

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität Kiel [Direktor: Geheimrat Prof. Dr. Jores].)

Über die Chromotropie des Gefäßbindegewebes in ihrer physiologischen und pathologischen Bedeutung, insbesondere ihre Beziehungen zur Arteriosklerose.

Von

Dr. Arthur Schultz,
Assistent am Institut.

Mit 3 Textabbildungen.

(Eingegangen am 22. März 1922.)

In neueren Arbeiten über Arteriosklerose (*Aschoff, Saltykow, Stumpf, Hueck* u. a.) wird der „schleimigen Degeneration“ des Gefäßbindegewebes große Bedeutung beigemessen. Sie soll nach *Hueck* sogar die Vorstufe zu allen anderen bei der Arteriosklerose eine Rolle spielenden Gewebsdegenerationen sein: der fettigen und hyalinen Entartung und der Verkalkung. Die Autoren legen sich hierbei nicht darauf fest, ob es sich tatsächlich um echtes Mucin handelt. Jedenfalls lassen gewisse färberische Reaktionen (mit Thionin, Mucicarmin, polychromem Methylenblau) auf einen „schleimähnlichen“ Körper schließen. Das eigentümliche färberische Verhalten des Gefäßbindegewebes *normaler* größerer Gefäße bei der gewöhnlichen Hämatoxylin-Eosin-Färbung legte mir den Gedanken nahe, daß hier mucinähnliche Substanzen schon physiologischerweise vorhanden sein könnten. In der Tat fand ich mittels der von *Merkel* empfohlenen Kresylviolett-Methode, welche mir bereits bei einer früheren Arbeit*) vorzügliche Dienste geleistet hatte, eine ganz unerwartet ausgeprägte Metachromasie des Bindegewebes aller größeren Gefäße, insbesondere der Arterien. Auch andere verwandte Farbstoffe der Triphenylmethan-Reihe, der Thiazine und Oxazine (Gentianaviolett, Methylviolett, Thionin usw.) ergaben andeutungsweise Metachromasie; doch war dieselbe durch kein Einschlußmittel zu erhalten und nur bei Untersuchung im Wasser sichtbar. Auch Mucicarmin ergab mitunter Schleimreaktion. Dieses eigentümliche Verhalten des Gefäßbindegewebes, das mit einigen Ausnahmen sonst kein anderes Bindegewebe des Körpers zeigt, hat, soweit ich sehe, nur *Björling* in klarer Weise erkannt. Er nennt es wegen seines Schleimgehaltes „mucoides

*) *Diescs Archiv* Bd. 232, S. 302.

Gewebe“ und hält es für eine besondere Art von Bindegewebe. Er fand es in der Intima und Media aller größeren Blutgefäße, vermißte es jedoch in den Gefäßen der inneren Organe (Leber, Milz, Nieren, Lungen, Darm). Zur Darstellung des „mucoiden Gewebes“ bediente er sich der Färbung mit polychromem Methylenblau und nachfolgender Differenzierung in Anilinöl-Alaun-Gemisch. In dem auf diese Weise sich rot oder rosa färbenden Bindegewebe beschreibt er „sich schlängelnde, feinste, oft unterbrochene, zuweilen hier und da punktförmig angeschwollene, netz- oder filzartig angeordnete Fädchen auf homogenem Boden“, „wie Fädchen in der Baumwolle“. Oft zeigte sich scharfe Abgrenzung gegen das kollagene Gewebe, an anderen Stellen, besonders in der Aortenintima, bestanden „Übergangsformen“. *Björling* betont jedoch, daß das „mucoide Gewebe“ nicht etwa als Vorstadium des kollagenen aufzufassen sei; hingegen bestehe große Ähnlichkeit mit dem hyalinen Gewebe. Bei Arteriosklerose zeigte sich das „mucoide Gewebe“ vermehrt; das Verhältnis der Grundsubstanz zu den Fibrillen änderte sich zugunsten der ersteren. Bei Aortensyphilis fand sich „mucoides Gewebe“ an Stelle des zugrunde gegangenen elastischen Gewebes in der Media.

Die von *Björling* angewandte Färbemethode hat sich mir nicht sonderlich bewährt. Auch die bereits erwähnte *Merkelsche* Schleimfärbung mit Kresylviolett und nachfolgender Toluol-Alkohol-Behandlung erwies sich insofern nicht als ideal, als einmal die Haltbarkeit der Präparate oft nur von kurzer Dauer war und zweitens die Färbungen zu inkonstant ausfielen, um brauchbare Vergleichspräparate zu gewinnen. Gute und gleichmäßige Dauerpräparate herzustellen, gelang mir hingegen auf folgende Weise. Die Schnitte (Paraffinschnitte oder Gefrierschnitte) werden etwa 20—30 Minuten in einer wässrigen 5proz. Lösung von Kresylechtviolett R extra gefärbt und kurze Zeit in ganz schwacher Essigsäure (2—3 Tropfen auf 30 ccm Wasser) differenziert, bis keine Farbwolken mehr abgehen. Darauf Abspülen in Wasser, kurzes Eintauchen in eine stark verdünnte Lösung von Ammoniak in Wasser (nicht unbedingt nötig), längeres Wässern, Einbetten in Lävulosesirup. Die so behandelten Schnitte haben sich bis jetzt viele Wochen hindurch unverändert erhalten. Auch Glycerin-Gelatine an Stelle des Lävulosesirup gibt oft haltbare Präparate; jedoch findet fast stets ein allmähliches Diffundieren des Farbstoffes in das Einschlußmittel statt. Mit Kresylviolett färben sich: die Zellkerne mit ihrem Chromatingerüst sehr prägnant violett, das Gefäßbindegewebe intensiv purpurrot bis blaßrosa, kollagenes Gewebe im allgemeinen blaß graublau oder gar nicht, Muskulatur schwach bläulich, die roten Blutkörperchen bläulich oder grünlich, Fibrin häufig kräftig blau. Die elastischen Elemente tingieren sich außerordentlich wechselnd; sie bleiben bei jugendlichen Individuen ungefärbt und können im späteren Alter die verschiedensten Nuancen

von Blau annehmen bis zum tiefen Kobaltblau. Die Art der Konservierung des Materials scheint auf den Ausfall der Färbung keinen wesentlichen Einfluß auszuüben; ich wandte fast ausschließlich Formalinfixierung an. Ausgezeichnet bewährt hat sich mir die neuerdings von *Schmorl* wiederum warm empfohlene Einbettung in Gelatine zur Anfertigung von Gefrierschnitten. Sie bietet den großen Vorteil, daß man zerreißliche Gebilde und vor allem solche Gewebe bequem schneiden kann, bei denen wegen der verschiedenen Festigkeit ihrer einzelnen Anteile sonst sehr leicht Ausfälle zustande kommen. Bei Kresylviolettfärbung wird die Gelatine nach der Essigsäure-Differenzierung wieder vollkommen farblos. Auch für Doppelfärbungen mit Kresylviolett und Scharlachrot ist die Gelatineeinbettung vorzüglich geeignet. Sie ist dagegen unbrauchbar für Färbungen mit dem *van Gieson*-Gemisch und dem *Weigert*schen Farbstoff für elastische Fasern. Letztere beiden Färbungen habe ich zu Vergleichszwecken an Paraffin- und Gefrierschnitten in fast allen Fällen ebenfalls angewandt. Im folgenden seien zunächst eine Reihe von Befunden an embryonalen, jugendlichen und sonstigen normalen Gefäßen zusammenhängend wiedergegeben, die nur eine Auswahl aus dem umfangreichen von mir untersuchten Material darstellen. Das metachromatisch sich färbende Gewebe bezeichne ich nach *Björklings* Vorgang als „mucoides Gewebe“ oder entsprechend seinem färberischen Verhalten als „chromotrop“.

Normale Gefäße.

1. 22 cm langer Foetus.

Gefrierschnitt vom Nabelstrang; *Kresylviolett*. Die zarten Fibrillen und die Grundsubstanz der Whartonschen Sulze blaßrosa. Zunahme der Metachromasie und dichteres Fasergefüge in der Umgebung der Nabelgefäße. Das Bindegewebe der letzteren, besonders der beiden Arterien und hier wiederum vor allem im inneren Drittel der Gefäßwand leuchtend purpurrot gefärbt. Bei Elastin-Färbung gerade in diesem Bezirk gut ausgeprägte elastische Fasern. Im Paraffinschnitt ist bei Kresylviolettfärbung das Bild insofern ein abweichendes, als hier die Grundsubstanz der Whartonschen Sulze eine eigentümlich fädig-körnige Struktur aufweist, die zweifellos auf Gerinnung der Schleimsubstanz infolge der Alkoholeinwirkung zurückzuführen ist. An Querschnitten durch die Aorta fällt bei Kresylviolettfärbung eine deutliche Metachromasie des Bindegewebes auf, die am deutlichsten an der Außenseite der Membrana elastica interna ist. Die elastischen Lamellen, die infolge ihres starken Lichtbrechungsvermögens deutlich erkennbar sind, bleiben gänzlich ungefärbt; die Muskelzellen färben sich blaßbläulich.

II. 8 Monate altes Kind. Hochgradiges Ekzem.

In der Aorta deutliche Metachromasie des Bindegewebes, die an Intensität von innen nach außen abnimmt. In besonders hervortretender Weise schön purpurrot gefärbt erscheint die Intima, sowie das Gewebe, welches den elastischen Lamellen der inneren Wandhälfte unmittelbar anliegt. Die elastischen Elemente selbst bleiben ungefärbt. Im Elastin-Präparat zeigen sich neben den Lamellen auch schon reichliche elastische Fäserchen in der Intima und zwischen den elastischen Lamellen der Media.

III. 5jähriges Mädchen. Meningitis tuberculosa.

Aorta: Paraffinschnitt. Kresylviolett.

Deutliche, aber nicht besonders kräftige metachromatische Rotfärbung des Gefäßbindegewebes, die von innen nach außen ein wenig an Intensität abnimmt.

Am deutlichsten färbt sich das den (ungefärbt bleibenden) elastischen Lamellen unmittelbar anliegende Gewebe metachromatisch.

IV. 11jähriges Mädchen. Chron. Endokarditis.

Aorta: Gefrierschnitt. Kresylviolett. (Vgl. Abb. 1.)

Entsprechend der weiteren Zunahme des Bindegewebes nehmen auch die metachromatisch gefärbten Gewebsanteile an Ausdehnung zu. Sehr deutlich tritt die weit intensivere Metachromasie innerhalb des inneren Mediadrittels in die Erscheinung; in den äußersten Wandschichten wird dieselbe nahezu vollständig vermißt. In der Intima findet sich namentlich in der elastisch-muskulösen Längsschicht stark chromotropes Bindegewebe. Schmale, dunkel purpurrot gefärbte Gewebzüge sind an einigen Stellen in der innersten Lage der Intima zu erkennen. Die elastischen Lamellen zeigen eine eben angedeutete blaß-bläuliche Färbung. Im Elastin-Präparat finden sich reichliche längs und zirkulär verlaufende elastische Fasern in der Intima, sowie ein bereits weit entwickeltes elastisches Zwischennetz zwischen den Lamellen der Media.

V. 17jähriger Mann. Poliomyelitis anterior acuta.

Aorta. Gefrierschnitt. Kresylviolett.

Das chromotrope Bindegewebe hat in bezug auf Ausdehnung und Intensität der metachromatischen Rotfärbung weiter zugenommen. Die nunmehr bereits eine deutlich erkennbare blaß-vergißmeinnichtblaue Färbung zeigenden elastischen Lamellen sind von ziemlich breiten und langen, zusammenhängenden purpurroten Gewebzügen begleitet, die mitunter eine schwach angedeutete wellige Struktur erkennen lassen, im allgemeinen aber als homogen zu bezeichnen sind. Die Intensität der Rotfärbung wechselt innerhalb desselben Faserzuges. Man hat gewissermaßen den Eindruck, als seien mit dem Farbpinsel stellenweise besonders kräftige Tupfen hingesetzt worden, die mit großer Regelmäßigkeit den elastischen Lamellen unmittelbar angelagert sind. Die Deutlichkeit der Rotfärbung nimmt auch hier von innen nach außen zu ab.

Abb. 1. Aorta eines 11jähr. Mädchens. Färbung mit Kresylviolett.

Die Deutlichkeit der Rotfärbung nimmt auch hier von innen nach außen zu ab.

VI. 28jährige Frau. Verblutungstod bei Placenta praevia. Keine Arteriosklerose.

Aorta abdominalis: Paraffinschnitt. Kresylviolett.

Die Intensität der metachromatischen Rotfärbung des Bindegewebes hat an solchen Stellen, an denen die Intima, insbesondere die elastische muskulöse Längsschicht vor der Bifurkatur an Mächtigkeit zugenommen hat, einen außerordentlich starken Grad erreicht. Die dem Lumen genäherten Schichten sind blässer gefärbt und zeigen mehr ins Rötlich-Violette hinüberspielende Farbtöne. Desgleichen läßt die Deutlichkeit der Rotfärbung in den äußeren Schichten der Media beträchtlich nach. Sehr instruktiv ist der Vergleich mit dem H.-E.-Präparat, das sozusagen das Negativ zum Kr.-V.-Präparat darstellt, indem es starke Aufhellung, ja vollständige Farblosigkeit in denjenigen Partien zeigt, die bei letzterem in intensivem Rot erscheinen. Mitunter macht sich eine eben angedeutete bläuliche Färbung des Bindegewebes geltend. Das Elastin-Präparat lehrt, daß an Stellen besonders starker Chromotropie sehr dicht gesponnene Netze feinsten elastischer Fasern sich finden. Die Deutlichkeit der Blaufärbung der elastischen Lamellen im Kr.-V.-Präparat hat eine weitere Zunahme erfahren.

VII. 11jähriger Knabe. Oberschenkelamputation wegen Kniegelenkstuberkulose. Vereiterung des Stumpfes.

Art. femoralis der gesunden Seite.

Gefrierschnitt. Kresylviolett. Doppelte Lamina elast. int. Die inneren Lamellen etwas trüb, körnig, von grauviolletter Farbe, die äußeren homogen, stark lichtbrechend, leuchtend vergilbeinichtblau. Zwischen beiden elastischen Lamellen, sowie an der Außenseite der äußeren ein intensive Metachromasie gebendes homogenes Gewebe mit spärlichen Kernen (Muskelzellen). Die in der Hauptsache aus glatter Muskulatur bestehende Media ist von einem vielmaschigen, zart purpurrot gefärbten Netzwerk durchflochten, das den Bindegewebszügen entspricht. In ihm verlaufen reichliche, an ihrem starken Lichtbrechungsvermögen kenntliche, aber sonst ungefärbt bleibende elastische Fasern. Die Intensität der Metachromasie nimmt von innen nach außen zu etwas ab. Die meist quer getroffenen elastischen Fasern der Adventitia erscheinen ebenfalls leuchtend hellblau. Das sie umgebende Bindegewebe zeigt deutliche Metachromasie.

VIII. 24jährige Frau. Sepsis post abortum.

Art. femoralis. Paraffinschnitt. Kresylviolett.

