

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität Göttingen.)

## **Über Reorganisationsvorgänge in verkalkten Schlagadern.**

### **Ein Beitrag zur Metaplasie-Frage.**

Von  
**Georg B. Gruber.**

Mit 17 Textabbildungen.

(Eingegangen am 22. August 1929.)

Über die späteren Umbauvorgänge in mehr oder weniger verkalkten Schlagadern ist seit *Howses* Beobachtung (1877) von Verknöcherung einer wahrscheinlich traumatisch geschädigten Arteria axillaris abseits des intakt gebliebenen Schlüsselbeins eine Reihe von Arbeiten erschienen, welche sich im wesentlichen mit der Knochenbildung in der Wand dystrophisch veränderter Arterien beschäftigt haben. Hielt man erst dies Vorkommnis für sehr selten, so ist namentlich durch *Rohmer* und *Mönckeburg* gezeigt worden, daß man mit einer bestimmten Häufigkeit (etwa 10%) der Mediaverknöcherung von verkalkten Extremitätenarterien rechnen könne<sup>1</sup>, während Knochenbildung an dystrophischen Herden des subintimalen Gebietes nicht so oft gefunden werde. Ungleich seltener ist bis heute der Befund von Knorpel in der sich umbauenden Gefäßwand festgestellt worden. Diese merkwürdigen Erscheinungen örtlich fremdartiger Gewebsentstehung im Zusammenhang mit sonstigen Gewebsvorgängen an der dystrophisch veränderten Gefäßwand selbst zu betrachten, ihre Erklärung durch verschiedene Forscher zu überdenken und mit dem Stand heutiger Anschauungen zu vergleichen, kann zu tieferer Einsicht in die als „Metaplasie“ bezeichneten Vorgänge führen. Zwar mag es dem einen und anderen als zwecklose Arbeit dünken, sich abermals mit dem Wesen dieser Erscheinung zu befassen, welche gerade durch *Lubarsch* 1906 in einem Vortrag vor der Deutschen pathol. Gesellschaft großzügig angegangen und in Einzelheiten erklärt worden ist. Es will mir aber scheinen, als ob immerhin der alte Zauber, der über diesem Worte schwebte, noch heute da und dort sich geltend mache, als ob von mancher Seite immer noch zu sehr an diesem Begriff der Umwandlung eines weitdifferenzierten Gewebes in ein anderes fest-

<sup>1</sup> Gelegentlich hat auch *Hanns Chiari* (1900) bekundet, daß man Verknöcherung in Arterien alter Leute nicht so selten finde.

gehalten würde. Das mag mein heutiges Beginnen rechtfertigen! Eine knappe Übersicht der im Schrifttum zerstreuten Befunde entsprechenden der Erscheinungen in der Gefäßwand sei vorausgeschickt.

Zunächst<sup>1</sup> kennzeichnete *Marchand* (1880) in der ersten Auflage der *Eulenburgschen* Realenzyklopädie der Heilkunde die Knochenbildung in der verkalkten Media der Schenkelarterie eines Greises mit seniler Gangrän. Er ließ diesen eigenartigen Umbau eingeleitet sein von einer Wucherung der Vasa vasorum, die von zahlreichen Rundzellen begleitet seien; diese Rundzellen ordneten sich zu osteoplastischen Säumen und schieden die Grundsubstanz des neuen Knochens ab. —

Sodann stellte *Orth* 1883 in der ersten Lieferung seines Lehrbuches der speziellen pathologischen Anatomie das Vorkommen von Verknöcherungen in der atheromatösen Aortenwand fest. Die Ossifikation schlosse sich an eine Gefäß- und Bindegewebswucherung an, wobei die Gefäße zunächst die Verkalkungsherde ähnlich dem Epiphysenknorpel auflösten; abgesehen von dieser Knochenbildung spielten sich in der Media produktiv entzündliche Vorgänge ab. —

In der Londoner Gesellschaft für Pathologie hat am 16. III. 1886 *Paul* unter Vorlage von Bildern über die Arteriosklerose seniler Schlagadern gesprochen. Beginne dies Leiden mit einfacher kalkiger Degeneration, so werde es später erschwert durch weitere Vorgänge. Die Kalkplatten zeigten Knochensäume; es käme zu Brüchen der Kalkplatten und Ausflickung derselben durch Knochenbildung. An Hand von Präparaten der hinteren Tibialarterie suchte *Paul* die Bedingungen für dies merkwürdige Geschehen zu klären. Er hielt die vorausgehende Kalkablagerung als nötig für die Verknöcherung; Reize, die vom Kalk ausgingen, etwa gerade in Form von Kalkfrakturen, führten zur Gewebswucherung. Das junge gewucherte Gewebe verfiere der Verknöcherung. —

1886 hat dann *Carl Cohn* ausführlich über Knochenbildung in den Arterien gearbeitet, wobei ihm Verhältnisse der senilen, verkalkten menschlichen Schenkel-schlagader vor Augen lagen. *Cohn* schilderte, wie es zur Durchbrechung förmlich frakturerter Kalkplatten und Kalkröhren durch einwachsendes Bindegewebe komme. Es entstehe geradezu ein „Callus“ unter entzündlicher Reizwirkung. In diesem Callusbereich könne sich nun „einfach durch die Metaplasie des Gewebes ein knorpel- oder knochenähnlicher Streifen zwischen den beiden Enden (scil. der Kalkspangen) ausbilden.“ Außerdem aber finde man oft mitten in Kalkplatten Hohlräume, die von zartwandigen Gefäßen und von zellreicher Gewebsmasse erfüllt seien und so das vollständige Bild eines Markraumes darböten. Die umgebende Kalkmasse sei ausgezackt und mit Buchten versehen, in denen Zellen — ähnlich den Osteoklasten bei Osteoporose — die Kalkmassen angriffen und zum Schwinden brächten. An anderer Stelle lehne sich an solche Kalkmassen Knochengrundsubstanz mit wohlcharakterisierten sternförmigen und verzweigten Knochenkörperchen. Knochen und Kalk stünden durch zackige Linien miteinander in Verbindung. Die Verknöcherung beginne an zerstreuten Punkten und durchaus nicht immer in der ganzen Peripherie der fraglichen Markräume. — Ob nicht erst die Marksubstanz sich in Bindegewebe umwandle und dann durch Metaplasie in Knochen, das wagte *Carl Cohn* nicht zu entscheiden. Jedenfalls finde man auch eine faserige, dem Bindegewebe außerordentlich ähnliche Ausfüllung solcher Hohlräume. —

