

## II.

**Ueber Knochenbildung in verkalkten endocarditischen und endarteriitischen Heerden.**

(Aus dem Patholog. Institut in Strassburg, Prof. von Recklinghausen.)

Von

Paul Rohmer, approb. Arzt, Strassburg i. E.

(Mit 3 Text-Abbildungen.)

Die Frage nach dem Vorkommen von metaplastischer Knochenbildung aus Bindegewebe wurde in jüngster Zeit wieder aufgeworfen auf der 3. Tagung der „Deutschen pathologischen Gesellschaft“ zu Aachen. Dabei kam auch die Bildung von ächtem Knochen in den Arterien zur Sprache als ein — nach der Meinung der meisten Redner — recht seltenes Vorkommniss. In der That sind auch die Berichte über diesen Gegenstand recht spärlich. In dieser Hinsicht dürfte daher die Veröffentlichung der nachstehenden Untersuchungen einen nicht unwillkommenen Beitrag liefern zur Erweiterung unserer Kenntnisse über das Ausreten dieses Processes in den Herzklappen und in den Arterien. Speciell bei letzteren wurden in alten, sklerotischen Verdickungen der Intima, in denen bis jetzt noch keine Knochenbildung beschrieben wurde, tiefgreifende Veränderungen vorgefunden, deren Bedeutung über den Rahmen eines rein theoretischen Interesses hinaus vielleicht auch vom practischen Standpunkte aus Beachtung verdient!

Was zunächst die geschichtliche Entwicklung unserer Frage betrifft, so ist allgemein bekannt, dass „Verknöcherungen“ im Bereiche des Gefässsystems bis in die Mitte des verflossenen Jahrhunderts überaus häufig beschrieben wurden. Der wesentliche Unterschied zwischen Knochenbildung und Verkalkung kam eben erst um diese Zeit, gleichzeitig mit dem raschen Aufschwunge der mikroskopischen Untersuchungen, zum Bewusstsein, und wie bei andern Organen, so wurden auch die im Gefässsystem vorkommenden Knochen-ähnlichen Einlagerungen als einfache Ver-

kalkungen erkannt. Diese Lehre findet sich in allen Lehrbüchern der damaligen Zeit, so in denjenigen von Cruveilhier<sup>1)</sup>, Rindfleisch<sup>2)</sup>, Förster<sup>3)</sup>, Cornil et Ranvier<sup>4)</sup>, Birch-Hirschfeld<sup>5)</sup> u. s. w. Virchow<sup>6)</sup> wich von dieser allgemeinen Ansicht Anfangs in so fern ab, als er zwar als einer der Ersten den Unterschied zwischen dem degenerativen Charakter der Verkalkung und dem „activen, progressiven“ der Verknöcherung ausdrücklich und präcis hervorhob, jedoch die in den arteriosklerotischen Kalkplatten befindlichen kleinen Lücken für Knochenkörperchen hielt und demgemäss, entsprechend seiner grundlegenden Lehre über den activen Charakter der Arteriosklerose, auch die dabei auftretenden Verkalkungen für wahre Ossification erklärte. In dieser Form erwies sich die Lehre nicht als haltbar: jedoch mehrten sich bald von allen Seiten die Berichte über Befunde von typischem Knochen in Geweben, die dem normalen Knochen-system fremd waren und nicht in Zusammenhang mit ihm standen, und so u. a. auch im Herzen und in den Gefässen. Diese Thatsache hat auch in die neueren Lehrbücher Eingang gefunden, so z. B. in diejenigen von Orth<sup>7)</sup> und Ziegler<sup>8)</sup>. Orth nimmt sie an „wenigstens für die Aorta“. — An thatsächlichen Beobachtungen liegen zunächst zwei kurze Mittheilungen aus der englischen Literatur vor, von Howse<sup>9)</sup> und von F. T. Paul<sup>10)</sup>. Howse berichtet über einen Fall von traumatischer

<sup>1)</sup> Cruveilhier, *Traite d'anatomie pathologique générale*, Tome III, S. 847, 1856.

<sup>2)</sup> Rindfleisch, *Lehrbuch der patholog. Gewebelehre*, 1867/69.

<sup>3)</sup> Förster: *Handbuch der speciellen pathologischen Anatomie*, 2. Aufl. 1863, S. 749.

<sup>4)</sup> Cornil et Ranvier, *Manuel d'histologie pathologique*, Paris 1873.

<sup>5)</sup> Birch-Hirschfeld, *Lehrbuch der patholog. Anatomie*, 1877, S. 378.

<sup>6)</sup> Virchow, „*Gesammelte Abhandlungen zur wissenschaftlichen Medicin* (1856) S. 492—513; — ferner: „*Die Cellularpathologie*“, 3. Aufl. 1862, S. 343, u. a. a. O.

<sup>7)</sup> Orth, *Lehrbuch der speciellen patholog. Anatomie*, 1. Bd., 1887.

<sup>8)</sup> Ziegler, *Lehrbuch der speciellen pathologischen Anatomie*, 9. Aufl. 1898, S. 54.

<sup>9)</sup> Howse, *Transactions of the Pathological Society of London*. Vol. 28, 1877.

<sup>10)</sup> F. T. Paul, *The british medical Journal*, Jahrgang 1896, Vol. I. (Sitzungsber. d. „*Pathological Society of London*“ v. 20. März 1886.)

Ruptur der Axillar-Arterie mit nachfolgender Bildung eines knöchernen Callus, ausgehend von der Media des Gefässes. F. T. Paul spricht, — unter gleichzeitiger Demonstration von mikroskopischen Präparaten —, die Ansicht aus, dass bei der senilen Arterien-Verkalkung der Ossifications-Process eine häufige Fortsetzung der einfachen Verkalkung sei. In der deutschen Literatur erschien zunächst fast gleichzeitig eine Beobachtung von Marchand<sup>1)</sup>, welcher Kalkresorption, Markraum-Bildung und Knochen-Anlegung in einer verkalkten Media bei Gangraena senilis gesehen hatte, und die erste systematische Untersuchung von Cohn. Cohn<sup>2)</sup> beobachtete zunächst Knochenbälkchen in einer Herzklappe, in der Umgebung von lockerem Bindegewebe und von Gefässen, ohne jedoch über den Fall nähere Angaben machen zu können. Er beschäftigt sich in seiner Arbeit hauptsächlich mit der Knochenbildung in der verkalkten Media mittelgrosser Gefässe, speciell der Arteria femoralis. Nach seiner Beschreibung lag die Verkalkung in den mittleren Schichten der Media und grenzte nach aussen und innen an normale Muskellager an; über die Beschaffenheit der Intima erwähnt er nichts. Er unterscheidet zweierlei Arten von Knochenbildung: 1. Eine nach Art der Callus-Bildung aufzufassende, bei welcher nach Fractur eines Kalkringes in Folge der durch die beiden Bruchenden ausgeübten chronischen Reizung zunächst eine Wucherung des interstitiellen Bindegewebes der Media und secundär metaplastische Knochenbildung zu Stande komme; 2. ein primäres Hineinwachsen von Gefässen in die verkalkte Schicht mit lacunärer Resorption des Kalkes, Markraum- und Knochenbildung. Cohn's Untersuchungen von arteriosklerotischen Kalkheerden in der Aorta förderten kein Resultat zu Tage: er konnte „in der Intima nie ein einem Knochenkörperchen ähnliches Gebilde entdecken“.

Die letzte Veröffentlichung über unsern Gegenstand enthält die Arbeit von Rosenstein<sup>3)</sup>. Dieser fand in dem von ihm

<sup>1)</sup> Marchand, Artikel „Arterien“ in Eulenburgs „Real-Encyclopedie der gesamten Heilkunde (3. Aufl., 2. Bd., 1894).

<sup>2)</sup> Cohn, „Ueber Knochenbildung an d. Arterien“, Dies. Arch. Bd. 106, 1886 und Inaugural-Dissert., Königsberg 1886.

<sup>3)</sup> Paul Rosenstein, „Ueber Knochen- und Knorpelbildung in Herzklappen.“ Dieses Archiv, Bd. 162, Heft 1, 1900.

untersuchten Fall von Herzklappen-Verkalkung ächtes Knochengewebe mit Havers'schen Canälen, theils im Anschluss an zahlreiches Bindegewebe, theils in Anlehnung an ebenfalls aufgefundenes Knorpelgewebe. Zur Erklärung der Knochenbildung zieht er die schon erwähnte Cohn'sche Theorie der Callus-Bildung heran, allerdings ohne aus seinen eigenen Objecten weitere Belege zum Beweise derselben beibringen zu können.

Die Objecte, welche für die vorliegende Arbeit zur Verwendung kamen, stammen von alten, bereits seit längerer Zeit theils in Alkohol, theils in Formalin und Alkohol aufbewahrten Präparaten, über deren Herkunft nichts Näheres mehr ermittelt werden konnte. Untersucht wurden 2 Fälle von verkalkten Mitralklappen, 1 Fall von verkalkten Aortenklappen, ferner zahlreiche verkalkte Heerde aus der Aorta, speciell auch aus Aorten-Aneurysmen, und schliesslich aus einer A. femoralis. Ein positives Resultat ergaben die Aortenklappen, ferner eine Mitralklappe und drittens vor Allem verschiedene (5) Stellen aus der A. femoralis. In Betreff der Methode muss noch bemerkt werden, dass zum Zwecke einer raschen Untersuchung von möglichst vielem Material die Schnitte aus freier Hand mit dem Rasiermesser ausgeführt wurden, wobei jedoch gleichzeitig dafür Sorge getragen wurde, dass die serienweise Aufeinanderfolge der einzelnen Schnitte möglichst gewahrt blieb.

