und die Neigung zu lokalen Komplikationen machen den Gefahrenwert dieser Veränderungen aus (Übersicht: Wissler und Geer, 1972). Ein zusätzliches Ödem mit Raumforderung kann die meist nur schmale, fibrosierte Deckplatte zerreißen und zu einer Exulceration mit Ausschwemmung gerinnungsaktiver Substanzen führen. Das Ergebnis wäre eine lokale Thrombose (Sinapius, 1972). Die Raumforderung des Atheromes ist je-

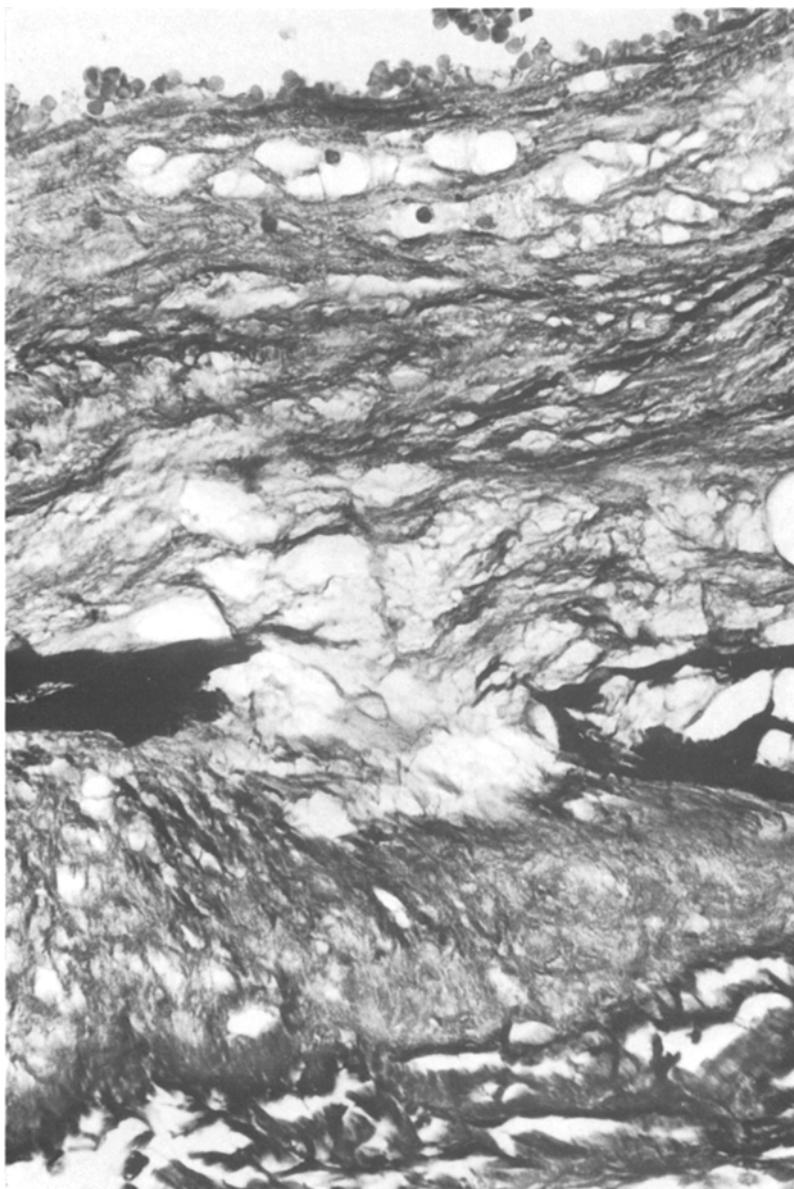


Abb. 5. CN 217/36. A. basilaris. Schaumzellige Infiltrate der lumennahen Intima. Durchbruch eines tiefen Intimaödems in die schmale Media. Fragmentation und Zerstörung der Lamina elastica interna. EvG, 420× (ohne Nachvergrößerung). H.B., 62 Jahre (männlich), verstorben 5.3., 12.00 Uhr. Angestellter, seit 6 Jahren (vorzeitig) im Ruhestand. Verheiratet. Anfallsort: Straße. Druck vor und beim Anfall, Ziehen vor dem Anfall, belastungsabhängig. Vor mehr als 4 Wochen erstmals Unbehagen im Thorax, ungewöhnliche Müdigkeit, Herzklopfen. Vor 2 Monaten Herzinfarkt, vor 3 Jahren cerebraler Insult. Seit 7 Jahren Hypertonie, Pfeifen- und Zigarrenraucher. BROCA-Index 88%. Letzte ärztliche Untersuchung 20.2. (Blutdruck, Urin, Blut, EKG). Therapie: Blutdrucksenkende Mittel, seit 1 Jahr gerinnungshemmende Mittel, Digitalis, andere Herzmittel. Kreislaufstillstand, verstorben 1 h nach Klinikaufnahme. Pathoanatomisch: Rezidivierende Herzinfarkte

