

Aus dem Institut für Pathologie  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Theorien zur Pathogenese der Arteriosklerose**

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

David Syverson  
von Gemmingen-Guttenberg

aus Springfield, Illinois, U.S.A.

Datum der Promotion: 25.10.2013

## Inhaltsverzeichnis

1.	<b>Abstrakt</b> .....	5
2.	<b>Einführung</b> .....	9
2.1.	Zur Geschichte der Blutgefäßkrankheiten.....	9
2.2.	Der Arteriosklerosebegriff als eigene Krankheitsentität.....	10
2.3.	Die verschiedenen Theorien.....	11
2.4.	Das Fehlen einer umfassenden Theorie.....	14
3.	<b>Material und Methoden</b> .....	14
4.	<b>Aufgabestellung</b> .....	15
5.	<b>Ergebnisse</b> .....	16
5.1.	Vorstellungen zur Pathogenese der Arteriosklerose im 19. Jahrhundert.....	16
5.2.	Vorstellungen zur Pathogenese der Arteriosklerose im 20. Jahrhundert.....	19
5.2.1.	Die formale Pathogenese der Arteriosklerose.....	19
	Die Darstellung der formalen Pathogenese in der ersten Hälfte des 20. Jahrhunderts.....	19
	Die Klassifikation der Arteriosklerose.....	22
	Die WHO-Klassifikation (1958).....	22
	Die Klassifikation nach Sary (1995).....	24
5.2.2.	Die kausale Pathogenese der Arteriosklerose.....	28
	Die Schädigung der Intima.....	28
	Die entzündliche Phase.....	28
	Die Schaumzellbildung.....	30
	Die Stabilisierung der Läsion.....	30
	Die Entwicklung komplizierter Läsionen.....	31
5.2.3.	Theorien und Modelle zur Pathogenese der Arteriosklerose .....	33
	Das physikalisch-mechanische Moment bei der Entstehung der Arteriosklerose um die Jahrhundertwende.....	33
	Der Elastizitätsverlust der Media (Thoma).....	33
	Die elastische Fasern (Jores).....	38

Die Atherosklerose (Marchand).....	41
Die Druckerhöhung und eingepresstes Blutplasma (Ribbert).....	44
Experimentelle Arteriosklerose und die Suche nach einem Tiermodell.....	46
Physikalische Veränderungen.....	46
Blutdruckerhöhung.....	46
Mechanische Verletzungen.....	50
Chemische Substanzen.....	51
Tabakrauch.....	51
Argentum nitricum .....	52
Mikrobiologische Substanzen.....	53
Ernährung.....	54
Eiweiße (Ignatowski).....	54
Lipide (Stuckey und Wesselkin).....	55
Cholesterin (Anitschkow und Chalатов).....	56
Experimentelle Ergebnisse aus der Charité Berlin.....	57
Die Theorien der lipogenen Pathogenese.....	58
Die Theorie von Anitschkow.....	58
Die Theorie von Aschoff.....	62
Die thrombogene Theorie (Duguid).....	66
Die Perfusionstheorie (Doerr).....	70
Die monoklonale Theorie (Benditt).....	77
Die Response-to-Injury Theorie (Ross).....	80
Response-to-Injury I.....	80
Response-to-Injury II.....	82
5.2.4. Aktuelle Aspekte zur Pathogenese der Arteriosklerose .....	84
Die Bedeutung der Zellen.....	84
Endothelzellen.....	84
Makrophagen.....	85
Glatte Muskelzellen.....	86
Thrombozyten.....	87
T-Lymphozyten.....	88
Infektiöse Ursachen.....	89
Historische Vorläufertheorien (Ophüls).....	89
Syphilis.....	90

	Zytomegalievirus.....	91
	Chlamydien.....	92
5.2.5	Der gegenwärtige Kenntnisstand zur Pathogenese der Arteriosklerose.....	94
6.	<b>Diskussion</b> .....	95
7.	<b>Schlussfolgerungen für die weitere Forschung</b> .....	100
8.	<b>Zusammenfassung</b> .....	102
9.	<b>Literaturverzeichnis</b> .....	104
10.	<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	132
10.1.	Schemata.....	132
10.2.	Fotografien.....	134
11.	<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	136

## **Lebenslauf**

## **Eidesstattliche Versicherung**

## **Danksagung**

## 1. Abstrakt

**Einleitung:** Theorien zur Pathogenese der Arteriosklerose entstanden erstmals in der Mitte des 19. Jahrhunderts. Seitdem wurde eine Vielfalt neuer Theorien entwickelt, welche die Arterioskleroseentstehung beschreiben. Bis welchem Grad die verschiedenen Theorien die Krankheit zu erklären versuchen, hängt hauptsächlich davon ab, wie viele Aspekte der Erkrankung in die Untersuchung und Diskussion einbezogen wurden.

**Methodik:** Die Ergebnisse der Arbeit basieren auf der kritischen Analyse originärer Literaturquellen der Arterioskleroseforschung. Die Literaturrecherche wurde in der Staatsbibliothek Berlin sowie in den medizinischen Bibliotheken der Charité Berlin durchgeführt. Das Literaturstudium im Internet lief hauptsächlich über das Portal PubMed der US-amerikanischen National Library of Medicine.

**Ergebnisse:** Theorien zur Pathogenese der Arteriosklerose wurden erstmalig zu Beginn des 20. Jahrhunderts durch Tierversuche geprüft. Die von Anitschkow durchgeführten Fütterungsversuche von Cholesterin bei Kaninchen spiegelten Teilaspekte der menschlichen Arteriosklerose wider. Obwohl diese Versuche die Richtung der Arterioskleroseforschung für Jahrzehnte bestimmten, waren sie auf keinen Fall unumstritten. Duguid vertrat in den 40iger Jahren den Standpunkt, dass die Intimaverdickung auf einer Anheftung und Inkorporation von Thromben beruht. Doerr versuchte in den 60iger Jahren in seiner Perfusionstheorie die morphologische Vielfalt der arteriosklerotischen Läsionen zu berücksichtigen und Aspekte der lipogenen und thrombogenen Theorien einzubeziehen.

Angesichts der inzwischen bekannten Bedeutung der glatten Muskelzellen für die Entstehung arteriosklerotischer Plaques, postulierte Benditt in den 70iger Jahren eine Theorie, nachdem die Proliferation glatter Muskelzellen der bestimmende Faktor für die Progression der arteriosklerotischen Läsion sei. Auch Ross war zunächst der Meinung, dass die glatten Muskelzellen eine entscheidende Rolle in der Pathogenese Arteriosklerose spielen und die Zellproliferation durch verschiedene Formen der Endothelschädigung hervorgerufen wird. Ross modifizierte seine Theorie später, um die Funktion der Makrophagen und T-Lymphozyten einzubeziehen und hob die entzündlichen Aspekte der Arterioskleroseentstehung hervor. Die Vorstellung der Plaquebildung als entzündlichen Prozess dominiert den aktuellen Kenntnisstand zur Pathogenese der Arteriosklerose. Die Koordination des Prozesses wird von Monozyten, aktivierten Makrophagen und T-Lymphozyten übernommen. Die Progression der

arteriosklerotischen Plaques zeigt sich nicht nur in einer fortschreitenden Gefäßstenosierung, sondern auch in der Entwicklung einer Instabilität der Läsion mit ihren bekannten Folgen.

**Schlussfolgerung:** In den vergangenen 100 Jahren wurden zahlreiche Theorien entwickelt, um die kausale Pathogenese der Arteriosklerose zu erklären. Trotzdem fehlt bis heute eine Theorie, die alle Aspekte der Arterioskleroseentstehung berücksichtigt und schlüssig erklärt. Diese aber wäre die Grundlage für eine kausale Therapie der häufigsten Gefäßerkrankung und ihre Prävention.

## **Abstract**

**Introduction:** Theories regarding the pathogenesis of arteriosclerosis were first developed in the middle of the 19<sup>th</sup> Century. Since then a wide range of theories has been employed to describe the development of arteriosclerosis. To what extent the theories adequately explain the disease depends upon how the multiple aspects of the arteriosclerosis are examined and discussed.

**Method:** The results of the research are based upon the critical appraisal of original sources in arteriosclerosis research. The literary research took place in the Staatsbibliothek Berlin as well as in the libraries of the Charité Berlin. The literary studies online was performed mostly through the portal Pub Med of the United States National Library of Medicine.

**Results:** Theories about the pathogenesis of arteriosclerosis were first tested at the beginning of the 20th century on animals. The animal testing performed by Anitschkow by adding cholesterol to the diets of rabbits replicated aspects of human arteriosclerosis. Even though Anitschkow's experiments set the course of arteriosclerosis research for the coming decades, his conclusions did not go unchallenged. Duguid in the 1940's, for example, propagated the view that the thickening of the intima results from an attachment and incorporation of thrombi. Doerr attempted in the 1960's to explain the multifaceted morphology of the arteriosclerosis lesion with his theory of perfusion, combining the lipid and thrombotic theories.

In light of the significance of the smooth muscle cells for the initiation of arteriosclerotic plaques, Benditt formed a theory whereby the proliferation of smooth muscle cells is the determining factor for the progression of lesions. Ross was also convinced that smooth muscle cells play an essential role in the pathogenesis of arteriosclerosis and that the cell proliferation can be activated through a variety of forms of endothelial injury. Ross modified his theory later in order to include the functions of macrophages and T-lymphocytes, as well as to highlight the inflammatory aspects of arteriosclerosis.

The concept of plaque development as an inflammatory process dominates the current understanding of the pathogenesis of arteriosclerosis. The coordination of the process is led by monocytes, activated macrophages and T-lymphocytes. The progression of the arteriosclerotic plaque is demonstrated not only by a gradual stenosis of the artery but also by the development of an unstable lesion.

**Conclusion:** Many theories have been developed over the last 100 years to explain the causal pathology of arteriosclerosis. In spite of these attempts, there remains no single theory that takes into consideration and explains all aspects of the development of arteriosclerosis. Such a theory, however, would be the basis for a causal therapy of the most prevalent vascular disease and its prevention.



## 2. Einführung

### 2.1. Zur Geschichte der Blutgefäßkrankheiten

Die Tatsache, dass Arteriosklerose seit Jahrtausenden eine Erkrankung der menschlichen Arterien ist, wurde durch Untersuchungen ägyptischer Mumien nachgewiesen. Ruffer beschrieb 1911, dass er jede Phase der arteriosklerotischen Läsion auch in den einbalsamierten Arterien von Mumien von vor 3500 Jahren feststellen konnte (Ruffer 1911). Das Wissen über arteriosklerotische Veränderungen im Körper wurde schon von Aristoteles dokumentiert. Aristoteles hat sowohl die Veränderungen an Gefäßen von alten Tieren als auch eine Ossifikation deren Herzens beschrieben und fand dabei einen Zusammenhang zwischen Blutgefäßstatus und der Kraft der Tiere (zit. nach Long 1933). Beim Menschen hat Leonardo da Vinci Ende des 15. Jahrhunderts die chronischen



**Abb. 1:** Gefäßdarstellung des Armes in einer Zeichnung von Leonardo da Vinci (aus Keele 1973)

Gefäßveränderungen genau beschrieben. In seinen Zeichnungen und Texten beschrieb er den Unterschied zwischen geraden und offenen Gefäßen bei jungen Menschen (Abb. 1) und gekrümmten und eingengten Gefäßen bei älteren Menschen (Keele 1973). Fallopius berichtete in dem 16. Jahrhundert von einer älteren Frau, deren Arterien Verknöcherungen aufwiesen. Das Bild der Ossifikation war im 17. Jahrhundert weit verbreitet, so dass es damals jeder Anatom beschreiben konnte. Allerdings wurde es nicht als krankhaft, sondern als normale Alterserscheinung eingestuft. Eine der Beschreibungen der Arteriosklerose aus jener Zeit stammt von Brunner, der die Leiche seines Schwiegervaters untersucht hatte und die Aorta wie folgt beschrieb: „Die innere Schicht ist an mehreren Stellen rupturiert, aufgerissen und fühlt sich an wie faules Obst. Auf Grund der rauen Knochen schmerzt es, wenn man einen Finger in die Stelle hineinsteckt“ (Brunner 1746).

Die erste Dokumentation über Vorstellungen zur Pathogenese von Gefäßverkalkungen ist uns aus dem Anfang des 18. Jahrhunderts überliefert. Crell war 1740 der Meinung, dass die Inkrustationen keine richtigen Knochen waren, sondern das Endprodukt von Eiter, nachdem die Flüssigkeit sich dissipiert hatte (Crell 1740). Morgagni erklärte 1761 die Verkalkung als eine Petrifikation der Eiter zwischen der inneren und äußeren Gefäßwand (Morgagni 1761). Boerhaave, zitiert nach Morgagni, war der Meinung, dass die Verhärtung der Gefäßwand auf eine Fibrosierung des Gefäßsegments zurückzuführen ist, die letztendlich eine Komprimierung

der *Vasa vasorum* und dadurch einen Ernährungsdefizit verursacht. Haller, obwohl Schüler von Boerhaave, lehnte 1755 die Vorstellung einer Fibrosierung ab. Er war der Auffassung, dass die liquiden Elemente der Läsion die zentrale Rolle spielten und dass die Verkalkung das letzte Stadium einer allmählichen und ununterbrochenen Transformation von gelben Säften war, die sich zwischen der Muskelschicht und der Innenschicht des Gefäßes befanden (Haller 1755, Long 1933, Hofer 1974, Acierno 1994).

## 2.2. Der Arteriosklerosebegriff als eigene Krankheitsentität

Anfang des 19. Jahrhunderts bekamen die Blutgefäßveränderungen der Arteriosklerose immer mehr Aufmerksamkeit von Anatomen, welche die arteriellen Läsionen zunehmend als eigene pathologische Entität ansahen. J.Lobstein<sup>1</sup> hat 1833 den Begriff Arteriosklerose für die Krankheit geprägt. Er hat versucht, die Gefäßveränderungen in drei Kategorien zu fassen, entweder als inflammatorisch, sklerosierend oder ossifizierend. Lobstein benutzte den Begriff „Arteriosklerose“, um eine sklerosierende Verdickung und Versteifung der Gefäßwand ohne Verknöcherung zu bezeichnen. Er beschrieb eine Erkrankung der Gefäßwand in den großen Arterien, die sowohl von einer verdickten Intima mit gelblichen Platten zwischen Intima und Media mit einer Verdickung der Media als auch von einer Ansammlung gelblichen Materials zwischen Intima und Media mit „knöchernen“ Schuppen geprägt ist. Im Gegensatz zur Arteriosklerose kann die einfache Ossifikation der Gefäßwand in jeder Arterie stattfinden (Lobstein 1833).



**Johann Lobstein**  
1777-1835

R.Virchow beschrieb mit seinen Begriff „Endarteriitis deformans s. nodosa“ nicht nur die Morphologie der arteriosklerotischen Läsion, sondern auch deren Pathogenese. Der entzündliche Charakter der Arteriosklerose ist eine besondere Eigenschaft der Erkrankung und hat deshalb einen anderen Charakter als eine fettige Degeneration der Gefäßwand oder eine Verkalkung der Media. Virchow war nicht der erste, der die Arteriosklerose als entzündliche Erkrankung beschrieb (Hodgson 1815, Hope 1833, Virchow 1856a). Er war aber der erste, der den

---

<sup>1</sup> Lobstein, Johann (1777-1835). Medizinstudium in Straßburg  
1805 - Professor an der Hebammernschule, Straßburg  
1819 - Professor für Pathologische Anatomie an der Universität Straßburg  
1821 - Professor für Innere Medizin und Klinik an der Universität Straßburg (Michler 1985)

entzündlichen Charakter der Erkrankung in den Begriff der Arteriosklerose miteinbezog und dadurch die Auffassung einer ganzen Generation prägte (Virchow 1856a).

Das Erbe Marchands und seine Charakterisierung der Arteriosklerose als eine degenerative Erkrankung wurden in seinem Begriffsvorschlag „Atherosklerose“ verkörpert. Pathologen hatten schon um die Jahrhundertwende Abstand von dem Virchow'schen Begriff „Endarteriitis nodosa“ genommen und waren sich über einen passenden Namen der Erkrankung uneinig. Meistens wurde der Begriff „Arteriosklerose“ verwendet, wie ihn Lobstein noch selbst geprägt hat. Marchands Meinung nach gehörten die Ossifikationsprozesse aber auch zur Arteriosklerose dazu. Darüber hinaus wird mit dem Begriff „Arteriosklerose“ nur die Hälfte der morphologischen Veränderungen beschrieben. Insofern ist der Begriff genauso irreführend wie die Begriffe „Atherom“ oder „Atheromatöse Entartung“, die nur das breiartige Bild der Gefäßveränderungen beschreiben. Mit „Atherosklerose“ schlug Marchand ein Begriff vor, der die degenerativen und die proliferativen Aspekte der Erkrankung vereinigte. Die scharfe Trennung Virchows zwischen der fettigen Degeneration und der entzündlichen Proliferation wurde damit aufgehoben, und die Vielfältigkeit des morphologischen Bildes anerkannt (Marchand 1904).

### **2.3. Die verschiedenen Theorien**

Die Debatten des 19. Jahrhunderts waren erst der Anfang der Theorien, die sich im 20. Jahrhundert entfalteten, als die vaskuläre Forschung sich weiter entwickelte. Diese Entwicklung wurde begleitet von neuen Experimenten und Entdeckungen auf dem Gebiet der Gefäßerkrankungen, die neue Theorien der Arterioskleroseentstehung hervorbrachten. Dennoch gab es mindestens genauso viele Wiederbelebungen alter Theorien, die dem Stand der neuesten Erkenntnisse angepasst wurden, wie es neue Theorien gab, die Ätiologie und Pathogenese der Arteriosklerose zu erklären.

Zu Beginn des 20. Jahrhunderts befasste sich die Arterioskleroseforschung zunehmend mit physikalisch-mechanischen Aspekten. Die frühen Experimente von R.Thoma über den Einfluss von Blutdruck und vaskulärer Spannung in Verbindung mit seiner klaren Darstellung bestimmter Gefäßwandfaktoren, wie der Schwäche der *Tunica media* und die kompensatorische Verdickung und Sklerosierung der *Tunica intima*, brachten eine eindrucksvolle Theorie der Arterioskleroseentstehung hervor (Thoma 1883, 1886a-1886d, 1888). Gegen diese imposante Auffassung mussten L.Jores und F.Marchand ankämpfen, um die Aufmerksamkeit auf einen

anderen Aspekt der arteriosklerotischen Läsion zu lenken: den der Degeneration (Jores 1898, 1900, Marchand 1894, 1904). Als Resultat einer detaillierten Analyse der arteriosklerotischen Wandveränderungen, die Marchand auf dem 21. Kongress für Innere Medizin 1904 in Leipzig vortrug, galten fortan sowohl sklerotische als auch degenerative Aspekte als wesentliche Komponenten derselben Krankheit, der Athero-Sklerose (Marchand 1904).

Als schließlich ein Konsens bezüglich des morphologischen Bildes der Arteriosklerose gefunden wurde, versuchte man die Läsionen in Tierexperimenten zu simulieren. Die Vielfältigkeit der Experimente, die in den ersten zwei Jahrzehnten des 20. Jahrhunderts an Tieren vorgenommen wurde, geben uns eine Vorstellung davon, wie viele verschiedene Theorien existierten, welche die Pathogenese der Arteriosklerose beschrieben haben. Experimente mit physikalischen Variablen und chemischen Giftstoffen, mikrobiologischen Substanzen und Ernährungsfaktoren, die menschenähnlichen Läsionen der Gefäßwand hervorrufen sollten, führten zu wichtigen Schlussfolgerungen und weiteren Theorien über die Entstehung der Arteriosklerose (Saltykow 1908b).

Die Läsionen, die A.Anitschkow in seinen Experimenten mit Cholesterin-gefütterten Kaninchen erzeugte, waren denen der menschlichen Arterien scheinbar so ähnlich, dass er sicher war, dass Cholesterin der Schlüsselfaktor in der Entwicklung der Arteriosklerose war. Vor den Experimenten von Anitschkow glaubte man generell, dass die fettigen Komponenten der arteriosklerotischen Läsionen aus dem degenerativen Prozess in der Gefäßwand hervorgehen. Anitschkow glaubte nicht nur, dass er im Cholesterin die Ursache der Arteriosklerose gefunden hätte, sondern war auch der Meinung, dass Cholesterin die Quelle der fettigen Läsion (Lipidbeet, fatty streak) war. Demzufolge waren die fettigen Komponenten das Produkt infiltrativer und nicht degenerativer Prozesse (Anitschkow 1913, 1914). Die Cholesterinfütterung der Kaninchen war ein Modell, das, mangels anderer Modelle in verschiedenen Modifikationen bis in die siebziger Jahre des 20. Jahrhunderts angewandt wurde (Guski et al. 1971, 1973a, Massmann und Helbig 1972, Klimov et al. 1966, 1977).

In den 40iger und 50iger Jahren des 20. Jahrhunderts war J.Duguid der Meinung, dass der essentielle Aspekt der arteriosklerotischen Läsion nicht das Fettbeet, sondern die Verdickung der Intima sei. In Gegensatz zu der üblichen Meinung, dass die Verdickung nur eine Hyperplasie der Bindegewebszellen darstellt, versuchte Duguid die Intimaverdickung als Folge thrombotischer Ablagerungen zu erklären. Während Anitschkow die Quelle des in der Läsion

akkumulierten Fettes im Blut sah (Hypercholesterinämie), verlegte Duguid den Ursprung der Gefäßverdickung in andere Blutbestandteile. Dass er mit seiner Thrombosetheorie wieder an die Rokitanskische Auffassung aus dem 19. Jahrhundert anknüpfte, war ihm bewusst (Duguid 1946, 1948, 1949). Was er dennoch nicht wissen konnte war, dass seine auf Thrombozyten gerichtete Aufmerksamkeit etwa drei Jahrzehnte später in der frühen Version der Ross'schen Response-to-Injury-Theorie eine Resonanz finden würde (Ross 1992).

Sowohl die lipogene als auch die thrombogene Theorie haben nach W.Doerr zur Aufklärung bestimmter Aspekte der Arteriosklerose beigetragen. Seine Perfusionstheorie, die in den 60iger Jahren besonders einflussreich war, stellte die Arteriosklerose als eine chronische Blockade der physiologischen longitudinalen Blutperfusion durch die Gefäßwand dar. Diese Stauung sollte dann einen Umbau der Gefäßwand bewirken und letztendlich zu einer Ablagerung von Thrombozyten auf dem Endothel führen (Doerr 1963, 1964, 1970).

Durch die Fortschritte in der Zytologie wurde die Aufmerksamkeit der Wissenschaftler in den 70iger Jahren auf die zellulären Komponenten der arteriosklerotischen Läsion und deren Rolle in der Pathogenese gelenkt. Da aufgrund der Untersuchungen von D.Haust es immer deutlicher wurde, dass glatte Muskelzellen die Mehrheit der Zellen in fortgeschrittenen Läsionen bildeten, galt ihnen das besondere Interesse der Forschung (Haust et al. 1960, 1974). E.Benditt versuchte, die Präsenz der glatten Muskelzellen in der Intima als Resultat einer Virus-induzierten monoklonalen Zellproliferation zu erklären (Benditt 1974, 1976, 1977, 1988).

R.Ross sah den Schlüssel für die Pathogenese ebenfalls in den glatten Muskelzellen. Als er entdeckte, dass eine von den Thrombozyten gebildete Substanz, die er später Platelet-Derived-Growth-Factor (PDGF) nannte, eine proliferierende Wirkung auf glatte Muskelzellen hatte, behauptete Ross, dass die Zellproliferation nur in Verbindung mit der Anhaftung von Thrombozyten auf der denudierten Intima stattfinden konnte. Nachdem Ross auch andere Quellen des PDGF gefunden hatte, wurde die Response-to-Injury nicht auf diese Vorgänge beschränkt, sondern bildete den Anfang einer detaillierten Entzündungstheorie der Arterioskleroseentstehung (Ross 1986, 1993, 1999).

## **2.4. Das Fehlen einer umfassenden Theorie**

Zu welchem Grad irgendeine dieser Theorien die Krankheit an sich beschreibt, ist zweifelhaft und hängt hauptsächlich von der Fähigkeit ab, so viele verschiedene Aspekte wie möglich miteinzubeziehen. Eine umfassende Theorie muss die Ursachen der arteriosklerotischen Läsion in allen ihren Stadien erklären, und auch flexibel genug sein, um modifiziert zu werden und neue Ergebnisse mit einzubeziehen. Selbst wenn eine Theorie offen dafür ist, neue Forschungsergebnisse einzubeziehen und bisher unklare Mechanismen zu erklären, muss sie noch eine Einheit bleiben. Eine solche Theorie zur Pathogenese der Arteriosklerose, die alle Aspekte der Erkrankung berücksichtigt und schlüssig erklärt, existiert allerdings bisher nicht.

## **3. Material und Methoden**

### **Literaturanalyse in den Bibliotheken**

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit basieren auf der Überprüfung primärer Literaturquellen der Arterioskleroseforschung. Die Recherche wurde in der Staatsbibliothek zu Berlin sowie in den medizinischen Bibliotheken der Charité – Universitätsmedizin Berlin durchgeführt. Der Hauptanteil der Publikationen vor 1946 befand sich in der Staatsbibliothek zu Berlin, Haus Unter den Linden und Haus Potsdamerstrasse, und der Charité Campus Mitte. Publikationen nach 1946 befanden sich in der medizinischen Bibliothek der Charité am Campus Mitte, Campus Virchow-Klinikum und am Campus Benjamin Franklin. In die Literaturrecherche wurden Zeitschriftenartikel, Fachbücher und Dissertationen einbezogen.

### **Literaturanalyse im Internet**

Die Literatursuche im Internet lief hauptsächlich über das Portal PubMed ([ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?myncbishare=charite](http://ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?myncbishare=charite)) der US-amerikanischen National Library of Medicine, allerdings nur für Literatur, die seit 1960 veröffentlicht wurde. Das Deutsche Institut für medizinische Information und Dokumentations-Webseite ([www.dimdi.de/dynamic/en/index.html](http://www.dimdi.de/dynamic/en/index.html)) wurde ebenfalls für die Suche nach aktuellen Literaturquellen herangezogen. Für den Veröffentlichungszeitraum von Arteriosklerose-Literatur vor 1960 diente zudem der Online Katalog der Wellcome Library for the History and Understanding of Medicine ([library.wellcome.ac.uk](http://library.wellcome.ac.uk)), gesponsert vom Wellcome Trust in London (UK). Der Online Katalog ([vespucci.library.yale.edu/cgi-bin/Pwebrecon.cgi?DB=local&PAGE=First](http://vespucci.library.yale.edu/cgi-bin/Pwebrecon.cgi?DB=local&PAGE=First)) der Yale University, New Haven (USA) diente zusätzlich für die Suche nach primären Literaturquellen.

#### **4. Aufgabestellung**

Die Hauptaufgabe der Arbeit bestand darin, alle Theorien zu präsentieren und zu analysieren, die sich mit der Pathogenese der Arteriosklerose im 20. Jahrhundert befassen. Dazu sollten die Begründer der Theorien herausgefunden, ihre Behauptungen analysiert, der Kern der Aussagen dargelegt und die Logik der Schlussfolgerungen nachvollzogen werden. Die Darstellung der Theorien erfordert aber auch, dass man die Gedankengänge aus dem jeweiligen wissenschaftlichen Kontext heraus verständlich macht, indem man auch andere zeitgenössische Autoren erforscht, um herauszufinden, was wirklich neu und einmalig an einer Theorie gewesen ist und was von anderen übernommen wurde. Es sollte versucht werden, die früheren Theorien verständlich darzustellen, wenn gleich bekannt ist, dass die Theorien in vieler Hinsicht im Zusammenhang aber auch in Gegensatz zu einander stehen. In diesem Sinne sollte versucht werden, die Theorien als eine notwendige Entwicklung für das Verständnis der Pathogenese der Arteriosklerose von heute darzustellen.

Ausgehend von der Analyse der historischen Theorien der Pathogenese der Arteriosklerose sollten diese aus heutiger Sicht in einem gesonderten Abschnitt dargestellt werden. Dies wird eine Einschätzung der Bedeutung einzelner Schlüsselaspekte in den verschiedenen Theorien beinhalten sowie deren Auswirkung auf die Richtung der späteren Arteriosklerose-Forschung.

Eine weitere Aufgabe bestand darin, die gegenwärtigen Theorien über die Pathogenese der Arteriosklerose zu analysieren. Dies beinhaltet eine Darstellung der Faktoren, die zu dem heutigen Verständnis der Arteriosklerose führen. Die Analyse beinhaltet auch historische Vorstellungen, die als Vorboten dienten, den gegenwärtigen Standpunkt verstehen zu können und dadurch das zu relativieren, was heute teilweise als neuartig dargestellt wird. Zudem werden Richtungen vorgeschlagen, die das gegenwärtige Verständnis der Pathogenese erweitern helfen, um zu einer ganzheitlichen Theorie über die Pathogenese der Arteriosklerose zu gelangen.

## 5. Ergebnisse

### 5.1. Vorstellungen zur Pathogenese der Arteriosklerose im 19. Jahrhundert

Anfang des 19. Jahrhunderts wurde Arteriosklerose als Folge einer chronischen Entzündung der Gefäßinnenhaut gesehen. Durch eine Reizung der Innenhaut kommt es zu einem entzündlichen Austritt von Exsudat bzw. Eiter aus den Gefäßwänden. Dieses entzündliche Exsudat liegt auf der Innenfläche wie eine Pseudomembran und verwandelt sich mit der Zeit zu einer knöchernen Substanz oder unterliegt einer fettigen Degeneration (Bizot, zit. nach Hofer 1974). A. Scarpa war einer der Ersten, der diese Veränderung der Gefäßinnenhaut in Zusammenhang mit Aneurysmen brachte. Er beschrieb eine Bildung von gelben Flecken auf der Intima, die sich weiter in körnige Erhebungen und später zu atheromatösen Vorwölbungen entwickeln. Die atheromatösen Veränderungen gehen letztendlich in Ulzerationen über (Scarpa 1808). F. Kreysig beschrieb die steatomatöse Degeneration, Ulzeration und Ossifikation der Gefäßwand als Folge der Gicht. Nach Kreysig war die Ursache der Gicht eine fehlerhafte Mischung des Blutes mit zu viel phosphorsaurem Kalk. Eine Ablagerung von Kalk findet nicht nur in Gelenken statt, sondern im gesamten Kreislauf und verursacht dementsprechend eine Entzündung in Gelenken und Gefäßen (Kreysig 1815). Die entzündliche Charakterisierung der Arteriosklerose zu Anfang des 19. Jahrhunderts wurde 1843 von F. Tiedemann zusammengefasst. Er beschrieb weißliche Flecken und Erhebungen auf der Gefäßinnenhaut, die sich später in „Knochenlammellen“ verwandelten. Diese Flecken und Erhebungen wurden für eiweißartige Ausschwitzungen gehalten, die durch eine schleichende chronische Reizung der Gefäßwand zustande kommen sollten. Seiner Meinung nach war der entscheidende Entzündungsreiz die physikalische Wirkung des Blutstroms auf die Gefäßwand (Tiedemann 1843).

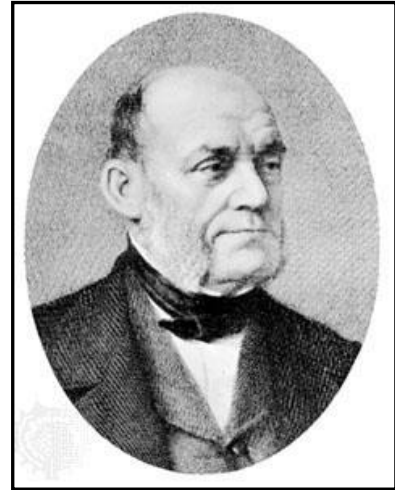
Die Vorstellung von einem entzündlichen Exsudat wurde zuerst von dem Wiener Pathologen C. Rokitansky<sup>2</sup> bestritten. Rokitansky verstand unter Arteriosklerose eine Erkrankung der inneren Schicht der Arterien, die durch Auflagerungen aus dem Blut verursacht wird. Diese Auflagerung sei kein entzündliches Produkt aus der Gefäßwand, sondern eine endogene, vorwiegend aus Fibrin bestehende Produktion aus dem Blut. Rokitansky beschrieb die erste

---

<sup>2</sup> Rokitansky, Carl (1804-1878). Medizinstudium in Prag und Wien  
1834-a.o. Professor der pathologischen Anatomie und Prosektor des Wiener Allgemeinen Krankenhauses  
1844-o. Professor für Pathologie und pathologische Anatomie an der Universität Wien  
1852-Rektor der Universität Wien  
1870-Mitglied der Pariser Akademie der Wissenschaft  
(Eckart 2006, Dhom 2001)

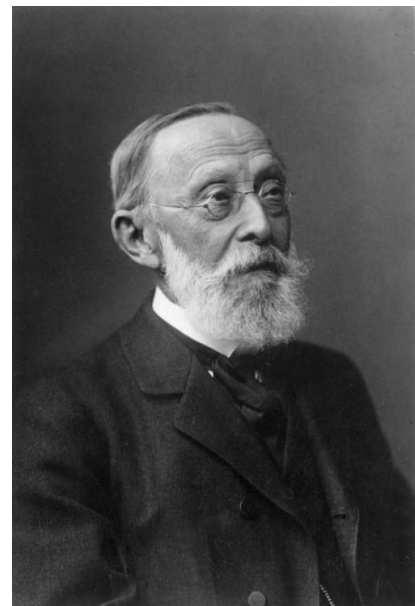


Schicht der Auflagerung als eine weiche, glasartig durchscheinende Schicht. Im Verlauf der Erkrankung verändert sich die glashelle Auflagerung, bis man von einer Metamorphose der Substanz sprechen kann. Die Auflagerungen wandeln sich in zwei Arten von Gewebe um, in ein Atherom und in Knorpel (Rokitansky 1844, 1852).



**Carl Rokitansky**  
1804-1878

Rokitansky's Vorstellung von der Arteriosklerose, welche die medizinische Wissenschaft in der Mitte des 19. Jahrhunderts geprägt hat, wurde von Virchow<sup>3</sup> schon 1856 in Frage gestellt. Durch seine mikroskopische Untersuchungen war Virchow davon überzeugt, dass die arteriosklerotischen Läsionen *nicht* auf dem Endothel zustanden kommen, sondern ihren Sitz in der Intima haben. Auf Grund der mechanischen Beanspruchung der Arterien kommt es zu einer Lockerung der Grundsubstanz der Intima. Die Lockerung der Grundsubstanz führt zu einer vermehrten Flüssigkeitsaufnahme in der Intima. Diese Imbibition führt einerseits zu einer fibrillären Verdickung der Grundsubstanz und andererseits zu einer gallertartigen Metamorphose der Grundsubstanz. In den Fällen, wo die Läsionen vorwiegend knorpelartig sind, liegt dies an einer Verdickung der Bindegewebsfasern. In den Fällen, in denen die Läsionen vorwiegend gallertartig sind, hat die Grundsubstanz vermehrte Flüssigkeit aufgenommen. In beiden Fällen kommt es zu einer Vergrößerung und aktiver Teilung der Bindegewebszellen. Diese Vorstellung Virchows von einer aktiven neoplastischen Antwort kennzeichnete die Arteriosklerose als entzündlichen Prozess. Das entzündliche Geschehen führt letztlich zu einer Verknöcherung und fettigen Degeneration in der tiefen Intima und zu einer degenerativen fettigen Usur an der Intima-Oberfläche (Virchow 1856a und b, 1879).



**Rudolf Virchow**  
1821-1902

---

<sup>3</sup> Virchow, Rudolf (1821-1902). Medizinstudium am Friedrich-Wilhelm-Institut, Berlin 1849-Professor der pathologischen Anatomie an der Universität Würzburg 1856-Ordinariat für Pathologie an der Universität Berlin 1892-Rektor der Friedrich-Wilhelms-Universität Berlin (Eckart 2006, Dohm 2001)

Virchow hat eine scharfe Trennung zwischen der einfachen fettigen Degeneration in den Gefäßwänden und der Arteriosklerose gemacht. Die einfache fettige Degeneration ist eine direkte Metamorphose des Gewebes, die Arteriosklerose hingegen eine Degeneration auf Grund einer vorher stattgefundenen neoplastischen Reaktion. Die einfache fettige Degeneration kann in einer arteriosklerotischen Läsion vorkommen, die Läsion selbst ist aber eine Proliferation und eine daraus folgende Degeneration der Intima (Virchow 1856a und b, 1879).

Aufgrund dieser Vorstellungen von der Arteriosklerose wurde der Sitz der arteriosklerotischen Läsion zunehmend in der Intima gesehen und die proliferative Komponente der Entzündung gegenüber der passiven Degeneration bevorzugt. Während Virchow die Arteriosklerose als eine Form der Entzündung einstuft, veränderte sich im späten 19. Jahrhundert das Konzept des Entzündungsbegriffes (Hofer 1974). J.Cohnheim richtete durch seine Veränderung des Entzündungsbegriffes die Aufmerksamkeit von der Intima weg auf die *Vasa vasorum* und die Einwanderung von Leukozyten. Bezüglich der Arteriosklerose wurde die Verdickung der Gefäßwand durch die Infiltration oder Einwanderung von Leukozyten erklärt. Cohnheim behauptete, dass die Infiltration von Leukozyten nur in Organen mit eigenen Blutgefäßen stattfinden kann. Nach dem Cohnheim'schen Entzündungsbegriff ist deshalb die Existenz von *Vasa vasorum* in der Gefäßwand eine Voraussetzung für die Entstehung der Arteriosklerose (Cohnheim 1867). L.Traube versuchte die Anwesenheit von Leukozyten in der Intima von Gefäßen ohne *Vasa vasorum* zu erklären durch eine Einwanderung aus der Gefäßlumen zu erklären. Durch eine verlangsamte Blutströmung in der Peripherie der Gefäßlichtung würde es zu einer Anhäufung von Leukozyten auf der Intima kommen, die sich leicht an der inneren Gefäßwandoberfläche anheften könnten. Insofern ist die Arteriosklerose nach Traube keine vaskuläre Entzündung im Cohnheim'schen Sinne, sondern das Resultat einer direkten Infiltration von Leukozyten aus dem Blut in die Gefäßwand (Traube 1871).

Die Veränderung des Entzündungsbegriffs seit Beginn des 19. Jahrhunderts bis Virchow und Cohnheim schaffte keine Klarheit bezüglich der Pathogenese der Arteriosklerose. Ende des 19. Jahrhunderts wurde die Arteriosklerose immer weniger als eine entzündliche Erkrankung betrachtet. Diese Annahme wurde sowohl wegen der grundlegenden Untersuchungen von R.Thoma bezüglich der Bedeutung mechanischer Momente für die Arteriosklerose, als auch wegen der unklaren Anwendung des neuen Entzündungsbegriffs in den Hintergrund gedrängt (Thoma 1883, 1886a-d, Jores 1903). Marchand sprach für viele Pathologen, als er 1894 schrieb,

dass „wir uns in dem Streite, ob wir hier entzündliche oder einfach degenerative Veränderungen vor uns haben, fast in der gleichen Lage befinden, wie die Pathologen im Anfange des Jahrhunderts“ (Marchand 1894). Mit der Veränderung des Entzündungsbegriffs kam es auch zu einer Veränderung der retrospektiven Interpretation der Virchow'schen Auffassung der Arteriosklerose. Ein Gedenkband zu Virchows 100. Geburtstag stellte 1921 die unklare Situation dar. Darin beschrieb Jores im Rückblick auf Virchow's Nachlass den Fortschritt Virchows, Arteriosklerose als parenchymatöse Entzündung zu betrachten (Jores 1921). Der zunehmende Einfluss der mechanischen Faktoren in der Genese der Arteriosklerose und die Verwirrung um den Entzündungsbegriff veranlasste aber Aschoff dazu, in den Gedenkband folgendes zu schreiben: „Es scheint mir ganz falsch zu sein, wenn heute, wo die Abnützungstheorie und die Entzündungstheorie in so heftiger Fehde liegen, von Seiten der Entzündungsanhänger Virchow als Vorfechter des Entzündungsgedankens angeführt und damit seine Autorität für die entzündliche Genese der Atherose oder Atherosklerose, ins Feld geführt wird. Man kann keinen besseren Verfechter der Theorie von der mechanischen Entstehung der Atheromatose finden als Virchow“ (Aschoff 1921).

## **5.2. Vorstellungen zur Pathogenese der Arteriosklerose im 20. Jahrhundert**

### **5.2.1. Die formale Pathogenese der Arteriosklerose**

#### **Die Darstellung der formalen Pathogenese in der ersten Hälfte des 20. Jahrhunderts**

Die formale Pathogenese wurde zu Anfang des 20. Jahrhunderts von der Debatte über die Beziehung zwischen Fettstreifen und fibrotischen Plaques bestimmt. Aschoff war der Meinung, dass die Fettstreifen in der Kindheit ein Frühstadium der Arteriosklerose darstellen. Die Fettstreifen gehören zu den Läsionen, die in den ersten vier Lebensjahrzehnten als "präsklerotisch" bezeichnet werden. Dazu gehören zuerst die Lipidablagerungen an der Aortenwurzel bei Neugeborenen. Solche präsklerotischen Läsionen bezeichnete Aschoff als "infantile Atherose." Diese Veränderungen werden durch eine weitere Lipidinfiltration später bei Jugendlichen noch ausgeprägter. In diesem Sinne ist die „pubertale Atherose“ eine Lipidablagerung, die weder Gefäßzerstörung noch funktionelle Beschränkungen hervorrufen, aber reichlich Lipide erhalten. Alle Läsionen der "präsklerotischen" Phase bleiben reversibel und zeigen keine fibrotischen Veränderungen. Eine schwere Arteriosklerose kommt nur in der "sklerotische Periode" des Lebens vor. In dieser Phase werden die Lipidablagerungen dichter und die Gefäßwand verhärtet sich (Aschoff 1933).

L.Jores meinte, dass die fettigen Streifen, die so oft bei Kinderobduktionen zu finden wären, ein frühes Stadium der späteren Arteriosklerose darstellten und, im Gegensatz zur Meinung von Aschoff, zwangsläufig zur Arteriosklerose führten. Sogar die allerersten Läsionen in der Kindheit zeigen, nach Jores, eine Hyperplasie der elastischen Fasern, welche die Tendenz haben, frühzeitig zu degenerieren. Diese Degeneration der hyperplastischen elastischen Fasern in der tiefen Intima stimuliert eine sekundäre Produktion von Bindegewebe (Jores 1924). Insofern würden selbst die frühesten „gelben Flecken“ eine Kombination von Hyperplasie und Degeneration der Intima darstellen, die im Laufe des Lebens zwangsläufig zu schweren Läsionen führen würden.

H.Ribbert klassifizierte jedoch die Fettstreifen in der Aorta von Kindern nicht als Anfangsstadium eines pathologischen Prozesses, sondern als physiologische Norm. Einfache Lipidablagerungen in der Intima ohne sklerosierendes Bindegewebe können durchaus in allen Lebensphasen vorkommen, konfluieren und sich später auch zurückbilden. Eine Arteriosklerose fängt nach Ribbert mit kleinen Hyperplasien der Intima an den Abgangsstellen von Interkostalarterien an. Weil diese auch regelmäßig bei Kindern vorkommen und frühzeitig fettige Veränderungen zeigen, werden sie von Ribbert als Entwicklungsanomalien angesehen. Diese Hyperplasien sind auch die Läsionen, welche später im Lauf der Jahrzehnte sklerosieren, verfetten und beetförmige Intimaverdickungen bilden (Ribbert 1918).

Unabhängig von der Debatte über infantile Fettstreifen wurden schon Anfang des 20. Jahrhunderts die arteriosklerotischen Läsionen am häufigsten in drei Kategorien klassifiziert. E.Kaufmann unterteilte zum Beispiel die arteriosklerotischen Läsionen in folgende drei Formen: 1. intimale Plaques, 2. Atheromatosen und 3. Verkalkungen (Kaufmann 1911).