Fall 1. Es handelt sich hier um ein in Alkohol aufbewahrtes Aortenostium, dessen 3 Klappen sehr stark verdickt und verkalkt waren. Die Verdickung war in der vorderen Klappe mehr gleichmässig ausgebreitet, höckerig, gegen die Ansatzstelle hin stärker ausgebildet und gegen den freien Rand zu etwas abnehmend. Nach beiden Seiten hin liefen die Ränder frei aus, ohne mit denjenigen der anstossenden hinteren Klappen verwachsen zu sein. Hingegen waren die beiden letzteren auf etwa ein Viertel ihrer Länge mit einander verschmolzen und die so gebildete gemeinsame Scheidewand zwischen den beiden Sinus Valsalvae stark verdickt und geschrumpft, so dass die Sinus in einen einzigen confluirten. Von dieser harten und unbeweglichen Verwachsungsstelle aus verlief in den beiden Klappen je eine wurstförmige, stark in das Lumen der Sinus vorspringende, verkalkte Anschwellung von etwa 5—6 mm Dicke, die sich in der linken Klappe in ihrem weiteren Verlaufe allmählich der Ansatzstelle näherte, während sie in der rechten ziemlich genau das mittlere Drittel der Breite einnahm und in beiden gegen das gegenüberliegende, frei auslaufende Ende hin breiter und dünner wurde. Sowohl die Ansatzstelle, als auch der freie Rand war bei

beiden Klappen dünn und leicht beweglich und schien makroskopisch nur wenig verändert. Im Grossen und Ganzen waren also die Veränderungen in den Klappen der Art, dass dadurch ihre Beweglichkeit und Schlussfähigkeit stark beeinträchtigt wurde.

Behufs der mikroskopischen Untersuchung wurden die verkalkten Klappen abgelöst, in 5-procentiger Salpetersäure entkalkt, hierauf 12 Stunden ausgewaschen und dann wieder einige Tage in Alkohol nachgehärtet. Die Schnitte wurden senkrecht zum freien Rand geführt; die Färbung geschah in Alauncarmin.

Bei der mikroskopischen Untersuchung zeigten sich die interessantesten Veränderungen an der hinteren rechten Klappe; diese Befunde sollen deshalb der Darstellung zu Grunde gelegt werden.

Die der Verwachsungsstelle mit der hinteren linken Klappe zunächst gelegene Partie war in ihrer ganzen Breite stark verdickt. Sie bestand grösstentheils aus feinstreifigem, fast homogenem, kernarmem Gewebe, das hier und da zu farblosen, körnigen Massen zerfallen war. An einigen Stellen waren Kalkschollen eingelagert, die durch ihre intensive Karminfärbung mit der Rosa-Färbung des übrigen Gewebes auffällig contrastirten. Dieses Bild änderte sich im weiteren Verlaufe der Art, dass schliesslich der Schnitt etwa den Anblick einer sehr stark vergrösserten, bipolaren Ganglienzelle darbot, deren beide Fortsätze in kurzer Entfernung von dem Körper der Zelle abgeschnitten waren: also in der Mitte eine kreisrunde, erbsengrosse Auftreibung, die nach beiden Seiten steil abfiel und in einen dünnen Streifen überging, der zur Ansatzstelle an die Aortenwand, bezw. zum Schliessungsrand der Klappe führte. Fasste man zuerst den der Insertion zunächst gelegenen dünnen Streifen ins Auge, so setzte sich dieser an vielen Präparaten aus zwei, an einigen sogar aus drei Lamellen zusammen. Die erste, an der inneren, d. h. dem Aortenlumen zugekehrten Seite gelegene, war constant in sämtlichen Präparaten anzutreffen. Sie bestand aus parallelfaserigem, mit reichlichen spindligen Zellen versehenem Bindegewebe. In ihrem weiteren Verlaufe setzte sie sich mit einer napfförmigen Ausbuchtung unter der kreisrunden, verkalkten Anschwellung, diese gewissermaassen tragend, fort bis an den freien Rand der Klappe. Die mittlere Lamelle war hyalin degenerirt: sie ging continuirlich in die sklerotischen und verkalkten Massen der verdickten Partie über. Die nach aussen von ihr, dem Sinus zu gelegene dritte Schicht, die histologisch genau denselben Charakter trug, wie die erstbeschriebene, war nur in einigen Präparaten zu sehen, und auch hier hörte sie deutlich vor Beginn der Verdickung auf. Freilich fand ich späterhin wieder eine gleichgebaute Lamelle aussen an dem peripherischsten Theil der Anschwellung, dieselbe bogenförmig umsäumend, die sich dann jenseits derselben wieder mit den beiden andern Lamellen vereinigte. Ihre Zugehörigkeit zu der einen oder der anderen der beiden zuletzt genannten Schichten konnte aber nicht festgestellt werden.

Ich bin auf die Beschreibung dieser Schichtung deshalb

etwas näher eingegangen, weil sie auffallend übereinstimmt mit der von Veraguth<sup>1)</sup> beschriebenen Dreischichtigkeit der Semilunarklappen. Merkwürdig ist auf jeden Fall das Verhalten der inneren Lamelle, die von der verdickten Masse vorgebuchtet wird, ohne selbst in den Process hineingezogen zu werden; ferner erscheint es bemerkenswerth, dass die Verdickung hauptsächlich von der mittleren Schicht ausgegangen ist. Freilich gilt die Beschreibung des genannten Autors nur für normale Semilunarklappen und für solche in frischen Stadien von Endocarditis, so dass hier nur das Vorkommen einer Schichtung in alten, sklerotischen Klappen hervorgehoben werden soll, ohne die Identität derselben mit den von Veraguth beschriebenen Schichten zu behaupten.

Eingeschlossen war in die soeben beschriebenen peripherischen Bindegewebsstreifen eine aus hyalinen Gewebstreifen, aus Zerfallsheerden, mächtigen Kalkplatten, Ueberresten früherer Blutungen oder Thromben bestehende Masse, wie sie bei allen diesen Processen beschrieben wird. Sie nahm im vorliegenden Falle den weitaus grösseren, nach dem Sinus und dem Schliessungsrand zu liegenden Theil der Verdickung ein. Hingegen war die entgegengesetzte, am Beginn der Anschwellung gelegene Seite eingenommen von lockerem, zell- und gefässreichem Bindegewebe, welches nur ab und zu von hyalinen Streifen durchzogen war. Die sehr zahlreichen Gefässe verliefen hauptsächlich an der Grenze zwischen diesem Gewebe und der peripherischen, faserigen Bindegewebslamelle. In der Gegend seiner grössten Entfaltung buchtete sich dieses lockere, zellreiche Bindegewebe Zahnpulpaartig in das hyaline und verkalkte Gewebe vor und wurde von letzterem Kappen-artig überzogen. Dieses Verhältniss trat allerdings nicht an allen Präparaten deutlich zu Tage, indem von dem Grundstock aus das Bindegewebe in die Lücken zwischen den Kalkschollen in der mannigfaltigsten Weise einwucherte.

An dieser Grenze zwischen dem Kalk und dem lockeren Bindegewebe lag nun das Knochengewebe.

Interessant ist zunächst, dass sich nicht eine einzige zusammenhängende Knochenpartie gebildet hatte, sondern dass die

<sup>1)</sup> Veraguth, „Untersuchungen über normale und entzündete Herzklappen.“ Dieses Archiv, Bd. 139, 1895, S. 59.

Ossification an allen möglichen Stellen, wo Bindegewebe und Kalk zusammenstiessen, also überall an der Peripherie der oben beschriebenen „Pulpa“, aufgetreten war, so dass in einem einzigen Schnitte oft mehrere, von einander unabhängige Verknöcherungs-Heerde zu sehen waren. An manchen Orten zeigten sich die Kalkschollen in weiter Ausdehnung von einer schmalen Knochenschicht umsäumt, die sich durch ihre homogene Grundsubstanz und durch ihre rosarothte Farbe auf das Deutlichste vom Kalk abhob und eingelagerte Knochenkörperchen mit typischen Ausläufern aufwies: in den Knochenkörperchen waren die Zellen zum grössten Theil erhalten. — Ausser diesen schmalen Knochen-säumen fanden sich grössere, unregelmässig gestaltete Platten von Knochengewebe, die immer mit einer oder mehreren Seiten an Kalk sich anlehnten und im Uebrigen von lockerem Bindegewebe umgeben waren. An manchen dieser Stellen zeigte der Knochen ausgeprägte Merkmale, wie sie bei dem metaplastisch gebildeten Bindegewebsknochen beschrieben werden: es wechselten hier Haufen von kleinen, in unregelmässigen, aber viel zu engen Abständen gelagerten Knochenkörperchen ab mit Complexen, an denen in weiten Zwischenräumen spärliche, grosse, runde Höhlen auftraten, an deren eine Wand eine Zelle mit deutlichem Kern sich anlagerte. Zwischen diesen Gebilden, die sich von Knorpelhöhlen durch den Mangel einer Kapsel unterschieden, lagen andere, ebenfalls zu grosse Knochenkörperchen, die aber eine ganz unregelmässige oder auch schon mehr sternförmige Gestalt zeigten, so dass man wohl alle diese Bildungen als zu gross gebliebene Knochenhöhlen auffassen darf. Der Haupttheil des neugebildeten Knochens näherte sich mehr der normalen Form: es fehlte ihm jedoch der lamellöse Bau und die regelmässige Anordnung der Knochenkörperchen des Lamellenknochens. Letztere Form war in den Klappen spärlich vertreten: es fanden sich aber doch einige sehr schön ausgeprägte Bälkchen, die z. B. um eine an beiden Seiten lacunär ausgezackte Kalkspange geschichtet waren, oder um Bindegewebszapfen, oder aber auch um typisches Markgewebe, immer jedoch in der Weise, dass sie mit der anderen Seite ganz oder theilweise an Kalk angrenzten.