Bei einem an Diabetes leidenden 55jährigen Mann wurde wegen Brandes ein Bein abgesetzt, wie 1898 *Bensen* unter *Orth* berichtet hat. Histologische Unter-

<sup>1</sup> Allerdings hatte *Rud. Virchow* schon ganz allgemein in seiner Cellularpathologie das Vorkommen echter Verknöcherung an Stellen vorausgegangener Verkalkung benannt. Vgl. Cellularpathologie, 4. Aufl., S. 452 (1871).

suchungen der Arterien brachten eine schwere Arteriosklerose, ausgeprägte Mediaverkalkung und daneben spangenförmige Knochenbildung von lamellösem, spongiösem Bau zum Vorschein. —

Sehr bemerkenswert gestaltete sich eine Untersuchung von *Rosenstein* (1900) an Herzklappen eines 36 jährigen Mannes mit chronischer rückfälliger Endokarditis. Es fand sich in einer durch Verkalkung heimgesuchten Aortenklappe ein Gerüst von älterem und jüngerem Knochengewebe mit allen seinen Struktureigentümlichkeiten. Diese Knochenbildung war zum Teil nachbarlich an Bindegewebe angeschlossen, teils wurde sie in unmittelbarer Verbindung mit Knorpelgewebe gefunden. Auch ersah man eigenartige Knochenringe, völlig in den Knorpel hineingesetzt, wie wenn sie sich aus dem umgebenden Knorpel herausgewandelt hätten, also Bildungen nach Art der sog. Globi ossei. Für *Rosenstein* lag es nahe, wie er schrieb, den Knochen mit dem gleichzeitig gefundenen Knorpel in genetischen Zusammenhang zu bringen — und zwar in dem Sinne, daß eine direkte Entstehung der einen Gewebsart aus der anderen erfolgt sei. Freilich schränkte *Rosenstein*, der die ganze Erscheinung, wie es auch *Cohn* getan, mit einer Callusbildung verglich, seine Aussage wieder ein, indem er meinte: Ob eine Metaplasie oder ein älteres Stadium vorliege, an dem man das Werden des Knochens nicht mehr zu erkennen vermöge, das wisse er nicht zu sagen.

Übrigens hatte auch *Carl Cohn* Knochenbildung in einer Herzklappe gesehen, jedoch war ihm dabei keine Knorpelbildung begegnet. —

Das gleiche gilt von *Rohmer*, der sich mit der „Knochenbildung in verkalkten, endokarditischen und endarteriitischen Herden“ abgab (1901). Dabei beschrieb er eine Resorption des Kalkes, die Entstehung von zellreichem Granulationsgewebe, das aus der Adventitia gegen die Media, ja aus der Muskelhaut auch in das Bereich der Intima vordrängte. Es bildeten sich breite Ströme lockeren Bindegewebes, die aber nicht schrumpften. So entstünde denn auch da und dort ein zell- und gefäßreiches lockeres, oft auch durch Fettfüllung ausgezeichnetes Markgewebe, endlich Knochen. Durch einwuchernde Gefäße werde all dies eingeleitet; es könnte wohl aber auch sein, daß die Funktion der Gefäße, der Riesenzellen, des Markes und der Osteoplasten auch von dem lockeren Bindegewebe übernommen werde. Die Markraumbildung im Gebiet der Kalkablagerungen müßte natürlich durch Resorptionsvorgänge ermöglicht worden sein. Dieser Schwund des Kalkes könnte vielleicht durch zellige Gewebsinfiltration mit „Schmelzung“ des anliegenden Kalkes unter Wirkung der ihn umgebenden Zellen des jugendlichen Gewebes gedacht werden; sicherlich finde aber eine lacunäre Beeinträchtigung der Kalkmassen statt, wenn sich auch nicht stets in den Buchten Riesenzellen finden ließen. Verknorpelung hat *Rohmer* nicht wahrgenommen. Die Anschauung *Cohns*, daß durch den Kalk (gemeint sind wohl die Kalkfrakturen) veranlaßte chronische mechanische Reizungen des umgebenden Gewebes erfolgten und daß daraufhin die Verknöcherung einsetze, will *Rohmer* mangels geeigneter Belege für die Verhältnisse in der Gefäßwand ablehnen. —

An Aorten, Schenkel- und Unterschenkelarterien von 6 alten Leuten mit sog. „seniler Arteriosklerose“ hat *Mönckeberg* (1902) diese Befunde bestätigt und ergänzt. Es handelte sich um Mediaveränderungen, welche entsprechend den *Marchand-Rohmerschen* Bedingungen Knochenbildung da zeigten, wo entwicklungsfähiges Bindegewebe in irgendwelcher Weise zu abgelagertem Kalk gelangt war. Die Kalkspangenbrüche *Carl Cohns* bestätigte *Mönckeberg*, auch die Zwischenlagerung von Bindegewebe zwischen die Frakturteile, jedoch habe es sich in *Mönckebergs* Präparaten nicht um knöcherne Callusmassen gehandelt. Was die Verknöcherung von Wandanteilen betrifft, so komme die Ossifikation bei Arterien nur in krankhaft veränderten Wandteilen vor. *Mönckeberg* konnte

aber nicht, wie *Rohmer*, das Einströmen des lockeren, gefäßreichen Bindegewebes von der Adventitia her sehen. Die der Norm entsprechenden Vasa vasorum zeigten nur wenig Rundzelleninfiltrate. Die Media zeige Bilder, wie man sie eben in schweren Fällen von Arteriosklerose anzutreffen pflege: Atrophie der Muskelfasern, partielle Zerreißen der elastischen Lamellen, Narbenbildungen, Kalkablagerungen und stärkere Vascularisation; aber immer sei sie als kontinuierliche Ringschicht des Gefäßes vorhanden und immer lägen nach innen von der *Elastica externa* noch einige Medialamellen. Dort, wo die Aufsaugung von totem Material erfolge, wirke offenbar ein uns unbekannter Reiz; dort sehe man eine Lockerung des Gewebes und das sich teilende Vas vasis mit stärkerer oder schwächerer Zellvermehrung. Solche Bilder erweckten den Gedanken an eine Teilnahme des bereits vorhandenen Gewebes an dem merkwürdigen Vorgang. Mit *Rohmer* nimmt *Mönckeberg* an, daß die Markraumbildung durch Resorption gefördert werde, die man nicht nur in der Nähe der Knochenbildung, sondern auch sonst an hyalinen Gewebsstellen, wie an den Kalkmassen ersehen könne; zerfetzte Fasern, Schollen und Detritus sprächen dafür; dabei nehme man aber fast nie Gefäße, sondern substituierendes Bindegewebe, Rundzellen und Pigmentzellen wahr; nur selten drängten die Gefäße selbst bis zum Kalk vor. Riesenzellen oder „richtige Körnchenzellen“ sah *Mönckeberg* nie. — Die Knochenbildung werde auch unabhängig von typischer Markraum- und Markbildung — entgegen der *Rohmerschen* Darstellung — gesehen. *Mönckeberg* sagt: Da bei Beginn der Knochenbildung noch kein Mark vorhanden sei, könne auch von einer Ossifikation durch Osteoplasten nicht die Rede sein, man müsse für die Herde mit, als für die Herde ohne Markbildung eine direkte Metaplasie des Bindegewebes in Knochen annehmen.