*Intimaplaques* beschreiben nach Kaufmann eine Kategorie, die nicht nur bei Kindern gefundenen Fettstreifen mit einbezog, sondern auch ein breites Spektrum von weichen bis knorpelartigen Veränderungen in der *Tunica intima*. Kaufmann war gegen eine strenge Definition von Arteriosklerose, wobei die Läsionen nicht nur fettige, sondern auch fibröse Komponenten beinhalten mussten. Stattdessen plädierte er für die Anerkennung der morphologischen Vielfaltigkeit der Läsionen. Die fibrösen Läsionen wären normalerweise das Resultat einer Bildung der elastischen Fasern, die im Verlauf des Erkrankungsprozesses entweder entarten und dadurch hyalinartige Läsionen hervorrufen oder fettig degenerieren würden. Die Bildung elastischer Fasern und ihre Degeneration würden auch von einer erhöhten Produktion von

Bindegewebe begleitet. Die fettigen Plaques der Intima würden jedoch nur wenig Bindegewebe beinhalten, und hauptsächlich aus degenerierten elastischen Fasern bestehen. Alle Arten von Läsionen könnten in Form von Quaddeln, Polstern oder Platten vorkommen.

*Atheromatosen* bezeichnen Läsionen, deren Morphologie von einer zentralen Nekrose bestimmt ist. Der nekrotische Kern, der aus zerfallenem Gewebe und Fetttropfen besteht, entsteht entweder tief innerhalb der *Tunica intima* an der Grenze zur *Tunica media* oder direkt unter dem Endothel. Tief gelegene Kerne entwickeln sich allmählich zu atheromatösen Abszessen, die oberflächlichen Nekrosen zu atheromatösen Geschwüren. Es sind dann die atheromatösen Geschwüre, die für die Entstehung von Thromben, und einem daraus folgenden Gefäßverschluss oder einer Embolie verantwortlich sind.

Die dritte Kategorie ist die *kalzifizierte Läsion*, die das Endstadium des Entwicklungsprozesses darstellt. Nicht nur der nekrotische Kern, sondern die gesamte Läsion ist für Verkalkungen anfällig und kann zu abziehbaren Kalkplatten auf der Gefäßwand führen (Kaufman 1911).

T. Leary (1935) unterschied ebenso wie Kaufmann drei verschiedene Etappen in der Entwicklung der arteriosklerotischen Läsion. Leary versuchte aber die Unterteilung auf zellulärer Basis und des Fettstoffwechsels zu definieren. Er war der Meinung, dass die frühen Läsionen im Kindesalter tatsächlich das Anfangsstadium von späteren fortgeschrittenen Läsionen darstellen. Doch in Übereinstimmung mit L. Aschoff dachte er, dass die frühen Läsionen nicht zwangsläufig zu fortgeschrittenen Läsionen führen müssten. Die allerfrühesten Läsionen im Kindesalter würden durch eine Ansammlung von lipid-speichernden Makrophagen gekennzeichnet. Wichtig für seine Definition der Arteriosklerose war die Auffassung, dass unabhängig von der Menge der Lipide in der Läsion alle Fettablagerungen mit einer erhöhten Bindegewebsbildung vergesellschaftet wären. Die Läsionen in der Frühphase zeigen dementsprechend gleichzeitig zur Ansammlung von Makrophagen eine feine Bindegewebszunahme in der Tiefe der Intima. In dieser Frühphase könnten die Makrophagen die Lipide vermutlich völlig metabolisieren, danach verschwinden und ein narbenartiges Bindegewebe in der Gefäßwand hinterlassen.

Die zweite Etappe in der Progression der arteriosklerotischen Läsion, die typischerweise im mittleren Lebensalter vorkommt, ist nach Leary durch eine überschüssige Bindegewebsbildung und einen atheromatösen „Abszess“ charakterisiert. Mit zunehmendem Lebensalter werden die metabolischen Fähigkeiten der Makrophagen so eingeschränkt, dass sie sich von einverleibten

Lipiden nicht mehr befreien können. Die lipid speichernden Makrophagen sind in dem dichter werdenden Bindegewebe eingebettet und verlieren ihre Ernährungsquelle aus dem Gefäßlumen. Daraus folgt das charakteristische Bild der mittleren Form der Läsion mit einem schleimigen Kern von Makrophagen und nekrotischem Gewebe.

Die dritte Form der Läsion ist nach der Vorstellung von Leary von einer immer fester werdenden Plaque gekennzeichnet. Die Festigkeit stammt von dem kompletten Versagen der Makrophagen, die Lipide zusammen mit der unaufhörlichen Bindegewebsbildung zu metabolisieren. Der atheromatöse Abszess könne sich in zwei Richtungen entwickeln. Entweder die flüssigen Komponenten werden resorbiert oder die Läsion rupturiert, wobei der nekrotische Inhalt des Abszesses herausströmt und sich ohne ernste klinische Konsequenzen mit dem Blut mischt. Das Endstadium der Läsion zeigte eine Kalzifikation nahe der Intimaoberfläche mit einem dünnen Bindegewebestreifen zwischen Kalkplatte und Endothel (Leary 1935).

## **Die Klassifikation der Arteriosklerose**

### **Die WHO-Klassifikation (1958)**

Die arteriosklerotischen Läsionen wurde bis in die 50iger Jahre hinein in drei Formen unterteilt: 1. Fettstreifen, 2. fibröse Plaques oder diffuse Verdickung der Intima und 3. komplizierte Läsionen mit Hämorrhagie, Ulzeration, Thrombose oder Kalzifikation (Duff und McMillan 1951, Holman et al. 1958, 1960). Mit der Entwicklung von verfeinerten histologischen Methoden und dem Bedarf nach einem differenzierteren Verständnis für die Progression der Läsion wurden diese drei Formen nicht mehr als ausreichend für die Einschätzung des Erkrankungsprozesses erachtet.

1957 wurde eine WHO-Arbeitsgruppe für die Klassifikation der arteriosklerotischen Läsionen berufen, um eine genauere Einteilung der arteriosklerotischen Läsionen zu formulieren. Die Absicht der WHO bestand damals darin, internationale Studien bezüglich Prävalenz und Komplikationen der Arteriosklerose zu unterstützen. Um jedoch einheitliche Ergebnisse gewinnen zu können, war es zuerst notwendig, die Vielzahl der benützten Begriffe und Konzepte für die Beschreibung arteriosklerotischer Läsionen, zu standardisieren. Da die Befunde vergleichbar sein sollten, wurde eine möglichst einfache Klassifikation gewählt. Deshalb hat die Arbeitsgruppe versucht, die Frage der kausalen Pathogenese in der Klassifikation offen zu lassen.

Der Begriff "Atherosklerose" wurde von der Arbeitsgruppe als eine variable Kombination von Veränderungen der Intima von Arterien definiert. Die Veränderungen bestehen in fokalen Ansammlungen von Lipiden, komplexen Kohlenhydraten, Blutbestandteilen, fibrösem Gewebe und Kalzium und sind mit Veränderungen der Media vergesellschaftet. Dabei versuchte die Arbeitsgruppe, die Arteriosklerose von diffusen Intimaverdickungen, der Mönckeberg-Arteriosklerose und hypertensiven Veränderungen der Arteriolen abzugrenzen.

Die morphologischen Veränderungen der Arteriosklerose wurden von der WHO-Arbeitsgruppe in 4 Kategorien untergeteilt: Fettstreifen, fibröse Plaques, Atherome und komplizierte Läsionen.

1. Mit dem Begriff *Fettstreifen*, die in der deutschen Arterioskleroseliteratur auch als Lipidbeete bezeichnet werden, werden oberflächliche gelbe oder graue intimale Läsionen beschrieben, die mit Fettfärbungen makroskopisch dargestellt werden können.
2. *Fibröse Plaques* sind erhabene derbe Intimaverdickungen die grau oder weiß gefärbt sind.
3. *Atherome* sind Plaques, in denen eine fettige Erweichung eine dominante Rolle spielt.
4. *Komplizierte Läsionen* sind atheromatöse Plaques, die eine zusätzliche pathologische Komponente aufweisen, zum Beispiel Haemorrhagien, Ulzerationen, Thromben oder Verkalkungen (World Health Organisation 1958).

Die WHO-Klassifikation differenzierte demnach zwischen fortgeschrittenen Läsionen mit fibrösen Eigenschaften und fortgeschrittenen Läsionen mit eher lipidartigen Eigenschaften, beschrieb aber keine konsekutiven Prozesse des Übergangs eines Stadiums in ein anderes Stadium.

Auf der Basis dieser WHO Klassifikation wurde eine Reihe von großen epidemiologischen Studien unter der Leitung von N. Sternby und A.Vihert initiiert, um die Morbidität und Mortalität der Arteriosklerose festzustellen (Sternby 1968, Vihert 1976). Eine der Schwierigkeiten in die Analyse der Gefäßproben war, dass eine Messtechnik fehlte, um die verschiedenen Läsionen aus verschiedenen Arterien miteinander vergleichen zu können. Von J.Fernández-Britto und P.Carlevaro wurde deshalb eine Methode entwickelt, mit der man bestimmte biophysikalische und mathematische Variablen von Läsionstadien in verschiedenen Gefäßen miteinander vergleichen konnte. Diese sog. atherometrische System konnte sowohl in qualitativer als auch quantitativer Hinsicht Auskunft über den Zusammenhang zwischen den arteriosklerotischen Läsionen und deren Organ-bezogenen Konsequenzen geben (Fernández-

Britto, et al 1987, 1997, Fernández-Britto und Carlevaro 1991, Sternby et al. 1999, Guski und Fernández-Britto 2001).

### Die Klassifikation nach Stary (1995)

Während die Ziele der WHO-Klassifikation daraufhinaus liefen, die internationale Prävalenz der Arteriosklerose festzulegen, versuchte H.Stary eine Klassifikation zu schaffen, die Aufschlüsse bei der Erforschung pathogenetischer Mechanismen der Läsionen geben könnte und die es erlaubte, den Aufbau der Läsionen mit klinischen Manifestationen zu vergleichen. Die Klassifizierung von Stary (Abb.2) zielte damit mehr auf die zelluläre Zusammensetzung der Läsionen, die WHO-Klassifizierung mehr auf das makroskopische Erscheinungsbild. Stary unterscheidet folgende Läsionen:

Nomenclature and main histology	Sequences in progression	Main growth mechanism	Earliest onset	Clinical correlation
<b>Type I (initial) lesion</b> isolated macrophage foam cells	<pre> graph TD     I((I)) --&gt; II((II))     II --&gt; III((III))     III --&gt; IV((IV))     IV --&gt; V((V))     V --&gt; VI((VI))     IV --&gt; III     V --&gt; IV             </pre>	growth mainly by lipid accumulation	from first decade	clinically silent
<b>Type II (fatty streak) lesion</b> mainly intracellular lipid accumulation			from third decade	
<b>Type III (intermediate) lesion</b> Type II changes & small extracellular lipid pools				
<b>Type IV (atheroma) lesion</b> Type II changes & core of extracellular lipid		accelerated smooth muscle and collagen increase	from fourth decade	clinically silent or overt
<b>Type V (fibroatheroma) lesion</b> lipid core & fibrotic layer, or multiple lipid cores & fibrotic layers, or mainly calcific, or mainly fibrotic				
<b>Type VI (complicated) lesion</b> surface defect, hematoma-hemorrhage, thrombus		thrombosis, hematoma		

Abb. 2: Darstellung der Progression arteriellen Läsionen und ihrer Klassifizierung (Stary et al. 1995)

#### Typ I-Läsion: Initialläsion

Die Initialläsionen stellen nach Stary die ersten minimalen Intima-Veränderungen des arteriosklerotischen Prozesses dar, die nur mikroskopisch oder biochemisch festgestellt werden



können. Die Veränderungen zeichnen sich durch diskrete Ansammlungen von mit Lipiden beladenen Makrophagen in der Intima aus. Solche Ansammlungen können sowohl bei Säuglingen als auch bei Erwachsenen vorkommen und finden sich am häufigsten in den Arterienabschnitten, in denen schon eine kompensatorische Verdickung der Intima erfolgt ist. In genau diesen Abschnitten treten am häufigsten weiter fortgeschrittene Läsionen bei Erwachsenen auf (Stary et al. 1994).

### **Typ II-Läsion: Fettstreifen**

Fettstreifen stellen die früheste visuell nachweisbare Läsion dar, und finden sich in den ersten 15 Lebensjahren hauptsächlich in der *Aorta thoracica*, danach in der *Aorta abdominalis*. Die Fettstreifen unterscheiden sich von den initialen Läsionen durch die Anzahl lipidbeladener Zellen. Am wichtigsten ist die erhöhte Anzahl von Makrophagen, die sich in der tiefen Proteoglykanschicht der Intima ansammeln. Darauf findet man mindestens eine Schicht von Makrophagen, die oftmals durch Mikrovilli miteinander in Kontakt stehen. In vielen Arterien ist die Proteoglykanschicht der Intima noch so dünn, dass die Schaumzellen makroskopisch durch das Endothel sichtbar sind. An anderen Stellen ist die Schaumzellschicht von einer verdickten Proteoglykanschicht überdeckt, so dass man von einem „verdeckten Fettstreifen“ spricht (Stary 1989, Stary et al. 1994).

Im Gegensatz zu den Initialläsionen besitzen die Fettstreifen eine Anzahl von glatten Muskelzellen, die ebenfalls Lipide enthalten. Die Anzahl von glatten Muskelzellen insgesamt entspricht der des gesunden Intimagewebes, jedoch ändern sich ihre Eigenschaften. Obwohl die meisten Lipide in Makrophagen und zum kleineren Teil auch in glatten Muskelzellen zu finden sind, können sie auch extrazellulär beobachtet werden.

Typ II-Läsionen werden von Stary weiter in zwei Formen (IIa und IIb) eingeteilt. Diese Unterteilung berücksichtigt die Lokalisation der sog. adaptiven Intimaverdickung. Ein Fettstreifen vom Typ IIa beschreibt eine Läsion, die sich am gleichen Ort im Gefäßsystem wie eine adaptive Verdickung entwickelt hat. Solche Läsionen enthalten mehr Lipide, Makrophagen und Lymphozyten als die Fettstreifen, die sich nicht auf dem Boden einer adaptiven Intimaverdickung entwickeln. Im Vergleich zu den lipidspeichernden Makrophagen, die sich tief in der Intima befinden, sammeln sich die lipidfreien Makrophagen direkt unterhalb des Endothels an. Typ IIa-Läsionen haben die Tendenz, schneller voranzuschreiten und sich zu

komplizierten Läsionen zu entwickeln als Typ IIb-Läsionen. Typ IIb-Läsionen finden sich in Intimaarealen, die sowohl dünn als auch arm an glatten Muskelzellen sind (Stary et al. 1994).

### **Typ III-Läsion: Intermediärläsion**

Typ III-Läsionen, die aufgrund der Ergebnisse der PDAY-Studie besondere arteriosklerotische Veränderungen zeigen, stellen die Brücke zwischen Typ IIa- und Typ IV-Läsionen dar (Wissler 1995). Die Typ III-Läsion spielt für Stary eine Schlüsselrolle im Zusammenhang mit der Klassifikation von Fettstreifen und Fibroatheromen. Stary versuchte den Beweis dafür anzutreten, dass sich einige Typ II Fettstreifen weiter zu Fibroatheromen von Typ IIa entwickeln können, ohne dass sich alle Typ II-Fettstreifen in diese Richtung entwickeln müssen. Die Anzahl von Makrophagen, glatten Muskelzellen und Lymphozyten in Typ III-Läsionen ist die gleiche wie in Typ IIa-Läsionen, jedoch sind die Lipide vermehrt und anders verteilt. Während die Lipide von Typ II-Läsionen hauptsächlich intrazellulär zu finden sind, sind die Lipide der Typ III-Läsionen hauptsächlich extrazellulär lokalisiert. Die extrazellulären Lipide, die nur vereinzelt in Typ II-Läsionen nachgewiesen werden können, wirken als größere Lipidansammlungen in Typ III-Läsionen auf die Struktur der Intima ein. Solche extrazellulären Ansammlungen von Lipiden werden in Typ III-Läsionen zwischen glatten Muskelzellen nachgewiesen, ersetzen die extramatrikuläre Matrix und drängen die glatten Muskelzellen auseinander. Typ III-Läsionen als Folge von Typ IIa-Läsionen finden sich normalerweise in den gleichen arteriellen Abschnitten wie die adaptiv verdickten Intimastrecken und können sich weiter zu komplizierte Läsionen entwickeln (Stary 1994).

### **Typ IV-Läsionen: Atherom**

Typ IV-Läsionen sind durch eine größere zentrale Ansammlung von extrazellulären Lipiden, einem sog. Lipidkern, gekennzeichnet. Ein solcher Lipidkern kommt sowohl durch das Zusammenfließen von kleineren extrazellulären Lipidansammlungen zustande, die in Typ III-Läsionen zu finden sind, als auch durch die ständige Insudation von Lipiden aus dem Plasma. Obwohl Typ IV-Läsionen noch keine fibrösen Veränderungen präsentieren, ist die Struktur der Intima durch den Lipidkern zerstört. Insbesondere die glatten Muskelzellen werden in den tieferen Intimaschichten durch extrazelluläre Lipide auseinander gedrängt. Die Schicht zwischen dem Lipidkern und dem Endothel wird mit lipidbeladenen Makrophagen und glatten Muskelzellen besetzt, behält aber sonst seine normalen Eigenschaften. Der Lipidkern von Typ IV-Läsionen kann neben der adaptiven Verdickung, auf der er basiert, zu einer weiteren

Verdickung der Arteriewand führen. Die klinische Bedeutung dieser Läsionen liegt aber nicht in der Stenosierung der Arterie, sondern in der Möglichkeit einer Fissur und Ruptur mit den sich daraus ergebenden Komplikationen (Stary et al. 1995).

### **Typ V-Läsionen: Fibroatherom**

Läsionen, die eine fibröse Komponente besitzen, werden als Typ V-Läsionen bezeichnet. Typ V-Läsionen werden weiter in drei Kategorien unterteilt:

Typ Va - fibrosierte Läsionen mit einem Lipidkern

Typ Vb - fibrosierte Läsionen mit Verkalkung

Typ Vc - fibrosierte Läsionen ohne oder mit nur wenigen Lipiden

Die Fibrosierung ist eine Folge der Zerstörung der normalen Intimastruktur. Das neue Bindegewebe, das vor allem aus Kollagen und glatten Muskelzellen besteht, wird hauptsächlich dort gebildet, wo der große Lipidkern die Intimastruktur am meisten zerstört hat und spielt bei der Verdickung der Arterienwand eine bedeutende Rolle. Bei Typ Va-Läsionen (Fibroatheromen) wird eine Stratifikation beobachtet, wobei ein Lipidkern nach dem anderen von einer fibrösen Schicht überdeckt wird. Typ Vb-Läsionen zeigen eine Verkalkung, die durch Mineralisation der Bestandteile eines vorherigen Atheroms entsteht. Typ Vc-Läsionen sind durch ihre Lipid-Armut gekennzeichnet und zeigen ein fast völlig fibrosiertes Bild. Solche Läsionen kommen häufig an den unteren Extremitäten vor und können sowohl das Resultat einer Lipidresorption als auch der fibrösen Komponente eines Fibroatheroms sein (Stary et al. 1995).

### **Typ VI-Läsionen: Komplizierte Läsionen**

Typ VI-Läsionen sind Plaques mit der Morphologie von Typ IV- und Typ V-Läsionen, jedoch mit mindestens einer zusätzlichen Komponente. Typ VIa bezeichnet Läsionen mit einer zerstörten Oberfläche. Solche oberflächlichen Destruktionen reichen von mikroskopisch nachweisbaren Endothelläsionen bis zu tiefen Ulzerationen, die sich bis zum Lipidkern ausdehnen. Größere Fissuren finden sich dort, wo eine erhöhte Anzahl von Schaumzellen lokalisiert ist. Typ VIb-Läsionen werden durch Hämatome oder Haemorrhagien gekennzeichnet. Diese Komplikationen können auf zwei Wegen zustandekommen. Entweder es entsteht eine Fissur und Blut strömt aus dem Lumen ein, oder die neu gebildeten Kapillaren innerhalb der Läsion werden geschädigt und aus ihnen sickert Blut ein. Fissuren, die Einblutungen verursachen, können sich oft wieder verschließen und ein gekapseltes Hämatom innerhalb der Läsion hinterlassen. Typ VIc-Läsionen werden durch thrombotische Komplikationen gekennzeichnet. Thromben können durch die wiederholte Abscheidung kleiner Thromben auf

der Intima-Oberfläche oder als Folge einer größeren Fissur entstehen. Die Thromben werden allmählich von glatten Muskelzellen infiltriert und von einer Endothelschicht bedeckt (Stary et al. 1995).

### **5.2.2. Die kausale Pathogenese der Arteriosklerose**

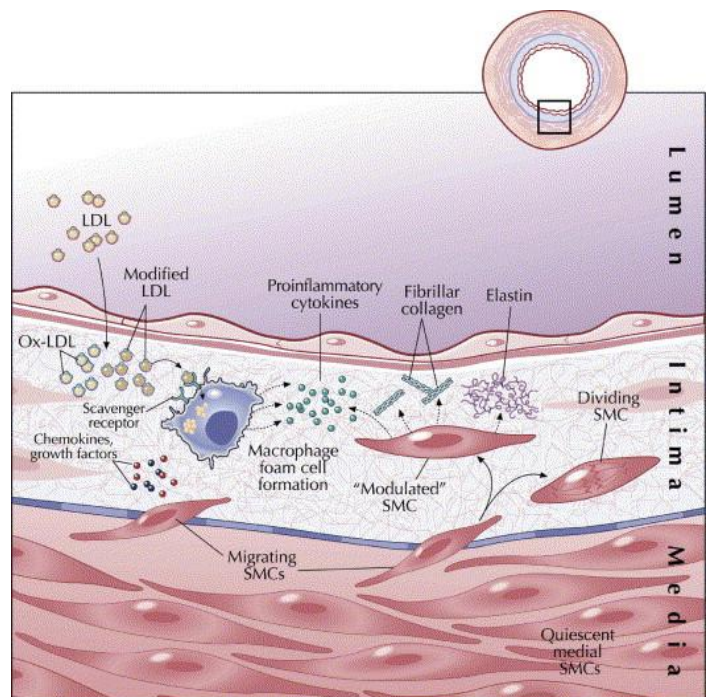
#### **Die Schädigung der Intima**

Die Rolle der Intima bei der Entstehung der Arteriosklerose wurde schon Anfang des 20. Jahrhunderts beschrieben. Die Faktoren, die zu einer Intimaschädigung führen sollten, wurden immer wieder als Erklärung für die anfänglichen arteriosklerotischen Läsionen herangezogen. Ribbert hatte die Lockerung der Intima als Voraussetzung einer pathologischen Einpressung von Plasma in die Gefäßwand gesehen (Ribbert 1905). Dabei spielte, so wie bei vielen Autoren, die Blutdruckerhöhung eine entscheidende Rolle für die Schädigung der Intima. Anitschkow erkannte dazu die schädigende Wirkung von Lipiden auf die Gefäßwand. Später konnte man zeigen, dass eine Kombination von Blutdruckerhöhung und atherogener Diät zu einem Summationseffekt mit reaktiven Veränderungen der Gefäßwandgrundsubstanz führt (Guski und Götze 1973). Zu Beginn des 20. Jahrhunderts waren infektiöse Faktoren bei der Entstehung der Arteriosklerose besonders suspekt, so dass man sagte, "Fast von allen Krankheiten ist bisher behauptet worden, sie könnten Arteriosklerose zur Folge haben..." (zit. nach Faber 1912). Obwohl viele Bakterien dafür angeschuldigt wurden, kam es früh zu einer Differenzierung zwischen der typischen Arteriosklerose der Intima und der infektiös-induzierten Arteriitis der Media. Tuberkulose und Syphilis, zum Beispiel, konnten eine Arteriosklerose hervorrufen, allerdings erst im Anschluss an eine anfängliche Veränderung, z.B. Media-Schädigung (Faber 1912). Rund fünfzig Jahre später wurde behauptet, dass Diphtherie, Fleckfieber, Scharlach und Grippe zu einer Steigerung der Endotheldurchlässigkeit führen und Arteriosklerose begünstigen sollten (Hecht 1976, Schettler 1978). Aus heutiger Sicht sind Bluthochdruck, Hyperlipidämie und hämodynamische Faktoren immer noch entscheidende kausale Faktoren bei der Induktion der Endothelschädigung (Steinberg 2002, Fruchart et al. 2004, VanEpps und Vorp 2007).

#### **Die entzündliche Phase**

Eine Schädigung der Intima, insbesondere des Endothels, führt zu einer erhöhten Durchlässigkeit für Lipoproteine aus dem Blut, was eine erhöhte Ansammlung von Low-Density-Lipoproteinen in der Intima führt (Haust 1977). Diese Lipoproteine können durch die 12/15-Lipoxygenase der Endothelzellen oxidiert werden. Der Schritt von einem passiven Influx von Lipoproteinen in die Intima zu einem aktiven Krankheitsprozess wird durch die Reaktion der Endothelzellen auf

minimal oxidierte Lipoproteine bestimmt (Klimov et al. 1974, 1985, Berliner et al. 1990). Einerseits hemmen die oxidierten Lipoproteine die Stickstoffmonoxid (NO)-Produktion in den Endothelzellen, wobei die vasodilatorische Wirkung von NO wegfällt (Farzaneh-Far et al. 2001), andererseits werden Endothelzellen durch oxidierte Lipoproteine angeregt, Monozyten aus dem Blut anzulocken. Die Endothelzellen können die Monozytenattraktion durch die Produktion von Chemokinen, z.B. Monocyte Chemotactic Protein-1 (MCP-1), fördern (Cushing et al. 1990, Smith et al. 1995, Zerneck et al. 2008). Die Endothelzellen können aber auch zusätzlich durch die Expression von mehr Adhäsionsmolekülen die Bindung von Monozyten an Endothelzellen verstärken. Die Adhäsionsmoleküle, die eine erhöhte Bindungsaffinität der Intima gewährleisten, stammen hauptsächlich aus zwei Familien. Die Gruppe der Selektine knüpfen die ersten Kontakte zwischen Endothel und Leukozyten, wobei die P-Selektine besonders bei arteriosklerotischen Läsionen vorkommen. Die Adhäsionsmoleküle aus der Immunglobulin-Familie können Leukozyten binden und eine dauerhafte Adhäsion verursachen. Vor allem die Expression von Vascular Cell Adhesion Molecule-1 (VCAM-1) ist für die weitere Entwicklung der Läsion wichtig. VCAM-1 ist das Adhäsionsmolekül, welches spezifisch die Arten von Leukozyten bindet, die an arteriosklerotischen Läsionen fast ausschließlich zu finden sind: Monozyten und T-Lymphozyten (Cybulsky und Gimbrone 1991, Cybulsky, et al. 1999). Nach dem Durchtritt von Monozyten durch das Endothel proliferieren diese, wie Anitschkow bereits beschrieb (Anitschkow 1913, 1914), und differenzieren sich unter dem Einfluss von Monocyte Colony Stimulating Factor (MCSF) zu Makrophagen. Die Makrophagen produzieren dann Zytokine wie den Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), Interleukin-1, und den Transforming Growth Factor- $\beta$  (TGF- $\beta$ ), die daraufhin noch mehr Monozyten und T-Lymphozyten anziehen. Aktivierte T-Lymphozyten scheiden ebenfalls Zytokine, wie Interferon- $\gamma$  und Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  und - $\beta$  aus, welche den Entzündungsprozess weiter vorantreiben (Frostegard et al. 1999).



**Abb. 3:** Das fettig-fibröse Stadium der Läsion (Libby und Ridker 2006)

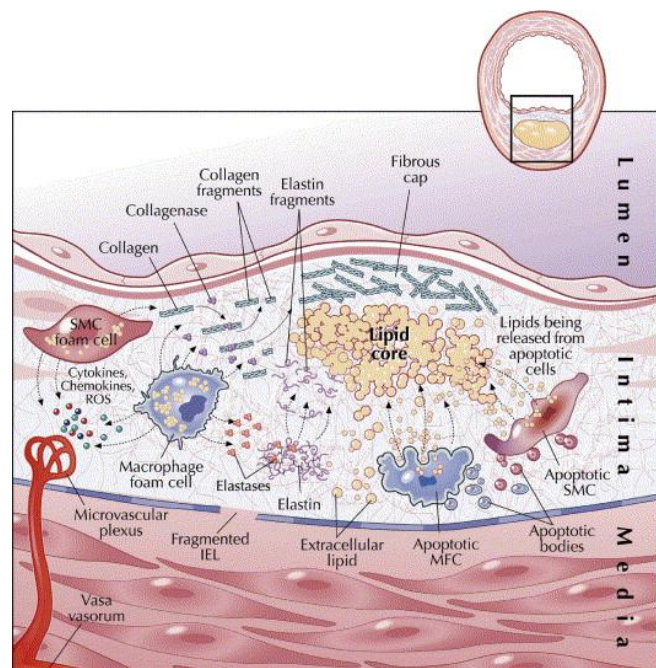
## Die Schaumzellbildung

Die Akkumulation von Makrophagen in der Intima ist zunächst eine Schutzfunktion. Dennoch, während die Makrophagen sich weiter anhäufen und mit Lipiden beladen sind, schafft ihre Gegenwart die Voraussetzung für die weitere Zerstörung der Arterienwand (Abb.3). Die Makrophagen besitzen Scavenger-Rezeptoren wie Scavenger-Rezeptor A (SRA) und CD-36, die oxidierte Lipoproteine identifizieren können und daraufhin deren Internalisierung initiieren (Goldstein et al. 1979, Brown et al. 1983, Parthasarathy et al. 1986). Weil diese Rezeptoren nicht herabreguliert werden können, kann die weitere Anhäufung oxidiertes Lipoproteine in den Makrophagen zur Zerstörung der Zelle führen. Glatte Muskelzellen können ebenfalls zu Schaumzellen mutieren, wenn sie dazu aktiviert werden. Deren Wanderung von der Media durch Chemotaktins wie Platelet Derived Growth Factor (PDGF) führt zu einer Akkumulation von glatten Muskelzellen in der Intima, zur Expressierung von Scavenger-Rezeptoren und Aufnahme von oxidierten Lipoproteine (Grotendorst et al. 1982).

Die Schaumzellen, die mit Lipiden aufgefüllt sind, machen höchstwahrscheinlich einen Prozess durch, bei dem die Zellen absterben und der Zellinhalt austritt, um eine Nekrosezone zu bilden. Der Zelltod kann durch Apoptose oder toxische Effekte oxidierten Lipide herbeigeführt werden. Auf den Zelltod folgt eine Ausscheidung von oxidiertem LDL und freien Radikalen (Raines et al. 1996).

## Die Stabilisierung der Läsion

Die Makrophagen spielen nicht nur bei der Aufnahme von oxidierten Lipiden eine Rolle, sondern auch beim proliferativen Aspekt der arteriosklerotischen Läsion (Abb. 4). Durch die Produktion von potenten Wachstumsfaktoren, insbesondere PDGF, TGF- $\beta$  (Amento et al. 1991) und TNF- $\alpha$  (Sherry und Cerami 1988), sind die Makrophagen indirekt für die fibroproliferative Entwicklung der Läsion verantwortlich. Wachstumsfaktoren führen zu einer Proliferation und Migration von



**Abb. 4:** Die Stabilisierung der Läsion (Libby und Ridker 2006)



glatten Muskelzellen aus der Media in die Intima. Sobald sich die glatten Muskelzellen in der Intima befinden, synthetisieren sie neben modifizierten Lipoproteinen eine extrazelluläre Matrix. Die Produktion von Kollagen Typ I, III, und später IV und V, von elastischen Fasern und Proteoglykanen, führen zu einer Stabilisierung der Läsion und zu einer Fibrose. Die Stabilisierung der Plaque geschieht nicht nur durch die Produktion extrazellulärer Matrix, sondern auch durch eine kontinuierliche Modifikation von Bindung und Lösung der Matrix-Komponenten, die durch die glatten Muskelzellen über die Zelloberflächen-Rezeptoren geregelt wird (Lee und Libby 1997).

### Die Entwicklung komplizierter Läsionen

Die Entwicklung einer komplizierten Läsion stellt ein Schlüsselereignis dar, bei dem die arteriosklerotische Läsion oft erst symptomatisch wird. Komplizierte Läsionen entstehen, wenn die Kappe einer instabilen Plaque reißt und der Inhalt des mit Lipiden und Makrophagen angefüllten Kerns mit dem Blut in Berührung kommt (Abb.5). Dieser Riss kann entweder durch einen Schwächungsprozess innerhalb der Läsion entstehen, oder durch äußere Einflüsse herbeigeführt werden. Die innere Schwächung der Läsion ist meistens ein Resultat anhaltender Entzündungseffekte, die auf die Substanz der fibrösen Kappe wirken. Die externen Kräfte wirken auf die Plaque in Form von hämodynamischem Stress.

Die innere Schwächung der fibrösen Kappe geschieht durch die Entzündungsaktivierung von Monozyten, aber auch von T-Lymphozyten, die oft an der sogenannten Schulter der Läsion lokalisiert sind, wo die Kappe an die Gefäßwand grenzt (van der Wal et al. 1994). Die Schwächung der Kappe findet auf verschiedenen

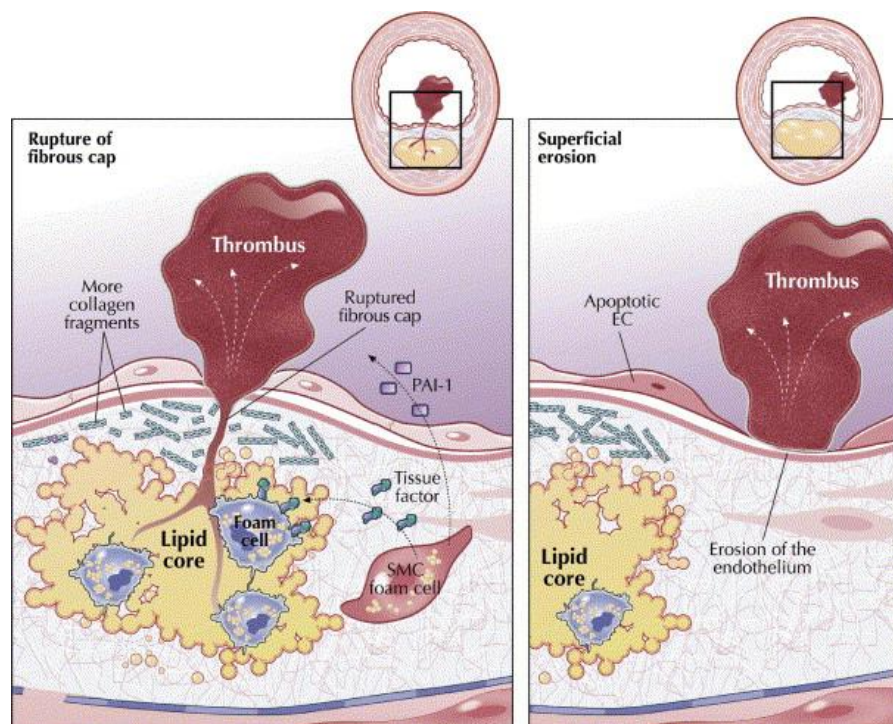


Abb 5: Die komplizierte Läsion (Libby und Ridker 2006)

Ebenen statt. Die Festigkeit der Kapsel ist bedingt durch die Menge des Bindegewebes, aus denen sie besteht, insbesondere Kollagen. Die anhaltende Kollagenbildung geschieht durch die glatten Muskelzellen (Wissler 1968, Wissler und Vesselinovich 1968, Ross 1971, Burke und Ross 1979). Durch die Ausschüttung von Interferon- $\gamma$  durch aktivierte T-Lymphozyten innerhalb der Läsion kann die Kollagen-Produktion von glatten Muskelzellen gehemmt und die Festigkeit der Kappe beeinträchtigt werden (Amento et al. 1991). Außerdem scheiden die aktivierten Makrophagen innerhalb der Läsion Enzyme aus, welche die Makromoleküle innerhalb der extrazellulären Matrix zerlegen. Matrix-Metalloproteinasen, Gelatinasen und Kathepsine werden von den Makrophagen ausgeschieden und schwächen die fibröse Kappe (Galis et al. 1994). Während die Kräfte der Destabilisierung die der Regeneration überwältigen, wird die Kapsel für die hämodynamischen Einflüsse verletzlicher und dadurch anfälliger für einen Riss. Außerdem können entzündliche Zytokine Endothelzellen aktivieren, um ebenfalls Matrix-Metallproteinasen auszuschüttern, welche zu einer Zerstörung von subendotheliale Kollagen führen, die an den Endothelzellen angeheftet sind. In diesem Sinne tragen Endothelzellen zu ihrer eigenen Instabilität und folglich zur oberflächlichen Erosion der Plaqueoberfläche bei (Libby 2001).

Einrisse der Läsion können auch durch eine Steigerung des Circumferential-Tensile-Stresses auf die Plaque hervorgerufen werden. Der Circumferential-Tensile-Stress ist eine Wand-Spannung, die vom luminalen Druck und Radius abhängig ist. Erhöhter luminaler Druck oder ein großer Radius korrelieren mit einem höheren Circumferential-Tensile-Stress, wohingegen niedriger Druck oder ein kleiner Radius einen niedrigen Circumferential-Tensile-Stress bewirkt. Der Circumferential-Tensile-Stress auf eine Läsion kann deshalb bei einer geringgradig stenotischen Läsion größer sein als bei einer hochgradig stenotische Läsion. Der Druck auf die Läsion wird je nach Beschaffenheit des Gewebes auf die Gefäßwand verteilt. Der weiche nekrotische Kern der Plaque absorbiert den Druck nicht genügend und deshalb wird der Druck auf die fibrösen Kappe weitergeleitet, vor allem auf die Schulter-Region (Richardson et al. 1989, Falk et al. 1996). Der erhöhte Tensil-Stress, der auf eine Kappe ausgeübt wird, die durch entzündungsbedingten Umbau geschwächt ist, kann zu einem Riss der Kappe und folglich zu einer Thrombose führen.

Eine verstärkte Angiogenese innerhalb der arteriosklerotischen Plaque kann ebenfalls die Ursache einer Plaque-Destabilisierung und einer komplizierten Läsion sein. Monozyten innerhalb der Plaque produzieren einen angiogenetischen Vascular Endothelial Growth Factor



(VEGF) als Teil der Reaktion auf die Entzündung (Ramos et al. 1998). Die neuen Mikrogefäße, die sich daraufhin formieren, versorgen den inneren Kern der Läsion mit Nährstoffen und tragen damit zum Läsionswachstum bei. Die Mikrogefäße sind aber auch anfällig für Hämorrhagien, über denen sich ein Thrombus bilden kann. Mit der zunehmenden Größe der Läsion aufgrund einer Hämorrhagie und eines Thrombus können die aktivierten Plättchen die Freigabe von Wachstumsfaktoren initiieren, die daraufhin eine weitere Proliferation glatter Muskelzellen innerhalb der Läsion stimulieren (Libby 1995, 2002).

### **5.2.3. Theorien und Modelle zur Pathogenese der Arteriosklerose**

#### **Das physikalisch-mechanische Moment bei der Entstehung der Arteriosklerose um die Jahrhundertwende**

##### **Der Elastizitätsverlust der Media (Thoma)<sup>4</sup>**

R.Thoma legte den Grundstein für die modernen Theorien zur Pathogenese der Arteriosklerose schon am Ende des 19. Jahrhunderts. Sowohl seine umfangreichen Experimente mit den physikalischen Eigenschaften der Blutdynamik und der Gefäßwand, als auch die klare und logische Präsentation seiner Befunde waren so überzeugend, dass er die Arteriosklerose-Forschung jahrzehntelang bestimmt hat (Thoma 1888, 1891, 1923).

Thoma war der Meinung, dass die arteriosklerotischen Veränderungen eine *kompensatorische* Rolle spielen, um die Strömungsgeschwindigkeit des Blutes zu erhöhen. Die Geschwindigkeit des Blutes war seiner Meinung nach der wesentliche Faktor für die Entstehung der arteriosklerotischen Veränderungen, verlangsamt sich die Blutgeschwindigkeit aus dem einen oder anderen Grund, dann versucht die Arterie, die ursprüngliche Geschwindigkeit durch eine Verringerung des Gefäßkalibers wiederherzustellen. In den gesunden Arterien wird die Geschwindigkeit durch die Kontraktion der *Tunica media* kontrolliert. Wenn aber die *Tunica media* nicht kontraktionsfähig ist, muss ein anderer



**Richard Thoma  
1847-1923**

---

<sup>4</sup> Thoma, Richard (1847-1923). Medizinstudium in Berlin und Heidelberg. 1884-Professor für Pathologie an der Universität Dorpat (Fischer 1962, Dohm 2001)

Anpassungsmechanismus eintreten, um den Durchmesser der Gefäßlichtung zu verkleinern. Diese Verkleinerung des Durchmessers kommt durch ein erhöhtes Bindegewebewachstum in der Intima zustande. Die arteriosklerotische Plaquebildung ist somit eine kompensatorische Gefäßwandverdickung mit der Folge, dass die verringerte Lumengröße die notwendige Blutströmungsgeschwindigkeit herstellt (Thoma 1888, 1891, 1923).

### **Die Bindegewebsneubildung im *Ductus Botalli* und in Amputationsstümpfen**

Thoma fand eine erste histologische Stütze für seine Postulate hauptsächlich in den Gefäßveränderungen beim Verschluss der Nabelarterien nach der Geburt. In der Fetalperiode gehören die Nabelarterien zu den größten Arterienästen. Nach der Geburt und dem Verschluss der *Arteriae umbilicales* findet eine Unterbrechung des ganzen plazentären Kreislaufs statt. Dazu kommt der allmähliche Verschluss des *Ductus Botalli*. Es folgt ein sich rasch entwickelndes Missverhältnis zwischen Aortadurchmesser und dem Durchmesser der verbleibenden Äste. Dieses Missverhältnis führt zu einer Verlangsamung des Blutstroms in der *Aorta descendens*, welche zu einer Einschränkung der Gefäßlichtung führt (Thoma 1911). Obwohl sich die Veränderung der Blutstromgeschwindigkeit in der Aorta eines Kindes nicht messen lässt, muss die Konsequenz dieser Strömungsveränderung durch eine Änderung der Gefäßwand nachweisbar sein. Um die Stromgeschwindigkeit wieder herzustellen, muss sich die Aorta entweder kontrahieren wie das beim Hund der Fall ist oder durch Gefäßwandwachstum ein geringeres Kaliber erzeugen (Thoma 1891). Thoma behauptete, histologische Beweise dafür gefunden zu haben. Die Verdickung, die er nachgewiesen hat, war aber eben keine Hypertrophie der Muskelschicht, die man bei der Kontraktion erwarten würde, sondern eine Verdickung der *Intima*. Ein neues Gewebe direkt unter dem Endothel, „das durch die eigentümliche Gestaltung seiner Zellen, durch die hyaline, schwach fasrige Beschaffenheit seiner Interzellulärsubstanz und durch seine relative Armut an elastischen Elementen sich auffällig unterscheidet“ wurde nämlich nur in dem Abschnitt zwischen *Ductus Botalli* und Nabelschnurarterien identifiziert (zit. nach Thoma 1883). Die Art des neuen Gewebes allein wäre kein Beweis für eine Anpassung der Arterie an die verminderte Strömungsgeschwindigkeit gewesen. Die Tatsache jedoch, dass die Neubildung des Bindegewebes nur im Bereich zwischen dem verschlossenen *Ductus Botalli* und den Nabelschnurarterien stattfindet, spricht aber für eine solche Geschwindigkeitsanpassung.