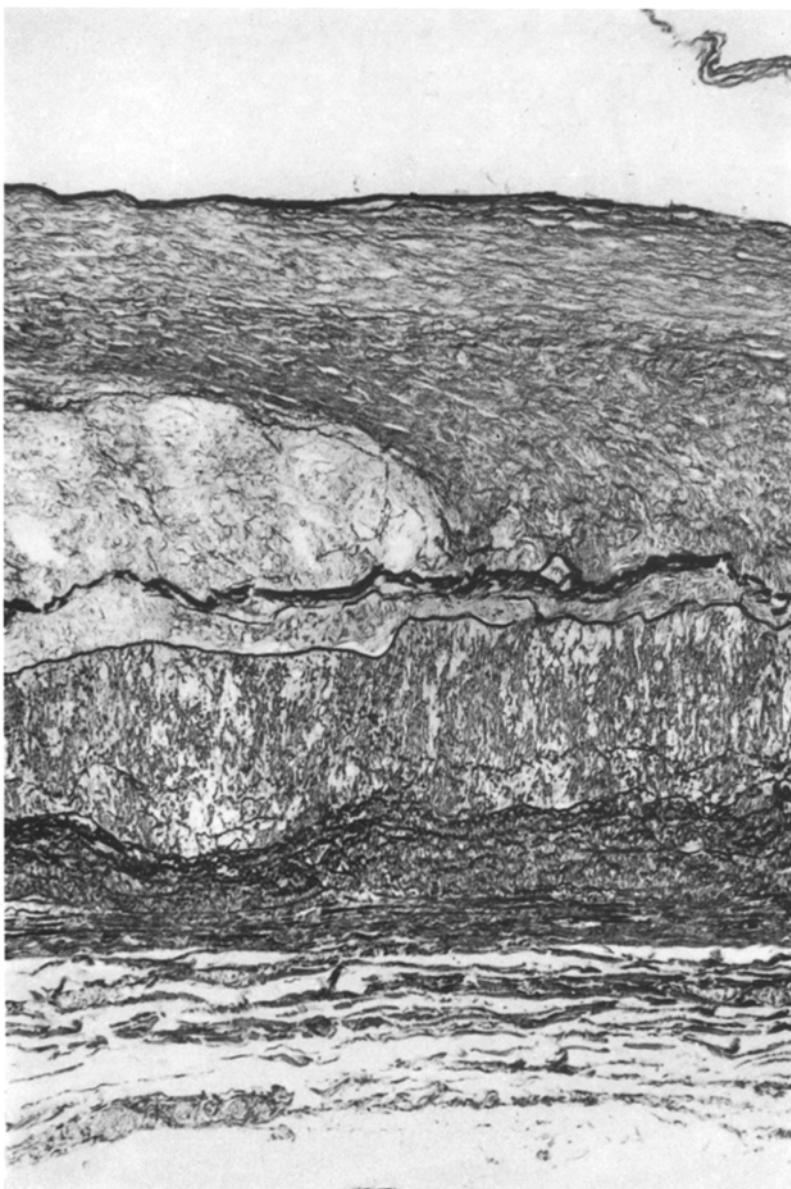


Abb. 6. CN 365/19. A. renalis dextra. Fibrose der Intima. Raumforderndes Ödem (ablesbar an der Verdrängung der Faserplatten) der tiefen Intimaabschnitte, Aufspleiung und Verdoppelung der Lamina elastica interna mit Übergreifen auf die Media (ebenfalls raumfordernd). Lamina elastica externa intakt. EvG, 86 \times (ohne Nachvergrößerung). J.B., 60 Jahre (männlich), Arbeiter im Ruhestand, verwitwet. Verstorben 17.6., 14.15 Uhr. Vor 18 Monaten Herzinfarkt. Klinikankunft 2.6. 2 h vorher: Engegefühl in der Brust, dann Schlaganfall. Diabetes mellitus nach dem 40. Lebensjahr bekannt, Claudicatio intermittens. Raucher: mehr als 24 Zigaretten/die. BROCA-Index 77%. Blutdruck RR 120/90. Serumlipide im Normbereich, Harnsäure unbekannt. Letzte ärztliche Kontrolle: 15.2. (Urin, Blut, EKG, RR). 15 Tage auf der Allgemeinstation. Pathoanatomisch: Reinfarkt des Herzens, Hirninfarkt