In der Art. tibialis antica eines Greises von 81 Jahren fand *Mönckeberg* außer der Verknöcherung von Media und Intimaabschnitten auch Knorpel, und zwar verkalkten Knorpel, der in sich einen inselförmigen Knochenherd einschloß. Die Grenze zwischen Knorpel und Knochen war bis auf eine Stelle mit allmählichem Übergang scharf und ausgesprochen lacunär. Mit Hinsicht auf diese Feststellung wollte *Mönckeberg* nicht in Abrede stellen, daß auch noch andere Möglichkeiten der Knochenbildung der Gefäßwand vorhanden seien; ob der Knorpel als Vorgänger des Knochens aufträte, wie *Rosenstein* dies für die Ossifikation einer der Aortenklappen seiner Beobachtung angenommen, bleibe dahingestellt. —

In seiner 1902 erschienenen Doktorarbeit hat *O'Brien* die Verknöcherungsvorgänge an den Arterien besprochen, nachdem er selbst die Schlagadern eines wegen seniler Gangrän abgesetzten Beines untersucht. Es komme an verkalkten, bindegewebsreichen Stellen zu Zerfall; von den zuführenden Vasa vasorum, besonders von ihren Lymphgefäßen her, gelangten verschiedene Leukocytenarten in die zerfallende Masse. Durch einen aktiven Zellprozeß würden auch aus dem Bindegewebe neue Zellen „hervorgerufen“, welche in Osteoplastentätigkeit Knochen bildeten, und zwar entweder mitten in der Zerfallsmasse oder am Rand der Kalkschicht.

Ganz überraschend wirkt eine Mitteilung von *Otto Marburg* (1902), der als „Endarteriitis cartilaginosa“ einen Befund veröffentlichte, den er zweimal bei alten arteriosklerotischen Männern gemacht hat. Es handelte sich jeweils um basale Hirngefäße, einmal um die Art. cerebri media, einmal um die Art. basilaris. In dem einen Fall war das Gefäß von einem organisierten Thrombus verschlossen, der am Rand eine bindegewebige, mehr nach seiner Mitte hin eine knorpelige Differenzierung aufwies. In dem anderen Fall war das gewucherte, subintimale Gebiet der atheromatösen Arterie durch knorpelige Gewebsbeschaffenheit ausgezeichnet.

Auch *Poscharissky* hat in seiner vielgenannten Bearbeitung der heterotopen Knochenbildung sich dem Problem der Gefäßwandossifikation zugewandt (1905),

ohne aber beträchtlich Neues zu bringen, zumal er gerade zu dem uns vorliegenden Gegenstand nur über spärliche Befunde an Arteria femoral. und Aorta verfügte. In mehreren Fällen fand er trotz allen Suchens keinen Knochen, doch begegnete er fast stets in den Schnitten einem gefäßhaltigen Granulationsgewebe vom Charakter des Knochenmarkes, was zweifellos darauf hinweise, daß die Entwicklung des Knochenmarkes dem Auftreten von Knochengewebe vorauseile. Aus den Fibroplasten des Granulationsgewebes würden Osteoplasten, sagt *Poscharissky*, widerspricht sich aber sogleich selbst durch die Betonung, daß der Knochen selbständig ohne Mitwirkung von Granulationsgewebelementen entstehe. —

Als höchst seltenes Vorkommnis hat *Hübschmann* (1905) bei Bearbeitung der Frage der arteriellen Mediaverkalkung das Auftreten von Knorpel benannt; er sah dies in der stark verkalkten mittleren Wandschicht einer Art. femoralis, in deren Innenwand Knochengewebe entwickelt war. Knorpel und Knochen standen in keinem Zusammenhang. —

Was dieses Vorkommen von Knorpelgewebe in der Gefäßwand anlangt, so hatte sich hierüber auch *Poscharissky* geäußert; er meinte, dies Auftreten knorpeligen Gewebes müsse durch andere Vorgänge als durch Metaplasie erklärt werden.

*Martin B. Schmidt* sah wiederholt bei alten Leuten im Ligamentum Botalli, und zwar in dessen Mediaanteil, gegenüber einem zentralen Verkalkungsbezirk Knorpel gebildet. Auf seine Veranlassung hat *Mascha Weizmann* (1911) solche Vorkommnisse beschrieben. Die Knorpelentstehung wird für die beobachteten Fälle als Metaplasieergebnis gedeutet. Scherende Kräfte hat *Weizmann* als ihre Ursache angegeben.

In der Aussprache zu *Lubarschs* Vortrag über die Metaplasiefrage haben 1906 mehrere Forscher auf die heterotopie Knochenbildung in Gefäßen zurückgegriffen. So hat dabei *Orth* eine ziemlich strenge Scheidung jener Verknöcherung aufgestellt, welche als Gewebsmetaplasie durch Umwandlung aus fertigem Bindegewebe erfolge, gegenüber der Zellmetaplasie, die anzunehmen sei, wenn sich aus jugendlichen Bindegewebelementen erst Osteoplasten und aus deren Tätigkeit dann Knochen entwickle. *Marchand* betonte in jener Aussprache, daß die heterotopie Knochenbildung der Knochenmarksentstehung vorauslaufe. Und *v. Gierke* verwies auf eine in der letzten Auflage des *Zieglerschen* Lehrbuches gebrachte Abbildung des heterotopen bzw. metaplastischen Knorpelvorkommens in der Arterienwand. —

