

(Aus der pathologisch-anatomischen Abteilung des Staatlichen Instituts für experimentelle Medizin in Petersburg [Vorstand: Prof. Dr. N. Anitschkow].)

## Vergleichend-histologische Untersuchungen über die Mediaverkalkung der Arterien.

Von

Dr. Margarete Hesse.

Mit 7 Textabbildungen.

(Eingegangen am 2. August 1923.)

Die Kalkablagerungen in der Arterienmedia sind schon vielfach untersucht worden, aber nichtsdestoweniger finden wir in der Literatur dieser Frage einander strikt widersprechende Angaben. Besonders in bezug auf die Histogenese dieses Prozesses gehen die Meinungen der einzelnen Autoren weit auseinander. Obgleich schon *Virchow* darauf hinwies, daß die Mediaverkalkung einen in sich abgeschlossenen Prozeß darstellt und von der Atheromatose und den entzündlichen Erscheinungen zu trennen ist, wollen solche namhafte Gelehrte, wie, z. B. *Marchand*, *Romberg* und fernerhin *Faber* und *Krause* diese krankhaften Veränderungen der Arterienwand gemeinsam besprochen wissen.

Bekanntlich hat *Mönckeberg* auf Grund seines Zahlenmaterials nachgewiesen, daß die Atherosklerose und die Mediaverkalkung zwei getrennte Prozesse darstellen. Vom ersteren werden vorzugsweise die zentralen, vom letzteren die peripheren Arterien befallen. Die Verbreitung und Schwere eines dieser Prozesse läßt keine Schlußfolgerungen auf den anderen Prozeß zu, da hier keinerlei Gesetzmäßigkeit vorhanden ist. Zu ähnlichen Schlußfolgerungen kam auch *Kusnetzowsky* auf Grund seines großen systematisch bearbeiteten Materials, und heute kann man diesen Standpunkt wohl als allgemein anerkannt betrachten.

Noch größeren Widersprüchen begegnen wir bei der Durchsicht der Literatur über die Mediaverkalkung bei Tieren und besonders über die Aortenverkalkung der Kaninchen bei der sog. Adrenalinsklerose. Die objektiven Beschreibungen der Aortenveränderungen stimmen bei den einzelnen Autoren mehr oder weniger überein. Beim Vergleich derselben mit den Arterienveränderungen beim Menschen sind aber die Ansichten der Forscher einander häufig diametral entgegengesetzt. Manche, wie besonders *Josué*, halten die experimentelle Adrenalinsklerose und die menschliche Atherosklerose für übereinstimmend, andere, wie

z. B. *Erb jun.*, *Scheidemandel*, *Kryloff* usf. vergleichen sie mit der Mediaverkalkung, noch andere mit der syphilitischen Mesarteriitis (*Lissauer*, *Schirokogoroff*) oder mit dieser letzteren und der „neuropathischen Angiosklerose“ (*Hedinger*).

Im Hinblick auf das eben Gesagte schien es wünschenswert, nach Möglichkeit die Frage der Mediaverkalkung des Menschen zu klären und dieselbe mit der experimentellen Adrenalinsklerose der Kaninchen sowie mit der spontanen Mediaverkalkung einiger Tiere zu vergleichen.

Die Hauptaufgabe war es hierbei, die genaue Lokalisation der Kalkablagerungen in der Media festzustellen — ganz besonders in den allerfrühesten Stadien dieses Prozesses — und fernerhin eventuelle demselben vorausgehende Veränderungen der Gefäßwandlelemente und auch nachfolgende reaktive Erscheinungen von seiten derselben zu konstatieren.

Ganz besondere Aufmerksamkeit schenkten wir dem Verhalten der örtlichen Mediaelemente den abgelagerten Kalkteilchen gegenüber und dem Zustande des Mediagewebes in der unmittelbaren Umgebung der Kalkherde. In bezug auf diese Fragen finden sich in der Literatur gleichfalls weit auseinandergehende Ansichten. *Virchow*, *Cohnheim*, *Recklinghausen*, *Klebs*, *Bollinger*, *Orth*, *Mönckeberg*, *Alb. Aschoff*, *Krause* usw. sprechen von einer primären Verkalkung der vorher so oder anders veränderten Muskelelemente. So sagt z. B. *Mönckeberg*, daß sich der Kalk „an und in den Muskelfasern der Media“ ablagere. In bezug hierauf meint *Faber* in seiner Monographie, daß dieses Dogma wohl die meisten Autoren von dem Gedanken ablenkte, daß die beobachteten Bilder fast ausnahmslos auf die Verkalkung der elastischen Fasern paßten. *Hübschmann* trat gleichfalls energisch gegen die Ansicht von der Verkalkung der Muskelfasern auf und vertrat den Standpunkt, daß der Kalk zu Anfang im veränderten Bindegewebe und längs den elastischen Fasern abgelagert wird. Ähnliche Hinweise finden wir auch bei einigen anderen Autoren, wie z. B. *Marchand*. Endlich wies *Hueck* 1920 als erster auf die Ablagerung von Kalk in der Zwischensubstanz der Arterien hin. Diese letztere Substanz wurde späterhin von *Schultz* und *Ssolowjew* eingehend studiert und beschrieben.

Nun gehe ich zur Darlegung meines eigenen Materials über. Es war meine Aufgabe, vorzugsweise die Histogenese des Verkalkungsprozesses von den ersten Anfängen desselben bis zu den spätmöglichsten Stadien zu klären. In den vorgerückteren Fällen sehen wir meist an verschiedenen Stellen ein und desselben Gefäßes verschiedene Entwicklungsstufen dieses Prozesses. Daher erschien es für unsere Zwecke entbehrlich, eine sehr große Anzahl von Fällen zu untersuchen, dagegen wurden aber in jedem einzelnen Falle möglichst viele Stückchen der betreffenden Arterien zur mikroskopischen Untersuchung entnommen.

Bei der Untersuchung des Leichenmaterials richtete ich mein Augenmerk besonders auf die *Aa. iliaca comm., iliaca ext., femoralis* und *dors pedis*, da laut den Angaben in der Literatur gerade diese Arterien am häufigsten und schwersten von der Verkalkung betroffen werden. In einigen Fällen wurden außerdem noch die *Aorta* und die *Aa. poplitea, radialis, mesenterica, colica media* und *basilaris* untersucht.

Im Hinblick auf die Literaturangaben über *Mediaverkalkungen beim Rinde* und eine gewisse Ähnlichkeit dieses Prozesses mit dem beim Menschen beobachteten, untersuchte ich die *Aorta* von Kühen, wo der Kalk gewöhnlich im abdominalen Teil derselben und aufwärts bis zum 5. oder 4. Paare der Intercostalararterien abgelagert wird.

Zwecks Vergleichs der Aortenverkalkung der Kaninchen bei der sog. Adrenalinsklerose mit der Mediaverkalkung beim Menschen habe ich 9 Kaninchen intravenös Adrenalin injiziert. Außerdem untersuchte ich noch 2 Kontrollkaninchen und 2 Kaninchen aus anderen Versuchsreihen.

Im ganzen habe ich Arterien von 17 Menschen, 21 Kühen, 13 Kaninchen und 2 Hunden untersucht; außerdem wurden mir noch von Herrn Dr. *Zinserling* seine Präparate von Pferdeaorten liebenswürdig zur Verfügung gestellt.

Bei meinen Untersuchungen wandte ich folgende Technik an. Alle Arterien wurden in möglichst frischem Zustande — bei den Tieren sofort nach dem Schlachten — in 10proz. Formalin fixiert, einzelne Stückchen außerdem noch im *Helly*'schen Gemisch. Ein Teil der Stückchen wurde nach 1—2tägiger Fixierung untersucht, andere lagen längere Zeit im Formalin. In verschiedener Höhe wurden darauf den Arterien Stückchen entnommen und teils in Celloidin eingebettet, teils mit dem Gefriermikrotom geschnitten. Es wurden Längs-, Quer- und Flächenschnitte angefertigt. In allen Fällen wurden stets folgende Färbemethoden angewandt: Hämalaun-Eosin, *van Gieson*, Sudan-III-Hämalaun und polychromes Methylenblau nach *Unna*. Außerdem wurden die Schnitte im Bedarfsfall noch nach *Weigert* (elastisches Gewebe) mit Safranelin-Hämalaun (elastisches Gewebe und Kalk) und nach *Weigert* (Fibrin) gefärbt. Ferner wurde noch die Lapis-Lichtreaktion nach *v. Kossá* ausgeführt.

Zunächst muß vorangeschickt werden, daß das Bild der Mediaverkalkung beim Menschen in vieler Beziehung dem entspricht, was wir beim Rinde beobachten. Bei der Rinderaorta sind die einzelnen Gewebselemente verhältnismäßig grob, ihre Struktur ist gewöhnlich sehr klar, und sie stellt daher ein sehr bequemes Untersuchungsobjekt dar. Wie es sich mit der Zeit herausstellte, finden wir in der Aorta der Kuh alle die Stadien und Formen des Verkalkungsprozesses, welche wir beim Menschen beobachten. Eine Ausnahme bildet vielleicht nur die Knochen-

bildung, welche wir an unserem allerdings nicht sehr großen Material bei der Kuh nicht nachweisen konnten. Außerdem sind bei der Kuh die reaktiven und regressiven Erscheinungen besonders scharf ausgeprägt und erleichtern einem im folgenden das Studium und Verständnis dieser Prozesse beim Menschen. Daher sollen zunächst die Untersuchungsergebnisse an Kuhaorten besprochen, darauf die Mediaverkalkung des Menschen damit verglichen und schließlich zur Aortenverkalkung beim Kaninchen übergegangen werden, da diese letztere sich in einigen Punkten von den beim Menschen und bei einigen anderen Tieren beobachteten Bildern unterscheidet.

### *Die Verkalkung der Aortenmedia bei der Kuh.*

Im ganzen habe ich die Aorten von 21 Kühen untersucht. Die meisten derselben bildeten das Material der Arbeit von *W. Zinserling* und *J. Krinitzky* und wurden mir dann liebenswürdigst zur weiteren Untersuchung überlassen. Ein Teil dieser Aorten hatte längere Zeit in Formalin gelegen, so daß, zwecks Nachprüfung der gewonnenen Resultate, auch noch frisches Material nach 1—2tägiger Fixierung untersucht wurde. Beim Vergleich dieser und jener Präparate erwies es sich, daß in bezug auf die Kalkablagerungen keine wesentlichen morphologischen Unterschiede vorhanden waren. Bei allen Färbemethoden erhält man ein mehr oder weniger gleichartiges Bild. Hier wie da lassen sich auch die kleinsten Kalkteilchen ausgezeichnet färben. Daher erachtete ich es als zulässig, mich bei meinen Untersuchungen teilweise auch des alten Materials zu bedienen. Nur bei der Untersuchung nach *v. Kossá* ist der Unterschied ein wesentlicher; bei frischem Material erhält man bei der Behandlung mit Silbernitrat schon nach wenigen Minuten eine deutliche Schwarzfärbung der verkalkten Partien. Unter dem Mikroskop erscheint das ganze Präparat bald vollständig mit feinstem schwarzen Staub bedeckt zu sein, bald sehen wir kompakte schwarze Massen. Bei der Untersuchung älteren Materials finden wir diese Schwarzfärbung niemals. Hier sehen wir nur eine schwach-gelbe Färbung an einigen Stellen, welche sich mit Hämaun schwarzviolett färben und alle Eigenschaften von Kalkherden — Brüchigkeit, Lösbarkeit in Säuren usw. — aufweisen. Das negative Resultat der *v. Kossáschen* Reaktion spricht natürlich nicht gegen ein Vorhandensein von Kalk. Zwar gilt diese Reaktion im allgemeinen als die sicherste zur Bestimmung des Ca, jedoch muß man sich darüber klar sein, daß sie ja im Grunde genommen nicht eine Reaktion auf das Kation Ca, sondern auf das Anion der Phosphorsäure darstellt. Ein genaueres Eingehen auf die chemische Seite dieser Frage geht über den Rahmen dieser Arbeit hinaus.

Nun gehe ich zur Beschreibung der Mediaverkalkung bei der Kuh über.

Das makroskopische Bild der Aorta zu beschreiben erübrigt sich, da dasselbe genügend bekannt und noch in allerletzter Zeit von *Krause* und von *W. Zinserling* und *J. Krinitzky* beschrieben ist. Ich hatte Aorten mit den verschiedensten Stadien der Veränderungen zu meiner Verfügung — von solchen, die mit bloßem Auge kaum wahrnehmbar waren, und bis zu den schwersten, wo stellenweise zwischen den einzelnen Dellen und Vertiefungen kaum mehr anscheinend normale Gefäßoberfläche übrig war. Der Unterschied der mikroskopischen Bilder entsprach vollständig dem, was wir mit unbewaffnetem Auge sahen. Die Beschreibung soll von den frühesten Stadien der Verkalkung begonnen werden.

Bei der mikroskopischen Untersuchung makroskopisch wenig veränderter Aorten der Kuh sehen wir in der Media kleinste Körnchen,

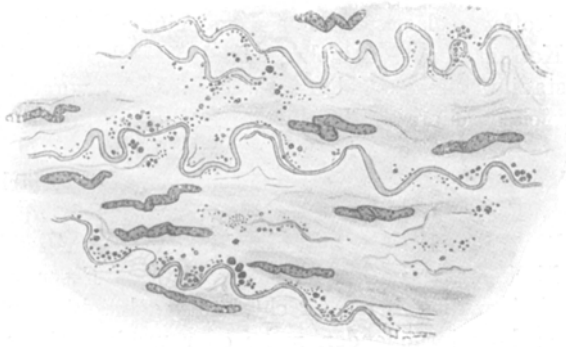


Abb. 1. Anfangsstadium der Ablagerung von Kalkverbindungen. Querschnitt einer Kuh-Aorta. Sudan III-Hämalaun, Glycerineinbettung. Leitz Ob.  $\frac{1}{12}$ , Ok. 4.

welche mit Hämalaun schwarzviolett gefärbt werden. Bei der Bearbeitung frischen Materiales nach *v. Kossá* erscheinen diese Körnchen schwarz. Am dichtesten und häufigsten finden sich diese Körnchen im mittleren Drittel der Media oder an der Grenze zwischen mittlerem und innerem Drittel. Dieses ist die charakteristische Zone der Kalkablagerung in der Arterienwand sowohl beim Menschen als auch bei den Tieren, wie bei der spontanen, so auch bei der experimentellen Verkalkung. Auf die Ausnahmen von dieser Regel komme ich noch zurück bei der Besprechung der Kalkablagerungen im Bereich der Lam. elast. int. beim Menschen.