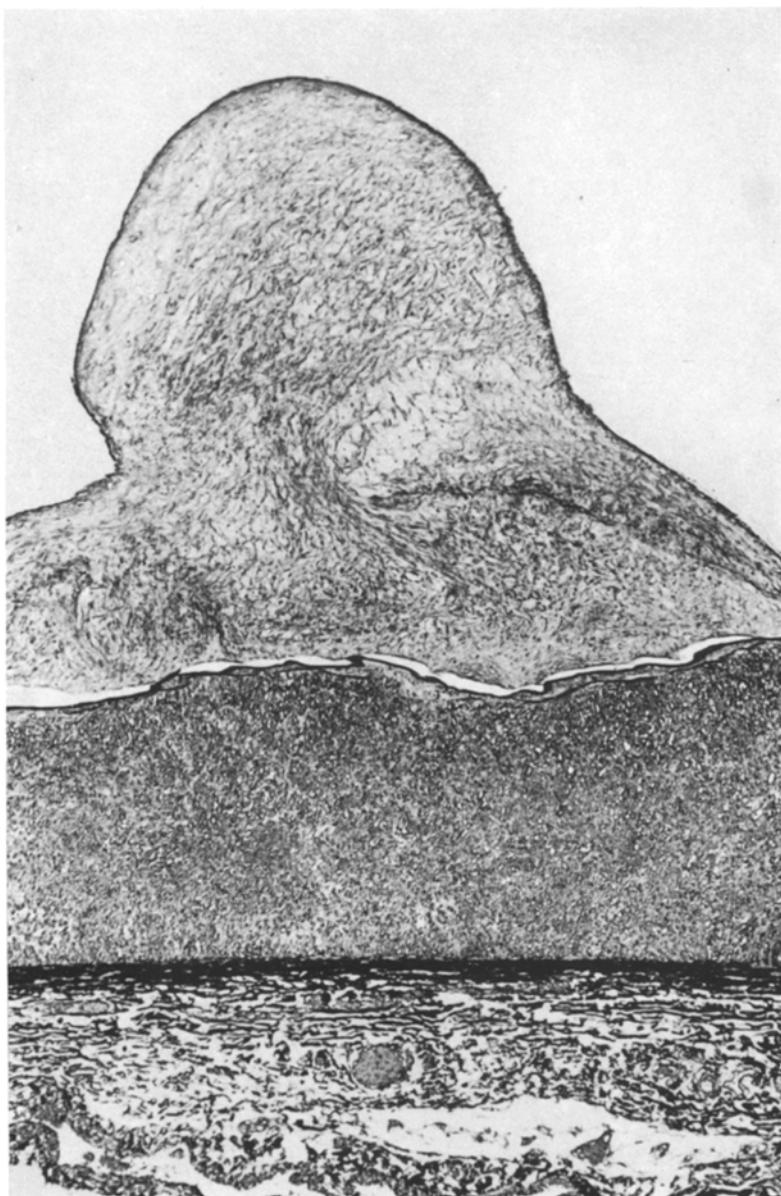


Abb. 7. CN 308/24. A. femoralis dextra. Fibröse Plaque mit ödematöser Verquellung gegenüber dem Abgang der A. femoralis profunda (Blutstrom von rechts nach links). Lamina elastica interna intakt. EvG, 42 x (ohne Nachvergrößerung). E.V. 75 Jahre (männlich), verstorben am 30.4., 15.30 Uhr, Arbeiter im Ruhestand. 7.4. Anfall in der Wohnung. Angina pectoris — Leiden bekannt, Verschlimmerung 4 Wochen vor dem Anfall. Stechen, Ziehen, Engegefühl vor und beim Anfall, belastungsabhängig. Hypertonie seit 20 Jahren. Diabetes mellitus nach dem 40. Lebensjahr. BROCA-Index 88%. Blutdruck bei der Aufnahme RR 100/70. Hypercholesterinämie und Hyperuricämie, Triglyceride im Normbereich. 24 Tage auf der Intensivstation. Pathoanatomisch: frischerer Vorderseitenwandinfarkt