Es sei ferner darauf hingewiesen, daß es öfters gelungen ist, in der Aorta von Versuchstieren unter pathologischen Umständen Knorpelbildung festzustellen, und zwar beim Kaninchen. *Miesowicz* meldete diesen Befund nach Adrenalin-gaben; ebenso beobachteten dies *W. Erb jun.*, *Trachtenberg* und *Otto*; dieser erinnerte zugleich an ähnliche Befunde durch *Novicki* und *Hornowski*<sup>1</sup> sowie durch *Orlowski*<sup>1</sup>. Sehr hübsch abgebildet, wenn auch in den morphologischen Einzelheiten nicht eingehend beschrieben, hat *Dratschinski* den Befund von Sklerose, Verkalkung und Knorpelherdbildung im ersten Anfangsteil der Kaninchenaorta nach Indolvergiftung. *Studzinski* hat dieselbe Veränderung bei Kaninchen nach subcutaner Einverleibung lebender Colibacillen wahrgenommen. Es ist von Interesse, daß *Dratschinski* Bedenken trug, ob hier nicht etwa ein Normalbefund vorliege, d. h., ob nicht vielleicht das Kaninchen einen Aortenknorpel oder Herzk-norpel aufweise, ähnlich dem knorpeligen Annulus fibrosus der Pferde, eine Meinung, welche auch *Otto* vorschwebte. Indes führten weitere Untersuchungsreihen *Dratschinski* zu der Ansicht, die von ihm nächst dem Aortenabgang, teils in den Klappenschenkeln, teils in der Media, seltener in der Adventitia der Körper-schlagader gefundenen, nach Form, Größe und Lage variablen Knorpelherde

<sup>1</sup> Erwähnt nach *Otto*. Die Arbeiten von *Novicki* und *Hornowski* sowie von *Orlowski* seien niedergelegt in Nov. lek. 1907 und Przegl. lek. 1905.

nicht als normal-anatomische Bildung betrachten zu können. Ich glaube, daß man hier besonders vorsichtig sein sollte; auch ich sah gelegentlich an der Basis der Kaninchenaorta Knorpelherdchen, ohne daß eine mir erkennbare ungewöhnliche Beeinflussung als Ursache dieser Knorpelbildung sich hätte erschließen lassen. Dagegen scheinen mir beim Kaninchen Knorpelbildungen fern der aufsteigenden Aorta durchaus ungewöhnlich, d. h. pathologisch zu sein. —

Der Frage nach der Herkunft des Knochenmarksgewebes in heterotopen Knochenbildungen hat sich unter *M. B. Schmidts* Leitung 1909 *Martha Freudenstein* gewidmet, wobei sie neben Kehlkopf, Rippenknorpel, Strumen, Lunge, Lymphdrüsen auch große arterielle Gefäße untersuchte. Sie fand, daß jeder der von ihr untersuchten Ossifikationen irgendwie Verkalkung vorausging. Das neue Knochenmark wurde als vollkommen blutbildend und blutzerstörend befunden; es ging immer der Knochenbildung voraus. Seine Quelle sei im Bindegewebe verschiedenster Art zu suchen, in Bindegewebe, das mit der Bildung normalen Knochens nichts zu tun habe, wie sich die Verfasserin ausdrückte. Solches Bindegewebe lieferte das Markgerüst; es lieferte Osteoplasten und Ostoklasten; diese zwei Zellformen dürfe man nicht als spezifisch erachten. Es sei schwer zu entscheiden, woher die ersten eigentlichen Parenchymzellen des heterotopen Knochenmarks stammten. Mit Wahrscheinlichkeit sei anzunehmen, daß sie aus der Wand bzw. der nächsten Umgebung der eingewachsenen Blutgefäße ihren Ursprung nähmen. —

Unter *M. B. Schmidt* hat ferner 1911 *A. Wydler* den Bau und die Verknöcherung von Venensteinen bearbeitet, deren Ergebnisse hier ebenfalls zum Teil einschlägig sind. Wie *Ed. Kaufmann* und andere ersah er im Phlebolithen einen nichtorganisierten, verkalkten Thrombus, der nicht selten verknöchere. Dabei drängten von irgendeiner stark vascularisierten Stelle der Venenwand Gefäßcapillaren zum Venenstein hin, begleitet von einem zellreichen, Fibroblasten enthaltenden Bindegewebe. Diese kleideten in fortlaufender Schicht die entstandenen buchtigen Stellen des Kalkgebietes aus; sie hätten die Fähigkeit, teils das verkalkte Gewebe aufzusaugen, teils Knochensubstanz aufzubauen. Wie in allen pathologischen Knochenneubildungen, so schreibt *Wydler*, erfolgte der Prozeß ohne Anwesenheit von Osteoclasten, und zwar ginge das Wachstum so vor sich, daß die dem verkalkten Gewebe am nächsten gelegenen Knochenkörperchen bzw. Osteoplasten dieses immer weiter abbauten und sofort wieder neuen Knochen produzierten. Wenn schon das Wachstum in beschriebener Weise zur Hauptsache auf Kosten des Steines erfolgte, so ließe sich doch auch konstatieren, daß die anfänglich weiten Markräume mit der Dickenzunahme der Knochen-schicht kleiner würden und schließlich ganz verschwänden. Diese Substituierung verkalkten Gewebes stellte wohl die höchste Stufe desjenigen Prozesses dar, der darauf hinausliefe, dem Untergang geweihtes Gewebe dem Stoffwechsel zu entziehen und die Abgabe von Stoffen zu verhindern, welche auf die Umgebung nachteilig wirken und reaktive Entzündung erregen könnten. —

Aus der neuesten (1926) Zeit sind nur noch zwei Arbeiten zu nennen: *Gg. B. Gruber* hat in Anmerkungen zur Frage der Weichteilverknöcherung an Hand eines Beispiels von Gefäßwandknochen versucht, zur Frage der Metaplasie Stellung zu nehmen. In einer nicht der speziellen Frage der Verknöcherung gewidmeten Abhandlung hat *Harold Borchardt* unter 17 Fällen von Spontangangrän alter Diabetiker 16mal Mediaverkalkung und 10mal Knochenbildung in der Arterienwand der fraglichen Extremität gefunden. Übrigens ließ sich unter 5 Fällen nichtdiabetischen Gliedmaßenbrandes ebenfalls regelmäßig eine Mediaverkalkung und dreimal eine spongiöse Verknöcherung im Schlagaderbereich dartun. Man ersieht hieraus u. a., daß *Mönckebergs* Mitteilung über die Häufigkeit solcher Fälle durchaus nicht zu weit ging. —

Überschaut man diese Folge von Bekundungen, so enthalten sie manche Widersprüche oder doch auseinandergehende Erklärungsweisen. Darum habe ich eine kleine Reihe einschlägiger Vorkommnisse auf folgende Fragen hin durchmustert.