Bei der Untersuchung der entsprechenden Präparate, zuweilen auch der Serien von Präparaten, welche nach den verschiedensten Methoden gefärbt wurden, erweist es sich, daß diese Kalkablagerungen in keinerlei Beziehungen weder zu den Muskelfasern noch zu den elastischen Fasern stehen, sondern in der Zwischensubstanz zwischen den eben genannten Elementen liegen (siehe Abb. 1). Das Zwischengewebe ist an diesen

Stellen stets reichlich vorhanden und zeigt eine deutlich ausgesprochene Metachromasie bei der Bearbeitung mit polychromem Methylenblau. Hier und da sammeln sich die dunkelgefärbten Körnchen an den elastischen Fasern; bald nehmen sie an Umfang zu, bald umgrenzen sie in Form einer mehr oder weniger langen schwarzvioletten Linie die elastische Faser — bald nur von einer, bald von verschiedenen Seiten. Hierbei ist es stets deutlich zu sehen, daß wir es mit einer *Auflagerung auf die elastische Faser zu tun haben, mit einer von der Oberfläche der letzteren adsorbierten Substanz*, keinesfalls aber mit einer Durchträngung der elastischen Fasern. Besonders deutlich tritt dieses bei der Safranelin-Hämalaunfärbung hervor. Auf solchen Präparaten sieht man es deutlich, daß die schwarzviolett gefärbten Kalkteilchen in der Zwischensubstanz liegen oder aber hier und da den leuchtend rot gefärbten elastischen Fasern anlagern. Auf Längsschnitten sieht man zuweilen die leuchtend roten, quergetroffenen elastischen Fasern von einem fast völlig schwarzen Hof — den Kalkmassen — umgeben. In den Muskelfasern ließ sich in diesem Frühstadium niemals Kalk nachweisen. In den vorgeschrittenen Fällen, in welchen schon beträchtlichere Kalkmengen vorhanden sind, ist die genaue Lokalisation dieser letzteren schwieriger. Dort, wo — nach Hämalaunfärbung — nur geringe schwarzviolett gefärbte Massen die elastischen Fasern umgeben oder nur von einer Seite denselben anliegen, behalten diese Fasern ihr normales, gewelltes Aussehen. Falls aber größere Kalkmengen vorhanden sind, welche die Fasern mantelartig umgeben, erscheinen dieselben gestreckt, häufig geknickt oder gebrochen, wobei die einzelnen Bruchenden mehr oder weniger stumpfe Winkel bilden. In diesem *Frühstadium* des Prozesses sind die makroskopischen Veränderungen der Innenfläche der Aorta derart schwach ausgesprochen, daß sie gewöhnlich nicht nachweisbar sind. Nur einmal habe ich dieses Stadium des Prozesses in reiner Form gesehen. Gewöhnlich sehen wir solche Bilder in Fällen, wo an anderen Stellen desselben Präparates oder auch desselben Stückchens gleichzeitig vorgeschrittenere Stadien mit bedeutenderen Kalkablagerungen vorhanden sind.

In diesem weiter vorgerückten Stadium der Verkalkung sehen wir zwischen den elastischen Fasern kleine Kalkteilchen, welche diesen auch anliegen oder sie muffähnlich umgeben, wobei der gewellte Verlauf — wie oben beschrieben — verändert wird. Daneben sehen wir aber Partien, wo die Anzahl und Größe der kleinen, schwarzviolett gefärbten Körnchen zunimmt und dieselben schließlich den ganzen Raum zwischen den elastischen und Muskelfasern einnehmen. Besonders deutlich tritt dieses auf Längsschnitten hervor, wo die verkalkten Partien in Form eines Gitterwerkes erscheinen, in dessen Maschen die eingemauerten Muskelfasern mit häufig noch gut gefärbten Zellkernen liegen. Diese Muskelfasern enthalten nicht die geringsten durch Hämalaun dunkel gefärbten

Einschlüsse und erscheinen nur bei noch stärkeren Ablagerungen von Kalksalzen komprimiert, verkleinert und atrophieren endlich ganz. In diesem Stadium ist zwischen zwei benachbarten elastischen Fasern eine durch Hämalun schwarzviolett gefärbte Masse zu sehen. Jedoch ist diese schwarzviolette Färbung nicht immer gleichmäßig über den ganzen Herd verteilt — häufig ist nur der Rand fast völlig schwarz, während die Mitte nur blaß gefärbt erscheint. Muskelkerne sind im Zentrum solcher Herde meist nicht zu sehen, zuweilen aber doch noch zu unterscheiden. Bei der Bearbeitung der Präparate mit polychromem Methylenblau nimmt in der Regel der ganze Herd eine hellblaue Färbung an, während der anliegende Teil der Gefäßwand rosa erscheint, also eine positive Metachromasie zeigt und reich an Zwischensubstanz ist. Derartige kompakte Kalkherde sind meist flachoval oder flachrund, d. h. sie breiten sich in der Gefäßwand in der Längs- und Querrichtung aus, besitzen aber nur einen geringen Tiefendurchmesser. An solchen Stellen ist die Media meist etwas verengert infolge der Streckung und eventuell auch gegenseitigen Annäherung der elastischen Fasern. Diese verlassen den Kalkherd an dessen Rande in Form eines auseinandergehenden Bündels oder Besens. Sogar in weit vorgeschrittenen Fällen, wo schon keine Muskelfasern mehr erkenntlich sind, lassen sich die elastischen Fasern doch noch in Form heller, stark lichtbrechender Streifen durch den ganzen völlig verkalkten Herd verfolgen.

Auf entkalkten Präparaten und bei Anwendung der Elasticafärbung nach *Weigert* ist in diesem Stadium des Prozesses an den elastischen Fasern außer deren Streckung keine Abweichung von der Norm zu beobachten. In der Randzone der massiven Kalkherde sind die elastischen Fasern von allen Seiten von schwarzviolett (Hämalun) gefärbten Massen umgeben und zeigen einen gestreckten, zuweilen auch geknickten Verlauf. Je weiter vom Kalkherd entfernt, desto weniger Kalk findet sich zwischen den elastischen Fasern und an denselben, so daß diese schließlich wieder ihr normales Aussehen erlangen.

An der Peripherie der massiven Kalkherde sind zwischen den von Kalkmassen umgebenen elastischen Fasern deutlich gefärbte Muskelkerne zu sehen.

Dieses eben beschriebene Bild stellt schon ein weiteres Entwicklungsstadium des Verkalkungsprozesses dar. Wir haben es hier schon mit einer Störung der normalen Struktur der Gefäßwand zu tun: im Herde selbst sind schon keine Muskelfasern mehr zu sehen, während die elastischen Fasern einen für diese nicht normalen gestreckten Verlauf zeigen. Dieses Stadium könnte man das *Stadium der massiven Kalkherde* nennen. Wir haben es hier mit einem ständigen Anwachsen der Kalkmengen zu tun, wobei sich die kleinen Teilchen allmählich zu kompakten Massen vereinigen. Der Kalk wird anfangs in der Zwischensubstanz abgelagert,

darauf sammelt er sich an den elastischen Fasern, welche hierdurch allmählich einen gestreckten Verlauf annehmen, und führt schließlich zur Atrophie und zum Schwund der Muskelfasern, indem sich massive Kalkherde bilden. In diesem Stadium der Verkalkung ist häufig noch keinerlei Reaktion von seiten der örtlichen Gewebe wahrnehmbar, und die dem Kalkherde anliegenden Elemente der Gefäßwand unterscheiden sich in ihrem Aussehen nicht von den normalen (siehe Abb. 2). Weder an den Muskel- noch an den elastischen Fasern konnten morphologisch Abweichungen von der Norm beobachtet werden, welche auf pathologische, der Kalkablagerung vorausgegangene Zustände hingewiesen hätten.

Die massiven Kalkherde nehmen in der Längs- und Querrichtung ständig an Ausdehnung zu, weniger bedeutend vergrößern sie sich in

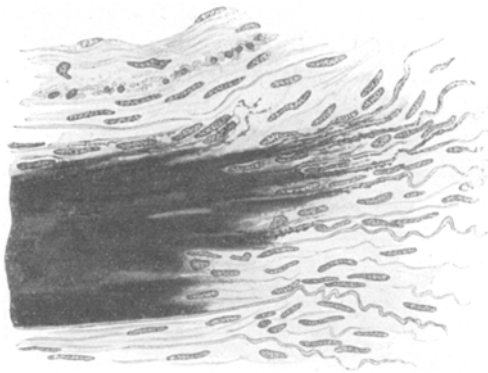


Abb. 2. Randpartie eines massiven fortschreitenden Kalkherdes. Querschnitt einer Kuh-Aorta. Hämalaun-Eosin. Leitz Ob. 7, Ok. 4.

die Tiefe. Sie können einen Durchmesser von etwa 1 cm erreichen. Bei der Kuh können diese größeren Dellen über den ganzen betreffenden Teil der Aorta verstreut sein, häufiger aber liegen sie in Gruppen oder streifenförmig, meist zu beiden Seiten des Abganges der Intercoastalararterien. In solchen Fällen sieht man an der herausgenommenen und fixierten Aorta eine

längs verlaufende Reihe rundlicher Vertiefungen, mit mehr oder weniger deutlich ausgesprochenen wallartigen Erhebungen zwischen denselben.

Dieses eben beschriebene Bild muß als Kunstprodukt angesehen werden, und es entspricht nicht dem Aussehen des Gefäßes zu Lebzeiten, wo die Gefäßwand sich unter dem Blutdruck befand und bis zu einem gewissen Grade gedehnt war. Die Untersuchungen und Versuche A. Nakonetschnys haben uns diese Verhältnisse deutlich gezeigt. Die der Leiche entnommenen Gefäße, falls sie nicht bei gleichzeitiger Druckerhöhung fixiert werden, kontrahieren sich und die Gefäßwand fällt zusammen, jedoch mit Ausnahme derjenigen Stellen, wo derselben größere massive Kalkherde eingelagert sind. Diese letzteren verhindern das Zusammenfallen an der betreffenden Stelle, indem sie hier die Gefäßwand in gedehnter Stellung fixieren. Hierauf weist auch die Verlaufsrichtung der muskulären und elastischen Fasern an den Enden der Kalkherde hin.

Die Gefäßwand ist an den betreffenden Stellen verdünnt, die elasti-



schen und Muskelfasern verlaufen — zwischen dem Kalkherde und der Intima einerseits, zwischen dem Kalkherde und der Adventitia andererseits — gestreckt und nehmen erst jenseits des Herdes wieder ihr normales gewelltes Aussehen an.

Die Intima zeigt über diesen Kalkherden meist keine Abweichungen von der Norm.

Stellenweise sieht man in solchen massiven Kalkherden quere Spalten, welche von einer homogenen Masse ausgefüllt sind, die an geronnene Eiweißmassen erinnern. Die Enden der Kalkmassen sind uneben und haben das Aussehen von Bruchenden. Die Massen, welche diese Spalten ausfüllen, färben sich nach *van Gieson* leuchtend gelb, mit Hämalaun-Eosin rot mit leichtem, violetterm Unterton, bei Anwendung von polychromem Methylenblau geben sie keine metachromatische Färbung, bei der Fibrinfärbung nach *Weigert* bleiben sie fast farblos; ihrem Aussehen und ihrer Form nach zu urteilen, scheinen diese Massen im Leben von dickflüssiger Konsistenz gewesen zu sein. Die Natur dieser Massen ließ sich bisher noch nicht genauer klären, und es kann nur die Tatsache festgestellt werden, daß sie am häufigsten an den Bruchstellen der Kalkmassen zu finden sind (siehe Abb. 3).

Die massiven Kalkablagerungen verändern allmählich ihr Aussehen. Die stark lichtbrechenden elastischen Fasern verschwinden und sind sogar auf entkalkten Präparaten nicht mehr zu sehen. Die Muskelemente verschwinden gleichfalls vollständig. Die Kalkmassen nehmen dagegen ein schollenartiges Aussehen an. Diese amorphen Schollen färben sich mit *Böhmerschem* Hämalaun manchmal fast schwarz, manchmal mehr hellgrauviolett, nach *van Gieson*färbung nehmen sie häufig einen hellgrauen oder auch gelben Farbenton an, während der periphere Teil des Herdes in der Regel schwarzviolett erscheint. Dieser Unterschied in der Färbung des zentralen und peripheren Teiles der Herde weist auf gewisse chemische Veränderungen der abgelagerten Kalkmassen hin und wird auch an anderen Geweben, wie z. B. dem Knochen (*Schmorl*) beobachtet. Die Schollen sind in ihrer Form viel-

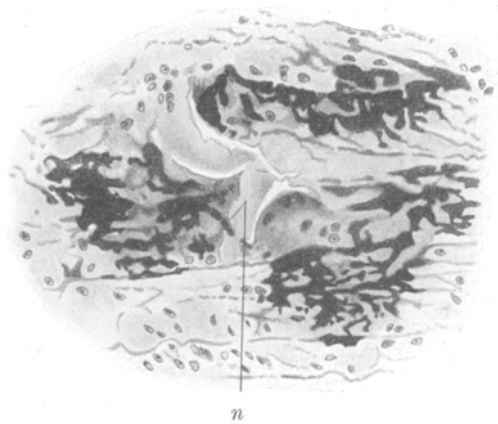


Abb. 3. Bruchstelle in einem Verkalkungsherd. M-homogene Massen füllen die Spalte zwischen den Bruchenden aus. Längsschnitt einer Kuh-Aorta. *van Gieson*, Leitz Ob. 7, Ok. 2.

gestaltig, an den Bruchflächen uneben, und die Färbung ist keine völlig gleichmäßige.