An anderen Stellen erkannte man deutliche Uebergänge von Bindegewebe zu Knochen, Uebergänge, die sich noch schöner

an ähnlichen Befunden in der verkalkten Mitralis des folgenden Falles darstellen und deshalb dort näher beschrieben werden sollen.

Das Knochenmark enthielt, gleich dem später zu beschreibenden in der Arteria femoralis, lockeres Bindegewebe, Blutgefässe, Rundzellen, namentlich auch reichliche Fettzellen, hatte also den ausgesprochenen Charakter von Fettmark. Dies weist, nebst anderem, darauf hin, dass der Process schon vor längerer Zeit abgelaufen war: auch der Mangel an Osteoblasten in den Markräumen spricht dafür.

In Bezug auf das verkalkte Gewebe ist ferner zu erwähnen, dass es in der Mehrzahl der Fälle Zeichen von typischer lacunärer Resorption an sich trug. Die Lacunen waren entweder mit Knochengewebe bekleidet oder mit lockerem Bindegewebe ausgefüllt. Ueber die Ausdehnung, in welcher die Kalk-Resorption in den Klappen stattgefunden hatte, lieferten die Präparate keine sicheren Anhaltspunkte. Daneben muss aber hervorgehoben werden, dass auch Kalkkrümel, um welche nach allen Seiten Knochen angelagert war, vorkamen, ohne dass jene die Lacunen aufwiesen. Eine Knochen-Bildung rein in Bindegewebe, ohne Anlehnung an irgend eine verkalkte Stelle, ist mir nicht zu Gesicht gekommen.

Fall 2. Das zweite mit Erfolg auf das Vorkommen von Knochenbildung untersuchte Präparat war eine ebenfalls stark veränderte und verkalkte Valvula mitralis. Die beiden Segel waren in ihrer medialen Hälfte vollständig mit einander verwachsen und dabei derartig verdickt und geschrumpft, dass die Chordae tendineae nicht mehr zu erkennen waren und die Spitzen der Papillarmuskeln an die von den Segeln selbst gebildeten unförmlichen Wülste heranreichten. Dagegen waren die lateralen Hälften durchgängig, weniger stark verändert und unverkalkt.

Untersucht wurden die verkalkten medialen Hälften. Die Behandlung der Präparate erfolgte in der nämlichen Weise, wie bei den Semilunarklappen. Die Schnitttrichtung verlief parallel der Verwachsungslinie.

Das mikroskopische Bild war sehr mannigfaltig und schwer entwirrbar. Längs der dem Vorhof zugewandten Seite verlief in abwechselnder Dicke ein breiter Streifen, welcher der Hauptsache nach aus sklerotischem, kernarmem Gewebe bestand, das ab und zu von faserigem Bindegewebe oder von gänzlich degenerirten, hyalinen Streifen unterbrochen wurde. Dieser Theil grenzte theils scharf, theils allmählich übergehend an die dem Ventrikel zu gelegene grössere Hälfte, die der Hauptsache nach von lockerem, zell-



reichem Bindegewebe eingenommen wurde. Beide Schichten, besonders aber die letztere, waren von zahlreichen Gefässen durchzogen, deren Wand öfters stark verdickt war, zuweilen bis zum völligen Verschluss des Lumens. Die Vascularisation des lockeren Bindegewebes mit der auffallend grossen Zahl von Gefäss-Durchschnitten in den einzelnen Präparaten stimmte vollkommen überein mit den entsprechenden Bildern aus den Aortenklappen. — Die Kalk-Einlagerung war in der sklerotischen Zone meist in grösseren, zusammenhängenden Platten erfolgt: in dem lockeren Gewebe hingegen lagen massenhafte, regellos zerstreute Krümel und Schollen, meistens von einem Wall verdichteten Gewebes umgeben, stellenweise jedoch auch in nekrotisches oder hyalines Gewebe eingebettet. In beiden Schichten verliefen ferner noch zahlreiche elastische Fasern.

Dieses Bild wurde an manchen Orten etwas complicirt durch eine besonders in dem lockern Bindegewebe localisirte, zellige Infiltration, die an einzelnen Stellen sogar zur eitrigen Einschmelzung geführt hatte. Sie ist jedenfalls aufzufassen als eine secundär hinzugetretene acute Entzündung, die auf alle Fälle zu der jetzt zu beschreibenden Knochenbildung in keiner Beziehung stand und auch nicht zu der vorhin beschriebenen Vascularisation. Manche Stellen waren übrigens von der Rundzellen-Infiltration völlig frei.

Die Knochenbildung war auch hier ausschliesslich an das lockere Bindegewebe gebunden: sie fand sich weder in der sklerotischen Schicht der Klappe, noch, — um das gleich hier zu bemerken — in dem zweiten untersuchten Fall von Mitralis-Verkalkung, in welchem die Klappe blos aus streifigem, fast homogenem Gewebe mit eingelegten Kalkplatten bestand. Ferner war hier die Ossification noch enger, als im vorigen Falle, an eine vorherige lacunäre Kalk-Resorption geknüpft: in sämtlichen Präparaten zeigten die an den Knochen anliegenden Kalkseiten lacunäre Ausbuchtungen. Letztere kamen übrigens nicht selten auch vor ohne gleichzeitige Anlagerung von Knochengewebe, blos von lockerem Bindegewebe ausgefüllt. — Im Grossen und Ganzen war der Process in diesem Falle wenig ausgebildet. Der Knochen entsprach im Allgemeinen dem auch in den Aortenklappen die Hauptmasse bildenden, unregelmässig gebauten, nicht lamellosen Typus: lamellöse Schichtung und Markraum-Bildung wurden überhaupt nicht gefunden. Hingegen konnte man, wie schon erwähnt, in fast allen Präparaten schöne Uebergänge zwischen Knochen und Bindegewebe beobachten, indem homogene Streifen von Knochensubstanz, auf dem Knochen massiv mit breiter Basis aufsitzend, allmählich spitz zulaufend in das Binde-

gewebe hinausstrahlten, so dass diese Ausläufer mit den dazwischen liegenden Bindegewebs-Fibrillen eine ziemlich breite Uebergangszone bildeten.

Zu bemerken ist schliesslich noch, dass eine primäre Knorpelbildung, — und an sie angeschlossene Knochenbildung, — wie sie Rosenstein beschreibt, — in meinen Präparaten nicht gefunden wurde.

An dieser Stelle sei noch eine Bemerkung eingeschaltet über die Herkunft des lockeren, gefässreichen Bindegewebes in den beiden besprochenen Fällen, an dessen Gegenwart ja das Vorkommen von Knochenbildung gebunden war. Man wird dasselbe jedenfalls aufzufassen haben als das Ueberbleibsel der zu Anfang der endocarditischen Processe auftretenden Bindegewebs-Wucherung und Gefässbildung<sup>1)</sup>; in ihm wäre also die gewöhnlich nachfolgende Schrumpfung ausgeblieben. Es ist denkbar, dass in einzelnen Fällen diese Schrumpfung verhindert worden wäre durch die Unfähigkeit der betreffenden Stelle, sich zu verkleinern. So z. B. lagerte in der erst beschriebenen Aortenklappe das lockere Gewebe hauptsächlich in dem Theilungswinkel der beiden peripherischen Lamellen, und diese wurden durch die eingelagerten Kalkmassen der Art aus einander gedrängt und gespreizt, dass ein Zusammenziehen der vor der Auftreibung gelegenen Theile mechanisch unmöglich gemacht war.

Fall 3. Die weitaus interessantesten Resultate ergab, wie bereits erwähnt, die Untersuchung einer arteriosklerotischen Arteria femoralis. Es handelte sich ebenfalls um ein älteres, in Formalin und Alkohol gehärtetes und aufbewahrtes Präparat. Die untersuchten Abschnitte sassen besonders im oberen Theil der Arterie, oberhalb und unterhalb des Abgangs der A. profunda femoris. Bei der makroskopischen Besichtigung zeigte die Arterienwand die gewöhnlichen, bei allen älteren Fällen von Arteriosklerose beschriebenen Veränderungen: Beet-artige oder Kugelsegment-förmige Erhebungen, Narben-ähnliche Einziehungen, durchgebrochene atheromatöse Heerde, zum Theil gegen das Lumen zu mit Kalkplättchen bedeckt, oder ovale, napfförmige Einsenkungen, in deren Grund gewöhnlich harte, bräun-

<sup>1)</sup> Vergl. zu dieser Frage: v. Langer, „Ueber die Blutgefässe in den Herzklappen bei Endocarditis vascularis.“ Dieses Arch., Bd. 109, 1887 — ferner: Coën, „Die Gefässe der Klappen.“ Archiv für mikrosk. Anatomie, Bd. 27, 1886; Köster, „Die embolische Endocarditis“, Dieses Arch., Bd. 72, 1878.

liche Kalk-Ablagerungen frei an der Oberfläche lagen. Hervorzuheben ist noch, dass die Arterie, speciell die Adventitia, nirgends die Spur einer Verletzung oder Continuitäts-Trennung zeigte, so dass zur Charakterisirung der hier aufgetretenen Knochenbildung der Gedanke an eine etwaige Versprengung von Knochen- oder Knorpelpartikeln von vornherein ausgeschlossen werden darf.

