

(Aus der Pathologisch-anatomischen Abteilung des Instituts für experimentelle Medizin zu Leningrad [Petersburg]. — Vorstand: Prof. Dr. N. Anitschkow.)

Experimentelle Untersuchungen über die chromotrope Grundsubstanz der Arterienwand.

Von

Dr. A. Ssolowjew.

Mit 5 Textabbildungen*).

(Eingegangen am 27. Januar 1926.)

Die Untersuchungen letzter Jahre über Atherosklerose der Arterien haben unter anderem einige Klärung über einen bis dahin wenig erforschten Bestandteil der Arterienwand gebracht, nämlich über die chromotrope Grundsubstanz derselben (*Schultz, Ssolowjew, Wermbter*). Es hat sich gezeigt, daß dieser Grundsubstanz eine große Bedeutung in der Pathogenese der Atherosklerose zukommt, da sie erstens primär der Lipoidose anheimfällt, zweitens auch an der Bindegewebswucherung beteiligt ist. Als ein besonders wichtiges Ergebnis dieser Untersuchungen muß erwähnt werden, daß der mucoide Charakter der Grundsubstanz auch den normalen Arterienwandungen nicht nur des Menschen, sondern auch verschiedener Wirbeltiere eigen ist (*Björling, Schultz, Ssolowjew, K. Wolkoff*), wodurch die Bedeutung der sog. „schleimigen Degeneration“ der Arterienwand bei Atherosklerose in Abrede gestellt wurde. Wenig erforscht bleibt noch die Frage nach der Natur der morphologisch nachweisbaren Massenzunahme der mucoiden Grundsubstanz in den Arterienwandungen des Menschen mit dem Alter (*Schultz, Ssolowjew*), die auch bei einigen Wirbeltieren beobachtet werden kann (*K. Wolkoff*) und wie bei der menschlichen so auch bei der experimentellen Atherosklerose stets hervorgehoben wird. Ob es sich hier um eine Aufquellung der Grundsubstanz handelt (*Aschoff, Ribbert*) oder um eine Vermehrung derselben, bleibt bis jetzt noch unentschieden, da die physikalisch-chemischen Eigenschaften dieser Grundsubstanz zu wenig erforscht sind und keine chemischen Untersuchungen über die Menge der mucoiden Substanzen in der Arterienwand unter verschiedenen Bedingungen vorliegen.

*) Aus technischen Gründen sind die nach polychromen Methylenblau-Präparaten naturgetreu angefertigten Zeichnungen in Zweifarindruck wieder-gegeben worden.

Dennoch ist, wie mir scheint, auch bei weiteren Studien dieser wenig erforschten Fragen der morphologische Weg angezeigt, da, dank der Chromotropie der Grundsubstanz der Arterienwand, auch auf morphologischem Wege hier eine weitere Klärung gebracht werden könnte. In dieser Hinsicht war es von Interesse, das Verhalten der chromotropen Grundsubstanz unter experimentellen Bedingungen nachzuprüfen, und zwar bei experimentell hervorgerufener Schädigung der Arterienwand. In diesem Falle könnte die Einwirkung erstens des schädigenden Moments, zweitens der bei der Regeneration sich abspielenden Vorgänge auf die Grundsubstanz besonders deutlich hervortreten.

Soweit mir bekannt, liegen experimentelle Untersuchungen über die Grundsubstanz bis jetzt nicht vor. Auch wird in den zahlreichen Arbeiten, welche sich mit den histologischen Veränderungen der Arterien bei Einwirkung verschiedener schädigender Einflüsse sowie bei Überpflanzung befassen, keine Schilderung der Veränderungen der Grundsubstanz gegeben.

Zu diesem Zwecke wurden von mir Versuche an größeren Arterien von Hunden angestellt, wobei als schädigendes Moment anfangs AgNO_3 in Substanz bzw. in Lösungen angewandt wurde.

Diese Methode wurde von mir späterhin verlassen, da die Tiere häufig an Verblutung zugrunde gingen und außerdem, da AgNO_3 eine zu starke Zellreaktion hervorrief, welche das histologische Bild sehr verwickelt gestaltete. Deswegen wurde von mir in weiteren Versuchen ausschließlich Kauterisation der Arterienwand mittels glühenden Metalldrahtes angewandt, und zwar an den Carotiden der Hunde. Im ganzen wurden mit letzter Methode 17 Versuche an 10 Hunden angestellt, wobei die geschädigten Arterien in folgenden Stadien untersucht wurden: 1, 6, 24 Stunden, 3, 6, 11, 15, 19, 25, 32, 48, 60, 97 und 127 Tage.

Die Methode der Untersuchung war dieselbe, welcher ich mich auch in früheren Arbeiten über die Grundsubstanz der Arterienwand bedient habe, d. h. Sublimathärtung, Paraffineinbettung, Schnittfärbung mit polychromer Methylenblaulösung (*Unna-Björling*), Fuchselin (*Weigert-Hart*), Pikrofuchsin (*van Gieson*) und in einigen Fällen nach der *Weigertschen* Fibrinmethode.

Bei der folgenden Schilderung der Ergebnisse meiner Untersuchungen werde ich größere Aufmerksamkeit den Veränderungen der Grundsubstanz schenken und die übrigen schon früher von verschiedenen Forschern ausführlich geschilderten Befunde nur möglichst kurz erwähnen.