In manchen Herden nehmen die Kalkmassen einen krystallinen Charakter an. Sie färben sich dann mit *Böhmerschem Hämalan* und nach *van Gieson* entweder nur sehr blaß oder auch überhaupt gar nicht. Sie bilden häufig allein den ganzen Kalkherd, so daß nur an der Peripherie ein schmaler Saum vom Krystallisationsprozeß unberührt bleibt. In anderen Fällen sehen wir in massiven Kalkherden nur hier und da blasse oder ungefärbte Krystalle. Diese sind meist recht groß und stark lichtbrechend. Ob sie eine positive Reaktion nach *Kossá* geben, konnte ich auf Grund meines Materials nicht feststellen, jedoch bei allen angewandten Färbemethoden blieben sie farblos. Diese Beobachtung entspricht den Literaturangaben über die Färbbarkeit der Ca-Salze. Nach *Aschoff* färben sich die reinen kohlensauen und phosphorsauren Ca-Salze nur im amorphen oder feinkörnigen Zustande, während sich die größeren Krystalle durch Hämalan nicht färben lassen. Die Kalkmassen, welche in den amorphen Schollen scheinbar noch in Form von Eiweißverbindungen enthalten waren, krystallisieren sich wohl allmählich in Form von kohlensauen und phosphorsauren Kalksalzen. Die genauere Bearbeitung und Klärung der sich hier abspielenden chemischen Prozesse soll demnächst erfolgen.

Bisher habe ich ausschließlich das Bild des fortschreitenden Stadiums der Arterienverkalkung zu beschreiben versucht und die häufig zu beobachtenden sekundären Erscheinungen nicht erwähnt. Nun handelt es sich aber darum, daß der Prozeß der Kalkablagerung in der Arterien-media nur im Anfang in reiner Form vorkommt. In vorgeschrittenen Fällen sehen wir gleichzeitig das Bild einer mehr oder weniger stark ausgeprägten Reaktion der örtlichen Elemente der Gefäßwand auf die abgelagerten Kalksalze. Diese Reaktion besteht in der Neubildung von Bindegewebe, welches bald locker und zellreich, bald fibrös ist; an anderen Stellen und in anderen Fällen sehen wir die Anzeichen eines Kalkschwundes an solchen Stellen, welche augenscheinlich früher Kalk enthalten hatten. Zu diesen Erscheinungen der Rückentwicklung und örtlichen Reaktion gehe ich nun über.

Die Beschreibung der sekundären Erscheinungen muß von den Frühstadien der Verkalkung ausgehen, da die Verhältnisse hier klarer und weniger verwickelt zutage treten.

Wie schon hervorgehoben, ist das Stadium der massiven Kalkherde dadurch charakterisiert, daß die von Kalkmassen umgebenen elastischen Fasern an den Enden der Herde besenartig divergierend auseinandergehen. Kleine Kalkteilchen sind immer noch in einer gewissen Entfernung von den Herden entweder an den elastischen Fasern oder in der Zwischensubstanz zu sehen. Die örtlichen Gewebelemente der

Gefäßwand behalten ihr übliches Aussehen, und an ihnen sind keinerlei Abweichungen von der Norm morphologisch nachweisbar. In anderen Fällen oder auch an anderen Stellen derselben Aorta tritt nun in der Umgebung eines Kalkherdes eine bindegewebige Schicht auf, welche sich nach *van Gieson* rot gefärbt und nach der Anwendung von polychromem Methylenblau eine deutliche metachromatische Färbung zeigt. In der Umgebung einiger Kalkherde ist diese bindegewebige Schicht schmal und mehr oder weniger reich an langgestreckten Zellen, an anderen Stellen ist dieses Gewebe mehr fibrös, aus Kollagen bestehend und reich an Zwischensubstanz. Die Enden der Kalkherde zeigen nun ein verändertes Aussehen. Wir sehen hier nicht mehr das charakteristische Bild der besenartigen Aufsplitterung, welches durch die Ablagerung von Kalksalzen an den elastischen Fasern hervorgerufen wird. An solchen Stellen *bricht der Kalkherd plötzlich ab und endet mit einer meist unregelmäßigen, häufig gezackten Linie, hinter welcher meist überhaupt keine Kalkteilchen weder an den elastischen Fasern noch in der Zwischensubstanz zu sehen sind.* In solchen Fällen besteht schon eine reaktive Bindegewebsbildung, welche wir nicht beobachten konnten, falls der Herd die besenförmigen Enden aufwies und sich durch Apposition immer neuer Kalkteilchen vergrößerte. Daher muß dieses Stadium als ein späteres angesehen werden. Hier sehen wir schon keine Kalkmassen mehr die elastischen Fasern an den Enden der Kalkherde umgeben, oder denselben von dieser oder jener Seite angelagert; auch sind in solchen Fällen keine kleinen Kalkteilchen jenseits der massiven Herde vorhanden, welche in der Regel stets vorkommen, wenn keine bindegewebige Reaktion besteht. Daher ist es wohl zulässig anzunehmen, daß diese kleinen und kleinsten Kalkablagerungen verschwunden sind. Auf welchem Wege diese Resorption erfolgt, ist schwer zu sagen. Eben interessiert uns nur die Tatsache, daß *an Stellen, wo auf Grund der Analogie mit anderen Kalkherden Kalk vorhanden sein müßte, dieser fehlt.*

Derartige Anzeichen eines Kalkschwundes sehen wir jedoch nicht nur an den Enden der massiven Herde. Häufig sind in den seitlichen oder zentralen Partien der massiven Kalkherde mehr oder weniger große unregelmäßig geformte Lücken vorhanden, welche sich im Vergleich mit den schwarzvioletten Kalkmassen nur äußerst blaß färben. Bisweilen sieht man an diesen hellen Stellen rundliche oder polymorphe Zellen, welche Makrophagen ähneln, bisweilen eine zellenlose Substanz, welche auf Grund ihrer färberischen Eigenschaften als Kollagen und Zwischensubstanz, seltener als fibröses Gewebe angesehen werden muß. An frischen fortschreitenden Verkalkungsherden, d. h. solchen ohne jegliche Reaktion von seiten der örtlichen Elemente, sehen wir in der Regel keine völlig kalkfreien Partien im Bereich des Herdes. Wenn wir

nun einen alten Kalkherd mit „abgeschliffenen“ Rändern und Enden und Bildung fibrösen Bindegewebes an denselben vor uns haben und in diesem Herd meist peripher gelagerte unregelmäßig geformte Lücken sehen, so muß wohl an die Rückbildung des Kalkherdes an diesen Stellen gedacht werden.

Manchmal ist auch ein anderes Bild der Verkalkung zu beobachten, welches jedoch gleichfalls nicht erklärlich ist ohne die Vorstellung der Rückbildung oder des partiellen Schwundes der Kalkablagerungen. Es sind dieses die meist kleineren, ovalen Herde in der typischen Verkalkungszone an der Grenze des inneren und mittleren Drittels der Media, welche vorzugsweise aus festem fibrösen Gewebe bestehen. Im Zentrum dieser Herde sind zwar keine massiven Kalkmassen vorhanden,

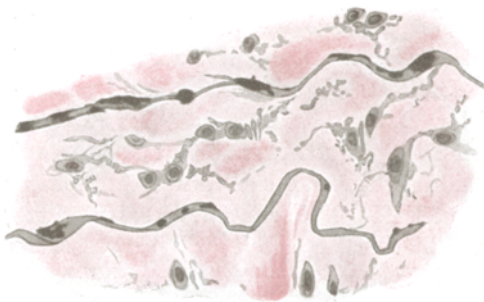


Abb. 4. Kalkreste an den elastischen Membranen. Das rosa gefärbte hyaline Bindegewebe komprimiert die Muskel- und elastischen Fasern und drängt dieselben auseinander. Längsschnitt einer Kuh-Aorta. *van Gieson*.  
Leitz Ob.  $\frac{1}{12}$ , Ok. 4.

dagegen sehen wir hier grobe, meist linear gelagerte, durch Hämalan schwarzviolett gefärbte Kalkmassen, welche ein eigenartiges Bild darbieten. Es sind sehr grobe Kalkteilchen, häufig sogar Kalkplatten, welche den elastischen Fasern bald von einer, bald von allen Seiten angelagert sind, bald dieselben auf einer kleinen Strecke völlig frei lassen (Abb. 4).

Außer diesen sehr groben Kalkmassen sind an der betreffenden Stelle keinerlei kleine Kalkteilchen vorhanden. Diese letzteren, welche noch nicht mit den massiveren Kalkmassen verschmolzen waren, müssen auf irgendeine Art aus dem gegebenen Gefäßabschnitt verschwunden sein. Der Einwand, daß dieses während des längeren Liegens der Präparate in der Formalinlösung geschehen konnte, ist nicht stichhaltig, denn an anderen Stellen desselben Stückchens sehen wir häufig kleinere und kleinste Kalkteilchen, jedoch ohne Bindegewebsbildung in der Umgebung.

Wenn wir nun die eben beschriebenen Erscheinungen zusammenfassen, so äußern sie sich 1. in einem Schwund der kleinsten Kalkkörnchen, welche in der Zwischensubstanz und teilweise auch an den elastischen Fasern abgelagert waren, und 2. in der Bildung unregelmäßiger Defekte und Lücken in den massiven Herden. Das neugebildete Bindegewebe in der Umgebung der massiven Herde ist teils mehr locker, teils fibrös, aber immer reich an Zwischensubstanz.

In der Umgebung der Kalkherde sind in einer Reihe von Fällen

auch Zellansammlungen zu beobachten. Diese finden sich häufiger an den Polen der massiven Kalkherde, seltener im mittleren Teil derselben, manchmal an der Stelle der oben beschriebenen „Bruchstellen“ der Kalkmassen. Sie äußern sich in einer Ansammlung einer größeren oder geringeren Menge rundlicher, ovaler oder polymorpher Zellen, deren Größe bedeutenden Schwankungen unterworfen, meist aber doch recht beträchtlich ist. Derartige Stellen erscheinen meist aufgelockert, die Zellen scheinen die Kalkmassen zu verdrängen und ins Innere der Herde einzudringen. Die Zellkerne erinnern stellenweise an Muskelzellkerne, dann aber auch wieder an Polyblasten (siehe Abb. 5).

Es verdient hervorgehoben zu werden, daß mehrfach gerade an solchen Stellen, oder aber auch am Rande massiver Kalkherde ohne Zellansammlung in der Umgebung von mir Zellen beobachtet wurden, deren Kern demjenigen der sog. Myocyten überaus ähnlich sah, und zwar in der Form, wie sie im Myokard von Anitschkow beschrieben sind. Diese Zellen lagen entweder einzeln oder auch in kleinen Gruppen. Sie werden bekanntlich im Myokard bei entzündlichen Erscheinungen in demsel-

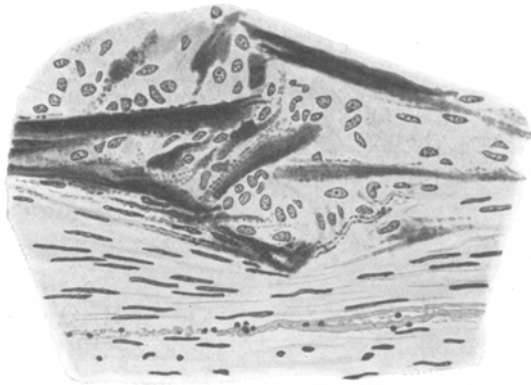


Abb. 5. Verkalkungsherd mit Zellansammlungen. Querschnitt einer Kuh-Aorta. Hämalaun-Eosin. Leitz Ob. 7, Ok. 2.

ben beobachtet und finden sich dort am zahlreichsten, beispielsweise vom 5. bis 15. Tage der Heilung von Myokardwunden. Anscheinend steht ihr Auftreten mit einem Versuch der Regeneration des untergegangenen Muskelgewebes im Zusammenhang, doch wird derselbe nicht von Erfolg gekrönt. Ein derartiger Erklärungsversuch ist auch in unserem Falle zulässig, da auch hier durch den Verkalkungsvorgang ein Teil des Muskelgewebes untergegangen ist. Jedoch muß hervorgehoben werden, daß das Auftreten von Zellen des Myozyten-Typus in der Gefäßwand bei der Verkalkung derselben nicht die Regel ist, sondern selten beobachtet wird und daher im allgemeinen Bilde der Entwicklung des Verkalkungsprozesses keine wesentliche Rolle spielt.

Die oben beschriebenen verschiedenartigen Zellformen sind häufig einzeln oder auch in Gruppen tief in den massiven Kalkherden zu beobachten. Da wir aber an den gewöhnlichen fortschreitenden Kalkherden keine Lücken kennen, so scheint mir die Annahme berechtigt, daß das Auftreten dieser Zellen mit einem partiellen Schwund der

Kalkmassen im Zusammenhang steht. Auf Grund meiner Präparate läßt sich die Möglichkeit nicht ausschließen, daß es sich hier um ein Vorstadium der Bindegewebsbildung in der Umgebung der Herde handelt. Aber genau ebensogut können dieses auch zwei völlig selbständige Prozesse sein.

Wie schon oben erwähnt, wird die Bildung des festen fibrösen narbenähnlichen Bindegewebes auch zwischen den „Bruchenden“ der Kalkmassen beobachtet.