Im wesentlichen das gleiche Bild wie beim vorigen Fall. Die Intima teilweise etwas verbreitert, indem sich weitere Abspaltungen an der elastischen Innenhaut vollzogen haben. Die elastischen Lamellen liegen in einer schön purpurrot gefärbten Grundsubstanz, die hier im alkoholgehärteten Präparat deutliche Gerinnungsfiguren erkennen läßt. Die inneren abgespaltenen Lamellen zeigen wiederum eine stumpfe blauviolette Farbe, während die ursprüngliche Elast. int. leuchtend himmelblau erscheint. An einigen Stellen jedoch wird die gleichmäßige Wellenlinie unterbrochen, die Membran zerfällt in längere und kürzere, winklig zueinander stehende Bruchstücke, die eine dunkelblaue Farbe angenommen haben. Die Media ist von einem in unregelmäßigen maschenartigen Zügen angeordneten Bindegewebsnetze durchzogen, dessen metachromatische Rotfärbung nach außen zu allmählich abnimmt. Die längs verlaufenden elastischen Fasern der Adventitia sind ebenfalls von einem deutlich chromotropen Gewebe umgeben.

Zusammenfassend läßt sich über das Vorkommen chromotropen Bindegewebes in normalen Gefäßen also etwa folgendes sagen:

Schon beim Embryo gibt das Gefäßbindegewebe deutliche Metachromasie. Entsprechend der geringen Entwicklung, die das Bindegewebe der jugendlichen Aorta überhaupt zeigt, ist sie nicht so sehr in

die Augen springend als im Laufe der späteren Entwicklung. Je mehr im postfötalen Leben das Bindegewebe an Mächtigkeit gewinnt, d. h. die Wandstärke der Aorta durch Auseinanderdrücken der elastischen Lamellen und Entwicklung des elastischen Zwischengewebes zunimmt und auch die Ausdifferenzierung der verschiedenen Lagen der Intima fortschreitet, um so auffälliger tritt auch das chromotrope Gewebe in die Erscheinung und um so intensiver gestaltet sich die metachromatische Rotfärbung. Sie ist am deutlichsten in den tieferen Lagen der Intima und im innern Drittel der Media. Nach außen zu nimmt sie allmählich ab, um im adventitiellen Gewebe vollkommen aufzuhören. Die innersten Schichten der Intima zeigen ebenfalls oft nur eine blasse Rotfärbung. Das „mucoide Gewebe“ läßt morphologisch besonders nahe Beziehungen zu den elastischen Lamellen erkennen, denen es in langgestreckten, kernlosen, homogenen Zügen eng anliegt. Es füllt ferner die Maschenräume des elastischen „Zwischennetzes“ zwischen den elastischen Lamellen und umgibt die glatten Muskelzellen, soweit diese nicht mit den elastischen Systemen in unmittelbare Berührung treten. Die Substanz, an welche die Metachromasie gebunden ist, entspricht offenbar der Bindegewebsgrundsubstanz, die entweder selbst eine schleimige Masse darstellt oder mit einer solchen imbibiert ist und zwar anscheinend in verschiedenen Stärkegraden, wofür die von innen nach außen abnehmende Intensität der metachromatischen Rotfärbung sprechen würde. Als Beweis für die Schleimnatur sehe ich einmal die Chromotropie an, zweitens spricht in diesem Sinne das verschiedenartige Verhalten der Bindegewebsgrundsubstanz im Paraffinschnitt einerseits und im Gefrierschnitt andererseits. Im ersteren treten überaus charakteristische „Gerinnungsfiguren“ auf, die ihre Entstehung der Alkoholfällung des Schleimes verdanken. Ich habe den entschiedenen Eindruck, daß *Björling* diese Kunstprodukte vor sich gehabt hat, wenn er von der „fädig-körnigen Struktur“ seines „mucoiden Gewebes“, von „netz- oder filzförmigen Fibrillen“ spricht. Der Gefrierschnitt, bei dem jede Anwendung von Alkohol vermieden wurde, zeigt ein ganz anderes Bild. Hier ist das Bindegewebe größtenteils vollkommen homogen, so daß geradezu der Eindruck erweckt wird, als läge Hyalin vor. Die Grundsubstanz, in welcher die Fibrillen eingebettet sind, färbt sich eben mitunter so intensiv rot, daß die zarteren Fasern einfach überdeckt werden. Wenn im Paraffinschnitt die fibrilläre Struktur des „mucoiden Bindegewebes“ deutlicher hervortritt als im Gefrierschnitt, so liegt das daran, daß die durch Alkohol gefällten Schleimmassen sich häufig den Fasern anlegen und so deren Gefüge erkennen lassen. Man muß sich aber sehr wohl vor Verwechslungen der „Gerinnungsfasern“ mit den „echten Fibrillen“ hüten. Zweifellos haben diese zum Teil wenigstens den Charakter kollagener Bindegewebsfibrillen, insofern als sie bei *van Gieson*-

Färbung das Säurefuchsin annehmen. Im allgemeinen kann man sagen, daß es mehr die äußeren Wandschichten der Aorta (also die „schwach chromotropen“) sind, deren Fibrillen deutliche Reaktion auf Kollagen zeigen, während im innern Drittel der Aortenwand, also dort, wo die Grundsubstanz deutliche Metachromasie zeigt, die Bindegewebsfasern sich unbestimmt gelblich-rötlich oder ausgesprochen gelb färben. Ein ähnliches Verhältnis tritt bei H.-E.-Färbung hervor, indem das Bindegewebe der äußeren Wandschichten sich intensiver rot färbt als dasjenige in den innern Schichten, die bei der genannten Färbung durch ihr ablehnendes Verhalten beiden Farbstoffen gegenüber auffallen, sozusagen also „chromophob“ sind. Die Bindegewebsgrundsubstanz zeigt mitunter allerdings einen deutlichen blauen Schimmer, und zwar nicht nur in der Aorta, sondern auch in anderen größeren Arterien. Wie bereits erwähnt, hat dieses überaus charakteristische färberische Verhalten des Gefäßbindegewebes dem Hämatoxylin gegenüber mir zuerst den Gedanken nahegelegt, daß hier ein mucinhaltiges Gewebe vorliegen könnte. Als weiteren Beweis für seine tatsächliche Schleimnatur möchte ich schließlich die Extrahierbarkeit der Schleimsubstanz mittels schwacher Alkalien anführen. Setzt man Gefrierschnitte (formalinfixiertes Material) von Aorten oder anderen größeren Gefäßen einige Stunden lang (am besten in der Wärme) der Einwirkung ganz schwacher Kalilauge aus, wässert gründlich und färbt darauf mit Kresylviolett, so stellt sich heraus, daß jede Spur von Metachromasie fehlt, die Färbbarkeit im übrigen aber tadellos erhalten ist. Unterbricht man die Laugenbehandlung im geeigneten Augenblick, so ist die Metachromasie noch schwach vorhanden. An solchen Schnitten findet sich mitunter ein eigenartiges Phänomen, wenn man die Schnitte vor der Färbung mit Essigsäure behandelt. Man sieht alsdann dem Präparat aufliegende rosa gefärbte fädige Massen, die wohl nichts anderes darstellen als bereits extrahierten Schleim, der durch die Essigsäurefällung auf dem Schnitt niedergeschlagen wurde. Schließlich gelang es, aus einem Kalkwasserextrakt von Aorten einen Eiweißkörper darzustellen, der mit Essigsäure die für Mucoide charakteristischen Reaktionen gab.

Wie wir an einigen Beispielen von Aa. femorales gesehen haben, liegen bei den größeren Arterien vom muskulären Typ der Aorta analoge Verhältnisse vor, indem auch hier das Gefäßbindegewebe mit Kresylviolett sich mehr oder weniger stark metachromatisch färbt. Als Regel gilt hier ebenfalls, daß die Intensität der Rotfärbung im allgemeinen mit zunehmendem Lebensalter stärker wird und daß sie im einzelnen Gefäß von innen nach außen zu abnimmt. Ferner bestehen ebenso wie in der Aorta enge morphologische Beziehungen zu den elastischen Fasern; denn diese sind von chromotropem Gewebe umgeben und letzteres findet sich vor allem dort stark ausgeprägt, wo Neubildung elastischer

Elemente vor sich geht, sei es in der Media oder (vor allem bei hyperplastischen Prozessen) in der Intima.

Nach *van Gieson* färbt sich das Bindegewebe der A. femoralis rot; jedoch sind die Fibrillen äußerst zart, ihre Tinktion mit Säurefuchsin ist oft nur schwach, der Farbton ein mehr gelblich-rötlicher. Stellenweise, insbesondere an der Außenseite der *Elastica interna* tritt Gelbfärbung auf. Intensiv rot gefärbt ist das kollagene Gewebe zwischen den elastischen Längsfasern der Adventitia, sowie das Bindegewebe in der weiteren Umgebung des Gefäßes. Das letztere erscheint bei Kr.-V.-Färbung farblos oder blaßblaugrau. Von normalen Arterien mittleren Kalibers wurden untersucht: Aa. basillares, Aa. uterinae, Milzarterien, Mesenterialgefäße, Lungengefäße. In ihrer Beschreibung kann ich mich kurz fassen: Das Gefäßbindegewebe erwies sich stets als chromotrop, wenngleich die Metachromasie mit abnehmendem Kaliber im allgemeinen ebenfalls abnahm. Am deutlichsten trat sie hervor in hyperplastisch verdickten Intimapartien und in einem die *Elastica interna* an der Außenseite umsäumenden Gewebstreifen. Sehr schöne Bilder boten Schnitte durch Verzweigungen der Lungenarterie. Hier zeigten sich die die ganze Media durchziehenden kräftigen elastischen Fasern von intensiv roten Bändern umsäumt. Im Gegensatz dazu fand sich in den an elastischen Elementen armen Arterien der Hirnbasis auch das „mucoide Gewebe“ nur spärlich. Kleinere und kleinste Arterien ließen in normalem Zustande nur andeutungsweise Chromotropie erkennen. Ihr Verhalten war verschieden in den einzelnen Organen. So erwiesen sich z. B. im Gehirn noch Arterien sehr kleinen Kalibers als deutlich chromotrop.

Die bindegewebigen Anteile der Venenwand zeigten insbesondere bei Gefäßen größeren Kalibers deutliche, wenn auch bei weitem nicht so intensive Metachromasie wie diejenigen der Arterien. Sie wurde viel deutlicher in Fällen von Phlebosklerose, wo es zu Neubildung bindegewebig-elastischer Elemente kommt. Die V. femoralis zeigte dies Verhalten z. B. regelmäßig in den Fällen, wo die gleichnamige Arterie von stärkerer Arteriosklerose befallen war.

Pathologisch veränderte Gefäße.

Es kam mir bei meinen Untersuchungen vor allem darauf an, Beziehungen der Chromotropie zu pathologischen Gefäßveränderungen, insbesondere der Arteriosklerose, festzustellen. Als arteriosklerotisch wurden solche Gefäße angesprochen, an denen sich hyperplastische Vorgänge mit solchen degenerativer Natur vereinigt vorfanden (*Jores, Marchand, Aschoff, Hueck* usw.).

Aus dem reichlichen Material untersuchter Fälle seien nur folgende Befunde herausgegriffen.

IX. 4jähriges Mädchen. Postscarlatinöse Nephritis und Myokarditis.

Das Präparat ist so gewählt, daß im gleichen Schnitt der Anfangsteil der Aorta mit einer Semilunarklappe sowie das vordere Mitralsegel getroffen sind. Färbung mit Scharlachrot und Kresylviolett. Die Aortenintima zeigt dicht über dem Klappenansatz an mehreren Stellen starke Auflockerung und Verdickung, sowie Zellvermehrung, besonders in den innersten buckelförmig ins Lumen vorspringenden Partien. Diese Zellen sind mit großen Fetttropfen beladen. Großtropfige, vielfach konfluierende Fetteinlagerungen finden sich ferner im umgebenden Gewebe. Soweit das letztere unverfettet sichtbar ist, zeigt es schwache metachromatische Rotfärbung. Diese wird nun erheblich stärker in den tieferen Intimapartien, die außer von einigen größeren Tropfen von sehr zahlreichen, feinsten Fetttropfen durchsetzt sind. Das Gefäßbindegewebe der ganzen Media zeigt lebhaftes Metachromasie, die an Intensität nach außen zu abnimmt. Die elastischen Lamellen sind schwach bläulich gefärbt. Ganz ähnliche Verhältnisse finden sich am vorderen Mitralsegel. Hier ist es die zellarme fibröse, purpurrot sich färbende Mittelplatte, die zahlreiche feinste Fetttropfchen enthält, während die oberflächlichen Schichten an der Kammerseite des Segels in der Hauptsache von Zellen phagocytiertes Fett aufweisen. Auch der Annulus fibrosus läßt ein ähnliches Verhalten erkennen. Bemerkenswert an dem Präparat ist ferner die außerordentlich intensive Metachromasie des nur spärliche, feinste elastische Fasern enthaltenden fibrösen Gewebes am Ansatz der Aortenklappe. Sein „Schleimgehalt“ ist oft schon mit bloßem Auge an einem eigenartigen gelatinösen Aussehen kenntlich. Dieses Gewebe, das in erster Linie den Rückprall der ausgeworfenen Blutsäule zu tragen hat, ist wegen seines reichlichen Gehaltes an kollagenen Fasern sehr fest und widerstandsfähig, besitzt offenbar aber infolge der reichlichen „Schleimdurchtränkung“ gleichzeitig sehr gute elastische Eigenschaften.

X. 35jähriger Mann. Ulceröse Endokarditis. Arteriosklerose mäßigen Grades. Aorta: Paraffinschnitt. Kresylviolett.

Das Bindegewebe intensiv metachromatisch gefärbt, vor allem in den tieferen, aufgelockert erscheinenden Schichten der stellenweise verdickten Intima und den inneren Lagen der Media. Deutliches Hervortreten der „Baumwollstruktur“ der die elastischen Lamellen begleitenden chromotropen Gewebzüge, die im Gefrierschnitt fast homogen erscheinen und nur mitunter eine wellige Anordnung zeigen. An Gefrierschnitten, die gleichzeitig mit Scharlachrot auf Fett gefärbt sind, tritt in deutlicher Weise hervor, daß die Anhäufungen feinsten Fetttropfchen ganz ausgesprochen in der metachromatisch sich färbenden Substanz liegen. Das ist der Fall einmal in der Intima, wo in den tieferen Lagen (elastisch muskulöse Längsschicht), meist den elastischen Elementen eng anliegend, feinste Fetttropfchen sich finden, die häufig anscheinend auch innerhalb der Fasern liegen. In den inneren Schichten der Intima sieht man mehr größere Fetttropfen, meist von Zellen aufgenommen, mitunter aber auch in den Saftspalten des Gewebes. In schönster Weise zeigt sich ferner das strenge Gebundensein der Lipoidablagerungen an die chromotropen Gewebspartien in der Media, wo die scharlachroten feinsten Fetttropfchen sich gut von dem leuchtend purpurroten Grunde abheben. Die räumlich nahen Beziehungen zu den in blaß-himmelblauer Farbe erscheinenden elastischen Lamellen treten deutlich hervor. Auffallenderweise sind im vorliegenden Falle vorzugsweise die mittleren Partien (und zwar ziemlich stark) von der Verfettung befallen, während die inneren fast vollkommen unversehrt sind. Im allgemeinen lassen sonst gerade diese besonders häufig Lipoideinlagerungen erkennen, wie ja auch die Metachromasie hier am meisten ausgeprägt ist. Die äußeren Schichten der Media sind fast immer frei von Verfettung.