Vor allem sei eine kurze Schilderung der normalen A. carotis des Hundes gegeben.

Die Intima dieser Schlagader wird nur von einer Lage Endothelzellen gebildet, welche direkt der inneren elastischen Schicht aufliegen. Die Media besteht aus 8—12 elastischen Lamellen, zwischen welchen in reichlicher Menge kreisförmig angeordnete glatte Muskelfasern eingelagert sind. In den äußeren

Teilen der Media bilden diese Fasern stellenweise ganze Felder; manchmal finden sich hier auch Gruppen längs angeordneter Muskelfasern. Die chromotrope Grundsubstanz ist in Form schmaler Streifchen den elastischen Häuten angelagert, auch ist sie in kleinen Mengen zwischen Gruppen von Muskelfasern und einzelnen Muskelfasern zu finden. Die Adventitia besteht aus einem elastischen Fasergeflecht und kollagenem Bindegewebe mit stellenweise eingelagerten Längsmuskelfasern. Das fibröse Gewebe zeigt hier eine kaum ausgesprochene Chromotropie.

Die *mikroskopischen* Bilder der geschädigten Arterien waren die folgenden.

1 Stunde nach der Kauterisation ist die Arterienwand an der geschädigten Stelle etwas verdünnt. Teilweise fehlen hier die Endothelzellen. An vielen Muskelfasern ist Kernwand- und Gerüsthyperchromatose zu sehen. Die chromotrope Grundsubstanz zeigt keine sichtbaren Veränderungen.

Nach *6 Stunden* ist die Arterienwand an der geschädigten Stelle stark verdünnt, ausgestülpt. Von der Endothellage sind hier nur vereinzelte Zellen mit pyknotischen Kernen erhalten. Die elastischen Lamellen sind mehr gestreckt, zeigen weniger Windungen, sind näher aneinander gelagert. In den äußeren Schichten der Media und in der Adventitia sind die elastischen Gebilde teilweise geschwunden. Ein großer Teil von Muskelkernen ist geschwunden; die übriggebliebenen zeigen meist Kernwandhyperchromatose, Kernsprossungen und Zerfall. Bemerkenswert ist, daß gerade in den äußeren Partien der Media man Muskelfasern mit scheinbar gut erhaltenen Kernen antreffen kann (Fixierung durch Hitze). Die Grundsubstanz zeigt eine geringe Auffaserung, jedoch mit erhaltener Chromotropie.

Nach *24 Stunden* ist die Arterienwand an der verletzten Stelle erheblich verdünnt. Die elastischen Lamellen sind gestreckt, einander genähert. Das Endothel fehlt gänzlich. In der Media sind degenerierte Muskelkerne vereinzelt anzutreffen. Die Chromotropie der Grundsubstanz ist weniger deutlich ausgesprochen. Der metachromatische Farbenton ist schmutzig-rosa und verschwommen. In der Adventitia sind in mäßiger Menge polymorphe kernige Leukocyten zu sehen; vereinzelte solche Zellen finden sich auch in den äußeren Partien der Media an den Grenzen der Nekrose.

Im Stadium von *3 Tagen* ist die Arterienwand an der verletzten Stelle etwas verdünnt. Entsprechend dem mittleren Segment der verletzten Stelle fehlt das Endothel gänzlich. Dagegen sieht man seitens der angrenzenden normalen Teile der Gefäßwand neugebildete, aufgequollene Endothelzellen, welche auf einer kurzen Strecke die peripherischen Abschnitte der verletzten Stelle bedecken. In der Media sind vereinzelte degenerierte Muskelkerne zu sehen. Die Chromotropie der Grundsubstanz ist schwach ausgesprochen, die metachromatische Färbung verschwommen. Dagegen ist in den der verletzten Stelle angrenzenden Mediaabschnitten die Menge der chromotropen Grundsubstanz deutlich vermehrt, die interlamellaren Zwischenräume verbreitert. Hier kann eine Aufquellung der Muskelkerne und Kernformen wahrgenommen werden, welche für amitotische Kernteilung charakteristisch sind (Kerne mit Einschnürung, mit ihren Polen dicht aneinander gelagerte Kerne usw.). In der Adventitia sind in geringer Anzahl an den Grenzen der verletzten Stelle Granulationszellen zu sehen, welche außerhalb der Adventitia in reichlichen Mengen vorhanden sind.

Im Stadium von *6 Tagen* ist die Arterienwand an der verletzten Stelle stark verdünnt. Die elastischen Schichten sind gestreckt und einander genähert. Ein Schwund von elastischen Fasern ist nur in der Adventitia zu sehen. An dem mittleren Abschnitt des geschädigten Segments fehlen die Endothelzellen gänz-

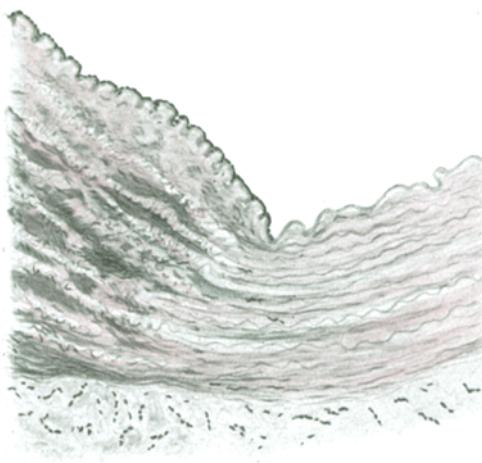


Abb. 1. (Zeiss. Obj. A. Oc. 4.) Stadium von 24 Stunden. Grenzen der verletzten Wandstelle mit den normalen Partien. Die verletzte Stelle (rechts) verdünnt, kernlos; die Grundsubstanz zeigt hier leichte Auffaserung, ihre metachromatische Färbung ist verschwommen.