In einigen Fällen weit vorgeschrittener Verkalkung sieht man an der Grenze des inneren und mittleren Drittels der Media rundliche Herde, welche meist von festem Bindegewebe umgeben sind und gewöhnlich zwischen zwei massiven Kalkherden, seltener an einem Ende eines solchen, liegen. Diese rundlichen Herde sind meist etwas dicker als die übrigen Kalkablagerungen, d. h. sie drängen in der Richtung zur Intima und Adventitia zu die Mediaelemente weiter auseinander. Sie bestehen aus einer homogenen Grundsubstanz, welche in verschiedener Menge vorhanden sein kann; sie wird bei der Hämalaun-Eosinfärbung blaßviolett gefärbt, nimmt aber bisweilen auch einen rosa Ton an; nach *van Gieson* färbt sie sich schmutziggrau oder auch mehr oder weniger ausgesprochen rosa; sie ist nicht völlig homogen, sondern weist eine Struktur in Form eines überaus feinen Netzes einander durchkreuzender Fädchen auf, welche rosa gefärbt sind. In diesen Herden sind manchmal formlose Massen eingelagert, welche nach *van Gieson*färbung leuchtend gelb erscheinen. Dieses sind anscheinend Massen vom selben Charakter wie die schon oben beschriebenen und zwischen den „Bruchenden“ beobachteten. In die mehr oder weniger homogene Grundsubstanz dieser rundlichen Herde sind verschieden große sphärische Gebilde eingelagert. Diese letzteren färben sich in der Regel durch Hämalaun schwarzviolett. Manchmal erscheint jedoch nur das Zentrum dunkel gefärbt, während der Rand wesentlich heller ist — bald mit einem violetten, bald mit einem leichten rosa (bei Hämalaun-Eosinfärbung) Unterton. Die Mehrzahl dieser Gebilde hat tatsächlich eine mehr oder weniger regelmäßige Kugelgestalt, da sie bei einer beliebig gerichteten Schnittführung dieselbe bewahren. Manchmal sind aber auch ovale oder unregelmäßig geformte Kalkmassen in diese Herde eingelagert. Manchmal sieht man aus einem massiven Kalkherde in solch einen Herd Kalkmassen hineinragen, wobei dieselben abgeschliffen, manchmal auch abgebrochen erscheinen, so daß die einzelnen Bruchenden in der Grundsubstanz des Herdes liegen. Diese kugelförmigen Gebilde sind stets von einer völlig farblosen Zone umgeben, welche wohl als artifizieller Spaltraum aufzufassen ist (Abb. 6). Rund um die sphärischen Gebilde verdichtet sich das Netz der feinen rosagefärbten Fäden und nimmt bei der *van Gieson*färbung einen recht intensiven roten Farbenton an.

Bei der Bearbeitung mit polychromem Methylenblau färbt sich die Grundsubstanz meist metachromatisch, während die kugelförmigen Gebilde stets hellblau sind. Bisweilen sieht man Fibroblasten in die Grundsubstanz um die Kügelchen eindringen, so daß diese manchmal in fibrösem Gewebe liegen. In solchen Fällen haben wir es wohl mit einem weiteren Stadium des Prozesses — der Organisation und Vernarbung — zu tun.

Manchmal liegen den eben beschriebenen rundlichen Herden blaß tingierte Partien der Gefäßwand an, in denen die normale Struktur nicht mehr zu erkennen ist, und wo man nur einzeln verstreute Zell-

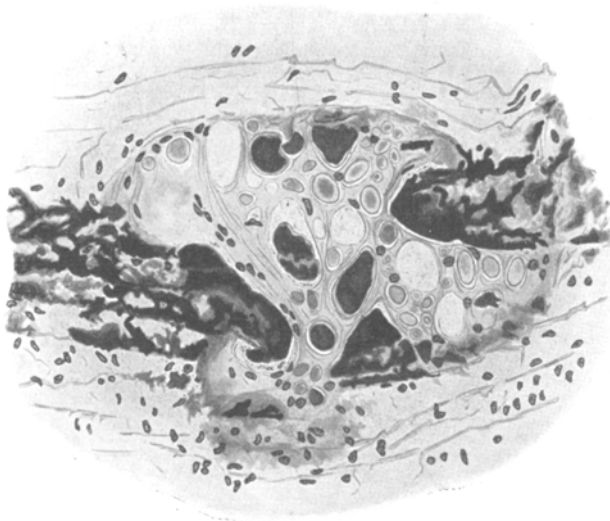


Abb. 6. Bruchstelle eines Kalkherdes mit organisierten homogenen Massen und sphärischen Gebilden (einzelne sind herausgefallen). Längsschnitt einer Kuh-Aorta. Hämalun-Eosin. Leitz Ob. 6, Ok. 2.

kerne sieht. Die Struktur dieser letzteren ist meist deutlich ausgeprägt, mit einem Nucleolus und Chromatinnetz; stellenweise ist aber auch die Struktur der Zellkerne unkenntlich, und man sieht nur die Umrisse der Zellen in Form einer dunklen Linie, also nur einen Zellschatten. Diese Zellen und Zellschatten liegen einzeln oder paarweise in einer homogenen Grundsubstanz, welche sich deutlich metachromatisch färbt. Die Struktur dieses Gewebes erinnert ungemein an Knorpelgewebe, und einen solchen Herd kann man wohl als die *Bildungsstätte chondroiden Gewebes* ansehen. Stellenweise liegen derartige Partien den Herden mit den Kugelgebilden unmittelbar an, und manchmal sieht man Bilder, welche ein Übergangstadium von den Zellen zu den sphärischen Körpern darstellen könnten. Daneben ist aber auch eine andere

Bildungsmöglichkeit der letzteren möglich. Manchmal sieht man Partien, wo von der Seite eines massiven Herdes Kalkmassen in einen runden Herd hineinragen. Etwas weiter sehen wir ein ovales Gebilde, welches seiner äußeren Form nach den sphärischen Körpern sehr nahe steht. Man könnte annehmen, daß sich dieses Teilchen irgendwie von der übrigen Kalkmasse gelöst hätte, die Enden wurden allmählich resorbiert, so daß diese Kalkmasse dann eine Kugelform annehmen würde. Daß eine derartige Resorption tatsächlich vorkommt, sehen wir an den Kügelchen mit blaß gefärbten Rändern, wo der Kalk anscheinend ausgelaugt und nur noch im Zentrum erhalten ist.

Es ist schwer, etwas Bestimmteres über die Genese dieser sphärischen Gebilde zu sagen. Derartige Herde finden sich, wie schon oben hervorgehoben, häufig zwischen zwei massiven Kalkherden, und da fragt es sich, ob hier nicht vielleicht ein Zusammenhang mit Frakturen der Kalkmassen besteht, um so mehr, als wir sowohl hier als auch dort jene leuchtend gelb gefärbten Massen finden, deren Natur nicht aufgeklärt werden konnte. Da mir jedoch in meinem Material jegliche Übergangsformen fehlen, kann dieser Gedanke nur in Form einer Voraussetzung ausgesprochen werden. Vielleicht entstehen derartige Herde auch dort, wo zwei massive Kalkherde dank ihres fortschreitenden Wachstums nah aneinander rücken. Bei allen diesen Bildungsmöglichkeiten und sogar im Falle der Lokalisation eines derartigen Herdes an einem Pol massiver Kalkmassen müssen die mechanischen Bedingungen eine wichtige Rolle spielen. Bei jedem Pulsschlag muß die Reibung an den Polen der unnachgiebigen massiven Kalkmassen oder zwischen denselben besonders groß sein, da der abgelagerte Kalk ja doch den entsprechenden Teil der Gefäßwand gewissermaßen fixiert, und vielleicht begünstigt dieses mechanische Moment die Bildung der sphärischen Gebilde. In jedem Fall muß hervorgehoben werden, daß derartige Herde nur in weit vorgeschrittenen Fällen beobachtet werden, wo gleichzeitig auch eine deutlich ausgesprochene Bindegewebsbildung besteht, gewöhnlich in Form fibrösen Gewebes um die betreffenden Herde. So müssen denn auch die sphärischen Gebilde als Ausdruck der Rückbildung und allmählichen Organisation der Kalkmassen aufgefaßt werden.

Bisher habe ich den stetig fortschreitenden Prozeß der Ablagerung von Kalksalzen beschrieben, sowie auch die Reaktion von seiten der örtlichen Gewebe, welche durch den Fremdkörper hervorgerufen wird. Dieser Prozeß kann auch stehenbleiben und die abgelagerten Kalkteilchen können wieder aus der Gefäßwand verschwinden. Jedoch liegen die Dinge nicht immer so einfach. Häufig sieht man an ein und derselben Aorta neben stationären Prozessen oder solchen mit allen Anzeichen der Rückentwicklung auch frische Herde mit dem typischen



Bilde fortgeschrittener Entwicklung. Als Beispiel sollen hier die Beschreibungen der Kuhaorten Nr. 12 und 18 angeführt werden.

*Kuhaorta Nr. 12. Makroskopisch* sind an der fixierten Aorta kleine — von der Größe eines kaum sichtbaren Pünktchens bis zu stecknadelkopfgroßen — Einsenkungen zu sehen. In absteigender Richtung nehmen diese an Größe zu und erreichen endlich in der Bauchaorta etwa Erbsengröße. Zur mikroskopischen Untersuchung wurden dem oberen, unteren und mittleren befallenen Teil der Aorta Stückchen entnommen und Längs- und Querschnitte angefertigt.

*Mikroskopisch* zeigte sich folgendes. In der Höhe des 7. und 8. Paares der Inter-costalarterien entsprechen den Einsenkungen massive Kalkherde, welche an den Polen ein besenförmiges Aussehen haben und durch Hämalaun schwarz-violett gefärbt erscheinen. Das allgemeine Bild dieser Herde entspricht dem auf der Abb. 2 dargestellten. An solchen Stellen, wo keine Einsenkungen der Gefäßoberfläche vorhanden sind, sieht man bald größere bald kleinere Herde mit feinem Kalkstaub oder größeren Kalkteilchen längs den elastischen Fasern oder in der Zwischensubstanz. In den unteren Abschnitten der Aorta (oberhalb und unterhalb des Abganges der Aa. renales) entsprechen den größeren Einsenkungen auch größere Kalkherde. Teilweise sind dieselben vom gleichen Charakter wie diejenigen in der Brustaorta, teils ähneln sie aber auch den auf S. 447 beschriebenen. Diese letzteren sind von Bindegewebe umgeben, welches reich an Kollagen und Zwischensubstanz ist, und zeigen alle Formen der oben beschriebenen Rückbildung und Organisation. Jenseits der massiven Kalkherde ist eine Zone fibrösen Bindegewebes vorhanden, in welchem nicht die geringsten Kalkspuren zu entdecken sind. Noch weiter sieht man anscheinend normale Gefäßwandbezirke. In den räumlich größeren Herden sieht man die oben beschriebenen Frakturen mit homogenen, gelben (nach *van Gieson*) oder fibrösen Massen zwischen den Bruchenden.

*Kuhaorta Nr. 18. Makroskopisch* sieht man im unteren Teil der Brustaorta einige kleine Gruppen scharf abgesetzter verschieden großer Einsenkungen.

*Mikroskopisch* sieht man die allerersten Frühstadien der Kalkablagerung in der Zwischensubstanz, massive Herde mit besenförmigen Polen, Herde mit Zellanhäufungen an denselben, umgeben von fibrösem Gewebe, außerdem Frakturen und zahlreiche rundliche Herde mit sphärischen Gebilden in denselben.

In den angeführten Fällen sehen wir das deutlich ausgeprägte Bild der fortschreitenden Entwicklung der Verkalkung, angefangen von den kaum erkennbaren punktförmigen Kalkteilchen und endend mit den großen massiven Herden. Außerdem sehen wir hier aber auch Herde, welche alle Anzeichen der Organisation und der Rückbildung aufweisen. Auf diesen letzteren Umstand weisen hin vor allem die scharf abgegrenzten Herde, ohne „besenartige“ Pole, mit stark ausgeprägter fibröser Bindegewebsbildung und endlich auch die Bildung der sphärischen Gebilde. Die feineren außerhalb der massiven Massen gelegenen Kalkteilchen sind anscheinend verschwunden.

Es ist wohl nicht anzunehmen, daß sich diese beiden Prozesse — der fort- und rückschrittliche — gleichzeitig in der Gefäßwand abspielen, daß also zu ein und derselben Zeit in einem beschränkten Gefäßabschnitt sowohl eine Ablagerung als auch Resorption der Kalksalze stattfände. Ausschließen läßt sich eine derartige Möglichkeit auf Grund meines Materiales nicht. Eine andere Erklärung der sich hier abspie-

lenden Prozesse scheint mir jedoch einfacher und natürlicher: der Verkalkungsprozeß bleibt stehen, es kommt zu reaktiven Wucherungen um den Fremdkörper, und ein Teil des abgelagerten Kalkes kann verschwinden. Jedoch können sich die der Kalkablagerung günstigen Bedingungen wiederholen, und dann wiederholt sich auch der primäre Prozeß: anfangs treten Kalkkörnchen in der Zwischensubstanz auf, dann gruppieren sie sich an den elastischen Fasern, fließen endlich zu kompakten Massen zusammen — und wir haben dann neben alten Herden das Bild eines frischen fortschreitenden vor uns. Theoretisch kann man sich natürlich eine beliebige Anzahl solcher Wellen vorstellen, und hierdurch läßt sich wohl auch die Mannigfaltigkeit und das überaus bunte Bild erklären, welches wir in manchen Fällen beobachten.