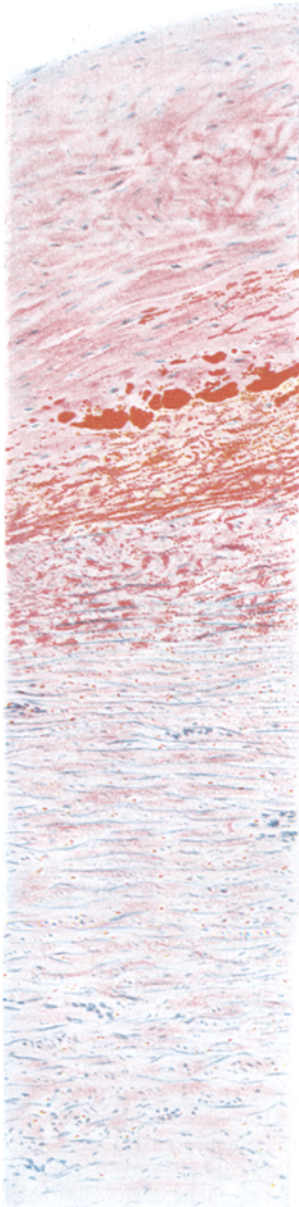


Abb. 2. Aorta einer 61 jäh. Frau.
Färbung mit Kresylviolet und
Scharlachrot.

XI. 61jährige Frau. Rectum-Carcinom.
Erhebliche Arteriosklerose.

Aorta. Gefrierschnitt. Scharlachrot-Kresylviolettfärbung (vgl. Abb. 2).

Die Intima ist beträchtlich verdickt. Ihre innersten Lagen bestehen aus einem homogen erscheinenden ziemlich kernarmen Gewebe, dessen Grundsubstanz eine schön purpurrote Färbung aufweist. Die Zellkerne sind von einem hellen Hof umgeben. Das ganze Gewebe erinnert zweifellos an Bilder, wie man sie beim hyalinen Knorpel (vor allem beim jugendlichen) zu sehen gewohnt ist. Die tieferen Intimaschichten enthalten ausgedehnte Fettablagerungen, deren Entstehung uns verständlich wird, wenn wir die nächstfolgenden noch tiefer gelegenen Intimapartien betrachten. Diese zeigen ebenso wie die elastisch-muskulöse Lage in einer deutlich chromotropen Grundsubstanz zahlreiche, dichtgedrängte, feinste Fetttropfchen, durch deren Konfluenz der im Entstehen begriffene Atheromherd weitere Ausdehnung erfahren wird. Die Media ist fast frei von Lipoidablagerungen; ihre Bindegewebssubstanz läßt deutliche, nach außen zu allmählich abnehmende Metachromasie erkennen. Die elastischen Lamellen treten sehr prägnant in dunkelblauer Farbe hervor.

XII. 66jähriger Mann. Oesophagus-Carcinom.
Allgemeine Arteriosklerose. Art. femoralis. Gefrierschnitt. Scharlachrot-Kresylviolet-Färbung (vgl. Abb. 3).

Beträchtliche Intimaverdickung. Lebhaftes Metachromasie der Grundsubstanz besonders in den tieferen Schichten. Hier an Knorpel erinnerndes Aussehen. Lipoidablagerungen in der chromotropen Grundsubstanz. Doppelte Elastica interna, tief kobaltblau gefärbt. Das Bindegewebsnetz der Media färbt sich ebenfalls metachromatisch; in ihm treten die elastischen Elemente ebenfalls deutlich hervor. Tiefe Blaufärbung der quergetroffenen elastischen Längsfasern der Adventitia sowie der elastischen Fasern in dem umgebenden Bindegewebe, welches selbst farblos bleibt.

Zusammenfassend läßt sich also über das Verhalten des „chromotropen Gewebes“ bei arteriosklerotisch veränderten Gefäßen sagen: es erfährt eine Zunahme in dem Maße, als das Bindegewebe bei sklerotischen Gefäßveränderungen überhaupt vermehrt angetroffen wird. Die Metachromasie ist an solchen Stellen besonders intensiv, an denen gleichzeitig

eine Neubildung elastischer Elemente stattfindet. Am deutlichsten zeigt sich dies an den Intima-Plaques. Enge Beziehungen bestehen ferner zwischen der fettigen Degeneration und dem chromotropen Gewebe, indem dasselbe sehr häufig verfettet angetroffen wird und indem vor allem der erste Beginn des Verfettungsprozesses offenbar in der „mucoiden Grundsubstanz“ des Gefäßbindegewebes vor sich geht. In ihr zeigen sich nämlich im Sudan- oder Scharlachrot-Präparat mitunter feinste rote Tröpfchen oder auch eine blass diffus gelblich-rötliche Verfärbung, ohne daß Fibrillen und Zellen an der Verfettung beteiligt sind. In der Aorta sind es die tieferen Schichten der Intima, aber sehr häufig auch (und zwar schon in den frühen Stadien der Arteriosklerose) die inneren und mittleren Lagen der Media, in deren mucoider Grundsubstanz der Vorgang der Fettablagerung zu beobachten ist. In den Arterien vom muskulären Typ ist die Media nur in weit vorgeschrittenen Fällen von Intimaentartung an der Verfettung beteiligt. In sinnfälliger Weise wird uns der innige Zusammenhang zwischen chromotropem Gewebe und Auftreten von Verfettung am Beispiel der sog. „weißen Flecke“ des vorderen Mitralsegels vor Augen geführt. Färbt man Schnitte solcher (am besten in Gelatine eingebetteter) Klappen mit Scharlachrot und Kresylviolett, so sieht man Anhäufungen feinsten Fetttröpfchen an solchen Stellen der mittleren zellarmen Schicht auftreten, die gleichzeitig eine schön purpurrote Färbung angenommen haben. In Fällen früher Stadien der Fleckenbildung betrifft die Verfettung vorzugsweise die Grundsubstanz; erst beim weiteren Fortschreiten des Prozesses zeigen sich auch die elastischen und kollagenen Fasern sowie große Zellen beteiligt, von welchen letzteren das Fett offensichtlich in phagocytärer Weise aufgenommen wird. Eine primäre Fettspeicherung in der Grundsubstanz glaubt übrigens auch *Saltykow* annehmen zu müssen. Nachträglich sei bemerkt, daß die Grundsubstanz des Klappengewebes, insbesondere das Gewebe der Aortensegel, normalerweise stark chromotrop ist und an alkoholgehärteten Präparaten die zierlichen Gerinnungsfiguren der Grundsubstanz ihre an „Fasern in der Baumwolle“ erinnernde Struktur sehr deutlich zur Anschauung gelangen.

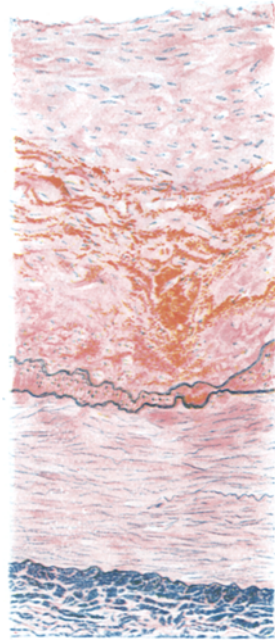


Abb. 3. Arteria femoralis eines 63 jähr. Mannes. Färbung mit Kresylviolett u. Scharlachrot.

Anderweitiges Vorkommen chromotropen Gewebes.

Zunächst sei bemerkt, daß am Gefäßsystem des Meerschweinchens und des Frosches den menschlichen Gefäßen entsprechende Verhältnisse vorgefunden wurden, die Eigenschaft der Chromotropie also offenbar dem Gefäßbindegewebe aller Warmblüter und Kaltblüter zukommt.

Um der Frage ihrer Bedeutung nachzugehen, schien es vor allem geboten, festzustellen, ob und unter welchen Umständen auch sonst im Körpergewebe Chromotropie beobachtet wird. Auch lag es nahe, embryonales Gewebe zum Vergleich heranzuziehen. Jüngeres Material als ein Foetus von 22 cm Länge stand mir leider nicht zur Verfügung.

Das Vorkommen von „Schleimgewebe“ in der Nabelschnur wurde bereits erwähnt und ist allgemein bekannt. Das gleiche Gewebe finden wir in der Chorionplatte der Placenta. Es stellt den Typus desjenigen Gewebes dar, welches die Histologen als embryonales oder gallertartiges Bindegewebe bezeichnen. In einer „schleimhaltigen“, zarte Fibrillen enthaltenden Grundsubstanz, die deutliche Metachromasie gibt, liegen sternförmig verästelte Zellen, deren Ausläufer vielfach miteinander anastomosieren. In nächster Umgebung der größeren Gefäße der Placenta, dort, wo auch häufig elastische Fasern anzutreffen sind, ist die Metachromasie besonders stark ausgeprägt. Nur schwach vorhanden ist sie im allgemeinen im Zottenstroma. Daß sie aber auch hier mitunter sehr deutlich ist, konnte ich an der Placenta einer in toto in den ersten Wochen der Schwangerschaft ausgestoßenen Frucht feststellen. Foetus und Placenta waren offenbar bereits seit einiger Zeit abgestorben. An Schnitten durch letztere waren bei H.-E.-Färbung die Zotten innerhalb reichlicher mit Blut untermengter Fibrinmassen in blaßroter Farbe nur undeutlich zu sehen. Im Kr.-V.-Präparat treten sie jedoch in metachromatischer Rotfärbung mit einem Male sehr deutlich hervor. An mehreren Stellen zeigten sie reichliche Kalkablagerungen. Ich werde späterhin noch auf diesen Befund zurückgreifen. In dem erwähnten Foetus von 22 cm Länge fand sich Metachromasie in den tiefen Schichten der Cutis, dort, wo als Vorläufer des späteren Unterhautfettgewebes ebenfalls sog. „embryonales Bindegewebe“ von ähnlicher Beschaffenheit wie in der Nabelschnur regelmäßig anzutreffen ist. Weit deutlichere Metachromasie zeigt das adventitielle Gewebe der größeren Hautgefäße, an denen eine Ausdifferenzierung der mesenchymalen Gefäßscheide in muskuläre und elastische Elemente stattgefunden hatte. Hervorgehoben sei, daß die Elastinfärbung ziemlich reichliche elastische Fasern gerade in dem die Gefäße umgebenden „metachromatischen Hofe“ erkennen ließ. Als schwach chromotrop erwies sich ferner das Bindegewebe des Mediastinums, sowie das submuköse Gewebe der größeren Bronchien. Im Elastinpräparat waren auch an diesen Stellen zarte elastische Fasern sichtbar. Die Grundsubstanz des Knorpels aller Formen, d. h. des

hyalinen, elastischen und Bindegewebsknorpels, nimmt das Kresylviolett in außerordentlich starkem Maße an und färbt sich in der metachromatischen Nuance. Dieses charakteristische Verhalten des Knorpels bleibt zu allen Zeiten des Lebens das gleiche. Schwache Metachromasie findet sich ferner in der Grundsubstanz des Knochens, sowohl des knorpelig vorgebildeten wie des Bindegewebsknorpels und auch im Sehnen- gewebe. Beim Neugeborenen, beim wachsenden und ausgewachsenen Menschen wurde geringe Metachromasie an einigen Geweben festgestellt, die reich an elastischen Fasern sind, so z. B. regelmäßig in den oberflächlichen Lagen des Coriums, dem Stratum papillare, das aus einem dichtem Flechtwerk feiner Bindegewebsbündel und zarter elastischer Fasern besteht. Im Stratum reticulare mit seinen großen kollagenen Bündeln und kräftigen elastischen Fasern ist die Metachromasie mitunter eben angedeutet. Schwache Metachromasie zeigt ferner das Stützgewebe der Lunge, besonders in den an elastischen Fasern reichen Alveolarwänden, sowie das submuköse Gewebe verschiedener Schleimhäute an Stellen, die ebenfalls gleichzeitig feine elastische Elemente enthalten. Eine „mucoide Substanz“ enthalten normalerweise sämtliche Markscheiden der Nerven, sowohl der peripheren wie der markhaltigen Nerven in Gehirn und Rückenmark. Diese Feststellung wurde von *Unna* bereits vor längeren Jahren gemacht¹⁾. Allgemein bekannt ist die intensive metachromatische Tinktion der Mastzellengranula, sowie des von epithelialen Zellen produzierten Schleimes.

Bezüglich des Auftretens von Metachromasie an pathologischen Geweben wäre an erster Stelle das Amyloid zu nennen. Die Metachromasie tritt bei Anwendung des Kresylvioletts meist ebenso prägnant hervor als bei der üblichen Färbung mit Gentiana- oder Methylviolett. Die in der Literatur vertretene Meinung (*Litten, Michaelis*), daß Amyloid von Kresylviolett blau gefärbt werde, kann ich durchaus nicht bestätigen. Hingegen konnte ich, wie es für andere Anilinviolette festgestellt worden ist, auch bei der Färbung mit Kresylviolett beobachten, daß die metachromatische rote Nuance beim Amyloid verschiedener Organe eine sehr wechselnde ist, daß sich beispielsweise das Leberamyloid meist ausgesprochener rot färbt als das Milzamyloid, das oft einen mehr violetten Farbton annimmt.

Chromotropes Gewebe findet sich ferner nicht selten in verschiedenen Geschwülsten, vor allem in den sog. Myxomen und den Chondromen,

¹⁾ Die Markscheidenfärbung mit Kresylviolett liefert vortreffliche Resultate. Sie gelingt nur an Gefrierschnitten, die vor der Färbung mit Kresylviolett kurze Zeit in 50 proz. Alkohol gelegen haben. Einen Vorteil vor anderen Methoden erblicke ich in der überaus einfachen Technik, sowie darin, daß die Ganglienzellen sehr distinkt gleichzeitig mitgefärbt werden. Sehr empfehlenswert ist auch hier die Gelatineeinbettung, sowie die ev. wünschenswerte Kombination mit einer Fettfärbung (Sudan oder Scharlachrot).

oder der Kombination beider, den Myxochondromen. Auch in Fibromen ist Metachromasie beobachtet worden. Ich selbst sah sie in intensiver Weise bei einem Fibroadenom der Mamma.

Schließlich findet sich Metachromasie bei gewissen regressiven und progressiven Gewebsveränderungen, vor allem in Schrumpfnieren (abgesehen von den Veränderungen der Gefäße). In Fällen von Nierenschrumpfung, gleichviel welchen Ursprungs, sieht man nämlich mitunter intensive Rotfärbung der verdickten hyalinen Glomeruluskapseln, besonders in solchen Stadien, in denen die Schlingen noch erhalten sind. Verfallen auch diese schließlich der hyalinen Degeneration, so zeigt das blaßbläuliche oder nahezu ungefärbte Zentrum des nunmehr in toto hyalinen und geschrumpften Glomerulus sich immer noch von einer rötlichen Randzone umgeben. Bezeichnenderweise treten dann gerade in dieser zarte elastische Fäserchen auf. Aber nicht allein in der Glomeruluskapsel, sondern auch in dem hyalinen Gewebe, das die kollabierten atrophischen Harnkanälchen umgibt, und das ebenfalls zahlreiche neugebildete elastische Elemente enthält, tritt Metachromasie auf. Als auffallend stark chromotrop erwies sich die bindegewebige Kapsel eines Adenomknotens der Schilddrüse. Bei Elastin-Färbung fanden sich in ihr zahlreiche feine elastische Fasern. Einen leicht rötlichen Farbton zeigten stellenweise die breiten Bindegewebszüge einer cirrhotischen Leber. Auch hier ging die Bildung zarter elastischer Elemente vor sich. Niemals beobachtete ich Metachromasie in tuberkulösen oder unspezifischen Granulationsgewebe.