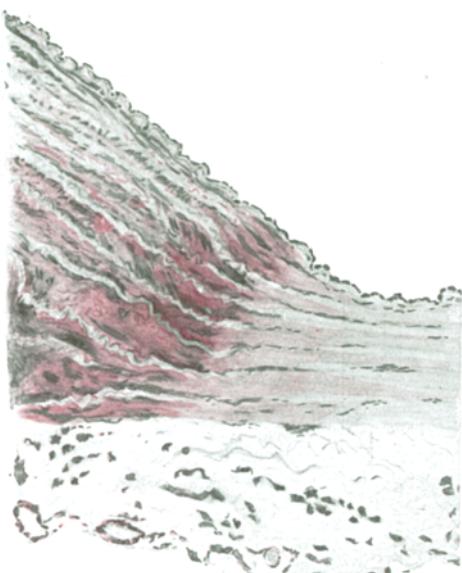


Abb. 2. (Zeiss. Obj. A. Oc. 4.) Stadium von 6 Tagen. Grenze der verletzten Wandstelle mit den normalen Partien. Anhäufungen von chromotroper Substanz in den der Nekrose angrenzenden Mediapartien. Ein Teil der nekrotischen Arterienwand ist von neugebildeten, aufgequollenen Endothelzellen bedeckt.

lich, dagegen ist ein Vordringen neugebildeter aufgequollener Endothelzellen längs der Elastica interna von der Peripherie her sehr deutlich ausgesprochen. Die Chromotropie der Grundsubstanz ist nur an wenigen Stellen der nekrotischen Teile erhalten, jedoch auch hier kaum ausgesprochen. Hier und da liegen in der Media vereinzelte Wanderzellen. In dem der Nekrose angegrenzten Mediaabschnitt ist eine beträchtliche Zunahme von chromotroper Grundsubstanz zu sehen. Die Zwischenräume zwischen den elastischen Schichten und Muskelfasern sind verbreitert und von chromotroper Grundsubstanz ausgefüllt. Entsprechend solchen Stellen der Media ist auch in der Adventitia eine metachromatische Färbung des Bindegewebes festzustellen. An denjenigen Stellen der Media, wo eine Vermehrung der Grundsubstanz stattfindet, ist keine Vermehrung von elastischen oder kollagenen Fasern wahrzunehmen. An solchen Stellen ist nur eine Aufquellung und Wucherung von Muskelzellen sichtbar.

Im Stadium von 11 Tagen ist die Arterienwand an der geschädigten Stelle stark verdünnt. Die elastischen Lamellen sind gestreckt aneinander genähert; an manchen Stellen zeigen sie Lücken und Risse. In den äußeren Schichten der Media und in der Adventitia sind die elastischen Fasern teilweise geschwunden. Die Grundsubstanz in den nekrotischen Partien ist aufgefaserst, zeigt keine Chromotropie. An manchen Stellen sieht man hier kleine Gruppen von polymorphen Wanderzellen, z. T. mit degenerierten Kernen; die Grund-

substanz zwischen solchen Zellen zeigt manchmal eine geringe Chromotropie. Die kauterisierte Stelle ist überall mit aufgequollenen, neugebildeten Endothelzellen bedeckt. Hier und da bekommt man den Eindruck, daß diese Zellen in zwei und mehr Reihen gelagert sind; an solchen Stellen sind aber gewöhnlich Lücken in der Elastica interna vorhanden, in welchen häufig radiär gestellte Zellkerne zu sehen sind, was für ein Eindringen von Zellen aus der Media sprechen könnte. Zwischen den Zellen der Intima sowie zwischen diesen Zellen in der Elastica können an manchen Stellen schmale Streifchen chromotroper Grundsubstanz festgestellt werden.

Die Vermehrung der chromotropen Grundsubstanz an den Grenzen der normalen Media mit den nekrotischen Abschnitten derselben, welche bei der Schilderung der vorhergehenden Stadien schon erwähnt war, ist auch hier scharf ausgesprochen.

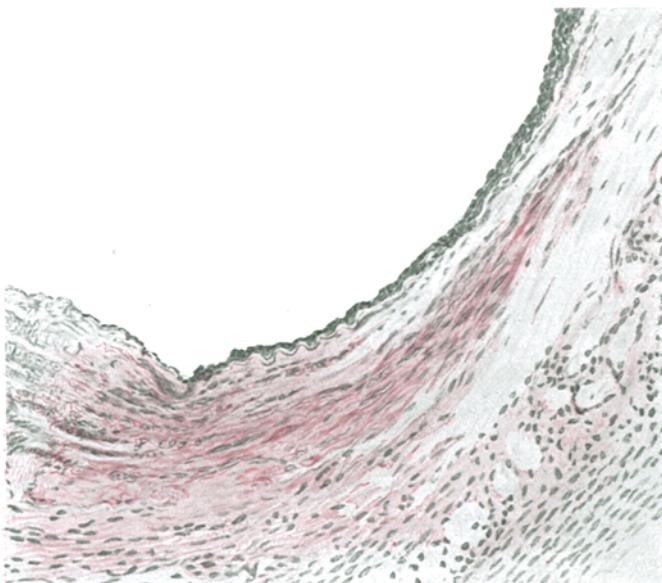


Abb. 3. (Zeiss. Obj. A. Oc. 4.) Stadium von 19 Tagen. Eindringen der chromotropen Substanz mit den Zellelementen in die nekrotischen Partien der Media. Intima verdickt, zellreich: Granulations-
elemente in der Adventitia und im periadventitiellen Gewebe.