*Die Mediaverkalkung der peripheren Arterien beim Menschen.*

Die Häufigkeit und Lokalisation der Verkalkung dieser oder jener peripheren Arterien beim Menschen ist schon vielfach in der Literatur besprochen worden, und es erübrigt sich daher, nochmals darauf zurückzukommen. Anders ist es aber mit dem Verhalten der Kalkmassen zu den einzelnen Elementen der Gefäßwand und der genaueren Lokalisation der Ablagerungen, insbesondere in den frühesten Stadien der Verkalkung. Über etwa vorhandene regressive Erscheinungen dieses Prozesses finden sich hier und da in der Literatur einige Bemerkungen, aber eine genauere Untersuchung und Beschreibung dieser Erscheinungen steht bisher noch aus. Daher sollen im Folgenden die von mir bei der Untersuchung peripherer verkalkter Arterien gefundenen Veränderungen mitgeteilt werden. Ich machte es mir zur Aufgabe, die Histogenese des Verkalkungsprozesses in allen seinen Stadien und Abarten nach Möglichkeit zu klären. Alle die letzteren finden sich, wie uns die Erfahrung lehrte, bei ein und demselben Subjekt auf den verschiedensten Abschnitten seines Gefäßsystems, vorausgesetzt, daß im betreffenden Fall überhaupt eine ausgesprochene Verkalkung besteht. Daher sah ich — im Rahmen meiner Aufgabe — keine zwingenden Gründe zur Untersuchung einer größtmöglichen Anzahl von Fällen; in jedem einzelnen Falle aber wurden den Arterien so viel als möglich Stückchen zur mikroskopischen Untersuchung entnommen. In dem Sinne wurden die Arterien (Aa. iliaca comm., iliaca ext., femoralis, dors. pedis, manchmal auch die Aa. poplitea, radialis, mesenterica, colica media, sacralis und basilaris) von 17 Menschen im Alter von 41 — 83 Jahren untersucht, wobei Gefäßabschnitte mit sehr verschieden stark ausgeprägten makroskopischen Veränderungen mikroskopiert wurden.

Die ersten Kalkspuren treten stets in Form feinsten Körnchen, häufig staubförmig, in der zwischen den Muskelfasern befindlichen

Zwischensubstanz auf. Die Muskelfasern weisen in diesem Stadium keinerlei morphologische Abweichungen von der Norm auf, und weder in noch auf ihnen lassen sich Kalkablagerungen nachweisen. Anfangs, wenn noch wenig Kalk vorhanden ist, lagert sich derselbe scheinbar ausschließlich in der Zwischensubstanz ab. Dann sammeln sich die Kalkteilchen allmählich an den elastischen Fasern, lagern sich ihnen an und umgeben sie endlich mantelartig. Alle diese Verhältnisse lassen sich besonders deutlich an Längsschnitten bei Anwendung der Safranelin-Hämalaunfärbung erkennen. Die elastischen Fasern erscheinen jetzt gestreckt, häufig gewissermaßen geknickt oder gebrochen und bedingen das ungeordnete Bild des Aufbaues der Gefäßelemente an der betreffenden Stelle. Ausführlicher soll hier nicht auf diese Veränderungen eingegangen werden, da dieses ganze Bild des Frühstadiums genau dem entspricht, was wir oben bei der Kuh beobachten konnten.

Ein gewisser Unterschied von der Kuhaorta liegt jedoch in der Affektion der einzelnen Schichten. Bei der Kuh fanden wir eine ständige Lokalisation des Prozesses an der Grenze des mittleren und inneren Drittels der Gefäßwand. Beim Menschen sehen wir zwar im allgemeinen auch eine ähnliche Gesetzmäßigkeit, und die am schwersten veränderten Partien liegen gewöhnlich auch in der genannten Gefäßschicht. Jedoch finden sich beim Menschen zuweilen auch recht bedeutende Kalkablagerungen sowohl im inneren Drittel der Media als auch an der Grenze zur Adventitia. Außerdem sehen wir hier häufig eine *Verkalkung der Lam. elast. int.*, was ich an meinem Material an Kuhaorten kein einziges Mal beobachten konnte. Der Prozeß der Kalkablagerung ist hier genau derselbe wie in der Media: anfangs treten kleine Kalkteilchen in der Umgebung der Lam. elast. int. oder zwischen deren abgespaltenen Lamellen in der Zwischensubstanz auf, und dann lagern sie sich der Lam. elast. int. an. Der Verlauf der letzteren verliert allmählich sein gewelltes Aussehen und sie erscheint schließlich in Form einer gebrochenen Linie. Besonders an Längsschnitten, manchmal jedoch auch an Querschnitten, ist es deutlich zu erkennen, daß der Kalk den Membranen anliegt, dieselben aber keinesfalls durchtränkt. Auf einzelnen Schnitten sieht man deutlich die elastischen Fasern in derartigen kompakten Kalkmassen liegen; die elastischen Fasern selbst zeigen hierbei, außer dem gestreckten Verlauf, keinerlei morphologisch erkennbare Abweichungen von ihrem gewöhnlichen Aussehen.

Die *Verkalkung der Lam. elast. int.* kommt beim Menschen nicht nur bei gleichzeitiger Kalkablagerung in der Media vor, sondern *auch als selbständiger Prozeß* vor.

Obgleich die Lam. elast. int. der Intima zugezählt wird, sollen die Kalkablagerungen an derselben doch hier besprochen werden, da sie

sowohl morphologisch als auch färberisch dem Verkalkungsprozeß in der Media durchaus ähnlich oder gar gleich sind. Die selbständige Verkalkung der Intima ohne gleichzeitige Affektion der Media kann in allen peripheren Gefäßen vorkommen.

Wenn die Menge der abgelagerten Kalksalze zunimmt, werden die Kalkhüllen um die elastischen Fasern immer dicker, die von Muskelfasern eingenommenen Zwischenräume verengern sich, und der betreffende Gefäßabschnitt nimmt allmählich das Aussehen eines massiven Kalkherdes an. An seinen Polen sehen wir die Besenform, d. h. die verkalkten elastischen Fasern mit anscheinend normalen Muskelfasern zwischen denselben. Die massiven Kalkherde werden meist von stark lichtbrechenden elastischen Fasern durchzogen. Das eben beschriebene Bild, welches wir so häufig bei der Kuh sehen,

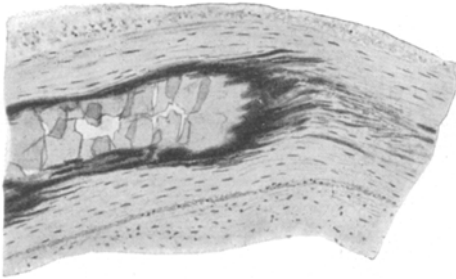


Abb. 7. Fortschreitender massiver Kalkherd m. Krystallisation in den zentralen Partien. Querschnitt der menschlichen a. femor. Hämalaun-Eosin. Leitz Ob. 8, Ok. 2.

wird beim Menschen scheinbar selten beobachtet. Dagegen sieht man hier häufiger das wesentlich vorgeschrittenere Bild der Krystallisation der Kalkmassen. Dieses ist die häufigste Form des Verkalkungsprozesses, welche in der Regel in allen Fällen von makroskopisch ausgeprägter Verkalkung vorliegt. Wir sehen hier gewöhnlich einen größeren Teil des Gefäßumfanges an der

Grenze von mittlerem und innerem Drittel der Media von krystallinischen Massen eingenommen. Diese letzteren brechen und springen meist beim Schneiden, und ein Teil von ihnen fällt aus dem Schnitt heraus. An der Peripherie des Herdes bleiben sie jedoch meist in Form ziemlich großer Krystalle erhalten (Abb. 7). Sie sind von sehr verschiedener Größe und Form, haben eine mehr oder weniger glatte Oberfläche, färben sich bei den verschiedensten Färbemethoden nur schwach und sind stets halbwegs durchscheinend. Mit Hämalaun-Eosin färben sie sich graublau, zuweilen mit einem rötlichen Tone, als ob sie sich mit Eosin gefärbt hätten. Nach van Giesonfärbung sind sie meist blaßgelb, seltener grau. Nach vorhergegangener Entkalkung, oder bei der Weigertschen Elasticafärbung sehen wir an der Stelle der Krystalle nur eine überaus blaß gefärbte homogene Substanz; vielleicht handelt es sich hier um eine Eiweißverbindung, welche die Grundlage der krystallinischen Massen bildete. In derartigen Herden kann von strukturellen Elementen der Gefäßwand natürlich schon keine Rede mehr sein. Der Rand eines solchen krystallinischen Herdes ist meist durch Hämalaun sehr intensiv

gefärbt, jedoch ist dieser Streifen häufig sehr schmal, und nur an den Polen sieht man den allmählichen Übergang zur „Besenform“. Derartige Herde nehmen meist einen großen Teil des Gefäßumfanges ein; bisweilen sieht man auf einem Querschnitt mehrere solcher Herde, welche sich ein wenig höher oder tiefer zu einem einzigen Herde zusammenschließen. Dasselbe Bild der Krystallisation abgelagerter Kalkmassen sieht man auch an der Lam. elast. int. Wenn hier wenig Kalk vorhanden ist, lagert er sich meist an ihrer äußeren Seite ab, also von seiten der Media. Haben wir es dagegen mit größeren Kalkmassen zu tun, so ist meist die ganze Lam. elast. int. von denselben umgeben, jedoch sind diese von der Seite der Intima meist geringer. Bei noch weiter vorgeschrittener Verkalkung sehen wir in der Gegend der Intima rundliche Gebilde, welche in die Intima und in die Media vorspringen, von einem schwarz-violetten Saum umgeben sind und in ihrem Zentrum dieselben krystallinischen Massen enthalten, wie wir sie in den Mediaherden sahen. Verfolgt man in solchen Fällen die Lam. elast. int. rund um das Gefäß, so erscheint sie an einigen Stellen völlig unverändert, an anderen in Form einer verkalkten gebrochenen Linie, und dann sehen wir wiederum die eben beschriebenen Herde mit den Kalkkrystallen. Ein Zusammenhang der Schwere des Prozesses in der Media und an der Lam. elast. int. konnte nicht festgestellt werden. In denjenigen Fällen, wo gleichzeitig mit der Mediaverkalkung auch noch Atherosklerose bestand, war gleichfalls kein Zusammenhang dieser beiden Prozesse nachweisbar. Bei derartig weit vorgeschrittenen Stadien der Verkalkung ist der betreffende Gefäßabschnitt in gedehntem Zustande fixiert, seine Dicke jedoch manchmal nur unbedeutend vermindert. Die Veränderungen der Intima über den verkalkten Partien sind nicht ständig und fehlen manchmal bei vorgeschrittener Kalkablagerung sogar völlig.

Bei der Untersuchung des menschlichen Verkalkungsmateriales fällt einem die verschwindend geringe Reaktion der umgebenden örtlichen Elemente der Gefäßwand auf. In vielen Fällen ist überhaupt keine Reaktion bemerkbar. Wir haben einen Herd krystallinischer Kalkmassen vor uns, wobei derselbe manchmal zur Intima und Adventitia zu von einem schmalen Bindegewebssaum begrenzt ist, an den Polen aber besenförmig ausläuft — also das charakteristische Bild des fortschreitenden Vorgangs. Scheinbar schreitet der Prozeß ununterbrochen fort, immer größere Teile des Gefäßumfanges einnehmend, und der abgelagerte Kalk geht bald in die krystallinische Form über. Häufig gewinnt man den Eindruck, daß der Kalkherd unmittelbar vom normalen Gewebe der Gefäßwand umgeben ist — derart geringfügig sind die Veränderungen an seiner Peripherie. Die örtlichen Elemente sind gleichsam durch die Kalkmassen auseinandergeschoben, liegen einander

eng an und erscheinen durch die Fixierung des betreffenden Gefäßabschnittes im gedehnten Zustande gestreckt. Jedoch sehen wir hier in der Regel weder eine Vermehrung des Bindegewebes, noch der Zwischensubstanz, noch auch irgendwelche Zellanhäufungen.

So will es uns denn scheinen, daß der Verkalkungsprozeß beim Menschen häufig ununterbrochen fortschreitet, nicht Halt macht und nicht zur Neubildung von Bindegewebe oder Rückbildung der Herde führt.

Es fanden sich jedoch unter den 17 von mir untersuchten Fällen 4, wo das Bild von dem eben beschriebenen abwich. Diese Fälle erinnerten eher an die regressiven und reaktiven Erscheinungen, welche wir bei der Kuh so häufig antrafen.

In aller Kürze führe ich diese Fälle an.

*Fall Nr. 10.* Kalkablagerungen ausschließlich an der Lam. elast. int. der A. femor. Bedeutende kollagene Massen an der Außenseite der Lam. elast. int. Metachromatische Färbung der Zwischensubstanz in der ganzen Media, jedoch in den inneren Schichten besonders scharf ausgeprägt. Längs der Lam. elast. int. sind grobe schwarzviolett gefärbte Massen zu sehen, welche dieselbe bald von einer, bald von mehreren Seiten umgeben. Stellenweise sind auch größere Kalkmassen vorhanden, welche runde oder längliche massive Herde bilden. An einer Stelle fand sich in den massiven Kalkmassen eine Spalte, in deren Lumen und an deren Rändern kleine runde schwarz-violett gefärbte Gebilde mit hellerer Peripherie zu sehen waren. Diese sphärischen Gebilde sind denjenigen in der Kuhaorta durchaus entsprechend.

Im Hinblick darauf, daß die Kalkmassen im gegebenen Fall scharf umrissen, grob und von festem fibrösem Gewebe umgeben sind, daß sich fernerhin schon die sphärischen Gebilde geformt haben, andererseits aber weder an der Lam. elast. int. noch in der Media feine Kalkteilchen zu sehen sind, muß man annehmen, daß es sich hier um ein *Ruhestadium des Verkalkungsprozesses* handelt mit reaktiven und regressiven Erscheinungen.

*Fall Nr. 15.* Kalkablagerungen an der Media und Lam. elast. int. in der Aa. femor. und sacralis. Kompakte Kalkmassen in Form schwarz-violetter Streifen längs der Lam. elast. int., teils zur Media zu durch fibröses Gewebe abgegrenzt. In der Media der genannten Gefäße sieht man durch Hämalaun gleichförmig gefärbte scharf umrissene Kalkmassen mit großen Lücken in denselben. Um diese Kalkmassen und an der Stelle der Defekte ist teils fibröses, teils mehr lockeres Bindegewebe mit einer großen Anzahl polymorpher Zellen vorhanden, welche in die Kalkmassen einzudringen scheinen. Mit Sudan III lassen sich an der Peripherie der Kalkmassen im kollagenen Gewebe zahlreiche feine Fetttropfchen darstellen. Längs der Lam. elast. int., zwischen deren abgesplitterten Lamellen und in der Media sind zwischen den Muskelfasern kleine Kalkteilchen oder -Körnchen zu sehen, wobei sie stellenweise den elastischen Fasern anliegen.