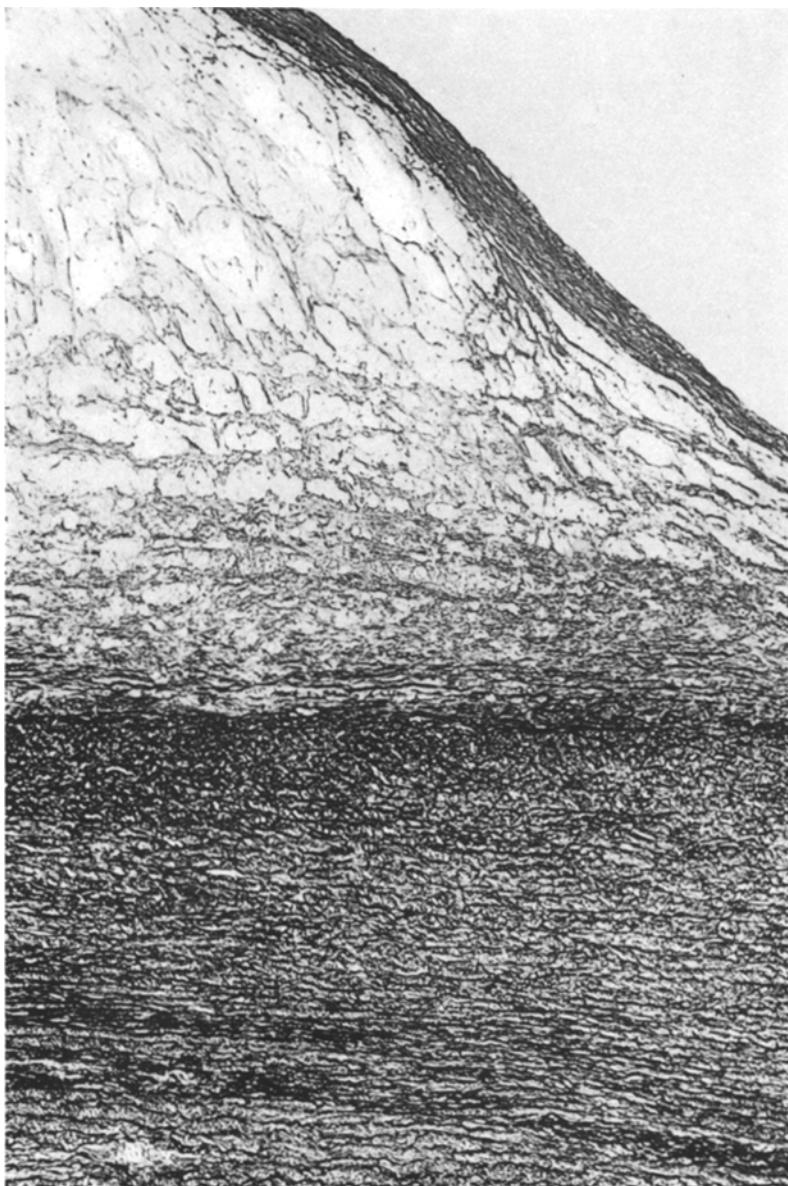


Abb. 8. CN 355/17. Tripus Halleri (Abgang, noch aortaler Gefäßteil). Raumforderndes zellreiches Atherom; zum Lumen hin eine schmale fibrosierte Platte. Lamina elastica interna zerstört. EvG, 67.2× (ohne Nachvergrößerung). F.S., 70 Jahre (männlich), verheiratet, mittlerer Angestellter. Verstorben am 9.6., 21.25 Uhr. Diabetes mellitus (nach dem 40. Lebensjahr), Nichtraucher. BROCA-Index 79%. Blutdruck 110/60 mm Hg. Serumlipide und Harnsäure im Normbereich. Letzte ärztliche Kontrolle 28.4. (Blutdruck, Urin, EKG, Blut). Primär-chronische Polyarthritis seit 30 Jahren bekannt. Rechtsherzdekompensation. Pathoanatomisch: PCP, rezidivierende Pyelonephritis. Dekompensiertes Cor pulmonale

doch nicht nur lumenwärts gerichtet, sondern auch nach peripher gegen die Media. Es kommt zu einer konsekutiven Mediaatrophie (Übersicht: Wegener et al., 1972). Als Zeichen einer solchen Mediaatrophie wird in der Regel der Untergang respektive die Zerspleißeung der Lamina elastica interna genannt (Höpker et al., 1972). Die Faktoren, welche außer den lokalen Einflüssen zu einer Aufspleißeung der Lamina elastica interna führen, sind nicht bekannt. Dieser Problemkreis leitet über zu Veränderungen, welche im Bereich der Media mit Medionecrosis aortae bezeichnet werden (Gsell, 1928; Erdheim, 1929; Cellina, 1931). Für den Elastizitätsverlust der gesamten Gefäßwand als auch für die Rarifikation elastischer Lamellen von Intima und Media wird insbesondere der Diabetes mellitus verantwortlich gemacht (Herman und Gorlin, 1975; Schimmler, 1970; Keen, 1971; Sloan, 1971; Mahler, 1973; Gendre und Tingaud, 1974; Hicks, 1974; Stricht et al., 1974).

Die vier von uns vorgestellten Kriterien sind so ausgewählt, daß sie als Indizienkette (Ödem- Atherom- Fibrose- Aufspleißeung der Lamina elastica interna) des Prozesses der Arteriosklerose aufgefaßt werden können (McGill et al., 1968; Sternby, 1968; McMillan, 1973; Übersicht: Doerr, 1970).

Die Frage ist zunächst die, ob die einzelnen Glieder dieser Kette (Montenegro und Strong, 1968) in unserem Untersuchungsgut unterschiedliche Bündelungsmuster und vor allem unterschiedliche Anteile des Risikos aufweisen.

Ödem geht in den Körpergefäß en mit dem Alter und dem Rauchen (Faktor I, Analyse I; Faktor II, Analyse III). Akzeptiert man die These, daß der arteriosklerotische Gefäßprozeß mit dem Ödem beginnt, so muß man sagen, daß die Arteriosklerose mit dem Alter progredient (und mit stetig zunehmender Geschwindigkeit) verläuft (Barmeyer et al., 1976). Das Rauchen bildet sich als gleichgerichteter Faktor ab und hat demnach — formal gesehen — einen Alterseffekt auf das Gefäß- (nicht das Coronargefäß-) system.

Ödem und Atherom des Coronargefäßsystems bündeln sehr eng. Auch diese gehen mit dem Alter. Zusätzlich findet sich die Hypertonie. Die Bindung an beide Risiken ist jedoch nur lose. Während die Atheromatose allein eng mit dem gesamten klinischen Risiko und der koronaren Herzkrankheit geht, zeigen Ödem und Atherom ein eigenes Bündelungsmuster. Dieser Befund ist erstaunlich. Als Erklärungsmöglichkeiten bieten sich an:

1. Das Ödem insbesondere des Coronargefäßsystems ist eine Erscheinung sub finem vitae. Dies wird dadurch unterstrichen, daß eine gleichzeitige Bündelung mit dem klinischen Risikospektrum und dem Herzinfarkt nicht ersichtlich ist.