Zur Untersuchung wurden die zahlreichen verkalkten Stellen herausgeschnitten und in derselben Weise, wie bei den Klappen, behandelt.

Die mikroskopische Untersuchung ergab zunächst folgende, sämtlichen Präparaten gemeinsame Verhältnisse: die Adventitia bestand aus welligem Bindegewebe, vermischt mit reichlichen, dünnen elastischen Fasern, sowie breiten hyalinen Streifen. Die Vasa propria zeigten an manchen Stellen Wandverdickung bis gänzliche Obliteration. Hier und da fanden sich verzweigte Züge von Rundzellen, gewöhnlich in Begleitung von Gefässen. Eine Verletzung der Wand oder eine Continuitäts-Trennung war auch mikroskopisch nicht wahrzunehmen. — Die Media war ausserhalb der arteriosklerotischen Herde, soweit solche Stellen zu Gesicht kamen, wohl erhalten, von normaler Structur, mit meist deutlichen Kernen versehen. Auch im Bereiche der Herde änderte sich ihre Structur nicht sichtlich; nur war sie hier stark verdünnt und von einer mächtigen Intimaschicht bedeckt. An diesen Stellen zeigte sie auch zahlreiche Gefäss-Durchschnitte; jedoch kann ich über den Grad einer eventuellen Vermehrung der Gefässe kein Urtheil abgeben, weil die den untersuchten Schnitten entsprechenden Stellen mit normaler Media meist nicht mehr zum Vergleich herangezogen werden konnten. An den Orten grösster Verdünnung war die *Elastica interna* aufgesplittert und auch bei Anwendung spezifischer Färbemethoden manchmal nicht mehr deutlich nachweisbar. Uebrigens fehlte zuweilen die Media auf grössere Strecken vollständig, so dass sich Adventitia und Intima berühren: die elastische Innenmembran war an diesen Stellen ebenfalls gerissen, ja die Rissenden erschienen weit aus einandergedrängt. Schliesslich sei noch erwähnt, dass die Media bis auf geringe, unbedeutende Spuren von Kalk frei war. — Die Intima, welche an den Stellen mit normaler Media nur eine relativ dünne Schicht darstellte, war über den erkrankten Herden verdickt. Sie wies an den verschiedenen Präparaten und in den einzelnen Schichten verschiedenartige Veränderungen auf. Je nach dem Grade des degenerativen Processes fand sich streifiges, sklerotisches Bindegewebe mit den bekannten spindelförmigen Körperchen, sowie mit einzelnen Herden von Rundzellen-Einlagerungen, besonders in der Nähe des inneren Randes, — ferner Schichten in den verschiedenen Stadien des Zerfalls. Ausgebildete atheromatöse Herde waren verhältnissmässig selten. Dagegen enthielt sie Kalk-Einlagerungen, und zwar oft sehr ausgedehnte, fast die ganze Breite der Intima einnehmende, in den mannigfaltigsten Formen.

Soweit wich die Arterie nicht von dem gewöhnlichen Verhalten ab. Dagegen hatte sich nun an den Knochen-haltigen Stellen ein zweiter, von

dem ersten vollkommen verschiedener und unabhängiger Process entwickelt, der in der Arterie tiefgreifende Veränderungen hervorgerufen hat. Es waren aus der Media, bezw. aus der Adventitia breite Züge von neugebildetem lockerem, zellreichem Bindegewebe, im Verein mit sehr zahlreichen und grossen Gefässen, in die Intima vorgedrungen und durchzogen dieselbe nach allen Richtungen. Ferner fanden sich in derselben z. Th. sehr ausgedehnte Knochenmark-Räume und, in Verbindung mit diesen Veränderungen, reichliche Knochenbildung.

Zunächst sollen, der Uebersichtlichkeit halber, die verschiedenen Formen, in denen die Knochenbildung aufgetreten war, kurz skizzirt werden. An manchen Orten lagen die Verhältnisse ziemlich einfach: bei der serienweisen Verfolgung der Schnitte stiess man auf einmal in der Nähe eines Kalkstreifens auf eine zellige Infiltration der nach innen von dem Kalk liegenden Gewebsschicht. Gleichzeitig traten zahlreiche Gefässdurchschnitte auf, und der Kalk zeigte an der betreffenden Seite lacunäre Einkerbungen. Im weiteren Verlauf traf man auf Knochenbälkchen, die an die Kalkschicht angelegt waren; dabei wurde, ohne dass Kalk und Knochen in den verschiedenen Höhen ihre Gesamtgrösse sehr verändert hätten, die Kalkschicht allmählich kleiner, während die Knochenbälkchen sich allmählich vergrössert zeigten. An die Stelle des Bindegewebes war hier gewöhnlich typisches, fettreiches Markgewebe getreten. Und nun zeigte sich auch bald eine Stelle, an der die trennende Intima-Schicht durchbrochen war und das gefässhaltige Gewebe des Markraumes direct mit der Media communicirte. — An einer anderen Stelle wurde zunächst inmitten einer Kalkplatte ein kreisrundes, mit Markgewebe ausgefülltes Loch sichtbar, dessen Ränder Lacunen aufwiesen, in denen Riesenzellen lagen. Es stellte sich dies heraus als die am weitesten vorgeschobene Spitze eines grössern Knochenheerdes, welcher beiderseits von Kalk mit grossen, Halbkreisförmigen Buchten begrenzt war; an ihren lacunär ausgezackten Rand hatte sich Knochen angelagert, der die Buchten zum Theil vollständig ausfüllte. Im Innern des Heerdes lag ein grosser, mit mehreren grösseren Blutgefässen versehener Markraum, der nach innen mit einer scharfen Grenze an eine Schicht faserigen Bindegewebes stiess, während er nach aussen in ein zellreiches Bindegewebe überging, das mit der zellig infiltrirten Media in directem Zusammenhang stand. Das Mark war auch

hier, wie in den meisten Präparaten, Fettmark; nur in seiner End-Ausbreitung, gegen den Anfangs erwähnten Ausläufer zu, zeigte es mehr lymphoide Beschaffenheit.

Derartige kleinere Ossifications-Heerde fanden sich häufig, ohne dass eine eingehende Beschreibung jedes einzelnen derselben von Interesse wäre. Der Knochen zeigte meistens den unregelmässigen Bau des metaplastisch gebildeten Bindegewebsknochens; jedoch waren auch gut ausgebildete lamelläre Bälkchen nicht selten. Gegen das Mark und lockere Bindegewebe hin zeigten die Knochenbälkchen oft Lacunen, ein Zeichen, dass hier Hand in Hand mit der Knochenbildung auch ein Abbau stattgefunden hatte. Osteoblasten-Reihen waren ebenso wie Riesenzellen sehr selten, aber in einigen Fällen doch sicher noch nachweisbar. Ferner waren die Knochenheerde in unverkennbarer Weise an die Kalk-Ablagerungen gebunden: der Kalk zeigte an den Stellen, wo er an Bindegewebe oder Markgewebe, meistens, da, wo er an Knochen grenzte, regelmässig Lacunen. Für Binde- und Marksubstanz liess sich in fast allen Fällen ein Zusammenhang mit der Media oder gar mit der Adventitia nachweisen, in grösseren Heerden sogar an mehreren Stellen: die Media war in der Umgebung dieser Stellen meist zellig infiltrirt und von zahlreichen Gefässen durchzogen, die zuweilen an der Durchschnittsstelle des einwuchernden Gewebes dichtgedrängt in die Intima eintraten. — Neben diesen kleineren Heerden fanden sich in zwei Reihen von Präparaten Verhältnisse, die gewiss recht selten sein dürften. In der ganzen Ausdehnung des sklerotischen Heerdes war nemlich an die Stelle der verdickten Intima ein einziger Knochenheerd getreten. An einer Stelle zeigte derselbe einen so regelmässigen Bau, dass man versucht war, an einen Längsdurchschnitt aus der Compacta eines Röhrenknochens zu denken: es waren breite, lamellöse Knochenfelder, zwischen denen parallel angeordnete und in ähnlicher Weise wie die Havers'schen mit einander communicirende Canäle verliefen, — nur mit dem Unterschiede, dass diese Canäle hauptsächlich Markgewebe enthielten, und dass die Lamellen nicht um die zwischen ihnen verlaufenden Canäle geschichtet waren. Eine andere Stelle aus demselben Heerde glich ganz dem Bau der normalen Spongiosa (Fig. 1): Die über das Doppelte der sklerotischen Umgebung aufgetriebene

Intima bildete einen einzigen Markraum, in welchem gleichsam netzförmig angeordnete, auf den einzelnen Schnitten unzusammenhängend erscheinende, lamellöse Knochenbälkchen eingelagert waren. Das dazwischen liegende Mark war noch verhältnissmässig jugendlich. An einigen Stellen sah man Osteoblasten-Reihen; an anderen waren die den Markraum durchsetzenden Bälkchen auf einer oder auf beiden Seiten von faserigem Bindegewebe umgeben, für dessen Deutung, — ob etwa eine fibröse Umwandlung des Markes als Vorstufe der Knochenbildung? —, keine Anhaltspunkte gefunden wurden. — Ein ferneres, merkwürdiges Bild bot sich in einem zweiten Heerd, wo die ganze Intima ebenfalls einen einzigen Markraum bildete, der aber hier nicht von Knochen durchzogen war, sondern nur an den beiden seitlichen Enden einige wenige dünne Bälkchen aufwies, die senkrecht emporstiegen zu der gebrechlichen, nur aus einer dünnen Knochen- bzw. Bindegewebslamelle bestehenden Innenwand. — Auch in diesen grossen Heerden fanden sich an den Knochenbälkchen Lacunen. Die Bälkchen bestanden zumeist aus lamellosen Schichten, jedoch traf man doch auch häufig, besonders an den seitlichen Enden der Markräume, grössere Platten von unregelmässigem, keine Lamellenzeichnung aufweisendem Knochen: in manchen Präparaten war auf der dem Markraum zugekehrten Innenseite solcher Platten lamellöser Knochen angelagert worden.