Welche Schlüsse können wir aus den verschiedenen Untersuchungsergebnissen ableiten? Es ist zweifellos ein gewagtes Unternehmen, aus der Tatsache, daß verschiedene Gewebe die gleiche färberische Reaktion ergeben, den Schluß zu ziehen, daß sie in ihrem physikalisch-chemischen Verhalten einander gleich oder wenigstens ähnlich seien. Bei der großen Unvollkommenheit unserer mikrochemischen Untersuchungsmethoden werden wir aber trotz alledem immer wieder darauf angewiesen sein, das tinktorielle Verhalten von Gewebsbestandteilen, die einer isolierten chemischen Untersuchung nicht zugänglich sind, dann als Anhaltspunkt für Schlußfolgerungen auf ihre chemische Konstitution zu benutzen, wenn wir gleiche färberische Reaktionen an chemisch mehr oder weniger gut zu charakterisierenden Körpern wahrnehmen. Wenn also das wohlbekannte Mucin des Schneckenfußes oder der Speicheldrüsen mit gewissen basischen Anilinfarben Metachromasie ergibt, so liegt der Gedanke nahe, daß auch anderen Geweben, die sich metachromatisch färben, eine gewisse „Schleimnatur“ anhaftet. Vom Knorpel wissen wir, daß zu seinen wesentlichen Bestandteilen das Chondromucoid gehört, also ein Körper, der ebenfalls zur Gruppe der Glykoproteide zählt und somit den echten Mucinen chemisch nahesteht.

Auch im Knochen und in den Sehnen haben die Chemiker „mucoide“ Substanzen nachweisen können, das Osseomueoid und Tendomucoid. *Chittenden* und *Gies* fanden Mucin auch im fibrillären Bindegewebe. Von ihm sagt *Hoyer*, „daß seine Menge zu gering sei, als daß eine Wirkung bei der Tinktion zur Geltung kommen könnte“. Wir haben gesehen, daß färberisch sehr wohl im Bindegewebe, wie auch in Knochen und Sehnen sich „mucinähnliche“ Bestandteile nachweisen lassen. Beim Mucin der Nabelschnur decken sich die Befunde des Chemikers und des Histologen, desgleichen in Hinsicht auf gewisse pathologische Neubildungen (Myxome, Myxosarkome usw.). Auch das Amyloid gehört als Chondroprotein zu den Körpern, die chemisch dem Mucin verwandt sind, da die in ihm enthaltene Chondroitinschwefelsäure eine Glukosamingruppe besitzt. Zwar scheint die bisher unangefochtene Hypothese, daß die Metachromasie des Amyloids an das Vorhandensein der Chondroitinschwefelsäure gebunden sei, durch den Nachweis *Hanssens*, daß die Sagokörner der Milz keine Chondroitinschwefelsäure enthalten, überholt zu sein. Andererseits geht jedoch aus den neuerlichen, sehr sorgfältigen Untersuchungen *Leupolds* hervor, daß für das Zustandekommen der Methyl-Violett-Reaktion doch die Anwesenheit gepaarter Schwefelsäuren notwendig ist. Welche Tatsachen für den Schleimgehalt des Gefäßbindegewebes sprechen, habe ich im vorhergehenden bereits näher erörtert. Daß nicht nur färberisch, sondern auch chemisch eine gewisse Verwandtschaft zwischen dem Gefäßbindegewebe und dem Amyloid besteht, geht daraus hervor, daß sich aus der Substanz normaler Aorten ein Körper darstellen läßt, der große Ähnlichkeit mit dem Amyloid besitzt, d. h. aus Chondroitinschwefelsäure und einem basischen Eiweißkörper besteht und der als Aortenamyloid direkt bezeichnet worden ist (*Krawkow*, *Neuberg*). Es hat sich färberisch jedoch mit den bislang üblichen Methoden nicht darstellen lassen. Ich bin überzeugt, daß das von mir mittels Kresylviolett zur Darstellung gebrachte chromotrope Gewebe diesem amyloidähnlichen Körper entspricht. Wenn wir in Erwägung ziehen, daß die elastischen Fasern Chondroitinschwefelsäure enthalten, so darf es uns schließlich nicht wundernehmen, daß wir eine chondroitin-schwefelsäurehaltige Interfibrillärsubstanz dort antreffen, wo elastische Fasern vorhanden und vor allem in Neubildung begriffen sind. Nach neueren Anschauungen (*Hueck*, *Ranke* u. a.) sind ja alle Fibrillen als Differenzierungsprodukte der protoplasmatischen Grundsubstanz aufzufassen. Die Accessoria des Gefäßrohres (und darunter ist die gesamte Gefäßwand mit Ausnahme des Endothels zu verstehen) stellt nach *Hueck* einen „mesenchymalen Schwamm“ dar, der vorwiegend aus einer indifferenten Grundsubstanz besteht. Sie hat selbständiges Leben, indem sie Wachstum an Masse zeigt und die dauernde Fähigkeit zu lamellärer und fibrillärer Differenzierung besitzt. Die zunächst

indifferenten Fibrillen können sich mit Kollagen oder Elastin „imprägnieren“ und somit zu leimgebenden oder elastischen Fasern werden. Ich erblicke in meinen Befunden eine gute Stütze der von *Hueck* entwickelten Anschauungen, möchte dem Autor aber entgegenhalten, daß ich die Bindegewebsgrundsubstanz der Gefäßwand nicht als chemisch indifferent ansehen kann. Ihr haften vielmehr ganz spezifische chemische Eigenschaften an, die sie gerade zur Hervorbringung elastischer Elemente geeignet machen. Der färberische Ausdruck dieser spezifischen Beschaffenheit besteht in der Chromotropie, aus der wir auf die Anwesenheit eines Glykoproteids, das vielleicht Chondroitinschwefelsäure enthält, schließen. Es könnte hier der Einwand erhoben werden, daß die Grundsubstanz einiger Gewebe ausgesprochene Chromotropie zeigt, wie z. B. die *Whartonsche* Sulze, ohne daß es zur Bildung elastischer Fasern kommt. Demgegenüber möchte ich folgendes erwidern: wenn wir das gesamte Nabelschnurgewebe im weiteren Sinne als „Accessoria“ der in ihm enthaltenen Gefäße betrachten, so sehen wir sehr wohl und schon frühzeitig elastische Fasern in der Umgebung des Endothelrohres an einer Stelle entstehen, die besonders deutliche Metachromasie der Grundsubstanz zeigt. Wenn in weiterer Entfernung vom Gefäßlumen elastische Elemente vermißt werden, so besagt das, daß hier kein mechanisches Bedürfnis für ihr Vorhandensein besteht. Das wird um so weniger der Fall sein, als wir dem Schleimgewebe der Nabelschnur und ebenso gut auch anderwärts dem „mucoiden Bindegewebe“ elastische Eigenschaften zusprechen müssen. Beim Betasten einer Nabelschnur und Prüfung ihrer Elastizität wird uns das ohne weiteres einleuchten. Und gehen wir bei Betrachtung des Aufbaues irgendeines größeren Gefäßes, beispielsweise der Aorta, von histo-mechanischen Erwägungen aus, so wird es uns als ganz selbstverständlich erscheinen müssen, daß man sich die „Füllsubstanz“ des komplizierten elastischen Maschenwerkes, nicht als ein System starrer kollagener Fasern vorzustellen hat, sondern vielmehr als eine sehr elastische, „zähschleimige“, der Konsistenz des Knorpels sich nähernde Masse, in die kollagene Faserbündel und glatte Muskelzellen eingewebt sind. Anders könnte die hohe elastische Vollkommenheitsgrenze der Gefäßwand gar nicht garantiert werden. Es bestehen zweifellos nicht nur in physikalisch-mechanischer, sondern auch histo-chemischer Hinsicht nahe verwandtschaftliche Beziehungen zwischen „mucoidem Bindegewebe“, Knorpel und elastischer Substanz. Dafür sprechen gewisse färberische Eigenschaften, indem den ersten beiden der genannten drei Gewebsarten die Eigenschaft der Chromotropie gemeinsam ist, andererseits Knorpel und elastische Fasern Affinität zum *Weigert*schen Resorcinfuchsin besitzen. Der Knorpel würde also eine Art Bindeglied darstellen. Allen dreien dürfen wir wohl als wichtigen Bestandteil die Chondroitinschwefelsäure zurechnen. Die

zahlreichen oben angeführten Beispiele für das gleichzeitige Vorkommen von elastischen Fasern und Chromotropie der sie umgebenden Grundsubstanz legen m. E. mit zwingender Notwendigkeit den Gedanken nahe, daß hier genetische Zusammenhänge und keine bloßen Zufälligkeiten vorliegen.

Es soll im folgenden der Versuch unternommen werden, auf Grund der festgestellten Tatsachen und der bisher daraus abgeleiteten Schlußfolgerungen zu einer Erklärung für die wichtigsten Degenerationsvorgänge bei der Arteriosklerose zu gelangen. Aus der großen Zahl der unter diesen Sammelbegriff fallenden Krankheitserscheinungen sollen zunächst einmal diejenigen herausgegriffen werden, die wir gemeinhin als Altersveränderungen des Gefäßsystems bezeichnen können. Für sie steht fest, daß das „mucoide Gewebe“ der Gefäßwand an Ausdehnung gewinnt und die Intensität der Metachromasie zunimmt. Gleichzeitig findet eine Lockerung des Fasergefüges statt, so daß ein Mißverhältnis zwischen Fibrillen und Grundsubstanz zugunsten der letzteren resultiert. Grundsubstanz, Fibrillen und Zellen nehmen Fettsubstanzen in sich auf. Wenn man mit verschiedenen neueren Untersuchern (*Thoma, Aschoff, Hueck*) in einer Abnutzung der elastischen Systeme eine der Hauptursachen der arteriosklerotischen Altersveränderungen erblicken will, so ergibt sich die Frage: wie sucht der Organismus diesem Nachlassen oder Ausfall einer wichtigen Funktion zu begegnen? Die nächstliegende Annahme wäre, daß versucht wird, neues vollwertiges elastisches Gewebe als Ersatz für das mangelhaft gewordene zu produzieren. Tatsächlich geschieht das auch; denn wir treffen ganz allgemein mit zunehmendem Alter eine Vermehrung der elastischen Elemente an, die vielfach über das Maß bloßer „Hyperplasien“, der Anpassung an stärkere mechanische Inanspruchnahme, hinausgeht. Ob freilich das neugebildete elastische Gewebe ein wirklich vollwertiges ist, ist eine Frage, auf die ich später noch zurückkommen werde. Wenn aber überhaupt eine Neubildung elastischer Elemente stattfindet, dann ist gemäß den am jugendlichen Gefäß und auch an anderen Geweben gemachten Beobachtungen das vermehrte Vorhandensein derjenigen Grundsubstanz zu erwarten, die offenbar wesentliche Bausteine des Elastins enthält, d. h. der „mucoiden Substanz“. Die Tatsachen bestätigen diese Vermutung durchaus; wir sehen in besonders augenfälliger Weise z. B. im Gewebe der verdickten Intima arteriosklerotischer Gefäße, an einer Stelle also, wo lebhaftes Neubildung elastischer Fasern einsetzt, intensive Metachromasie auftreten. Offensichtlich gelingt es nun dem Körper nicht, den Ausfall der elastischen Funktion vollkommen zu decken. Sonst käme nicht die stets im Alter anzutreffende Erweiterung der Gefäßrohre zustande. Der Ersatz unbrauchbar gewordener elastischer Elemente durch Neubildung elastischen Gewebes allein führt nicht zum Ziele. Ein anderes

Material muß herhalten, um der fortgesetzten Überdehnung Einhalt zu tun; es ist das kollagene Bindegewebe mit seinem hohen elastischen Widerstand, aber der nur geringen Vollkommenheitsgrenze des Dehnungsvermögens (*Aschoff*). Dieses Ersatzgewebe darf nun nicht ohne weiteres einem gewöhnlichen kollagenen Bindegewebe, wie wir es etwa in den tieferen Schichten der Cutis vor uns haben, gleichgestellt werden. Die mucinöse Grundsubstanz und das lockere Fasergefüge werden vielmehr auch einer beträchtlich verdickten Intima immer noch einen gewissen Grad von Elastizität zukommen lassen. Daß der Mucingehalt solcher verdickten Intima-Partien, mitunter schon makroskopisch erkennbar ist, dafür spricht schon die alte Bezeichnung „gelatinöse Plaques“. Im übrigen werden wohl zahlreiche elastische Fäserchen — wenn sie auch mitunter sehr zart sind — in bindegewebigen Intimaverdickungen so gut wie stets anzutreffen sein. Allerdings gibt es von elastischen Elementen vollkommen freie Intima-Partien, die gewöhnlich aus hyalin degenerierten kernlosem Bindegewebe bestehen und dann auch keine Metachromasie zeigen.

So einfach wie in der Theorie geht nun freilich die „Umstellung“ des ursprünglich vorwiegend „elastisch eingestellten“ Gefäßrohres auf ein mehr bindegewebiges Wachstum in Wirklichkeit nicht vor sich. Der Vorgang wird begleitet von allerhand Entartungserscheinungen, die sowohl die Grundsubstanz als auch die fibrillären und zelligen Elemente betreffen. Was zunächst die wichtigste Form der Entartung, die fettige Degeneration betrifft, so haben neuere Untersuchungen ergeben, daß mit großer Wahrscheinlichkeit die Grundsubstanz primär befallen wird und sekundär erst ihre fibrillären Differenzierungsprodukte und die Zellen „verfetten“. Der Verfettung voraus geht ein „Quellungsvorgang der Kittsubstanz“ (*Aschoff, Torhorst, Voigts, Anitschkow*), oder nach anderen Autoren (*Hueck, Saltykow, Stumpf*) eine „schleimige Degeneration“ der Grundsubstanz. Der Nachweis hierfür wurde teils an menschlichem, teils am Material experimentell erzeugter Kaninchen-Arteriosklerose geführt. *Saltykow, Anitschkow, Hueck* und *Wacker* u. a. suchten nämlich durch Verfütterung reinen Cholesterins oder einer cholesterinreichen Nahrung an Kaninchen den Beweis zu erbringen, daß lediglich durch Erhöhung des Cholesterinspiegels im Blute, insbesondere aber dann, wenn mechanische Hilfsmomente hinzutreten, Gefäßveränderungen entstehen, die der menschlichen Arteriosklerose gleichzustellen sind. Die in der Gefäßwand abgelagerten Lipide sollen dabei durch Hineinpressen mit dem Blutplasma in dieselbe hineingelangt sein. *Hueck* will seine Untersuchungsergebnisse über Cholesterinsklerose bei Kaninchen nur mit Vorbehalt auf den Menschen übertragen wissen, da so hochgradige Lipoidämie wie im Experiment niemals beim Menschen zustande kommt und auch bei fleischfressenden Tieren durch Zuführung