Im angeführten Falle haben wir also *alte Kalkablagerungen* vor uns mit reaktiven Erscheinungen in Form von neugebildetem, kollagenem Gewebe, stellenweise mit Zellansammlungen und Schwund der feineren Kalkteilchen aus der Peripherie des Herdes. Außerdem sehen wir hier aber auch frische Kalkablagerungen, die dem ersten Frühstadium dieses Prozesses entsprechen.

*Fall Nr. 6.* Vorgeschrittene Verkalkung längs der Lam. elast. int. und der Media in den Aa. iliaca, femoralis, und dors. pedis. Längs der Lam. elast. int. sehen wir alle Stadien der Verkalkung, angefangen von den feinsten Kalkkörnchen und endend mit krystallischen Massen. In der Media begegnen wir denselben Stadien, jedoch sind hier auch alte, scharf begrenzte, teilweise krystallinische Kalkmassen vorhanden, welche von einer fibrösen oder zellreichen lockeren Bindegewebsschicht umgeben sind. Stellenweise sind an den Rändern einer solchen Partie frische Kalkablagerungen mit noch erhaltenen elastischen Fasern und besenförmiger Aufsplitterung an den Polen zu sehen. In die krystallinischen Kalkherde dringen hier und da polymorphe Zellformen, teils vom Fibroblastentypus ein. In der Art. femoralis findet sich ein kleiner durchaus eigenartiger Herd. An der Peripherie eines massiven Kalkherdes sieht man eine durch Eosin leuchtend rot gefärbte homogene Masse, in der sternförmige Zellen von stellenweise lamellärem Bau eingelagert sind. Dieses Gewebe erinnert lebhaft an Knochen. Am freien Rande desselben sind langgezogene, schmale Zellen in 1 und 2 Reihen zu sehen, welche wohl als Osteoblasten anzusprechen sind. Stellenweise sind zwischen den leuchtend rot gefärbten Massen Partien lockeren Gewebes zu sehen, mit Blutgefäßen und Blutkörperchen. Anscheinend handelt es sich um das Anfangsstadium der Markbildung, welche ihren Anfang von den hierher vorgedrungenen neugebildeten bindegewebigen Elementen nimmt. Die Breite der Media ist besonders in der A. femor. eine wechselnde, was seinen Grund in der größeren oder geringeren Menge der abgelagerten Kalksalze hat, oder auch in der verschieden stark ausgeprägten Entwicklung des fibrösen Gewebes. In den Arterien dieses Falles ist reichlich lockeres und festeres fibröses Gewebe vorhanden, und stellenweise sieht man fast ausschließlich aus Narbengewebe bestehende Teile.

In diesem und dem vorhergehenden Falle haben wir mehrere Entwicklungsstufen des Verkalkungsprozesses vor uns. Scheinbar handelt es sich hier um einen verhältnismäßig alten Herd mit Knochen- und Markbildung; dann haben wir gleichfalls alte, aber im Vergleich mit den ersteren doch jüngere Herde mit deutlich ausgesprochenen reaktiven und regressiven Erscheinungen. In den übrigen Gefäßabschnitten sehen wir das typische Bild fortschreitender Verkalkung.

*Fall Nr. 2.* Umfangreiche Verkalkungsherde in der Media der A. iliaca ext. und A. femor. Längs der Lam. elast. int. finden sich hier und da geringe Kalkablagerungen. Im mittleren Drittel der Media sieht man die gewöhnlichen großen Herde mit krystallinischen Kalkmassen. Außer diesen letzteren sind auch massive Kalkherde vorhanden mit scharfen Grenzen und fehlender „Besenform“ an den Polen, welche von fibrösem Gewebe umgeben sind und stellenweise deutlich ausgeprägte Zellenanhäufungen an der Peripherie aufweisen. In diesem Falle sehen wir dann noch zwischen zwei massiven Kalkpartien rundliche Herde, welche sowohl färberisch als auch morphologisch ebensolchen Herden in der Kuhaorta entsprechen. Es sind hier verschieden geformte und verschieden große Kalkmassen vorhanden, welche stellenweise eine rundliche Form annehmen; eine Kugelform konnte jedoch nicht beobachtet werden. Sowie in diesen rundlichen Herden als auch an und in den massiven Kalkmassen sind häufig zahlreiche polymorphe Zellen zu sehen. An einigen Stellen ist in den massiven Kalkherden typischer Knorpel vorhanden. Zwischen allen eben beschriebenen Herden sieht man fast im ganzen übrigen Gefäßbezirk das Bild der fortschreitenden Verkalkung und Ablagerung kleiner Kalkteilchen in der Zwischensubstanz, längs den elastischen Fasern und Bildung massiver Herde, zunächst noch ohne Krystallisation.

Dieser Fall ist dadurch interessant, daß hier die reaktiven und regressiven Vorgänge in einer für den Menschen ungewöhnlichen Stärke beobachtet werden. Hierdurch erhalten wir ein Bild, welches dem der Kuhaorten sehr nahe steht.

Die Untersuchung der Mediaverkalkung der peripheren Arterien des Menschen lehrt uns, daß es sich hier um zwei verschiedene Abarten dieses Prozesses handeln kann. In der Mehrzahl der Fälle handelt es sich bei allen untersuchten Arterien und in deren verschiedenen Abschnitten um eine fortschreitende Form der Verkalkung, welche anscheinend ununterbrochen fortschreitet und immer neue Gefäßabschnitte befällt. In einer anderen Reihe von Fällen sehen wir eine deutlich ausgesprochene Reaktion der örtlichen Gewebselemente auf den abgelagerten Fremdkörper mit dessen Organisation oder partiellem Schwunde. Außerdem wurde eine metaplastische Bildung von Knorpel und Knochen mit Knochenmark auf Kosten des hier neugebildeten Bindegewebes beobachtet. Nur in einem einzigen der von mir untersuchten Fälle waren alte Kalkherde ohne die geringsten Spuren frischer fortschreitender Kalkablagerungen vorhanden.

#### *Die Verkalkung der Aortenmedia beim Kaninchen.*

Zwecks Klärung der Histogenese des Verkalkungsprozesses der Aortenmedia beim Kaninchen habe ich 9 Tieren intravenöse Adrenalininjektionen gemacht, da hierbei bekanntlich häufig Kalkablagerungen in der Aorta beobachtet worden sind. Ich bediente mich vorzugsweise des Adrenalins von Parke, Davis and Co. und ging nur zum Schluß meiner Versuche — in Ermangelung dieses Präparates — auf Suprarenin über. Die Lösung wurde stets in die Ohrvene eingeführt. Die Anfangsdose schwankte zwischen 0,05 und 0,1 der 1‰ Lösung, die Schlußdosis überstieg nicht 1,0 derselben Lösung. Die Injektionen wurden gewöhnlich täglich bis zum Tode des Tieres ausgeführt oder aber unterbrochen und das Tier dann nach einer gewissen Zeitspanne durch Luftembolie getötet. Zu meinen Versuchen wählte ich 3 junge Kaninchen mit einem Anfangsgewicht von 650–880 g und 5 alte mit einem Anfangsgewicht von 1385–2130 g. Die Menge des eingeführten Adrenalins schwankte zwischen 0,35–5,8, die Anzahl der Injektionen betrug 7–41, die Dauer der Versuche von 8–85 Tagen. Nach dem Tode des Kaninchens wurde die Aorta möglichst schnell entnommen und in toto in Formalin fixiert; in einigen Fällen wurden außerdem auch noch kleine Stückchen ins Hellysche Gemisch gebracht.

Außer diesen 9 Versuchskaninchen habe ich noch 2 alte Kontrolltiere, an denen niemals irgendwie experimentiert worden war, untersucht und fernerhin noch 2 Kaninchen aus anderen Versuchsreihen, bei denen bei der Sektion als zufälliger Nebenfund eine Aortenverkalkung



gefunden und welche mir dann liebenswürdigst zur Untersuchung überlassen wurden.

Tabelle I.

Nr. des Kaninchens	Alter	Gewicht	Anfangsdose	Schlußdosis	Adrenalinmenge	Anzahl der Injekt.	Versuchsdauer Tage	Veränderungen
1	4 Mon.	650	0,05	0,05	0,3	7	8	—
2	4 „	780	0,05	0,1	1,325	22	39	Pyknose. Kernlose Bezirke
3	4 „	880	0,05	1,0	2,225	22	39	desgl.
4	1 Jahr	1950	0,05	0,2	5,825	41	85	Kernlose Bezirke, Intimaverdickung
5	alt. Paralysis. Hinterbeine	1385	0,05	0,2	4,375	33	74	Kalk
6	alt	1600	0,1	0,3	4,0	19	19	Kernlose Bezirke
7	alt	1950	0,1	0,2	1,9	12	63	—
8	alt	1780	0,1	0,3	4,0	19	19	Kalk
9	alt	2130	0,1	0,3	3,9	19	63	Kalk. Zellenansammlungen
10	3 Jahre	1520	Kontrolltier					Kalk in kernlosen Bezirken
11	2½ Jahre	2200	desgl.					Kalk (nach d. Typus der Kuh!)
12	alt	1600	desgl.					—
13	alt	1850	desgl.					Kalk bei erhalten. Muskelfasern. Kernlose Bezirke

Ungeachtet der geringen Anzahl der untersuchten Kaninchenaorten ist die Mannigfaltigkeit der vorhandenen Veränderungen eine erstaunliche. Nur bei 3 Kaninchen konnten keinerlei Veränderungen nachgewiesen werden (Adrenalin-Kaninchen Nr. 1 u. 7, Kontrolltier Nr. 12).

Die ersten sichtbaren Veränderungen der Aortenmedia äußerten sich in der Pyknose einiger Muskelkerne, wobei derartige Zellkerne in allen Schichten der Aortenmedia vorhanden waren und teils einzeln, teils in kleinen Gruppen lagen. Die elastischen Fasern waren einander an diesen Stellen nicht näher gerückt, das Gewebe zwischen ihnen erschien aber etwas blasser gefärbt. Außer diesen Veränderungen sah man in 2 Fällen (Adrenalin-Kaninchen Nr. 2 u. 3) an einer kleinen Partie der inneren Hälfte der Aortenmedia gestreckte und einander genäherte elastische Fasern.

In 2 weiteren Fällen waren zwar verschieden große und umfangreichere, ihrem Charakter nach aber ebensolche Abschnitte vorhanden. Die meisten dieser Herde lagen in den inneren Schichten der Media, manche jedoch auch in den äußeren. Die größeren derartigen Herde wurden von morphologisch unveränderten elastischen Fasern durch-

zogen. Stellenweise konnten in diesen Partien auf dem Untergrund einer blaßvioletten leicht gekörnten Masse sehr blaß gefärbte Umrisse von Muskelkernen wahrgenommen werden.

Das nächste Stadium der Veränderungen finden wir bei 4 weiteren Kaninchen (Adrenalin-Kaninchen Nr. 5 u. 8, Kontroll-Kaninchen Nr. 10 u. 13). Hier sehen wir auf einer mehr oder weniger großen Strecke in den inneren Mediaschichten die elastischen Fasern gestreckt verlaufen und einander genähert. Zwischen denselben lassen sich weder Muskelfasern noch Kerne erkennen, und wir sehen hier nur eine durch Hämaalaun blaß gefärbte homogene oder leicht gekörnte Masse. Derartige Partien erstrecken sich manchmal über den ganzen Aortenumfang. Hier finden sich häufig Kalkablagerungen, welche gewöhnlich nicht den ganzen kernlosen Bezirk, sondern nur einen Teil davon einnehmen. Die ersten Kalkablagerungen erscheinen in Form kleiner Körnchen in der homogenen Masse zwischen den elastischen Fasern und fließen dann zu kompakten Massen zusammen. Diese letzteren werden meist von stark lichtbrechenden elastischen Fasern durchzogen. Manchmal färben sich die Kalkmassen mit Hämaalaun fast völlig schwarz, — dann sind in ihnen schon keine elastischen Fasern mehr erkennbar.

Neben den eben beschriebenen massiven Kalkherden sehen wir bei dieser Gruppe von Kaninchen auch solche, wo die Kalkmassen nicht in den kernlosen Partien enden, sondern anscheinend in der morphologisch unveränderten Media. Außerhalb des Bereiches eines solchen massiven Herdes sieht man kleine Kalkkörnchen, deren genaue Lokalisation sich schwer feststellen läßt. Anscheinend liegen sie in der Zwischensubstanz stellenweise lagern sie sich den elastischen Fasern an. Ob außerdem auch in den Muskelfasern Kalk vorhanden war, kann nicht mit Bestimmtheit gesagt werden, aber ausschließen läßt sich diese Möglichkeit in zweien unserer Fälle gleichfalls nicht.

Zur letzten Gruppe gehören 2 Kaninchen (Adrenalin-Kaninchen Nr. 9, Kontroll-Kaninchen Nr. 11) mit deutlich ausgesprochenen regressiven und reaktiven Erscheinungen. Beim Kaninchen Nr. 9 sind alle vorhandenen massiven Kalkherde von einer großen Anzahl Zellen umgeben, wobei dieselben an der äußeren Seite ganz besonders zahlreich sind. Außer den zahlreichen Zellen vom Typus der Polyblasten und Fibroblasten fällt hier die große Menge von Riesenzellen auf. Neben diesen sieht man bisweilen frische Kalkablagerungen in Form kleiner Körnchen. Stellenweise sind im massiven Kalkherd Spalten vorhanden, und in diesen langgestreckte Riesenzellen vom Typus der Fremdkörperriesenzellen. Manchmal sieht man zwischen zwei benachbarten Kalkherden fibröses Gewebe mit fibroblastenähnlichen Zellen, welche meist regellos angeordnet sind. Die elastischen Fasern durchziehen einen derartigen Herd gleichfalls nach allen Richtungen, manchmal sind sie aber auch nicht zu sehen.