2. Ödem und Atherom gehören wechselseitig (pathogenetisch im Sinne der klassischen Lehre) zusammen. Nur: Die Faktoren, welche die Bündelung steuern und die doch starke Bedeutung des Ödems erklären könnten, sind unbekannt. In jedem Falle sind diese Faktoren nicht identisch mit dem Risikospektrum zur koronaren Herzkrankheit (von diesem findet sich nur die Hypertonie in loser Beziehung; Hauss et al., 1964).

3. Die Ergebnisse der Analysen lassen eine dynamische Interpretation zu: Demnach wäre Faktor III (Analyse I) als Progressionsfaktor; Faktor II (An-

lyse I) als Propagationsfaktor anzusehen. In Faktor III wird die Arteriosklerose initiiert, in Faktor II erfolgt dessen Promotion (jeweils in den Coronargefäßen).

Bleibt man in diesem Begriffssystem, so darf man sagen, daß die Initiierungs faktoren weitgehend unbekannt sind (allenfalls kann man von einer Zeitabhängigkeit (Alter) sprechen und annehmen, daß diese unbekannten Faktoren durch die Hypertonie verstärkt werden; Robertson und Strong, 1968). Das klinische Risiko ist demgegenüber nur ein Promotions- (formal) oder Propagationsfaktor (lokal). Für das gesamte übrige Gefäßsystem gilt im Prinzip das Gleiche (wobei aus dem Risiko die Hyperlipidämie sogar negativ lädt (Faktoren I in Analyse I und II); als Verstärkungsfaktor findet sich hier die Hypertonie (Faktor II, Analyse I) und nicht das Rauchen (Faktor I, Analyse I; Faktor II, Analyse III).

Die Verhältnisse bezüglich der Fibrose sind ähnlich. Alter und Fibrosierung der Intima des gesamten Gefäßsystems bündeln sehr eng (Faktor I, Analyse II). Die Atheromatose macht mit – nicht aber in diesem Maße. Teile des Risikos bündeln mit der koronaren Herzkrankheit und den Veränderungen des Coronargefäßsystems (Faktor II, Analyse II), andere Teile bleiben morphologischerseits unerklärt (Faktor III, Analyse II; McGill et al., 1968).

Die Fibrose der Körpergefäße ist ein konstantes, diejenige des Coronargefäß systems ein inkonstantes Phänomen. Die Atheromatose der Coronargefäße bündelt mit den Risiken nicht so eng, als daß man die Nicht-Risiko-Atheromatose in Faktor I vernachlässigen könnte (Analyse II). Hierfür gibt es folgende Erklärungsmöglichkeiten:

1. Fehlen nennenswerte Risiken, so scheint die Fibrose im Körpergefäßsystem als eine Art Endstation einer mäßiggradigen Atheromatose zu sein (dies gilt auch in diesem Zusammenhang für das Ödem; Faktor I, Analyse II).

2. Die Einwirkung des Risikos zeichnet sich (hypothetisch) dadurch aus, daß eine Transformation des Ödemes in ein Atherom und nicht in eine Fibrose erfolgt (Faktor II, Analyse II).

3. Das könnte auch erklären, daß es Anteile des Risikos gibt, die kein morphologisches Korrelat finden. Eine Promotion kann nicht stattfinden, weil eine Initiierung nicht erfolgt ist (Faktor III, Analyse II). Der risikoarme Anteil (Faktor III, Analyse I) mit dem engen Zusammensehen von Ödem und Atherom fände hier in Faktor II (Analyse II) seine Entsprechung.

Halten wir an dieser Stelle fest: Ödem und Atherom konnten vom Risiko her nicht befriedigend erklärt werden. Es ergibt sich somit eine ähnliche Situation wie für Atherom und Fibrose.

Die Betrachtung der Aufspleibung der Lamina elastica interna bringt insofern neue Aspekte, als daß dieses Phänomen noch stärker als die Fibrose seine Eigenständigkeit bereits in Faktor I (Analyse III) dokumentiert. Das Atherom bündelt fast nicht, zum Alter besteht eine enge Beziehung. Erstaunlich ist, daß – und dies ist das Besondere – das gesamte Gefäßsystem betroffen ist, auch das Coronargefäßsystem. Alter und Rauchen beeinflussen die Atheromatose der Körpergefäße – ohne Coronargefäße. Die Zerspleibung der Lamina elastica interna ist (in Faktor II, Analyse III) offenbar ein sekundäres Phänomen auf

die fortschreitende Atheromatose. Der letzte Faktor (Analyse III) bestätigt die koronare Herzkrankheit mit Risiko (vgl. Faktor II, Analyse I; Faktor II, Analyse II).

Folgende Erklärungen bieten sich an:

1. Es liegt ein Artefakt vor, der daraus ersichtlich wird, daß die Atheromatose der Coronargefäße (Faktor III, Analyse III) die Lamina elastica interna nicht mit einschließt. Dies steht im offensichtlichen Gegensatz zur klassischen Auffassung der Propagation der Arteriosklerose.