von Cholesterinen sich keine Arteriosklerose erzeugen läßt. Mit Recht weist er auch darauf hin, daß Erhöhung des Cholesterinspiegels im Blute von Arteriosklerotikern sehr wohl durch das Aufbrechen atheromatöser Geschwüre zustande kommen kann. *Knack* hat durch geeignete Versuchsanordnung, indem er neben einer beträchtlichen, aber für das Versuchstier sehr schonenden Zufuhr von Cholesterin von der natürlichen Ernährungsweise nicht abwich, in überzeugender Weise dargelegt, daß schließlich die Cholesterinämie allein gar nicht imstande ist, Arteriosklerose beim Kaninchen hervorzurufen, daß vielmehr grobe mechanische Insulte und vor allem schwere Stoffwechselstörungen und infektiös-toxische Momente die Hauptrolle spielen. Wie dem auch sei, Tatsache bleibt jedenfalls, daß die experimentell beim Kaninchen hervorgerufenen Veränderungen die allergrößte Übereinstimmung, sowohl in morphologischer wie chemischer Hinsicht, mit den Anfangsstadien menschlicher Arteriosklerose aufweisen. Ausführliche Schilderungen der histologischen Befunde bei experimenteller Kaninchensklerose finden sich in den Arbeiten von *Saltykow*. Er beschreibt neben der dichten Durchsetzung mit feinsten Fettröpfchen „eine schon sehr frühzeitig einsetzende schleimige Umwandlung der verdickten Intima“. Diese nimmt vor allem die tieferen Schichten der Intima ein. In den schleimigen Bezirken sind in späteren Stadien regelmäßig Cholesterinkristalle zu sehen. An anderer Stelle heißt es: „Diejenigen, hauptsächlich tieferen Intimateile, welche von feinen, freiliegenden Fettröpfchen durchsetzt sind, können den Eindruck erwecken, als beständen sie ausschließlich aus diesen Tröpfchen. Löst man jedoch das Fett durch Alkohol, so bleibt ein ziemlich kompaktes Gewebe übrig. Dieses Gewebe gibt bei Thioninfärbung ausgesprochene Schleimreaktion“. Auch in den innersten Schichten der Media fand *Saltykow* feinste Fettröpfchen und „schleimige Umwandlung“. Übereinstimmende Befunde werden von *Anitschkow* angegeben; nur hält er diejenigen Gewebsveränderungen, die *Saltykow* als „schleimige Degeneration“ ansieht, für eingepreßte Plasmamassen. In ähnlicher Weise werden histologische Befunde bei menschlicher Arteriosklerose von anderen Autoren gedeutet. *Stumpf*, der eine große Reihe kindlicher Aorten untersuchte, beschreibt eine „schleimige oder schleimähnliche Entartung“ des Bindegewebes in der elastisch-muskulösen Schicht, die auch in der Media sichtbar werden kann. Bei weiterem Fortschreiten findet sich überwiegend Verfettung, so daß die zeitlich zumeist vorausgehende schleimige Degeneration leicht ganz übersehen wird. In den Herden findet sich oft schon in überraschend jungen Jahren Ablagerung von fettsaurem Kalk. *Voigts* nennt als „eine der häufigsten Degenerationsformen des fibrillären Bindegewebes (der Gefäßwand) einen eigentümlichen ödematösen, vielfach auch als schleimige Quellung oder umgekehrt als hyaline Degeneration bezeichneten Zustand“. Es treten

fädig-netzförmige Massen auf, die an Schleim erinnern, aber mit polychromen Methylenblau und Mucicarmin keine sichere Reaktion geben. *Torhorst* beschreibt in der Media der Pulmonalarterie eine Auflockerung der kollagenen Bindegewebsfasern und Zwischenlagerung fädig-körnig geronnener Massen in der die Fasern verkittenden Grundsubstanz. Die Rotfärbung dieser Stellen mit polychromem Methylenblau läßt nach dem Autor eine „mucinartige Degeneration“ vermuten. *Aschoff* spricht von „hyalin-schleimiger“ Umwandlung der Intima, von einem „Quellungsvorgang“ in der Kittsubstanz, in welcher unter dem Eindringen von cholesterinhaltigem Blutplasma der Verfettungsprozeß vor sich geht. Er erwägt dabei die Möglichkeit, daß vielleicht eine stärkere Adsorption durch die physikalisch-chemisch veränderten Gewebe der überanstrengten Intima eine Rolle spielt. In neuester Zeit hat schließlich *Hueck* mit besonderem Nachdruck gerade auf die „schleimige Degeneration“ der Gefäßwand und ihre Bedeutung für die Entwicklung der Arteriosklerose hingewiesen und sie als die Grundlage aller hyperplastischen und degenerativen Prozesse bezeichnet. Er versteht darunter eine Quellung der Grundsubstanz, die sich zu „einer zarten, fädigen, netzartigen Masse verbreitert, welche nun zumeist auch andere färberische Eigenschaften annimmt als normal“. Es handle sich im wesentlichen um eine „chemische und physikalische Desorganisation“ der bindegewebigen Grundsubstanz, nicht allein derjenigen des kollagenen Gewebes; sie macht sich vielmehr ebenso am elastischen Gewebe bemerkbar. Hierher gehört alles, was als „Auffaserung, Absplitterung, Quellung, körniger Zerfall oder dgl.“ beschrieben worden ist. In der „schleimigen Degeneration“ wiederum erblickt *Hueck* den Ausdruck einer „Saftstauung“ im „syncytialen Schwamme“, den die Gefäßwand darstellt. Sie wird vor allem an Stellen besonderer mechanischer Beanspruchung entstehen, und hier kommt es dann weiterhin auch zur Ablagerung von Fettsubstanzen, allerdings nicht als ob dieselben mit der Nährflüssigkeit von außen eindringen, sondern indem es „im Gewebe selbst liegende Gründe sind, die hier ein Ausfallen der Lipoide bewirken“. Möglicherweise spielt hierbei das Auftreten von Säuren eine Rolle, die Bildung von Cholesterinnestern zur Folge haben könnten. Beim Vergleich der eben mitgeteilten Untersuchungsergebnisse aus der neueren Literatur mit meinen eigenen Befunden läßt sich eine große Übereinstimmung feststellen, und was die Deutung derselben anlangt, so möchte ich mich insbesondere den von *Hueck* entwickelten Anschauungen anschließen. Ich glaube aber zu weiteren wichtigen Schlußfolgerungen berechtigt zu sein, die sich mit Notwendigkeit aus meinen Untersuchungen ergeben. Wenn nämlich der „schleimigen Entartung“ als Anfangsstadium der Arteriosklerose so großer Wert beigemessen wird, so ist es doch zweifellos sehr beachtenswert, daß sie in einem Gewebe auftritt, das ganz normalerweise bei

geeigneter Färbemethode eine ausgesprochene „Schleimreaktion“ erkennen läßt. Wir sehen wie ein ganz bestimmter, eigenartiger pathologischer Vorgang gewissermaßen in physiologischen Zuständen wurzelt und wir gewinnen dadurch m. E. neue Gesichtspunkte für das Verständnis der arteriosklerotischen Gefäßveränderung. Denn sollte nicht der physiologische chromotrope Anteil in der Zusammensetzung des Gefäßbindegewebes eine bedeutsame Rolle in pathogenetischer Hinsicht spielen? Sollte nicht die Eigentümlichkeit der Metachromasie der Ausdruck für jene besondere chemisch-physikalische Disposition sein, die unter gewissen leicht eintretenden Bedingungen zum „Ausfallen der Lipide“ führt? Wir kämen dann etwa zu folgender Auffassung vom Wesen des arteriosklerotischen Prozesses.

Nehmen wir zunächst einmal den Fall an, daß ein Individuum im Verlaufe seines Lebens von schweren Stoffwechselstörungen und infektiös-toxischen Einwirkungen verschont geblieben sei. Trotz alledem wird auch bei ihm mit zunehmendem Alter die Funktionstüchtigkeit des elastischen Gewebes nachlassen, und an Stellen erhöhter Inanspruchnahme, aber auch ganz diffus, wird nunmehr durch Neubildung elastischer Elemente der drohenden Überdehnung entgegengewirkt werden. Wie dargelegt wurde, benötigt das Gewebe hierfür offenbar chemische Baustoffe, deren Anwesenheit in der Grundsubstanz sich durch Metachromasie färberisch zu erkennen gibt. In der Tat sehen wir letztere ja auch besonders intensiv an Stellen lebhafter Neubildung elastischer Elemente auftreten, vor allem in der Intima, die sich teils diffus, teils an gewissen Prädilektionsstellen in Form rundlicher und länglicher Plaques verdickt und in einem ausgesprochen chromotropen Grundgewebe zahlreiche neugebildete elastische Fasern und Lamellen erkennen läßt. Gerade nun diese Stellen sind es, die (besonders in der Tiefe) gleichzeitig eine Einlagerung feiner Fettröpfchen aufweisen. Schwer ist die Frage zu entscheiden, in welches Abhängigkeitsverhältnis die beiden Prozesse, d. h. derjenige der Bildung elastischer Fasern und derjenige der Verfettung zu bringen sind. *Jores* vertritt in seiner 1903 erschienenen Monographie den Standpunkt, daß die Hypertrophie das Primäre sei und erst später die Degenerationsherde auftreten. Von diesen wiederum soll das Auftreten von Bindegewebe in der Intima abhängig sein, gleichsam als Ausgleichsbestrebung. Auf eine nähere Erklärung der Verfettung ist *Jores* damals, als man von der Cholesterinverfettung und der alimentären Lipoidablagerung noch keine Kenntnis hatte, nicht eingegangen. Er beschränkt sich auf die Bemerkung: sie „ist eben eine Eigentümlichkeit, welche der elastisch-muskulösen Lage und der hyperplastischen Intimaverdickung zukommt“. Also hat anscheinend gerade die Neubildung elastischen Gewebes etwas mit der Verfettung zu tun. Den Schlüssel für das Verständnis eines solchen Zusammenhanges gibt uns

vielleicht die sog. „schleimige Entartung“ des Gefäßbindegewebes und ihre bereits angedeutete Beziehung zur normalen Grundsubstanz. Man käme dann etwa zu der Vorstellung, daß die unter den Anforderungen des Blutdruckes zu vermehrter Bildung elastischer Fasern angeregte Grundsubstanz bei diesem Bestreben gewissermaßen Schaden erlitte in dem Sinne, daß eine übermäßige Vermehrung der Grundsubstanz zu einer Auflockerung des Gewebes führt und gleichzeitig chemisch-physikalische Zustandsänderungen eintreten, die nunmehr auch bei Anwendung der gewöhnlichen mucinfärbenden Mittel als „schleimige Degeneration“ imponieren. Diese Umwandlung des Gewebes hinwiederum, gibt den geeigneten Boden zum Ausfallen der Lipoide ab, die entweder mit dem aus den Vasa vasorum stammenden Säftestrom oder unmittelbar vom Lumen her der Gefäßwand zugeführt werden. Während im jugendlichen Organismus, ohne daß irgendwelche Degenerationserscheinungen auftreten, elastisch-hyperplastische Intimaverdickungen zustande kommen, ist das alternde (und unter gewissen Umständen auch das jugendliche) Gefäß eben nicht mehr in der Lage, die gleiche Leistung in gleich vollkommener Weise hervorzubringen; es „erschöpft sich“ gewissermaßen und kommt unter Umständen bedenklich zu Schaden.

Gegen die einseitige Betonung des Momentes der mechanischen Schädigung, insbesondere der Bedeutung der Blutdruckschwankungen für die Entstehung der Arteriosklerose hat sich *Lubarsch* mit großem Nachdruck gewandt. Auf Grund experimenteller Untersuchungsergebnisse kommt er zu dem Schluß, daß mindestens im gleichen Ausmaße wie mechanische Momente chemische Schädlichkeiten (Exo- und Auto-Gifte), vor allem überstandene Infektionskrankheiten bei der Entstehung der Arteriosklerose eine Rolle spielen. *Lubarsch* geht so weit, daß er die ersteren unter Umständen überhaupt für entbehrlich hält, ja er behauptet, daß mechanische Momente nicht einmal für die Lokalisation arteriosklerotischer Veränderungen von Bedeutung seien. Die Ergebnisse neuerer experimenteller Arbeiten haben die Einwände von *Lubarsch* gegen die mechanistische Erklärungsweise der arteriosklerotischen Veränderungen zweifellos weitgehend gestützt. Vor allem hat sich gezeigt, daß für das Zustandekommen gewisser Teilerscheinungen der Arteriosklerose wie gerade der Verfettung und der Verkalkung „Giftwirkungen“ verschiedenster Art als im wesentlichen ausreichend anzusehen sind. Auch in der menschlichen Pathologie begegnen uns Gefäßveränderungen, insbesondere des jugendlichen Alters, für deren Entstehung wir in der Hauptsache toxische Schädlichkeiten verantwortlich machen müssen; ich denke dabei an die Lipoideinlagerungen in den Herzklappen und der Aortenintima insbesondere bei Infektionskrankheiten. Anatomisch unterscheiden sich diese Veränderungen

(*Jores, Stumpf*), ebenso wie diejenigen der experimentellen Kaninchensklerose (*Saltykow, Anitschkow*), in nichts von den Anfangsstadien der typischen arteriosklerotischen Alterserkrankung des Menschen. Trotz dieser anatomischen Übereinstimmung möchte ich aber für die Erklärung der letzteren als Hauptursache auf das Moment der im Bereich des Physiologischen liegenden Altersveränderung des elastischen Gewebes nicht verzichten, wobei ich selbstverständlich anerkenne, daß infektiös-toxische Schädlichkeiten wohl in fast allen Fällen eine wichtige unterstützende Rolle spielen werden. Inwieweit das „Altern“ der elastischen Lamelle oder Faser auch im histologischen Bilde sozusagen auf Schritt und Tritt zu verfolgen ist, soll später noch erörtert werden. Wie verhalten sich nun die Lipoidablagerungen zum Mucoidgewebe in solchen Fällen, wo zweifellos toxische Schädigungen in Form von bakteriellen Giften oder Stoffwechselstörungen die Hauptursache zu ihrer Bildung darstellen, z. B. in den von mir untersuchten Fällen eines 4jährigen Kindes mit postscarlatinöser Nephritis oder eines 12jährigen Mädchens mit Sepsis nach blutiger Hüftgelenksreposition oder eines 18jährigen Diabetikers? Ihnen allen ist gemeinsam, daß sie dem jugendlichen Alter angehören und daß eine übermäßige mechanische Inanspruchnahme oder vorzeitige Abnutzung ihres Gefäßsystems wohl sicherlich keine ausschlaggebende Rolle spielen. Rein morphologisch finden wir in den Gefäßveränderungen dieser Gruppe keine wesentlichen Abweichungen von den bereits besprochenen Bildern, höchstens den Unterschied, daß bei der „toxischen“ Arteriosklerose des jugendlichen Alters die hyperplastischen Vorgänge weit mehr in den Hintergrund rücken. Im übrigen treten auch hier die ersten feinsten Fetttropfchen in der chromotropen Grundsubstanz der tieferen Intimaschichten bzw. in den tieferen Lagen der elastisch-fibrösen Schicht an der Grenze der fibrösen Mittelplatte im Gewebe der Mitralklappe auf. Gleichzeitig lockert sich das Gewebe, und die schon normalerweise vorhandenen Histiocyten vermehren sich und speichern Fett in beträchtlichen Mengen. Ferner beginnt auch hier eine spärliche Neubildung elastischer und bindegewebiger Elemente. Daß mechanische Momente auch zweifellos eine Rolle spielen, beweist der Umstand, daß ihr Auftreten an gewisse Prädispositionsstellen (vorderes Mitralsegel, Anfangsteil der Aorta, Abgangsstellen der Intercoastalararterien) gebunden ist, die sämtlich Stellen besonderer mechanischer Inanspruchnahme darstellen. Man könnte sich vorstellen, daß die „chemische und physikalische Desorganisation“ (*Hueck*) der mucoiden Grundsubstanz, die durch die Einwirkung bakterieller oder sonstiger Toxine vorbereitet war, durch Hinzutreten der besonderen mechanischen Inanspruchnahme an den betreffenden Stellen eben den Grad erreicht, daß nunmehr das Ausfallen lipoider Substanzen zustande kommen kann. Daß der ganze Vorgang reversibel

ist, kann man wohl mit Bestimmtheit annehmen. Es wird „Heilung“ eintreten, wenn die schädigende Noxe aufhört zu wirken. Im Gegensatz hierzu steht der fortschreitende Charakter der sklerotischen Altersveränderungen; denn das ihr zugrunde liegende ursächliche Moment, die funktionelle Untüchtigkeit des mehr und mehr alternden elastischen Systems, wird in ständig zunehmendem Maße seine nachteilige Wirkung entfalten und somit einen Rückgang der hyperplastischen und degenerativen Veränderungen unmöglich machen.