Beim Kontroll-Kaninchen Nr. 11 sieht man in den inneren Mediaschichten *Kalkablagerungen in der Zwischensubstanz und ganz besonders an den elastischen Fasern*, welche hierbei einen gestreckten Verlauf zeigen und stellenweise geknickt oder gebrochen erscheinen. Die massiven Kalkherde liegen bei diesem Kaninchen meist in der zellfreien Zone in der inneren Hälfte der Media und nehmen manchmal sogar ihre ganze Breite ein. Die Kalkmassen sind von festem fibrösen Gewebe umgeben, welches stellenweise hyalin entartet ist. Die massiven Kalkmassen sind hier und da gebrochen und die Spalten zwischen den Fragmenten von einer homogenen zellfreien Masse oder von fibrösem Gewebe mit langgestreckten Fibroblasten ausgefüllt. In einigen Herden lassen sich keine elastischen Fasern nachweisen, der Kalk erscheint in Form homogener Schollen oder brüchiger krystallinischer Massen. Diese letzteren bilden manchmal runde oder ovale, von fibrösem Gewebe umgebene Herde. Dieses fibröse Gewebe ist zuweilen auch im Inneren der massiven Kalkherde vorhanden oder aber es dringt von der einen oder anderen Seite in sie ein. Mit Ausnahme des an erster Stelle beschriebenen Herdes mit den Ablagerungen in der Zwischensubstanz und an den elastischen Fasern sind alle Kalkherde scharf abgegrenzt, und außerhalb des Bereiches der massiven Kalkmassen sind keinerlei kleine Kalkteilchen sichtbar. Bei diesem Kaninchen sehen wir außer den beschriebenen Veränderungen in den inneren Mediaschichten chondroides Gewebe in Form von Zellen, welche in mehreren Reihen angeordnet, in Kapseln eingeschlossen, in einer homogenen Grundsubstanz liegen.

Beim Kaninchen finden wir somit 2 verschiedene Arten von Veränderungen: 1. einen Schwund der muskulären Elemente der Media und 2. Kalkablagerungen in die Aortenmedia. Was den ersteren Prozeß betrifft, so sind hier zwei Abarten desselben zu beobachten. In einem Falle sehen wir meist kleinere völlig zellfreie Herde regellos über die ganze Media verteilt. Die elastischen Fasern sind einander hierbei nicht genähert und behalten ihre normale Kontraktionsfähigkeit und ihr gewelltes Aussehen. Zwischen den elastischen Fasern sind aber keine muskulären Elemente vorhanden, und die betreffende Partie bleibt bei allen angewandten Färbemethoden blaß, färbt sich aber bei Anwendung des polychromen Methylenblaus metachromatisch. Derartige zellenfreie Herde konnte ich nur bei meinen Adrenalin-Kaninchen beobachten. Eine andere Art zellfreier Herde ist in der Regel in den inneren Mediaschichten lokalisiert und zeichnet sich durch den gestreckten Verlauf und ein Zusammenrücken der elastischen Fasern aus; die muskulären Elemente zwischen den letzteren fehlen völlig. Die Gefäßwand ist an derartigen Stellen ein wenig verschmälert. Dieses typische Bild ist bekanntlich von vielen Autoren beschrieben (s. *Erb jun.*, Arch. f. experim.

Pathol. u. Pharmakol. 53. 1905. Taf. VIII, Abb. 2) und gilt allgemein als charakteristisch für die sog. experimentelle Adrenalin-Arteriosklerose der Kaninchen. An meinem allerdings nur geringen Material habe ich diese Art der Veränderungen nicht nur bei Versuchskaninchen, sondern auch bei fast allen Kontrolltieren — mit nur einer einzigen Ausnahme — gesehen. So ist man denn gezwungen anzunehmen, daß derartige Veränderungen auch spontan entstehen können; wenn dieselben nun bei Versuchskaninchen gefunden werden, so muß man stets die Möglichkeit im Auge behalten, daß sie auch schon vor Beginn des Versuches bestanden. Andererseits kann aber auch nicht in Abrede gestellt werden, daß auch die Versuchsbedingungen imstande sein können, die Entwicklung dieses Prozesses zu fördern.

Die Kalkablagerungen in der Aortenmedia kommen beim Kaninchen in zwei verschiedenen Formen vor. Einesteils sieht man Kalkherde, welche in den zellfreien nekrotischen Herden in den inneren Media-schichten entstehen. Die Kalkmassen, welche die ganze Tiefe eines solchen Nekroseherdes einnehmen, füllen denselben doch nicht völlig aus, und außerhalb des Bereiches der massiven Kalkmassen sieht man kleine Kalkteilchen zwischen den gestreckten und einander genäherten elastischen Fasern in der homogenen oder ganz leicht körnigen Substanz liegen. Derartige Herde sieht man sowohl bei den Versuchstieren, denen Adrenalin eingeführt wurde, als auch bei den Kontrolltieren. Andererseits sieht man auch nicht selten massive Kalkherde, welche von allen Seiten von morphologisch unverändertem Gewebe der Gefäßwand umgeben sind. An den Polen solcher Herde liegen die kleinen Kalkteilchen in der Zwischensubstanz und lagern sich auch häufig den elastischen Fasern an. Die muskulären Elemente weisen hierbei keine sichtbaren morphologischen Abweichungen von der Norm auf. Auch diese Form kommt sowohl bei Versuchs- als auch bei Kontrolltieren vor und ist der fortschreitenden Verkalkung beim Menschen und bei der Kuh völlig analog. Wenn man nur diese Form der Kalkablagerungen in der Aortenmedia der Kaninchen im Auge hat, so könnte man sich mit denjenigen Autoren einverstanden erklären, welche die Mediaverkalkung beim Kaninchen demselben Prozesse beim Menschen gleichstellen (*Marchand, Scheidemandel, Kurt Ziegler, Erb jun., Kryloff* u. a.). Jedoch habe ich an meinem menschlichen Material keinmal Bilder gefunden, welche dem zuerst beschriebenen Prozesse — der Nekrose mit nachfolgender Verkalkung — analog gewesen wären.

So lehren uns denn die Resultate unserer Untersuchungen, daß man die experimentell in der Kaninchenaorta hervorgerufenen Veränderungen durchaus vorsichtig beurteilen muß und die Möglichkeit ihres spontanen Entstehens im Auge zu behalten hat. In unseren Versuchen waren die Aortenveränderungen bei Kaninchen nach Adrenalin-

injektionen in allen ihren morphologischen Einzelheiten völlig denjenigen gleich, welche wir bei Kaninchen beobachteten, welchen niemals Adrenalin eingeführt worden war. In der Literatur finden sich ja auch schon derartige Hinweise (*Kaiserling*), welche trotz der Ansicht *Heubners*, daß dieselben unbegründet seien, durchaus beachtenswert sind.

Die Resultate der vorliegenden Arbeit zusammenfassend, will ich nun kurz die genaue Lokalisation der Kalkablagerungen in der Media besprechen. Wie aus der Beschreibung unserer Versuchsergebnisse hervorgeht, finden wir *die allerersten Kalkspuren* — und nur sie sind ja für die Frage entscheidend — *in der Zwischensubstanz der Media und darauf auch an den elastischen Fasern*. Unsere Beobachtungen stimmen also im allgemeinen mit den Untersuchungen *Huecks* überein und gehen mit ihm nur insoweit auseinander, als sie die Verkalkung der elastischen Fasern betreffen. Bei der Färbung von Längs- und Querschnitten mit Safranelin-Hämalaun ist es in den frühesten Verkalkungsstadien deutlich zu sehen, daß *der Kalk den Fasern anliegt, dieselben aber keineswegs durchdringt*. In diesem Punkt fallen unsere Beobachtungen zusammen mit denjenigen von *Melnikoff-Raswedenkoff*, *Mönckeberg*, *Mays*, *Kusnetzowsky* und stehen im Gegensatz zu *Hübschmann*, *Faber*, *Krause* u. a.

Eine primäre Kalkablagerung an oder in den Muskelfasern konnten wir kein einziges Mal beobachten weder beim Menschen noch bei der Kuh, noch beim Kaninchen, und es ist nicht anzunehmen, daß eine solche überhaupt vorkommt.

An dieser Stelle sei kurz darauf hingewiesen, daß auch *Mönckeberg* eine Mediaverkalkung bei anscheinend unveränderten Muskelfasern kennt, diese aber in einem ganz anderen Kapitel — dem der „Kalkmetastasen“ — behandelt wissen will.

Was die von Kalkmassen umgebenen elastischen Fasern betrifft, so sind sich fast alle Autoren darin einig, daß sie morphologisch und färberisch unverändert sind. Nach vorgenommener Entkalkung selbst größerer massiver Kalkherde — jedoch natürlich ohne Krystallisation — färbten sich in meinen Präparaten die elastischen Fasern bei der *Weigertschen* Elasticafärbung wie üblich und zeigten keinerlei morphologische Veränderungen. Den von *Dmitrijeff* und *Lissauer* beschriebenen Veränderungen sind wir einige Male begegnet, sind jedoch geneigt, sie als künstliche Bildungen anzusprechen. Es ist mir nicht ganz klar, worin sich die von *Hornowsky* und *Krause* beschriebene Nekrobiose und Degeneration der elastischen Fasern äußerte. Beim Verkalkungsprozeß handelt es sich wohl eher um chemisch-physikalische Bedingungen in der Zwischensubstanz, welche die Adsorption des Kalkes an der Oberfläche der elastischen Fasern begünstigt. Im An-

fangsstadium der Verkalkung färben sich die elastischen Fasern nicht nur bei Anwendung der entsprechenden Färbungsmethoden, sondern sie bewahren anscheinend auch ihre physikalischen Eigenschaften, worauf der gewundene Lauf im zusammengefallenen Zustande des Gefäßes hinweist. Erst dann, wenn der Kalk schon eine kompakte unnachgiebige Hülle um die elastischen Fasern gebildet hat, verlieren sie die Möglichkeit der Kontraktion. Jedoch auch hier verfallen sie scheinbar häufig noch nicht der völligen Nekrose und färben sich wieder gut nach erfolgter Entkalkung. Diese Resultate sind die gleichen bei beiden von mir untersuchten Tierarten und beim Menschen.

Was nun die reaktiven Erscheinungen und die Rückentwicklung der Kalkherde bei der Mediaverkalkung betrifft, so finden sich derartige Hinweise in der Literatur über die Veränderungen in der Kaninchenaorta (*Kurt Ziegler, Erb jun., Schirokogoroff, Pearce and Stauton*) und bei der Kuh (*Krinitzky und Zinserling*). Ähnliche Vorgänge beim Menschen berührt *Hübschmann* genauer, obgleich auch schon andere (*Faber*) eine Bindegewebsbildung und Zellansammlung in der Umgebung der Kalkherde beobachteten. Beim Menschen sind derartige Anzeichen einer Rückentwicklung der Kalkherde meistens in der Tat nur schwach ausgesprochen, und in diesem Sinne hat *Mönckeberg* recht, wenn er sagt, daß der Verkalkungsprozeß beim Menschen „stets kontinuierlich ohne Unterbrechung fortschreitet“. Das Verständnis solcher Bilder in menschlichen Arterien wird aber wesentlich erleichtert durch die vorausgehende Untersuchung derselben Erscheinungen bei der Kuh, wo dieselben bedeutend häufiger vorkommen und deutlicher ausgesprochen sind. Hier weisen die Erscheinungen der sekundären Resorption der Kalkmassen (lückenhafte Ränder derselben), die Bildung unregelmäßiger Schollen, die bindegewebige Reaktion und die Anzeichen des nicht mehr fortschreitenden Prozesses (Fehlen feiner Kalkkörnchen längs den elastischen Fasern an den Rändern der Herde, welche auf einen fortschreitenden Charakter des Prozesses — Vergrößerung durch Apposition — schließen lassen), zweifellos auf eine Rückbildung hin.

Frakturen der Kalkmassen und Callusbildung an diesen Stellen wurden von *Cohn* und *Mönckeberg* beobachtet und als das Ergebnis mechanischer Schädigungen angesehen. Die Bildung von Knorpel und Knochen in der Gefäßwand wurde von vielen Autoren beobachtet, und es bestehen mehrere Theorien ihrer Entstehung. In unserem Falle schien es uns am ungezwungensten, ihre Bildung auf dem Wege der Metaplasie aus den an solchen Stellen stets vorhandenen großen Bindegewebsmengen zu erklären.

Was nun die vergleichend-histologischen Ergebnisse betrifft, so ist wohl zweifellos das Wesen der Arterienverkalkung beim Menschen und den von uns untersuchten Tieren dasselbe. Überall beginnt die Ver-

kalkung in den inneren Schichten resp. an der Grenze des inneren und mittleren Drittels der Media — Kalkablagerungen an der Lam. elast. int. konnte ich an meinem Material allerdings nur beim Menschen beobachten — und äußert sie sich in der Ablagerung feinsten Kalkkörnchen in der Zwischensubstanz und in der stetigen Adsorption derselben durch die elastischen Fasern. Die muskulären Elemente sind in der Regel anfangs nicht in Mitleidenschaft gezogen, und der Kalk lagert sich ab zwischen den morphologisch unveränderten Muskelfasern mit gut gefärbten Kernen. Auf die Übereinstimmung des Prozesses bei Mensch und Tier weisen auch *Faber*, *Krinitzky* und *Zinserling* und *Krause* hin. Der letztere Autor will allerdings beim Rinde die Prozesse in der Bauch- und Brustorta voneinander trennen. Er vergleicht die ersteren mit dem *Mönckeberg*schen Typus — der Verkalkung der Muskelfasern — und die letzteren mit dem *Hübschmann*schen und *Faber*schen Typus, d. h. mit der Kalkablagerung längs den elastischen Fasern. An unserem Material ließ sich ein derartiger Unterschied nicht feststellen.