Wenn man sich nun Angesichts dieser Veränderungen in der Gefässwand die Frage vorlegt, welches Moment als primäres die Knochenbildung einleitete, so ergibt sich als das maassgebende Verhältniss, dass lockeres Bindegewebe in die Intima eingedrungen ist. Dieses Moment ist bis jetzt von keiner Seite hinreichend hervorgehoben worden. Cohn<sup>1)</sup> verweist bloss auf H. Müllers<sup>2)</sup> grundlegende Beschreibung der Verknöcherung der Vogelsehne, und ähnlich schildert auch Marchand<sup>3)</sup>, — mit dem die Lehrbücher von Orth und Ziegler übereinstimmen —, den Vorgang: „man sieht dann in die homogene, verkalkte Media

<sup>1)</sup> a. a. O.

<sup>2)</sup> H. Müller: „Ueber Verknöcherung.“ Würzburger naturwissenschaftl. Zeitschr., Bd. 4, 1863.

<sup>3)</sup> a. a. O.

Gefäße eintreten, welche allmählich das verkalkte Gewebe zerstören und eine Art Markraum-Bildung veranlassen. Neben den Gefäßen liegen zahlreiche Zellen, welche sich an den ausgeagten Rändern der Markräume reihenförmig als Osteoblasten anordnen, hier Knochenlamellen ablagern und selbst zu Knochenkörperchen werden.“ Man sieht schon aus der oben gegebenen kurzen Schilderung, dass in dem vorliegenden Falle die Vorgänge weit mannigfaltiger sind, als hiernach anzunehmen wäre! Die Verhältnisse liegen allerdings auch in so fern verschieden, als es sich in den Fällen von Cohn und Marchand um eine reine Verkalkung der Media handelte, während hier die Media unverkalkt, aber in hohem Grade atrophirt, die Intima hingegen, in welcher der Process stattgefunden hatte, stark verdickt war, — also eine typische Arteriosklerose im Sinne Virchow's. Und bei dem einwuchernden Gewebe bilden den Haupttheil nicht die Gefäße, sondern vor Allem der breite Strom von lockerem Bindegewebe. Dieser Befund stimmt also mit demjenigen in den Herzklappen vollkommen überein, und wie dort, handelt es sich also auch hier zunächst um die Frage nach der Entstehung der Bindegewebs-Wucherung und Gefäßbildung, welche stets mit einander verbunden erscheinen.

Dass solche Gefäßbildungen und Zell-Wucherungen in der Adventitia und vor Allem auch in der Media bei Arteriosklerose stattfinden, ist eine schon längst bekannte Thatsache: ich brauche hier nur auf die Beschreibungen von Köster<sup>1)</sup> und Thoma<sup>2)</sup>, sowie von Ranvier<sup>3)</sup> zu verweisen. Ebenso berichten die genannten Autoren auch, dass in seltenen Fällen dieser Process sich bis in die Intima hinein erstrecken kann. So sagt z. B. Köster: „Sehr häufig sieht man förmliche Granulationen aus der Muscularis in

<sup>1)</sup> Köster, Sitzungsbericht der niederrheinischen Gesellschaft für Natur- und Heilk. in Bonn, v. 19. Januar, 15. März u. 20. December 1875.

<sup>2)</sup> Thoma, „Ueber die Abhängigkeit der Bindegewebs-Neubildung in der Arterien-Intima von den mechanischen Bedingungen des Blut-umlaufs.“ Dieses Archiv, Bd. 93, 95, 104, 105, 106. — Ferner: „Ueber Gefäß- und Bindegewebs-Neubildung in der Arterienwand.“ Ziegler's Beiträge, Bd. 10, 1891. (Hier auch weitere diesbezügliche Literatur.)

<sup>3)</sup> Ranvier, *Traité technique d'histologie*, Paris 1875.

die Intima vordringen, mit Lymphzellen infiltrierte Partien gleichsam vor sich herschieben. . . . Die entzündlichen Wucherungen haben also dann die Muscularis und die elastische Lamelle nach Innen durchbrochen.“ Ähnlich sind auch die Schilderungen von Thoma. Jedoch scheinen diese Wucherungen doch nie einen so grossen Umfang angenommen zu haben; auch war das Haupt-Augenmerk der genannten Forscher auf die Veränderungen der Media gerichtet. Der vorliegende Fall ist deshalb nach zwei Richtungen hin merkwürdig: zunächst wegen der grossen Ausbreitung der Gewebs- und Gefäss-Neubildung, und zweitens, weil das neugebildete Bindegewebe keine narbige Schrumpfung eingegangen ist, sich vielmehr zu Knochen- und Markgewebe weiter entwickelt hat. Es sei daher gestattet, die Entstehung der Gefässe und des neugebildeten Bindegewebes und ihre Ausbreitung in der Intima an der Hand einer instructiven Serie von Präparaten näher zu erörtern.

Die betreffenden Präparate stammen aus einem arteriosklerotischen Heerd etwa 10 cm oberhalb des Abgangs der A. profunda femoris. An der Stelle seiner grössten Entwicklung fanden sich ausgedehnte Veränderungen, u. A. die beiden ersten der oben beschriebenen grossen Knochenheerde. Die Entstehung dieser Heerde wurde nun weiter aufwärts verfolgt bis zu einer Stelle, an der die Veränderungen eben noch angedeutet waren, und sich

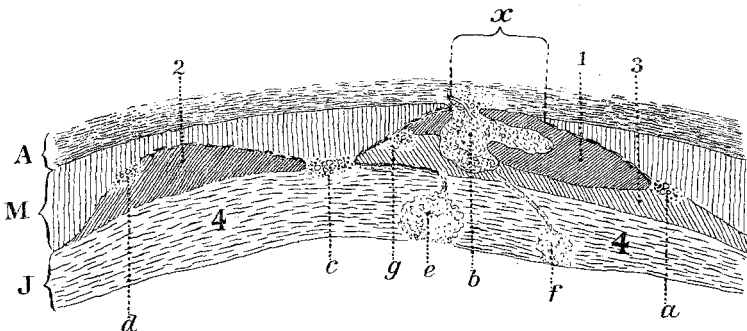


Fig. 1.

A Adventitia; M Media; J Intima; 1, 2 die beiden Fragmente der äussersten Schichten der Intima; 3 mittlere Schicht der Intima; 4 innerste Schicht der Intima; a, b, c, d, e, f Heerde mit lockerem Bindegewebe und Gefässen; x Stelle der totalen Ruptur der Media.



die ursprünglichen Verhältnisse leicht erkennen liessen. Vorstehendes Schema (Fig. 1) soll diese letzteren veranschaulichen. Was zunächst die Adventitia betrifft, so weicht sie von dem oben beschriebenen Verhalten im Allgemeinen nicht wesentlich ab. Die Media ist an beiden Rändern des Heerdes vollkommen erhalten, von normaler Dicke und mit gut gefärbten Kernen versehen. Bei Beginn der pathologischen Veränderungen nahm beiderseits ihre Dicke rasch ab: man sieht in der Zeichnung, dass sie bei b gerissen ist und auf eine Strecke weit vollständig fehlt, während sie auf der entgegengesetzten Seite, bei d, zwar noch erhalten, aber auf eine minimale Dicke reducirt ist. Zwischen diesen beiden tiefsten seitlichen Depressionen erhebt sie sich in der Mitte des Heerdes zu einer etwas grösseren, aber immerhin noch um die Hälfte verminderten Stärke. — In der Intima sind verschiedene, deutlich abgrenzbare Schichten zu unterscheiden. Zunächst füllen zwei Kreissegment-förmige Lager (1 und 2) die beiden (seitlichen) Ausbuchtungen der Media der Art aus, dass ihre innere Grenzlinie in der Höhe des Niveaus der mittleren Erhebung c steht. Die Schicht 2 reicht mit einer keilförmig zulaufenden Spitze bis an c heran, während Schicht 1 bereits auf der halben Höhe von c bei g endigt. Auf diese Weise füllt die Schicht 2 auf der einen Seite die Ausbuchtung der Media vollständig aus, während auf der anderen, — man kann sich vorstellen, dass die Media dort gerissen und so die Schicht 1 zurückgesunken ist! —, an beiden Enden dieser Schicht Einsenkungen bestehen, die von einer weiteren Schicht (3) ausgekleidet werden, welche dann mit einem ebenfalls keilförmigen Ende gegenüber 2 auf der Höhe von c endet. Auf diese Weise entstände in der Mitte, bei c, wo ja die immerhin erheblich zu dünne Media frei an der Oberfläche läge, eine Einsenkung, welche nun aber durch eine 4. Schicht derartig ausgerundet wird, dass der das Lumen begrenzende Rand der Intima dem inneren Rande der Adventitia parallel verläuft, und so thatsächlich, trotz der successiven Umwälzungen in der Gefässwand, die Dicke derselben überall gleichmässig dieselbe geblieben ist. (Das Schema muss beiderseits in der Weise verlängert und vervollständigt gedacht werden, dass bei gleichbleibender Dicke der Arterienwand die Media immer breiter wird — auf Kosten der

Intima, so dass diese erstere nur als dünne Lamelle überzieht!) — Diese einzelnen soeben geschilderten Schichten liessen sich leicht von einander abgrenzen durch ihre verschiedene Structur, indem die äussersten (1 und 2) schon stark im Zerfall begriffen waren, während die dritte noch in einem weniger vorgeschrittenen Stadium sich befand und die innerste noch ganz den gewöhnlichen Bau des sklerotischen Intima-Gewebes zeigte.