2. Die Veränderungen geben einen einheitlichen Prozeß an, von dem sich jedoch zwei Phasen (beginnende Atheromatose; Faktor I, Analyse III) und fortschreitende Atheromatose (Faktor II, Analyse III) unterscheiden lassen. Diese Auffassung kann aber die Tatsache nicht erklären, warum das Coronargefäßsystem in Faktor I und III (Analyse III) betroffen ist, in Faktor II (Analyse III) jedoch nicht.

3. Es gibt verschiedene Prozesse, welche mit einer Aufspleibung der Lamina elastica interna einhergehen:

a) Eigenständiger Untergang der elastischen Lamelle ohne gleichzeitige Beziehung zu atheromatösen Veränderungen der Intima. Dieser Prozess zeigt eine hohe Altersabhängigkeit.

b) Sekundäre Zerstörung der Lamina elastica interna bei gleichzeitig starker Bündelung mit der Atheromatose der Intima. Auch hier zeigt sich eine Altersabhängigkeit, wobei (wie bei Faktor I, Analyse I) das Rauchen vertreten ist.

Wir geben der dritten Erklärungsmöglichkeit den Vorzug, weil diese den vorgestellten Ergebnissen am besten gerecht zu werden scheint. Außerdem können Anteile dieser Veränderungen auf den Diabetes mellitus zurückgeführt werden (s.o.).

Allen Analysen ist gemeinsam, daß wichtige Faktoren (die jeweils mehr als die Hälfte der Gesamtvariabilität erklären) nur altersabhängig sind und meist die Körper- und nicht die Coronargefäße betreffen. Die eingangs beschriebene Kette morphologischer Befunde der Arteriosklerose kann im wesentlichen bestätigt werden. Zusätzlich hat sich ergeben:

1. Das Rauchen schert aus dem Gesamtkomplex der einzelnen Risikokriterien heraus und bündelt in der Regel nicht mit der Coronararteriensklerose (Sackett und Winkelstein, 1967; Sackett et al., 1968; Restrepo et al., 1968; Viel et al., 1968; Übersicht: Kershbaum und Bellet, 1966). Daß das Rauchen überhaupt nicht mit dem Herzinfarkt geht, ist auf die besondere Auswahl der Variablen zurückzuführen. So zeigt die Analyse I, gerechnet nicht mit drei sondern mit vier Faktoren, ein Zusammengehen des Herzinfarktes und Sudden death mit dem Rauchen (nicht aufgeführt). Dennoch: Das Rauchen bündelt nicht mit den morphologischen Kriterien, welche als Coronararteriensklerose in unserem Material bezeichnet werden.

2. Die Eigenständigkeit der Veränderungen des Coronargefäßsystems bezüglich der übrigen Körperprovinzen wird unterstrichen. Diese Eigenständigkeit

ist charakterisiert durch eine hohe Sensibilität gegenüber dem klinischen Risiko. Allerdings werden auch Veränderungen sichtbar (Ödem, Atherom), welche eine nur schwache Beziehung zum klinischen Risiko (und hier zur Hypertonie) aufweisen (Holle, 1954; Bjurulf, 1974; Strong et al., 1968; Buchem et al., 1970). Hier müssen zusätzliche, im wesentlichen noch unbekannte Einflußfaktoren zur Erklärung des Befundes postuliert werden.

3. Ein großer Teil der Gesamtvariabilität kann teils von seiten des Risikos teils vom morphologischen Befund her nicht befriedigend erklärt werden.

4. Die Auffassung von Ausbreitungsmustern (Bündelungsmuster; Gangarten) der Arteriosklerose hat ihren realen Hintergrund. Die entsprechenden Analysen zeigen Strukturkonstanz nach histologischen Kriterien, Lokalisation und Gesamt-risiko.

5. Es werden für verschiedene histologische Kriterien der Arteriosklerose unterschiedliche Einflußfaktoren postuliert, welche nicht mit dem bisherigen Risikospektrum identisch sind:

a) Bezüglich Intimaödem: Ein Initiierungsfaktor, welcher möglicherweise durch die Hypertonie verstärkt wird und in besonderer Weise das Coronargefäß-system trifft. Dieser Faktor ist nicht identisch mit den übrigen Risikokriterien und zeigt nur eine mäßige Abhängigkeit vom Alter (Zeitfaktor). Als Promotionsfaktor wäre in diesem Zusammenhang das gesamte Risikospektrum anzusehen.

b) Bezüglich Intimafibrose: Ein unbekannter Faktor, der zur Intimafibrose führt. Dieser Faktor ist so beschaffen, daß er seine Wirksamkeit verliert, dann, wenn gleichzeitig klinische Risikokriterien gegeben sind. Hypothetisch mag die Vorstellung erlaubt sein, daß dann die Transformation eines Ödems in ein Atherom (Promotion = Förderung zur Entwicklung eines Atheromes durch klinische Risikokriterien) und nicht in eine Fibrose erfolgt.