Außerdem sieht man, daß die Grundsubstanz von diesen Anhäufungen in die nekrotischen Teile der Media zwischen den elastischen Schichten zungenförmig eingedrungen ist. In diesen „Ausläufern“ der Grundsubstanz liegen Zellen bzw. ein Zellsyncytium mit ovalen teils mehr ausgezogenen Kernen, gut ausgesprochenen Kernkörperchen und weitmaschigem Chromatinnetz. Diese Kerne sind reihenförmig mit ihren Polen aneinander gelagert, manche von ihnen zeigen eine Einschnürung, wie man es gewöhnlich bei gerader Kernteilung sieht. Der Charakter dieser Zellkerne entspricht vollkommen denjenigen, welche in den vorhergehenden Stadien, wie auch in diesem Stadium in den der Nekrose angrenzenden Media-teilen auftreten und alle Übergänge zu den normalen Muskelkernen zeigen. In den Spalten des adventitiellen Bindegewebes sind kleine Haufen von Wanderzellen zu sehen. Außerhalb der Adventitia findet sich ein ausgebildetes Granulationsgewebe, dessen Grundsubstanz eine schwache Chromotropie zeigt, welche deutlicher um die Gefäße herum ausgeprägt ist.

Im Stadium von *15 Tagen* unterscheidet sich das mikroskopische Bild nur wenig von demjenigen im vorhergehenden Stadium. Es sei erwähnt, daß die „Grundsubstanzausläufer“ in diesem Stadium weiter in die nekrotischen Teile eingedrungen sind und daß im Granulationsgewebe außerhalb der Adventitia in größerer Menge Mastzellen und Fibroblasten auftreten, welche letztere an manchen Stellen in zirkuläre Reihen geordnet sind.

Im Stadium von *19 Tagen* ist der Charakter des mikroskopischen Bildes im allgemeinen der gleiche wie in beiden vorhergehenden Stadien (11 und 15 Tage). Die Intima ist mehr verdickt und zellenreicher, besonders entsprechend denjenigen Stellen, wo die Elastica interna Lücken und Risse aufweist. Zwischen den Zellen der Intima, und zwar an den Stellen, wo auch die chromotrope Grund-

substanz in Form schmaler Streifen vorhanden ist, erscheinen vereinzelte dünne elastische Fäserchen. Die zungenförmigen „Ausläufer“ der chromotropen Grundsubstanz haben beiderseits fast die Mitte des nekrotischen Mediaabschnitts erreicht. Überall in diesen Grundsubstanzstreifen liegen gequollene wuchernde Muskelkerne sowie vereinzelte Fibroblastenkerne und Kernmitosen. Auch unmittelbar unter der Elastica interna ist ein Vordringen solcher Zellen und der Grundsubstanz zu bemerken.

Im Stadium von *25 Tagen* hat die Arterienwand auch an der geschädigten Stelle eine normale Dicke. Die Intima ist verdickt, zellreich. Zwischen den Zellen sind kleine Mengen chromotroper Grundsubstanz eingelagert. In der Media ist nichts von der Nekrose zu sehen. Zwischen den elastischen Häuten, welche weniger Windungen als in den normalen Teilen zeigen, liegen Muskelzellen mit gequollenen Kernen und spärliche Fibroblasten. Die Anzahl der Muskelkerne ist geringer als in den normalen Abschnitten. Dagegen ist die Menge der chromotropen



Abb. 4. (Zeiss. Homog. Immers. $1/12$ ”, comp. Oc. 6.) Stadium von 19 Tagen. Proliferierende Zellen in chromotroper Grundsubstanz. Manche dieser Zellen haben ein Aussuchen von aufgequollenen Muskelfasern. Zahlreiche für Amitose charakteristische Kernformen, eine Kernmitose.

Substanz im ganzen geschädigten Mediasegment erheblich vermehrt, so daß diese letztere bei schwacher Vergrößerung durch ihren roten Farbenton deutlich hervortritt. Im adventitiellen Bindegewebe ist an manchen Stellen eine Chromotropie erkennbar. Außerhalb der Adventitia findet sich ein an Fibroblasten reiches Bindegewebe mit zahlreichen Mastzellen.

Im Stadium von *32 Tagen* ist noch eine Verdünnung der geschädigten Wandstelle sichtbar. Die Intima ist verdickt, zellreich; zwischen den Zellen sind chromotrope Substanz und feine elastische Fasern eingelagert. Die Elastica interna ist an zahlreichen Stellen gespalten, an manchen Stellen zeigt sie Lücken. In der Media sind die interlamellären Zwischenräume etwas verbreitert mit chromotroper Grundsubstanz ausgefüllt; hier liegen auch in zirkulären Reihen die aufgequollenen Muskelkerne. Bemerkenswert ist, daß an van Gieson-Präparaten nur eine geringe Vermehrung von kollagenen Fasern in der Grundsubstanz, und zwar an den elastischen Lamellen, festgestellt werden kann. In dem neu-

gebildeten Bindegewebe außerhalb der Adventitia sind Mastzellen in reichlicher Menge vorhanden.