Kann also ein unzweifelhafter Zusammenhang zwischen dem Auftreten fettiger Degeneration und der mucoiden Grundsubstanz der Gefäßwand festgestellt werden, so soll im folgenden dargelegt werden, daß ähnliche Beziehungen auch für die zweite uns bei der Arteriosklerose begegnende Degenerationsform, die Verkalkung, zutreffen. Soweit dieselbe ein sekundärer Vorgang ist, d. h. aus der Verfettung hervorgeht, ist dieser Zusammenhang ja ohne weiteres gegeben. Die bei der Spaltung der Cholesterinester auftretenden Fettsäuren dienen als „Kalkfänger“ und gehen mit den im Blute und den Gewebssäften zirkulierenden Calciumverbindungen Kalkseifenbildungen ein, ein Vorgang, der von *Hofmeister* im Experiment nachgeahmt werden konnte. An Stelle der Kalkseifen wiederum treten später Calciumphosphate und -karbonate. Den Untersuchungen *M. B. Schmidts* zufolge ist jedoch dieser Modus des Zustandekommens von Kalkablagerungen bei der gewöhnlichen Arteriosklerose nicht der allein mögliche. Vielmehr können gleichzeitig neben Fettsäuren und Kalkseifen auch unabhängig von letzteren Phosphate in den Atheromherden bzw. in der homogenen Grundsubstanz des benachbarten Gewebes primär zur Ablagerung gelangen. Als ursächlich bestimmend sieht *M. B. Schmidt* in diesem Falle den hyalinen Zustand des Bindegewebes an. Er vertritt auf Grund der Erfahrungen über die physiologische Verkalkung den Standpunkt, daß auch bei dystrophischen Verkalkungen physikalisch-chemische Kräfte im Spiele sind, die bestimmte Gewebszustände zur Voraussetzung haben. Das ihnen Gemeinsame besteht in dem „Vorhandensein geronnenen, kernlosen Protoplasmas oder derber Zwischensubstanz, also eines mehr oder weniger homogenen, oft vollkommen hyalinen Substrates“. Die Aufnahme der Kalksalze aus dem Blut erfolgt nicht durch chemische, sondern physikalische Bindung. Die Ausfällung im Gewebe ist durch Schwankungen des CO_2 -Gehaltes bedingt. Wenden wir diese Anschauungen *M. B. Schmidts*, die durch experimentelle Erfahrungen insbesondere *Hofmeisters* aufs beste gestützt sind, auf die primären Verkalkungsprozesse innerhalb der Gefäßwand an, so treffen die geforderten Voraussetzungen auch hier durchaus zu. Auf die verwandtschaftlichen Beziehungen, die in färberischer und histochemischer Beziehung offenbar zwischen Gefäßbindegewebe und Knorpel bestehen, wurde bereits

hingewiesen. Ich glaube, daß gerade jener Eigentümlichkeit der physikalisch-chemischen Gewebsbeschaffenheit, die in der Chromotropie ihren färberischen Ausdruck findet, großer Wert beizumessen ist. Interessant ist in diesem Zusammenhange eine Beobachtung *Poscharisskys*, die er bei seinen Studien über heterotope Knochenbildung zu machen Gelegenheit hatte. Er konstatierte bei der Untersuchung nekrotischer verkalkter Herde in den verschiedensten Geweben als „wichtigste Erscheinung die Anwesenheit einer dem Amyloid nahestehenden Substanz zwischen den verkalkten Massen“, die mit Gentianaviolett und Jod typische Reaktionen gab. Bei einer Nachprüfung dieser Angabe *Poschariuskys* konnte ihre Richtigkeit in mehreren Fällen festgestellt werden. Bei einem verkalkten Adenomknoten der Schilddrüse z. B. lagen die Verhältnisse so, daß das deutliche Metachromasie gebende, an elastischen Elementen reiche interstitielle Bindegewebe gleichzeitig ausgedehnte Verfettung und Verkalkung aufwies. Zwischen den Degenerationsherden fanden sich kernlose Gewebsinseln, die sich mit Kresylviolett schön rosa färbten. Besonders stark betroffen von der Degeneration waren die beträchtlich verbreiterten und ebenfalls ausgesprochen chromotropen Gefäßwände. Als weiteres Beispiel für die Verkalkung eines chromotropen Gewebes läßt sich die bereits erwähnte retinierte Placenta einer jungen, intrauterin abgestorbenen Frucht verwerten, die Kalkschollen in dem sehr deutlich metachromatisch sich färbenden Zottenstroma enthält. Ferner fanden sich in einem vom Oberschenkel ausgehenden gemischtzelligen Sarkom herdförmige Stellen, an denen es zur Bildung einer reichlichen homogenen, deutlich chromotropen Zwischensubstanz gekommen war. Diese zeigte eine ganz ausgesprochene Neigung, sich mit Kalksalzen zu imprägnieren. Schließlich konnte ich an mir freundlichst zur Verfügung gestellten Präparaten eines Falles von *Myositis ossificans progressiva*, der demnächst von Herrn Dr. *Löhr* veröffentlicht werden wird, feststellen, daß es eine intensive Mucinreaktion gebende Bindegewebsgrundsubstanz ist, an der primär die Verkalkung einsetzt, die sekundär wiederum die Bildung echten Knochens nach sich zieht.

War die „Mediaverkalkung“ peripherer Arterien eine seit langem gut gekannte Tatsache (*Mönckeberg*, *Huebschmann*), so hat in neuerer Zeit *Arne Faber* auf die angeblich noch weit häufiger vorkommende primäre Verkalkung in der Media der zentralen Gefäße (Aorta, Beckenarterien) hingewiesen. Ich habe beiden Gefäßarten meine Aufmerksamkeit zugewandt und zunächst einmal festgestellt, daß in Paraffinschnitten mit Hilfe der Kresylviolett-färbung und nachfolgender Differenzierung in Toluol-Alkohol die geringsten Kalkniederschläge in der Aortenmedia vorzüglich zur Darstellung gebracht werden können. Ein Vergleich mit solchen Präparaten, die nach der auch von *Faber* ange-

wandten von *Kóssas*chen Versilberungsmethode gefärbt waren, lehrte, daß es sich tatsächlich um Calciumphosphate handelt. Während sich jedoch bei letzterer Methode die ursprüngliche morphologische Struktur der Kalkeinlagerungen nicht wiedergebende, schwarzbraune, krystallinische Kalksilbersalze bilden, erscheinen dieselben im Kresylviolettpräparat als stark lichtbrechende, violett gefärbte, meist kreisrunde Körnchen. In der Tat konnte ich in Übereinstimmung mit *Faber* feststellen, daß Verkalkungen der Aortenmedia nichts Ungewöhnliches darstellen. Wenn der genannte Autor aber behauptet, diese Kalkherde unterschieden sich in nichts von der sog. „reinen Mediaverkalkung“ peripherer Gefäße und seien unabhängig von Steatose, so muß ich dem entgegenhalten, daß kombinierte Färbungen von Gefrierschnitten (Lapis-Licht-Reaktion + Scharlachrot) mich stets dahin belehrten, daß die Kalkniederschläge inmitten feinsten Fettröpfchen zu liegen kommen. Ob *Faber* solche kombinierte Färbungen angewandt hat, geht aus seinen Angaben nicht mit Sicherheit hervor. Der von ihm in Abrede gestellte Zusammenhang von Verkalkung und Steatose bestand jedenfalls in meinen Präparaten durchaus. Daß die Verkalkungen in engster räumlicher Beziehung zum elastischen System stehen, kann hingegen nur bestätigt werden. Die Lipoideinlagerungen und somit auch die Kalkniederschläge finden sich eben ganz vorwiegend im chromotropen Gewebe, das den elastischen Fasern und Lamellen eng anliegt. Verkalkung der elastischen Elemente selbst, wie sie *Faber* gesehen haben will, konnte ich in meinen Fällen von Mediaverkalkung der Aorta niemals mit Sicherheit feststellen. Ich betone das ausdrücklich, weil aus der *Fabers*chen Darstellung leicht der Eindruck gewonnen wird, als sei ganz überwiegend die elastische Substanz selbst der Ort der primären Kalkablagerung.

Wesentlich andere, nicht (wie *Faber* behauptet), die gleichen Verhältnisse liegen nun bei der „reinen Mediaverkalkung“ peripherer Gefäße im Sinne *Mönckebergs* vor. Hier bestehen in der Tat außerordentlich enge Beziehungen zwischen den elastischen Fasern und den Kalkablagerungen, die zustandekommen, ohne daß gleichzeitig oder vorausgehend Lipoidablagerungen stattfinden. Ebenso wie bei der gewöhnlichen Arteriosklerose der Aorta sehen wir auch im Bindegewebe peripherer Gefäße, daß Quellungsvorgänge, Lockerung und Auffaserung den Degenerationsprozeß der Kalkinkrustation begleiten (*Marchand, Jores*). Es besteht ein Mißverhältnis zwischen dem kollagenen Gewebe und der Zahl der Muskelzellen zugunsten des ersteren (*Huebschmann*). Die Eigenschaften der Chromotropie fand ich an dem so umgewandelten Bindegewebe stets sehr deutlich ausgeprägt, die elastischen Elemente in ihm vermehrt. In einem für das Studium des ganzen Prozesses sehr günstigen Falle zeigten sich stellenweise fast sämtliche elastischen Ele-

mente des stark gequollenen, die Media durchziehenden Bindegewebsnetzes von der Verkalkung betroffen, ohne daß es zu ausgedehnter Konfluenz der Kalkherde und der alle histologischen Feinheiten verwischenden Spangenbildung gekommen war. Gerade dieser Fall zeigte recht deutlich, daß der Beginn des Verkalkungsprozesses nicht eigentlich die elastische Substanz als solche betrifft, vielmehr kleine Kalkkörnchen und zackige Spangen an der Berührungsfläche zwischen elastischer Faser und umgebender Grundsubstanz in der letzteren sich bilden, die miteinander verschmelzend schließlich wie ein Mantel die Fasern einhüllen und somit bei oberflächlicher Betrachtung den Eindruck erwecken, als sei diese selbst von der Verkalkung betroffen. Besonders beweisend für dieses Verhalten waren Querschnittsbilder solcher „verkalkter“ elastischer Fasern, in denen bei H.-E.-Färbung die im Zentrum liegende, ungefärbt bleibende elastische Faser von einem dunkel-violetten Ring umgeben schien. Daß sie ihrer Funktion sicher noch eine Zeitlang genügen können, geht daraus hervor, daß einmal bei Eintritt der postmortalen Gefäßkontraktion eine ziemlich starke Schlingelung auftritt; andererseits spricht dafür die meist gut erhaltene Fähigkeit, sich mit dem *Weigert*-schen Farbstoff zu tingieren. Verfällt schließlich aber auch die Faser selbst der Verkalkung, so wird sie starr, und es kommt zu den bekannten, an Knochenfrakturen erinnernden Bildern in dem Augenblick, wo die Totenstarre der Gefäßmuskulatur eintritt. Sehr häufig, auch an kleineren Organarterien, wurde von mir eine Verkalkung der Lamina elast. interna beobachtet, die auch für sich allein ohne gleichzeitige Mediaverkalkung oft schon im jugendlichen Alter auftritt. Sie wurde von *Jores* zuerst in den Kapselarterien von Strumen, später von *Matusewicz* an anderen Arterien nachgewiesen. Hier treten die ersten Kalkniederschläge vornehmlich in der ausgesprochene Metachromasie zeigenden, der Membran an der Außenseite anliegenden, kernarmen, oft als hyalin degeneriert beschriebenen (*Jores*, *Hallenberger*) Bindegewebslage auf. Die Metachromasie des Gewebes zeigt an den Stellen der Kalkeinlagerung oft besonders auffallende Intensität. Auch *Hueck* legt großen Wert auf die Feststellung, daß die Verkalkung „nicht in der eigentlichen elastischen Substanz der Membran, sondern in den Teilen, die chemisch und biologisch der Grundsubstanz alles Bindegewebes entsprechen“, beginnt, „in genau der gleichen Substanz also, die auch zuerst der Verfettung unterliegt“. Ergänzend möchte ich auch hier hinzufügen: der gleichen „mukoiden“ Substanz und gerade auf diese Eigenschaft den entscheidenden Wert legen. Außer der „Fettaffinität“ ist der Grundsubstanz des Gefäßbindegewebes eine „Kalkaffinität“ zuzusprechen. Ein treffendes Beispiel für das gleichzeitige Vorkommen beider Eigenschaften stellt der Ductus *Botalli* dar. In der mächtig wuchernden, zahlreiche feine elastische Elemente und ausgesprochene Metachromasie

aufweisenden Intima des nahezu vollkommen obliterierten Gefäßes fand ich bei einem 3 Monate alten Kinde reichliche Fett- und Kalkablagerungen, die anscheinend unabhängig voneinander entstanden waren.

Habe ich bereits im Vorangehenden auf histochemische und morphologische verwandtschaftliche Beziehungen zwischen Gefäßbindegewebe und Knorpel wiederholt hingewiesen, so können wir jetzt weiterhin feststellen, daß auch bezüglich der eben genannten Entartungsvorgänge auffallende Übereinstimmungen bestehen. Bilden doch Verfettungen sowohl als Verkalkungen einen fast regelmäßigen Befund in der Grundsubstanz des alternden Knorpels. Als besonders geeignetes Untersuchungsobjekt können in dieser Hinsicht die schmalen Knorpelspangen der feineren Bronchialverzweigungen in den Lungen älterer Individuen gelten. Färbt man Gefrierschnitte mit Scharlachrot und Kresylviolett, so sieht man in den Randpartien des intensiv metachromatisch sich färbenden Knorpels zahlreiche feine Fettröpfchen eingelagert. Läßt man der Färbung die Lapis-Licht-Reaktion nach *Kóssa* vorangehen, so ist zwischen den Fetteinlagerungen auch die Anwesenheit zahlreicher Kalkeinlagerungen festzustellen. Das ganz allgemein der Knorpel alter Leute eine Tendenz zur Verkalkung zeigt, ist so bekannt, daß jede nähere Erörterung darüber sich erübrigt. Hinweisen möchte ich noch auf die Tatsache, daß in gewisser Weise natürlich auch dem jugendlichen Knorpel eine ausgesprochene „Kalkaffinität“ anhaftet, die bei der enchondralen Ossifikation von der größten Bedeutung ist.