Die Auswirkung des gleichen Prinzips hat Thoma in den Stümpfen von Amputierten beobachtet. Nach einer Amputation werden die Kapillargebiete einer Arterie ähnlich wie bei dem ausgeschalteten Plazentakreislauf ausgeschaltet. Es entsteht ein Missverhältnis zwischen

Arterienkaliber und Versorgungsgebiet, d.h. eine relative Erweiterung der Arterie. Die verhältnismäßig kleine Blutmenge führt zu einer Verlangsamung des arteriellen Blutstroms. Um die Blutgeschwindigkeit zu beschleunigen, werden die Arterienwände zuerst kontrahiert, langfristig aber durch eine Bindegewebsneubildung neu geformt. Thoma bezeichnete diesen kompensatorischen Prozess in den Amputationsstümpfen, anders als in der Nabelschnurblutbahn, wo es physiologisch stattfindet, als eine pathologische Kompensation der Blutbahn (Thoma 1886a).

### **Die „Angiomalacie“ der *Tunica media***

Die oben beschriebenen Beispiele der kompensatorischen Bindegewebsneubildung in der Nabelschnurblutbahn und den Amputationsstümpfen diente Thoma als Säule, auf der er seine Theorie der Arterioskleroseentstehung gebaut hatte. Die Arteriosklerose nach Thoma war insofern auch eine Kompensation für eine Verminderung der Blutstromgeschwindigkeit. Der eigentliche Grund für die Entstehung der Arteriosklerose lag allerdings nicht in einer relativen Strombahnerweiterung, wie bei der Amputation, sondern in der Unfähigkeit der *Tunica media*, ein hinreichendes Kaliber aufrechtzuerhalten. Diese sog. Angiomalacie mit Sitz in der Media, würde durch eine „allgemeine oder lokale Ernährungsstörung“ verursacht (Thoma 1920). Eine Ernährungsstörung im Sinne von Thoma konnte durch eine Reihe von Faktoren hervorgerufen werden. In seinen früheren Veröffentlichungen schließt er sich der Meinung vieler seiner Vorgänger an, dass allgemeine Erkrankungen zu arteriosklerotischen Veränderungen führen können, wie z.B. chronischer Alkoholismus, Syphilis, chronische Bleivergiftung, Gicht, Rheumatismus und chronische Nephritis (Thoma 1886a,b). Auch das fortgeschrittene Lebensalter kann eine Rolle spielen. In seinen späteren Arbeiten werden auch die Ergebnisse anderer Forscher einbezogen, nämlich dass Bakterien, Adrenalin, Cholesterin und eine abnorme Ernährung eine Arteriosklerose verursachen können. Auch wenn die Ursachen verschieden sind, haben sie doch eine gemeinsame Wirkung, indem sie zu einer Ernährungsstörung der *Tunica media* führen. Die Ernährungsstörung führt zu einer Schwächung der glatten Muskelzellen, und eine dementsprechende Abnahme der Elastizität (Thoma 1920).

Nach Thoma kann eine geschwächte *Tunica media* über zwei pathophysiologische Mechanismen zur Arteriosklerose führen. Die von ihm *primäre* Arteriosklerose bezeichnete Gefäßerkrankung wird durch eine erhöhte Dehnbarkeit der Media verursacht. Wegen eines ernährungsbedingten Mangels an Muskelzellen und elastischen Fasern wird die Media anfällig für Blutdruckschwankungen. Der Blutdruck übt einen Seiten- und Längsdruck auf die Gefäßwand

aus, was zu einer Wanddehnung führt. Der vergrößerte arterielle Durchmesser senkt die Blutstromgeschwindigkeit und veranlasst so Kompensationsmaßnahmen, die arteriosklerotische Gewebsneubildung hervorzurufen.

Die *sekundäre* Arteriosklerose soll nicht über eine geschwächte Media, sondern die Verlangsamung des Blutstroms entstehen. Eine solche Verlangsamung könnte durch einen erhöhten Widerstand im Kapillarnetz hervorgerufen werden. Der erhöhte Widerstand führt zu einem erhöhten Blutdruck und einer verminderten Blutstromgeschwindigkeit in den Arterien, was normalerweise durch eine erhöhte Leistung des linken Herzventrikels kompensiert wird. Reicht die erhöhte Leistung nicht aus, folgt eine Kontraktion der *Tunica media* um die Geschwindigkeit des Blutstroms wiederherzustellen (Thoma 1886b, 1891). Wird diese verstärkte Kontraktionsarbeit von einer gesunden Arterie geleistet, hätte das eine Hypertrophie der *Tunica media* zur Folge, wird sie hingegen von einer Arterie geleistet, in der die *Tunica media* geschwächt ist, kommt es durch den erhöhten Blutdruck zu einer Dehnung der Gefäßwand. Als Folge der Gefäßwanddehnung und die verminderte Stromgeschwindigkeit kommt es zu arteriosklerotischen Veränderungen. Insofern haben die primäre und sekundäre Arteriosklerose ein gemeinsames pathogenetisches Moment, das in einer Abnahme der Leistungsfähigkeit der *Tunica media* der Arterien besteht (Thoma 1886b).

### **Die kompensatorische Proliferation**

Die Verlangsamung der Blutstromgeschwindigkeit, ob primär durch eine geschwächte *Tunica media* oder sekundär durch die fehlende Antwort auf einen erhöhten Blutdruck soll der wesentliche Faktor sein, der die kompensatorischen arteriellen Gefäßwandveränderungen hervorruft (Thoma 1888). Nach Thoma wird diese Verlangsamung von reichlich vorhandenen Pacini-Vater'schen Körperchen als Vibrationsänderung wahrgenommen. Die wahrgenommene Vibrationsänderung führt einerseits zur Kontraktion der *Tunica media* und andererseits zu einer Stimulation der *Vasa vasorum* (Thoma 1886b, 1888). Wenn die *Tunica media* nicht in der Lage ist, sich ausreichend zu kontrahieren, bleibt die Erregung ohne Effekt. Die Erregung der *Vasa vasorum* bringt andererseits eine Erweiterung des Kapillarnetzes und eine Gefäßhyperämie mit sich (Thoma 1886b, 1891). Die Hyperämie soll eine allmähliche Bindegewebsneubildung der Media und Adventitia anregen. Insofern wird die Verdickung der Gefäßwand nach Thoma immer von einer Erregung und Proliferation der *Vasa vasorum* begleitet. Er war aber davon überzeugt, dass das Vorhandensein von *Vasa vasorum* keine Voraussetzung für die Entstehung der Arteriosklerose darstellte (Thoma 1891). Das wesentliche arteriosklerotische Wachstum des

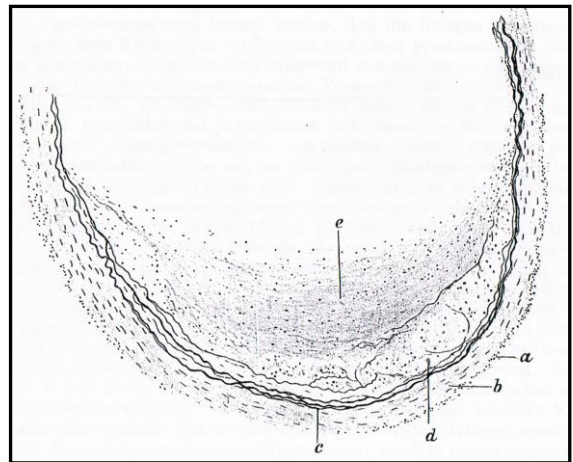
Gefäßes findet nämlich in der Intima statt, besonders in kleineren Arterien, die keine eigene *Vasa vasorum* haben. Thoma nahm deshalb an, dass die bindegewebsartigen Verdickungen der Intima einen kausalen Zusammenhang mit dem Blutstrom besitzen. Der direkte Zusammenhang liegt in der erhöhten zirkulären Wandspannung, die mit der Dehnung der geschwächten Media auftritt. Eine erhöhte Spannung regt zuerst das Endothel zur Proliferation an und führt danach zu einer Vermehrung der elastischen Fasern und glatten Muskelzellen. Der Zusammenhang zwischen Wandspannung und Intimaverdickung ist in den kleineren Arterien am leichtesten zu beobachten. Bei der Dehnung kleinerer Arterien wird die Wandspannung in der Intima des Gefäßes proportional stärker erhöht als in der Media oder Adventitia. Dementsprechend ist die kompensatorische Dicke der Intima größer als die Dicke der äußeren Gefäßwand. Bei der Dehnung der großen Gefäße ist die Wandspannung durch die Wandschichten gleichmäßig verteilt. Insofern werden beispielsweise die arteriosklerotischen Veränderungen in der Intima der Aorta oft von Beginn an von einem Wachstum der äußeren Gefäßwand begleitet (Thoma 1923).

Nach Thoma ist die allgemeine kompensatorische Veränderung im Gefäßsystem, auch „diffuse Arteriosclerose“ genannt, von der „Arteriosclerosis nodosa“ zu unterscheiden. Die Arteriosclerosis nodosa bezeichnet „circumscripτε, knotenförmige Verdickungen der Intima“, die sich meistens auf dem Boden einer diffusen Arteriosklerose finden lassen (Thoma 1886c). Wie bei der diffusen Form werden die knotenförmigen Verdickungen durch eine Ausdehnung der *Tunica media* verursacht. Die knotenförmigen Verdickungen werden in Reaktion auf eine *lokale* Schwächung der Media, und eine Verlangsamung des Blutstroms gebildet. Der lokale Zustand führt zu einer überschüssigen Bindegewebsneubildung in der Intima, möglicherweise auch zu einer Vermehrung der *Vasa vasorum* und zu einer Fibrose der Media. Das kompensatorische Wachstum reicht aber normalerweise nicht aus, um die ursprüngliche Arterienlichtung wiederherzustellen. Gleichzeitig bietet die Bindegewebsneubildung nur einen minderwertigen Ersatz für die gesunde Gefäßwandstruktur. Das Resultat ist eine weitere Überdehnung und spätere Degeneration der Gefäßwand. „Eine Überdehnung der neu gebildeten Gewebe könnte direct eine moleculare Desintegration derselben herbeiführen, welche den Ausgangspunkt weiterer Veränderungen, der hyalinen Degeneration, der Atherombildung oder der Verkalkung abgiebt“ (zit. nach Thoma 1886c). Degenerative Verwandlungen des Bindegewebes entstehen in den tiefen Schichten der Intima, schreiten aber danach bis in die Media fort. Die Verwandlung fängt mit einer einfachen Fettentartung an und degeneriert dann bis zur Petrifikation (Thoma 1886d, 1920).

## Die elastische Fasern (Jores)<sup>5</sup>

### Die Bildung der elastischen Fasern

Die Vorstellung von L.Jores, wie Arteriosklerose sich entwickelt, wurde durch neue Weigert'schen Färbung zum Nachweis der elastischen Fasern tief geprägt (Jores 1898). In den elastischen Fasern der Gefäßwand glaubte Jores das Schlüsselement des gesamten Erkrankungsprozesses gefunden zu haben. Ihre Bildung und Degeneration würden die arteriosklerotische Läsion definieren und nur durch ihre Präsenz würden die sekundären Gefäßwanderscheinungen der Arteriosklerose seiner Meinung nach zu erklären sein. Schon in seinen frühen histologischen Untersuchungen der Arterien von Strumen wurde er auf die Beteiligung der elastischen Fasern aufmerksam (Jores 1897). Daraus folgte eine Reihe von Experimenten, worin Jores arteriosklerotische Läsionen untersuchte und die Veränderungen der elastischen Fasern erforschte.



**Abbildung 6:** Atheromatose einer kleinen Gehirnarterie: (a) Lymphozytäre Infiltration der Adventitia. (b) Media. (c) Elastisch-hyperplastische Schicht der Intima. (d) Degenerationsherd (Atherom). (e) Bindegewebige Intimaverdickung. (Jores 1913)

Jores konnte in arteriosklerotischen Läsionen sowohl eine Verdickung der *Lamina elastica interna* als auch eine allgemeine Vermehrung der elastischen Fasern in der Intima nachweisen. Um die Neubildung differenzieren zu können, unterschied Jores zwei Prozesse, wodurch die Fasern gebildet werden.

Bei dem ersten Typ der Neubildung stammen die elastischen Fasern direkt aus der *Lamina elastica interna*. Jores fand, dass die *Elastica interna* an den Läsionen nicht nur verdickt, sondern auch gespalten und in Schichten zerlegt worden war (Abb.6). In extremen Fällen waren vier oder fünf Lamellen am Ort der arteriosklerotischen Veränderungen zu finden. Die inneren Lamellen wurden nach Jores als „körnig“ und „weniger homogen“ beschrieben. Thoma wusste auch von den abgespaltenen Lamellen der *Elastica interna*, fand diese aber schon bei Kindern

---

<sup>5</sup> Jores, Leonhard (1866-1935). Medizinstudium in Bonn  
1905-Professor für Pathologie an der Universität Köln  
1913-Professor für Pathologie an der Universität Marburg  
1918-1935-Ordinarius für pathologische Anatomie an der Universität Kiel  
(Dohm 2001)

und deshalb bezeichnete er sie als physiologisch. Jores vermutete aber, dass die Tatsache, dass das Auftreten der abgespaltenen Lamellen hauptsächlich in Zusammenhang mit arteriosklerotischen Läsionen stattfindet, auf einen pathogenetischen Zusammenhang hinweist. Die Lamellen der *Elastica interna* beteiligen sich nicht in erheblicher Menge an dem Durchmesser der Intima, stellen aber eine pathologische Neubildung von elastischen Fasern dar. Solche Wucherungen klassifizierte er später als „hyperplastische Intimaverdickungen“ (Jores 1898, 1924).

Die zweite Art von elastischen Verdickungen bezeichnet Jores „regenerative Bindegewebswucherung der Intima.“ Hiermit meinte er eine Bindegewebsvermehrung mit einem überwiegenden Anteil an kollagenhaltigem Bindegewebe, durchsetzt mit zarten elastischen Fasern. Ein solches Wachstum ist physiologischerweise bei Neugeborenen während der Gefäßwandentwicklung zu finden. Das gleiche Phänomen tritt aber auch bei der Bildung arteriosklerotischer Läsionen auf und spielt nach Jores eine wichtige Rolle in der Entstehung der Arteriosklerose. Das Bindegewebe und sein Anteil an elastischen Fasern vermehren sich innerhalb der Intima, drängen sich zwischen die Lamellen der *Elastica interna* und bilden ein Polster innerhalb der hyperplastischen Schicht (Jores 1898, 1913, 1924).

Jores schloss sich der Meinung von Thoma an, dass die hyperplastischen Veränderungen der Intima eine Reaktion auf die mechanischen Einflüsse des Blutes wären. Im Gegensatz zu Thoma aber wäre der entscheidende Punkt nicht die geschwächte Media und die verminderte Blutstromgeschwindigkeit, die zu Hyperplasie führt, sondern eine funktionelle Mehrbelastung des Gefäßsystems. Für Jores war die hyperplastische elastische Gefäßschicht für seine Hypothese ausreichend beweisend (Jores 1913, 1924). Wodurch genau dieses funktionell-mechanische Moment verursacht wurde, konnte er sich nicht festlegen, jedoch deuten die ausgeprägte Dicke der *Elastica interna* und die Stärke der elastischen Fasern auf „Ausgleichs- und Anpassungsbestrebungen der Gefäßwand“ und auf veränderte Druckverhältnisse innerhalb des Gefäßes hin (Jores 1898, 1913).

### **Die Degeneration der elastischen Fasern**

Die Hyperplasie des elastischen Gewebes der Gefäße allein konnte nach Jores noch nicht als Arteriosklerose bezeichnet werden. Sein Begriff der Arteriosklerose bezeichnet den komplexen Zusammenhang zwischen Hyperplasie und fettiger Degeneration der Intima. Genau diese fettige Degeneration war nach Jores eine wesentliche Komponente der Arteriosklerose. Sie war nicht

nur eine sekundäre Erscheinung der elastischen Hyperplasie sondern auch ein integrierender Bestandteil der Arteriosklerose (Abb. 7). Insofern wollte er sich von der Thoma'schen Vorstellung, nach der die Arteriosklerose sich durch einfache Hyperplasie manifestieren kann, abgrenzen. Die fettige Degeneration war seiner Meinung nach in einem engen Zusammenhang mit dem elastischen Gewebe zu sehen. Die Tatsache, dass die meisten Atherome in Gefäßen mit erhöhtem Anteil elastischer Fasern zu finden waren, wies auf den Zusammenhang hin. Ähnlicherweise werden die Degenerationen innerhalb der Gefäßwand zuerst an der *Elastica interna* gefunden. Elastische Fasern, so behauptete Jores, wären durch eine frühzeitige fettige Degeneration charakterisiert (Jores 1913).



**Abb. 7:** Hochgradige Arteriosklerose der Aorta: (a) Media. (b) Elastisch-muskulöse Längsschicht der Intima. (c) Elastisch-hyperplastische Schicht und bindegewebige Schicht der Intima sind nicht mehr zu differenzieren. (d) Atherom. (Jores 1913)

Das Bild der Arteriosklerose, das Jores malte, war eher eine Theorie, die falsche oder überholte Vorstellungen von der Pathogenese dieser Erkrankung auszuschließen versuchte. Einerseits gibt eine rein hyperplastische Intima kein vollständiges Bild der Arteriosklerose. Andererseits sind die gelben Intimaflecken, die man bei Kindern und in Tierexperimenten findet, auch keine Arteriosklerose. Jores wollte aber die gelben Intimaflecken doch schon als „Vorstufen“ der Arteriosklerose bezeichnen. Insofern grenzte er sich von Virchow ab, der die gelben Flecken als unabhängige Erscheinungen kategorisiert hätte (Virchow 1856a). Die fettige Degeneration und die elastische Hyperplasie sind nach Jores zwei unabhängige und doch miteinander verbundene Prozesse, die gemeinsam auftreten müssen, um arteriosklerotische Läsionen zu bilden.



## **Die Atherosklerose (Marchand)<sup>6</sup>**

Auf dem Jahreskongress für Innere Medizin in Leipzig 1904 hielt F. Marchand eine Rede zur Pathogenese der Arteriosklerose. Im Gegensatz zu Thoma hat er die Entstehung der Arteriosklerose so dargestellt, dass die Degeneration im Vordergrund stand. Die Gefäßwandverdickung wäre vielleicht die primäre Manifestation der Arteriosklerose, ihr morphologisches Bild würde aber von der Degeneration geprägt. Insofern bezog



**Felix Marchand**  
1846-1928

Marchand gegen verschiedene andere Auffassungen Stellung. Einerseits hielt Marchand die Thoma'sche Position in seiner Behandlung der Degeneration nicht für ausreichend. Andererseits fand Marchand, dass Jores der frühen Degeneration der Gefäßwand zu große Bedeutung beigemessen hat (Marchand 1904).

## **Die Verdickung der Intima**

Marchand stellte die Hyperplasie der Intima als die ersten histologischen Veränderungen des arteriosklerotischen Prozesses dar. Das Gewebe wächst und geht mit einer Quellung und Verdickung der Intima einher (Marchand 1894). Insofern war Marchand mit Jores einverstanden, dass es um eine elastische, bindegewebsartige Hyperplasie ging. Das Intima-Wachstum wird erstens durch eine Hypertrophie der tieferen Tunica muscularis und zweitens durch ein regeneratives Bindegewebswachstum mit Vermehrung elastischen Fasern verursacht. Der kompensatorische Wert dieser Neubildung, wie Thoma es sich vorgestellt hatte, war aber laut Marchand minimal. Wenn die Neubildung überhaupt eine Heilungsrolle spielen würde, wäre sie als Folge des diffusen Wachstums der Intima nur sehr gering. Die noduläre hyperplastische Läsion der Intima hat negative Auswirkungen auf das Kreislaufsystem (Marchand 1904).

---

<sup>6</sup> Marchand, Felix (1846-1928). Medizinstudium an der Militärärztlichen Akademie in Berlin und an der Charité in Berlin.

1881-Professor für Pathologie an der Universität Gießen.

1883-Professor für Pathologie an der Universität Marburg.

1890-Professor für Pathologie an der Universität Leipzig.

(Pagel 1901, Fischer 1962, Dohm 2001)

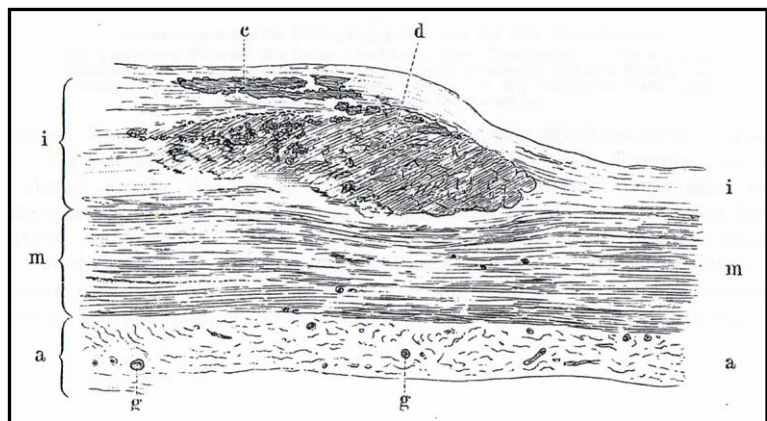
Mikroskopische Veränderungen der Media wurden von Marchand zu Beginn der Arterioskleroseentwicklung nicht nachgewiesen (Marchand 1894). Selbst bei beträchtlichen Wucherungen der Intima kann es sein, dass die Media ihre vollständige Struktur behält. Damit ist der Standpunkt Marchands in Bezug auf die Thoma'sche Theorie der Arteriomalazie bzw. die Schwächung der Media klar. Thoma suchte die Ursache der Arteriosklerose in der ausgedünnten Media, was zu einer kompensatorischen Intima-Hyperplasie führen würde. Marchand meinte hingegen, dass die Veränderungen der Media erst nach der Intima-Verdickung stattfinden würden. Die Media kann tatsächlich ihr muskuläres und elastisches Gewebe verlieren, so dass es zu einer vollständigen Degeneration kommt. Dieser Verlust kommt aber nur bei hochgradigen Intimaverdickungen vor. Dadurch kam Marchand zu der Schlussfolgerung, dass die Schwächung der Media „die Folge einer Kompression durch die Intimaverdickung ist“. „Je stärker die Verdickung der Intima, desto erheblicher ist die Atrophie, die Verdünnung der Media“ (zit. nach Marchand 1894, 1904).

### Degeneration und Lipidflecken

Die Verdickung der Intima war nach Marchand nur ein Teil der Arteriosklerose. Er sah in der Degeneration der Gefäßwand einen signifikanten Prozess (Abb. 8), durch den die Arteriosklerose gekennzeichnet sein sollte (Marchand 1904). Allerdings wäre es nur eine *sekundäre* Erscheinung der Arteriosklerose, eine Folge der Hyperplasie.

Als besonders umstritten bezüglich der Degeneration galten die Lipid-Flecken im Kindesalter.

Die Klassifikation und Benennung dieser gelb-weißen, nicht erhabenen Flecken, die sich hauptsächlich in der Aorta in der Nähe der Interkostalarterien finden lassen, wurden zur Zeit Marchands intensiv diskutiert. Indem Marchand den Schwerpunkt auf den degenerativen Charakter der Arteriosklerose legte, grenzte er sich klar gegen die Virchow'sche



**Abb. 8:** "Ein Theil einer arteriosklerotischen Verdickung der Aorta, welche eine oberflächliche Kalkplatte (c) und einen mit Fett, Cholesterin und Detritus gefüllten Herd in der Tiefe umschliesst (d); die Intima zeigt daneben eine sehr homogene Beschaffenheit; die dunklen körnigen Massen neben dem grösseren Herde bestehen aus Kalk. In der Media und Adventitia befinden sich zahlreiche gefüllte Gefässe. Neben der gezeichneten Stelle fand sich eine Durchbruchstelle eines atheromatösen Herdes.“ (i) Intima, (m) Media und (a) Adventitia (zit. nach Marchand 1894)

Entzündungstheorie ab. Virchow plädierte dafür, einen Unterschied zwischen den gelben Flecken und der Arteriosklerose zu machen. Die gelben Flecken waren für Virchow nur ein Beispiel für eine fettige Degeneration. Die echten atheromatösen Wucherungen waren für ihn hingegen ein Beispiel für einen entzündlichen Prozess. Marchand, der aber die degenerativen Veränderungen als das Wesentliche der Arteriosklerose ansah, hielt die Lipidflecken für den Beginn der Erkrankung (Marchand 1904). Die oberflächlichen, nicht erhabenen Verfettungen würden konfluieren und Streifen und Herde bilden. Solange die Flecken keine Bindegewebswucherung zeigen, sollten sie als „atheromatöse Entartung“ bezeichnet werden, obwohl sie offiziell zu seiner Definition der Arteriosklerose gehörten. Insofern lag Marchands Vorstellung nicht weit von der von Jores, der auch die scharfe Trennung der unterschiedlichen Veränderungen durch Virchow ablehnte. Er wollte aber nicht den ganzen Prozess als primär degenerativ bezeichnen. Er meinte, dass die gelben Flecken Vorstadien der Arteriosklerose und Beispiele für fettige Degeneration seien. Das Vorstadium nach Jores ist jedoch noch keine Arteriosklerose, so wie physiologische Verdickungen der Intima noch nicht als Arteriosklerose zu bezeichnen sind, auch wenn sie Vorstadien der Arteriosklerose darstellen. Die Vorstadien der Arteriosklerose können weder von der Erkrankung getrennt betrachtet, noch als unterschiedliche Prozesse bezeichnet werden (Jores 1924).

### **Die multikausale Ätiologie der Arteriosklerose**

Marchand demonstrierte seine Auffassung vom degenerativen Charakter der Arteriosklerose, in dem er die Ursachen der Arteriosklerose in degenerative Kategorien einteilte. Obwohl Marchand sich als geistiger Nachkomme Thomas verstand, weil der ebenfalls das mechanische Moment in den Vordergrund gestellt hatte, hat er das Moment anders verstanden und auch einen anderen Schluss daraus gezogen. Thoma fand die physikalische Ursache der Arteriosklerose in der Verlangsamung des Blutstroms, die dadurch bedingten Läsionen sah er als kompensatorisch an. Dass der ganze Prozess von der Blutstromgeschwindigkeit abhängig sei, fand Marchand aber suspekt (Marchand 1894). Das mechanische Moment basiert nach Marchand auf einer „stärkeren Inanspruchnahme“ der Gefäße und erzeugt demzufolge eine degenerative Läsion. Als „stärkere Inanspruchnahme“ verstand Marchand den andauernden oder häufig wiederkehrenden Bluthochdruck oder starke Schwankungen dieses Drucks. Der erhöhte Blutdruck hätte seiner Meinung nach eine Folge eines stärkeren Blutzufusses oder eines erschwerten Blut-Abflusses sein können. Marchand meinte, dass der erhöhte Druck einen schädlichen Einfluss hauptsächlich auf die elastischen Elemente hat und war mit Jores einverstanden, dass die *Lamina elastica interna* zuerst betroffen ist (und eben nicht die Media wie bei Thoma). Diese Schäden

führen zu einer allgemeinen Schwächung der Intima mit Quellung, Degeneration und Wucherung (Marchand 1904). Die Arterien, an denen ein solcher Druck-induzierter Prozess stattfindet, sind allerdings schon aus verschiedenen Gründen vorgeschädigt. Allgemeine Ernährungsstörungen und Toxine machen die Gefäßwände anfällig. Alkohol, Tabak, und Blei gehören zu den Toxinen, die den Beginn der Arteriosklerose begünstigen. Allgemeine Ernährungsstörungen wie Diabetes mellitus und Gicht wirken gegen die Widerstandsfähigkeit der Gefäße. Insofern hat die Arteriosklerose zwei Ursachenkomplexe: Allgemeine Erkrankungen und Toxine bewirken einerseits eine mangelnde Resistenz der Gewebe und die Drucksteigerung in Arterien bestimmt andererseits die Lokalisation der Degeneration durch eine Schädigung der *Lamina elastica interna* (Marchand 1894, 1904).

### **Die Druckerhöhung und eingepresstes Blutplasma (Ribbert)<sup>7</sup>**

Obwohl es zu Beginn des 20. Jahrhunderts allgemein akzeptiert war, dass der Arteriosklerose eine mechanische Ursache zu Grunde liegt, gab es keine Einigung darüber, wie die Veränderungen der Gefäßwand zustande kämen. H. Ribbert wurde durch eine Versuchsreihe bekannt, in dem er die Veränderungen der Intima als Folge der Einpressung von Blutplasma in die Gefäßwand nachwies. In seinen Schlussfolgerungen versuchte er den Zusammenhang zwischen dem mechanischen Moment und der arteriosklerotischen Läsion zu erklären (Ribbert 1905, 1918).



**Hugo Ribbert  
1855-1920**

### **Elastizitätsunterschiede zwischen den Gefäßschichten**

Ribbert entnahm Arterien ohne Gefäßabgänge aus Leichen, verschloss ein Ende des Gefäßes und spritzte in das andere Ende eine farbige Flüssigkeit. Durch abwechselnd starken oder schwachen Druck gelang eine Anfärbung der Intima. Dabei konnte Ribbert kleine Risse und Lücken in der Intima feststellen. Die *Tunica media* blieb allerdings von pathologischen Veränderungen ausgespart.

---

<sup>7</sup> Ribbert, Hugo (1855-1920). Medizinstudium in Bonn, Berlin und Strassburg  
1892-Professor für Pathologie an der Universität Zürich  
1900-Professor für Pathologie an der Universität Marburg  
1903-Professor für Pathologie an der Universität Göttingen  
1905-Professor für Pathologie an der Universität Bonn  
(Dohm 2001)

Das Einpressen von Blutflüssigkeit in die Gefäßwand konnte aber nicht durch eine einfache Filtration infolge verschiedener Druckverhältnisse erklärt werden. Ribberts Meinung nach lag die Anfärbung der Intima und die Verteilung des Farbstoffs vielmehr an den unterschiedlichen physikalischen Eigenschaften der Gefäßwandschichten. Die Media ist durch ihre große Elastizität sehr anpassungsfähig und kann sich auch an extrem hohe Blutdruckschwankungen angleichen. Die Intima ist dagegen wegen des großen Anteils an nicht-elastischem Bindegewebe weniger flexibel. Wenn der arterielle Druck im normalen Bereich bleibt oder Erhöhungen nur zeitlich begrenzt sind, können Intima und Media gemeinsam auf die Spannung antworten. Wird aber die Spannung höher, erreicht die Anpassungsfähigkeit der Intima bald ihr physiologisches Maximum. Die elastische Media dehnt sich hingegen weiter aus, so dass eine Ungleichheit zwischen den Schichten entsteht.

### **Eingepresstes Plasma als Grund für Degeneration und Proliferation**

Ribbert meinte, dass der Elastizitätsunterschied zwischen Intima und Media in der Reaktion auf die Erhöhung des Blutdrucks letztendlich zu den pathologischen Veränderungen der Gefäßwand führt. Bei der Dehnung der Gefäßwand werden die tieferen Schichten der Intima nahe Media zerrissen. Das aufgelockerte Gewebe macht es möglich, dass das Blutplasma in die Intima eingepresst werden kann. Aus den kleinen Rissen werden große ausgefüllte Lücken, welche die Ausbuchtung der Media weiter verstärken. Wie Jores, konnte Ribbert die arteriosklerotischen Veränderungen zuerst in der Tiefe der Intima nachweisen. Jores begründete seine Beobachtung mit dem hohen Gehalt an elastischen Fasern in der tiefen Intima. Nach Ribbert liegt es aber an dem Spannungsunterschied, der zwischen den zwei Schichten entsteht. Die Spannung kann zu einer Zerstörung der Gewebsstruktur in der schwächeren Schicht führen.

Das Einpressen von Plasma in die Intima wurde von Ribbert nicht nur als Ursache für die degenerativen, sondern auch für die proliferativen Veränderungen der Gefäßläsion angesehen. Die Fibrillen der Intima würden gespalten, die Zellen auseinander gedrängt und eine „regressive Metamorphose“ mit Verfettung der Zellen ausgelöst. Der Zerfall von verfetteten Zellen sowie das kontinuierliche Eindringen von Plasma führten allmählich zu dem weichen, brei-artigen atheromatösen Herd. Die Degeneration initiiert sekundärer, proliferative Vorgänge. Die von Plasma gesättigte Intima und die Erweiterung des Gefäßes wirken als mechanischer Reiz, der fettige Zerfall als chemischer Reiz. Die Intima reagiert darauf mit einer Bindegewebsneubildung, die, wie schon Jores nachgewiesen hatte, besonders reichhaltig an elastischen Fasern ist (Ribbert 1905).

## **Experimentelle Arteriosklerose und die Suche nach einem Tiermodell**

### **Physikalische Veränderungen**

#### **Blutdruckerhöhung**

Wegen des langsamen chronischen Verlaufs der Arteriosklerose waren Wissenschaftler immer wieder auf die Schwierigkeit gestoßen, die frühen Phasen der Erkrankung zu erfassen. Obwohl Querschnittspräparate menschlicher Arterien die floriden Stadien der Arteriosklerose zeigten, konnten die frühen Entwicklungsstadien der Läsionen nicht erfasst werden. Insofern war es schwierig, mögliche kausale Faktoren und die frühen morphologischen Veränderungen in Zusammenhang zu bringen. Die Erforschung der Entstehung und Entwicklung der Arteriosklerose konnte nur weitergeführt werden, wenn ein geeignetes Tiermodell gefunden wurde. Zunächst brauchte man ein allgemein akzeptiertes Bild der menschlichen Arteriosklerose, um zu wissen, ob ein entsprechendes Tiermodell geeignet ist. Die Vorstellungen von Jores und Marchand spielten eine dominierende Rolle, als Forscher Anfang des 20. Jahrhunderts intensiv versuchten, durch verschiedene Methoden ein passendes Modell zu finden. Ob die morphologischen Ergebnisse der Tierversuche mit der menschlichen Arteriosklerose vergleichbar sind, wurde oft in Frage gestellt. Auch die Möglichkeit, aus experimentell erzeugten Läsionen Schlussfolgerungen über die Ätiologie und Pathologie der menschlichen Arteriosklerose ziehen zu können, wurde nur begrenzt akzeptiert (Studer und Reber 1963).

#### **Blutdruckerhöhung durch Ligaturen**

Jores beobachtete an menschlichen Arterien die Neubildung von elastischen Fasern in Bezug auf die Arteriosklerose. Die Präparate konnten aber nur das intermediäre und voll ausgeprägte Bild der Arteriosklerose zeigen. Um das Verhalten der elastischen Fasern im Frühstadium der Arteriosklerose untersuchen zu können, musste er Tierversuchen durchführen.

Um die von einem erhöhten Druck bedingten frühen Veränderungen feststellen zu können, legte Jores an den Karotiden von Hunden und Kaninchen jeweils zwei Ligaturen. Nach 20 Tagen konnte Jores eine sehr zellreiche, deutlich entwickelte Intima außerhalb der Ligaturstellen (vor der ersten Ligaturstelle und nach der zweiten) nachweisen. Die Orcein-Färbung zeigte, dass die Intimaverdickung nicht durch kollagenes Bindegewebe, sondern durch eine Zunahme von zarten, elastischen Fasern zustande gekommen war. Die Media blieb im Wesentlichen unverändert, wie auch spätere Versuche zeigten. Bei länger andauernden Versuchen kam es zu stärkeren Verdickungen der Intima durch eine vermehrte Bildung elastischer Fasern, die parallel zur Gefäßrichtung angelegt waren (Jores 1898, 1900).

Obwohl Jores wichtige Beobachtungen bezüglich Genese der elastischen Fasern machte, konnte er nur einen Aspekt seiner Theorie zur Pathogenese der Arteriosklerose stützen. Ob die Ligaturen, die eine Zunahme der elastischen Fasern induzierten, den Bedingungen in menschlichen Arterien entsprachen, wurde aber bezweifelt. Der Zusammenhang zwischen den neu gebildeten Fasern und der arteriosklerotischen Läsion beim Menschen blieb für Jores ungeklärt.

Auch Anitschkow versuchte die menschliche Arteriosklerose bei Tieren durch Ligaturen nachzuahmen. Bei der Einengung der *Aorta descendens* von Kaninchen wollte er die Rolle des Blutdrucks bei der Entstehung der Arteriosklerose untersuchen. Doch die Ergebnisse zeigten nur eine Auflockerung des Interstitiums und eine Erweiterung der Spalträume zwischen den Bindegewebsfasern sowie Hypertrophie der Intima in der prästenotischen Aorta. Fettablagerungen, die er für das Wesentliche an der Arteriosklerose gehalten hat, wurden nicht nachgewiesen (Anitschkow 1914).

### **Blutdruckerhöhung durch Suspension**

Anfang des 20. Jahrhunderts wurden die meisten Versuche eine Arteriosklerose tierexperimentell zu erzeugen, von invasiven Manipulationen gekennzeichnet. O.Klotz zog es allerdings vor, arteriosklerotische Gefäßveränderungen bei Tieren zu induzieren, ohne Chemikalien zu injizieren oder eine Gefäßligatur anzulegen. Solche invasiven Methoden waren seiner Meinung nach ungeeignet, weil sie den ätiologischen Faktoren beim Menschen nicht entsprachen. Klotz war auch nicht von der Vergleichbarkeit der bisher experimentell erzeugten Läsionen mit den menschlichen Läsionen überzeugt. Das Gemeinsame an den Ergebnissen der invasiven Methoden war die Vermutung, dass der erhöhte arterielle Blutdruck eine kausale Rolle spielen würde. Klotz hoffte, dass eine Druckbelastung, die gesuchten Läsionen auch hervorrufen könnte ohne den Tieren zusätzlich Toxine zuzuführen. Die Chancen, dass solche Läsionen mit der menschlichen Arteriosklerose besser vergleichbar sein würden, waren nach Klotz vielversprechender (Klotz 1906, 1908).

Klotz führte eine Versuchsreihe durch, wobei er den Blutdruck und die vaskuläre Belastung eines Tieres durch Suspension erhöhte. Fünf Kaninchen wurden täglich an den Hinterbeinen für 3 Minuten lang aufgehängt. Durch die Umkehrung wurde ein erhöhter Blutdruck besonders in der *Aorta thoracica* und im *Arcus aorta* erzeugt. Anfangs wiesen die Kaninchen keine Zeichen einer Belastung auf. Später konnten während der Suspendierung eine Dyspnoe und Tachykardie

festgestellt werden. Am Ende des Versuchs war nach jeder Suspension eine Ermüdung offensichtlich.

Nach 130 Tagen wurden die Kaninchen getötet und die Gefäße untersucht. Klotz konnte die gefundenen arteriellen Veränderungen in zwei Kategorien unterteilen. Eine Veränderung ließ sich als Degeneration der Media identifizieren. In der *Aorta descendens* zum Beispiel, wo das Lumen vergrößert und die Gefäßwand gedehnt war, fand sich eine Verschmälerung der Media. Außerdem wurden Verkalkungen und ein Schwund der Muskelzellen nachgewiesen. Die zweite Veränderung der Gefäßwand war durch eine Proliferation des Intimagewebes und eine sekundäre Degeneration gekennzeichnet. Die Karotiden zeigten zum Beispiel sehr ausgeprägte Intimaverdickungen ohne Beteiligung der Media. Die Verdickungen kamen hauptsächlich durch eine Vermehrung der elastischen Fasern zustande. Die sekundäre Degeneration betraf die elastischen Fasern, aber auch die Muskelzellen. Eine fettige Degeneration in den tiefen Schichten der Intima wurde nachgewiesen (Klotz 1908).

Die Beschreibung der von Klotz erzeugten Läsionen passte zu dem Bild der menschlichen Arteriosklerose, für die Jores plädierte. Steinbiss versuchte, die vielversprechenden Ergebnisse zu reproduzieren, allerdings ohne Erfolg (Steinbiss 1913). Anitschkow war ebenfalls der Meinung, dass die beschriebenen experimentellen Veränderungen mit arteriosklerotischen Läsionen des Menschen vergleichbar waren. Deshalb versuchte Anitschkow, die Ergebnisse mit der gleichen Methode zu reproduzieren. Seine Kaninchen wurden täglich für 15 Minuten an den Hinterbeinen aufgehängt. Als Anitschkow aber die Kaninchen untersuchte, konnte er weder makroskopische noch mikroskopische Gefäßveränderungen feststellen. Anitschkow behauptete, dass die positiven Ergebnisse von Klotz durch unbemerkte alimentarische Einflüsse zustande gekommen sind (Anitschkow 1914, 1933).

### **Blutdruckerhöhung durch Adrenalin**

Der Versuch, eine Arteriosklerose experimentell mit Adrenalin als blutdrucksteigendes Mittel zu erzeugen, wurde zuerst von Jores durchgeführt (Jores 1903, Bennecke 1908). Durch die Fütterung der Tiere mit Tabletten, die ein Extrakt der Nebenniere enthielten, gelang Jores weder eine Blutdruckersteigerung noch eine Gefäßwandveränderung auszulösen. Es war dann O.Josué, der die ersten Gefäßwandveränderungen hervorrufen konnte. Josué injizierte Kaninchen jeden 2. Tag Adrenalin Tropfen bis er eine „Atheromatose der Aorta“ mit Verkalkungsherden und Dilatationen nachweisen konnte (Josué 1903, Erb 1905). Nach der Veröffentlichung der



Ergebnisse im Jahr 1903 wurde der Versuch mit verschiedenen Variationen häufig wiederholt. Die meisten Versuche mit Adrenalin verursachten eine charakteristische Gefäßwandveränderung. Die Aorta, die hauptsächlich betroffen war, zeigte stecknadelkopfgroße, weißliche, harte Herde, die kleine parietale Aneurysmen bildeten. Die Herde konnten auch zusammenfließen und größere Aneurysmen verursachen (Josué 1905, Saltykow 1908b).

Der Erkrankungsprozess nach Adrenalingabe wurde von fast allen Autoren in der Media lokalisiert. Die Muskelzellen zeigten von Anfang an frühe Zeichen eines degenerativen Prozesses. Die Muskelzellkerne verschwanden, die Zellen wurden auseinander gedrängt, und eine fettige Entartung wurde in Gang gesetzt. Die elastischen Fasern in der Media zeigten sich gestreckt, ihre Lamellen waren miteinander verschmolzen. Letztlich wurden die Adrenalin-induzierten Läsionen von einer Medianekrose gekennzeichnet. Weitere Degenerationszeichen, wie Verkalkungen und kartilaginäre Metaplasien gehören auch zu den Mediaveränderungen. Die Intima blieb andererseits von pathologischen Veränderungen weitgehend verschont (Saltykow 1908b, Anitschkow 1933). Einige Autoren fanden eine leichte Neubildung der elastischen Fasern in der Intima oder eine minimale Hypertrophie, was der Kompensation nach Thoma zugerechnet wurde (Erb 1905, Scheidemandel 1905).

Die durch Adrenalin verursachten Veränderungen gaben aber keine klaren Hinweise auf den Mechanismus ihrer Entstehung. Die Blutdrucksteigerung wurde von vielen Autoren als ätiologisches Moment genannt. Die Tatsache, dass die Blutdrucksteigerung durch die Adrenalininjektionen nur vorübergehend ausgelöst wurde, führte zu dem Verdacht, dass das Adrenalin lediglich eine toxische Wirkung ausüben würde. Dieser Verdacht wurde von N. Watermann überprüft, indem er Adrenalin zusammen mit Amylnitrit injizierte, um der blutdrucksteigernden Wirkung des Adrenalins entgegenzuwirken. Bei der nachfolgenden Untersuchung zeigten die Gefäße jedoch die gleichen Veränderungen wie Gefäße, die lediglich mit Adrenalin behandelt worden waren (Watermann 1908).