Im Stadium von *48 Tagen* hat die geschädigte Stelle der Arterienwand eine normale Dicke, tritt aber durch ihre metachromatische Färbung scharf hervor. In der verdickten Intima ist eine Zunahme chromotroper Grundsubstanz und elastischer Fasern zwischen den Zellen zu vermerken. Auch in der Media, besonders an den Grenzen der geschädigten Wandstelle, da, wo in den früheren Stadien die Vermehrung der Grundsubstanz begonnen hatte, ist das Auftreten feiner elastischer Fäserchen zwischen den Schichten sichtbar. Im adventitiellen und periadventitiellen Bindegewebe sind Mastzellen reichlich vorhanden.

Im Stadium von *60 Tagen* zeigt die geschädigte Stelle der Arterienwand eine ausgesprochene metachromatische Färbung, welche, wie auch in den vorhergehenden Stadien, durch reichliche Mengen chromotroper Grundsubstanz an dieser Stelle bedingt ist. Der morphologische Charakter der Grundsubstanz ist aber ein anderer; sie ist nicht locker, wie in früheren Stadien, sondern dichter.

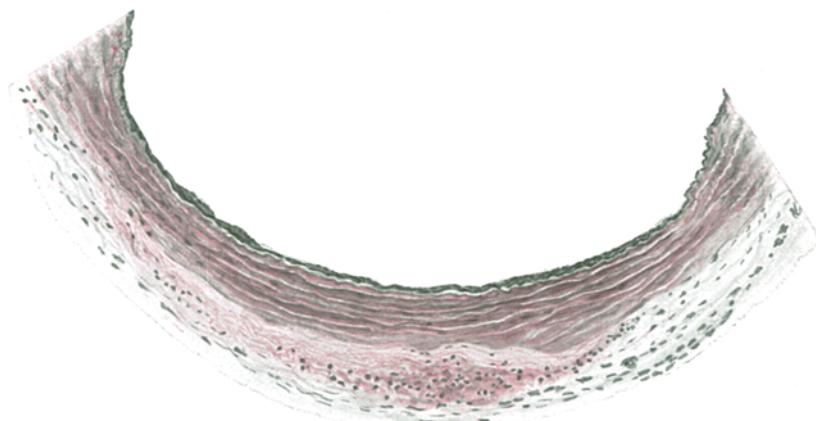


Abb. 5. (Zeiss. Obj. A. Oc. 2.) Stadium von 32 Tagen. Die verletzte Stelle der Arterienwand ist verdünnt, zeigt reichliche Mengen chromotroper Substanz. Die Intima ist verdickt.

An van Gieson-Präparaten sind hier breitere Streifen von kollagenem Bindegewebe an den elastischen Lamellen und zwischen den Muskelfasern zu sehen. Die Kerne der Muskelfasern sind weniger gequollen als in früheren Stadien, ein Teil von ihnen hat ein für diese Gebilde charakteristisches Aussehen. An den Grenzen der geschädigten Media-Partien ist ein filzför miges Geflecht feiner elastischer Fäserchen deutlich zu erkennen, wobei man diese wie in unmittelbarer Nähe von den alten Lamellen, so auch auf einige Entfernung von den letzteren auftreten sieht. Auch die verdickte Intima zeigt reichliche Mengen chromotroper Grundsubstanz, welche zwischen ausgezogenen meist zirkulär geordneten Zellen gelagert ist; auch hier sieht man in der Grundsubstanz kollagene und elastische Fasern. Dickere elastische Fasern bilden unter dem Endothel eine Art neuer Elastica interna.

Im Stadium von *97 Tagen* ist der fibröse Charakter der Grundsubstanz noch deutlicher ausgesprochen als im vorhergehenden Stadium. Die Menge der Muskelfasern hat abgenommen, sie sind von kollagenem Bindegewebe umgeben. Die Grundsubstanz zeigt immer noch eine ausgesprochene Chromotropie, aber der metachromatische Farbenton ist nicht so rein wie in den früheren Stadien. Auch das fibröse Gewebe der Adventitia ist an manchen Stellen chromotrop. Das Auf-

treten feiner elastischer Fasern an den früher geschilderten Stellen der Media ist auch in diesem Stadium deutlich ausgeprägt.

Im Stadium von *127 Tagen* unterscheidet sich das mikroskopische Bild nur wenig von demjenigen im vorhergehenden Stadium. Die geschädigte Stelle der Arterienwand zeigt noch immer eine deutliche Chromotropie, der metachromatische Farbenton hat aber einen Stich ins Graue. Noch deutlicher tritt der fibröse Charakter der Grundsubstanz hervor. An den geschädigten Stelle überwiegt kollagenes Bindegewebe, in welchem in geringer Anzahl Muskelfasern und Bindegewebzellen eingelagert sind. Die Anzahl der elastischen Lamellen erscheint auch vermindert, sie sind dünner und zeigen weniger Windungen als in den normalen Mediapartien.