Die Erklärung des Bildes gehört nicht in den Rahmen dieser Arbeit, und so möchte ich nur nebenher auf die Uebereinstimmung dieser Befunde mit der von Thoma<sup>1)</sup> aufgestellten Lehre von der Arteriosklerose hingewiesen haben!

Von besonderer Wichtigkeit für unsere Frage ist in den Serienschnitten das Verhalten der neu aufgetretenen Bindegewebs-Wucherung und Gefäss-Ausbreitung. In dieser Hinsicht bestand zunächst in allen Höhen immer ein Zusammenhang zwischen dem neugebildeten Gewebsheerd und der Adventitia, etwa an der Stelle b. Diese Stelle stellt einen der Haupt-Ausgangspunkte der Wucherung dar: auch steht dieselbe durch einen kräftigen Strang von lockerem Bindegewebe und Gefässen in Verbindung mit dem zweiten Hauptheerde in c. Eine ebenfalls etwas stärkere Ausbildung erlangt dieser Streifen in g. Von diesen 2 Knotenpunkten b und c aus erstrecken sich Züge von spärlichem Bindegewebe mit reichlichen und grossen Gefässdurchschnitten nach allen Richtungen, aber immer so, dass sie sich streng an die Grenze, sei es zwischen Intima und Media, bezw. Adventitia, sei es zwischen den einzelnen Schichten halten (in dem Schema z. Th. angedeutet). Auf diese Weise finden sich weitere grössere Anhäufungen von neugebildetem Gewebe an den Punkten a (in dem die 3 Schichten zusammenstossen!) und d, ferner Knochenheerde an der inneren Seite, in e und f, deren Zusammenhang mit c und b deutlich nachgewiesen ist. Diese hier angedeuteten Heerde fanden sich in den verschiedenen Höhen in verschiedener Ausbildung, manche oft ganz geschwunden, während andere eine mächtige Ausdehnung genommen, grosse Knochen- und Markräume gebildet hatten und oft zu mehreren in einen einzigen Heerd zusammengefloßen waren. In allen Höhen sieht man an

<sup>1)</sup> a. a. O.

einen oder mehreren Punkten die Bindegewebsheerde oder Markräume mit der Media, bzw. Adventitia zusammenhängen und Gefässe aus diesen Schichten in die Intima eintreten.

Dieses Beispiel, mit welchem die Befunde an den übrigen Präparaten übereinstimmen, zeigt also, auf welche Weise sich das neugebildete Bindegewebe in der sklerotischen Intima ausbreitet: es beweist ferner, — wie auch die anderen Fälle —, den Zusammenhang desselben mit der Media, bzw. Adventitia, und erlaubt, wenigstens für den vorliegenden Fall, den Schluss, dass die Bindegewebs-Wucherung und hiermit auch die davon abhängige Bildung von Knochen- und Markgewebe aufzufassen ist als eine Folge-Erscheinung des arteriosklerotischen Processes in der Arterienwand. Hier näher auf die Ursachen dieser Bindegewebs- und Gefäss-Entwicklung einzugehen, halte ich nicht für meine Aufgabe; es mag genügen, auf die schon erwähnten Arbeiten von Köster, Thoma u. s. w. hingewiesen zu haben, ferner darauf, dass bei Rissen in der Media, wie wir sie im vorliegenden Falle haben, mit Vorliebe Bindegewebs-Wucherungen auftreten, wie dies besonders einerseits bei der experimentellen Bearbeitung der Frage des Arterien-Verschlusses nach Ligaturen<sup>1)</sup>, andererseits bei den Untersuchungen über die Entstehung der Aneurysmen (Helmstedter), Eppinger<sup>2)</sup>, Manchot<sup>3)</sup>, beschrieben worden ist.

Die erste Vorbedingung für die Knochenbildung bildet also, wie wir gesehen haben, das Auftreten von neugebildetem, gefässreichem Bindegewebe, und zwar sowohl in den Gefässen, als auch in den Herzklappen; als die zweite erscheint, wie ebenfalls schon mehrfach hervorgehoben wurde, die Gegenwart von Kalk. Dieses

<sup>1)</sup> Vgl. zu dieser Frage: Raab, „Ueber die Entwicklung der Narbe im Blutgefäss nach der Unterbindung“. *Langenbeck's Archiv für klin. Chirurgie*, Bd. 23. Hier ist auch die Literatur angegeben — vgl. ferner auch Orth, *Lehrbuch*.

<sup>2)</sup> Helmstedter, „Du mode de formation des anévrismes spontanés“. *Dissert.* Strassburg 1873.

<sup>3)</sup> Eppinger, „Pathogenesis, Histogenesis u. Aetiologie der Aneurysmen, einschliesslich des Aneurysma verminosum equi“. *Langenbeck's Archiv*, Bd. 35, 1887.

<sup>4)</sup> Manchot, „Ueber die Entstehung der wahren Aneurysmen.“ *Dieses Archiv*, Bd. 121, 1890.

Letztere ist eine allgemein bekannte Thatsache, welche Marchand<sup>1)</sup> dahin formulirt hat, „dass ächter Knochen aus Bindegewebe überall dort entstehen kann, wo hinreichend Kalksalze zur Verfügung stehen“. Er fährt fort: „wo also Verkalkung vorausgegangen ist“. Auch zu diesem Nachsatze berechtigen meine thatsächlichen Befunde. Besonders auffällig war dies in dem Heerde, dessen erste Anfänge soeben ausführlich beschrieben worden sind: denn die 7 Knochenheerde, welche in den verschiedenen Höhen vorgefunden wurden, erschienen alle an Kalk-Ablagerungen gebunden, der Art, dass man zunächst je auf eine Partie verkalkten Gewebes stiess und an weiteren Schnitten dann die beginnende Markraum-Bildung und Knochen-Aulagerung antraf. Bei noch so reichlicher Bindegewebs-Wucherung, z. B. an der Stelle c im Schema, war ohne die Gegenwart von Kalk keine Knochenbildung aufzufinden. — Der Verlauf des Processes wird, wie oben gesagt, von den Autoren durchweg so geschildert, dass durch die einwuchernden Gefässe der Kalk resorbirt und durch sich entwickelnde Osteoblasten-Reihen auf die Resorptions-Fläche Knochen angelagert wird. Das ist in den Arterien allerdings ein sehr häufiger Vorgang: ich möchte aber nicht unterlassen, darauf hinzuweisen, dass die Function der Gefässe, der Riesen-zellen, des Markes und der Osteoblasten auch von dem lockeren Bindegewebe übernommen werden kann. Wenigstens fand sich solches Gewebe sowohl als Begrenzung lamellösen Knochens, als auch in Kalk- und Knochen-Lacunen vor, besonders in den Herzk-lappen. — Eine zweite Art der Knochenbildung war diejenige von unregelmässigem, nicht lamellösem Knochen, der in allen untersuchten Objecten vorkam, und von dem man jetzt wohl annehmen darf, dass er durch eine directe Metaplasie aus Bindegewebe entstanden ist. Darauf weisen auch besonders die bei Besprechung der Mitralis-Präparate beschriebenen Bilder hin.

Es wird hier auch der Ort sein, ein Wort zu sagen über die von Cohn<sup>2)</sup> aufgestellte Ansicht, dass in manchen Fällen die Anregung zur Ossification gegeben würde durch eine chronische, mechanische Reizung des umliegenden Gewebes durch den Kalk.

<sup>1)</sup> Marchand in den Verhandlungen der deutschen pathologischen Gesellschaft. Bericht über die 3. Tagung zu Aachen (17.—20. Sept. 1900).

<sup>2)</sup> Cohn a. a. O.

Ich habe in meinen Präparaten keine Belege für diese Annahme gefunden. Sicher ist sie auszuschliessen für die Erklärung der Befunde in den Arterien. Aber auch in den Herzklappen, in welchen derartige mechanische Insulte durch den stetigen Blut-anprall besonders leicht ausgelöst werden könnten, fand sich die Knochénbildung mit Vorliebe an der Grenze des Kalkes und des Hauptbindegewebs-Heerdes, der gewöhnlich von festen Kalkmassen so umgeben war, dass das Bindegewebe vor Insulten möglichst geschützt war, — oder man traf sie in Ausbuchtungen grösserer zusammenhängender Kalkplatten. Aus allen diesen Umständen möchte ich schliessen, dass der den Ossifications-Process auslösende Reiz für gewöhnlich kein solch' grob-mechanischer, sondern eher ein anderer ist, der allerdings nicht leicht näher bestimmt werden kann, — vielleicht ein einfacher Fremdkörper-Reiz, ausgeübt durch den mitten im Bindegewebe liegenden Kalk!