- a) Kommen Frakturen von verkalkten Gefäßwandstellen vor?
- b) Wie gestalten sich die Aufsaugungsvorgänge am Kalk der versteinerten Arterienwand?
- c) Wie gestaltet sich die Verknöcherung im Arterienwandgebiet?
- d) Wie ist die selten vorkommende Knorpelherdbildung in der Arterienwand zu deuten?
- e) Bestehen Gesetzmäßigkeiten zwischen den Aufsaugungs- und den Knochenaufbauvorgängen?
- f) Kann man die Verknöcherungsvorgänge, so wie dies *Paul, Rohmer* und *Mönckeberg* getan, als eine neue Stufe des arteriosklerotischen Vorganges benennen?

Meine Ausführungen gründen sich auf histologische Beobachtungen in 5 Fällen, welche bis auf ein Sammlungspräparat so wahllos wie sie beim pathologischen Institut anfielen, für die Zwecke der vorliegenden Untersuchungen verwendet wurden:

1. Altes Präparat einer Arteria femoralis und poplitea mit ringartigen Verkalkungsgebieten inmitten der Gefäßwand. Über die Herkunft des Gefäßes ist näheres nicht verzeichnet.
2. Femoral-, Tibial- und Plantarschlagader vom Unterschenkel einer 65jährigen diabetischen Frau mit feuchtem Brand der 3. und 5. Zehe (E. 2477—2481 ao 1929).
3. Iliaca- und Hypogastrica-Arterien einer 92jährigen Greisin ohne Ernährungsstörung der Gliedmaßen (S. 320 ao 1929).
4. Tibialgefäße vom abgesetzten Bein eines 68jährigen Mannes mit Altersgran der linken Fußrücken (E. 1901 ao 1929).
5. Femoral-, Popliteal- und Tibialgefäße, Art. dorsalis pedis und Art. hallucis bei feuchtem Brand des Fußes eines 60jährigen Mannes mit Tabes dorsalis (E. 1913 ao 1929).

Die fraglichen Arterienteile wurden nach einer mehr oder weniger langen Härtung in Formalin oder Formalin-Kalibichromatgemisch auf dem Gefriermikrotom senkrecht zur Achse geschnitten und nach Anwendung der üblichen Färbeverfahren mikroskopisch untersucht.

1. *Sammlungspräparat der Art. femoralis.* Abgesehen von einer verschieden stark ausgeprägten Sklerose des subintimalen Gewebsbezirkes, zeigte sich im Bereich der Art. femoralis eine beträchtliche Mediaverkalkung, die bis auf geringe Strecken ringförmig ausgeprägt war. Indes erschien der Grad der Verkalkung nicht gleichmäßig; bald zeigten sich nur strichförmige, den Fasern entsprechende Kalkeinlagerungen, bald waren breite Zonen verkalkt nach Art einer kompakten Kalkwand. Diese Kalkwand war ungleichmäßig dick. Sie zeigte da und dort Auftreibungen und an anderen Stellen mehr oder weniger scharfrandige Unterbrechungen, *Frakturen*; Auftreibungen und Unterbrechungen standen teilweise in einem gewissen Zusammenhang, teilweise waren sie voneinander unabhängig.

Im Bereich der Auftreibungen war die kalkige Masse oft in Schollen und ungleiche Geröllmassen zerfallen. Zwischen dem Geröll sah man dann und wann

eine spindelige Zelle mit wohlerhaltenem Kern liegen, deren Zusammenhang mit dem übrigen lebenden Gewebe auf einem einzigen Schnitt quer durch das Gefäß nicht zu erkennen war, während in einer Folge von Schnitten solche Zellen nur als Ausläufer zungenartig ins Verkalkungsgebiet eingewobener oder eingedrungener Gewebswucherungen erschienen.

Wieder an anderen Stellen zeigten sich solche Auftreibungen dort, wo die Kalkwand eingebrochen oder vollkommen frakturiert war. Die Bruchstellen waren von einer zwingenartig geformten, oft nur aus Schollen bestehenden, ebenfalls verkalkten Masse mehr oder minder umfaßt. Jedoch reichten von dem Weichgewebe der Media aus feine Ausläufer d. h. Gewebsbündel bis mitten in das Geröll hinein.

An einer Stelle ließ eine derartige Umklammerung zerbrochener Kalkwandabschnitte folgendes wahrnehmen: Zwischen den Frakturstücken zog sich ein fragliches Gebilde hindurch. Es zeigte selbst die tiefe Färbung des verkalkten

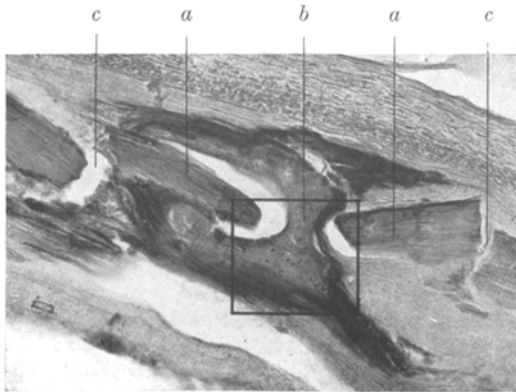


Abb. 1. Kalkbruch in der Media einer Art. femoralis. Zwingenartige Callusbildung zwischen den Bruchenden. *a* = Bruchstücke; *b* = Callus; *c* = Bruchstellen ohne Callus. (Hämatoxylin-Eosin-Färbung.)

Gewebes im Hämatoxylin-Eosinpräparat, aber es enthielt innerhalb der verkalkten Grundsubstanz über ein Dutzend hellerer, scharf umschriebener Kapselräume, in denen kleinere, etwas unregelmäßige dunkle Zellkerne lagen. Bei Hebung und Senkung des Tubus ließen sich solche Kapselgebilde noch weiterhin wahrnehmen. Durch einen bindegewebigen Überzug war auf einer Seite dieses Gewebe, das als verkalkter Knorpel zu bezeichnen war, vom Frakturrand geschieden, während das andere Frakturstück wohl infolge Mißhandlung des Präparates

aus der callusartigen Zwinde stärker zurückgewichen war. (Vgl. Abb. 1 und 2!)

Daneben fanden sich auch radiär durch die Kalkwand erfolgte Brüche, welche mangels aller Reaktion in der Umgebung wohl als Kunsterzeugnisse aufzufassen sind, die bei der Herausnahme des Gefäßes aus dem Leichnam oder durch das Mikrotommesser entstanden waren.