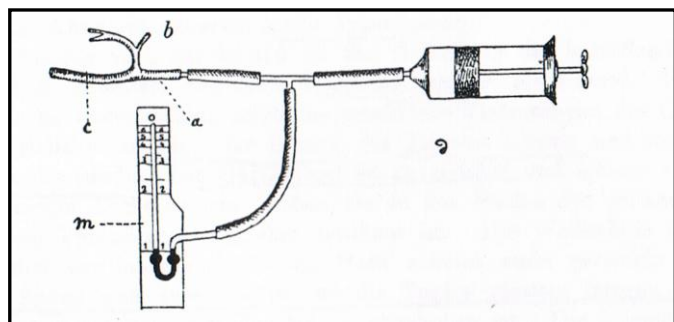
Allmählich wurde akzeptiert, dass die Wirkungsweise von Adrenalin auf die Gefäße für die menschliche Arteriosklerose keine wesentliche Rolle spielte. Schon 1905 hatte W. Erb die durch Adrenalin induzierten Gefäßveränderungen den von Mönckeberg beschriebenen Gefäßkalkifikationen der Extremitäten zugeordnet. Dass die Veränderungen durch eine Nekrose und Kalkifikation der Media gekennzeichnet waren, dass sich fast nie eine fettige Degeneration

der Intima darstellen ließ und dass die Veränderungen nur in der Aorta auftraten, führte zu dem Schluss, dass sie den menschlichen Veränderungen nicht entsprachen (Erb 1905, Bennecke 1908, Anitschkow 1933).

### Mechanische Verletzungen

Bei seinen Forschungsarbeiten über Aneurysmen suchte G.Malkoff ein passendes Tiermodell, um die Anfangsstadien beobachten zu können. Seinen Überlegungen lagen zwei Annahmen zugrunde: Die erste Annahme war, dass Aneurysmen durch minimale Traumen (Quetschungen, Knickungen) entstehen können. Die zweite Annahme war, dass die Arteriosklerose, die durch Einreißen elastischer Fasern entsteht, die Entwicklung von Aneurysmen begünstigen müsste. Demzufolge entwickelte er eine Methode mit der durch eine Quetschung und Dehnung der Arterie eine Arteriosklerose hervorgerufen würde, die zu einem Aneurysma führen sollte. Dabei hatte er die Thoma'sche Theorie der Pathogenese der Arteriosklerose vorausgesetzt, bei der die Arteriosklerose durch eine Dehnung der Arterie entsteht (Malkoff 1899).

Die Verletzung wurde an den Arteria femoralis und Arteria carotis communis von Hunden durch Quetschung mit einer Pinzette zugefügt. Außerdem dehnte Malkoff die Karotiden durch Einspritzung einer Kochsalzlösung (Abb. 9). In beiden Fällen kam es zu einer sofortigen Erweiterung der Gefäßlichtung. Stunden später konnten



**Abb. 9:** Schematische Darstellung des Verfahrens bei Dehnung der Arteria carotis durch Einspritzung von Kochsalzlösung. (a) Arteria carotis, (b) (links davon) Arteria thyroidea superior, (c) Ligatur, (d) Spritze, (m) Manometer (Malkoff 1899)

Risse in der Intima und Media sowie eine Lockerung der elastischen Fasern in der Media, nachgewiesen werden. Eine Woche später wurden eine Verdickung der Intima und eine Bindegewebsbildung in der Media festgestellt. Nach 3 Monaten wurde die ursprüngliche Größe des Lumens durch eine kompensatorische Intimaproliferation wieder hergestellt. Die Media fibrosierte.

Obwohl die Verletzungen, die Malkoff den Arterien zugefügt hatte, nicht kurzfristig zu echten Aneurysmen führten, erwartete er, dass die Läsionen langfristig zu einem erhöhten Blutdruck nachgeben würden. Er war davon überzeugt, dass die entstandenen Gefäßwandverdickungen schon zu der, von Thoma beschriebenen menschlichen Arteriosklerose gerechnet werden

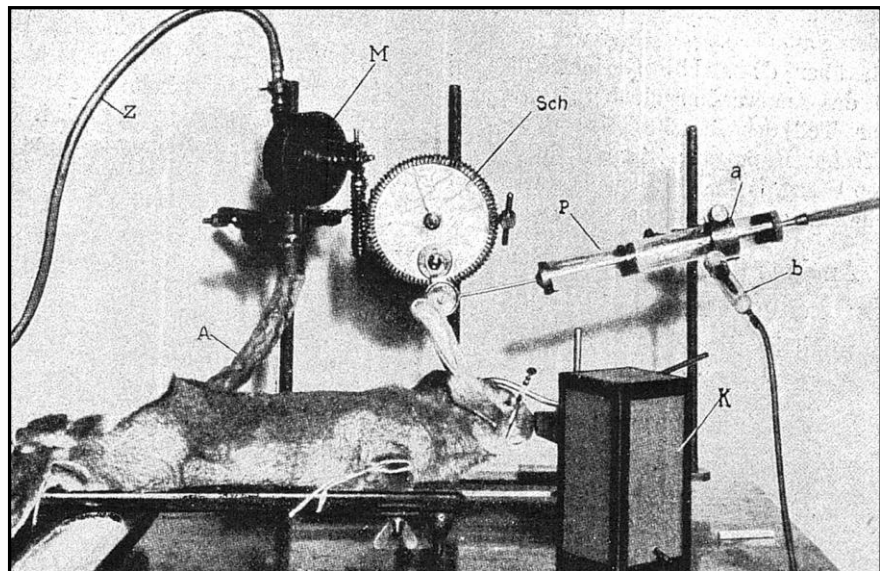
könnten. Diese Überzeugung wurde aber nicht von allen Forschern geteilt. Viele von ihnen meinten, dass die von Malkoff induzierten Gefäßwandverdickungen nur als eine entzündliche Reaktion der Gefäßwand auf eine Verletzung anzusehen seien (Malkoff 1899, Sumikawa 1903, Marchand 1904, Bennecke 1908).

## Chemische Substanzen

### Tabakrauch

Es wurde oft versucht bei Tieren durch Gifte arterielle Läsionen zu erzeugen, die der menschlichen Arteriosklerose entsprechen.

Tabakrauch und Nikotin kamen sehr früh in den Verdacht, eine Arteriosklerose zu induzieren und wurden deshalb oft in



**Abb. 10:** Experimentelle Nikotinvergiftung der Maus nach Schmiedl. (M): Motor, (Z): Zuleitungsrohr, (A): versteiftes Rohr, (Sch): hölzerne Scheibe, (K): Rauchkammer, (P): Pumpe, (a) und (b): Ventile (Schmiedl 1913)

Tierexperimenten verwendet. E.Zebrowski gehörte zu den ersten Wissenschaftlern, die versuchten, durch das Hineinsetzen von Kaninchen in Rauchkammern ein Einatmen des Rauches zu erzwingen (Zebrowski 1908).

H.Schmiedl befand aber diese Methode als unbefriedigend. Der Rauch musste sehr verdünnt werden um das Überleben der Kaninchen zu gewährleisten. Solche Versuchsbedingungen entsprachen mehr „einem langen Verweilen in rauch-gefüllten Lokalen“ als einer Nikotinvergiftung. Schmiedl konstruierte eine Versuchsordnung, bei der eine höhere Rauchintensität in der Mauslunge gewährleistet wurde (Abb. 10). Schmiedl legte die Mäuse auf ein Brett, die Beine in gespreizter Lage festgebunden, und führte ein Röhrcchen in eine Nasenhöhle hinein. Durch dieses Röhrcchen wurde der Rauch aus einer Rauchkammer eingepumpt. Die andere Nasenhöhle blieb frei, so dass frische Luft eingeatmet werden konnte. Die Tiere inhalierten täglich den Rauch von 6 Zigaretten, 2 Zigarren, und 1 Virginier (eine Art Zigarre) für eine Dauer von 2 Stunden. Nach vier Monaten wurden die Tiere getötet und die

Gefäße untersucht: Bulbus aortae, Arcus aortae, Mitte der Aorta thoracica descendens und die Aorta am Durchtritt durch das Zwerchfell. Die mikroskopischen Veränderungen zeigten sich hauptsächlich in einem degenerativen Prozess der inneren Mediaschichten: Die Muskelzellkerne waren entweder vollständig verschwunden oder nur als deformierte Kerne nachweisbar, die Muskelfasern gelockert und die elastischen Fasern kaum zu erkennen. Die Intima zeigte keine pathologischen Veränderungen. Die Frage, ob die Mediaveränderungen durch eine direkte toxische Einwirkung oder sekundär aufgrund einer Blutdruckerhöhung zustande gekommen waren, entschied Schmiedl anhand mikrobiologischer Befunde. Es wurde nachgewiesen, dass Tabakrauch Bakterien und Amöben schädigt und auch tötet. Diese toxische Wirkung führte aber bei den Kaninchen zu einer Medianekrose. Ob die Ergebnisse einen Bezug zur Ätiologie der menschlichen Arteriosklerose haben könnten, wurde von Schmiedl als nicht bewiesen dargestellt (Schmiedl 1913).

### **Argentum nitricum**

P.Sumikawa 1903 ging davon aus, dass sich eine lokale Entzündung, die sich in einer Gewebsregion abspielt, auf die zugehörigen Gefäße ausbreitet. Eine intensive Entzündung würde letztendlich alle Schichten der Gefäßwand betreffen, eine leichte Entzündung jedoch nur die Intima, wodurch ein proliferierender Prozess induziert würde. Diese hyperplastische Wucherung der Intima, verbunden mit einer Bildung neuer Gefäße, wies laut Sumikawa Merkmale der menschlichen Arteriosklerose auf. Er vermutete, dass die Arteriosklerose als Folge einer solchen Periarteriitis zustande kommen würde.

Um die Konsequenzen einer lokalen Entzündung auf den Arterien zu untersuchen, bepinselte Sumikawa die äußeren Gefäßwände von Kaninchen mit 4%iger *Argentum nitricum*-Lösung. Nach der Behandlung konnte eine starke Zellproliferation in der Intima festgestellt werden. Die Media und Adventitia waren fast nicht betroffen, die Intima jedoch war durch eine früh entstandene Neubildung der elastischen Fasern, verwuchert. Damit kam Sumikawa zu der Schlussfolgerung, dass die Arteriosklerose als ein Endprodukt der Ausbreitung einer Entzündung in einer Arterie erklärt werden konnte (Sumikawa 1903). S.Saltykow, eine Autorität auf dem Gebiet der experimentellen Arteriosklerose, merkte aber, dass weder in der Definition der Arteriosklerose von Sumikawa, noch in seinen Versuchsergebnissen, eine Degeneration erwähnt wurde (Saltykow 1908b). Auch Marchand konnte die Veränderungen nur als „die gewöhnliche chronische Endarteriitis“ ansehen (Marchand 1904).

## **Mikrobiologische Substanzen**

Der Verdacht, dass die Entstehung der Arteriosklerose in enger Verbindung mit mikrobiologischen Elementen steht, wurde sehr früh in Tierexperimenten geprüft. Nur O.Klotz 1906 und S.Saltykow 1908 ist es gelungen, Gefäßwandveränderungen mit Mikroben zu induzieren, die der menschlichen Arteriosklerose ähnelten. Klotz infizierte Tiere mit *B. typhosus* und Streptokokken, um später die Aorten auf Läsionen hin zu untersuchen. Die Läsionen, die er dort fand, beschrieb er als warzenartige Verdickungen. Histologisch gesehen passt die Beschreibung von Klotz zu der menschlichen Arteriosklerose, die Jores beschrieben hat. Die Läsionen waren sowohl durch eine Degeneration als auch durch eine Proliferation der Intima gekennzeichnet. Die Lamellen der Lamina elastica interna wurden gespalten, und das Subendothelgewebe verdickt (Klotz 1906).

Saltykow 1908 wurde durch seine eigene Versuchsreihe davon überzeugt, dass die durch Injektion von Staphylokokken bei Kaninchen zwei verschiedene Arten von Gefäßveränderungen hervorruft. Bei vielen seiner Versuchstiere stellte er eine Atheromatose der Intima fest. Makroskopisch wurden gelbliche, kaum erhabene Flecken in der Aorta, besonders im Bereich den Interkostalarterien gefunden. Diese zeigten eine degenerative Schicht mit großen Mengen an Fett. Zugleich war eine ausgeprägte, frühzeitige Neubildung der elastischen Fasern nachweisbar. Bei anderen Versuchstieren beobachtete Saltykow eine Sklerose der Media. Solche Veränderungen ähnelten den mit Adrenalin behandelten Gefäßen, in den eine Verkalkung der Media, eine „knorpelartige“ Umwandlung und eine Nekrose auftraten. Die zwei unterschiedlichen Erscheinungen, die in zwei verschiedene Schichten der Gefäßwand vorkamen, brachten Saltykow zu dem Schluss, dass die Arteriosklerose zwei unterschiedliche Entstehungsmechanismen hat. „Insofern passt die von Marchand vorgeschlagene Bezeichnung des Prozesses beim Menschen als Atherosklerose und die (experimentell induzierte arterielle) Veränderungen beim Kaninchen ganz besonders gut. Hier bezeichnet der zusammengesetzte Name nicht bloß die beiden Komponenten des Prozesses, sondern zwei selbständige Reihen von Veränderungen: das Atherom der Intima und die Sklerose der Media“ (Saltykow 1908a). Staphylokokken als ätiologischer Faktor der Arteriosklerose konnten aber durch spätere Versuche nicht bestätigt werden (Anitschkow 1933).

## **Ernährung**

### **Eiweiße (Ignatowski)**

Schon im Jahre 1907 präsentierte A. Ignatowski die Ergebnisse einer Versuchsreihe in denen er die Organveränderungen bei Kaninchen nach Fütterung mit rohem Fleisch und Eigelb untersucht hatte. Die vollständigen Ergebnisse, die er 1909 veröffentlichte, lenkte die Suche nach einem passenden Tiermodell der Arteriosklerose in eine neue Richtung. Die mechanischen und toxischen Faktoren wurden den alimentären Faktoren allmählich untergeordnet.

Das Ziel der Versuche von Ignatowskis war es, den Einfluss von tierischen Nahrungsmitteln auf erwachsene Kaninchen zu beobachten und festzustellen, ob sich die Veränderungen auf den Nachwuchs übertragen. Damit versuchte Ignatowski insbesondere, zu ergründen, welche Rolle Eiweiß in tierischen Nahrungsmitteln bei der Entstehung einer experimentellen Arteriosklerose spielt. Zuerst wurde eine Diät ausschließlich mit Fleisch ausprobiert, die keinen Erfolg erbrachte. Die Kaninchen gingen schon nach 5 oder 6 Tagen zugrunde, was Ignatowski mit einer Vergiftung durch Säureprodukte erklärte. Eine allmählich erhöhte Fleisch-Zufuhr und eine Diät mit Eigelb und Milch zeigten sich vielversprechender. Nicht nur die erwachsenen Kaninchen, sondern auch ihr Nachwuchs wurden mit tierischer, eiweißhaltiger Nahrung gefüttert und kontrolliert. Ignatowski fand, dass der Nachwuchs viel empfänglicher für die Diät war, und frühere und vollständigere pathologische Veränderungen der Aorta zeigten.

Andere morphologische Veränderungen, die Ignatowski als Folge der Eiweiß-Zufuhr ansah, konnten an verschiedenen Organen nachgewiesen werden. So zeigte die Leber eine Zirrhose, die Nieren wiesen eine Entzündung auf, und die Nebennieren waren vergrößert. Die Befunde in der Aorta aber „waren überaus überraschend.“ Die Läsionen bestanden aus konfluierten, erhabenen gelben Platten, die mit einer Verdickung und einem Elastizitätsverlust der Gefäßwand einhergingen. Die primären Veränderungen, die am ehesten in jungen Kaninchen festzustellen waren, waren hauptsächlich in der Intima lokalisiert. Die Zellproliferation in der inneren Gefäßhaut wurde auch von einer Degeneration begleitet. Eine solche Intimaläsion, meinte Ignatowski, musste als *Atheromatose* bezeichnet werden, weil eine einfache Fleischintoxikation auch die Media betroffen hätte. Ob die Atheromatose primär auf Grund der Eiweißnahrung oder sekundär als Folge der Nebennierenvergrößerung zustande kam, konnte er allerdings nicht feststellen (Ignatowski 1909).

### **Lipide (Stuckey und Wesselkin)**

Obwohl Ignatowski Intimaveränderungen durch tierischen Nahrungsmittel wie zum Beispiel Eigelb und Milch hervorrief, blieb der auslösende Faktor unklar. Um das Spektrum von möglichen Auslösern zu begrenzen, versuchte N.Stuckey Gefäßveränderungen durch verschiedene Nahrungsmittel zu erzeugen (Stuckey 1910). Er fütterte 4 Gruppen von Kaninchen mit verschiedenen Diäten: 1. Kuhmilch mit Hühnereiweiß, 2. Kuhmilch mit Fleischsaft, 3. Kuhmilch mit Eigelb und 4. Kuhmilch mit Eiweiß, Eigelb, und Fleischsaft. Sowohl die Gruppen, die mit Hühnereiweiß als auch die, die mit Fleischsaft und Milch ernährt wurden, wiesen keine Auffälligkeiten an den Arterien auf. Die Gruppen, die mit Eigelb gefüttert wurden, zeigten hingegen große blasige Zellen in der Intima, die mit Fettröpfchen beladen waren. Die Intima war verdickt, die kollagenen und elastischen Fasern waren vermehrt. Es gab sowohl eine Zunahme der glatten Muskelfasern, als auch eine Fettablagerung in den tiefen Schichten der Intima. Daraus zog der Autor den Schluss, dass die Lipidstoffe des Hühnereigelbes verantwortlich waren für die Veränderungen der Aorta (Stuckey 1910).

Um die Lipidstoffe weiter zu differenzieren, fütterte Stuckey Kaninchen mit verschiedenen tierischen und pflanzlichen Fetten: Ochsenfett, Lebertran, Sonnenblumensamenöl und Ochsenhirn, jede jeweils mit Milch vermischt: Nur Ochsenhirn rief Läsionen der Aorta hervor, die mit denjenigen nach Verabreichung von Eigelb vergleichbar waren (Stuckey 1912).

Die ähnliche Wirkung von Ochsenhirn und Eigelb führte N.Wesselkin dazu, nach der gemeinsamen Komponente zu suchen (Wesselkin 1913). Da in der Gehirnschicht reichlich Lezithin zu finden war und Hühnereidotter zu 11% aus Lezithin bestand, versuchte Wesselkin, Lezithin zuerst als atherogenen Faktor auszuschließen. Er fütterte eine Gruppe Kaninchen mit Eigelb, die andere mit reinem Lezithin. Die Arterien der Tiergruppe, die mit Eigelb ernährt wurde, zeigten eine verdickte Intima mit Fettablagerungen und eine Leberverfettung. Außerdem konnte er eine erhebliche Menge an Cholesterin in der Läsion nachweisen. Die Gruppe, die reines Lezithin ohne Eigelb zu sich bekommen hatte, zeigte demgegenüber nur minimale Gefäßwandveränderungen. Deshalb war Wesselkin davon überzeugt, dass nicht Lezithin, sondern eine andere Substanz des Eigelbs der auslösende Faktor für die Entwicklung der Gefäßläsionen sein musste (Wesselkin 1913).

### **Cholesterin (Anitschkow<sup>8</sup> und Chalатов)**

Cholesterin, das von Wesselkin in der Gefäßwand nachgewiesen wurde, wurde von S.Chalатов auch in der Leber nachgewiesen (Chalатов 1912). Chalатов untersuchte die Leberveränderungen bei Kaninchen nach Fütterung mit Eigelb und Hirnsubstanz. Im Ergebnis seiner Versuchsreihe konnte er im polarisierten Licht doppeltbrechende sphäroide Kristalle im Leberparenchym nachweisen. Diese Veränderungen wurden auch schon von Aschoff beschrieben, der in ihnen einen Hinweis auf Cholesterin sah (Aschoff 1910). Die Ergebnisse von Chalатов und die Tatsache, dass A.Windaus 1910 erhöhte Mengen von Cholesterin in menschlichen Aorten mit Arteriosklerose gefunden hatte (Windaus 1910), inspirierte Chalатов und seinen Mentor Anitschkow, dieser Spur weiter nachzugehen.



**Nikolai N. Anitschkow**  
**1885-1964**

Anitschkow und Chalатов hatten die Absicht, die Gefäßveränderungen nach Fütterung von reinem Cholesterin zu untersuchen. Es wurde Versuchsreihe durchgeführt, in der Kaninchen durch eine Magensonde reines Cholesterin verabreicht und einer anderen eine Cholesterin-Sonnenblumenöl-Mischung gegeben wurde. Dazu kam eine Kontrollgruppe, der nur Sonnenblumenöl verabreicht wurde. Die Wirkungslosigkeit von Sonnenblumenöl, Gefäßläsionen zu induzieren, die schon Stuckey beschrieben hatte, wurde nach Untersuchung der Kontrollgruppe bestätigt. Die Kaninchen, denen reines Cholesterin und Sonnenblumenöl gegeben wurde, zeigten hingegen ausgeprägte arterielle Läsionen. Makroskopisch konnten gelbliche Flecken und Streifen im Aortenbogen und an den Abgangsstellen der Thorakalarterien beobachtet werden. Das Lumen der Aorta war erweitert, die Intima verdickt. Die mikroskopischen Befunde zeigten fettähnliche Tropfen in der Intima, die polarisationsoptisch eine Doppelbrechung aufwiesen. Außerdem wurde eine Hyperplasie der Intima mit Vermehrung

---

<sup>8</sup> Anitschkow, Nikolai Nikolajewitsch (1885-1964). Medizinstudium an der militär-ärztlichen Akademie in St. Petersburg  
1920-Professor für pathologische Physiologie und Anatomie an der militär-ärztlichen Akademie in St. Petersburg  
1946 bis 1953-Präsident der Akademie der medizinischen Wissenschaften der UdSSR  
(Finking und Hanke 1997, Steinberg 2004)



von elastischen Fasern nachgewiesen. Die Muskelfasern der Media wirkten voneinander getrennt, verbreitert und aufgequollen.

Die Gefäßveränderungen, die Anitschkow und Chaladow mit reinem Cholesterin erzeugten, wurden als „diätetischer Typ“ bezeichnet. Die Morphologie der Läsionen bei Kaninchen entsprach in einem viel höheren Grad der menschlichen Arteriosklerose als die Atheronekrose des „Adrenalin-Typ.“ Deshalb erklärte Anitschkow: „Es besteht also zwischen dem Resultat der hier angeführten Experimente und den Angaben der menschlichen Pathologie nicht nur im morphologischen und mikrochemischen, sondern wahrscheinlich auch im ätiologischen Sinne eine gewisse Verwandtschaft“ (Anitschkow 1913).

### **Experimentelle Ergebnisse aus der Charité Berlin**

In der zweiten Hälfte des 20. Jahrhunderts wandte man sich im Institut für Pathologie an der Charité, Berlin erneut der Arterioskleroseforschung zu, mit dem sich schon Virchow befasst hatte. Dabei stieß man auch auf das bekannte Arteriosklerosemodell der Cholesterinfütterung von Kaninchen und die Untersuchungsergebnisse von Anitschkow und seiner Arbeitsgruppe. Unter der Leitung von Kettler, Direktor des Instituts, formierte sich eine neue Etappe der experimentellen Arterioskleroseforschung an der Charité (Kettler 1967). H.Guski konnte am Modell der experimentellen Aortendrosselung am Kaninchen eine Intimaproliferation nachweisen, die nur proximal von der Stenose auftrat. Diese war mit einer Zunahme von Glykosaminoglykanen verbunden und wurde auf die prästenotische Hypertonie zurückgeführt. Eine atherogene Diät führte ebenfalls zu einer Vermehrung von Glykosaminoglykanen in der Gefäßwand, allerdings weniger ausgeprägt als in Kombination mit einem erhöhten mechanischen Druck (Guski et al. 1971, Guski und Götze 1973).

Weiterhin wurde die Lokalisation der experimentell erzeugten Läsionen in den Koronararterien der atherogen gefütterten Kaninchen untersucht, ebenso die Wirkung einer Koronarstenose auf den Herzmuskel (Hecht et al. 1972, Guski et al. 1973a und b). Sowohl A.Hecht als auch H.Bötticher, H.Ullrich und Guski stellten einen stärkeren Befall der intramuralen Koronararterien im Vergleich zu den subepikardialen Koronararterien fest (Hecht et al. 1972, Bötticher et al. 1980). Die intramuralen Gefäß-Stenosen und die angenommene eingeschränkte Koronardurchblutung induzierten eine Zunahme von Kollateralgefäßen im betroffenen Herzmuskelbereich (Ullrich und Guski 1980). Das Myokard besaß offenbar die Fähigkeit, eine eingeschränkte Durchblutung durch Kollateralen zu kompensieren, so dass keine

Herzmuskelnekrosen oder Infarkte auftraten. Eine spontane Regression der Läsionen, selbst nach lange cholesterinfreien Intervallen, wurde nicht beobachtet. Vielmehr stellte man eine fibröse Transformation der Läsionen fest (Guski und Weiss 1972). In späteren physiologischen Untersuchungen des Myokards konnte allerdings keine eingeschränkte Koronardurchblutung oder Kontraktibilität des Myokards nachgewiesen werden, sodass die Veränderungen als Anpassungsprozess interpretiert wurden (Wilfert et al. 2002).

In Zusammenarbeit mit dem Institut für Physiologie wurde auch die Rolle des Angiotensin II in der Arteriosklerose und Hypertonus tierexperimentell untersucht. Wilfert u. Mitarb. stellten fest, dass die Gefäße von Kaninchen mit arteriosklerotischen Veränderungen empfindlicher auf Angiotensin II reagierten als Gefäße ohne Arteriosklerose. Es wurde angenommen, dass mit Cholesterin gefütterte Kaninchen eine stärker eingeschränkte Barorezeptor-Empfindlichkeit besäßen als Kaninchen ohne arteriosklerotische Veränderungen (Wilfert et al. 2000). Trotz der erhöhten Empfindlichkeit gegenüber Angiotensin II und der eingeschränkten Barorezeptor-Aktivität gab es auch Kaninchen mit Arteriosklerose, die keine Hypertonie aufwiesen. Wilfert zeigte durch kardiologische Funktionsmessungen, dass der fehlende Blutdruckanstieg durch eine beginnende Herzinsuffizienz erklärt werden kann (Wilfert et al. 2002).

## **Die Theorien der lipogenen Pathogenese**

### **Die Theorie von Anitschkow**

#### **Pathogenese**

Aus den Ergebnissen seiner Tierversuche zog Anitschkow Rückschlüsse auf die Pathogenese der Arteriosklerose von Kaninchen, aber auch des Menschen. Dadurch bot Anitschkow eine neue Perspektive für die Vorstellung von der Pathogenese der Arteriosklerose, die sich in wichtigen Aspekten von denjenigen von Thoma, Jores und Marchand unterschied. Dass die Entwicklung der Arteriosklerose mit der Ablagerung von Lipiden in der Gefäßwand in engem Zusammenhang stand, wurde Anitschkow durch seine Versuche mit Cholesterin-Diäten der Kaninchen klar. Wie diese Ablagerungen zustande kamen, und was sie für Konsequenzen hatten, erklärte er mit seiner „Infiltrations-Theorie“.

Die Ablagerungen von Fett in arteriosklerotischen Gefäßwänden waren natürlich auch Thoma, Jores und Marchand bekannt. Die Erklärungen dafür kreisten um eine Theorie der Degeneration. Jores und Marchand behaupteten, dass die Fettansammlungen mit einer Degeneration der hyperplastischen elastischen Fasern einhergingen. Thoma nahm an, dass

Verfettungserscheinungen, die eine sekundäre regressive Umwandlung der Intima zeigten, durch eine starke Spannung der Gefäßwand erzeugt würden. Anitschkow war demgegenüber der Meinung, dass die Fettansammlungen nicht aus der Gefäßwand stammten, sondern aus dem Lumen. Eine Lipidinfiltration aus dem Lumen würde die mikroskopischen Veränderungen der Gefäßwand, die in den Tierversuchen beobachtet wurden, am besten erklären. Eine einfache Degeneration der Intima würde die Menge an Lipiden in den Gefäßwandläsionen hingegen nicht hinreichend erklären. Ebenso wenig passte das mikroskopische Bild der Läsion zu einem degenerativen Prozess. Anitschkow war der Meinung, dass die Struktur der Gefäßwand, zumindest im Anfangsstadium der Arteriosklerose, erhalten blieb. Die Lipide würden zwischen Gefäßwandkomponenten abgelagert, so dass es zu einer Dissoziation des interstitiellen Gewebes käme (Anitschkow 1914).

Der Infiltrationsprozess der Lipide in der Gefäßwand folgte dem gewöhnlichen Ernährungsweg des Gefäßes. Anitschkow konnte zeigen, dass die inneren Schichten der Gefäßwand durch eine kontinuierliche Transsudation ernährt werden und nicht durch die *Vasa vasorum*. Selbst bei normalen Gefäßen gäbe es einen konstanten Fluss vom Lumen in Richtung Adventitia. Bei einer Hypercholesterinämie würden die Lipide zusammen mit den gewöhnlichen Nährstoffen durch das Endothel in die Gefäßwand eindringen. Die Lipide würden dann aufgrund der chemischen Eigenschaften der interstitiellen Matrix in der Gefäßwand abgelagert. Die *Elastica interna* würde ein schweres Hindernis für die Lipide darstellen und erklären, warum die Innenschicht in den Anfangsstadien der Arteriosklerose eine starke Verfettung aufwies. Die Arteriosklerose würde demnach im Frühstadium allein durch einen infiltrativen Prozess entstehen (Anitschkow 1914, 1933).

Die Lipidtheorie von Anitschkow lässt sich folgendermaßen zusammenfassen: Die primäre Infiltration von Lipiden übt eine „Reizwirkung“ auf die Gefäßwand aus. Auf die vermehrte Fettansammlung reagiert die Gefäßwand mit einer bindegewebsartigen Umwandlung. Sowohl elastische als auch die kollagen Fasern werden vermehrt gebildet. Die *Elastica interna* spaltet sich auf und Muskelfasern aus der Media dringen in die Intima ein. In späteren Phasen der Arteriosklerose finden sowohl infiltrative als auch proliferative Prozesse statt. Das Vollbild der Veränderungen wird durch eine dünne Schicht aus elastischen und kollagenen Fasern an der Oberfläche der Läsion gekennzeichnet. Darunter liegt das fettige Atherom, eine Ansammlung von lipidbeladenen Phagozyten. Wird die Hypercholesterinämie beseitigt, erfolgt eine regressive Umwandlung der Läsion. Die Fettablagerungen werden langsam abgebaut und die Lipide

wandern weiter durch die Gefäßwand in Richtung *Adventitia*. Die Läsionen werden schließlich mit einem fibrösen Bindegewebe vernetzt und lassen eine sklerotische, mit Cholesterinkristallen übersäte Gefäßwandläsion zurück (Anitschkow 1913, 1914, 1933).

### **Ätiologie**

Die Faktoren, die zu einer Infiltration von Lipiden in die Gefäßwand führen, hat Anitschkow aus seinen Tierversuchen abgeleitet. Obwohl die Fütterung mit Cholesterin eine Hauptrolle in der Entstehung von arteriosklerotischen Veränderungen spielte, wurde diese nicht als der einzige ursächliche Faktor betrachtet. Das Cholesterin wirkte vielmehr als auslösender Faktor in der Gefäßwand, die auch für andere Faktoren prädisponiert war. In einer solchen Kombinationstheorie, mit der Anitschkow die Vielfältigkeit der Arterioskleroseentstehung anerkannte, behielt das Cholesterin dennoch den Vorrang.

In Tierversuchen wurde nachgewiesen, dass eine Cholesterinämie auch ohne zusätzliche Faktoren zu arteriosklerotische Läsionen führen konnte. Die ersten Versuche, die Anitschkow führte, erzeugten derartige Läsionen, allerdings nur, wenn den Tieren große Mengen an Cholesterin in kurzer Zeit verabreicht wurden. Eine solche Cholesterinsteatose zeigte Fettansammlungen nicht nur in den Arterien, sondern auch in vielen Organen (Anitschkow und Chaladow 1913). Später konnte Anitschkow eine Verfettung erzeugen, die nur die innere Gefäßwandschicht betraf, indem er den Cholesterinspiegel im Blut weniger hoch hielt, dafür aber über einen längeren Zeitraum. Aber selbst ein normaler Cholesterinspiegel in Kombination mit anderen Faktoren konnte arteriosklerotischen Veränderungen hervorrufen (Anitschkow 1914). Ohne Cholesterin wurde allerdings keine Arteriosklerose erzeugt. Insofern wirkte Cholesterin als „*Materia peccans*“ der Arteriosklerose: Es war verantwortlich für die Auslösung des Prozesses, selbst wenn keine abnormalen Mengen im Blut nachgewiesen werden konnten (Anitschkow 1924).

### **Die prädisponierenden Faktoren**

Der durch Cholesterin ausgelöste Prozess, welcher nach Meinung von Anitschkow zu ähnlichen Läsionen wie beim Menschen führte, wirkte insbesondere auf die Gefäße, welche von anderen Faktoren beeinflusst wurden. Dazu gehörten allgemeine Faktoren, die das ganze Blutgefäßsystem schädigen, und dadurch eine allgemeine Prädisposition für Arteriosklerose hervorrufen. Es gab aber noch weitere Faktoren, die auf Grund der begrenzten Wirkungsfläche die Lokalisation der Läsionen bestimmten.

Von Bedeutung für die Prädisposition des gesamten Gefäßsystems waren u.a. mechanische Faktoren. Ein stark schwankender Blutdruck spielte die wichtigste Rolle. Obwohl der Bluthochdruck allein keine Arteriosklerose auslöste, führte der Bluthochdruck in Zusammenhang mit Cholesterin schnell zu einer Ablagerung von Lipiden in der Intima. Auch Hormone wurden von Anitschkow als ursächliche Faktoren für die Schädigung des Gefäßsystems erkannt. In Tierversuchen wurde der arteriosklerotische Prozess erheblich durch eine Kastration oder Thyreoidektomie beschleunigt. Zudem konnte eine bestimmte Diät eine allgemeine Anfälligkeit der Gefäße erzeugen. Ein erhöhter Eiweißinhalt in der Nahrung konnte zum Beispiel in Verbindung mit einem ausreichenden Cholesterinspiegel die Penetration von Lipiden in die Gefäßwand erleichtern (Anitschkow 1933).

### **Die lokalisierenden Faktoren**

Gefäßwandabschnitte, die „loci minoris resistentiae“ darstellten, wurden für die Erzeugung arteriosklerotischen Läsionen bevorzugt. Die Infiltrierbarkeit der Gefäßwand und demzufolge die spezifische Lokalisation der Läsionen, hing hauptsächlich auch von mechanischen Faktoren ab. Die Abschnitte einer Arterie, in der Spannung und Scherkraft des Blutes die Konstitution der Gefäßwand besonders prägen, werden von Lipiden leichter infiltriert. Auch eine Verletzung der Gefäßwand sowie eine Hyperplasie der Intima bei Adrenalinsklerose, führen besonders schnell zu einer lokalen arteriosklerotischen Läsion, wenn sie zeitgleich mit der Entstehung einer Hypercholesterinämie auftreten. Auch infektiöse Einflüsse konnte Anitschkow nicht als prädisponierende Faktoren ausschließen. Bei Syphilis konnte sich zum Beispiel eine Arteriosklerose an ungewöhnlichen Stellen entwickeln (Anitschkow 1914, 1933).

Die Vielfältigkeit der Faktoren, die zu der Entwicklung einer Arteriosklerose führte, wurde von Anitschkow unter der Bezeichnung „Kombinationstheorie“ zusammengefasst. Cholesterin im Blut wirkte als Hauptursache, wurde aber von einer Reihe anderer Faktoren unterstützt. Obwohl Cholesterin allein ausreichte, um eine Arteriosklerose zu erzeugen, wurde die Infiltration und Ansammlung von Lipiden in der Gefäßwand durch allgemeine und lokale Faktoren beschleunigt.

## **Die Theorie von Aschoff<sup>9</sup>**

### **Der Alterungsprozess**

Aschoff gehört zu einem der ersten Befürworter der lipogen Theorie der Arteriosklerose. Schon 1904, während der Tagung des Deutschen Pathologischen Gesellschaft, auf der Ribbert seine Einpressungstheorie vorschlug, fragte Aschoff danach, ob nicht wenigstens ein Teil der in der Gefäßwand gefundenen Lipide aus dem Blut stammen könnte (Ribbert 1905). Insofern leitete er, zusammen mit Anitschkow, den Meinungswechsel ein, in den er die Verfettung in der Gefäßwand nicht einer Degeneration, sondern einer Imbibition von Lipiden aus dem Gefäßlumen zuordnete. Doch die Komplexität der Arteriosklerose konnte Aschoff nicht allein durch den Einstrom und die Ablagerung von Lipiden erklären, sondern nur im Zusammenhang mit dem Alterungsprozess, der mechanischen Abnutzung und anderen Blutstoffkomponenten.



**Ludwig Aschoff  
1866-1942**

Aschoff verankerte die Pathogenese der Arteriosklerose tief in seiner Theorie des Wachstums- und Alterungsprozesses. Nach Aschoff konnte der Lebenszyklus eines Gewebes in drei Phasen eingeteilt werden: die aufsteigende, die stillstehende und die absteigende Phase. Die aufsteigende Phase wird durch eine zunehmende Entwicklung und Differenzierung eines Gewebes gekennzeichnet, wobei das Gewebe sich immer anpassungsfähig zeigt. Die Bildung von Protoplasma sowie interzellulären und „aktiven“ Substanzen stehen im Vordergrund der aufsteigenden Phase, die mit dem Ende des Organwachstums in eine Stillstandsperiode übergeht. In der Stillstandsperiode herrscht ein Gleichgewicht zwischen Wachstum und Verlangsamung, zwischen Differenzierung und Desorganisation. Ab dem Ende des 4. Lebensjahrzehntes dominieren die Zeichen der absteigenden Phase. Diese Phase wurde von Aschoff mit einer „Protoplasma-Hysterese“-Theorie der Alterung assoziiert. Darunter verstand er eine allmähliche Dehydration des Gewebes und eine sukzessive Verklumpung des Protoplasmas. Die Folge der

---

<sup>9</sup> Aschoff, Ludwig (1866-1942). Medizinstudium in Bonn und Straßburg  
1903-Professor für Pathologie in Marburg  
1906-Professor für Pathologie in Freiburg i.Br.  
(Helfer und Winau 1986, Eckart 2006)

Dehydration war eine Veränderung der Sauerstoffkonzentration und eine daraus resultierende Übersäuerung des Gewebes. Die Protoplasma-Hysterese führte zu Ablagerungen im Gewebe, sowie zu einer Torpidität und Desintegration von aktivem Kolloid. Gewebe in dieser Phase waren immer adaptionsunfähig, unelastisch und zerbrechlich.

Nach Aschoff fanden die drei Phasen in allen Gewebsarten und Flüssigkeiten statt. Die absteigende Phase wurde im Parenchym durch eine Atrophie, Pigmentierung, fettige Degeneration und Kalzifikation charakterisiert. Aber auch das Stützgewebe zeigte einen allmählichen Elastizitätsverlust und eine Zerbrechlichkeit, die durch eine chemische Veränderung und Desorganisation der Grund- und Kittsubstanz geprägt war (Aschoff 1933).

Das Gefäßsystem nimmt genauso wie die übrigen Organsysteme am Alterungsprozess des Körpers teil. Ab dem 4. Lebensjahrzehnt verlieren die Arterien infolge einer Vermehrung des Bindegewebes der Intima an Elastizität. Eine Vermehrung der elastischen Fasern führt zu einer Zersplitterung der Lamina elastica interna. Daraus folgt ein fortlaufender Wechsel zwischen Phasen der Elastizität und Phasen der Starrheit. Letztendlich sind die Arterien überdehnt und sklerosiert, so dass Aschoff von einer Altersfibrose sprach (Aschoff 1930).

### **Die Pathogenese**

Aschoff setzte die Altersfibrose aber nicht mit der Arteriosklerose gleich. Vielmehr sah er die Altersfibrose als einen Zustand an, in dem die Arteriosklerose entsteht. Die Arteriosklerose ist also demnach der pathologische Prozess, der auf der Basis des physiologischen Alterungsprozesses stattfindet. Er basiert auf einer allmählichen Deformierung der Arterien als Folge der Ablagerung von Stoffwechselprodukten sowie dessen Auswirkung von Abnutzung (Aschoff 1930).

Aschoff stimmte mit Marchand darin überein, dass die Verfettung der Intima und die Sklerose der Gefäßwand die charakteristischen Aspekte der Arteriosklerose sind und übertrug die pathologischen Aspekte in seine Alterungstheorie. Die aufsteigende Phase der Gewebeentwicklung zeigte zugleich das Anfangsstadium der Arteriosklerose: Die gelben Flecken, die oft an der Aortenwurzel eines Kindes zu finden sind, oder die Lipidflecken, die in der Aorta thoracica eines Jugendlichen gefunden werden, galten als Beispiele der Atherose. Diese Verfettungen der Intima, obwohl bis zum 4. Lebensjahrzehnt noch reversibel, stellten, wie Jores schon vorschlug, den Anfang der Arteriosklerose da. Aschoff bezeichnet diese Säuglings-

und Pubertätsatherose der aufsteigenden Phase des Gefäßlebens als die präsklerotische Phase der Arteriosklerose (Aschoff 1933).

Die absteigende Phase des Gefäßlebens stellte die ausgeprägte sklerotische Form der Arteriosklerose da. Die pathologischen Prozesse, die zu den Läsionen führten, fanden in der Phase des Alterungsprozesses der Gefäßwand statt. Dieser Alterungsprozess läuft aber im ganzen Körper ab. Aschoff behauptete sogar, dass eine Atherosklerose im Sinne von Verfettung und Sklerose in allen Stützsubstanzen des Körpers stattfindet. Auch Hornhaut, Sehnen, Knochen und Knorpel werden für die arteriosklerotischen Prozesse anfällig. Die Prozesse sind nur in der Gefäßwand besonders ausgeprägt. Dazu gehörten die gelblichen Verfettungsstreifen, die Verdickung der Intima und die Kalkherde.

Die Verfettung der Intima selbst wurde nach Aschoff durch die Imbibitionstheorie erklärt. Aschoff, wie auch Anitschkow, fanden die Quelle der Lipide weder in der Gefäßwand selbst noch in den *Vasa vasorum*, sondern im Gefäßlumen. Das Plasma wurde, wie Ribbert schon erklärte, in die Gefäßwand hineingepresst und durch die Wandschichten absorbiert. Anders als bei Anitschkow und Ribbert plädierte Aschoff allerdings für die Rolle der Grund- und Kittsubstanz bei der Entstehung der Fettablagerungen. Die Lipide blieben im Laufe der Imbibition in der Kittsubstanz der elastischen Fasern hängen und lagerten sich dort ab, wo die elastischen Netze am dicksten waren: in der *Elastica interna*. Die dehydrierenden Aspekte des physiologischen Alterungsprozesses schufen besonders günstige Umstände für die Ablagerung der Lipide (Aschoff 1933).

Die Hysterese der absteigenden Phase begünstigte aber auch die Ablagerung von anderen Blutstoffen in der Gefäßwand. Die Imbibition von Lipiden aus dem Blut wurde besonders von Eiweißen begleitet. Albumin, Mucin, Hyalin und Amyloid lagerten sich auch in der Kitt- und Grundsubstanz der Intima ab und beherrschten allmählich das histologische Bild. Der anfangs kaum zu erkennende Eiweißniederschlag wuchs in dem Maße, in dem Plasma in die Gefäßwand eingepresst wurde. Letztendlich bildeten die Eiweiße knorpelähnliche Platten, die zu der Starrheit der Gefäßwand beitrugen.