Zusammengefaßt gestalten sich die Ergebnisse meiner mikroskopischen Untersuchung folgendermaßen:

In den ersten 24 Stunden nach Abglühen der Arterienwand sind am auffallendsten die Veränderungen seitens der zelligen Bestandteile, welche unter allmählicher Degeneration und Zerfall ihrer Kerne zugrunde gehen. Nach 24 Stunden sind in der geschädigten Wandstelle die Endothelzellen gänzlich, die Muskelfasern meistenteils geschwunden. Auch die elastischen Elemente zeigen schon in den ersten Stunden Veränderungen, welche sich in einer Ausstreckung und einem teilweisen Schwund äußern. Die Grundsubstanz zeigt in diesem Zeitraum eine Auffaserung und Abnahme ihrer Chromotropie, wobei diese Veränderungen weiterhin immer deutlicher werden. Gegen den 6. Tag ist die Chromotropie der Grundsubstanz in den geschädigten Abschnitten fast gänzlich geschwunden, am 11. Tag kann sie nicht mehr wahrgenommen werden.

Im Stadium von 3 Tagen sind schon regenerative Erscheinungen am Rande der geschädigten Stelle sichtbar. Sie äußern sich anfangs in einer Neubildung von Endothelzellen und Muskelfasern und einer Zunahme von chromotroper Grundsubstanz an den Grenzen der Nekrose. Diese Erscheinungen sind am 6. Tage schon sehr deutlich ausgeprägt. Weiterhin kann ein allmäßliches Eindringen der chromotropen Substanz in die nekrotischen Mediaabschnitte festgestellt werden, wobei in den „Ausläufern“ der chromotropen Substanz in reichlicher Menge Zellen, hauptsächlich glatte Muskelfasern, vordringen. Gegen den 25. Tag ist von der Nekrose nichts mehr zu sehen. In allen interlamellaren Zwischenräumen der Media liegt in reichlichen Mengen die chromotrope Grundsubstanz, welche im Vergleich zur Norm stark vermehrt ist und Muskelfasern sowie Bindegewebzellen enthält. Auch in der verdickten, zellreichen Intima erscheint zwischen den Zellen die chromotrope Grundsubstanz mit darin verlaufenden elastischen Fasern, welche schon vom 19. Tage an sichtbar werden. Erst in den späteren Stadien des Prozesses (gegen den 32. Tag) ist ein vermehrtes Auftreten von kollagenen Bindegewebfasern in der Grundsubstanz festzustellen, sowie von elastischen Fasern, welche letzteren an den Grenzen der geschädigten

Abschnitte der Media erscheinen*). Die fibröse Umwandlung der Grundsubstanz nimmt weiterhin allmählich zu, wobei ein sekundärer Schwund von Muskelfasern und eine Verdünnung und teilweiser Schwund der noch erhaltenen elastischen Bestandteile beobachtet werden kann. Trotz der fibrösen Umwandlung behält die Grundsubstanz noch am 127. Tage des Prozesses ihre Chromotropie.

Wie es die Ergebnisse der mikroskopischen Untersuchung zeigen, stimmen manche meiner Befunde mit denjenigen anderer Forscher (*Malkoff, Fabris, Andriewitsch, Sumikawa, Jassinowsky, Jores u. a.*) überein: so z. B. die Verdünnung der geschädigten Wandstelle mit Ausstreckung elastischer Lamellen, die Intimaverdickung mit Neubildung elastischer Fasern usw. Auf diese Vorgänge möchte ich an dieser Stelle nicht näher eingehen, da sie in der Literatur genügend erörtert sind. Bevor ich aber zur Besprechung meiner sich auf die Grundsubstanz beziehenden Ergebnisse übergehe, möchte ich noch die von mir oben beschriebene Erscheinung der Regeneration von glatten Muskelfasern besprechen.

Wie bekannt, wird die Regeneration von glatten Muskelfasern in der Media bei der Schädigung der Arterienwand von den meisten Forschern entweder gänzlich in Abrede gestellt oder nur in bescheidenen Grenzen zugelassen (*Malkoff, Marchand, Sumikawa, Borst und Enderlen*). Auch im allgemeinen wird die Regenerationsenergie der glatten Muskelfasern als sehr gering geschätzt (*Borst*). In gewissem Einklang mit den meisten Befunden stehen nur diejenigen von *Jassinowsky*, der eine Vermehrung von Muskelzellen der Media bei Arteriennaht beobachtet hatte, und besonders von *Smith*, der bei seitlichen Wunden und zirkulären Nähten zahlreiche Muskelzellen in der Narbe feststellen konnte. In meinen Versuchen ging die Regeneration der Media unter einer größeren Teilnahme der glatten Muskelfasern einher. Die Anfänge der Wucherung dieser Gebilde, und zwar unter dem Bilde einer direkten Kernteilung, konnten von mir schon in frühen Stadien (3., 6. Tag) an den Grenzen des geschädigten Mediaiteils beobachtet werden. Hier konnte man alle Übergänge von den ruhenden stäbchenförmigen Muskelkernen zu den aufgequollenen Kernen der wuchernden Muskeln auffinden**). Auch bei Vordringen der Zellen bzw. der Zellhaufen in die nekrotischen Teile konnte man in diesen hauptsächlich aufgequollene Muskelkerne und Kernformen antreffen, welche für eine gerade Kernteilung

*) Möglicherweise könnte ein Auftreten feinerer kollagener Fasern bei Anwendung spezieller Färbemethoden auch schon in früheren Stadien nachgewiesen werden.