2. 65jährige Frau. Schnitte von der Arteria femoralis zeigten im Mediabereich eine bald nur strichweise erfolgte Verkalkung von Fasern der Webung, teilweise platten- und spangenförmige Einlagerungen, die vollkommen schollig und formlos befunden wurden. Daneben bestand eine ausgesprochene Arteriosklerose der Innenwandschichten des Gefäßes. In den Tibialarterien war die Verkalkung nahezu ringförmig auf den ganzen Umfang der mittleren Gefäßhaut ausgedehnt, freilich bestanden auch hier Ungleichheiten in der Breite; es fanden sich Auftreibungen, in deren Innerem zwischen den Schollen einer Geröllmasse feine Züge oder breitere Bündel eines jugendlichen, zellreichen, mesenchymalen Gewebes zu erkennen waren. Diesen Zügen waren auch capilläre Gefäße beigesellt. Gelegentlich sah man auch Riesenzellen am Rand des Kalkgeröls gelagert. Irgend-einen breiten Strom solchen Gewebes aus der Adventitia nach den Stellen seiner



ausgeprägten Entwicklung im Mediabereich konnte man nicht erkennen, wenn auch solch lockere und jugendliche Mesenchymalgewebslager recht nahe der Adventitia auftraten. — Da und dort zeigte sich in Adventitia und Media ein wandernder Leukocyt, im Anschluß an die im übrigen nicht vermehrt auftretenden Vasa vasorum.

All dies gilt auch für die Verhältnisse der Art. plantaris. Dort fanden sich neben den schon genannten Auftreibungen der Kalkwand auch merkwürdige Brüche, welche teils spontan erfolgt und von einem sehr jugendlichen capillaren, von Lymphocyten und einigen Leukocyten durchsetzten mesenchymalen Gewebe, wie von einem Granulationsgewebe flankiert waren, teils aber auch

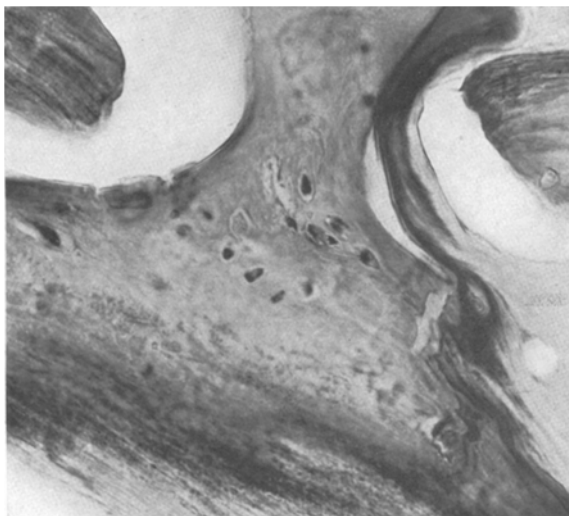


Abb. 2. Teilgebiet aus Abb. 1 bei starker Vergrößerung. Zellen des verknorpelten Callus sichtbar.

eine gewaltsame Bruchbildung und Verschiebung der Anteile durch die Handhabung der Präparatgewinnung darstellten. Dabei kam es zu merkwürdigen Verzerrungen. So zeigt Abb. 3 eine Hintereinanderschichtung zweier Stücke von verkalkten Mediasegmenten, wobei in axialer Richtung der eine Kalkscherben außerhalb des anderen Kalkscherben gerückt worden war; daß sie beide ehemals unmittelbar an der Lamina elastica interna gelegen waren, konnte man noch jetzt an ihrer gewellten oder gezähnten inneren Grenzlinie erkennen.

3. 92jährige Frau. Die Art. iliaca war durch eine mächtige Arteriosklerose ausgezeichnet. Bemerkenswert scheint, daß sich hier die Einlagerung sudanophiler und doppeltbrechender Substanzen stark ausgeprägt im subintimalen Wandgebiet, aber auch über die teilweise zugrundegegangene Elastica hinaus im Bereich der Media wenn schon auch in diesem Bezirk viel geringer nachweisen ließ. Abgesehen von verkalkenden Atheromen des sklerotischen subintimalen Gebietes wurden in der Media unverhältnismäßig kleine Strecken verkalkten Fasergewebes gesehen.

Alle diese Befunde waren wesentlich stärker ausgesprochen im Gebiet der Art. hypogastrica. Hier lagen nach Zerstörung der Elastica interna im Grenz-

gebiet von Media und mächtig verdickter Subintima unregelmäßige Kalkplatten, anderseits aber auch im Mediabereich selbst verhältnismäßig geringe Striche von teils körniger, teils scholliger Verkalkung der Muskulatur. Die letztere hatte

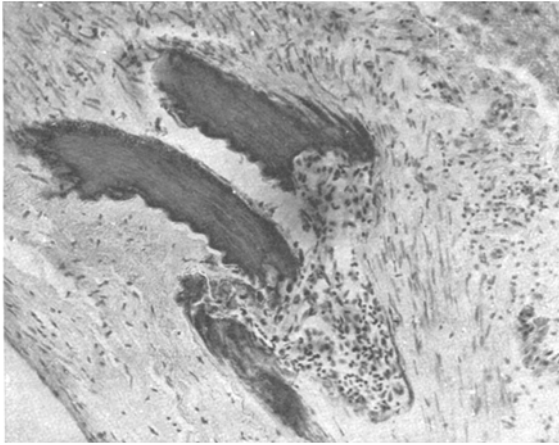


Abb. 3. Verschiebung zerbrochener Kalkwandteile in Achsenrichtung, geschehen bei der Entfernung des Gefäßes aus der Leiche. Rechts unten ein zellreicher Reaktionsherd am Ort einer wirklichen, d. h. intravital erfolgten Kalkfraktur. (Hämatoxylin-Eosin.)

da und dort Anlaß zu einer Gegenwirkung gegeben. Man sah in der Nachbarschaft feinste spaltförmige Lumina von Vasa vasorum, welche von dem einen und anderen Lymphocyten, der einen und anderen Plasmazelle begleitet waren.