Aschoff teilte mit Anitschkow die Ansicht, dass die Lipide im Blut und dessen mechanische Einflüsse die zwei wichtigsten kausalen Faktoren der Arteriosklerose repräsentierten. Aschoff



ging aber mit beiden Faktoren differenzierter als Anitschkow um. Auch bei den kausalen Momenten spielte für Aschoff der physiologische Alterungsprozess eine entscheidende Rolle.

Obwohl Anitschkow gezeigt hatte, dass eine Hypercholesterinämie durch Zufütterung erzeugt werden konnte, wollte Aschoff den Umfang der möglichen Ursachen der Hypercholesterinämie erweitern. Eine Anreicherung von Lipiden im Blut konnte auch die Folge eines erhöhten Transports von Lipiden aus anderen Körperregionen sein. Eine pathologisch erhöhte Aufnahme von Lipiden aus der Nahrung konnte außerdem eine Rolle spielen. Auch eine Schädigung der Gefäßwand konnte das erleichterte Eindringen von Lipiden in die Intima bewirken. Aschoff war von den neusten Forschungsergebnissen überzeugt, nach



**Ludwig Aschoff an der Stanford Universität, USA (1924)**

denen Cholesterin im Körper selbst produziert werden konnte. Insofern konnte eine Hypercholesterinämie durch eine pathologisch gesteigerte Produktion des Organismus zustande kommen. In diesem Fall wurde von einer Stoffwechselerkrankung anstatt von einer Ernährungsstörung gesprochen. Auch eine Retentionslipidose wäre möglich, indem sich die Ausscheidung von Lipiden aus dem Blut verminderte. Eine solche Hypercholesterinämie konnte auf eine Leberzirrhose oder auf Schrumpfnieren zurückgeführt werden (Aschoff 1930).

Das mechanisch-funktionelle Moment in der Entstehung der Arteriosklerose spielte nach Meinung von Aschoff besonders für die Lokalisation der Läsion eine wesentliche Rolle. Der physiologische Alterungsprozess führte zunächst zu einer Verlangsamung und Verklumpung des Kolloids in der Kittsubstanz. Die mechanische Belastung und Abnutzung der Gefäßwand führte daraufhin zu einer erheblichen molekularen Destruktion der Kittsubstanzen in der Intima. Die daraus folgende Auflockerung der elastischen und kollagenen Fasern und die chemischen Veränderungen der Grundsubstanz erleichterten das Einpressen des Plasmas in die Intima.

Auf eine Abnutzung der Gefäßwand durch einen stark wechselnden Blutdruck folgte ein Anbau von elastischen und kollagenen Fasern. Diese kompensatorische Intimaproliferation führte zu

Wucherungen und, letztendlich zu einer erhöhten Anfälligkeit gegenüber einer Imbibition von Lipiden.

Die Ätiologie der Arteriosklerose wurde nach Aschoff zusätzlich von verschiedenen unterordneten Faktoren beeinflusst. Das Nervensystem spielte eine Rolle bei der Reaktion der Arterien auf Belastung. Auch die Konstitution eines Menschen, die Persönlichkeit und Disposition waren wichtige Aspekte der Ätiologie. Aschoff sprach auch von Rassenunterschieden und nationalen Einflüssen. „Das ganz andere geistige Leben von verschiedenen Völkern, die Ausdruck im nationalen Charakter finden lassen, beeinflusst die Entwicklung der Arteriosklerose. Es ist deshalb keine Überraschung, dass nicht nur die materialistische Zivilisation, sondern auch menschliche Kultur in seiner höchsten Form, Religion, die Entwicklung der arteriosklerotische Prozess beeinflussen“ (Aschoff 1933).

### **Die thrombogene Theorie (Duguid)<sup>10</sup>**

#### **Einführung**

J.Duguid beobachtete in einer Serie von Lehrpräparaten seines Histologie-Kurses, einen fließenden Übergang von organisierten arteriellen Thromben in arteriosklerotische Läsionen. Er notierte, wie sich ein obstruierender Thrombus in eine wandständige halbmondförmige Intimaverdickung mit fettiger Degeneration entwickelte. Dieser morphologische Zusammenhang führte Duguid zu der Hypothese, dass Thromben eine wesentliche Rolle in der Pathogenese der Arteriosklerose spielen könnten (Duguid 1946).



**John Duguid**  
1895-1980

#### **Die Verdickung der Intima**

In der ersten Hälfte des 20. Jahrhunderts wurde die für die Arteriosklerose charakteristische Gefäßverdickung hauptsächlich durch einen Proliferationsvorgang des Intimagewebes erklärt. Duguid zweifelte aber dieser Erklärung aufgrund seiner histologischen Untersuchungen an. Die Verdickungen, die er untersuchte, zeigten selten die notwendige Bindegewebszellproliferation, erst recht dort, wo die Verdickungen am ausgeprägtesten waren (Duguid 1948). Auch aus

---

<sup>10</sup> Duguid, John Bright (1895-1980). Medizinstudium an der Universität Aberdeen 1926- Professor für Pathologie and der Welsh National School of Medicine, England 1948-Professor der Pathologie an der Universität Durham, England (W.B.R. 1981)

physiologischen Gründen war er nicht von einer primären Zunahme des Bindegewebes überzeugt. Die Arterien, die am häufigsten von Arteriosklerose betroffen waren, waren die großen und mittelgroßen Arterien, die Blutdruckschwankungen durch ihre Elastizität kompensieren konnten. Eine Proliferation der Bindegewebsfasern konnte nur aufgrund der arteriellen Erweiterung bei einer Pulsschwelle stattfinden. Duguid war der Meinung, dass eine faserige Vermehrung der Intima die Arterien nur im dilatierten Zustand verdicken würde. Eine solche ektatische Starrheit könne nicht den okklusiven Charakter der arteriosklerotischen Läsionen erklären (Duguid 1949).

Mit den zwei Beobachtungen, dass Thromben eine Rolle in der Pathogenese der Arteriosklerose spielen, und dass eine Bindegewebsproliferation allein die Verdickung der Intima nicht erklären kann, versuchte Duguid eine neue Theorie der Pathogenese der Arteriosklerose zu etablieren. Duguid meinte, dass die Ablagerung und Organisation von Thromben die arteriosklerotischen Veränderungen der Gefäßwand einleiteten. Genau wie Anitschkow und Aschoff den Ursprung der arteriosklerotischen Fettablagerungen von der Gefäßwand in das Plasma verschoben, lokalisierte Duguid die primäre Ursache der Intimaverdickung nicht in der Gefäßwand, sondern im Blut.

Duguid stellte sich zwei Wege vor, wie Thromben eine arteriosklerotische Läsion entwickeln können. Einerseits könnte sich ein großer Thrombus organisieren und in die Gefäßwand integriert werden. In Fall eines obstruierenden Thrombus würde der Thrombus durch den Druck des Blutstromes rekanalisiert werden, um die Blutversorgung wieder herzustellen. Allmählich würde der Thrombus an die Gefäßwand gedrückt und die luminale Seite des Thrombus von Endothel bedeckt. Die subendotheliale Region des Thrombus würde direkt in ein fibröses Bindegewebe umgewandelt. An der ehemaligen Gefäßwandoberfläche fände eine Sprossung von Kapillaren statt, die auf den Thrombus übergreifen. An der Basis des Thrombus fände eine fibröse Umwandlung statt, die zu einem allmählichen Verschwinden des Übergangs zwischen Thrombus und Intima führte. Am Ende wäre eine Intimaverdickung nachweisbar, und zwar nicht durch einen Proliferationsvorgang des Bindegewebes von innen, sondern infolge einer thrombotischen Ablagerung von außen. (Duguid 1949).

Derartig große Thromben kommen aber nur verhältnismäßig selten vor und konnten die Verbreitung und Häufigkeit der Arteriosklerose nicht erklären. Deshalb nahm Duguid einen zweiten Weg an, wie Thromben eine Arteriosklerose verursachen können. Kleine Thromben

und Fibrinteilchen können sich auf der Gefäßwand ablagern und eine Verdickung erzeugen. Obwohl diese Inkrustationen anfänglich nicht signifikant sind, bilden sie doch die Grundlage für eine sukzessiv größere Thrombenbildung. Die kleinen parietalen Fibrinteilchen würden von nachfolgenden Mikrothromben getroffen. Die Fibrinteilchen würden in der Gefäßwand inkrustiert, mit Endothel bedeckt und gemeinsam mit bereits vorhandenen vorigen Thromben organisiert. Wiederkehrenden Ablagerungen würden dann zu einer stratifizierten Verdickung der Intima und zu einer allmählichen Verengung des Lumens führen. Eine solche aus Mikrothromben entstandene arteriosklerotische Läsion passte eher zum Charakter der Arteriosklerose als einer chronischen Gefäßerkrankung.

Obwohl Duguid davon überzeugt war, dass die kleinen Fibrinteilchen eine Schlüsselrolle in der Pathogenese der Arteriosklerose spielten, fehlte ein Grund für ihre Ablagerung auf der Gefäßwand. Er nahm deshalb an, dass ähnlich wie bei großen Läsionen, die ulzerieren und große Thromben verursachen können, auch kleine Fettablagerungen kleine Thromben verursachen könnten. Die oberflächlichen Fettstreifen zum Beispiel, die bei Kindern und Jugendlichen zu finden sind, würden einen solchen chronischen Prozess einleiten können (Duguid 1948, 1949). Die These, dass Fettstreifen als primäre Läsion der Arteriosklerose fungieren, konnte allerdings später experimentell nicht bestätigt werden (Rannie und Duguid 1953).

### **Die Fettablagerungen in der Läsion**

Auch wenn Duguid Thromben als kohärente Erklärung für die Intimaverdickung anbieten konnte, wurde damit nur ein Teil des histologischen Bildes der Arteriosklerose erfasst. Ein kausaler Zusammenhang zwischen den Fettablagerungen in den Gefäßläsionen, die Marchand, Jores, Anitschkow und Aschoff so beschäftigten, und den Thromben, war schwer zu beweisen.

Zuerst erklärte Duguid die atheromatöse Läsion mit einer fettigen Degeneration des Thrombus. Große murale Thromben, die der Endotheloberfläche anhafteten, wurden oft nur unvollständig organisiert. Die tieferen Schichten des Thrombus, so meinte Duguid, würden zuletzt organisiert, mit der Folge, dass die fettige Degeneration in der tiefen Intima lokalisiert zu sein schien. Besonders die roten Thromben, die zahlreiche rote Blutkörperchen enthalten, neigten zu fettigem Zerfall, würden die fibröse Umwandlung des Thrombus unterbrechen und zu einer Erweichung der Läsion führen (Duguid 1946, 1948).

Die zweite Erklärung für die Fettansammlungen fand Duguid in zirkulierenden Schaumzellen. In der histologischen Auswertung seiner Tierversuche beobachtete Duguid lipid-beladene Zellen im Bereich der luminalen Seite der Gefäßwandläsion. Daraus zog er den Schluss, dass die Schaumzellen aus dem Blutstrom stammen und an der Intima haften bleiben. Das Endothel würde die Schaumzellen überdecken und in die Gefäßwand aufnehmen in der sie dann zerfielen. Nach weiteren Anlagerungen von Schaumzellen und Thromben, würde die Läsion schließlich das Vollbild der arteriosklerotischen Läsion erreichen (Rannie und Duguid 1953).

Eine weitere Komponente, die Duguid zur Erklärung für die Fettansammlungen in der Gefäßwand heranzog, waren mechanische Faktoren. Die sukzessive Ablagerung und Inkorporation von Thromben in die Intima führte nicht nur zu einer Verdickung, sondern auch zu einer Versteifung der Gefäßwand. Dadurch bestünde zwischen der verminderten Elastizität der Intima an der Stelle der Läsion und der normalen Elastizität der Media eine Diskrepanz. Obwohl diese Diskrepanz keine pathogene Rolle für die dilatative Bewegung der Gefäßwand am Anfang einer Pulswelle spielte, könnte sie bei der Kontraktion der Gefäßwand nicht kompensiert werden. Die versteifte Intima würde komprimiert und das Lumen ausgebuchtet. Die ausgebuchtete Intima würde von der Media losgerissen. An genau dieser Stelle zwischen Media und Intima würde die Einsprossung von Kapillaren bei der Thrombusorganisation stattfinden. Durch die Ausbuchtung der Intima würden auch Kapillaren verletzt, was kleine Blutungen zur Folge hätte. Lipidreiches Plasma und Blutkörperchen würden sich in dem entstandenen Spalt zwischen Intima und Media ansammeln. Diese Ansammlung würde einer Degeneration unterliegen bis es dem fettigen Atherom der Arteriosklerose entsprechen würde. Die Tatsache, dass bei der Arteriosklerose die Verfettung in den tieferen Schichten der Intima lokalisiert ist, passte nach Duguid, zu seiner Theorie. Damit konnte er auch die Anwesenheit frischer roter Blutkörperchen im Winkel zwischen Intima und Media der Läsion erklären (Duguid und Robertson 1957).

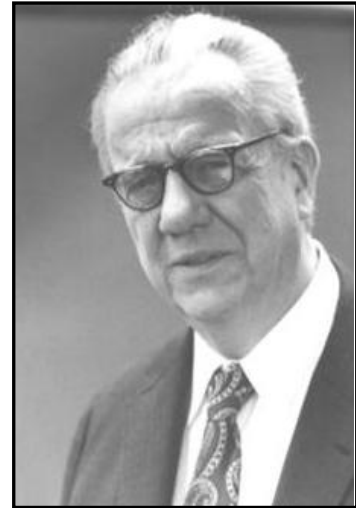
Duguid plädierte für eine Umkehr der Perspektive, aus der man bisher die Entstehung der Arteriosklerose betrachtet hatte. Er vertrat den Standpunkt, dass die Verdickung der Intima nicht durch eine Zellproliferation hervorgerufen würde, sondern durch einer Anheftung und Inkorporation von Thromben. Als Verfechter dieser Theorie verstand sich Duguid, dessen Humoralpathologie er damit vertrat, als direkter Nachfolger von Rokitansky. Die Virchow'sche Idee, dass die verdickte Intima durch eine Zellproliferation entstand, hätte seiner Meinung nach nur unbefriedigende Resultate gebracht. Auch die neu entdeckte Tatsache, dass Blutkörperchen bzw. im Blut zirkulierende Zellen von Endothel überdeckt werden konnten, verstärkten Duguids

Auffassung, den Virchow'schen Standpunkt zu bezweifeln. Die Ablagerung von Fibrin in Schichten erklärte Duguid mit der verkleinerten Arterienlichtung und dem histologischen Bild der Läsion (Duguid 1949).

## **Die Perfusionstheorie (Doerr)<sup>11</sup>**

### **Einführung**

Die lipogene und thrombogene Theorien der Arteriosklerose konnten allein, so W.Doerr, die Vielfältigkeit der Erscheinungsformen der Arteriosklerose nicht erklären. Stattdessen deuten die beiden Theorien nur auf verschiedene untergeordnete Manifestationen hin, die auf einem gemeinsamen pathologischen Verlauf basieren. Das Gemeinsame ist, nach Doerr, eine Störung der Plasma-Perfusion durch die Arterienwand. Die Perfusion selbst ist eine physiologische Eigenschaft der Beziehung zwischen Blut und Gefäßwand. Jeder Faktor, der diese Perfusion verhindert, führt zu einer Stauung des Plasmas in der Gefäßwand. Mit der Zeit wird die Arterienwand aufgrund der Stauung umgebaut und veranlasst die arteriosklerotische Weiterentwicklung in verschiedenen Gangarten.



**Wilhelm Doerr  
1914-1996**

### **Physiologische Aspekte**

Die Voraussetzung, auf der Doerr seine Theorie der Arteriosklerose aufbaute, war die physiologische Perfusion der Aortenwand mit dem Blutstrom. Dabei handelte es sich um eine „schräglongitudinale, transmurale, von innen nach außen ablaufende, plasmatische Perfusion“ (Doerr 1964). Er nahm an, dass die Wandschichten jedes Gefäßes eine bestimmte Permeabilität zeigen, nicht nur die Intima, sondern auch die Media und Adventitia. Die Permeabilität selbst ist aber nur ein Teil des Perfusionsprozesses. Plasma wird nicht einfach von der Intima wie ein Schwamm aufgesaugt, sondern befindet sich innerhalb der Wand in Bewegung. Die Richtung des Plasmas wird einerseits von dem Pulswellenstoß bestimmt, andererseits von dem

---

<sup>11</sup> Doerr, Wilhelm (1914-1996). Medizinstudium in Heidelberg und Marburg.  
1953-Professor für Pathologie an der Freien Universität Berlin  
1956-Professor für Pathologie an der Universität Kiel  
1963-Professor für Pathologie an der Universität Heidelberg  
(E.B. 1996)

Druckabfall. Nach Eintritt in die Gefäßwand, folgt das Plasma deshalb einer schräg-longitudinalen Route von innen nach außen und vom Herzen zur Peripherie.

Der Strom des Plasmas fließt in der Gefäßwand an verschiedenen Hindernissen vorbei, ohne jedoch zunächst behindert zu werden. Die physiko-chemischen Eigenschaften der Grundsubstanz, die Permeabilität des Endothels und die Porenweite des elastischen Gewebes determinieren am Anfang die konstitutionellen Grenzen der Perfusion. Im gesunden Zustand spielen jedoch die Eigenschaften keine einschränkende Rolle und erlauben eine erhebliche quantitative Perfusion (Doerr 1963).

Das Einsickern des Plasmas in die Gefäßwand wird als Perfusion bezeichnet, um die ständige Bewegung des Stromes zu betonen. Das Plasma fließt durch die Intima in die Media hinein, wo es weiter von dem einströmenden Plasma der *Vasa vasorum* begleitet wird. Von hier aus fließt es in die Adventitia ein, wo es von den venösen Ästen der *Vasa vasorum* sowie den Lymphgefäßen abtransportiert wird. Wenn die abtransportierte Plasmamenge der eingesickerten Menge entspricht, entsteht keine Flüssigkeitsstauung (Doerr 1964).

## Funktionelle Strukturen

### Prädilektionsstellen

Plasma perfundiert alle Arterienwandabschnitte, sickert aber besonders in der Aorta an zwei Prädilektionsstellen ein: die Ostien der Seitenäste und die inneren Krümmungen. Die zwei Stellen haben gemeinsam die Tendenz, eine verdickte Intima zu besitzen, auf denen sich feine wellenartige Riffeln befinden. Bei den Riffeln handelt es sich um ein Muster von regelmäßigen Erhebungen, die transversal zur Längsachse laufen. Auch in der freien Natur entwickeln sich solche Wellen an Oberflächen: z.B. auf dem Sandboden des Meeres oder an Flussläufen mit starken Krümmungen (Abb. 11). Doerr war der Überzeugung, dass das gleiche Prinzip, welches für die Entstehung der

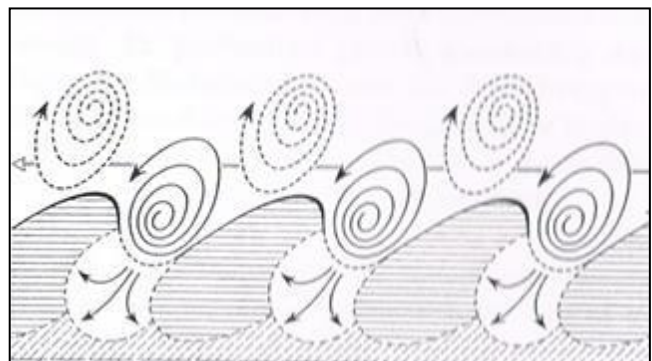


**Abb. 11:** „Beispiel typischer Sandwattformationen von der Geniusbank nordwestlich Wilhelmshaven, Jademündung; Sammlung J. Daus. Die Abstreichrichtung des Wassers ist von links nach rechts orientiert.“ (zit. nach Doerr und Daus 1963)

Sandbodenwellen verantwortlich ist, auch für die menschlichen Gefäße gilt. Als Folge der „Totwassergebiete“ an den Gefäßkurvaturen kommt es zum Beispiel zu Wirbelbildungen. Sukzessive Wirbel führen zu nebeneinander stehenden Orten eines Hoch- und Niederdrucks. Der erhöhte Druck auf die Gefäßwand presst die Intima nieder, wobei sich ein Tal zwischen zwei Niederdruckstellen entwickelt. Bei der histologischen Untersuchung der Wellen und Täler, die Doerr in einem Längsschnitt der Aorta beobachtete, entsteht eine Verdickung der Intima Gewebe an der Stelle der Erhebungen. An der Stelle des Tals fand er eine Auflockerung des Gewebes (Doerr und Daus 1963, Doerr 1964).

### Ödemwasser

Als Folge der Riffelung und Auflockerung des Intimagewebes kommt es zu einer erhöhten Permeabilität der Intima im Bereich der Täler. Die vermehrte Einsickerung von Plasma an diesen Stellen führt zu einem nachweisbaren Ödem in den



tiefen Schichten der Intima (Abb. 12). Im Laufe der Zeit konfluieren die Ödemstellen und bilden eine Art Grundwasser innerhalb der Gefäßwand. Das Grundwasser, wie die Perfusion selbst, ist kein statisches

**Abb. 12:** Darstellung der Perfusionstheorie nach Doerr: „Versuch der Erläuterung der Abhängigkeit der funktionellen Strukturen von Wirbelbildungen im Randstromgebiet. Die Orte des höheren Druckes entsprechen den Rippeltälern, die des niedrigeren Druckes den Rippelkuppen. Es handelt sich um eine Deutung“ (zit. nach Doerr und Daus 1963).

Phänomen, sondern ein Element der Gefäßwand, welches sich in Bewegung befindet. Es fließt entlang der Intima-Media Grenze, wo es von der Einsickerung des Plasmas aus den Tälern der Riffel gespeist wird. Die longitudinal gerichtete Ödemstrasse breitet sich in Richtung Peripherie aus. Doerr sprach von einem Grundwasserstrom oder Grundwasserdrift. Am leichtesten wurden die Grundwasserströme in longitudinalen Aortenwandschnitten von Kindern und Jugendlichen identifiziert. Die Grundwasserströme stellen die funktionelle Folge der Plasmaperfusion im Gefäß dar und besitzen deshalb keinen Krankheitswert (Doerr 1964). Eine Veränderung im Durchfluss des Stroms, sei es auf der Basis der Plasmazusammensetzung oder der Perfusionsrate, kann aber zu einem sukzessiven Übergang in eine Arteriosklerose führen.



## **Neointima**

### **Funktionelle Veränderungen der Intima durch Perfusion**

Obwohl der Grundwasserstrom nach Doerr zum normalen Verlauf der arteriellen Perfusion gehört, hat er bedeutende Folgen für den Bau der Gefäßwand und dementsprechend für die Entwicklung einer Arteriosklerose. Der Umbau der Gefäßwand, insbesondere der Intima, wird von Doerr als physiologischer Prozess angesehen, bildet aber das Gerüst, auf dem sich die pathologischen Prozesse abspielen.

Doerr meinte, dass die Lehre vom Schichtenaufbau der Intima eine „Erfindung“ des 19. Jahrhunderts war. Er plädierte für eine Rückkehr der Lehre von der retikulären Intimastruktur, zumindest bei Neugeborenen. Die Intima wird als Mesenchymschwamm ohne Schichten angesehen, die von sternförmigen Langerhanszellen gebildet wird. In den ersten Lebensjahren wird dieser „Schwamm“ von Blutplasma und Grundsubstanz gesättigt. Allmählich bilden sich aber Ödemströme im Bereich der Intima-Media-Grenze und leiten einen faserigen Umbau der tiefen Schichten der Intima ein. Doerr sprach von einer Rarefizierung der Maschen des feinfibrillären Retikulums und von einer Bildung von Flüssigkeitslakunen (Doerr und Daus 1963). Die ersten Veränderungen haben einen regressiven Charakter: das retikuläre Netz schmilzt ab und im Maschenwerk bilden sich kleine Spalten. Das Driften der Ödemströme induziert aber auch einen progressiven Umbau der Gefäßwand. Die netzartige Intima entwickelt sich zu einem lamellierten System, welches als Antwort auf die mechanischen Kräfte des Driftens von elastischen und kollagenen Fasern gebildet wird. Elastische Schichten in der Art wie Jores sie beschrieben hat erscheinen schubweise in den Tiefen der Intima und grenzen die Ödemströme von der Media ab.

### **Funktionelle Veränderungen der Intima durch Thromben**

Die Nivellierung der Riffel auf der inneren Gefäßwandoberfläche führt zu einer Umstrukturierung der Intima. Doerr stellte eine allmählich wachsende Fibrinplombe in den Tälern der Riffeln fest, die sich vom Endothel einverleiben ließ. Um diesen Prozess zu erklären, bediente sich Doerr der Theorie der Arterioskleroseentstehung durch Mikrothromben nach Duguid. Danach findet eine Sedimentation von Mikrothromben statt, die am Endothel haften bleiben und organisiert werden. Die Fibrinschicht wird zu einem fibro-elastischen Teil des Endothels, und bildet den Boden für weitere Ablagerungen von Mikrothromben. Allmählich werden die Täler nivelliert, wobei eine weitere Riffelbildung im Laufe des Lebens nicht ausgeschlossen wird (Doerr und Daus 1963, Doerr 1970). Die Nivellierung der Intima führt

aber nicht nur zu einer Einebnung der Oberfläche, sondern auch zu einer Verdickung der Intima überhaupt. Weil die Nivellierung durch eine Aufstockung der Täler, und nicht durch eine Abschleifung der Riffel entsteht, kommt es zu einer Verbreiterung der gesamten Innenschicht. Es muss aber damit gerechnet werden, dass die Verdickung der Intima durch organisierte Mikrothromben eine Intimafibrose zur Folge hat.

### Pathologischer Verlauf

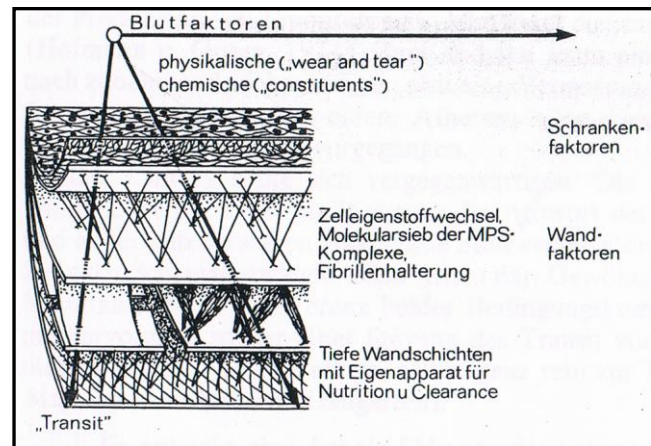
Die funktionellen Veränderungen der Gefäßwand als Folge der Perfusion bilden eine Basis für den pathologischen Verlauf der Arteriosklerose. Doerr war der Meinung, dass eine Störung der Perfusion den Übergang von physiologischen zu arteriosklerotischen

Gefäßwandveränderungen triggert. Diese

Störung beruht auf einem erhöhten Zufluss in die Gefäßwand, oder auf einem

verminderten Abfluss aus der Gefäßwand.

Entsteht ein erhöhter Einstrom oder verminderter Abfluss, kommt es zur Stauung der perfundierenden Flüssigkeit und zu einem pathologischen Gefäßwandumbau (Abb. 13).



**Abb. 13:** Faktoren der Einsickerung von Flüssigkeit aus dem Randblutstrom (Doerr 1975)

Entsteht ein erhöhter Einstrom oder verminderter Abfluss, kommt es zur Stauung der perfundierenden Flüssigkeit und zu einem pathologischen Gefäßwandumbau (Abb. 13).

Doerr fand viele mögliche Ursachen für ein eventuelles Missverhältnis zwischen Zufluss und Abfluss. Am meisten betonte er den Physikochemismus der Grundsubstanz als determinierenden Faktor der Perfusionsmenge. Durch Abnutzung werden Viskosität und Mischbarkeit der Grundsubstanz verändert, was zu Flüssigkeitseinlagerungen in die Intima führt. Dazu werden die Poren des elastischen Netzes verkleinert, was eine „Verstopfung“ mit Plasmaeiweißen, Mucopolysacchariden, Neutralfetten, Lipiden und Lipoproteinen verursacht (Doerr 1975). Auch die Leistungsfähigkeit der *Vasa vasorum* und der Lymphgefäße determiniert den Abfluss und kann durch Verlegung eingeschränkt werden. Verschiedene Veränderungen der Media stören ebenso den Abfluss, z.B. bei Verlust der Spannungsverteilung, Entfaltung von Verschiebeschichten und narbigen Umwandlungen.

## **Pathologische Gangarten**

Um die Vielfältigkeit der Arteriosklerosemanifestationen einzuordnen, teilte Doerr die Arteriosklerose in zwei Kardinalformen ein, die benignen und malignen Formen. Die benigne Form der Arteriosklerose entsteht aufgrund einer Perfusionsstörung und schließt die Mehrzahl der Fälle ein, die im höheren Lebensalter zu finden sind. Diese Form wurde in Abhängigkeit vom dominierenden pathologischen Verlauf in drei Gangarten eingeteilt. Die maligne Form der Arteriosklerose, Gangart IV nach Doerr, kommt nur bei Jugendlichen vor und stellt eine herdförmige proliferative Sklerose dar (Doerr 1970).

### **Gangart I**

Gangart I umfasst wie oben geschildert eine allgemeine Störung der Perfusion, aber zu einem Grad, in dem sich eine merkbare Sklerose entwickelt. Die Ödemstrassen, die anfangs nur aus Plasma bestehen, werden durch die Unfähigkeit abzufließen, immer mehr mit Mucopolysacchariden und Lipoproteinen belastet. Aus den fettbeladenen Ödemstrassen bilden sich Platten und Buckel, die disponiert sind, aufzubrechen und Ulzera zu bilden. Doerr bezeichnet diese Gangart als „Physiosklerose“ weil sich diese bei jedem Menschen entwickelt, der lange genug lebt. Aus genetisch bedingten Ursachen kann diese Gangart früher oder später auftreten. Nach Doerr liegt der Krankheitswert dieser Arterioskleroseform in der Steigerung der Störanfälligkeit der Gefäßwand (Doerr 1970).

### **Gangart II**

Unter der zweiten Gangart versteht Doerr die Manifestation der Arteriosklerose durch Bildung von Mikrothromben, wie dies von Duguid postuliert wurde. Bei dieser Gangart spielen die Mikrothromben nicht nur eine funktionelle Rolle beim Umbau der Intima, sondern auch eine pathologische Rolle bei der Entstehung arteriosklerotischer Läsionen. Durch eine Störung der Beziehung zwischen dem Rand des Plasmastroms im Gefäßlumen und der Gefäßwandoberfläche kommt es zu einem erhöhten Auftreten von Fibrinablagerungen und zu einer vermehrten Inkorporation der Fibrinthromben in das Endothel. Auch mikrobiologische, toxisch-allergische, und endogen-toxische Momente stellen eine Belastung der Gefäßwand dar und machen die innere Oberfläche für Fibrinablagerungen anfällig. Die inkorporierten Thromben führen zu einer Intimasklerose, die eine weitere Perfusionsstörung verursacht (Doerr 1964, 1970).

### **Gangart III**

Der Arteriosklerosetyp, der durch einen erhöhten Fettgehalt charakterisiert ist, gehört nach Doerr zur dritten Gangart. Damit meint er das Arteriosklerosebild nach Marchand, bei dem die Intima durch die Anwesenheit von Triglyceriden, Cholesterin, Lipiden und Lipoproteinen aufgetrieben wird. Eine allgemeine Erklärung für die fettigen Veränderungen der Intima fand Doerr in den Ernährungsversuchen von Ignatowski und Anitschkow. Diese Theorie überträgt Doerr auf die Perfusionstheorie und nimmt an, dass hohe Blutfettwerte in Kombination mit Intimaveränderungen zu einer fettreichen, plasmatischen Perfusion der Gefäßwand führen. Als Folge dieser erhöhten fettigen Perfusion würden die Ödemstrassen mit Fettstoffen gesättigt, was eine Stoffwechselstörung der Gefäßwand bewirkt. Wenn die Ödemstrassen nicht rechtzeitig von den Fettstoffen befreit werden, kommt es zu einer reaktiven Fibrose der Gefäßwand. Verbleiben die Ödemstrassen in der Intima, dann ist der arteriosklerotische Prozess prinzipiell reversibel. Sobald die fetthaltigen Ödemstrassen jedoch die Media infiltrieren, wird eine weitere Desintegration und Fibrose der Arterienwand unaufhaltbar (Doerr 1964, 1970).

### **Gangart IV**

Die maligne Gangart der Arteriosklerose hat nach Doerr im Vergleich zu den benignen Gangarten I bis III eine andere Pathogenese. Die Gangart IV beschreibt eine zellreiche Verdickung der Koronararterien, die meist bei jungen Menschen vorkommt und häufig zum plötzlichen Tod führt. Es handelt sich um eine Intimasklerose ohne typische Atherombildung. Stattdessen entstehen die sklerotischen Verdickungen durch eine Überlagerung von hyalinisierten Fibrinschichten mit Schichten, die durch eine erhöhte Zellproliferation gekennzeichnet sind. Die Schichten werden als Antwort der Intima auf verschiedenen Einflüsse gebildet: Blutdruckschwankungen, krisenhafte hormonelle Umstellungen, Nikotinabusus und fieberhafte Allgemeininfektionen (Doerr 1970). Solche Faktoren führen zu einer Hypoxie der Gefäßwand, die Quellungsnekrosen und Ödeme hervorruft. Letztendlich werden die Läsionen nicht nur durch eine Zellproliferation gebildet, sondern auch durch die dadurch bedingten rezidivierenden Nekrosen und Thrombenbildungen (Doerr 1964, 1970, 1978).

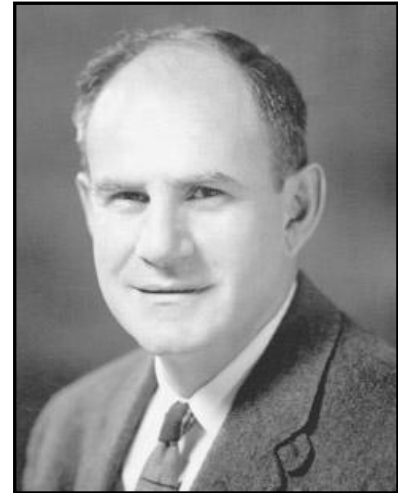
Die Perfusionstheorie von Doerr war eine der letzten Hypothesen, die sich ausschließlich auf die chronischen Effekte mechanischer Kräfte konzentrierten, um die morphologischen Veränderungen arteriosklerotischer Läsionen zu erklären. Weil die Theorie sowohl die thrombogene als auch lipogene Aspekte der Arteriosklerose miteinbezog, konnten die Gangarten ein umfassendes Bild der verschiedenen Läsionsstadien darstellen. Die Einheit der

Perfusionstheorie wirkte überzeugend, der langfristige Einfluss der Theorie wurde aber von der bevorstehenden Entdeckungen der Zellpathologie überschattet.

### **Die monoklonale Theorie (Benditt)<sup>12</sup>**

#### **Eine Rolle für die glatten Muskelzellen**

1964 begann E. Benditt mit Versuchen, um arteriosklerotische Läsionen mittels Cholesterin-Verfütterung an Hühnchen zu erzeugen und untersuchte die Arterien elektronenmikroskopisch. Die Ergebnisse zeigten, dass sich die Cholesterin-induzierten Läsionen vorzugsweise in der Aorta thoracica entwickelten und dass die Läsionen hauptsächlich aus Makrophagen bzw. Schaumzellen bestehen. Auch in Kenntnis der Publikationen von Haust 1960 durch die er auf die Rolle der glatten Muskelzellen in arteriosklerotischen Läsionen aufmerksam geworden war, konnte Benditt in den Cholesterin-induzierten Läsionen keinen Hinweis auf proliferierende glatte Muskelzellen finden.



**Earl Benditt  
1916-1996**

Benditt beobachtete allerdings im Laufe der Experimente, dass sich bestimmte Läsionen nicht nur in der Versuchsgruppe, sondern auch in der Kontrollgruppe entwickelten. Diese Läsionen unterschieden sich von den experimentell erzeugten Läsionen dadurch, dass sie weder vom Serumcholesterinspiegel abhängig waren noch Schaumzellen enthielten. Vielmehr waren die spontan auftretenden Läsionen, die in der distalen Aorta lokalisiert waren, anfangs nur durch eine Proliferation von glatten Muskelzellen gekennzeichnet. Benditt vertrat die Auffassung, dass die Muskelzellen aus der Tunica media in den subendothelialen Raum einwandern (Poole et al. 1971). Durch Vermehrung der eingewanderten Muskelzellen würden sich die Läsionen allmählich vergrößern und schließlich Lipideinlagerungen aufweisen. Aus diesen

---

<sup>12</sup> Benditt, Earl (1916-1996). Medizinstudium an der Harvard Universität, USA  
1957-Professor für Pathologie an der Universität Washington, Seattle USA  
(Lagunoff und Martin 2002)

Beobachtungen zog Benditt den Schluss, dass die Proliferation glatten Muskelzellen schon in der initialen Entstehungsphase eine Rolle spielen könnte (Benditt 1988).

### **Der monoklonale Charakter der Muskelzellen**

Benditt konnte 1971 nach Einstich von Gefäßwänden mit Seidenfäden in den glatten Muskelzellen eine erhöhte Mitoseanzahl nachweisen, die am Verletzungsort von der *Tunica media* in Richtung Intima wanderten (Poole et al. 1971). Diese glatten Muskelzellen wären kleiner als die glatten Muskelzellen der Media, besäßen weniger interzelluläre Junctionen, und lägen im Vergleich zur Media ungeordnet. Diese ungeordneten modifizierten glatten Muskelzellen würden das histologische Bild der arteriosklerotischen Läsion prägen (Benditt 1976).

Um die Frage zu beantworten, ob die glatten Muskelzellen in arteriosklerotischen Läsionen einen mono- oder polyklonalen Ursprung haben oder nicht, untersuchte Benditt die Arterien verstorbener farbiger Frauen. Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase ist ein polymorphisches Produkt des X-Chromosoms, welches in einer A- und B- Form existiert, abhängig davon, welches X-Chromosom inaktiviert wird. Benditt nahm die Tatsache in Anspruch, dass 60% den schwarzen Amerikanerinnen für Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase heterozygot sind, und deshalb A und B Enzymformen tragen. Die Ergebnisse zeigten, dass Proben von glatten Muskelzellen aus der *Tunica media* beide Formen der Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase enthielten. Eine signifikante Anzahl glatter Muskelzellen aus arteriosklerotischen Läsionen enthielten andererseits nur Form A- oder Form B-Enzyme (Lyon 1968, Benditt und Benditt 1973). Daraus zog Benditt den Schluss, dass die proliferierten glatten Muskelzellen arteriosklerotischer Läsionen monoklonalen Ursprungs sind, und insofern eine Art neoplastisches Wachstum zeigen (Benditt 1974).

### **Pathogenese: Initiation, Progression, Komplikation**

Die Tatsache, dass arteriosklerotische Läsionen bestimmte monoklonale Eigenschaften besitzen, erlaubt es Benditt, die Pathogenese der Arteriosklerose in einem völlig neuen Licht darzustellen. Den Verlauf einer Läsion unterteilte Benditt in drei Phasen: die Phase der Initiation, die der Progression und die der Komplikationen.

### Die Phase der Initiation

Während der *Initiation* treten genetische Veränderungen oder Mutationen in den Zellen der Intima auf. Die Mutationen werden auf der Basis einer genetischen Prädisposition durch mutagene Wirkstoffe wie z.B. Chemikalien, Strahlen und Viren verursacht. Für besonders wichtig hielt er Aryl-Hydrocarbons in Zigarettenrauch, Cholesterol- $\alpha$ -oxide in Fetten und Herpes simplex-Viren (Benditt 1976, Benditt et al. 1983). Die Mutationen bewirken oft einen selektiven Vorteil gegenüber den nicht-mutierten Zellen, können aber jahrelang in einem Ruhe-Zustand bleiben, bis sie provoziert, d.h. zur Zellteilung angeregt werden.

### Die Phase der Progression

Die Progression wird durch alle Faktoren verursacht, die eine erhöhte Zellproliferation induzieren. Außer chemischen Faktoren machte Benditt auch mechanische Faktoren dafür verantwortlich. Der Hypertonus ist zum Beispiel mit einer zehnfach erhöhten Mitoserate in der Intima vergesellschaftet (Benditt 1974). Damit wird auch die Tatsache erklärt, dass Läsionen an den Abgängen der Interkostalarterien oder Arteriengabeln mit einer erhöhten Zellproliferation verbunden sind.

### Die Phase der Komplikationen

Das ungehemmte Wachstum glatter Muskelzellen führt zwangsläufig zu Komplikationen, die sich in zwei Formen einteilen lassen: Zum Einen können Zellen in Läsionen, die unter dem immer größer werdenden Abstand zum Gefäßlumen und damit unter Sauerstoffmangel leiden, verfetten und zerfallen. Daraus folgt eine weiche, fettige Nekrose in der tiefen Intima (Benditt 1974). Zum Anderen führt das erhöhte Absterben von Intimazellen zu einer Anheftung von Thrombozyten an der Gefäßwand mit nachfolgender Thrombusbildung (Benditt 1977).

## Die Response-to-Injury Theorie (Ross)<sup>13</sup>

### Einführung

Die wesentliche Rolle der glatten Muskelzellen in der Pathogenese der Arteriosklerose, die Haut in den 60iger Jahren erkannt hat, wurde durch die Arbeiten von R.Ross weiter propagiert. Seiner Meinung nach würde die Proliferation der glatten Muskelzellen, die zu fibrösen Plaques führt, durch verschiedene, das Endothel schädigende Faktoren induziert. Die Vorstellung, was genau schädigend wirkt, auf welche Art das Endothel geschädigt wird und wie die Intima darauf reagiert, hat Ross im Laufe der Jahrzehnte erheblich modifiziert. Daher kann man die Theorie in zwei Abschnitten darstellen, die nach Ross als Response-to-Injury I und II bezeichnet werden (Ross 1986, 1993, 1999, Haust 1989).

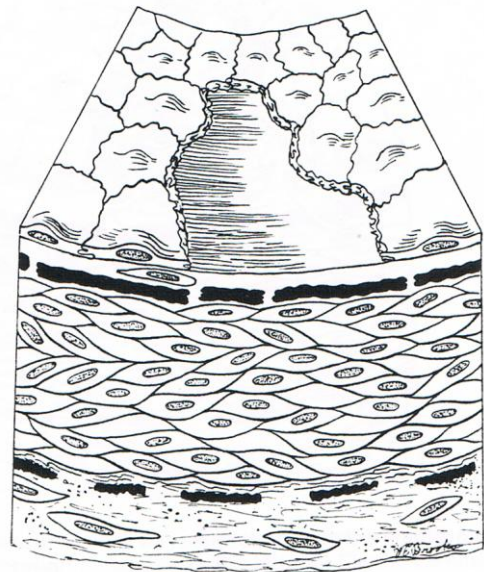


**Russell Ross**  
1929-1999

### Response-to-Injury I

#### Endothelschädigung

Der erste Teil der Response-to-Injury-Theorie besteht in der Beschreibung des Endothels als selektive Permeabilitätsbarriere als Voraussetzung für die danach folgenden pathologischen Prozesse. Die gesunden arteriellen Endothelzellen halten, anders als die Kapillarzellen, dicht zueinander und stellen ein sicheres Permeabilitätshindernis dar. Wenn ein Transport von Makromolekülen zwischen Gefäßlumen und Intima stattfindet, erfolgt dieser in einer kontrollierten Weise durch Vesikel oder Kanäle. Ein unkontrollierter Transport findet nur im Bereich von Arterienabgängen statt und dort wo Endothel geschädigt und denudiert wird (Abb. 14).