Einen eigenartigen Prozeß stellt nur die Verkalkung der kernlosen nekrotischen resp. atrophischen Partien der Aortenmedia beim Kaninchen dar. An meinem Material konnte ich ein derartiges Bild weder beim Menschen noch bei der Kuh kein einziges Mal beobachten, jedoch sind derartige Bilder von *Zinserling* in der Pferdeorta beschrieben. Dort finden sich tatsächlich kernfreie Partien regellos über die Aortenmedia verteilt, mit Kalkablagerungen in ihnen.

In aller Kürze will ich noch die Frage nach der Ätiologie der Mediaverkalkung streifen. Hierüber herrschen die einander widersprechendsten Ansichten. *Marchand* und *Mönckeberg* verteten den Standpunkt der degenerativen Ursache. *Mönckeberg* hält auch noch eine vorübergehende Veränderung der Media im Sinne *Wiesels* für möglich. *Faber* mißt den Infektionskrankheiten eine gewisse Bedeutung bei. Manche, wie z. B. *Krause*, weisen auf Veränderungen des Ca-Stoffwechsels hin. *Krause* hält die Erhöhung des Ca-Gehaltes im Blut und die „Kalkgier der Gewebe“ für ausschlaggebend. *Marchand* bezeichnet die Verkalkung auch als ein späteres Stadium der Atherosklerose. Es sei auch noch der eigenartige Standpunkt einiger Autoren, wie *Selig*, *Klotz* und *Zeynek* angeführt, welche die Möglichkeit zulassen, die Kalkablagerungen in einigen Fällen als normal und physiologisch anzusehen.

Unter den Resultaten der morphologischen Untersuchung des Verkalkungsprozesses der Arterienwandung scheinen mir einige, in der vorliegenden Arbeit bereits unterstrichene Punkte eine große Bedeutung für das Verständnis der Genese des genannten Prozesses zu haben. Dieses sind folgende Punkte:

1. Der Prozeß beginnt stets in der Zwischensubstanz und äußert sich in einer Infiltration derselben durch die Ca-Salze.

2. Morphologisch ist der Prozeß in allen Gefäßen beim Menschen und den untersuchten Tieren derselbe.

3. Die spontanen Veränderungen beim Kaninchen sind mit den Veränderungen nach Adrenalininjektionen gleichartig.

Der erste Punkt weist auf die wichtige Rolle der Zwischensubstanz bei der Ablagerung der Ca-Salze hin. Diese Substanz, welche chemisch der Grundsubstanz des Knorpels sehr nahe steht, ist überhaupt in höherem Maße als eine Reihe anderer Gewebe fähig, Kalksalze zu adsorbieren (Versuche *Pfaunders*). Es ist durchaus möglich, daß diese Erscheinung der Adsorption der Ca-Salze bei einer Übersättigung des Organismus mit den entsprechenden Ca-Verbindungen oder bei irgendwelchen chemisch-physikalischen Veränderungen der Zwischensubstanz, deren genauere Natur uns bisher noch unbekannt ist, verstärkt werden. Nach *Ssolowjew* nimmt die Menge der Zwischensubstanz in der Arterienwand mit dem Alter zu, und vielleicht vermehrt sich auch die Menge der Chondroitin-Schwefelsäure in derselben. Es ist möglich, daß schon dieser Umstand allein genügt, die Adsorptionsfähigkeit der Zwischensubstanz den Ca-Salzen gegenüber zu erhöhen. Andererseits darf aber nicht vergessen werden, daß Ablagerungen von Ca-Salzen besonders gern bei regressiven Vorgängen in der Geweben stattfinden. Dieser Zusammenhang ist an den Kaninchen- und Pferdeaorta zu sehen, wo das Ca teilweise — wenn auch nicht bedingungslos — in den atrophischen resp. nekrotischen Gefäßbezirken abgelagert wird. Derartige sekundär verkalkende Herde bilden sich — zum mindesten beim Kaninchen — zweifellos unter der Einwirkung von Toxinen (Adrenalin und andere Gifte). Es ist möglich, daß auch beim Menschen der Verkalkung der Media regressive Prozesse in der Arterienwand vorausgehen, jedoch betreffen dieselben nur die Zwischensubstanz und berühren die Muskelfasern nicht, wie das beim Kaninchen bei schweren experimentell hervorgerufenen Intoxikationen der Fall ist.

Der Verkalkungsprozeß der Arterienwand unterscheidet sich morphologisch natürlich scharf von der Atherosklerose. Jedoch finden sich Berührungspunkte im Mechanismus der Entstehung dieser beiden Prozesse (*Anitschkow*). Beide Prozesse sind infiltrative; beide Prozesse beginnen mit Ablagerungen in der Zwischensubstanz, deren Veränderungen folglich bei der Entstehung des Prozesses eine Rolle spielen; beide Prozesse geben Ablagerungen an den elastischen Fasern; beide Prozesse rufen reaktive Vorgänge von seiten der Arterienwand hervor. Diese letzteren sind bei der Verkalkung vielleicht weniger deutlich ausgeprägt — besonders beim Menschen — als bei der Atherosklerose, kommen aber doch auch vor, worauf die vergleichend-histologischen Untersuchungen hinweisen. Diese reaktiven Vorgänge sind auch be-



sonders deswegen wichtig, weil sie häufig mit den Erscheinungen der Rückentwicklung der Kalkherde in Zusammenhang stehen.

### Literaturverzeichnis.

- D'Amato*, Durch Nebennierenextrakt bewirkte Veränderung der Blutgefäße usw. Berlin. klin. Wochenschr. 1906, Nr. 33, 34. — *Ameseter*, Zusammensetzung der Einlagerungen in verkalkten Arterien. Zeitschr. f. physiol. Chemie LXX, 6. 1910/11. — *Anitschkow*, Entzündl. Myokardveränd. Dissert. Petersburg 1912. — *Anitschkow*, Pathologie d. Arterienwand. Vortr. z. XV. Chirurgenkongr. Petersburg 1922. — *Aschoff*, Verkalkung. Ergebnisse 8. 1904. — *Aschoff*, Beitrag zur Myelinfrage. Verh. d. path. Ges. X. Tagung 1907. — *Aschoff*, Beihefte z. med. Klinik 1914, H. 1. — *Aschoff, Alb.*, Jena 1909. *Beneke*, Virchows. Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **191**. 1908. — *Bollag*, Kalkstoffwechsel bei Artherosklerose. Diss. Zürich 1911. — *Björling*, Mukoides Gewebe. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **205**. 1911. — *Braun*, Münch. med. Wochenschr. 1905, S. 533 u. 630. — *Cohn*, Knochenbild. an den Arterien. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **106**. 1886. — *Cohnheim*, Allg. Pathol. 1877. *Dmitrijeff*, Elasticaveränderung. Zieglers Beiträge z. allg. Path. u. pathol. Anat. 1897. — *Dürck*, Akute Verkalkung, Ref. Münch. med. Wochenschr. 1922, S. 876. — *Erb jun.*, Arterienerkrankung nach Adrenalininjektion. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **53**. 1905. — *Erb jun.*, Zieglers Beiträge z. allg. Path. u. pathol. Anat. 1905. Suppl. — *Ernst*, Elastica int. Verh. d. pathol. Ges. 1901. — *Faber*, Die Arteriosklerose 1912. — *Fischer*, Arterienerkrankung nach Adrenalininjektionen. Kongreß f. inn. Med. 1905; Dtsch. med. Wochenschr. 1905. — *Fischer und Schlayer*, Arteriosklerose und Fühlbarkeit der Arterienwand. Dtsch. Arch. f. klin. Med. **98**. 1910. — *Freudenberg und György*, Kalkbindung durch tierische Gewebe. Biochem. Zeitschr. **110**, H. 5/6. 1920 und **115**, H. 1/2. 1921. — *Fränkel*, Real. Enzyklopädie 1907. — *Froboese*, Dtsch. med. Wochenschr. 1922. — *Gazert*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **62**. 1899. — *Giercke*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **167**. 1902. — *Hammarsten*, Physiol. Chemie 1914. — *Hornowsky*, Untersuchung über Atherosklerose. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **215**. — *Hart*, Sklerose der Pulmonalart. Berlin. klin. Wochenschr. 1916, Nr. 12. — *Harvey*, Ursache der Arteriosklerose. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **196**. 1909. — *Hedinger*, zit. nach *Schirokogoroff*. *Heubner*, Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. I. 1908. — *Hirsch und Thorspecker*, Dtsch. Arch. f. klin. Med. **107**. 1902. — *Hübschmann*, Zieglers Beiträge z. allg. Path. u. pathol. Anat. **39**. 1906. — *Hueck*, Über das Mesenchym. Zieglers Beiträge z. allg. Path. u. pathol. Anat. **66**. — *Hueck*, Münch. med. Wochenschrift 1920, Nr. 19, 20, 21. — *Jores*, Zieglers Beiträge z. allg. Path. u. pathol. Anat. **21**. 1897. — *Jores*, Neubau von Organen. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **221**. 1916. — *Josué*, Presse méd. 1903. — *Kaiserling*, Berlin. klin. Wochenschr. 1907, Nr. 2. — *Koranyi*, Jodwirkung auf Arterioneurose. Dtsch. med. Wochenschr. 1906, Nr. 17. — *Kóssa*, Künstlich erzeugbare Verkalkungen. Zieglers Beiträge z. allg. Path. u. pathol. Anat. **29**. 1901. — *Klebs*, Pathol. Anat. 1889. — *Klotz*, Journ. of exper. Med. 1906. — *Krause*, Zieglers Beiträge z. allg. Path. u. pathol. Anat. **70**. 1922. — *Kryloff*, Experimentelle Arteriosklerose. Diss. Petersburg 1910. — *Külbs*, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. **53**. 1905. — *Kusnetzowsky*, Diss. Petersburg 1919. — *Leersum, van*, Exper. aliment. Atherosklerose. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **217**. — *Leersum, van*, Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. **172**. 1911. — *Lindemann*, Allgem. Pathologie 1911 (Russisch). — *Lissauer*, Exp. Arterienerkrankung beim Kaninchen. Berlin. klin. Wochenschr. 1905. — *Lubarsch*, Wesen, Entstehung und Ursache der Schlagadererkrankung. Berlin. klin. Wochen-

schr. 1920, Nr. 1. — *Lubarsch*, Aliment. Schlagadererkrankung. Münch. med. Wochenschr. 1910. — *Marchand*, Real-Enzyklopädie 1907. — *Matusewicz*, Elast. int. Zieglers Beiträge z. allg. Path. u. pathol. Anat. **31**. 1902. — *Mays*, Bindegewebsfibrillen und Verkalkung. Zieglers Beiträge z. allg. Path. u. pathol. Anat. 7. Suppl. 1905. — *Mönckeberg*, Knochenbildung in der Arterienwand. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **167**. 1902. — *Mönckeberg*, Mediaverkalkung und Arteriosklerose. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **171**. 1903. — *Mönckeberg*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **216**. — *Melnikoff-Raswedenkoff*, Charkowski Med. Journ. 1907. — *Nakonetschny*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **243**. 1923. — *Oppenheimer*, Handb. der Biochemie 1909. — *Orth*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **191**. 1908. — *Pearce*, Spontane Kaninchen-Aorten-Degenerat. Journ. of Americ. assoc. Nr. 13. — *Pearce and Stanton*, Medic. Research. Bd. II. — *Pearce and Raldauf*, Americ. journ. of the med. sciences 1906. — *Pfaundler*, Jahrb. f. Kinderheilk., psych. Erziehung, **10**. 1904. — *Pic et Bonnamour*, Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. **58**. 1905. — *Posselt*, Berlin. klin. Wochenschr. 1916, Nr. 26. — *Ranke*, Mesenchym. Heidelb. Akad. math.-naturwiss. Kl. Abt. B. Jg. 1913, 1914. — *Recklingshausen, Romberg*, Kongr. f. inn. Med. Leipzig 1904. — *Rusznayak*, Struktur der Kalkplatten der Intima. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **213**. 1913. — *Rzentkowsky*, Atheromat. nach Adrenalininjektion. Berlin. klin. Wochenschr. 1904. — *Scheidemandel*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. 1905. — *Schirokogoroff*, Adrenalinsklerose. Diss. Petersburg 1907. — *Schmidtman*, Pathogenese der Arteriosklerose Virchows. Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **237**. — *Schmorl*, Untersuchungsmethoden 1922. *Schultz*, Bindegewebe. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **239**. 1922. — *Selig*, Kalkgehalt der Aorta. Kongr. f. inn. Med. 1908, 1019. — *Ssolowjew*, Zwischensubstanz. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **241**. 1923. — *Starokodonsky und Ssoboleff*, Frankfurt. Zeitschr. f. Pathol. 1909. — *Stoeltzner*, Knochenuntersuchung von rhachitischen Kindern. Jahrb. f. Kinderheilk. **53**. 1901. — *Strauch*, Spontane Arterienveränderung beim Hunde. Zieglers Beiträge z. allg. Path. u. pathol. Anat. **61**. 1916. — *Sturli*, Münch. med. Wochenschr. 1905. — *Tendeloo*, Allg. Pathol. 1919. — *Thoma*, Gestalt der Gefäßlichtung. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **216**. — *Thorel*, Ergebnisse **18**. 1915. — *Trachtenberg*, Knorpelverknöcherung in der Aorta. Charkow. Med. Zeitschr. 1907. (Russisch.) — *Watermann*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **191**. 1908. — *Wells*, Pathol. Calcifikation. Journ. of med. research. **14**. 1906. — *Wiesel*, Zeitschr. f. Heilk. **27**. 1906. — *Virchow*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **28** u. **29**. — *Westenhöfer*, Dtsch. med. Wochenschr. 1922. Nr. 16; *Zeynek*, Zeitschrift f. physiol. Chemie **70**, 6. — *Ziegler, Kurt*, Zieglers Beiträge z. allg. Path. u. pathol. Anat. 1905. — *Zinserling*, Aortaveränderung beim Pferde. Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **213**. 1913. — *Zinserling und Krinitzky*, Aortaveränderung bei der Kuh. Sitzungsber. d. pathol. Ges. in Petersburg 1922.