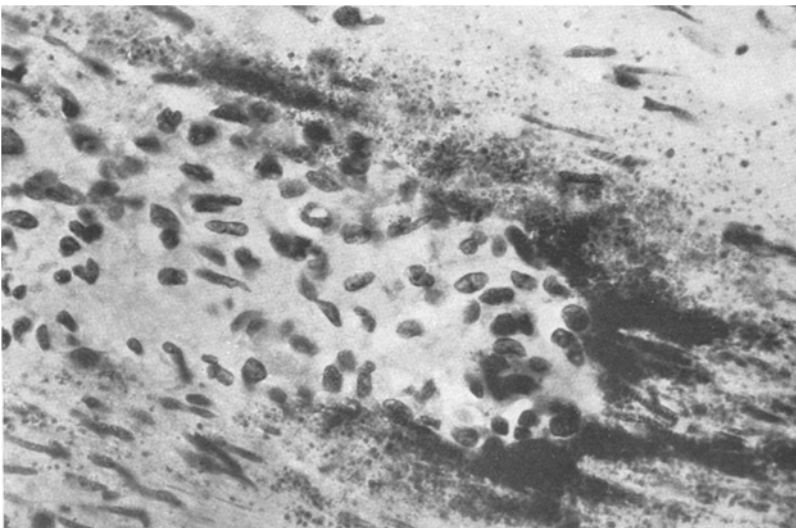


Abb. 4. Lockeres Granulationsgewebe mit kalkbrechenden und kalklösenden Zellen bei der Zerstörung eines Media-Verkalkungsherdes. (Hämatoxylin-Eosin.)

Weiterhin entwickelte sich im Bereich einzelner körniger Verkalkungsherde ein lockeres Granulationsgewebe mit der einen und anderen Riesenzelle. Dies lockere Granulationsgewebe schob sich, wie Abb. 4 erweist, in den Verkalkungsherd hinein, den es offenbar aufzog bzw. abarbeitete.

Im Bereich der Hypogastrica fand sich ferner, und zwar sowohl in der Media, als im subintimalen Arteriosklerosegebiet die Entwicklung eines zellreichen, jugendlichen, von Blutcapillaren reichlich versorgten, netzigen Gewebes, ähnlich dem Knochenmarksgewebe, um so ähnlicher, als ein Teil dieses Zellreticulums durch Fetterfüllung der Zellen ausgezeichnet war. Inmitten dieses Markgewebes war es zur Anbildung von Knochen gekommen. Dieser ließ osteoide Säume mit

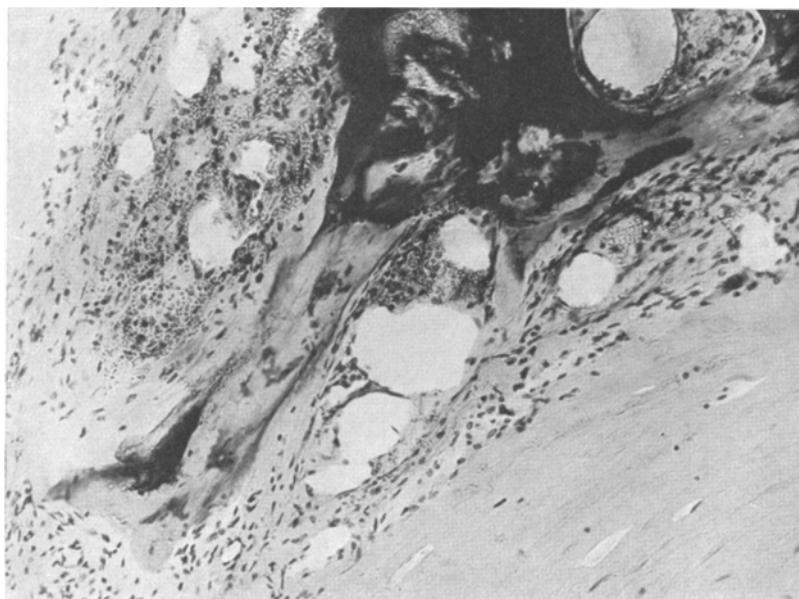


Abb. 5. Knochenbildung, umgeben von einem knochenmarksähnlichen, zellreichen und blutgefäßreichen Keimgewebe in der Wand der Arteria hypogastrica einer 92jährigen Frau. (Hämatoxylin-Eosin.)

teilweise erkennbaren, sehr flachen Osteoplasten und mit unregelmäßiger zentraler Verkalkung feststellen (vgl. Abb. 5!). An anderen Stellen der gleichen Mark- und Knochenbildung wurden Annagungsbuchten des äußeren Knochenasaumes mit anliegenden mehrkernigen Riesenzellen, also mit Ostoklasten, gesehen. Es sei noch einmal betont, daß diese Markgewebsinsel sehr blutreich war, und daß aus der gewaltig hyperämischen Zone der Adventitia strotzend gefüllte Kapillaren nach der Media verliefen, wo sie sich in zirkulärer Richtung verästelten und Zweige schräg zum Knochenmarks-Knochenherd aussandten. Zudem war das benachbarte Media- und Adventitiagewebe reichlicher von Lymphocyten durchsetzt. An der Grenze gegen Media und Intima verlief das Knochenmarksgewebe ohne scharfen Übergang in das Fasergewebe der dortigen Textur, die sehr geschlossen fibrillär erschien.

4. *68jähriger Mann.* In der Arteria tibialis finden sich, und zwar im Bereich der Media, abgesehen von beträchtlichen entzündlichen Zelleinstreuungen, kleinere,

unregelmäßige Kalkherde. Diese sind zum Teil von Riesenzellen belagert und angenagt. Ein lockeres, mesenchymales Gewebe, entsprechend dem Granulationsgewebe, ist in breiten Zügen um diese Kalkplättchen oder Kalkherde angeordnet. Die gleiche Erscheinung findet sich auch in tibialen Venen. An einer Stelle ließ sich eine im Bereich der Venenwand beginnende Knochenbildung (Osteoid) am Kalkstock nachweisen; und zwar entsprang dieses Osteoid offenbar einem lockeren Gewebe, das einem Markgewebe entsprach, und dessen Zellen in dünner Reihe dem Osteoid gegenüber angeordnet waren. An anderer Stelle des Kalkes zeigten sich Abraumzellen, welche mit tiefer Buchtbildung sich in den Kalkstock hineingefressen hatten. Die fragliche Entzündung, ausgedrückt durch lymphocytäre