Neben der Verfettung und Verkalkung spielt noch eine dritte Form der Entartung des Gefäßbindegewebes eine bedeutsame Rolle, die sog. „hyaline Degeneration“. Hyalin ganz verschiedener Provenienz und Zusammensetzung begegnet uns in der Gefäßwand. Unter Zugrundelegung der von *Ernst* vorgeschlagenen Einteilung der Hyaline nach ihrem Verhalten gegenüber dem *van Gieson*-Gemisch können wir auch im Gefäßsystem sowohl Hyalin, das eine Neigung zum Säurefuchsin zeigt, beobachten, wie auch solches, das die Pikrinsäure annimmt. Die hier zu diskutierende Frage ist nun die: wie verhalten sich die verschiedenen Hyaline gegenüber dem Kresylviolett bezüglich der chromotropen Eigenschaft, und ist dasjenige Gefäßbindegewebe, das sich intensiv metachromatisch färbt, etwa als Hyalin anzusehen? Um letzteren Punkt zuerst zu besprechen, die Versuchung dies zu tun liegt in der Tat nahe beim Anblick beispielsweise der homogenen, kernarmen, purpurroten Bindegewebszüge, die den elastischen Lamellen, der Aorten-Media angelagert sind, — vorausgesetzt, daß wir einen Gefrierschnitt vor uns haben. Der Paraffinschnitt lehrt uns jedoch sofort, daß das „hyaline“ Aussehen im Gefrierschnitt dadurch zustande kam, daß sich eben lediglich eine das Gewebe gleichmäßig durchtränkende Grund-

substanz färbte, die nunmehr infolge der Alkoholeinwirkung zu einer fädig-körnig geronnenen Masse erstarrt ist. Und vollends wird eine *van Gieson*-Färbung uns darüber aufklären, daß kein Hyalin, sondern ein faserig wohl differenziertes Gewebe vorliegt. Färben wir jetzt Schnitte einer hochgradig arteriosklerotischen Aorta mit Kresylviolett, die in ihrer verdickten Intima zweifellos hyalines (nach *van Gieson* sich intensiv rot färbendes) Bindegewebe enthält, so werden wir in vielen Fällen bemerken können, daß sich auch dieses metachromatisch tingiert, mitunter jedoch das „Hyalin“ farblos bleibt oder sich schwach graublau färbt. Es kann also auch hyalines Bindegewebe von jener schleimigen Grundsubstanz imbibiert sein. Analog dem Hyalin in der Aorten-Intima verhält sich dasjenige der verdickten Intima größerer Arterien. Wie schon erwähnt, scheinen die Verhältnisse so zu liegen, daß voll entwickeltes, kern- und strukturloses, von elastischen Elementen gänzlich freies hyalines Bindegewebe sich gegen Kresylviolett überhaupt ablehnend verhält, während die nur kernarmen, bindegewebig-hyalinen Intimaverdickungen, die meist noch zahlreiche, wenn auch sehr feine elastische Elemente enthalten, mitunter sehr ausgeprägte Metachromasie erkennen lassen. Vergleichende Untersuchungen an anderen Organen, insbesondere an Ovarien mit hyalin umgewandelten Follikeln zeigten, daß voll ausgereiftes, aus Bindegewebe hervorgegangenes Hyalin dem Kresylviolett gegenüber sich absolut indifferent verhält. Kolloid der Schilddrüse färbt sich mit Kresylviolett blaß-violett, ebenso hyaline Harnzylinder.

Ein pathogenetisch und färberisch anders geartetes Hyalin findet sich in den kleinsten Arterien der Niere, vor allem in Fällen von Hypertonie. Es färbt sich nach *van Gieson* gelb bzw. gelbbraun, mit Kresylviolett metachromatisch rot und verdankt seine Entstehung offenbar nicht der Umwandlung eines kollagenen Gewebes. Vielmehr hat *Oppenheim* wohl recht, wenn er als Ausgangspunkt für dieses Hyalin die Grundsubstanz des elast. Gewebes ansieht; dafür würde auch seine ausgesprochen chromotrope Eigenschaft sprechen. Beim hyalin degenerierten Glomerulus gibt der von der Kapsel abstammende Anteil Metachromasie; die hyalinen Schlingen selber bleiben fast ungefärbt. Bei *van Gieson*-Färbung nimmt der gesamte entartete Glomerulus intensiv das Säurefuchsin an. Für das Hyalin der Glomeruluskapsel wie dasjenige der Gefäße trifft zu, daß es feinste elastische Fäserchen enthält.

Anders wiederum steht es mit der von *Herzheimer* erst neuerdings eingehend beschriebenen hyalinen Degeneration der kleinsten Milzarterien. An ihnen konnte ich bei Kresylviolettfärbung keine Metachromasie beobachten, sondern das Hyalin blieb ungefärbt bzw. färbte sich blaßbläulich. In der Milz eines älteren Individuums mit sehr stark hervortretender hyaliner Gefäßdegeneration färbten sich die hyalinen

Massen grauviolett, im gleichen Farbton wie die elastischen Fasern. Die letzteren erschienen etwas dunkler, zeigten jedoch oft gegen das Hyalin keine scharfe Grenze. Man hatte gewissermaßen den Eindruck, als ob das Elastin in einer Art Auflösung begriffen sei. Im Sinne der Annahme, daß Metachromasie dort auftritt, wo elastische Elemente in Neubildung begriffen sind, scheint mir die Feststellung wichtig, daß sie hier in einem Gewebe vollkommen vermißt wird, in dem nur Rückbildungsprozesse an den elastischen Fasern vor sich gehen. In den gleichen Milzen kann man jedoch an den etwas größeren Arterien neben Verkalkung der elastischen Lamellen und Umwandlung in Elacin auch elastisch-hyperplastische Vorgänge an der Intima beobachten. Eine solche Intima zeigt, wie zu erwarten, deutliche Metachromasie.

Zusammenfassend läßt sich also sagen, daß chromotropes und hyalin degeneriertes Bindegewebe keinesfalls identisch sind und die färberische Eigenschaft der Metachromasie von dem hyalinen Zustand eines Gewebes unabhängig ist. Die Frage, ob das mit Kresylviolett metachromatisch sich färbende hyaline Bindegewebe in der Gefäßwand sich mit Sicherheit vom Amyloid trennen läßt, wäre zunächst dahin zu beantworten, daß bei ersterem die Jodreaktionen negativ ausfallen. Aber auch ohne deren Zuhilfenahme gibt schon das rein morphologische Verhalten uns eindeutige Unterscheidungsmerkmale an die Hand; denn abgesehen von der Lokalisation innerhalb der Gefäßwand (Amyloid findet sich niemals in der Intima, sondern stets in der Media) ist das chromotrope Bindegewebe am stärksten ausgeprägt in den großen Gefäßen, die von der Amyloidose gerade nicht betroffen werden. Ferner wird man beim Anblick wirklichen Amyloids stets den entschiedenen Eindruck haben, daß es sich bei ihm um eine gewissermaßen „fremde“, in das betreffende Gewebe nicht hingehörige, sondern dorthin „abgelagerte“ Substanz handelt, während das chromotrope Hyalin der Gefäßwand gleichsam organisch angehört, einen funktionell bedingten Baustein in ihrem Gefüge darstellt. Daß jedoch nicht nur färberisch, sondern auch chemisch verwandtschaftliche Beziehungen zwischen beiden Substanzen bestehen, wurde bei Erwähnung des „Aortenamyloids“ *Krawkows* bereits angedeutet. Vielleicht lassen sich aus dieser Tatsache noch weitere Schlüsse bezüglich des Gebundenseins des generalisierten Amyloids an das Gefäßsystem als Speicher der Chondroitinschwefelsäure ziehen.

An den zahlreichen Schnitten von Gefäßen aller Lebensalter, die ich auf die angegebene Weise mit Kresylviolett färbte, fiel mir auf, daß die elastischen Fasern und Lamellen sich in sehr verschiedener Weise tingierten. Teils blieben sie ungefärbt, teils nahmen sie eine zarte Blaufärbung an, schließlich zeigten sie sich in manchen Fällen in außerordentlich distinkter Weise tief kobaltblau gefärbt. Zwischen diesen

Extremen kamen alle möglichen Nuancen von blauen und violetten Farbtönen vor. Bei näherem Zusehen ließ sich ein durchaus gesetzmäßiges Verhalten feststellen, von dem ganz allgemein gesagt werden kann, daß mit zunehmendem Alter auch die Intensität der Blaufärbung zunimmt. Das geht auch aus der Beschreibung der mikroskopischen Befunde deutlich hervor. Die elastischen Lamellen der fötalen Aorta sind gänzlich ungefärbt, auch diejenigen der Aorta des Neugeborenen. Aber bereits in den ersten Lebensmonaten macht sich mitunter eine ganz zarte, eben angedeutete Blaufärbung bemerkbar, die gegen Ende des ersten Dezenniums regelmäßig anzutreffen ist. Im Laufe des zweiten Dezenniums nimmt sie an Intensität zu, um bis zum Ende der Wachstumsperiode (I. Periode *Aschoffs*) zum deutlichen Vergißmeinnichtblau zu werden. Auch die *Elastica interna* der größeren Körperarterien und die longitudinalen Fasern der *Adventitia* zeigen in diesem Lebensalter regelmäßig eine zarte Blaufärbung. Die II. Periode, während der sich das nunmehr „ausgewachsene“ Gefäß auf der Höhe seiner Entwicklung hält, läßt gleichwohl an einer weiteren Intensitätszunahme der Blaufärbung erkennen, daß die elastischen Systeme unaufhaltsam „altern“; denn als Ausdruck hierfür können wir die chemischen Umsetzungen ansehen, die sich durch das veränderte Tinktionsvermögen zu erkennen geben. Nehmen wir schließlich Gefäße aus der III. (absteigenden) Periode der Gefäßveränderungen, so stellen wir eine ständig fortschreitende Empfänglichkeit für den Farbstoff fest, so daß schließlich bei den schweren Formen der Arteriosklerose die elastischen Lamellen sowohl wie das sog. „Zwischennetz“ ein tiefes Kobaltblau annehmen. Auch in den größeren und kleineren peripheren Arterien treten jetzt nicht allein die elastischen Membranen und die größeren Fasern, sondern auch die feineren in dunkelblauer Farbe deutlich hervor, desgleichen elastische Fasern außerhalb des Gefäßsystems.

Ganz unzweifelhaft haben wir in dem eben beschriebenen Umwandlungsprozeß der elastischen Substanz das vor uns, was *Unna* als Umbildung des Elastins in Elacin zuerst beschrieben hat. Auch die Art der Färbung ist im Prinzip die gleiche, wie sie *Unna* angewandt hat. Nur scheint mir, was Einfachheit und Präzision anlangt, die oben angegebene Modifikation der Färbung mit Kresylviolett den sonst üblichen Methoden mit polychromen Methylenblau, Saffranin usw. überlegen zu sein. Im übrigen rühmt auch *Rodler* die Vorzüge der Elacin-Färbung mit Kresylviolett und nachfolgender Tannin-Behandlung die m. E. jedoch unnötig ist, wenn man die Präparate in Glyceringelatine oder Lävulose einbettet. *Rodler* fand nach seiner Methode schon bei ganz jungen Kindern deutlich blaue Fasern. Hierzu möchte ich bemerken, daß bei Hindurchführen der Schnitte durch Alkohol die Blaufärbung der elastischen Fasern mitunter schon eine deutliche ist, wo sie

bei Vermeidung des Alkohols nur eben angedeutet blieb. Überhaupt konnte ich, auch mit Bezug auf die Metachromasie des Bindegewebes, konstante und somit zu Vergleichen brauchbare Präparate nur mit meiner modifizierten Methode erzielen. Aus den Untersuchungsergebnissen kann ich den Schluß ziehen, daß die Umwandlung des Elastins in Elacin ein schon im frühen Alter beginnender und ständig fortschreitender Prozeß ist, ein Vorgang des Alterns, von dem kein Individuum verschont bleibt, der aber ebenso wie andere „Abnutzungserscheinungen“ mitunter frühzeitig solche Grade erreichen kann, daß nachteilige Folgen für das betreffende Individuum entstehen. Von vielen Autoren wird mit vollem Recht auf das veränderte tinktorielle Verhalten der elastischen Elemente bei der Erklärung arteriosklerotischer Vorgänge der größte Wert gelegt. Von besonderem Interesse erscheint mir auch das färberische Verhalten der „abgespaltenen“ Lamellen bei elastisch-hyperplastischen Wachstumsvorgängen der Gefäßintima. Sie erschienen in eigentümlich schmutzig-violetten oder graublauen Farbtönen, wie wir sie an den ursprünglich angelegten elastischen Bändern zu keiner Zeit ihrer Entwicklung beobachten können. Aus dieser Tatsache erhellt, daß die neugebildete elastische Substanz anders geartet sein muß als diejenige der „abgespaltenen“ Membran und daß es sich somit gar nicht um eine wirkliche „Abspaltung“ handeln kann. Die neu entstandenen elastischen Lamellen sind vielmehr selbständige Differenzierungsprodukte der bindegewebigen Grundsubstanz, und lediglich die durch mechanische Momente bedingte Architektonik des neuentstandenen, zur Verstärkung des alten dienenden Fasergefüges erweckt den Eindruck der „Abspaltung“. Man muß somit *Hueck* zustimmen, wenn er eine prinzipielle Trennung zwischen der „hyperplastischen“ Form der Intimaverdickung und dem „regenerativen“ Typ des Wachstums elastischer Fasern nicht anerkennt.

Aus all dem zuletzt Abgehandelten geht hervor, daß die nach *Weigert* färbbare elastische Substanz keinen chemisch einheitlichen Körper darstellt, sondern die „Grundsubstanz“ der elastischen Lamelle bzw. Faser in mannigfaltiger Weise imprägniert sein kann, im Verlaufe des Lebens einer vielfachen „Umimprägnierung“ und schließlich der „Desimprägnation“ ausgesetzt ist. Ob, wie *Huebschmann* vermutet, die mit der *Kóssas*chen Methode nachweisbaren Kalkeinlagerungen der elastischen Fasern sich mit den zuerst von *Unna* und *Dmitrieff* beschriebenen Veränderungen identifizieren lassen, und dem Umwandlungsprozeß des Elastins in Elacin eine Kalkimprägnation zugrunde liegt, möchte ich dahingestellt sein lassen. Der ausgesprochen herdförmige Charakter der Phosphateinlagerungen („Mühlsteinformen“ *Fabers*) spricht entschieden gegen diese Auffassung, desgleichen auch die Tatsache, daß der rein blaue Farbton, den das Elacin bei Kresylviolett-

färbung annimmt, sich von dem Violett der Kalkeinlagerungen deutlich unterscheidet.

Indem ich die Resultate meiner Untersuchungen noch einmal kurz zusammenfasse, ergeben sich folgende

Schlusssätze.

1. Die Bindegewebsgrundsubstanz der Gefäßwand trägt normalerweise einen schleimartigen Charakter bzw. ist von einer dem Mucin chemisch nahestehenden Substanz imbibiert. Diese Imbibition kommt in einer ausgesprochenen Chromotropie (d. h. metachromatischen Rotfärbung) gegenüber dem Kresylviolett zum Ausdruck.

2. Die Intensität der Chromotropie nimmt ab mit dem Kaliber der Gefäße und ist in den Arterien weit stärker vorhanden als in den Venen. In den kleinsten Arterien und Capillaren ist sie für gewöhnlich nicht nachweisbar. In der Wand der Aorta und größeren Arterien nimmt sie von innen nach außen an Stärke ab.

3. Aus der Tatsache, daß Metachromasie des Bindegewebes auch anderweitig im Körper beobachtet wird an solchen Stellen, wo elastische Fasern in Bildung begriffen sind, wird gefolgert, daß die chromotrope Grundsubstanz Aufbaustoffe für das Elastin (vielleicht Chondroitinschwefelsäure) enthält, an deren Anwesenheit auch die Metachromasie gebunden ist.