**Abb. 14:** Endothelschädigung im Sinne einer Denudation (Ross und Glomset 1976b)

<sup>13</sup> Ross, Russell (1929 –1999). Zahnmedizinstudium, Columbia Universität, New York, USA  
PhD in experimentelle Pathologie, Universität Washington, Seattle, Washington, USA  
Professor für Pathologie an der Universität Washington, Seattle, Washington, USA  
(Willerson et al. 2001)



Eine Endothelschädigung kann durch mechanische Faktoren, aber auch durch Hypercholesterinämie, Hyperzystinämie und immunologische Reaktionen verursacht werden (Ross und Glomset 1976a). Die interzellulären Verbindungen des Endothels und die Verbindungen zwischen Endothelzellen und Bindegewebe werden durch die Schädigung verändert. Die geschwächten Verbindungen machen die Endothelschicht der Intima für die hämodynamischen Stressoren des Blutstromes empfänglich, was zu einer lokalen Desquamation des Endothels führen kann (Ross und Glomset 1976b). Die Folge dieser Aufhebung ist die Freilegung der subendothelialen Intima und der unkontrollierte Transport von Makromolekülen in die Intima hinein.

### **Proliferation und Migration der glatten Muskelzellen (SMC)**

Der Zusammenhang zwischen Endotheldenudation und SMC-Proliferation in der Intima wurde von Ross zunächst mit dem erhöhten Transport von Plasmaproteinen in die Intima erklärt. Der erhöhte Proteingehalt der Intima wirkt chemotaktisch auf die SMC der Media und stimuliert ihre Proliferation und Migration (Ross und Glomset 1973). Später ergänzte Ross diesen Zusammenhang aber, indem er die Rolle der Thrombozyten erkannte. Die Thrombozyten haften an dem exponierten subendothelialen Kollagen und geben eine makromolekulare Substanz in die Intima ab, welche die SMC der Media zur Migration und Proliferation anregt (Ross et al. 1977). Zu der proliferativen Substanz, die er später Platelet-Derived Growth Factor (PDGF) nannte, kamen später weitere Wachstumsfaktoren, wie zum Beispiel Insulin-ähnliche Faktoren hinzu.

Die Muskelzellen, die in die Intima migrieren und dort proliferieren, produzieren Kollagen, elastische Fasern und Proteoglykane. Insbesondere die Proteoglykane wurden für die extrazelluläre Ablagerung von Lipiden verantwortlich gemacht, indem sie eine signifikante Bindungsaffinität für Lipoproteine zeigten. Die SMC nehmen zunächst Lipide auf und gehen später zugrunde. Daraus folgt eine Akkumulation von intra- und extrazellulären Lipiden, die einen fettigen Kern der Läsion bilden (Ross und Glomset 1976a, Ross und Glomset 1976b).

Wird die endothelentblößte Stelle der Gefäßwand wieder von Endothelzellen gedeckt, kann es zu einer Regression des Proliferationsprozesses kommen. Wird aber die Stelle erneut freigelegt oder kommt es zu einer Heilungstörung durch einen chronisch erhöhten Low-Density-Lipoproteinspiegel, wird ein dauernder Prozess von Zellproliferation und Lipidablagerung in Gang gesetzt.

## **Response-to-Injury II**

### **„Injury“ ohne Denudation**

Die erste Response-to-Injury-Theorie wurde 1986 von Ross modifiziert, um sie mit dem neuen Stand der Forschung vereinbaren zu können. Dafür musste Ross sowohl seine Auffassung über die Schädigung als auch seine Meinung über die darauf folgende Antwort neu formulieren und wesentliche Inhalte der ersten Theorie aufgeben.

Das Konzept der Endothelschädigung der ersten Response-to-Injury-Theorie war angesichts der neuen Versuchsergebnisse nun schwerer zu verteidigen. Die Auffassung, dass das Endothel vollständig zerstört sein musste, um den arteriosklerotischen Prozess im Gang zu setzen, konnte die Vielfältigkeit der morphologischen Bilder nicht vollständig erklären. Deshalb sah sich Ross gezwungen, ein differenzierteres Konzept der Endothelläsion vorzulegen. Ross meinte, dass eine Endothelschicht, die morphologisch intakt scheint, trotzdem so verändert sein kann, dass sie zur Arteriosklerose führte. Auch durch eine erhöhte Replikation von Endothelzellen könnte beispielweise ein Permeabilitätsanstieg und eine Verwundbarkeit des Endothels, auch ohne Verlust hervorgerufen werden. In der modifizierten Theorie erkannte Ross aber auch die Hypercholesterinämie als Agens, das die Endothelzellen direkt schädigt. Eine Verschiebung des Cholesterin-Phospholipid-Verhältnisses in der Zellmembran infolge einer chronischen Hypercholesterinämie konnte zu einer Viskositätsänderung der Membran und der daraus folgenden Anfälligkeit des Endothels führen. Auch solche zellulären Schädigungen konnten auftreten, ohne dass die Endothelschicht zerstört und das darunter liegende Bindegewebe freigelegt wurde. Allerdings konnte sich eine Arteriosklerose auch ohne Endothelretraktion oder zelluläre Disjunktion entwickeln (Ross 1986, Ross 1992).

### **Die Vielfältigkeit der PDGF Quellen**

Der Grund dafür, dass Ross den Begriff „Injury“ erheblich erweitern musste, lag in der Entdeckung, dass der PDGF in zahlreichen Strukturen des Gefäßsystems gebildet wird. In der ersten Theorie wurden Thrombozyten als die wesentlichen Akteure der „Response“ verstanden, weil Ross den PDGF zuerst in den Thrombozyten identifiziert hatte. Als aber die Liste der PDGF-produzierenden Zellen immer länger wurde, wurde die Wichtigkeit der Agglutination und Aktivierung der Thrombozyten auf der denudierten Intima immer geringer. In der modifizierten zweiten Theorie konnten sowohl Thrombozyten als auch Makrophagen und Endothelzellen PDGF produzieren und demzufolge die proliferativen Aspekte der Arteriosklerose auf verschiedenen Wegen initiieren. Der Begriff „Injury“ wurde dementsprechend erweitert, um alle

PDGF-stimulierenden Faktoren einzubeziehen. Die Thrombozyten wurden, wie in der ersten Theorie, durch Interaktion mit dem Bindegewebe oder auch durch geschädigte Endothelzellen aktiviert, die ihre thrombolytischen Eigenschaften verloren hatten. Die Monozyten bzw. Makrophagen, die sich bei Hypercholesterinämie vermehrt an das Endothel binden ließen und das Endothel durchwanderten, produzierten sowohl PDGF als auch andere Wachstumsfaktoren. Die Endothelzellen konnten allein durch eine vermehrte Zellreplikation PDGF provozieren und die Migration und Proliferation von glatten Muskelzellen aus der Media stimulieren. Eine solche direkte Stimulation der Endothelzellen konnte durch die toxische Wirkung eines Diabetes mellitus, chronischen Hypertonus oder auch durch Rauchen verursacht werden (Ross 1986).

### **Die entzündliche Reaktion**

Eine Schädigung des Endothels, unabhängig von der Art oder Ausdehnung, führt nicht nur zu einer erhöhten Attraktion von Leukozyten und Thrombozyten, sondern auch zu einer erhöhten Permeabilität. Die erhöhte Turbulenz stimuliert die Expression von Adhäsionsmolekülen in Endothelzellen und determinierte dadurch die Gebiete im Gefäßsystem, die für die Entwicklung arteriosklerotischer Läsionen besonders empfindlich sind. Aufgrund der erhöhten Dichte von Adhäsionsmolekülen vermehrt sich die Bindung von Monozyten und T-Lymphozyten innerhalb eines bestimmten Gefäßsegmentes. Die Makrophagen produzieren Zytokine (z.B. Tumor Necrosis Factor, Interleukin-1 und Transforming Growth Factor) Wachstumsfaktoren (Platelet-Derived Growth Factor und Insulin-like Growth Factor) und Metalloproteinasen in der Intima. Die aktivierten Makrophagen zeigen den T-Lymphozyten Antigene (z.B. oxidierte LDL), die auch Zytokine sezernieren (Interferon- und Tumor Necrosis Factor  $\alpha$  und  $\beta$ ). Die aktivierten Makrophagen und T-Lymphozyten stimulieren zusammen mit den Zytokinen der Thrombozyten eine Proliferation und Migration von glatten Muskelzellen aus der Media. Der Gefäßabschnitt beinhaltet eine Mischung aus proliferierenden glatten Muskelzellen, Antigen-präsentierenden Makrophagen und aktivierten Lymphozyten. Bei chronischem Verlauf steigt nicht nur die Anzahl von Makrophagen und T-Lymphozyten im Bereich der Läsion, sondern auch ihre Aktivität. Die Zytokine, Chemokine und Wachstumsfaktoren können einerseits zu einem programmierten Zelltod und zu einer fokalen Nekrose führen, andererseits führen sie zu einer weiteren Akkumulation von Leukozyten und zu einer Migration von glatten Muskelzellen. Mit zunehmender Größe wird der Nekrosekern gegenüber dem Gefäßlumen durch eine fibröse Schicht kapselartig abgegrenzt (Ross 1999).

## **5.2.4 Aktuelle Aspekte zur Pathogenese der Arteriosklerose**

### **Die Bedeutung der Zellen**

#### **Endothelzellen**

In der ersten Hälfte des 20. Jahrhunderts spielten die Endothelzellen bei Versuchen, den Beginn und Verlauf der Arteriosklerose zu erklären, eine nebensächliche Rolle. Das Endothel war generell aufgrund seiner physikalischen Eigenschaften als inaktive Barriere, die nach den Gesetzen der Filtration die vaskuläre Permeabilität bestimmte, bekannt. Dies änderte sich, als der Endothelzelle in den 60iger Jahren mit der Beschreibung ihrer Ultrastruktur und den pinozytotischen Vesikeln mehr Aufmerksamkeit gewidmet wurde (Palade 1960). In den letzten Jahrzehnten wurde immer wieder die Rolle der Endothelzellen hervorgehoben, weil angenommen wurde, dass der entzündliche Prozess im Endothel beginnt (Anderson et al. 1995, Hadi et al. 2005). Nach den Autoren, die eine Entzündung für das Schlüsselereignis der Arteriosklerose halten, können die Endothelzellen durch eine Vielzahl von Faktoren negativ beeinflusst werden und dadurch funktionell geschädigt werden. Als Reaktion auf die Dysfunktion der Endothelzellen würde die Intima die schützenden Elemente des Endothels verlieren und auf die Schädigung mit einer inflammatorischen Antwort reagieren (Vanhoutte 2009).

Möglicherweise ist die erste Veränderung, der sich das Endothel unterzieht, eine Reaktion auf die hämodynamischen Veränderungen im Lumen. Da arterielle Segmente unter einem höheren Scherstress stehen, der für einen normalen laminären Blutfluss typisch ist, zeigen diese eine hohe Produktion von Stickstoffmonoxid (nitric oxide, NO). NO wirkt durch zwei Mechanismen antiarteriosklerotisch – einerseits wirkt es sowohl vasodilatatorisch als auch antithrombotisch (Furchgott 1983), andererseits reduziert NO die Adhäsivität des Endothels durch eine Hemmung der Expression des Vascular Cell Adhesion Molecule (VCAM) bei Leukozyten. In den arteriellen Segmenten, wo der Scherstress vermindert ist, z.B. an der Gabelung arterieller Äste, ist die NO-Produktion von den Endothelzellen eingeschränkt. Diese Segmente sind besonders anfällig für die Entwicklung arteriosklerotischer Läsionen (Vanhoutte 2009, Libby 2002, Farzaneh-Far et al. 2001, De Caterina et al. 1995).

Ein wesentlicher Aspekt des inflammatorischen Verlaufs ist die Fähigkeit der Endothelzellen, Adhesive-Cell-Surface-Glykoproteine wie VCAM exprimieren zu können. VCAMs sind für die Bindung der Leukozyten auf der Oberfläche des Endothels verantwortlich. Das VCAM-1 aus der VCAM-Familie, die spezifisch die Monozyten und T-Lymphozyten binden, werden von den

Endothelzellen in den arteriosklerotischen Läsionen übermäßig exprimiert. Die verminderte NO-Produktion in für arteriosklerotische Läsionen anfällige arterielle Segmente ist eine Ursache für die VCAM-1 Expression in den Endothelzellen. Die Expression von VCAM wird aber auch durch die Anwesenheit von oxidierten Phospholipiden in der Intima als Folge einer Hyperlipidämie induziert (Cybulsky et al. 1999). Die erhöhte Expression von VCAM fördert die Leukozytenverklebung auf den Endothelzellen und den weiteren Verlauf der Entzündung (Packard und Libby 2008, Jongstra-Bilen et al. 2006).

## Makrophagen

Befürworter des inflammatorischen Charakters der Arteriosklerose bezeichnen die Makrophagen (Abb. 15) als zentrale immunologische Agenten des Entstehungsverlauf der Läsionen (Ross 1999). Das Anlocken von Monozyten durch die Endothelzellen, die mit vermehrten VCAM-Rezeptoren ausgestattet sind, erfolgt durch das Monocyte Chemoattractant Protein-1, MCP-1 (Berliner et al. 1993). Die Expression von MCP-1 wird auch durch oxidierte Lipoproteine gefördert. Die Monozyten durchqueren, nachdem sie sich an das Endothel gebunden haben, das Endothel via diapedesis und wandern mit Hilfe des Entzündungsmediators Interleukin 8 (IL8) in die extrazelluläre Matrix des Subendothels. Wenn die Monozyten in der subendothelialen Matrix durch Macrophage Colony Stimulating Factor (M-CSF) aktiviert werden, wandeln sie sich im Makrophagen um. M-CSF stimuliert das Expression von Scavenger-Rezeptor-A (SRA) auf den Makrophagen, wobei diese dadurch besonders befähigt werden, sich modifizierte

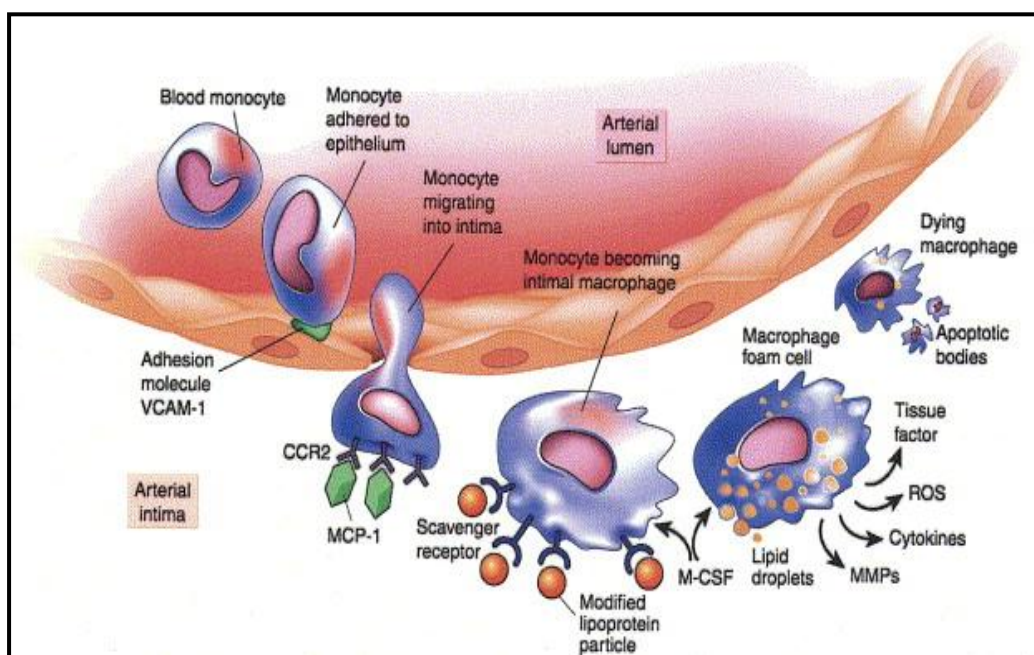


Abb. 15: Die Rolle der Makrophagen (Jaffer et al. 2006)

Lipoproteine einzuverleiben (Libby 2002). Die Internalisierung von modifizierten Lipoproteinen und die dadurch bedingte Entstehung von Schaumzellen sind die entscheidenden pathogenetischen Schritte der frühen arteriosklerotischen Läsionen. Die Aktivierung von Schaumzellen wird noch weiter befördert durch die von Makrophagen produzierten Zytokine, wie z.B. den Tumor-Nekrose-Faktor 1 und Interleukin-1. Neben der Internalisierung von oxidierten Lipoproteinen via SRA können die Makrophagen auch Antigene, wie oxidierte LDL und Hitze-Schock-Proteine zu T-Lymphozyten präsentieren und dadurch die immunologische Reaktion weiter vorantreiben.

Makrophagen spielen nicht nur in den frühen Phasen der arteriosklerotischen Läsion eine wichtige Rolle, sondern auch in den fibrösen und komplizierten Stadien. Die Produktion von Platelet Derived Growth Factor (PDGF) durch die Makrophagen führt zur Migration der glatten Muskelzellen aus der Media in die Intima und trägt insofern zu der fibroproliferativen Expansion und Transformation der Läsion bei. Die Makrophagen sind aber auch an der Entwicklung von komplizierten Läsionen durch die Produktion von Matrix-degradierenden Enzymen beteiligt. Aktiviert durch Zytokine wie IFN- $\gamma$ , Tumor-Necrosis-Factor oder Interleukin-1, können Makrophagen Enzyme produzieren, welche die extrazelluläre Matrix schädigen. Aktivierte Makrophagen produzieren insbesondere Enzyme aus der Familie der Matrix-Metalloproteinasen, z.B. Kollagenasen und Gelatinasen, welche die extrazellulären Kollagenfibrillen, die für die Stabilität der fibrösen Läsionen verantwortlich sind, herabsetzen (Libby 1995, Kunz 2007). Die Degradation der extrazellulären Matrix macht die Läsion schwach, zerbrechlich und anfällig für die Entstehung von Thromben (Spagnoli et al. 2001).

### **Glatte Muskelzellen**

Anitschkow hat schon 1913 glatte Muskelzellen (smooth muscle cells, SMC) als Bestandteil der arteriosklerotischen Läsion vermutet und hat angenommen, dass sie ihren Ursprung in der Media haben (Anitschkow 1913). D. Haust hat 1960 sowohl die Anwesenheit von glatten Muskelzellen in arteriosklerotischen Läsionen als auch die Produktion von Bindegewebsubstanz nachgewiesen (Haust 1960, Wissler 1968). Inzwischen ist allgemein akzeptiert, dass die glatten Muskelzellen nicht nur aus der Media stammen, sondern auch, dass sich ihr Phänotyp nach der Migration ändert. Es wurde vermutet, dass Faktoren, die typisch für arteriosklerotische Läsionen sind (oxidierte Lipoproteine, zelluläre Toxine, und Endotheldysfunktion), diese Phänotyp-Umwandlung initiieren können. Die SMC nehmen durch eine phänotypische Veränderung

Eigenschaften an, die zum Entzündungsprozess beitragen können. Während glatte Muskelzellen normalerweise eine kontraktile Funktion haben, besitzen glatte Muskelzellen, die in arteriosklerotischen Läsionen gefunden werden, weniger Myofilamente, jedoch bedeutend mehr synthetische Zellorganellen, wie Golgi-Apparat und raues endoplasmatisches Retikulum. Glatte Muskelzellen in der Intimaläsion sind deshalb in der Lage, auf Wachstumsfaktoren zu reagieren und haben eine Synthesefunktion (Ross 1993, Owens 1996). Jahrelang dachte man, dass die Synthese des Bindegewebes, besonders im Bereich der fibrösen Deckplatte, eine Hauptursache für die Entwicklung der arteriosklerotischen Läsion und der Gefäßokklusion sein könnte. Seit 2001 wurde aber die Aufmerksamkeit auf die schützende Rolle der glatten Muskelzellen für die Bildung der fibrösen Deckplatte gerichtet. Die vermehrte Produktion von Bindegewebe verleiht den Läsionen eine strukturelle Stabilität und grenzt den hoch thrombogenetischen Lipidkern von den zirkulierenden Thrombozyten im Blut ab (Farzaneh-Far et al. 2001, Forrest und McNamara 2007, Pyle und Young 2010).

Zudem können glatte Muskelzellen PDGF exprimieren und damit den Entzündungsprozess durch den Einfluss auf andere Zellen weiter vorantreiben (Sjölund et al. 1988). Letztendlich sind glatte Muskelzellen auch dafür bekannt, dass sie fähig sind, Scavenger-Rezeptoren zu bilden und bei der Aufnahme von Lipoproteinen mitzuwirken (Bierman und Albers 1975). Die klinische Bedeutung der verstärkten Kollagen-Synthese in der Läsion besteht darin, dass diese zwar sowohl zu einem höheren Stenosegrad, als auch zu einer stabileren Läsion führt (Dzau et al. 2002).

### **Thrombozyten**

Die Thrombozyten spielen sowohl für die Initiierung als auch für die Entwicklung von arteriosklerotischen Läsionen eine bedeutende Rolle. Der erste Kontakt zwischen Thrombozyten und der Intima findet statt, wenn entweder das Endothel einen Zellverlust durch Abtragung oder Apoptose erleidet, die Endothelzelle nicht funktionieren oder wenn Thrombozyten mit den darunter liegenden Kollagen oder der extrazellulären Matrix in Berührung kommen (Haust 1985, Ross 1999).

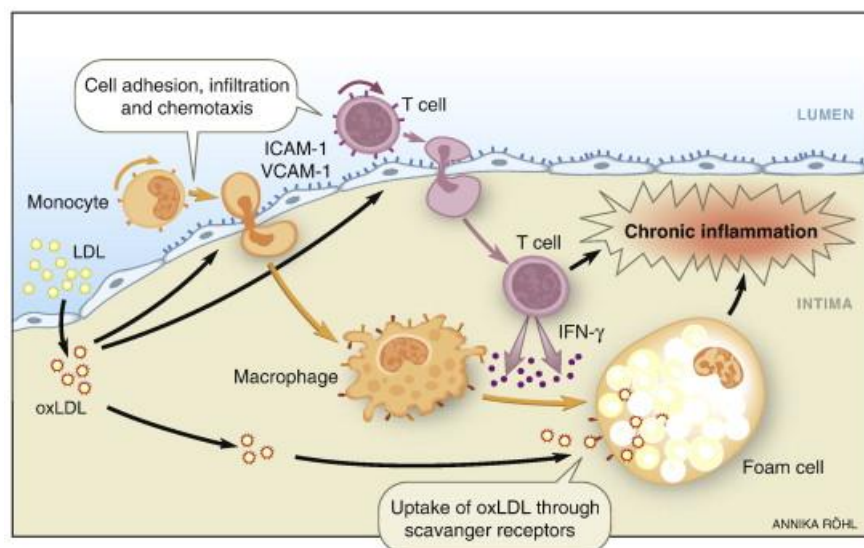
Sobald dieser Kontakt zwischen Blut und subendothelialelem Gewebe stattfindet, werden die Thrombozyten aktiviert und scheiden Zytokine und Wachstumsfaktoren aus, die zu einer Migration von glatten Muskelzellen und Monozyten in die Intima führen. Insbesondere produzieren Thrombozyten den Plättchenfaktor 4, welcher aus der Familie der CXC-Chemokine

stammt, die den Entzündungsprozess fördern. Thrombozyten produzieren nicht nur den Wachstumsfaktor TGF $\beta$ , der die Matrixproduktion der glatten Muskelzellen in der Intima stimuliert, sondern auch PDGF für die Proliferation glatter Muskelzellen, sowie die Chemokine RANTES, die dazu dienen, Monozyten anzuziehen (Libby 2001).

## T-Lymphozyten

T-Lymphozyten spielen eine wichtige Rolle im Entzündungsprozess der arteriosklerotischen Läsion, indem sie auf die Makrophagen einwirken und sie aktivieren (Abb. 16). Ähnlich wie die Makrophagen dringen die T-Lymphozyten in die Intima ein, indem sie sich an das Vascular Cell Adhesion Molecule-1 (VCAM-1) binden.

T-Lymphozyten werden über Chemokine der CXC-Familie, mit dem Interferon  $\gamma$ -induced Protein 10 (IP-10), Monokine und Interferon-induced T-Cell  $\alpha$  Chemoattractant (I-TAC) an die Gefäßwand gelockt.



Nach dem Eindringen der T-Lymphozyten in die arteriosklerotische Läsion kommen diese durch Makrophagen mit Antigenen in Verbindung.

Mögliche Antigene, die mit Lymphozyten in Verbindung gebracht werden, beinhalten sowohl oxidierte-LDL, als auch Hitzeschockproteine. Zytokine, wie z.B. TNF- $\gamma$ , und Granulocyte Macrophage Colony Stimulating Factor (GM-CSF), welche die aktivierten Lymphozyten produzieren, begünstigen die Differenzierung und Proliferation der glatten Muskelzellen innerhalb der Intima (Rolfe 1995). Die Zytokine IL-1, IFN- $\gamma$  und TNF, welche die Lymphozyten nach der Aktivierung durch Antigenpräsentation produzieren, verstärken weiter die Entzündungseffekte der Makrophagen. Demzufolge stimulieren die T-Lymphozyten indirekt die Expression von Matrix-Metallproteinasen, Gewebefaktoren und weiteren entzündungsfördernden Zytokine (Ross 1999, Libby 2002, Hansson 2009).



## **Infektiöse Ursachen**

### **Historische Vorläufertheorien (Ophüls)**

Zu Beginn des 20. Jahrhunderts wurden Entzündungen als ein wichtiger Auslöser für die Arteriosklerose gesehen. Diese Auffassung hatte man auch schon im 19. Jahrhundert vertreten, denn in jener Zeit spielte die hohe Mortalität durch Infektionen eine große Rolle (Fränkel 1894, Erdgreen 1898). Als Anitschkow die Aufmerksamkeit auf alimentäre Faktoren als Auslöser der Arteriosklerose lenkte und die durch Infektionen bedingte Mortalität in der Industrie-Staaten abnahm, war die Idee, dass Bakterien Arteriosklerose erzeugen können, schnell vergessen. Erst als die Arteriosklerose in den letzten Jahrzehnten des 20. Jahrhunderts als entzündungsbedingte Krankheit verstanden wurde, richtete man die Aufmerksamkeit wieder auf mögliche mikrobiologische Aspekte der Pathogenese.

In der Forschung, die sich zu Beginn des 20. Jahrhunderts mit der Rolle der Entzündungserreger in der Ätiologie der Arteriosklerose befasste, war die Arbeit von W.Ophüls am einflussreichsten. Ophüls versuchte, die Bedeutung der Entzündung für die Manifestation Arteriosklerose am Autopsiematerial zu erforschen, da er dem Wert von Tierexperimenten kritisch gegenüberstand. Ophüls veröffentlichte 1921 die Ergebnisse von 500 Autopsien, die er in zwei Gruppen unterteilt hatte: Patienten, bei denen mehrere Infektionen in ihrer Krankheitsgeschichte nachgewiesen werden und Patienten, die keinerlei Infektionen gehabt hatten. Nach Ophüls zeigte die Gruppe mit früher abgelaufenen Infektionen eine deutlich höhere Häufigkeit und Schwere der Arteriosklerose als diejenige ohne Infektionen. Daraufhin unterteilte er die Gruppe der Personen mit durchgemachten Infektionskrankheiten nach der Art der Infektionen: Scharlach, Typhus, septische Infektionen, Tuberkulose und Syphilis. Besonders diejenigen Patienten, die unter „septischen“ oder „rheumatischen“ Infektionen gelitten hatten, wie wiederholte Mandelentzündung, Rheuma, septische Infektionen von Wunden und Knochen oder chronische Endokarditis, zeigten gravierende arteriosklerotische Veränderungen schon in frühen Stadien der Krankheit. Ophüls nahm deshalb an, dass besonders bei jungen Menschen die Blutgefäße sehr empfänglich für infektiöstoxische Einflüsse sind und Infektionskrankheiten deswegen in jungen Jahren oft den Grundstein für einen langsamen, aber progressiven Verlauf der Arteriosklerose legen würden. Ophüls meinte, dass eine der Haupteigenschaften der Arteriosklerose im Gegensatz zu anderen Gefäßerkrankungen darin bestünde, dass die arterielle Läsion lange nach dem Abklingen der



**William Ophüls**  
1871-1933

akuten Infektion am stärksten ausgeprägt ist. Selbst wenn Bakterien in alten atheromatösen Ulcera identifiziert werden könnten, würden sie eine sekundäre Besiedelung darstellen und dürften nicht als primäre Erreger der Arteriosklerose angesehen werden (Ophüls 1921).

## **Syphilis**

Die Syphilis spielte um die Jahrhundertwende für die Erklärung der Arterioskleroseentstehung eine bezeichnende Rolle. O.Heubner stellte 1874 zum ersten Mal anhand mehrerer Studien eine direkte Verbindung zwischen Syphilis und entzündungsbedingten Veränderungen in den zerebralen Arterien her. Heubner beschrieb die Veränderungen als eine anfängliche Entzündung der Intima mit einer Proliferation der Zellen zwischen dem Endothel und der *Membrana fenestrata*. Die Zellproliferation würde zu einer Entkoppelung des Endothels von dieser Membran und letztendlich zum Verschluss der Arterienlichtung führen. Nachdem die zelluläre Proliferation in der Intima ihren Höhepunkt erreicht hätte, würde sich die Entzündung zur *Tunica muscularis* und *adventitia* ausdehnen, zu einem Zelleinstrom durch die *Vasa vasorum* führen und letztendlich zur Entwicklung einer reaktiven Bindegewebsbildung führen (Heubner 1874).

Heubner's Darstellung der Zerebralarteriensklerose als Folge der Syphilis wurde von P.Baumgarten kritisiert. Baumgarten vertrat die Auffassung, dass die arteriellen Veränderungen als Reaktion auf einen syphilitischen Herd zurückzuführen seien, der im weiteren Verlauf auch die Arterien einbeziehen würde. Demzufolge begänne die chronische Infektion zunächst als Periarteriitis, würde sich dann auf die Adventitia, die Muscularis und zuletzt auf die Intima ausbreiten. Insofern würde sich die Darstellung arterieller Veränderungen als Folge einer Syphilis nicht von anderen entzündungsbedingten arteriellen Veränderungen unterscheiden (Baumgarten 1874 und 1878).

Außer für arteriosklerotische Veränderungen der Hirnarterien wurde die Syphilis auch für eine Zerstörung der Gefäßwand verantwortlich gemacht. Welch war der erste Wissenschaftler, der durch Fallstudien den Zusammenhang zwischen Syphilis und einer Wandschädigung der Aorta demonstrierte, die zu Aneurysmen führte. P.Doehle und P.Hampeln beobachteten eine Mesaortitis der aufsteigenden Aorta und sahen keinen kausalen Zusammenhang zur Arteriosklerose (Welch 1876, Doehle 1885, Hampeln 1894).

F.Birch-Hischfeld stimmte zwar Baumgartens Beschreibung der syphilitischen Gefäßwandveränderungen zu, machte jedoch einen Unterschied zwischen syphilitischer

Endarteritis und atheromatöser Entartung. Die Syphilis würde nur im eingeschränkten Sinne an einzelnen Arterien oder in genau definierten Gebieten eine vaskuläre Krankheit hervorrufen. Die Arteriosklerose würde sich hingegen auf große Segmente der Arterien auswirken, könne das Lumen vollständig verlegen und knorpelartige, gelbliche und narbenartige Veränderungen zeigen (Birch-Hirschfeld 1885).

Obwohl in den ersten Jahrzehnten des 20. Jahrhunderts generell akzeptiert wurde, dass die Syphilis eine die Gefäßwand destruierende Mesaortitis und eine Entzündung der zerebralen Arterien verursacht, wurde sie auch als prädisponierter Faktor für eine allgemeine Arteriosklerose angesehen. A.Faber (1912) vertrat die Meinung, dass die Syphilis wie alle anderen Infektionen dazu führen würde, dass Arterien für eine Degeneration, Hypertrophie und Hyperplasie prädisponiert sind. Eine solche Wirkung würde je nach Dauer der Syphiliserkrankung schließlich zu Verkalkungen und arteriellen Veränderungen führen, die mit der Arteriosklerose vergleichbar sind.

### **Zytomegalievirus**

Bis etwa zur Mitte des 20. Jahrhunderts liefen Untersuchungen über infektiöse Ursachen lediglich am Rande der Arterioskleroseforschung. Nur gelegentlich wurde ein kausaler Zusammenhang zwischen Viren und Arteriosklerose hergestellt (Paterson und Cottral 1950). Diese Autoren bemerkten, dass man bei Hühnern, die mit dem Marek-Disease-Virus (MDV), der zu einem malignen T-Zellen-Lymphom führt, infiziert waren, eine höhere Inzidenz an Koronarsklerose fand als bei Hühnern, die nicht mit diesem Virus infiziert waren. In den 70iger Jahren wurde das Interesse an einem möglichen kausalen Zusammenhang zwischen Virusinfektion und Arteriosklerose erneut geweckt, insbesondere durch die Arbeiten von Benditt (1973, 1974, 1976) sowie C.Fabricant und Mitarb. (1978).

Benditt stellte die These auf, dass bestimmte Abschnitte im arteriellen System (z.B. Aorta und Interkostalarterien) eine höhere mitotische Aktivität der Endothelzellen und der glatten Muskelzellen aufweisen. Diese würde die Zellen anfälliger für Viren machen, was zu einer Mutation und monoklonalen Zellproliferation führt (Benditt et al. 1983). Fabricant und Mitarb. konnten zeigen, dass Hühner, die mit MDV infiziert waren, Veränderungen der Arterien aufwiesen, die denjenigen bei der menschlichen Arteriosklerose gleich kamen. Die fibroproliferative und lipid-beladene Arteriosklerose konnte bei MDV-infizierten Hühnern ohne Hypercholesterinämie gefunden werden, wird aber durch Hypercholesterinämie potenziert.

Der Verdacht, dass Herpesviren als Erreger in der Pathogenese der Arteriosklerose eine Rolle spielen könnten, wurde verstärkt, als man die Aufmerksamkeit auf das Cytomegalovirus (CMV) lenkte. In den frühen 80iger Jahren wies J.Melnick die Präsenz von CMV-Antigenen in glatten Muskelzellen der arteriosklerotischen Läsionen der Aorta und A. carotis von Patienten nach, die sich einer Gefäßoperation unterzogen hatten. Später zeigte Melnick in einer Kontrollstudie, dass Patienten, die häufiger Gefäßoperationen ausgesetzt waren, einen höheren CMV-Antikörpertiter besaßen als Patienten ohne Arteriosklerose (Melnick et al. 1993).

Die Theorie, nach der CMV für die Pathogenese der Arteriosklerose von Bedeutung sind, basiert auf folgenden Mechanismen: Eine CMV-Infektion des Endothels und der glatten Muskelzellen begünstigt die Zytokin-Induktion, die Leukozyten-Adhäsion, die Proliferation der glatten Muskelzellen, prothrombotische Veränderungen und die Schaumzellbildung. Eine Infektion des Endothels führt zu einer verstärkten Expression der Adhäsionsmoleküle Endothelial-Leukocyte Adhesion Molecule, ELAM-1, und Intercellular Adhesion Molecules, ICAM-2 (Sedmak et al. 1994, Shahgasempour et al. 1997) und zu einer zunehmenden Anhaftung von Leukozyten (Span et al. 1989). Die inflammatorische Aktivierung von Endothelzellen, glatten Muskelzellen und Leukozyten bewirkt eine erhöhte Zytokinexpression, insbesondere von IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , und IL-6, die dann eine weitere Zellproliferation, Matrixsynthese und Expression von Adhäsionsmoleküle begünstigen (Nicholson und Hajjar 1998). Außerdem wurde angenommen, dass eine CMV-Infektion zu einer Veränderung der p53-Tumor-Suppressorfunktion in der Gefäßwand und so zu einer ungehinderten Zellproliferation führt (Kovacs et al. 1996). Eine CMV-Infektion wirkt auch prothrombotisch auf das Endothelium. Einerseits wird antikoagulative Heparansulphatproduktion des Endothels durch die Infektion gehemmt. Andererseits führen prothrombotische Veränderungen auf dem Endothel zu einer erhöhten Faktor X-Bindung (Nicholson und Hajjar 1998) und zu einer verringerten Produktion des von Willebrand-Faktors (Bruggeman et al. 1988). Schließlich führt die CMV-Infektion zu einer erhöhten Expression der Scavenger-Rezeptoren in den glatten Muskelzellen sowie zu einer Erhöhung der Aufnahme von modifizierten LDL (Zhou et al. 1996, Rosenfeld und Campbell 2011).

### **Chlamydien**

Die Forschung zur Rolle von Bakterien, insbesondere von *Chlamydia pneumoniae*, in der Pathogenese der Arteriosklerose erreichte in den 90iger Jahren einen Höhepunkt. P.Saikku stellte mit der Veröffentlichung der Ergebnisse seiner seroepidemiologischen Studie als erster

eine Verbindung zwischen *C. pneumoniae* und Arteriosklerose her (Saikku et al. 1988). In dieser Studie kam der Autor zu dem Schluss, dass Männer unter 50 Jahren mit erhöhtem Antikörper-Titer gegen *C. pneumoniae* häufiger einen akuten Myokardinfarkt erleiden. Dies führte ihn zu der Auffassung, dass eine chronische Chlamydien-Infektion eine Ursache der Arteriosklerose sein könnte und dass ein Myokardinfarkt Folge einer akuten Exazerbation der *C. pneumoniae*-Infektion sein könnte (Saikku et al. 1988, Kadar et al. 2001). Später galt der Nachweis von *C. pneumoniae*-DNA oder -Protein im menschlichen Gewebe als Indiz für einen kausalen Zusammenhang mit der Arteriosklerose. Während nur 5% der Gewebeproben von Patienten ohne Arteriosklerose *C. pneumoniae*-DNA oder -Protein aufwiesen, wurde *C. pneumoniae*-DNA in fast 50% der Patienten mit arteriosklerotischen Befunden festgestellt (Gupta 1999).

Die Mechanismen, durch die *C. pneumoniae* zu arteriosklerotischen Veränderungen führen, stimmen mit den Mechanismen der Entzündungstheorie der Arteriosklerose überein. *C. pneumoniae* besitzt die Fähigkeit, sich in Makrophagen, Endothelzellen und glatten Muskelzellen zu vermehren (Gaydos et al. 1996, Björkerud und Björkerud 2001). Das Virus wird auch mit der Induktion von Zytokinen (z.B. NF- $\kappa$ B) und Gewebefaktoren in Verbindung gebracht (Kaukoranta-Tolvanen et al. 1996, Dechend et al. 1999). Außerdem wird angenommen, dass die *C.-pneumoniae*-Infektion der Endothelzellen die Migration der Monozyten stimuliert (Molestina et al. 1999). Weiterhin zeigte sich, dass *C. pneumoniae*-infizierte Makrophagen eine weitaus größere Menge von Cholesterolestern aufnehmen können als Makrophagen ohne diese Infektion (Kalazoglu und Byrne 1998). Eine erhöhte Anzahl von chlamydienhaltigen Makrophagen und die aus ihnen freigesetzten Matrix-Metalloproteinasen könnte auch ein erhöhtes Risiko für eine Deckplatteruptur bei fortgeschrittener Läsion darstellen (Kunz 1999, Arno et al. 2005, Schmidt et al. 2006).

Trotz vielversprechender Studien über das Verhältnis zwischen Mikrobiologie und Arteriosklerose konnte bisher kein endgültiger Beweis dafür erbracht werden, dass Viren oder Bakterien eine Arteriosklerose induzieren oder entscheidend zu ihrer Manifestation beitragen. Während die Mechanismen der Krankheitsentstehung *in vitro* aufgeklärt werden konnten, ist bisher unklar, welche infektionsbedingten Faktoren und Mechanismen auf molekularer Ebene eine Arteriosklerose *in vivo* bewirken (Ieven und Hoymans 2005, Stassen et al. 2008).

### 5.2.5 Der gegenwärtige Kenntnisstand zur Pathogenese der Arteriosklerose

Die gegenwärtigen Auffassungen der Pathogenese der Arteriosklerose schildern eine chronische Veränderung der Intima, die von Immunzellen geleitet wird. Die ersten Veränderungen der Gefäßwand finden im Endothel statt (Hadi et al. 2005, Vanhoutte 2009). Risikofaktoren wie Hyperlipidämie, arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus und Adipositas können langfristig zur Endothelaktivierung führen und damit zur Beeinträchtigung von anti-atherogenen Eigenschaften, wie z.B. der endotheliale Stickstoffoxid-Synthase besonders in Bereichen der Arterien, die einem gestörten Blutfluss ausgesetzt sind (Loscalzo 2001, Jongstra-Bilen et al. 2006, Kunz 2012). Zusätzlich dazu löst die Ansammlung von subendotheliale LDL und dessen Oxidation von Enzymen wie Myeloperoxidase und Lipoxygenase eine entzündliche Reaktion aus (Badimon 2011). Durch das oxidierte LDL werden die Endothelzellen zur Expression von Leukozytenadhäsionsmolekülen und Chemokinen wie CCL2 und CCL5 aktiviert. Die herangezogenen Leukozyten binden sich an das Endothel und wandern aufgrund der Chemokinen MCP-1 und RANTES in die Intima. Die Chemokinen führen auch zu einer erhöhten Endothelpermeabilität (Zernecke et al. 2008).

Aufgrund der steigenden Permeabilität des Endothels findet eine erhöhte Aufnahme des LDLs statt. Die Monozyten, die von der Plaque angezogen werden, differenzieren sich aufgrund des Macrophage Colony Stimulating Factor (M-CSF) in der Intima zu Makrophagen (Yan und Hansson 2007). Diese differenzierten Makrophagen erhöhen ihre Scavenger-Rezeptoren und nehmen die Lipoproteine auf. Die angereicherten Makrophagen sammeln mehr Cholesterin an und verwandeln sich in Lipid-gefüllte Schaumzellen. Auch T-Zellen werden in Läsionen aktiviert und produzieren proatherogene Mediatoren, welche die Läsionsentwicklung weiter vorantreiben (Tedgui und Mallat 2006).

Im Verlauf werden die glatten Muskelzellen in der *Tunica media* stimuliert, um in die Intima zu migrieren und proliferieren. Die glatten Muskelzellen produzieren dafür extrazelluläre Matrixmoleküle, welche die Entwicklung der fibrösen Kappe auf der Plaque-Oberfläche fördert (Raines und Ferri 2005). An den Rändern der Plaques sammeln sich T-Lymphozyten, Mastzellen und Makrophagen an, die pro-inflammatorische Mediatoren produzieren, welche im weiteren Verlauf die Randgebiete weiter abschwächen. Während die Läsion sich entwickelt, wachsen im Bereich unterhalb der Kappe nekrotisches Material und Lipid-gefüllte Schaumzellen (Weber und Noels 2011, Hansson 2011).

Plaquethrombosen entsteht aufgrund von Plaquerissen und Freilegung von Plaqueinhalt zur Blutbahn. Plaquebereiche, die für Risse anfällig sind, zeigen ein Übermaß an Makrophagen und nur wenige SMC (Packard und Libby 2008). Die anfängliche Destabilisierung der Plaque wird von proinflammatorischen Cytokinen, Proteasen, Koagulationsfaktoren, Radikalen und vasoaktiven Molekülen hervorgerufen (Hansson et al. 2006). Der Plaque-Abbau durch Matrix-Metalloproteinasen, Cysteinproteasen und Chymase führt letztendlich zum Riss. Beim Reißen kommt der nekrotische Kern mit der Blutbahn in Berührung, was zur Blutplättchenadhäsion und Thrombusformation führt (Libby 2008, Badimon et al. 2011).