**) Nach *Binet et Verne* (Presse méd. 1925, Nr. 46) findet bei Venenobliteration eine Entdifferenzierung der glatten Muskelfasern statt, wobei diese Zellen und ihre Kerne eine runde Form annehmen.

charakteristisch sind. Mitosen waren hier nur vereinzelt zu sehen. Typische Fibroblastenkerne wurden von mir bei der Regeneration der Media nur in verhältnismäßig geringer Menge angetroffen. Es sei hier erwähnt, daß auch *Borst* und *Enderlen* gerade Kernteilung an den glatten Muskelfasern in ihren Versuchen beobachtet haben, die sie aber nicht als regenerative, sondern degenerative auffassen.

Mir scheint, daß der Widerspruch in der Frage über die Regeneration der Muskelfasern in der Arterienwand seine Gründe unter anderem auch in der verschiedenartigen Anstellung der Versuche hat. In den meisten Versuchen haben wir es mit einer tiefen Schädigung der Arterienwand zu tun, bei welcher die Unversehrtheit des elastischen Fasergerüstes starke Störungen erlitten hat (Schnittwunden, Zerquetschung, Ätzung mit Silbernitrat). Bei starker Schädigung des elastischen Gerüstes ist für die Einwucherung des Granulationsgewebes in die Media aus dem periadventitiellen Gewebe die beste Möglichkeit gegeben. Bei der Bildung der Narbe auf diesem Wege kann die Wucherung der Muskelfasern eine nur untergeordnete Rolle spielen oder vielleicht gänzlich fehlen.

Ganz anders gestaltet sich der Prozeß in meinen Versuchen. Die Ausbildung des Granulationsgewebes geschah hier fast ausschließlich im periadventitiellen Gewebe, im geringeren Grade auch in der Adventitia. In der Media konnte ich niemals eine Ausbildung von Granulationsgewebe beobachten, hier waren nur kleine Gruppen von Wanderzellen, niemals aber ein Einwachsen von Gefäßen zu sehen. Die Regeneration der Media ging in meinen Versuchen in erster Linie von den benachbarten unverletzten Mediaabschnitten her, was, wie mir scheint, unter anderem auch durch das Erhaltensein des elastischen Gerüstes erklärt werden kann.

Besonders bemerkenswert sind in meinen Versuchen die Veränderungen der chromotropen Grundsubstanz, welche nach Verletzung der Arterienwand und bei ihrer nachfolgenden Regeneration deutlich zutage treten.

So sehen wir, daß bei Auftreten von Erscheinungen, welche für Nekrose bzw. Nekrobiose charakteristisch sind, ein allmählicher Schwund der Chromotropie der Grundsubstanz eintritt, welcher mit einer Auffaserung dieser letzteren verknüpft ist. Da dabei die metachromatische Färbung verschwommen erscheint, könnte man vielleicht von einer Diffusion der chromotropen Bestandteile aus der Grundsubstanz sprechen. Bekanntlich sind ähnliche Befunde über die Grundsubstanz im Laufe der Autolyse der Arterien von *Pentman* erhoben worden. Auch bei verschiedenen pathologischen Prozessen im Knorpelgewebe sind ähnliche Veränderungen seitens seiner Grundsubstanz geschildert worden; so der Schwund ihrer Basophilie bzw. Chromotropie und Zerfaserung dieser, z. B. bei eitriger Gelenkentzündung, bei der sog.

Chondromalacie usw., was durch den ähnlichen chemischen Charakter der beiden Grundsubstanzen erklärt werden könnte.

Auffallend waren die Befunde an der Grundsubstanz bei der Regeneration der Arterienwand. Schon in den Anfangsstadien der Regeneration, gleichzeitig mit den Anfängen der Wucherung von Endothelzellen und Muskelfasern konnte eine deutliche Massenzunahme der chromotropen Grundsubstanz an den Grenzen der nekrotischen Mediazteile nachgewiesen werden. Gerade an diesen Anhäufungsstellen der Grundsubstanz fand die Wucherung von Muskelfasern statt. Auch in den weiteren Stadien des Regenerationsprozesses konnte ein Zusammenhang der wuchernden Zellen mit der chromotropen Substanz festgestellt werden. Die in die nekrotischen Teile eindringenden Zellen waren stets von dieser Substanz umgeben. Weniger beständig und deutlich war das Auftreten der chromotropen Substanz im Granulationsgewebe der Adventitia, aber auch da konnte sie häufig nachgewiesen werden, besonders um die Gefäße herum. Auch nach Vollendung der Regeneration verbleibt die chromotrope Substanz in reichlichen Mengen an der kauterisierten Stelle der Media. In dieser Substanz geht ferner die Neubildung von Bindegewebe vor sich, die schließlich zu einer Fibrose der kauterisierten Wandstelle führt.