4. Entsprechend der Zunahme der elastisch-bindegewebigen Anteile der Gefäßwand tritt die Chromotropie der Grundsubstanz bei der Arteriosklerose besonders deutlich in die Erscheinung. Der hierfür angewandte Ausdruck „schleimige Degeneration“ ist insofern unzutreffend, als es sich bei ihr um die (meist fragliche) Degeneration eines an sich schleimhaltigen Gewebes handeln würde. Aus der positiven Schleimreaktion darf nicht ohne weiteres auf eine Degeneration des Gewebes geschlossen werden.

5. Das chromotrope Gefäßbindegewebe besitzt ausgesprochene Fett- und Kalkaffinität und teilt diese Eigenschaften mit dem Knorpel, mit welchem es auch sonst in histochemischer und morphologischer Hinsicht gewisse verwandtschaftliche Beziehungen aufweist.

6. Das ausgesprochen chromotrope Bindegewebe der Aorta ist identisch mit dem „Aortenamyloid“ der Chemiker (*Krawkow, Neuberg*).

7. Die Färbung mit Kresylviolett ist außer zur Darstellung der Chromotropie des Gefäßbindegewebes gleichzeitig vorzüglich geeignet, den schon frühzeitig beginnenden Umwandlungsprozeß des Elastins in Elacin, also das „Altern“ der elastischen Systeme, in seinen verschiedenen Stufen zur Darstellung zu bringen.

Literaturverzeichnis.

- ¹⁾ *Abderhalden*, Biochemisches Handlexikon 4, 137. Berlin 1911. — ²⁾ *Abderhalden*, Handbuch der biochemischen Arbeitsmethoden 2, 416. Berlin-Wien 1910.

— ³⁾ *Alzheimer*, Die Colloidentartung des Gehirns. Arch. f. Psychol. u. Nervenkrankh. **30**, 18. 1898. — ⁴⁾ *Anitschkow*, Über die Arteriosklerose der Aorta beim Kaninchen und über deren Entstehungsbedingungen. Zieglers Beitr. **59**, 306. 1914. — ⁵⁾ *Anitschkow*, Über die experimentelle Arteriosklerose der Herzklappen. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **220**, 233. 1915. — ⁶⁾ *Aron*, Stützgewebe und Integumente im Handb. d. Biochemie. Herausg. v. Oppenheimer, **2**, 178. Jena 1909. — ⁷⁾ *Aschoff, L.*, Über Arteriosklerose und andere Sklerosen des Gefäßsystems. Beihefte z. Med. Klin. 1908, H. 1. — ⁸⁾ *Aschoff*, Arteriosklerose. Beihefte z. Med. Klin. 1914, H. 1. — ⁹⁾ *Beitzke*, Über die sogenannten weißen Flecke am großen Mitralsegel. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **163**, 343. 1901. — ¹⁰⁾ *Benda*, Die Gefäße in Aschoff, Pathol. Anat. 1913, 3. Aufl. — ¹¹⁾ *Bonnet*, Über den Bau der Arterienwand. Niederrh. Ges. f. Nat. u. H. in Bonn. Sitzung vom 18. XI. 1907. Ref. Münch. med. Wochenschr. 1908, Nr. 6, S. 263. — ¹²⁾ *Björling*, Über mukoides Gewebe. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **205**, 71. 1911. — ¹³⁾ *Davidsohn*, Die Rolle der Milz bei der Amyloidkrankung. Verh. d. Dtsch. pathol. Ges. 1904. — ¹⁴⁾ *Dmitrijeff*, Die Veränderung des elastischen Gewebes der Arterienwände bei Arteriosklerose. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **22**, 207. 1897. — ¹⁵⁾ *Dürck*, Über eine neue Art von Fasern im Bindegewebe und in der Blutgefäßwand. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **189**, 62. 1907. — ¹⁶⁾ *Ernst*, Über den feineren Bau der Knorpelgeschwülste. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **38**, 67. 1905. — ¹⁷⁾ *Ewald*, Zur Histologie und Chemie der elastischen Fasern und des Bindegewebes. Zeitschr. f. Biol. **8**, 1. 1890. — ¹⁸⁾ *Faber*, Die Arteriosklerose. Jena 1912. — ¹⁹⁾ *Fischer, B.*, Über Chemismus und Technik der Weigertischen Elastinfärbung. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **170**, 285. 1902. — ²⁰⁾ *Grünstein*, Über den Bau der größeren menschlichen Arterien in verschiedenen Altersstufen. Arch. f. mikroskop. Anat. **47**, 583. 1896. — ²¹⁾ *Hallenberger*, Über die Arteriosklerose der Art. radialis. Dtsch. Arch. f. klin. Med. **87**, 62. 1906. — ²²⁾ *Hansen*, Über die Genese einiger Bindegewebsgrundsubstanzen. Anat. Anz. **16**, 417. 1899. — ²³⁾ *Heidenhain, M.*, Plasma und Zelle. Jena 1907. — ²⁴⁾ *Herzheimer, G.*, Über das Verhalten der kleinen Gefäße der Milz. Berl. klin. Wochenschr. 1917, Nr. 4, S. 82. — ²⁵⁾ *Herzheimer, K.*, Über die Struktur des Protoplasmas der menschlichen Epidermiszelle. Arch. f. mikr. Anat. **35**, 519. 1899. — ²⁶⁾ *Hofmeister*, Experimentelles über Gewebsverkalkung. Ref. Münch. med. Wochenschr. 1909, Nr. 38, S. 1977. — ²⁷⁾ *Hoyer*, Über den Nachweis des Mucins in Geweben mittels der Färbemethode. Arch. f. mikr. Anat. **36**. 1890. — ²⁸⁾ *Huebschmann*, Beitrag zur pathologischen Anatomie der Arterienverkalkung. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **39**. 1906. — ²⁹⁾ *Hueck*, Über das Mesenchym. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **66**. 1919. — ³⁰⁾ *Hueck*, Anatomisches zur Frage nach Wesen und Ursache der Arteriosklerose. Münch. med. Wochenschr. 1920, Nr. 19, 20, 21. — ³¹⁾ *Jores*, Über Erkrankungen der Arterien der Struma. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **21**, 211. 1897. — ³²⁾ *Jores*, Über die Neubildung elastischer Fasern in der Intima bei Endarteriitis. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **24**, 458. 1898. — ³³⁾ *Jores*, Wesen und Entwicklung der Arteriosklerose. Wiesbaden 1903. — ³⁴⁾ *Jores*, Über eine der fettigen Metamorphose analoge Degeneration des elastischen Gewebes. Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. **14**, Nr. 21. 1903. — ³⁵⁾ *Jores*, Über die feineren Vorgänge bei der Bildung und Neubildung des elastischen Bindegewebes. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **41**. 1907. — ³⁶⁾ *Jores*, Verh. d. Dtsch. Pathol. Ges. 1908, 12. Tagung, S. 202. Diskussion zu Saltykow. — ³⁷⁾ *Jores*, Die Entwicklung der Lehre von der Arteriosklerose seit Virchow. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **235**, 262. 1921. — ³⁸⁾ *Jores*, Postembryonale Erkrankungen des Herzens und der Gefäße im Handbuch d. allg. Pathol. u. pathol. Anat.

des Kindesalters. München u. Wiesbaden 1921. — ³⁹⁾ *Knack*, Über Cholesterinsklerose. Virch. Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **220**, 36. 1915. — ⁴⁰⁾ *v. Korff*, Zur Histologie und Histogenese des Bindegewebes usw. Ergebn. d. Anat. u. Entw. **17**, 247. 1907. — ⁴¹⁾ *Krawkow*, Beiträge zur Chemie der Amyloidentartung. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. **40**, 195. 1898. — ⁴²⁾ *Krzyszalowicz*, Inwieweit vermögen alle bisher angegebenen spezifischen Färbungen des Elastins auch Elacin zu färben? Monatsh. f. prakt. Dermat. **30**, 1900, Nr. 6. — ⁴³⁾ *Leupold*, Untersuchungen über die Mikrochemie und Genese des Amyloids. Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **64**, 347. 1918. — ⁴⁴⁾ *Lubarsch*, Die albuminösen Degenerationen. Lubarsch-Ostertag Ergebn. usw. **2**, 200. 1895. — ⁴⁵⁾ *Lubarsch*, Hyaline und amyloide Degeneration. Lubarsch-Ostertag, Ergebn. usw. **4**. 1897. — ⁴⁶⁾ *Lubarsch*, Über alimentäre Schlagaderverkalkung. Münch. med. Wochenschr. 1910, Nr. 30, S. 1577. — ⁴⁷⁾ *Marchand*, Arterien in Eulenburgs Realencyklopädie. — ⁴⁸⁾ *Marchand*, Über Arteriosklerose. Ref. geh. auf d. 21. Kongr. f. Inn. Med. zu Leipzig 1904. — ⁴⁹⁾ *Matusewicz*, Isolierte Verkalkung der Elastica interna bei Arteriosklerose. Beitr. z. pathol. Anat. u. allg. Pathol. **31**. 1902. — ⁵⁰⁾ *Merkel*, Fr. Betrachtungen über die Entwicklung des Bindegewebes. Anat. H. 1. Abt. **38**, 321. 1909. — ⁵¹⁾ *Merkel*, H., Über die feineren Vorgänge bei der schleimigen Umwandlung in Knorpelgeschwülsten. Beitr. z. pathol. Anat. u. allg. Pathol. **43**, 485. 1908. — ⁵²⁾ *Michaelis*, Metachromasie in Encyklopädie der mikroskopischen Technik. Hrsg. v. P. Ehrlich, Berlin-Wien 1903. **2**, 797. — ⁵³⁾ *Mönckeberg*, Über Knochenbildung in der Arterienwand. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **167**, 191. 1902. — ⁵⁴⁾ *Mönckeberg*, Über die reine Mediaverkalkung der Extremitätenarterien und ihr Verhalten zur Arteriosklerose. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **171**. 1903. — ⁵⁵⁾ *Neuberg*, C., Kohlenhydrate im Handb. d. Biochemie des Menschen und der Tiere. Hrsg. v. Oppenheimer, **1**, 218. 1908. — ⁵⁶⁾ *Neuberg*, C., Über Amyloid. Verh. d. D. P. Ges. 1904, S. 19. — ⁵⁷⁾ *Oppenheim*, Über den histologischen Bau der Arterien in der wachsenden und alternden Niere. Frankf. Zeitschr. f. Pathol. **21**, 57. 1918. — ⁵⁸⁾ *Pineles*, Über die Beziehungen der Schilddrüse zum Gefäßsystem. Verh. d. 25. Kongr. f. Inn. Med. 1908, S. 360. — ⁵⁹⁾ *Poscharissky*, Über heteroplastische Knochenbildung. Beitr. z. pathol. Anat. u. allg. Pathol. **38**, 135. 1905. — ⁶⁰⁾ *v. Recklinghausen*, Handbuch d. allg. Pathol. d. Kreislaufs u. d. Ernährung. Stuttgart 1883, S. 397 ff. — ⁶¹⁾ *Ritter*, Ein Fall von ausgedehnter Hyalinbildung in Arterien. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **192**, 536. 1908. — ⁶²⁾ *Röthig*, Entw. d. elastischen Fasern. Ergebn. d. Anat. u. Entw. **17**, 300. 1907. — ⁶³⁾ *Rodler*, Beitrag zum Studium des Elacins. Arch. f. Dermat. u. Syphilis **91**, 35. 1908. — ⁶⁴⁾ *Rona*, Allg. Chemie der Eiweißkörper im Handb. d. Biochemie Zsw. Hrsg. v. C. Oppenheimer **1**. — ⁶⁵⁾ *Saltykow*, Über experimentelle Atherosklerose. Verh. d. D. P. Ges. 12. Tagung 1908, S. 197. — ⁶⁶⁾ *Saltykow*, Atherosklerose bei Kaninchen nach wiederholten Staphylokokkeninjektionen Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **43**. 1908. — ⁶⁷⁾ *Saltykow*, Experimentelle Atherosklerose. Beitr. z. pathol. Anat. u. allg. Pathol. **57**, 415. 1914. — ⁶⁸⁾ *Saltykow*, Beginnende Atherosklerose der Herzklappen. Beitr. z. pathol. Anat. u. allg. Pathol. **60**, 321. 1915. — ⁶⁹⁾ *Samuely*, Einteilung und Eigenschaften der tierischen Proteine. In Handb. d. Biochemie usw. v. C. Oppenheimer, **1**. — ⁷⁰⁾ *Schmidt*, M. B., Über die Altersveränderungen der elastischen Fasern in der Haut. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **125**, 239. 1891. — ⁷¹⁾ *Schmidt*, M. B., Über Amyloid. Verh. d. D. P. Ges. 1904, S. 2. — ⁷²⁾ *Schmidt*, M. B., Die Verkalkung in Krehl-Marchand, Handb. d. allg. Pathol. **3**, 2. Abt. S. 215. Leipzig 1921. — ⁷³⁾ *Schmiedeberg*, Über die chemische Zusammensetzung des Knorpels. Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmacol. **28**, 355. 1891. — ⁷⁴⁾ *Schmorl*, Die pathologisch-histologische Untersuchungsmethoden. Leipzig 1921. — ⁷⁵⁾ *Studnička*, Über

einige Grundsubstanzgewebe. Anat. Anz. **31**, Nr. 19 u. 20, S. 497. 1907. — ⁷⁶⁾ *Stumpf*, Über die Entartungsvorgänge in der Aorta des Kindes und ihre Beziehungen zur Atherosklerose. Beitr. z. pathol. Anat. u. allg. Pathol. **59**, 396. 1914. — ⁷⁷⁾ *Thoma*, Über die kompensatorische Endarteriitis. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **112**, 10. 1888. — ⁷⁸⁾ *Thorel*, Pathologie der Kreislauforgane. Lubarsch-Ostertag Ergn. usw. **14**, 2. 1910. — ⁷⁹⁾ *Torhorst*, Die histologischen Veränderungen bei der Sklerose der Pulmonalarterien. Inaug.-Diss. Marburg 1904. — ⁸⁰⁾ *Unna*, Elastin und Elacin. Monatsh. f. prakt. Dermatol. **19**, Nr. 8, S. 397. 1894. — ⁸¹⁾ *Unna*, Über spezifische Färbung des Mucins. Monatsh. f. prakt. Dermat. **20**, Nr. 7, S. 365. 1895. — ⁸²⁾ *Voigts*, Der Aufbau der normalen Aorta und der an den einzelnen Bestandteilen derselben auftretenden regressiven Veränderungen Inaug.-Diss. Marburg 1904. — ⁸³⁾ *Wacker* und *Hueck*, Über experimentelle Atherosklerose und Cholesterinämie. Biochem. Zeitschr. **100**. 1919. — ⁸⁴⁾ *Waldeyer*, Kittsubstanz und Grundsubstanz, Epithel und Endothel. Arch. f. mikr. Anat. u. Entw. **57**. 1900. — ⁸⁵⁾ *Weber*, Veränderungen an den Gefäßen bei miliaren Hirnblutungen. Arch. f. Psychiatr. u. Nervenkrankh. **35**, 159. 1902. — ⁸⁶⁾ *Zinserling*, Über anisotrope Verfettung der Aortenintima bei Infektionskrankheiten. Zentralbl. f. Pathol. **24**, 627. 1913.