## **6. Diskussion**

Die Bestrebungen der Wissenschaftler des 20. Jahrhunderts, die Arteriosklerose zu erklären, zeigen die große Vielfältigkeit bezüglich der Entdeckung und Beschreibung der Pathogenesefaktoren. Die wichtigsten Fragen waren: Wo innerhalb der Arterienwand genau entsteht die Krankheit, welches sind die ätiologischen Faktoren, wie entwickelt sich die Läsion und welche morphologischen und molekularen Veränderungen liegen ihnen zugrunde. Zu Beginn des 20. Jahrhunderts standen sowohl für Thoma (1911) als auch für Jores (1903) die funktional-mechanischen Kräfte im Vordergrund der Arterioskleroseentstehung. Während Thoma jedoch den Ursprung der Arteriosklerose in der Media sah, war Jores davon überzeugt, dass die Arteriosklerose in der Intima entsteht. Für Thoma erzeugte eine Schwächung der Media, die durch mangelhafte Ernährung dieser Wandschicht oder durch eine Verlangsamung des Blutstromes hervorgerufen wurde, eine Dilatation der Arterie. Als Reaktion auf die Gefäßdilatation und die Verlangsamung des Blutstroms würde eine Intimahyperplasie entstehen. Jores hingegen verlegte den Ort der Arterioskleroseentstehung in die Intima und sah die Ursache für die Intimahyperplasie in einem erhöhten Blutdruck. Der Bluthochdruck würde die Intima zur Hyperplasie der elastischen Fasern anregen, würde aber auch zur Proliferation des kollagenen Bindegewebes führen. Jores widersprach Thoma auch dahingehend, dass Thoma die wesentliche morphologische Eigenschaft der arteriosklerotischen Läsion nicht als eine fibröse Verdickung sondern als eine fettige Ulzeration beschrieb. Die Lipide, die durch die Degeneration der hyperplastischen elastischen Fasern entstanden, waren nicht nur unwesentliche Komplikationen der Arteriosklerose, sondern vielmehr wesentliche Bestandteile der Krankheit. Während die Degeneration bei Thoma eine nebensächliche Rolle spielte, war sie in Jores Interpretation ein essentieller Gesichtspunkt der Arteriosklerose.

Marchand (1904) stimmte mit Jores Ansatz überein, dass zusätzlich zur Intimahyperplasie die Degeneration ein wichtiges Element in der Entstehung der Arteriosklerose sei. Dennoch widersprach er Jores Auffassung, dass die fettige Degeneration, welche in die Aorta von Kindern gefunden wurde, als echte Arteriosklerose angesehen werden kann. Er widersprach Thoma's Hypothese, dass die *Tunica media* die Quelle des gesamten arteriosklerotischen Prozesses sein sollte. Nach Marchand konnte die Media zwar geschwächt und dünn sein, dies sei aber nur Folge einer starken Intimaverdickung.

Mit Anitschkow (1913, 1924) und Aschoff (1930) erfolgte ein Paradigmenwechsel, insbesondere was den Ursprung der Lipide in der arteriosklerotischen Läsion betraf. Vor Anitschkows Experimenten war es weitgehend akzeptiert worden, dass die Lipide in den Läsionen ein Ergebnis einer Gefäßwanddegeneration waren, welche durch die primäre Intimahyperplasie hervorgerufen wurde. Anitschkow (1913, 1914) wies nach, dass bei Tieren durch Hyperlipidämie ähnliche Läsionen entstehen wie sie auch beim Menschen gefunden werden konnten. Er gelangte deshalb zu der Schlussfolgerung, dass die Lipide die Gefäßwand infiltrieren und den ersten Schritt im arteriosklerotischen Prozess darstellen würden. Anitschkow vertrat die These, dass die Hyperplasie des Gewebes eine Reaktion auf die Akkumulation der Lipide in der Intima sei.

Die klassische Lipid-Theorie von Anitschkow wurde im Verlauf des 20. Jahrhunderts weiterentwickelt. Diese These erklärte zwar die fettige Transformation der arteriosklerotischen Läsion, nicht jedoch die übrigen morphologischen Veränderungen. Schließlich verlor die Hypercholesterinämie ihre dominierende Stellung als Hauptursache der Arteriosklerose und galt nur noch als ein unterstützender Faktor. Zuletzt verwies Ross (1999) die Hypercholesterinämie auf die Liste anderer möglicher Faktoren, die eine Entzündungsreaktion der Gefäßwand hervorrufen, wie z.B. auch Homozysteinämie, Infektionen oder Hypertonie.

Die Bedeutung der Thrombozyten für die Entstehung der Arteriosklerose war bis Mitte des 20. Jahrhunderts weitgehend ignoriert worden. Selbst in den Beschreibungen größerer, komplizierter Läsionen schlossen die meisten Pathologen zu Beginn des 20. Jahrhunderts die Thrombozyten als wichtigen Faktor im arteriosklerotischen Prozess nicht mit ein. Aus diesem Grund war es umso beeindruckender, dass Duguid (1946) nicht nur die thrombosierte Läsionen mit in seine Überlegungen einbezog, sondern die Thrombose sogar als auslösenden Faktor für den gesamten arteriosklerotischen Prozess ansah. Wenn man sagen kann, dass Jores den



Entstehungsort der Arteriosklerose von der Media zur Intima hin verschob, so verschob Duguid den Entstehungsort von der Intima zum Endothel. An diesem hafteten sich Mikrothromben an und führten schließlich zu einer Verdickung der Intima. Auch wenn Duguids Hauptbeitrag zur Pathogenese der Arteriosklerose in der Wiederentdeckung der Thrombozyten lag, galt er auch als einer der ersten Wissenschaftler, der die Schaumzellen als möglichen pathogenetischen Faktor erkannte (Rannie und Duguid 1953). Doch trug diese Theorie wenig zur Erklärung der fettigen Veränderungen in der Läsion bei. Duguid baute seine Theorie auf die Auswertungen histologischer Präparate der menschlichen Arteriosklerose auf und konnte die experimentell mittels Hypercholesterinämie bei Tieren erzeugten Gefäßveränderungen in Experimenten nicht erklären.

Duguids Thrombose-Theorie der Arteriosklerose (1949) hat zu keiner breiten Akzeptanz geführt, weil sie nicht alle Aspekte der Arterioskleroseentstehung erklären konnte. Die Priorität, die Duguid den Thrombozyten gab, wurde erst durch spätere Forschungsergebnisse gerechtfertigt. Erst Ross hat später in seiner Response-to-injury-Theorie darlegen können, dass die Thrombozyten, die an der denudierten Intima hafteten, essentielle Auslöser der arteriosklerotischen Läsion waren, indem sie zur Proliferation glatter Media-Muskelzellen und zur Proliferation dieser Zellen in die Intima führten (Ross und Glomset 1976a und b).

Die Perfusionstheorie von Doerr (1963) war eine der letzten Hypothesen, die sich ausschließlich auf die chronischen Effekte mechanischer Kräfte konzentrierten, um die morphologischen Veränderungen arteriosklerotischer Läsionen zu erklären. Die Perfusions-Theorie war dadurch besonders fundiert, weil sie sowohl die thrombogene als auch lipogene Theorie der Arteriosklerose mit einbezog. Die Doerr'sche Theorie wurde jedoch bald durch die Untersuchungsergebnisse anderer Wissenschaftler abgelöst, die den zellulär-proliferativen Vorgängen innerhalb der Läsion mehr Aufmerksamkeit schenkten, insbesondere den glatten Muskelzellen (Haust 1960). Während sich Doerr noch im heftigen Diskurs mit Pathologen aus der ersten Hälfte des 20. Jahrhunderts befand, begannen Zellbiologen neue Theorien zu entwickeln. Demzufolge wurde der Theorie Doerrs wenig entgegnet, weil ihn die moderne Zellforschung bereits überholt hatte.

In den 60iger Jahren des 20. Jahrhunderts wurde immer deutlicher, dass die stenotischen Läsionen, die deshalb vom besonderen klinischen Interesse waren, eine große Anzahl an glatten Muskelzellen besaßen. Die Aufmerksamkeit, die man Lipiden und Thrombozyten in der

Pathogenese der Arteriosklerose gewidmet hatte, wurde nun auf die Proliferation und Aktivierung der glatten Muskelzellen gelenkt. Benditt und Benditt (1973) sahen die Proliferation glatter Muskelzellen als eine Neubildung an und verglichen den Wachstumsprozess mit einem Leiomyom, jedoch lieferte erst die Entdeckung der Wirkung des Platelet-Derived-Growth-Factors (PDGF) auf die glatten Muskelzellen durch Ross und Glomset (1976a, b) für deren Proliferation eine überzeugende Erklärung. Weder in der monoklonalen noch in der Response-to-Injury-Theorie spielte die Hypercholesterinämie für die Pathogenese arteriosklerotischer Läsionen eine besondere Rolle. Viel wichtiger als die molekularen Mechanismen der glatten Muskelzellproliferation – und das war der Unterschied zu Benditts Theorie – war die ständige Wechselwirkung zwischen den verschiedenen Zelltypen innerhalb der arteriosklerotischen Läsion, der Ross (1999) seine Aufmerksamkeit widmete. Als immer deutlicher wurde, dass Monozyten bzw. Makrophagen die zentralen Koordinatoren im zellulären Wechselspiel waren und dass die Proliferation glatter Muskelzellen nicht die einzige Reaktion auf eine Gefäßschädigung war (Goldstein 1979, Brown 1983), kam Ross immer mehr zu der Überzeugung, dass seine Response-to-Injury-Theorie eigentlich eine Theorie der Entzündung war. Seine Fähigkeit, die Response-to-Injury-Theorie zu modifizieren, indem er diese der Entzündungsterminologie anpasste, ermöglichte es, dass die Response-to-Injury-Theorie maßgeblich zum besseren Verständnis der Pathogenese der Arteriosklerose als Entzündungsprozess beitrug.

Die Theorie von der Entstehung der Arteriosklerose als einem entzündlichen Erkrankungsprozess wurde schon im 19. Jahrhundert formuliert und vor allem von Virchow vertreten. Virchows Begriff der *Endarteriitis deformans s. nodosa* und seine Vorstellung von der Arteriosklerose als Entzündung beherrschte die Pathologie in modifizierter Form bis zum Anfang des 20. Jahrhunderts (Virchow 1856a, Jores 1903, 1921). Die Theorie der Entzündung, die aktuell die Arterioskleroseforschung wieder dominiert, erlebt eine gewisse Renaissance der alten Virchow'sche Vorstellung, wenngleich auf einem viel höheren Niveau, nämlich der subzellulären und molekularen Ebene.

In den letzten Jahrzehnten spielten in der Arterioskleroseforschung das Endothel und die Kommunikationsbahnen der Entzündung eine immer wichtigere Rolle. Das Endothel wird nicht mehr nur als schützende Barriere des Blutgefäßes angesehen, sondern als Zellschicht, die für die Regulierung der Blutplättchenadhäsion und Monozytenmigration von Bedeutung ist (Vanhoutte 2009). Im Gegensatz zu Ross, der in seiner früheren Forschung den Standpunkt vertrat, dass

arteriosklerotische Läsionen erst entstehen, wenn das Endothel denudiert ist (Ross 1976b), wird heute angenommen, dass das Endothel den Entzündungsprozess durch Expression der Adhäsionsmoleküle initiiert, die auch die Adhäsion von Monozyten fördern (Cybulsky et al. 2001).

Die Monozyten spielen für das heutige Verständnis von Entstehung und Aufbau der arteriosklerotischen Plaque eine zentrale Rolle. Die Plaque wird nicht nur als Ergebnis einer Kombination von Proliferation und Degeneration, sondern auch als Produkt einer Entzündung gesehen. Die Entzündung zieht sich wie ein roter Faden durch jedes Stadium der Plaqueprogression. Ein nicht funktionierendes Endothel führt anfangs zu einer proinflammatorischen Reaktion und zu einer erhöhten Expression von Adhäsionsmolekülen. Die Monozyten, die sich an die Adhäsionsmoleküle binden, migrieren und verwandeln sich in Makrophagen. Durch Zytokine von Immunzellen wird sowohl die Transformation von Makrophagen in lipidspeichernde Schaumzellen als auch die Migration von glatten Muskelzellen aus der Media in die Intima hervorgerufen.

Seitdem die Monozyten im Fokus der Forschung stehen, hat sich eine neue Betrachtungsweise angebahnt, nämlich weg vom stenosierenden Prozess und hin zur Stabilität und Vulnerabilität der Plaques. Für Jahrzehnte wurde die Progression der arteriosklerotischen Plaques an der Plaquegröße und der relativen Gefäßstenose gemessen. Plaquewachstum wurde entweder als Cholesterinspeicherkrankheit oder als Zellproliferation gesehen. Glatte Muskelzellen wurden dabei für die Plaquevergrößerung und die Bildung von extrazellulärer Matrix und Kollagen verantwortlich gemacht (Wissler et al. 1989). Heute schenkt man nicht nur der Größe der Plaques mehr Aufmerksamkeit, sondern auch ihrer Konstitution und Stabilität (Libby und Aikawa 2002). Plaques mit einem hohen Infarktisiko sind nicht nur groß, sondern neigen auch zur Instabilität und Ruptur. Sie sind durch eine geringere Anzahl von glatten Muskelzellen, eine dünne fibröse Kappe und eine große Anzahl von Entzündungszellen charakterisiert. Entzündungsmediatoren induzieren die Expression von Kollagenasen der Schaumzell-Makrophagen in der Intima und führen zur Schwächung der fibrösen Kappe und den damit verbundenen Komplikationen, insbesondere Ruptur, Ulzeration und Thrombose (Libby und Theroux 2005, Packard und Libby 2008).

## **7. Schlussfolgerungen für die weitere Forschung**

Auch wenn die Theorie der Entzündung den Kenntnisstand der Arteriosklerose von heute zusammenfasst, bleiben Aspekte der Pathogenese der Arteriosklerose in vieler Hinsicht ungewiss. Deshalb besteht die primäre Behandlung der Arteriosklerose immer noch in der Beseitigung ihrer Symptome und Folgen (Weber und Noels 2011). Weitere Forschung in der zellulären und molekularen Interaktion innerhalb der Läsion ist notwendig, um die Entstehung und Entwicklung der Plaques zu verstehen. Nur dann können neue Wege zur kausalen Therapie gefunden werden.

Auf zellulärer Basis ist es notwendig, die Rolle der noch nicht vollständig erforschten Entzündungszellen in der Läsion und deren Einfluss auf die Entwicklung der Läsion zu erklären. Monozyten und T-Lymphozyten sind schon als wichtige Zellen erkannt, die den Immunprozess koordinieren. Andere Entzündungszellen in der Läsion, obwohl in geringerer Anzahl vorhanden, spielen womöglich ebenfalls eine signifikante Rolle bei der Entstehung arteriosklerotischer Läsionen. Das Vorkommen der Mastzellen und deren mögliche Rolle in der Entwicklung der Läsionen werden zum Beispiel erst seit kurzem untersucht. Es wird angenommen, dass Mastzellen sich degranulieren können und der proinflammatorische Inhalt in die Intima selbst abgegeben wird. Autocoiden wie TNF-alpha und Zytokine wie Heparin sowie Proteinase wie Chymase und Trypsin können zu einer erhöhten Gefäßpermeabilität und zur Aktivierung der Matrix-Metalloproteinase führen. Weitere Forschungsarbeiten sind notwendig, um festzustellen, inwiefern Mastzellen eine aktive Rolle in der Entwicklung der Läsionen und in der Plaquemodulation spielen (Libby und Shi 2007, Heikkila et al. 2008, Packard et al. 2009).

Wenn Monozyten für die Koordination des entzündlichen Prozesses verantwortlich gemacht werden, ist es nicht nur wichtig zu erklären, wie die Monozyten am Endothel anhaften und in die Intima gelangen, sondern auch, warum die Makrophagen die Läsion nicht verlassen. Aktuelle Studien zeigen, dass Netrin-1, ein von glatten Muskelzellen und Makrophagen gebildetes Chemoattraktant- und repulsionsmolekül, die Auswanderung von Makrophagen aus der Läsion hemmt. Aufgrund der Netrin-1-Bildung innerhalb der arteriosklerotischen Läsion wird die Auswanderung von aktivierten Makrophagen gebremst und der chronisch-entzündliche Verlauf verstärkt. Neue Erkenntnisse zur Auswanderung der Makrophagen aus der Läsion könnten Hinweise geben, wie die Plaquebildung verhindert werden kann (Van Gils et al. 2012, Swirski et al. 2012).

Die Rolle der Chemokine bei der Adhäsion von Monozyten auf dem Endothel sind ausführlich untersucht worden (Moore und Tabas 2011). In wieweit eine Störung der für die Monozytenadhäsion und -transmigrationen verantwortlichen Chemokine auch eine Hemmung der Läsionsprogression hervorruft, benötigt weitere Untersuchungen. Es ist zum Beispiel bekannt, dass die Chemokine CCL5 und CXCL4 die Monozytenadhäsion fördern. Eine Unterbrechung der funktionellen Interaktion zwischen CCL5 und CXCL4 in hyperlipidämischen Mäusen führt zu einer begrenzten Entwicklung arteriosklerotischer Läsionen. Weitere Erkenntnisse zur Regulation und Modifikation von Chemokinen-Pathways könnten zu neuen Möglichkeiten der Behandlung der Arteriosklerose führen (Koenen et al. 2009, Weber und Noels 2011).

Die Chronifizierung des nekrotischen Kerns in der arteriosklerotischen Plaque sowie die damit verbundene Entzündungsreaktion sollte weiter untersucht werden. Insbesondere könnte eine weitere Abklärung der Efferozytose erklären, inwiefern der nekrotische Kern der Läsion aufrechterhalten wird. Die eingeschränkte Efferozytose innerhalb des Kerns und die daraus resultierende insuffiziente Eingrenzung der proinflammatorischen Mediatoren aus apoptotischen Zellen führen zur sekundären Nekrose. Weitere Erkenntnisse über die eingeschränkte Efferozytose in der Läsion könnten zu einer Erklärung des Wachstums des Nekrosekerns und der ausgedehnten, jedoch insuffizienten immunologischen Antwort führen (Tabas 2010, Ley et al. 2011, Moore und Tabas 2011).

## 8. Zusammenfassung

Die Arteriosklerose ist eine chronische Gefäßerkrankung, die schon in Arterien von 3500 Jahre alten ägyptischen Mumien entdeckt wurde. Obwohl Leonardo da Vinci Ende des 15. Jahrhunderts die Krankheit genauestens beschrieben hat, wurde der Begriff der Arteriosklerose als eigenständige Erkrankung erst 1833 vom Lobstein geprägt.

Vorstellungen zur Pathogenese der Arteriosklerose wurden erst seit der Mitte des 19. Jahrhunderts entwickelt. Rokitansky verstand die Läsion als eine endogene, vorwiegend aus Fibrin bestehende Auflagerung aus dem Blut, die sich im Verlauf der Zeit zum Teil in ein Atherom und zum Teil in Knorpel entwickelt. Virchow dagegen war der Meinung, dass die arteriosklerotischen Läsionen nicht auf dem Endothel zustande kommen, sondern ihren Sitz in der Intima haben. In der Intima findet eine entzündliche Zellproliferation statt, die im chronischen Verlauf zur Degeneration führt.

Virchows Auffassung wurde gegen Ende des 19. Jahrhunderts zunehmend von Thomas Forschungsergebnissen in Frage gestellt. Thoma versucht zu zeigen, dass die Arteriosklerose eine Schwächung der *Tunica media* darstellt, die zu einer kompensatorischen Verdickung der Intima führte. Jores zeigte hingegen, dass die Arteriosklerose eine Erkrankung der Intima ist, die durch Neubildung und eine nachfolgende Degeneration von elastischen Fasern gekennzeichnet ist. Das Bild der arteriosklerotischen Läsion als Degeneration der Intima mit Sklerosierung wurde durch den von Marchand geprägten Begriff der Atherosklerose zusammengefasst.

Theorien zur Pathogenese der Arteriosklerose wurden erstmalig zu Beginn des 20. Jahrhunderts durch Tierversuche geprüft. Physikalische, mechanische, chemische, mikrobiologische und alimentäre Ursachen wurden intensiv untersucht. Die von Anitschkow durchgeführten Fütterungsversuche von Cholesterin bei Kaninchen spiegelten Teilaspekte der menschlichen Arteriosklerose wider. Die Tierexperimentellen Ergebnisse waren aber nur begrenzt mit der menschlichen Arteriosklerose zu vergleichen.

Anitschkow zog allerdings aus den Ergebnissen seiner Tierversuche Rückschlüsse auf die Pathogenese der Arteriosklerose des Menschen. Durch seine Infiltrations-Theorie erklärt er die

Fettansammlung in der Plaque nicht als Degeneration der Intima, sondern als Ablagerung der in die Intima infiltrierten Blutlipide.

Obwohl die Versuche von Anitschkow die Richtung der Arterioskleroseforschung für Jahrzehnte bestimmten, waren sie auf keinen Fall unumstritten. Duguid vertrat den Standpunkt, dass die Intimaverdickung auf eine Anheftung und Inkorporation von Thromben beruht. Die Fettablagerung in der Läsion erklärte er mit einer fettigen Degeneration des Thrombus oder mit Ansammlungen von im Blut zirkulierenden Schaumzellen. Doerr versuchte in seiner Perfusionstheorie die morphologische Vielfältigkeit der arteriosklerotischen Läsionen zu berücksichtigen und Aspekte der lipogenen und thrombogenen Theorien miteinzubeziehen. Da seine Theorie auf den chronischen Effekten mechanischer Kräfte basierte, wurde die Theorie bald durch die Entdeckungen der Zellbiologie abgelöst.

Angesichts der inzwischen bekannten Bedeutung der glatten Muskelzellen für die Entstehung arteriosklerotischer Plaques, postulierte Benditt eine Theorie, nachdem die Proliferation monoklonaler glatter Muskelzellen der bestimmende Faktor für die Progression der arteriosklerotischen Läsion sei. Auch Ross war zunächst der Meinung, dass die glatten Muskelzellen eine entscheidende Rolle in der Pathogenese Arteriosklerose spielen würden. Die Zellproliferation wurde durch verschiedene Formen der Endothelschädigung hervorgerufen. Ross modifizierte seine Theorie später, um die Funktion der Makrophagen und T-Lymphozyten einzubeziehen und hob die entzündlichen Aspekte der Arterioskleroseentstehung hervor.

Die Vorstellung der Plaquebildung als entzündlichen Prozess dominiert den aktuellen Kenntnisstand zur Pathogenese der Arteriosklerose. Die Koordination des Prozesses wird von adhären und eingewanderten Monozyten, aktivierten Makrophagen und T-Lymphozyten übernommen. Die Progression der arteriosklerotischen Plaques zeigt sich nicht nur in einer fortschreitenden Gefäßstenosierung, sondern auch in der Entwicklung einer Instabilität der Läsion. Weitere Untersuchungen zur Funktion der bisher weniger erforschten Mastzellen bei der arteriosklerotischen Plaquebildung könnten Hinweise auf die Ursachen und Zusammenhänge der Progression der Arteriosklerose geben. Solange die kausalen Mechanismen der Arterioskleroseentstehung nicht geklärt sind, bleibt die Arteriosklerose eine Krankheit, die nicht kausal behandelt werden kann.

## 9. Literaturverzeichnis

1. **Acierno, L.** The History of Cardiology. London: The Parthenon Publishing Group, 1994.
2. **Amento, E.,** Ehsani, N., Palmer, H. Cytokines positively and negatively regulate interstitial collagen gene expression in human vascular smooth muscle cells. *Arteriosclerosis* 1991; 11: 1223-1230.
3. **Anderson, T.,** Gerhard, M., Meredith, I., Knab, S., Delagrang, D., Lieberman, E., Ganz P., Creager, M., Yeung, A. Close relation of endothelial function in the human coronary and peripheral circulations. *Journal of the American College of Cardiology* 1995; 26: 1235-41.
4. **Andersson, J.,** Libby, P. und Hansson, G. Adaptive immunity and atherosclerosis. *Clinical Immunology* 2010. 134: 33-46.
5. **Anitschkow, N.** Über die Veränderungen der Kaninchenaorta bei experimenteller Cholesterinsteatose. *Beiträge zur pathologischen Anatomie und zur allgemeinen Pathologie* 1913; 58: 379-404.
6. **Anitschkow, N.** und Chalatow, S. Ueber experimentelle Cholesterinsteatose und ihre Bedeutung für die Entstehung einiger pathologischer Prozesse. *Centralblatt für Allgemeine Pathologie und Pathologische Anatomie* 1913; 24: 1-9.
7. **Anitschkow, N.** Über die Atherosklerose der Aorta beim Kaninchen und über deren Entstehungsbedingungen. *Beiträge zur pathologischen Anatomie und zur allgemeinen Pathologie* 1914; 59: 306-318.
8. **Anitschkow, N.** Zur Ätiologie der Atherosklerose. *Virchows Archiv* 1924; 249: 73-82.



9. **Anitschkow, N.** Experimental Arteriosclerosis in Animals. In: Cowdry, E. (Hrsg), Arteriosclerosis: A Survey of the Problem. New York: The Macmillan Company, 1933: 271-321.
10. **Arno, G., Kaski, J., Smith D.** Matrix metalloproteinase-9 expression is associated with the presence of Chlamydia pneumoniae in human coronary atherosclerotic plaques. Heart 2005; 91: 521-525.
11. **Aschoff, L.** Zur Morphologie der lipoiden Substanzen. — Ein Beitrag zur Verfettungsfrage. Beiträge zur pathologischen Anatomie 1910; 47, 1–50.
12. **Aschoff, L.** Virchows Lehre von den Degeneration (passiven Vorgängen) und ihre Weiterentwicklung. Virchows Archiv für pathologische Anatomie und Physiologie 1921; 235:152-185.
13. **Aschoff, L.** Die Arteriosklerose. Beihefte zur “Medizinischen Klinik” 1930; 1: 1-20.
14. **Aschoff, L.** Introduction. In: Cowdry, E. (Hrsg.), Arteriosclerosis. A Survey of the Problem. New York: The Macmillan Company, 1933: 1-18.
15. **Badimon, L., Storey, R., Vilahur, G.** Update on lipids, inflammation and atherothrombosis. Thrombosis and Haemostasis 2011; 105 (Supp1): S34-S42.
16. **Baumgarten, P.** Zur Hirnarterien-Syphilis. Archive der Heilkunde 1874; 16: 453.
17. **Baumgarten, P.** Ueber chronische Arteriitis und Endarteriitis. Virchow’s Archiv 1878; 73: 90-121.
18. **Benditt, E., Benditt, J.** Evidence for a monoclonal origin of human atherosclerotic plaques. The Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 1973; 70: 1753-1756.

19. **Benditt, E.** Evidence for a monoclonal origin of human atherosclerotic plaques and some implications. *Circulation* 1974; 50: 650-652.
20. **Benditt, E.** Implications of the monoclonal character of human atherosclerotic plaques. *Beiträge zur Pathologie* 1976; 158: 405-416.
21. **Benditt, E.** Implications of the monoclonal character of human atherosclerotic plaques. *American Journal of Pathology* 1977; 86: 693-702.
22. **Benditt, E.,** Barrett, T., und McDougall, J. Viruses in the etiology of atherosclerosis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1983; 80: 6386-6389.
23. **Benditt, E.** Origins of human atherosclerotic plaques. *Archives of Pathology and Laboratory Medicine* 1988; 112: 997-1001.
24. **Bennecke, A.** Studien über Gefäßerkrankungen durch Gifte. *Virchows Archiv* 1908; 191: 208-390.
25. **Berliner, J.,** Territo, M., Sevanian, A., Ramin, S., Kim, J., Bamshad, B., Esterson, M., Fogelman, A. Minimally modified low density lipoprotein stimulates monocyte endothelial interactions. *Journal of Clinical Investigation* 1990; 85: 1260-1266.
26. **Berliner, J.,** Schwartz, D., Territo, M., Andalibi, A., Almada, L., Lusis, A., Quismorio, D., Fang, Z., Fogelman, A. Induction of chemotactic cytokines by minimally oxidized LDL. *Advances in Experimental Medical Biology* 1993; 351: 13-18.
27. **Bierman, E.,** Albers, J. Lipoprotein uptake by cultured human arterial smooth muscle cells. *Biochimica et Biophysica Acta* 1975; 388: 198-202.
28. **Birch-Hirschfeld, F.** Lehrbuch der pathologischen Anatomie, Bd.II. Leipzig: Vogel Verlag, 1885.

29. **Björkerud, S.**, Björkerud B. Intimal infection by chlamydia pneumoniae; Incidence and relation to intimal injury and atherosclerosis. In: Hauptmann, S., Dietel, M. und Sobrinho-Simões (Hrsg.), Surgical Pathology Update 2001. 18th European Congress of Pathology. Berlin: Leiben ABW- Wissenschaftsverlag, 2001: 542-545
30. **Böttcher, H.**, Ullrich, H., Guski, H. Experimentelle Koronarsklerose und ischämische Herzkrankheit. Zentralblatt für allgemeine Pathologie und pathologische Anatomie 1980; 124: 10-14.
31. **Brown, M.**, Goldstein, J. Lipoprotein metabolism in the macrophage: implications for cholesterol deposition in atherosclerosis. Annual Review of Biochemistry 1983; 52: 223-261.
32. **Bruggeman, C.**, Debie, W., Muller, A., Schutte, B., van Dam-Mieras, M. Cytomegalovirus alters the von Willebrand factor content in human endothelial cells. Thrombosis and Haemostasis 1988; 59: 264-268.
33. **Brunner, J.** Dissertatio Inauguralis Medica Sistens Gravissimam Anginae Speciem. Magdeburg, 1746.
34. **Burke, J.**, Ross, R. Synthesis of connective tissue macromolecules by smooth muscle. International Review of Connective Tissue Research 1979; 8: 119-157.
35. **Castillo, J.**, Fernández-Britto, J., Bacallao, J., Campos, R., Wong, R., Guski, H. Atherosclerosis progression related to hypertension: a pathomorphological and morphometric study using an atherometric system. Zeitschrift für klinische Medizin 1991; 46: 1417-1419.
36. **Chalatow, S.** Über das Verhalten der Leber gegenüber den verschiedenen Arten von Speisefett. Virchows Archiv 1912; 209: 452-469.
37. **Cohnheim, J.** Über Entzündung und Eiterung. Virchows Archiv 1867; 40:1-79.

38. **Crell, J.** *Observatio De Arteria Coronaria instar essis Indurata.* Vimbergae: Reinhold, 1740.
39. **Cushing, S.,** Berliner, J., Valente, A., Territo, M., Navab, M., Parhami, F., Gerrity, R., Schwartz, C., Fogelman, A. Minimally modified low density lipoprotein induces monocyte chemotactic protein 1 in human endothelial cells and smooth muscle cells. *Proceedures of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1990; 87: 5134- 5138.
40. **Cybulsky, M.** Gimbrone, M. Jr. Endothelial expression of a mononuclear leukocyte adhesion molecule during atherogenesis. *Science* 1991; 251:788-791.
41. **Cybulsky, M.,** Lichtman, A., Hajra, L., Iiyama, K. Leukocyte adhesion molecules in atherogenesis. *Clinica Chimica Acta* 1999; 286: 207-218.
42. **Cybulsky, M.,** Liyama, K., Li, H., Zhu, S., Chen, M., Iiyama, M., Davis, V., Gutierrez-Ramos, J., Connelly, P., Milstone, D. A major role for VCAM-1, but not ICAM-1, in early atherosclerosis. *Journal of Clinical Investigation* 2001; 107: 1255-1262.
43. **De Caterina, R.,** Libby, P., Peng, H., Thannickal, V., Rajavashisth, T., Gimbrone, M., Shin, W., Liao, J. Nitric oxide decreases cytokine-induced endothelial activation. Nitric oxide selectively reduces endothelial expression of adhesion molecules and proinflammatory cytokines. *Journal of Clinical Investigation* 1995; 96: 60-68.
44. **Dechend, R.,** Maass, M., Gieffers, J., Dietz, R., Scheidereit, C., Leutz, A., Gulba, D. *Chlamydia pneumoniae* infection of vascular smooth muscle and endothelial cells activates NF- $\kappa$ B and induces tissue factor and PAI-1 expression. A potential link to accelerated arteriosclerosis. *Circulation* 1999; 100: 1369-73.
45. **Doehle, P.** Ein Fall eigentümlichen Aortenerkrankung bei einem Syfilitischen. Inaug.-Diss., Universität Kiel, 1885.

46. **Doerr, W.** Die Theorie der Perfusion. In: Doerr, W. (Hrsg.), Perfusionstheorie der Arteriosklerose. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 1963: 91-97.
47. **Doerr, W.** und Daus, J. Über eine funktionelle Struktur der Aortenwand. In: Doerr, W. (Hrsg.), Perfusionstheorie der Arteriosklerose. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 1963: 44-68.
48. **Doerr, W.** Gangarten der Arteriosklerose. Heidelberg: Springer-Verlag, 1964.
49. **Doerr, W.** Spezielle pathologische Anatomie, Bd. I. Berlin: Springer-Verlag, 1970: 98-114.
50. **Doerr, W.** Die Arteriosklerose als chirurgische Aufgabe: Pathologische Anatomie. Langbecks Archiv für Chirurgie 1975; 339: 137-151.
51. **Doerr, W.** Arteriosclerosis without end. Virchows Archiv 1978; 380: 91-106.
52. **Dohm, G.** Geschichte der Histopathologie. Berlin, Springer-Verlag, 2001.
53. **Duff, G.,** McMillan, G. Pathology of atherosclerosis. American Journal of Medicine 1951; 11: 92- 108.
54. **Duguid, J.** Thrombosis as a factor in the pathogenesis of coronary atherosclerosis. The Journal of Pathology and Bacteriology 1946; 58: 207-212.
55. **Duguid, J.** Thrombosis as a factor in the pathogenesis of aortic atherosclerosis. The Journal of Pathology and Bacteriology 1948; 60: 57-61.
56. **Duguid, J.** Pathogenesis of atherosclerosis. The Lancet 1949; 2: 925-927.
57. **Duguid, J.** und Robertson, W. Mechanical factors in atherosclerosis. The Lancet 1957; 272: 1205-1209.

58. **Dzau V.**, Braun-Dullaeus, R., Sedding, D. Vascular proliferation and atherosclerosis: new perspectives and therapeutic strategies. *Nat Med.* 2002; 8: 1249-1256.
59. **E.B.** (Nachruf). Wilhelm Doerr. *Deutsches Ärzteblatt* 1996; 93: A1730.
60. **Eckart, W.** *Ärzte Lexikon.* Heidelberg: Springer-Verlag, 2006.
61. **Epstein, F.** Die historische Entwicklung des Cholesterin-Atherosklerose-Konzepts. *Therapeutische Umschau* 1990; 47: 435-442.
62. **Erb, W.** Experimentelle und histologische Studien über Arterienerkrankung nach Adrenalininjektionen. *Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie* 1905; 53: 173-201 .
63. **Erdgreen, J.** *Die Arteriosklerose.* Leipzig: Veit & Comp., 1898.
64. **Faber, A.** *Die Arteriosklerose.* Jena: Gustav Fischer Verlag, 1912.
65. **Fabricant, C.,** Fabricant, J., Litrenta, M., Minick, C. Virus-induced atherosclerosis. *Journal of Experimental Medicine* 1978; 148: 335-340.
66. **Falk, E.,** Shah, P., Fuster, V. Pathogenesis of plaque disruption. In: Fuster, V., Ross, R., Topol, E. (Hrsg.), *Atherosclerosis and Coronary Artery Disease.* Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1996: 491-507.
67. **Farzaneh-Far, A.,** Rudd, J., Weissberg, P. Inflammatory mechanisms. *British Medical Bulletin* 2001; 59: 55-68.
68. **Fernández-Britto, J.,** Carlevaro, P., Bacallao, J., Koch, A., Guski, H. The lesional state vector: A new approach to characterize atherosclerotic lesions. *Zentralblatt für allgemeine Pathologie und pathologische Anatomie* 1987; 133: 361-368.

69. **Fernández-Britto, J.**, Carlevaro, P. Atherometric system: A suitable methodology to characterize atherosclerotic lesions in any artery or group of patients. *Zentralblatt für allgemeine Pathologie und pathologische Anatomie* 1991; 137: 337-340.
70. **Fernández-Britto, J.**, Wong, R., Campos, R., Falcon, L., Affeld, K., Guski, H. Atherosclerotic lesions, myocardial damage and lipidograms: A multiarterial study applying an atherometric system and canonical correlation. *General and Diagnostic Pathology* 1997; 143: 311-316.
71. **Finking, G.**, Hanke, H. Nikolaj Nikolajewitsch Anitschkow (1885-1964) established the cholesterol-fed rabbit as a model for atherosclerosis research. *Atherosclerosis* 1997; 135: 1-7.
72. **Fischer, I.** (Hrsg.) Biographisches Lexikon der hervorragenden Ärzte der letzten fünfzig Jahre. Berlin: Urban & Schwarzenberg, 1962.
73. **Forrest, S.**, McNamara, C. Id family of transcription factors and vascular lesion formation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007; 24: 2014-2020.
74. **Fränkel, A.** Arteriosklerose. In: Eulenburg, A. (Hrsg.), *Real-Encyclopädie der gesamten Heilkunde*. Wien und Leipzig: Urban & Schwarzenberg, 1894: 268-295.
75. **Frostegard, J.**, Ulfgren, A., Nyberg, P., Hedin, U., Swedenborg, J., Andersson, U., Hansson, G. Cytokine expression in advanced human atherosclerotic plaques and dominance of pro-inflammatory (Th-1) and macrophage-stimulating cytokines. *Atherosclerosis* 1999; 145: 33-43.
76. **Fruchart, J.**, Nierman, M., Stroes, E., Kastelein, J., Duriez, P. New risk factors for atherosclerosis and patient risk assessment. *Circulation* 2004; 109(23 Suppl 1): III15-9.
77. **Furchgott, R.** Role of endothelium in responses of vascular smooth muscle. *Circulation Research* 1983; 53: 557-573.

78. **Galis, Z.,** Sukhova, G., Lark, M., Libby, P. Increased expression of matrix-metalloproteinases and matrix degrading activity in vulnerable regions of human atherosclerotic plaques. *Journal of Clinical Investigation* 1994; 94: 2493-2503.
79. **Gaydos, C.,** Summersgill, J., Sahney, N., Ramirez, J., Quinn, T. Replication of *Chlamydia pneumoniae* in vitro in human macrophages, endothelial cells, and aortic artery smooth muscle cells. *Infection and Immunity* 1996; 64: 1614-1620.
80. **Goldstein, J.,** Ho, Y., Basu, S., Brown, M. Binding site on macrophages that mediate uptake and degradation of acetylated low density lipoprotein, producing massive cholesterol deposition. *Proceedures of the National Academy of Science, USA* 1979; 76: 333-337.
81. **Grotendorst, G.,** Chang, T., Seppa, H., Kleinman, H., Martin, G. Platelet-derived growth factor is a chemoattractant for vascular smooth muscle cells. *Journal of Cell Physiology* 1982; 113: 261-266.
82. **Gupta, S.** Chronic infection in the aetiology of atherosclerosis – focus on *Chlamydia pneumoniae*. *Arteriosclerosis* 1999; 143: 1-6.
83. **Guski, H.,** Kettler, L.-H., Götze, J. Der Einfluß der experimentellen Hypertonie auf die Ausbildung von Wandveränderungen der Aorta beim normo- und hypercholesterinämischen Kaninchen. Planimetrische und histometrische Untersuchungen. *Experimentelle Pathologie* 1971; 5: 308-326.
84. **Guski, H.,** Weiss, P. Zur Frage der spontanen Rückbildungsfähigkeit der experimentellen Atheromatose. *Experimentelle Pathologie* 1972; 6: 214-224.
85. **Guski, H.,** Götze, J. Der Einfluß der experimentellen Hypertonie auf die Aortengrundsubstanz des normo- und hypercholesterinämischen Kaninchens. *Zentralblatt für allgemeine Pathologie und pathologische Anatomie* 1973; 117: 337-343.



86. **Guski, H.**, Kunde, D., Hecht, A. Tierexperimentelle Untersuchungen zur Pathogenese der ischämischen Herzerkrankung. Die Morphologie der Koronararterien und des Myokards. *Mitteilungsblatt Ges. exp. Med. d. DDR*, 1973; 2: 52-53.
87. **Guski, H.**, Kunze, D., Wilfert, K., Wenzelides, K., Meyer, R., Götze, J., und Kunde, D. Zur morphologischen und biochemischen Charakterisierung des Kaninchenherzens bei cholesterininduzierter Koronarsklerose. 3. Ungarische Arteriosklerosekonferenz, Esztergom. 1973: 13-16.
88. **Guski, H.**, Fernández-Britto, J. Pathomorphological and morphometric findings in unstable angina pectoris – Updated critical review. In: Hauptmann, S., Dietel, M. und Sobrinho-Simões (Hrsg.), *Surgical Pathology Update 2001. 18th European Congress of Pathology*. Berlin: Leiben ABW- Wissenschaftsverlag, 2001: 548-552.
89. **Hadi, H.**, Carr, C., Suwaidi., J. Endothelial dysfunction: cardiovascular risk factors, therapy, and outcome. *Vascular Health and Risk Management* 2005; 1: 183-198.
90. **Haller, A.** *Opuscula pathologica*. Lausanne: Bousquet, 1755.
91. **Hampeln, P.** Ueber Syphilis und das Aortenaneurysma. *Berliner klinische Wochenschrift* 1894; 44: 1000-1002,1021-1024, 1067-1069.
92. **Hansson, G.**, Robertson, A., Söderber-Naucler, C. Inflammation and atherosclerosis. *Annual Review of Pathology* 2006; 1: 297-329.
93. **Hansson, G.**, Jonasson, L. The discovery of cellular immunity in the atherosclerotic plaque. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2009; 29: 1714-1717.
94. **Hansson, G.**, Hermansson, A. The immune system in atherosclerosis. *Nature Immunology* 2011; 12: 204-212.
95. **Haust, M.D.**, More, R. und Movat, H. The role of smooth muscle cells in the fibrogenesis of arteriosclerosis. *American Journal of Pathology* 1960; 37: 377-385.

96. **Haust, M.D.** Reaction patterns of intimal mesenchyme to injury, and repair in atherosclerosis. In Wagner, W. Und Clarkson, T. (Hrsg.), Arterial Mesenchyme and Arteriosclerosis. New York: Plenum Press. 1974: 35-57.
97. **Haust, M.D.** Arterial endothelium and its potentials. In Manning, G. und Haust, M.D. (Hrsg), Atherosclerosis. Metabolic, Morphologic, and Clinical Aspects. New York: Plenum Press. 1977: 34-51.
98. **Haust, M.D.,** Thrombosis and Atherosclerosis—Some Unresolved Problems. Annals of the New York Academy of Sciences 1985; 454: 154–161.
99. **Haust, M.D.** Recent concepts on the pathogenesis of atherosclerosis. Canadian Medical Association Journal 1989; 140: 929.
100. **Hecht, A.,** Guski, H., Kunde, D., Wilfert, K., Tontschev, G. Morphologische Befunde an Koronararterien und Myokard des Kaninchens bei experimenteller Fütterungsatheromatose. Experimentelle Pathologie 1972; 7: 29-35.
101. **Hecht, A.** Die Gefäße. In: Kettler, L.-H. (Hrsg.), Lehrbuch der speziellen Pathologie. Stuttgart: Gustav Fischer Verlag, 1976: 105-119.
102. **Heikkila, H.,** Latti, S., Leskinen, M., Hakala, J., Kovanen, P., Lindstedt, K. Activated mast cells induce endothelial cell apoptosis by a combined action of chymase and tumor necrosis factor-alpha. Arteriosclerose, Throbosis and Vascular Biologiy 2008; 28: 209-314.
103. **Helfer, O.** und Winau, R. Männer und Frauen der Medizin. Berlin: de Gruyter, 1986.
104. **Heubner, O.** Die luetische Erkrankung der Gehirnarterien. Leipzig: Vogel Verlag, 1874.
105. **Hodgson, J.** A Treatise on the Diseases of Arteries and Veins containing the Pathology and Treatment of Aneurisms and wounded Arteries. London: Underwood, 1815.