Somit ist anzunehmen, daß die chromotrope Substanz an der Neubildung von kollagenen sowohl wie elastischen Fasern beteiligt ist. Ihre vorwiegende Rolle bei der Neubildung elastischer Fasern, welche in letzter Zeit wiederholt betont wird (*Schultz, Wermber*) konnte ich auch in diesen Versuchen nicht feststellen. Im Gegenteil, in meinen Versuchen fand vorzugsweise eine Neubildung von kollagenen Fasern statt. Die Neubildung elastischer Fasern geschah nur an bestimmten Stellen des Regenerats: und zwar hauptsächlich in der verdickten Intima und an den Grenzen der kauterisierten Stelle der Media, was eher mit einer funktionellen Inanspruchnahme dieser Gefäßbezirke in Zusammenhang gebracht werden könnte (*Borst und Enderlen*). Die Neubildung von Fasern beiderlei Art aus einer und derselben Grundsubstanz, wobei diese Fasern ein indifferentes Vorstadium durchmachen, ist von manchen Forschern als allgemeine Bildungsweise von Bindegewebsfasern anerkannt (*Ranke, Hueck*) und von *d'Antona* auch für die Arterienwand nachgewiesen worden.

Wie könnte nun aus meinen Versuchen die Natur der morphologisch feststellbaren Massenzunahme der Grundsubstanz erklärt werden? Ohne die Möglichkeit einer Aufquellung der Grundsubstanz in Abrede zu stellen, möchte ich doch auch eine echte Mengenzunahme derselben annehmen, da nur auf solche Weise eine Wiederherstellung der Grundsubstanz in den nekrotischen Abschnitten, und zwar in vermehrter Menge im Vergleich zur Norm erklärt werden könnte. Die Frage nach dem Zustandekommen dieser Mengenzunahme möchte ich dahingestellt

lassen, da sie eng mit der Frage der Entstehung amorpher Grundsubstanzen im allgemeinen verknüpft ist und weiterer Untersuchungen bedarf. Nach *d'Anton* ist die Grundsubstanz der Arterienwand ein Produkt der Zellen — ein Metaplasma. Bemerkenswert ist ferner, daß die Massenzunahme der Grundsubstanz einer Neubildung von faserigen Bestandteilen vorangeht. Dieser Befund könnte vielleicht mit gewisser Vorsicht zur Erklärung der Massenzunahme von Grundsubstanz in den Arterien mit dem Alter sowie im Laufe des atherosklerotischen Prozesses herangezogen werden. Was die Frage nach der Altersfibrese (*Stämmler*) der Arterien betrifft, so wäre es von Wichtigkeit, die betreffenden Veränderungen auch in dieser Hinsicht weiterzuverfolgen. Dagegen konnte der Zusammenhang der Bindegewebswucherung bei Atherosklerose mit einer Zunahme von Grundsubstanz seinerzeit von *Schultz* und von mir nachgewiesen werden. Auch bei experimenteller Kaninchenatherosklerose nach Cholesterinfütterung konnte ich feststellen, daß die Neubildung elastischer Fasern gerade an denjenigen Stellen der Intima stattfindet, wo auch die chromotrope Grundsubstanz auftritt.

Alle angeführten Tatsachen zeigen mit Deutlichkeit, daß eine Zunahme der chromotropen Substanz in der Arterienwand durchaus nicht als Zeichen einer Degeneration aufgefaßt werden kann, sondern im Gegenteil eher als ein in gewissem Sinne wuchernder Vorgang. Sie zeigen weiter, daß beim Studium pathologischer Prozesse in der Arterienwand auch ihre chromotrope Grundsubstanz größere Aufmerksamkeit verdient.

Literaturverzeichnis.

- ¹⁾ *Andriewitsch*, Zur Frage über die Veränderungen der Arterienwandungen bei ihrer Reizung von seiten der Adventitia. Inaug.-Diss. St. Petersburg 1901 (Russisch). — ²⁾ *d'Antona*, Zeitschr. f. wiss. Zool. **109**, 485. 1914. — ³⁾ *Aschoff*, Vorträge über Pathologie. Jena 1925. — ⁴⁾ *Björling*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **205**, 71. 1911. — ⁵⁾ *Borst*, Aschoffs Lehrbuch Bd. I, S. 594. 1923. — ⁶⁾ *Borst* und *Enderlen*, Dtsch. Zeitschr. f. Chir. **99**, 54. 1909. — ⁷⁾ *Fabris*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **165**, 439. 1901. — ⁸⁾ *Jassinowsky*, Die Arteriennaht. Inaug.-Diss. Dorpat 1889. — ⁹⁾ *Jores*, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **24**, 458. 1898. — ¹⁰⁾ *Malkoff*, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **25**, 431. 1899. — ¹¹⁾ *Marchand*, Der Prozeß der Wundheilung. Stuttgart 1901. — ¹²⁾ *Pentman*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **259**, 666. 1926. — ¹³⁾ *Ribbert*, Verhandl. d. Dtsch. pathol. Ges. 8, 168. 1904. — ¹⁴⁾ *Schultz*, Virchow Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **239**, 415. 1922. — ¹⁵⁾ *Smith*, zitiert nach *Bors* und *Enderlen*⁶⁾. — ¹⁶⁾ *Ssolowjew*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **241**, 1. 1923 und **250**, 359. 1924. — ¹⁷⁾ *Staemmler*, Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. **34**, 169. 1923. — ¹⁸⁾ *Sumikawa*, Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. **34**, 242. 1903. — ¹⁹⁾ *Wermbter*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **257**, 249. 1925. — ²⁰⁾ *Wolkoff*, Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. **252**, 208. 1924.