Schliesslich sei noch eine letzte Thatsache besprochen, nemlich die Bildung der grossen Markräume, die ja bei der Untersuchung der Arterien besonders in die Augen springt. Es handelt sich um die Frage, ob diese Markräume, bezw. die grossen neugebildeten Bindegewebs-Heerde sich einem anderen Gewebe substituirt haben, oder ob sie vielleicht in vorher bestehende Hohlräume hineingewuchert sind und dann an deren verkalkten Rändern Knochen angelegt haben. Die Verhältnisse sind aus dem Grunde schwierig zu beurtheilen, weil man leicht geneigt ist, die räumliche Aufeinanderfolge mit dem zeitlichen Nacheinander zu verwechseln, ferner, weil der Process an den meisten Stellen schon seit längerer Zeit stillgestanden hatte, und mithin die Zeichen einer eventuellen frischen Resorption nicht mehr zu erkennen waren. Andererseits ist aber die Frage von Wichtigkeit in so fern, als es nicht gleichgültig sein kann, ob ein Process im Stande ist, eine verdickte und verkalkte, also relativ widerstandsfähige Intima in einen einzigen Hohlraum zu verwandeln, ob vielleicht die Resorption sogar bis zur Auflösung der Scheidewand zwischen Hohlräumen und dem Gefässlumen fortschreiten kann! In Bezug auf diese Fragen sehe ich als feststehend an:

1. dass an keiner Stelle irgend ein Anhaltspunkt für die

Annahme eines präexistirenden Hohlraumes gewonnen werden kann.

2. dass an manchen Stellen unzweifelhafte Zeichen umfangreicher Resorption sowohl von verkalktem, als auch von unverkalktem Intima-Gewebe bestehen.

Was zunächst das verkalkte Gewebe betrifft, so sind die Bilder gewöhnlich so, dass an der Stelle, wo sich in einer bestimmten Höhe eine Kalkplatte befindet, in den folgenden Schnitten ein Knochenheerd mit Binde- oder Markgewebe auftritt, dass der Lacunen tragende Kalk ungefähr um die Grösse des neuen Heerdes verkleinert erscheint, bis weiterhin der Kalk ganz verschwindet und die ganze Stelle von dem Knochenheerd eingenommen wird. Aehnlich verhält es sich auch in grossen Heerden. Es würde sich nun um den Nachweis handeln, dass die Kalkschicht in der gleichen Ausdehnung, in der sie oben thatsächlich

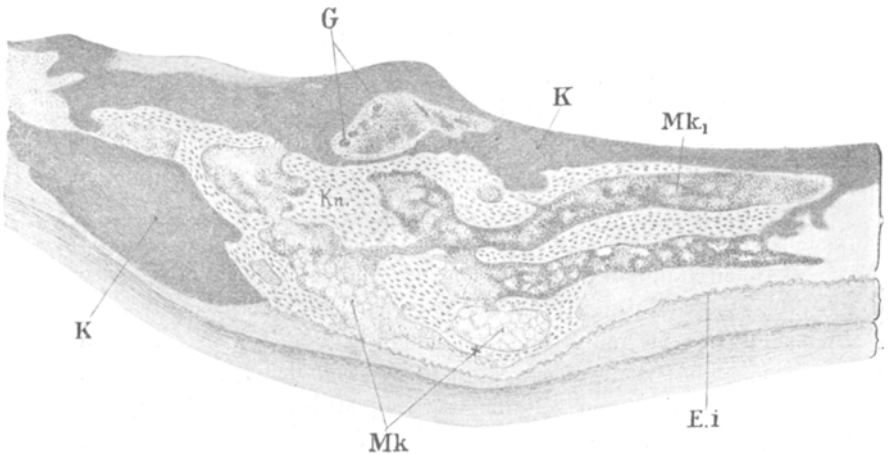


Fig. 2.

A Adventitia; M Media; J Intima; E. i. Elastica interna; Kn Knochen;  
K Kalk; Mk Fettmark; Mk<sub>1</sub> lymphoides Mark; G Blutgefässe.

noch vorhanden ist, auch weiter unten bestanden hat und hier nachträglich, in Folge des Knochenbildungs-Processes, resorbirt worden ist. Dass eine Resorption bis zu einem bestimmten Umfange stattfindet, wird bewiesen durch die regelmässigen Befunde von Lacunen, die schon bei verschiedenen Gelegenheiten erwähnt wurden. Es liess sich nun aber auch in einigen Fällen

der Beweis thatsächlich erbringen, dass eine solche Resorption von Kalkheerden in grossem Umfange erfolgen kann. Am eclatantesten war dies der Fall in der Serie, zu welcher dass in Fig. 1 abgebildete Präparat, sowie die Figuren 2 u. 3 gehörten. Es findet sich da in einer bestimmten Höhe die breite Kalkmasse, die nach innen an einen noch kleinen Markraum grenzt allenthalben wie ein Sieb durchbrochen und an den Seiten aus, gezackt durch kreisrunde, markhaltige Buchten, deren Ränder Lacunen tragen, in welchen Riesenzellen liegen. Wenige Schnitte weiter ist der grosse Markraum fertig, und man sieht nur hier und da mitten in die Knochenbälkchen dünne, ausgezackte Kalklamellen hineinragen.

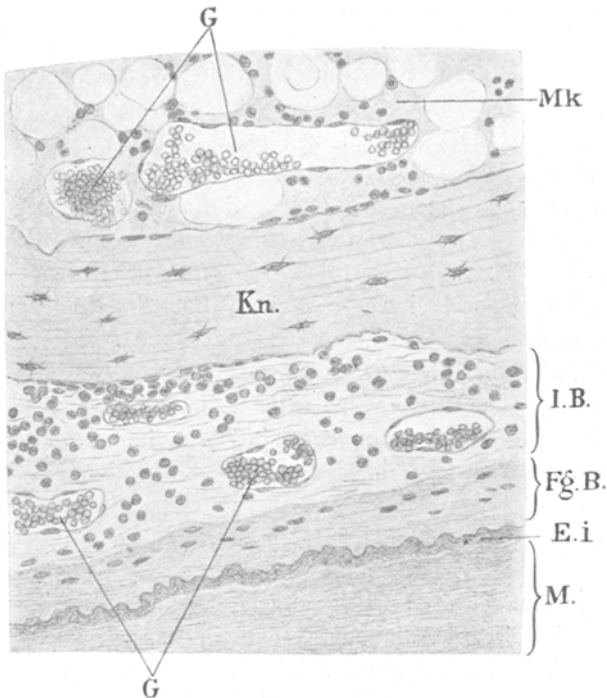


Fig. 3.

Die in Fig. 2 mit X bezeichnete Stelle bei starker Vergrösserung. M Media; E. i. Elastica interna; Fg. B. faseriges Bindegewebe; l. B. lockeres Bindegewebe; Kn Knochen; Mk Knochenmark; G Blutgefässe.

Jedoch scheinen die grossen Knochenheerde für gewöhnlich aus einer combinirten Resorption von verkalktem und von unverkalktem, degenerirtem Gewebe hervorgegangen zu sein. Bei dem letzteren waren allerdings die Verhältnisse schwieriger zu beurtheilen. Ich möchte 2 Arten von Resorption unterscheiden, wovon ich allerdings für die erste keine sicheren Beweise liefern kann. Es fanden sich nemlich öfters Stellen, an denen der Markraum ohne erkennbare Grenze in kernloses, unfärbbares, feinstreifiges Gewebe überging. Dieses war manchmal zellig infiltrirt, — allerdings niemals sehr ausgesprochen —, oder von einem oder mehreren Blutgefässen durchzogen. An anderen Orten endete ein solcher Gewebszug in einen Markraum mit ganz unregelmässigen, wie abgenagt erscheinenden Rändern, auch liessen sich zuweilen in dem angrenzenden Markgewebe noch gleich aussehende, zerstreut liegende Schollen nachweisen. Ferner fanden sich in solchen Heerden oft reichliche Körnchenzellen. Ich vermuthete, dass hier eine zellige Infiltration mit nachfolgender Abschmelzung des Gewebes stattgefunden hatte, deren Spuren nur durch die längere Zeitdauer, die seit dem Stillstehen des Processes verlossen ist, verwischt worden sind. Ich möchte sogar dieser Art von Resorption eine grosse Rolle bei der Markraum-Bildung zuschreiben. — Neben dieser findet aber noch eine sicher nachweisbare lacunäre Resorption statt. So fanden sich einige Markräume, die theilweise von hyalinem Gewebe begrenzt wurden, wo das letztere deutliche Lacunen aufwies, ohne dass allerdings Riesenzellen in denselben zu finden waren. Vor Allem liess sich aber in einem Falle die Genese eines grossen Markraumes reconstruiren, welcher an dem einen Ende der Schnittserie in zwei kleine Markräume auslief, die von einer breiten Schicht degenerirten, unverkalkten Intima-Gewebes getrennt wurden. Auf einem Schnitt an der Stelle des Uebergangs in den grossen Heerd sah man einen breiten Streifen zell- und gefässreichen Bindegewebes, welches von dem einen Heerde durch das degenerirte Gewebe dem anderen entgegenwucherte. Der vorderste Theil dieses Streifens war kolbig aufgetrieben, und das angrenzende Gewebe trug Lacunen, die mit Riesenzellen ausgefüllt waren. Gleich im folgenden Schnitt war die Verbindung zwischen den beiden Heerden bereits vorhanden, und