c) Bezüglich des Atheroms: Einen unbekannten zeitabhängigen Faktor (Alter), welcher statistisch gesehen eine Folgebeziehung zu Ödem und eine Konkurrenzbeziehung zur Fibrose zeigt. Dieser Faktor bündelt nicht mit dem klinischen Risiko. Dieser oder diese Faktoren sind – wenn wir uns auf die erklärte Gesamt-variabilität beziehen – mehr als doppelt so „stark“ als die bisher bekannten Risiken! Wir können daher den Optimismus von Spaeth (1974) nicht teilen!

d) Bezüglich der Lamina elastica interna: Es wird ein von der Atheromatose (Arteriosklerose?) unabhängiger Altersfaktor gefordert, welcher eine ausgeprägte Alters- und damit eine zeitliche Abhängigkeit aufweist. Dieser Faktor ist unabhängig von der sekundären Zerstörung der Lamina elastica interna durch Atherombeete der Intima.

Ob diese Faktoren untereinander in Beziehung stehen, ob es ein Faktor, wenige, oder viele Faktoren sind, oder ob es sich nur um ein hypothetisches Konglomerat zahlreicher „unspezifischer“ Einflüsse handelt, kann nicht entschieden werden. Weitere Untersuchungen sollen zeigen, ob sich aus unserem Material zur Pathogenese der Arteriosklerose zusätzliche Informationen ergeben.

Literatur

- Barmeyer, J., Buchwalsky, R., Blümchen, G., Baumeister, L., Hansen, W., Battke, H., Hartung, H., Reindell, H.: Der Verlauf der Arteriosklerose an den Koronar- und Beinarterien. *Dtsch. med. Wschr.* **101**, 443–449 (1976)
- Beutel, P., Küffner, H., Röck, E., Schubö, W.: SPSS – Statistik-Programmsystem für die Sozialwissenschaften. Stuttgart-New York: G. Fischer 1976
- Bjurulf, P.: Atherosclerosis in different parts of the arterial system. *Am. Heart J.* **68**, 41–50 (1964)
- Bleyl, U.: Arteriosklerose und Fibrininkorporation. Unterscheidungen zur Pathogenese der Aorten-sklerose. Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1969
- Bredt, H.: Morphologie und Pathogenese der Arteriosklerose. In: *Arteriosklerose*, Hgb.: G. Schettler, Stuttgart: Thieme 1961
- Bredt, H.: Morphology. In: G. Schettler, C.S. Boyd (S. 1–48). Amsterdam-London-New York: *Atherosclerosis* Elsevier Publishing Co. 1969
- Buchem, F.S.P., Schermers, T.G., v.d. Berg, J.W.: The clinical significance of aortic sclerosis. *Amer. Heart J.* **80**, 831–837 (1970)
- Capol, J.-A.: Vergleichende anatomische Untersuchungen der Kranzarterien und der A. radialis bei Unfalltodesfällen, Suiziden, Hirnblutungen und Herzinfarkten. *Schweiz. Med. Wschr.* **98**, 1330–1335 (1968)
- Cellina, M.: Medionecrosis disseminata aortae. *Virch. Arch. Path. Anat.* **280**, 65–86 (1931)
- Doerr, W.: Perfusionstheorie der Arteriosklerose. Stuttgart: Thieme 1963
- Doerr, W.: Arteriosklerose als somatisches Fatum. *Veröffentlichungen der Schleswig-Holsteinischen Universitätsgesellschaft*. Neue Folge Nr. 32. Kiel: Ferdinand Hirt 1963
- Doerr, W.: Gangarten der Arteriosklerose. *Sitzungsberichte der Heidelberger Akademie der Wissenschaften, mathematisch-naturwissenschaftliche Klasse*. 1962/64, 4. Abhandlung, 1964
- Doerr, W.: Allgemeine Pathologie der Organe des Kreislaufes. *Handbuch der Allgemeinen Pathologie*. III. Bd., 4. Teil: Die Organe. Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1970
- Erdheim, J.: Medionecrosis aortae idiopathica. *Virch. Arch. Path. Anat.* **273**, 454–479 (1929)
- Gendre, P., Tingaud, R.: Ultrastructure of the human arterial wall in diabetic patients. *J. Cardiovasc. Surg.* **15**, 21–32 (1974)
- Gsell, O.: Wandnekrosen der Aorta als selbständige Erkrankung und ihre Beziehungen zur Spontanruptur. *Virch. Arch. Path. Anat.* **270**, 1–36 (1928)
- Hauss, W.H., Junge-Hülsing, G., Wechmeyer, H., Zumkley, H., König, F., Losse, H.: Über den Zusammenhang von Hypertonie und Arteriosklerose. *Med. Welt* **12**, 587–590 (1964)
- Herman, M.V., Gorlin, R.: Premature coronary artery disease and the preclinical diabetic state. *Am. J. Medicine* **38**, 481–483 (1965)
- Hicks, W.M.: Comment on prevention of diabetic atherosclerosis. *Pediatrics* **54**, 522 (1974)
- Höpker, W.-W., Nüssel, E., Wegener, K., Tamm, M., Hehl, F.-J., Köhler, G., Kreinsen, U., Weigand, W., Bühler, F., Bersch, W.: Statistische Modellstudie zum Verlauf und Ausbreitungs-muster der Arteriosklerose. *Verh. dt. Ges. Path.* **56**, 670 (1972)
- Holle, G.: Lokalisationsfragen bei Arteriosklerose unter besonderer Berücksichtigung der Schenkel-arterie. *Zbl. Chir.* **79**, 1641–1650 (1954)
- Keen, H.: Factors influencing the progress of atherosclerosis in the diabetic. *Acta diabet. lat.* **8**, Suppl. 1, 444–462 (1971)
- Kershbaum, A., Bellet, S.: Smoking as a factor in atherosclerosis. A review of epidemiological, pathological, and experimental studies. *Geriatrics* **21**, 155–170 (1966)
- Mahler, R.: Effect of insulin on lipid metabolism of human arteries. *Adv. Metab. Disorder* **2**, Suppl. 2, 49–53 (1973)
- Martinie, P., Oberhoffer, G., Welte, E.: Methodenlehre der therapeutisch klinischen Forschung. 4. Auflage. Berlin-Heidelberg-New York: Springer 1968
- McGill, E. (Ed.): The Geographic Pathology of Atherosclerosis. *Lab. Invest.* **18**, 463–653 (1968)
- McGill, H.C.: Fatty streaks in the Coronary Arteries and Aorta. *Lab. Invest.* **18**, 560–564 (1968)
- McMillan, G.C.: Development of Arteriosclerosis. *Am. J. Cardiol.* **31**, 542–546 (1973)
- Montenegro, M.R., Strong, J.P.: Comparison of Atherosclerosis in Four Broad Cause-of-Death Groups. *Lab. Invest.* **18**, 503–508 (1968)
- Pflanz, M.: Allgemeine Epidemiologie. Aufgaben – Technik – Methoden. Stuttgart: Thieme 1973