106. **Hofer, H.** Die Arteriosklerose in der pathologischen Anatomie des 19. Jahrhunderts. Inaug-Diss. Zürich: Juris Druck und Verlag, 1974.
107. **Holman, R.,** McGill, H., Strong, J., Geer, J. The natural history of atherosclerosis: the early aortic lesions as seen in New Orleans in the middle of the 20<sup>th</sup> Century. The American Journal of Pathology 1958; 34: 209-229.
108. **Holman, R.,** Brown, B., Gore, I., McMillan, G., Paterson, J., Pollak, O., Roberts, J., Wissler, R. An index for the evaluation of arteriosclerotic lesions in the abdominal aorta: A report by the committee on lesions of the American Society for the Study of Arteriosclerosis. Circulation 1960; 22: 1137-1143.
109. **Hope, J.** Von den Krankheiten des Herzens und der grossen Gefässe. Berlin: Enslin, 1833.
110. **Ieven, M.,** Hoymans, A. Involvement of Chlamydia pneumoniae in atherosclerosis: more evidence for lack of evidence. Journal of Clinical Microbiology 2005; 43: 19-24.
111. **Ignatowski, A.** Über die Wirkung des tierischen Eiweißes auf die Aorta und die parenchymatösen Organe der Kaninchen. Virchows Archiv 1909; 198: 248-270.
112. **Jaffer, F.,** Libby, P., Weissleder, R. Molecular and cellular imaging of atherosclerosis: emerging applications. Journal of the American College of Cardiology 2006; 47: 1328-38.
113. **Jongstra-Bilen, J.,** Haidari, M., Zhu, S., Chen, M., Guha, D., Cybulsky, M. Low-grade chronic inflammation in regions of the normal mouse arterial intima predisposed to atherosclerosis. J Exp Med 2006; 203: 2073-83.
114. **Jores, L.** Ueber Erkrankungen der Arterien der Struma. Beiträge zur pathologischen Anatomie und zur allgemeinen Pathologie 1897; 21: 211-225.

115. **Jores, L.** Ueber die Neubildung elastischer Fasern in der Intima bei Endarteriitis. Beiträge zur pathologischen Anatomie und zur allgemeinen Pathologie 1898; 24: 458-474.
116. **Jores, L.** Zur Kenntnis der Regeneration und Neubildung elastischen Gewebes. Beiträge zur pathologischen Anatomie und zur allgemeinen Pathologie 1900; 27: 381-405.
117. **Jores, L.** Wesen und Entwicklung der Arteriosklerose. Wiesbaden: Bergmann, 1903.
118. **Jores, L.** Anatomische Grundlagen wichtiger Krankheiten. Berlin: Julius Springer Verlag, 1913.
119. **Jores, L.** Die Entwicklung der Lehre von der Arteriosklerose seit Virchow. Virchows Archiv für pathologische Anatomie und Physiologie 1921; 235: 262-272.
120. **Jores, L.** Arterien. In: Henke, F. und Lubarsch, O. (Hrsg.), Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, Bd. II. Berlin: Julius Springer Verlag, 1924: 703-732.
121. **Josué, O.** Athérome aortique experimental par injections répétées d'adrénaline dans les veines. Compt. Rend. Soc. Boil 1903; 55: 1374.
122. **Josué, O.** A l'étude histologique de l'athérome artériel. Journal de Physiologie et de Pathologie générale 1905; 7: 690-700.
123. **Kadar, A.,** Illyes, G. und Hortovanyi, E. Early atherosclerotic changes. In: Hauptmann, S., Dietel, M. und Sobrinho-Simões (Hrsg.), Surgical Pathology Update 2001. 18th European Congress of Pathology. Berlin: Leiben ABW- Wissenschaftsverlag, 2001: 539-542.
124. **Kalazoglu, M.,** Byrne, G. Induction of macrophage foam cell formation by Chlamydia pneumoniae. Journal of Infectious Diseases 1998; 177: 725-729.

125. **Kaufmann, E.** Lehrbuch der speziellen pathologischen Anatomie für Studierende und Ärzte. Berlin: Georg Reimer Druck und Verlag, 1911.
126. **Kaukoranta-Tolvanen, S.,** Teppo, A., Laitinen, K., Saikku, P., Linnavvorik, K., Leinonen, M. Growth of *Chlamydia pneumoniae* in cultured human peripheral blood mononuclear cells and induction of a cytokine response. *Microbiological Pathology* 1996; 21: 215-221.
127. **Keele, K.** Leonardo da Vinci's views on arteriosclerosis. *Medical History* 1973; 17: 304-308.
128. **Kettler, L.** Neue Aspekte der pathologisch-anatomischen Arterioskleroseforschung. *Ber. Ges. Inn. Med.* 1967; 5: 11-18.
129. **Klimov, A.,** Rodionova, L. und Petrova-Maslakova, L. Experimental atherosclerosis induced by repeated intravenous administration of hypercholesterolaemic serum. *Cor Vasa.* 1966; 8: 225–230.
130. **Klimov, A.,** Loviagina, T., Popov, A. und Ban'kovskaya, E. Uptake of intact plasma lipoproteins into the arterial wall of the rabbit. In Schettler, G. Und Weizel, A. (Hrsg.), *Atherosclerosis III. Proceedings of the Third International Symposium.* New York: Springer-Verlag. 1974: 85-88.
131. **Klimov, A.,** Ryzhenkov, V., Petrova, L. und Polyakova, E. Experimental investigation of hypolipidemic and anti-atherosclerotic drugs with different mechanism of action. In Manning, G. Und Haust, M.D. (Hrsg), *Atherosclerosis. Metabolic, Morphologic, and Clinical Aspects.* New York: Plenum Press. 1977: 477-482.
132. **Klimov, A.,** Popov, A., Nagornev, V. und Pleskov, V. Effect of high density lipoproteins on permeability of rabbit aorta to low density lipoproteins. *Atherosclerosis.* 1985; 55: 217-223.

133. **Klotz, O.** A discussion on the classification and experimental production of arteriosclerosis. *The British Medical Journal* 1906; 22: 1767.
134. **Klotz, O.** Experimentelle Arbeits-Arteriosklerose. *Centralblatt für Allgemeine Pathologie und Pathologische Anatomie* 1908; 19: 535-539.
135. **Koenen, R.,** von Hundelshausen P., Nesmelova I., et al. Disrupting functional interactions between platelet chemokines inhibits arteriosclerosis in hyperlipidemic mice. *Nat. Med.* 2009; 15: 97-103.
136. **Kovacs, A.,** Weber, M., Burns, L., Jacob, H., Vercellotti, G. Cytoplasmic sequestration of p53 in cytomegalovirus-infected human endothelial cells. *American Journal of Pathology* 1996; 149: 1531-1539.
137. **Kreysig, F.** Die Krankheiten des Herzens, 2.Teil. Berlin: Maurer, 1815.
138. **Kunz, J.** Chlamydia pneumoniae - ein vermuteter pathogenetischer Faktor der Koronararteriosklerose. *Pathologie* 1999; 20: 230-235.
139. **Kunz, J.** Matrix Metalloproteinases and Atherogenesis in Dependence of Age. *Gerontology* 2007; 53: 63-73.
140. **Kunz, J.** Aktuelles zur diabetischen Makroangiopathie. *Pathologie* 2012; 33: 192-204.
141. **Lagunoff, D.** und Martin, G. Earl Benditt. *Biographical Memoirs* 2002; 81: 24-47.
142. **Leary, T.** Atherosclerosis, the important form of arteriosclerosis, a metabolic disease. *The Journal of the American Medical Association* 1935; 105: 475- 480.
143. **Lee, R.,** Libby, P. The Unstable Atheroma. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 1997; 17: 1859-1867.
144. **Ley, K.,** Miller, Y., Hedrick, C. Monocyte and macrophage dynamics during atherogenesis. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 2011; 31: 1506-1516.

145. **Libby, P.** Molecular bases of the acute coronary syndromes. *Circulation* 1995; 91: 2844-2850.
146. **Libby, P.** Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes. *Circulation* 2001; 104: 365-372.
147. **Libby, P.** Inflammation in atherosclerosis. *Nature*. 2002; 420: 868-874.
148. **Libby, P., Aikawa, M.** Stabilization of atherosclerotic plaques : New mechanisms and clinical targets. *Nature Medicine* 2002; 8: 1257-1262.
149. **Libby, P., Theroux, P.** Pathophysiology of Coronary Artery Disease. *Circulation* 2005; 111 : 3481-3488.
150. **Libby, P., Ridker, P.** Inflammation and Atherothrombosis. From Population Biology and Bench Research to Clinical Practice. *Journal of the American College of Cardiology* 2006; 48: A33-A46.
151. **Libby, P., Shi, G.** Mast cells as mediators and modulators of atherogenesis. *Circulation* 2007; 115: 2471-2473.
152. **Libby, P.** The molecular mechanisms of the thrombotic complications of atherosclerosis. *Journal of Internal Medicine* 2008; 263: 517-527.
153. **Lobstein, J.** *Traité d'Anatomie Pathologique II.* Paris : Levrault, 1833.
154. **Long, E.** The development of our knowledge of arteriosclerosis. In: Cowdry, E. (Hrsg.), *Arteriosclerosis. A Survey of the Problem.* New York: The Macmillan Company, 1933:10-52.
155. **Loscalzo, J.** Nitric oxide insufficiency, platelet activation, and arterial thrombosis. *Circulation Research* 2001; 88: 756-762.

156. **Lyon, M.** Chromosomal and subchromosomal inactivation. *Annual Review of Genetics* 1968; 2: 31.
157. **Malkoff, G.** Ueber die Bedeutung der traumatischen Verletzungen von Arterien (Quetschung, Dehnung) für die Entwicklung der wahren Aneurysmen und der Arteriosklerose. *Beiträge zur pathologischen Anatomie und zur allgemeinen Pathologie* 1899; 25:431:446.
158. **Marchand, F.** Arterien. In: Eulenburg, A. (Hrsg.), *Real-Encyclopädie der gesamten Heilkunde*. Wien und Leipzig: Urban & Schwarzenberg, 1894: 205-268.
159. **Marchand, F.** Über Arteriosklerose. *Verhandlungen des Kongresses für Innere Medizin*. 21. Kongress, Leipzig 1904; 23-59.
160. **Massmann, J., Helbig, W.** Morphological and biochemical studies on the different development of cholesterol-induced aortic and coronary artery arteriosclerosis in rabbits. *Exp Pathol (Jena)* 1972; 7(1): 60-70.
161. **Melnick, J., Dressman, G., McCollum, C., Petrie, B., Burek, J., DeBakey, M.** Cytomegalovirus antigen within human arterial smooth muscle cells. *Lancet* 1983; 2: 644-647.
162. **Melnick, J., Adam, E., DeBakey, M.** Cytomegalovirus and atherosclerosis. *European Heart Journal* 1993; 14: 30-38.
163. **Michler, M.** Lobstein, Johann Friedrich der Jüngere, in: *Neue Deutsche Biographie* 1985; 14: 738-740. Online am 4.3.2013 unter <http://www.deutsche-biographie.de/pnd100369979.html>.
164. **Molestina, R., Miller, R., Ramirez, J., Summersgil, J.** Infection of human endothelial cells with *C. pneumoniae* stimulates transendothelial migration of neutrophils and monocytes. *Infection and Immunity* 1999; 67: 1323-30.



165. **Morgagni, G.** De sedibus et causis morborum per anatomen indagatis. Venetiis: Typographia Remondiniana, 1761.
166. **Moore, K.,** Tabas, I. The cellular biology of macrophages in atherosclerosis. *Cell* 2011; 145: 341-355.
167. **Nicholson, A.,** Hajjar, D. Herpesviruses in atherosclerosis and thrombosis. Etiologic agents or ubiquitous bystanders? *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 1998; 18: 339-348.
168. **Ophüls, W.** Arteriosclerosis, Cardiovascular Disease: Their Relation to Infectious Diseases. California: Stanford University Press, 1921.
169. **Owens, G.** Smooth muscle cell differentiation in atherogenesis. In: Fuster, V., Ross, R., Topol, E. (Hrsg.), *Atherosclerosis and Coronary Artery Disease*. Bd1. Philadelphia, Lippincott-Raven, 1996: 401-420.
170. **Packard, R.,** Libby, P. Inflammation in Atherosclerosis: From vascular biology to biomarker discovery and risk prediction. *Clinical Chemistry* 2008; 54: 24-38.
171. **Packard, R.,** Lichtman, A., and Libby, P. Innate and adaptive immunity in atherosclerosis. *Seminars in Immunopathology* 2009; 31:1-27.
172. **Pagel, J.** Marchand. Biographisches Lexikon hervorragender Ärzte des neunzehnten Jahrhunderts. Urban & Schwarzenberg: Berlin. S. 1091-1092. 1901.
173. **Palade, G.** Transport in quanta across the endothelium of blood capillaries. *Anatomical Record* 1960; 136: 254-264.
174. **Parthasarathy, S.,** Printz, D., Boyd, D., Joy, L., Steinberg, D. Macrophage oxidation of low density lipoprotein generates a modified form recognized by the scavenger receptor. *Arteriosclerosis* 1986; 6: 505-510.

175. **Paterson, J.**, Cottral, G. Experimental coronary sclerosis: lymphomatosis as a cause of coronary sclerosis in chickens. *Archives of Pathology* 1950; 49: 699-709.
176. **Poole, J.**, Cromwell, S., und Benditt, E. Behavior of smooth muscle cells and formation of extracellular structures in the reaction of arterial walls to injury. *American Journal of Pathology* 1971; 62: 391-404.
177. **Pyle, A.**, Young, P. Atheromas feel the pressure. Biomechanical stress and atherosclerosis. *The American Journal of Pathology* 2010; 177: 4-9.
178. **Raines, E.**, Rosenfeld, M., Ross, R. The Role of Macrophages. In: Fuster, V., Ross, R., Topol, E. (Hrsg.), *Atherosclerosis and Coronary Artery Disease*. Philadelphia, Lippincott-Raven. 1996: 539-555.
179. **Raines, E.**, Ferri, N. Thematic review series: the immune system and atherogenesis, cytokines affecting endothelial and smooth muscle cells in vascular disease. *Journal of Lipid Research* 2005; 46: 1081-1092.
180. **Ramos, M.**, Kuzuya, M., Esaki, T., Miura, S., Satake, S., Asai, T., Kanda, S., Hayashi, T., Iguchi, A. Induction of macrophage VEGF in response to oxidized LDL and VEGF accumulation in human atherosclerotic lesions. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 1998; 18: 1188-1196.
181. **Rannie, I.** und Duguid, J. The pathogenesis of cholesterol arteriosclerosis in the rabbit. *The Journal of Pathology and Bacteriology* 1953; 66:395-398.
182. **Ribbert, H.** Ueber die Genese der arteriosklerotischen Veränderungen der Intima. *Verhandlungen der Deutschen Pathologischen Gesellschaft* 1905; 8: 168-177.
183. **Ribbert, H.** Die Arteriosklerose. *Deutsche medizinische Wochenschrift* 1918; 44: 953.
184. **Richardson, P.**, Davies, M., Born, G. Influence of plaque configuration and stress distribution on fissuring of coronary atherosclerotic plaques. *Lancet* 1989; II: 941-944.

185. **Rokitansky, C.** Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie. Band 2. Wien: Braumüller & Seidel, 1844.
186. **Rokitansky, C.** Über einige der wichtigsten Krankheiten der Arterien. Band 4. Wien: K.-K. Hof- und Staatsdruck, 1852.
187. **Rolfe, G.** T-Lymphocytes effect smooth muscle cell phenotype and proliferation. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 1995; 15: 1204-1210.
188. **Rosenfeld, M.,** Campbell, L. Pathogens and atherosclerosis: Update on the potential contribution of multiple infectious organisms to the pathogenesis of atherosclerosis. *Thrombosis and Haemostasis* 2011; 106: 858-867.
189. **Ross, R.** The smooth muscle cells. II. Growth of smooth muscle in culture and formation of elastic fibers. *Journal of Cell Biology* 1971; 50: 172-186.
190. **Ross, R.** und Glomset, J. Atherosclerosis and the arterial smooth muscle cell. *Science* 1973; 180: 1332-1339.
191. **Ross, R.,** Glomset, J. The pathogenesis of atherosclerosis (First of two parts). *The New England Journal of Medicine* 1976a; 295: 369-377.
192. **Ross, R.,** Glomset, J. The pathogenesis of atherosclerosis (Second of two parts). *The New England Journal of Medicine* 1976b; 295: 420-425.
193. **Ross, R.,** Glomset, J. und Harker, L. Response to injury and atherogenesis. *American Journal of Pathology* 1977; 86: 675-684.
194. **Ross, R.** The pathogenesis of atherosclerosis – an update. *The New England Journal of Medicine* 1986; 314: 488-500.
195. **Ross, R.** Atherosclerosis. In: McGee, J., Isaacson, P., und Wright, N. (Hrsg.), *Oxford Textbook of Pathology*. Oxford, England: Oxford University Press, 1992: 798-812.

196. **Ross, R.** The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature* 1993; 362: 801-809.
197. **Ross, R.** Atherosclerosis -- an inflammatory disease. *New England Journal of Medicine* 1999; 340: 115-126.
198. **Ruffer M.** On arterial lesions found in Egyptian mummies (1580 B.C.-525 A.D.). *Journal of Pathology and Bacteriology* 1911; 15: 453-462.
199. **Saikku, P.,** Leinonen, M., Mattila, K., Ekman, M., Nieminen, M., Mäkelä, P., Huttunen, J., Valtonen, V. Serologic evidence of an association of a novel Chlamydia, TWAR, with chronic coronary heart disease and acute myocardial infarction. *Lancet* 1988; ii: 983-985.
200. **Saltykow, S.** Atherosklerose bei Kaninchen nach wiederholten Staphylokokkeninjektionen. *Beiträge zur pathologischen Anatomie und zur allgemeinen Pathologie* 1908a; 43: 147-171.
201. **Saltykow, S.** Die experimentell erzeugten Arterienveränderungen in ihrer Beziehung zu Atherosklerose und verwandten Krankheiten des Menschen. *Centralblatt für Allgemeine Pathologie und Pathologische Anatomie* 1908b; 19:321-353, 369-398.
202. **Scarpa, A.** Über die Pulsadergeschwülste. Übersetzung von Charles Harles aus dem Original: Sull' Aneurisma: Riflessioni ed Osservazioni anatomico-chirurgiche, 1804. Zürich: Orell, Füssli und Compagnie, 1808.
203. **Scheidemandel, E.** Über die durch Adrenalininjektionen zu erzeugende Aortenverkalkung der Kaninchen. *Virchows Archiv* 1905; 181: 363-382.
204. **Schettler, G.,** Mörl, H. Ätiologie und Pathogenese der Arteriosklerose. *Naturwissenschaften* 1978; 65: 130-136.
205. **Schmidt, R.,** Redecke, V., Breitfeld, Y. EMMPRIN (CD 147) is a central activator of extracellular matrix degradation by Chlamydia pneumoniae-infected monocytes. Implications for plaque rupture. *Thromb Haemost* 2006; 95: 151-158.

206. **Schmiedl, H.** Experimentelle Untersuchungen über die Wirkung des Tabakrauchens auf das Gefäßsystem. *Frankfurter Zeitschrift für Pathologie* 1913; 13:45-76.
207. **Sedmak, D.,** Knight, D., Vook, N., Waldman, J. Divergent patterns of ELAM-1, ICAM-1, and VCAM-1 expression on cytomegalovirus-infected endothelial cells. *Transplantation* 1994; 58: 1379-1385.
208. **Shahgasempour, S.,** Woodroffe, S., Garnett, H. Alterations in the expression of ELAM-1, ICAM-1, and VCAM-1 after in vitro infection of endothelial cells with a clinical isolate of human cytomegalovirus. *Microbiology and Immunology* 1997; 141: 121-129.
209. **Sherry, B.,** Cerami, A. Cachectin / tumor necrosis factor exerts endocrine, paracrine, and autocrine control of inflammatory responses. *Journal of Cell Biology* 1988; 107: 1269-1277.
210. **Sjölund, M.,** Hedin, U., Sejersen, T., Heldin, C., Thyberg, J. Arterial smooth muscle cells express platelet-derived growth factor (PDGF) A chain mRNA, secrete a PDGF-like mitogen, and bind exogenous PDGF in a phenotype- and growth state-dependent manner. *Journal of Cellular Biology* 1988; 106:403- 413.
211. **Smith, J.,** Trogan, E., Ginsberg, M., Grigaux, C., Tian, J., Miyata, M. Decreased atherosclerosis in mice deficient in both macrophage colony-stimulating factor (op) and apolipoprotein E. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1995; 92: 8264-8268.
212. **Spagnoli, L.,** Mauriello, A., Sangiorgi, G., Bonanno, E., Piepgras, D., Schwartz, R., Edwards, W., Pistolese, R. und Holmes, D. Morphological determinants of plaque destabilization in carotids of patients with stroke. In: Hauptmann, S., Dietel, M. und Sobrinho-Simões (Hrsg.), *Surgical Pathology Update 2001. 18th European Congress of Pathology.* Berlin: Leiben ABW- Wissenschaftsverlag, 2001: 552-554.

213. **Span, A.**, Van Boven, C., Bruggeman, C. The effect of cytomegalovirus infection on the adherence of polymorphonuclear leukocytes to endothelial cells. *European Journal of Clinical Investigations* 1989; 19: 542-548.
214. **Stary, H.** Evolution and progression of atherosclerotic lesions in coronary arteries of children and young adults. *Arteriosclerosis Supplement* 1989; 9: I19-I32.
215. **Stary, H.**, Chandler, A., Glagov, S., Guyton, J., Insull, W., Rosenfeld, M., Schaffer, S., Schwartz, C., Wagner, W., Wissler, R. A definition of initial, fatty streak, and intermediate lesions of atherosclerosis: a report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation* 1994; 89: 2462-2478.
216. **Stary, H.**, Chandler, A., Dinsmore, R., Fuster, V., Glagov, S., Insull, W., Rosenfeld, M., Schwartz, C., Wagner, W., Wissler, R. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis: a report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation* 1995; 92: 1355-1374.
217. **Stassen, F.**, Vainas, T., Bruggeman, C. Infection and atherosclerosis. An alternative view on an outdated hypothesis. *Pharmacological Reports* 2008; 60: 85-92.
218. **Steinberg, D.** Atherogenesis in perspective: Hypercholesterolemia and inflammation as partners in crime. *Nature Medicine* 2002; 8: 1211-1217.
219. **Steinberg, D.** The Pathogenesis of Atherosclerosis. An interpretive history of the cholesterol controversy: part I. *Journal of Lipid Research* 2004; 45: 1583-93.
220. **Steinbiss, W.** Über experimentelle alimentäre Atherosklerose. *Virchows Archiv* 1913; 212: 152-187.
221. **Sternby, N.** Atherosclerosis in a defined population. *Acta pathologica et microbiologica scandinavica. Suppl.* 1968; 194: 1-216.

222. **Sternby, N.**, Fernández-Britto, J., Nordet, P. Pathobiological determinants of atherosclerosis in youth (PBDAY Study), 1986-96. Bulletin of the World Health Organization 1999; 77: 250-257.
223. **Stuckey, N.** Über die Veränderungen der Kaninchenaorta unter der Wirkung reichlicher tierischer Nahrung. Inaug-Diss., St. Petersburg, 1910.
224. **Stuckey, N.** Über die Veränderungen der Kaninchenaorta bei der Fütterung mit verschiedenen Fettsorten. Centrallblatt für allgemeine Pathologie und Pathologische Anatomie 1912; 23: 910.
225. **Studer, A.** und Reber, K. Der Tierversuch in der Arterioskleroseforschung. Ergebnisse der allgemeinen Pathologie und pathologischen Anatomie 1963; 43: 1-87.
226. **Sumikawa, P.** Ein Beitrag zur Genese der Arteriosklerose. Beiträge zur pathologischen Anatomie und zur allgemeinen Pathologie 1903; 34: 242-252.
227. **Swirski, F.**, Nahrendorf, M., Libby, P. The Ins and Outs of Inflammatory Cells in Atheromata. Cell Metabolism. 2012; 15: 135-136.
228. **Tabas, I.** Macrophage death and defective inflammation resolution in atherosclerosis. National Review of Immunology 2010; 10: 36-46.
229. **Tedgui, A.**, Mallat, Z. Cytokines in atherosclerosis: pathogenic and regulatory pathways. Physiology Review 2006; 86: 515-581.
230. **Thoma, R.** Ueber die Abhängigkeit der Bindegewebsneubildung in der Arterienintima von den mechanischen Bedingungen des Blutumlaufes: Die Rückwirkung des Verschlusses der Nabelarterien und des arteriösen Ganges auf die Structur der Aortenwand. Archiv für pathologische Anatomie und Physiologie und für klinische Medicin 1883; 93: 443-505.
231. **Thoma, R.** Ueber die Abhängigkeit der Bindegewebsneubildung in der Arterienintima von den mechanischen Bedingungen des Blutumlaufes: Die diffuse Arteriosclerose.

- Archiv für pathologische Anatomie und Physiologie und für klinische Medizin 1886a;  
104: 209-216.
232. **Thoma, R.** Ueber die Abhängigkeit der Bindegewebsneubildung in der Arterienintima von den mechanischen Bedingungen des Blutlaufes: Die diffuse Arteriosclerose. Archiv für pathologische Anatomie und Physiologie und für klinische Medizin 1886b; 104: 401-433.
233. **Thoma, R.** Ueber die Abhängigkeit der Bindegewebsneubildung in der Arterienintima von den mechanischen Bedingungen des Blutlaufes: Die Arteriosclerosis nodosa I. Archiv für pathologische Anatomie und Physiologie und für klinische Medizin 1886c; 105: 1-26.
234. **Thoma, R.** Ueber die Abhängigkeit der Bindegewebsneubildung in der Arterienintima von den mechanischen Bedingungen des Blutlaufes: Die Arteriosclerosis nodosa II. Archiv für pathologische Anatomie und Physiologie und für klinische Medizin 1886d; 105: 197-215.
235. **Thoma, R.** Ueber die compensatorische Endarteriitis. Archiv für pathologische Anatomie und Physiologie und für klinische Medizin 1888; 112: 10-16.
236. **Thoma, R.** Ueber Gefäß- und Bindegewebsneubildung in der Arterienwand. Beiträge zu pathologischen Anatomie und zur allgemeinen Pathologie 1891; 10: 433-447.
237. **Thoma, R.** Über die Histomechanik des Gefäßsystems und die Pathogenese der Angiosklerose. Virchows Archiv 1911; 204: 1-74.
238. **Thoma, R.** Über die Strömung des Blutes in der Gefäßbahn und die Spannung der Gefäßwand. Beiträge zur pathologischen Anatomie und zur allgemeinen Pathologie 1920; 66: 377-432.
239. **Thoma, R.** Über die Genese und die Lokalisationen der Arteriosklerose. Virchows Archiv 1923; 245: 78-122.



240. **Tiedemann, F.** Von der Verengung und Schliessung der Pulsadern in Krankheiten. Heidelberg und Leipzig: Groos, 1843.
241. **Traube, L.** Fall von angeborener Aortenstenose mit Bermerkungen über Sklerose des Aortensystems. Berliner klinische Wochenschrift 1871; 29:32.
242. **Ullrich, H.,** Guski, H. Experimentelle Koronarsklerose und ischämische Herzkrankheit. II. Morphometrische Untersuchungen zum Nachweis von Anpassungsvorgängen an den Koronararterien und am Myokard. Zentralblatt für allgemeine Pathologie und pathologische Anatomie 1980; 124: 15-19.
243. **VanEpps, S.,** Vorp, D. Mechanopathobiology of Atherogenesis: A Review. Journal of Surgical Research 2007; 142: 202-217.
244. **Van Gils, J.,** Derby, M., Fernandes, L., Ramkhelawon, B., Ray, T., Rayner, K., Parathath, S., Distel, E., Feig, J., Alvarez-Leite, J., Rayner, A., McDonald, T., O'Brien, K., Stuart, L., Fisher, E., Lacy-Hulbert, A., Moore, K. The neuroimmune guidance cue netrin-1 promotes atherosclerosis by inhibiting the emigration of macrophages from plaques. Nature Immunology 2012; 13: 136-143.
245. **Vanhoutte, P.** Endothelial dysfunction. The first step toward coronary arteriosclerosis. Circulation Journal 2009; 73: 595-601.
246. **Vihert, A.** Atherosclerosis of the aorta in five towns. Bulletin of the World Health Organisation. 1976; 53: 501-508.
247. **Virchow, R.** Phlogose und Thrombose im Gefässsystem. Gesammelte Abhandlungen zur wissenschaftlichen Medicin. Frankfurt-am-Main, Meidinger Sohn & Company, 1856a: 458-636.
248. **Virchow, R.** Vortrag über den atheromatösen Process der Arterien. Wiener medizinische Wochenschrift 1856b; 51: 810-812.

249. **Virchow, R.** Die Lehre von der chronischen Endoarteriitis. *Virchows Archiv* 1879; 77: 380-383.
250. **Wal, A. van der,** Becker, A., Loos, C. van der, Pranab, K. Site of intimal rupture or erosion of thrombosed coronary atherosclerotic plaques is characterized by an inflammatory process irrespective of the dominant plaque morphology. *Circulation* 1994; 89: 36-51.
251. **Waterman, N.** Einige Bemerkungen zur Frage: Arteriosklerose nach Adrenalin-Injektionen. *Virchows Archiv* 1908; 191:202.
252. **W.B.R.** (Nachruf) JB Duguid. *British Medical Journal*. 1981; 282: 485
253. **Weber, C.,** Noels, H. Atherosclerosis: current pathogenesis and therapeutic options. *Nature medicine* 2011; 17: 1410-1422.
254. **Welch, F.** On Aortic Aneurysm in the Army and the Conditions Associate with it. *Medical-Chirurgical Transactions*. 1876: 59:59.
255. **Wesselkin, N.** (1913) Ablagerung von fettartigen Stoffen in den Organen. *Virchows Archiv für Pathologische Anatomie und Physiologie und für Klinische Medizin* 1913; 212: 225-235.
256. **Wilfert, K.,** Drischel, K., Unbehaun, A., Guski, H., Persson, P., Stauss, H. Vascular response to Angiotensin II in atherosclerosis -- Role of the Baroreflex. *Hypertension* 2000; 35: 685-690.
257. **Wilfert, K.,** Guski, H., Persson, P., Stauss, M. Cardiovascular responses to angiotensin II in atherosclerosis. *Acta Physiologica Scandanavia* 2002; 176: 95-100.
258. **Willerson, J.,** Majesky, M., Fuster, V. Russell Ross, PhD. Visionary Basic Scientist in Cardiovascular Medicine. *Circulation* 2001; 103: 478-479.

259. **Windaus, A.** Über den Gehalt normaler und atheromatöser Aorten an Cholesterin und Cholesterinestern. Hoppe-Seyler's Zeitschrift für physiologische Chemie 1910; 67: 174-176.
260. **Wissler, R.** The arterial medial cell, smooth muscle or multifunctional mesenchyme? Journal of Atherosclerosis Research 1968; 8: 201-213.
261. **Wissler, R.,** Vesselinovitch, D. Experimental models of human atherosclerosis. Annals of the New York Academy of Science 1968; 149: 907-922.
262. **Wissler, R.,** Vesselinovitch, D., Davis, H. Cellular components of the progressive atherosclerotic process. In Olsson, A. (Hrsg.), Atherosclerosis, Biology and Clinical Science. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1989: 57-74.
263. **Wissler, R.** The Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY) Research Group: An Overview of the quantitative influence of several risk factors on the progression of atherosclerosis in young people in the United States. The American Journal of Medical Studies 1995; 310 (Suppl.1): S29-S36.
264. **World Health Organisation.** Classification of atherosclerotic lesions: Report of a study group. World Health Organization Technical Report Series 1958; 143: 1-19.
265. **Yan, Z.,** Hansson, G. Innate immunity, macrophage activation, and atherosclerosis. Immunology Review 2007; 219: 187-203.
266. **Zebrowski, E. von** Zur Frage vom Einfluss des Tabakrauches auf Tiere. Centralblatt für Allgemeine Pathologie und Pathologische Anatomie 1908; 19: 609-617.
267. **Zerneck, A.,** Shagdarsuren, E., Weber, C. Chemokines in atherosclerosis: an update. Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology 2008; 28: 1897-1908.
268. **Zhou, Y.,** Guetta, E., Yu, Z., Finkel, T., Epstein, S. Human cytomegalovirus increases modified low density lipoprotein uptake and scavenger receptor mRNA expression in vascular smooth muscle cells. Journal of Clinical Investigations 1996; 98: 2129-38.

## **10. Abbildungsverzeichnis**

### **10.1 Schemata**

- Abb. 1.** „Gefäßdarstellung des Armes in einer Zeichnung von Leonardo da Vinci“ aus Keele, K. Leonardo da Vinci's views on arteriosclerosis. *Medical History* 1973; 17: 304-308.
- Abb. 2.** „Darstellung der Progression arteriellen Läsionen und ihrer Klassifizierung“ aus Stary, H., Chandler, A., Dinsmore, R., Fuster, V., Glagov, S., Insull, W., Rosenfeld, M., Schwartz, C., Wagner, W., Wissler, R. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis: a report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation* 1995; 92: 1355-1374.
- Abb. 3.** „Das fettig-fibröse Stadium der Läsion“ aus Libby, P., Ridker, P. Inflammation and Atherothrombosis. From Population Biology and Bench Research to Clinical Practice. *Journal of the American College of Cardiology* 2006; 48: A33-A46.
- Abb. 4.** „Die Stabilisierung der Läsion“ aus Libby, P., Ridker, P. Inflammation and Atherothrombosis. From Population Biology and Bench Research to Clinical Practice. *Journal of the American College of Cardiology* 2006; 48: A33-A46.
- Abb. 5.** „Die komplizierte Läsion“ aus Libby, P., Ridker, P. Inflammation and Atherothrombosis. From Population Biology and Bench Research to Clinical Practice. *Journal of the American College of Cardiology* 2006; 48: A33-A46.
- Abb. 6.** „Hochgradige Arteriosklerose der Aorta“ aus Jores, L. *Anatomische Grundlagen wichtiger Krankheiten*. Berlin: Julius Springer Verlag, 1913.
- Abb. 7.** „Ein Theil einer arteriosklerotischen Verdickung der Aorta...“ aus Marchand, F. Arterien. In: Eulenburg, A. (Hrsg.), *Real-Encyclopädie der gesammten Heilkunde*. Wien und Leipzig: Urban & Schwarzenberg, 1894: 205-268.
- Abb. 8.** „Schematische Darstellung des Verfahrens bei Dehnung der Arteria carotis durch

Einspritzung von Kochsalzlösung“ aus Malkoff, G. Ueber die Bedeutung der traumatischen Verletzungen von Arterien (Quetschung, Dehnung) für die Entwicklung der wahren Aneurysmen und der Arteriosklerose. Beiträge zur pathologischen Anatomie und zur allgemeinen Pathologie 1899; 25:431:446.

**Abb. 9.** „Experimentelle Nikotinvergiftung der Maus“ aus Schmiedl, H. Experimentelle Untersuchungen über die Wirkung des Tabakrauchens auf das Gefäßsystem. Frankfurter Zeitschrift für Pathologie 1913; 13:45-76.

**Abb. 10.** „Beispiel typischer Sandwattformationen von der Geniusbank nordwestlich Wilhelmshaven, Jademündung...“ aus Doerr, W. und Daus, J. Über eine funktionelle Struktur der Aortenwand. In: Doerr, W. (Hrsg.), Perfusionstheorie der Arteriosklerose. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 1963: 44-68.

**Abb. 11.** „Darstellung der Perfusionstheorie nach Doerr“ aus Doerr, W. und Daus, J. Über eine funktionelle Struktur der Aortenwand. In: Doerr, W. (Hrsg.), Perfusionstheorie der Arteriosklerose. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 1963: 44-68.

**Abb. 12.** „Faktoren der Einsickerung von Flüssigkeit aus dem Randblutstrom“ aus Doerr, W. Die Arteriosklerose als chirurgische Aufgabe: Pathologische Anatomie. Langbecks Archiv für Chirurgie 1975; 339: 137-151.

**Abb. 13.** „Endothelschädigung im Sinne einer Denudation“ aus Ross und Glomset. The pathogenesis of atherosclerosis (Second of two parts). The New England Journal of Medicine 1976b; 295: 420-425.

**Abb. 14.** „Die Rolle der Makrophagen“ aus Jaffer, F., Libby, P., Weissleder, R. Molecular and cellular imaging of atherosclerosis: emerging applications. Journal of the American College of Cardiology 2006; 47:1328-38.

**Abb. 15.** „Die Rolle der T-Lymphozyten“ aus Andersson, J., Libby, P. und Hansson, G. Adaptive immunity and atherosclerosis. Clinical Immunology 2010. 134: 33-46.

## 10.2 Fotografien

1. **Lobstein, J.** Alsatica: Portail des Savoirs en Alsance. Online am 14.1.2013: <http://www.alsatica.eu/fr/alsatica/bnus/J.F.-Lobstein-Professeur-de-la-faculte-de-medecine-de-Strasbourg-Buste-3-4-a-g,1-650721.html>.
2. **Rokitansky, C.** BBC Hulton Picture Library. Encyclopaedia Britannica Online. Online am 6. Januar 2013: <http://www.britannica.com/EBchecked/topic/506983/Karl-baron-von-Rokitansky?overlay=true&assemblyId=31997>.
3. **Virchow, R.** Bildarchiv Preussischer Kulturbesitz, Berlin. Encyclopædia Britannica Online. Online am 6 Januar 2013: <http://www.britannica.com/EBchecked/media/15084/Rudolf-Virchow>.
4. **Thoma, R.** Universitätsklinikum Heidelberg. Institut für Pathologie. Geschichte des Institutes. Online am 6. Januar 2013: [www.klinikum.uni-heidelberg.de/Geschichte.3660.html](http://www.klinikum.uni-heidelberg.de/Geschichte.3660.html).
5. **Marchand, F..** Pagel, J.: Biographisches Lexikon hervorragender Ärzte des neunzehnten Jahrhunderts. Urban & Schwarzenberg: Berlin. S. 1091-1092. 1901.
6. **Ribbert, H.** In: Goerttler, K., Wegbereiter unserer naturwissenschaftlich medizinischen Moderne. 219 Biographien zur Portrait-Sammlung des Anatomen Robert Wiedersheim (1848 - 1923). Heidelberg: Verlag Academia-Press, Studenten-Presse. 2003.
7. **Anitschkow, N.** Berlin-Brandenburgische Akademie der Wissenschaften Online am 26.1.2013: [http://www.bbaw.de/bbaw/MitgliederderVorgaengerakademien/AltmitgliedDetails?altmitglied\\_id=60](http://www.bbaw.de/bbaw/MitgliederderVorgaengerakademien/AltmitgliedDetails?altmitglied_id=60).
8. **Aschoff, L.** (1). *Encyclopædia Britannica Online*. Online am 6. Januar 2013: <http://www.britannica.com/EBchecked/media/136084/Karl-Albert-Ludwig-Aschoff>.

9. **Aschoff, L.** (2). Stanford Medical History Center. Stanford School of Medicine. Online am 27.1.2013: <http://lane.stanford.edu/med-history/index.html>.
10. **Duguid, J.** Institute for Medical Research Malaysia. IMR Past Directors. Online am 24.2.2013: [www.imr.gov.my/corporate-info/past-director.html](http://www.imr.gov.my/corporate-info/past-director.html).
11. **Doerr, W.** Universitätsklinikum Heidelberg. Institut für Pathologie. Geschichte des Institutes. Online am 6. Januar 2013: [www.klinikum.uni-heidelberg.de/Geschichte.3660.html](http://www.klinikum.uni-heidelberg.de/Geschichte.3660.html).
12. **Benditt, E.** The National Academies Press: Biographical Memoirs. Online am 6. Januar 2013: [www.nap.edu/readingroom.php?book=biomems&page=ebenditt.html](http://www.nap.edu/readingroom.php?book=biomems&page=ebenditt.html).
13. **Ross, R.** In: Willerson, J., Majesky, M. und Fuster, V.: „Russell Ross, PhD. (2001). Visionary Basic Scientist in Cardiovascular Medicine“. *Circulation*. 103: 478-479. Online am 22. April 2012: <http://circ.ahajournals.org/>.
14. **Ophüls, W.** Lane Library. Stanford University School of Medicine and the Predecessor Schools: An Historical Perspective. Online am 23.2.2013: <http://elane.stanford.edu/wilson/html/photoalbum/index.html#id=portraits&num=14>.

## 11. Abkürzungsverzeichnis

CMV	Cytomegalovirus, Zytomegalievirus
ELAM	Endothelial leukocyte adhesion molecule, Endothel-Leukozyte-Adhäsionsmoleküle
GM-CSF	Granulozyten Monocyte Colony Stimulating Factor, Granulozyten-Monozyten-Kolonie-stimulierende Faktoren
ICAM	Intercellular adhesion molecule, interzelluläres Adhäsionsmolekül
IL	Interleukin
I-TAC	Interferon-inducible T-cell, Interferon-induzierbare T-Zell
LDL	Low Density Lipoprotein, Lipoprotein geringer Dichte
MCP	Monocyte Chemotactic Protein, Monozytenattraktions-Protein
MCSF	Monocyte colony stimulating factor, Granulozyten-Monozyten-Kolonie-stimulierenden Faktor
NF	Necrosis factor, Nekrose-Faktor
NO	Nitric oxide, Stickstoffoxide
PDGF	Platelet Derived Growth Factor, Blutplättchen-Wachstumsfaktor
RANTES	Regulated upon activation, normal T-cell expressed and secreted
SMC	Smooth muscle cell, glatte Muskelzell
SRA	Scavenger Receptor A, Scavenger-Rezeptor-A
TGF	Transforming Growth Factor, Transformierende Wachstumsfaktor
TNF	Tumor Necrosis Factor, Tumor-Nekrose-Faktor
VCAM	Vascular Cell Adhesion Molecule, Gefäßzelladhäsionsmolekül
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor, vaskulär-endothelialer Wachstumsfaktor
WHO	World Health Organisation, Weltgesundheitsorganisation



Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

## **Eidesstattliche Versicherung**

„Ich, David Syverson von Gemmingen-Guttenberg, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Theorien zur Pathogenese der Arteriosklerose“ selbstständig und ohne nicht offen gelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -[www.icmje.org](http://www.icmje.org)) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

---

Unterschrift

## **Danksagung**

Ich möchte mich bei Herrn Prof. Dr. med. Dr. h.c. Hans Guski, ehemals stellvertretender Direktor des Instituts für Pathologie und Prosektor der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin, für die Überlassung des Themas und die exzellente Betreuung der Arbeit bedanken. Mit unermüdlicher Geduld, großem Engagement und detailliertem Fachwissen hat er mich durch die verschiedenen Etappen der Medizingeschichte und des Schreibens geführt. Besonders möchte ich ihm für seine Präzision in der Anwendung der deutschen Sprache und seine Korrekturen inhaltlich und formalen bedanken.

Ich bedanke mich auch bei meiner Frau Ehrengard, die viele Stunden in das Lesen und Korrigieren des Textes investiert hat. Dank ihrer unermüdlichen Unterstützung wurde die Arbeit vollendet. Ihrer Freude am Lernen ist für mich ein Vorbild. Mag sie jetzt mehr Zeit zum Cello spielen haben.

Weiterhin möchte ich mich bei meiner Kollegin Frau Dr. Anke Kalisch für das gründliche Durchlesen und Korrigieren des Textes bedanken.

Last but not least, I am especially thankful to my parents, Janice and Richard Syverson, for the constant support and encouragement that they have always demonstrated.