das lockere Bindegewebe wandelte sich allmählich in Markgewebe um. Dies ist also ein Beweis dafür, dass im Augenblicke des Todes der Process noch weiter um sich gegriffen hatte und neue Bindegewebsmassen zur Resorption brachte. Einen ähnlich liegenden Fall beschreibt übrigens auch Thoma<sup>1)</sup>, nemlich die Resorption eines atheromatösen Heerdes durch einwucherndes Bindegewebe. Er schildert den Vorgang folgendermaassen: „Als ein seltenes, aber sehr interessantes Vorkommniß habe ich noch eines Vorganges zu erwähnen, durch welchen ohne vorgängige Geschwür-Bildung eine wenigstens theilweise Resorption des Atherombreies und ein Ersatz der gebildeten Lücke durch Granulations-Gewebe herbeigeführt wird . . . Die Adventitia und Media zeigten sich von zahlreichen, weiten Vasa vasorum durchsetzt, welche von schmalen Zügen lymphoider Zellen begleitet wurden . . . Einige dieser Vasa vasorum durchsetzten die Elastica interna der Arteria femoralis und verzweigten sich in einer nicht unbeträchtlichen Anhäufung von zell- und gefässreichem Granulations-Gewebe . . . Dieses Granulations-Gewebe drang somit von aussen her in den Atheromheerd vor, war jedoch von der atheromatösen Masse scharf abgegrenzt. Die Grenze zwischen Granulations-Gewebe und Atherombrei erwies sich als eigenartig sinuös; die atheromatöse Masse enthielt Lacunen, ähnlich denjenigen, welche man bei der Resorption von Knochengewebe findet. In diesen Lacunen endlich lagen vielkernige Riesenzellen in beträchtlicher Zahl. Eine genaue Erwägung dieser Befunde rechtfertigt sicherlich den Schluss, dass hier ein Eindringen neugebildeten Granulations-Gewebes in einen Atheromheerd vorliegt, wobei das gefässreiche, Riesenzellen-haltige Granulations-Gewebe eine Resorption der atheromatösen Massen einleitet. Es wäre so der geschilderte Vorgang zu betrachten als eine Regeneration des atheromatös zerfallenen Gewebes, und diese geht offenbar aus von den gewucherten Gefässschlingen der Vasa vasorum.“

Um nun zum Schlusse die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchungen kurz zusammenzufassen, so erstrecken sie sich auf folgende zwei Punkte:

<sup>1)</sup> Thoma: „Ueber die Abhängigkeit u. s. w.“ 5. Mittheilung. Dieses Archiv, Bd. 105, S. 21—22.

Erstens lieferten diese Studien gute Beispiele richtiger metaplastischer Knochenbildung. Die Bedenken, welche gegen die Annahme einer solchen bestehen, sind, wie auch die Verhandlungen auf der 3. Tagung der „deutschen pathologischen Gesellschaft“, die bereits zu Anfang erwähnt wurden, gezeigt haben, noch immer nicht geschwunden. In dieser Sitzung wurden von verschiedenen Seiten interessante Beispiele aus den verschiedensten Organen angeführt, die aus der Literatur mit Leichtigkeit vermehrt werden könnten. Von besonderem Interesse sind die experimentellen Untersuchungen von A. Barth<sup>2)</sup>, der durch Einführung von Kalksalzen in geeignete Gewebe das Problem in seiner einfachsten Form stellte und in der That Knochenbildung erzielt hat. Der Bedeutung halber, welche diese Versuche für unseren Gegenstand haben, sei die betreffende Stelle hier angeführt: „Die letzten Zweifel“, sagt Barth, „an der Richtigkeit unserer Auffassung (dass bei Knochen-Transplantationen das einzige wirksame Princip die Gegenwart der Knochensalze sei!) werden nun durch die Thatsache beseitigt, dass es auch durch Einheilen von Knochenkohle in Weichtheile gelingt, Knochen-Neubildung zu erzielen. Allerdings nicht regelmässig, und sehr viel spärlicher, als in Knochendefecten. Ich habe solche Kohlenstücke Thieren in die Bauchhöhle, unter die Haut und in die Musculatur eingeheilt und fand sie in der Regel bindegewebig eingekapselt. In einem Falle zeigte sich jedoch um ein grösseres Kohlenstück, welches einer alten Katze in die Bauchhöhle implantirt und im Netz eingeheilt war, nach 6 Wochen an den verschiedensten Stellen eine mikroskopische Anlagerung jungen Bindegewebes. Die Zellen des einschliessenden Bindegewebes ordnen sich in diesen Bildern nach Art von Osteoblasten und lagern junge Knochenschichten an die kalkhaltige Substanz des Kohlestücks unmittelbar an; an anderen Stellen dringen sie in die Substanz selbst ein, von einem Hof junger Knochen-substanz umgeben, oder gruppiren sich am Rande zu einem osteoiden Gewebe, welches sich in das angrenzende Bindegewebe

<sup>2)</sup> Arthur Barth: „Ueber die künstliche Erzeugung von Knochengewebe und über die Ziele der Osteoplastik.“ Berl. klin. Wochenschrift, Jahrgang 38, 1896, S. 9. „Histologische Untersuchungen über Knochen-Implantationen.“ Ziegler's Beiträge, Bd. 17,

ohne scharfe Grenze verliert. Dieser Befund liefert den unzweideutigen Beweis, dass jedes Bindegewebe durch die Aufnahme von Kalksalzen verknöchern kann, und giebt uns den Schlüssel für die Erklärung mancher histologischer Knochenbildungen, z. B. jener in alten Cystenkröpfen oder Aneurysma-Säcken, deren Wand ja nicht nur häufig verkalkt ist, sondern bisweilen auch wahre Knochenbildung aufweist.“ Auch die vorliegenden Befunde sind in Bezug auf die Metaplasie-Frage so gut wie einwandfrei. Es genügt, hervorzuheben, dass die Knochenbildung stattgefunden hat in Herzklappen und in Arterien, in denen normaler Weise keine Knorpel- oder Knochensubstanz vorhanden ist; ferner, dass jedes perforirende Trauma ausgeschlossen werden kann, und drittens, dass sie aufgetreten ist in neugebildetem Gewebe. Vor Allem kommt aber in Betracht die Multiplicität der Heerde, welche in den Klappen und in den Arterien, wie erwähnt, an allen möglichen Punkten völlig unabhängig von einander aufgetreten sind. Bei der richtigen Würdigung aller dieser Momente können embryonale oder postembryonale Gewebs-Verlagerungen zur Erklärung der Knochenbildung wohl kaum herangezogen werden!

Zweitens ist hervorzuheben, dass der Process, so wie er sich in der Arteria femoralis darstellt, ein neues Stadium in der Entwicklung des arteriosklerotischen Processes darstellt: nach der regressiven Ernährungs-Störung, wie sie in der verdickten Intima auftritt, bedeutet sie eine neu hinzutretende Wucherung, die in dem vorliegenden Falle einen weit grösseren Umfang und einen ganz anderen Charakter angenommen hat, als dies früher bekannt war. Unser Befund bildet somit eine Bestätigung des Ausspruches von F. T. Paul<sup>1)</sup>, dass die Ossification ein späteres, auf die einfache Verkalkung folgendes Stadium darstellt. — Nach den zahlreichen Heerden zu schliessen, dürfte der Process übrigens kaum so selten sein, als bis jetzt angenommen wurde, obwohl hierüber weitere statistische Untersuchungen abgewartet werden müssen. Auf der anderen Seite könnten eventuell die tiefgreifenden Veränderungen in der Arterienwand in manchen Fällen practische Consequenzen nach sich ziehen, die ernste Beachtung verdienen würden!

<sup>1)</sup> a. a. O.

Zum Schlusse sei mir gestattet, meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Professor Dr. von Recklinghausen, für die Ueberweisung des Themas und des Materials, sowie für die fortgesetzte Unterstützung bei der Anfertigung der Arbeit, — ferner Herrn Professor Dr. M. B. Schmidt für sein stetiges Interesse an derselben und seine liebenswürdigen Rathschläge meinen aufrichtigen Dank auszusprechen!

---

### III.

## Ueber die Herkunft und Bedeutung der in den sog. Naevi der Haut vorkommenden Zellhaufen<sup>1)</sup>.

(Aus dem Pathologischen Institut zu Göttingen.)

Von

Max Abesser, cand. med.

(Hierzu Taf. II.)

---

Aus einem doppelten Grunde haben die durch ihren selten fehlenden Pigmentgehalt auch dem Laien wohlbekannten weichen Naevi der Haut pathologisches Interesse. Einmal weil sie zu der Gruppe der Muttermäler, d. h. zu den angeborenen Geschwülsten gehören, sodann weil aus diesen, meist durch langsame Entwicklung und Gutartigkeit ausgezeichneten Pigmentmalen gelegentlich die bösartigsten aller Tumoren hervorgehen. Beschrieben schon von Rokitsansky und Virchow, der die „Fleischwarzen“ als unvollständig entwickelte Sarcome bezeichnete, wurden sie später auf ihre Genese hin genauer studirt. Jedoch die zahlreichen Bearbeiter dieser Frage kamen zu verschiedenen Resultaten, und bis heute ist der Streit, der in den letzten Jahren in Wort und Schrift mit besonderer Heftigkeit geführt ist, noch nicht endgültig entschieden.

<sup>1)</sup> Von der medicin. Facultät zu Göttingen wurde dieser Arbeit der Preis der Petsche-Stiftung verliehen.