- Restrepo, C., Montenegro, M.R., Solberg, L.A.: Atherosclerosis in Persons with Selected Diseases. *Lab. Invest.* **18**, 552–559 (1968)
- 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. World Health Organisation Geneva – Monograph Series No. 56 (1968)
- Sackett, D.L., Gibson, R.W., Brass, D.J., Pickren, J.W.: Relation between aortic atherosclerosis and the use of cigarettes and alcohol. *New Engl. Med.* **279**, 1313–1420 (1968)
- Sackett, D.L., Windelstein, W., jr.: The relationship between cigarette usage and aortic atherosclerosis. *Amer. J. Epidemi.* **86**, 264–270 (1967)
- Schaefer, H., Blohmke, M.: Sozialmedizin – Einführung in die Ergebnisse und Probleme der Medizin – Soziologie und Sozialmedizin. Stuttgart: Georg Thieme 1972
- Schettler, F.G., Boyd, G.S.: Atherosclerosis. Amsterdam-London-New York: Elsevier 1969
- Schimmler, W.: Diabetes mellitus und Arterienelastizität. *Münch. Med. Wschr.* **112**, 697–702 (1970)
- Sinapius, D.: Zur Morphologie verschließender Koronarthromben. *Dtsch. med. Wschr.* **97**, 544–551 (1972)
- Sloan, J.M., MacKay, J.S., Sheridan, B.: The incidence of plasma insulin, blood sugar and serum lipid abnormalities in patients with atherosclerotic disease. *Diabetology* **7**, 431–433 (1971)
- Spaet, Th.: Editorial: Optimism in the control of atherosclerosis. *N. Engl. J. Med.* **291**, 576–577 (1974)
- Sternby, N.H.: Atherosclerosis in a defined population. An autopsy survey in Malmö, Sweden. *Act. Path. Microbiologica Scand. Suppl.* **194**, 3–216 (1968)
- Strong, J.P., Eggen, D.A., Oalmann, M.C., Richards, M.L., Treacy, R.E.: Pathology and epidemiology of atherosclerosis. *J. Am. Diet. Assoc.* **62**, 262–268 (1973)
- Strong, J.P., Solberg, L.A., Restrepo, C.: Atherosclerosis in persons with coronary heart disease. *Lab. Invest.* **18**, 527–537 (1968)
- Stricht, J. van der, Ledant, P., Vanhove, J.: Diabetic arteriopathy. Nosologic entity. *J. Cardiovasc. Surg.* **15**, 62–67 (1974)
- Viel, B., Donso, S., Salcedo, D.: Coronary atherosclerosis in persons dying violently. *Arch. Inf. Med.* **122**, 97–103 (1968)
- Wegener, K., Köhler, U., Höpker, W.-W., Bersch, W.: Coronarkslerose und Mediaschwund. Statistische Untersuchungen von Querschnittsmessungen an menschlichen Coronararterien. *Virch. Arch. Abt. A Path. Anat.* **355**, 227–237 (1972)
- Wissler, R.W., Geer, J.C.: The Pathogenesis of Atherosclerosis. Baltimore: Williams & Wilkins 1972

Eingegangen am 1. Dezember 1976