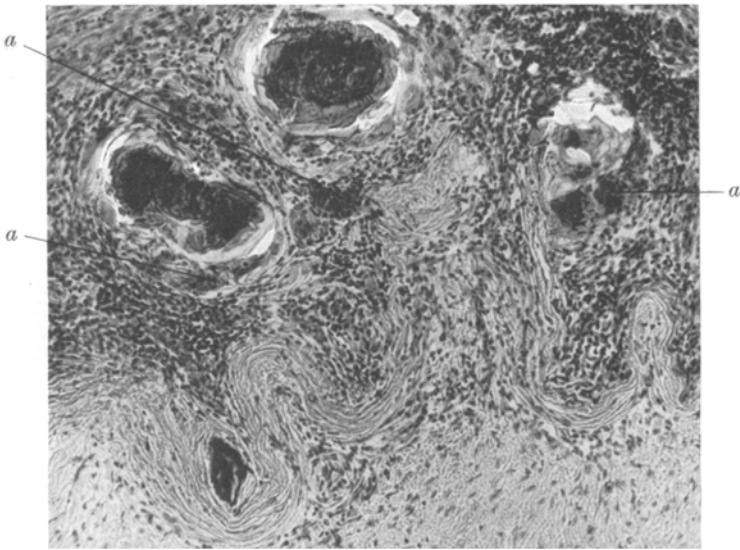


Abb. 6. Zellige Bearbeitung von Kalkschollen in der Gefäßmedia. *a* = kalkbrechende Riesenzellen. Mächtige, chronisch entzündliche Zellansammlung in der Umgebung. (Hämatoxylin-Eosin.)

und leukocytäre strichweise Zellansammlung, fand sich im paravasalen Gewebe und hatte unmittelbar auf das adventitielle und Mediagewebe der Gefäße übergreifen und zwar in ganz ausgeprägtem Maße auf die Venen, in geringerem Maße auf die Arterien (Abb. 6).

5. *60jähriger Mann.* Die Betrachtung der Art. femoralis ließ, abgesehen von einer frischen, roten Thrombose im Lichtungsbereich und einer sklerotischen Verdickung des subintimalen Gewebes mit Erweichungsfeldern und atheromatösen Zerfallsbezirken eine gewaltige Veränderung der Media erkennen. Diese war von einem Kalkpanzer größtenteils erfüllt; jedoch ist die Kalkwand an sehr vielen Stellen durchbrochen, verworfen, und durch allerlei mesenchymale Gewebsreaktionen auseinandergedrängt oder callusartig umfaßt gewesen. Man sah dementsprechend an vielen Stellen Geröllhaufen aus Kalk (Abb. 7). Zwischen die Schollen dieses Gerölls drang von dem benachbarten Media- oder Adventitiagewebe her ein mesenchymales Gewebsnetz, das teils an ein zellreiches, netziges Mark erinnerte, teils aber durch eine mächtige Grundsubstanzbildung ausgezeichnet war, welche den gleichen Farbton annahm wie das Bindegewebe und welche in grenzenlosem

Übergang sich an das Bindegewebe anschloß. In dieser Grundsubstanz, die an verschiedenen Orten im Callusbereich zwischen zerbrochenen Kalkteilen gesehen wurde, fanden sich kapselartige, scharf umschriebene Räume, innerhalb deren wiederum rundliche Zellen mit klarer Kernstruktur und Kernkörperchen zu erkennen waren (Abb. 8). Mitunter lagen diese Kapseln in Höfen beieinander. Teilweise erschien die Grundsubstanz von Kalk imprägniert und infolgedessen mit Hämatoxylin tief färbbar. Diese stärkere Färbbarkeit erwies sich in der Umgebung einiger in Höfen zusammengeordneter Kapseln besonders deutlich. Gelegentlich erkannte man ein lockeres, zellreiches Markgewebe, das sich bis in diese verknorpelten Züge erstreckte. Dort war der Knorpel wie angenagt; es schienen nur Reste des Knorpels bestehen geblieben, während sich in unmittelbarer Nachbar-

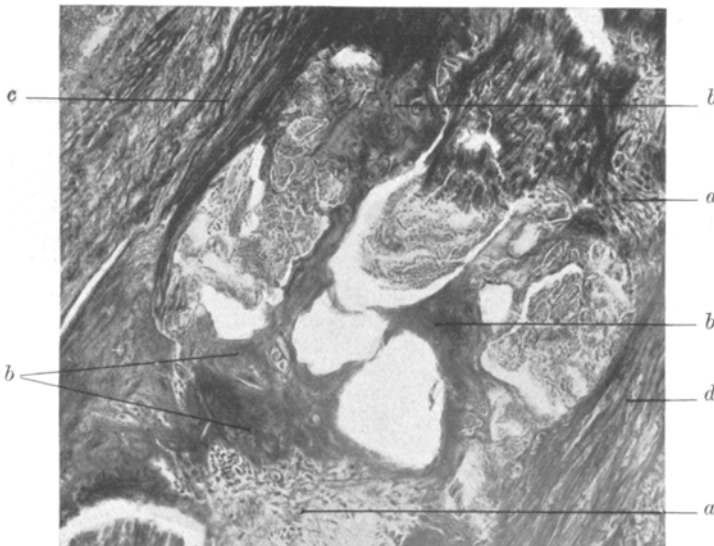


Abb. 7. Geröllhaufen aus Kalkschollen bestehend im Mediabereich einer Schenkelarterie. Mesenchymale Gewebsreaktion. Bei *a* = Bildung eines lockeren Keimgewebes; bei *b* = Differenzierung in Knorpelgewebe; *c* = Adventitia; *d* = innerer Mediaabschnitt. (Hämatoxylin-Van Gieson.)

schaft das lockere Markgewebe umordnete und einen richtigen Osteoplastensaum zeigte, der einer schmalen Knochenspanne anlag, welche ihrerseits wieder mehrere Knochenkörperchen erkennen ließ und an die seitlich gelegene Kalkplatte angelehnt war.

Wiederum an einer anderen Stelle fand man den ganzen Zwischenraum zwischen zwei gebohrten und auseinandergewichenen Kalkwandscherben von einem einzigen Knorpel-Knochenstück ausgefüllt. In seiner Mitte sah man noch die Knorpelkapseln, während die Außenzonen eine noch wenig oder nicht verkalkte Knorpelgrundsubstanz mit schmalen Knochenkörperchen einnahm.

Aus der Fülle der Bilder, welche sich in dieser Media fanden, sei namentlich noch auf das Vorhandensein eines recht reichlichen, lockeren, mesenchymalen Gewebes hingewiesen, das an vielen Stellen gesehen wurde, wo der Kalk zerkrümelt oder in Geröllform verwandelt erschien. Man fand von der Adventitia in schrägem Verlauf Vasa vasorum hereinziehen, man sah ferner im Zusammenhang mit diesen Vasa vasorum ganze Segmentstrecken der Media von Granu-

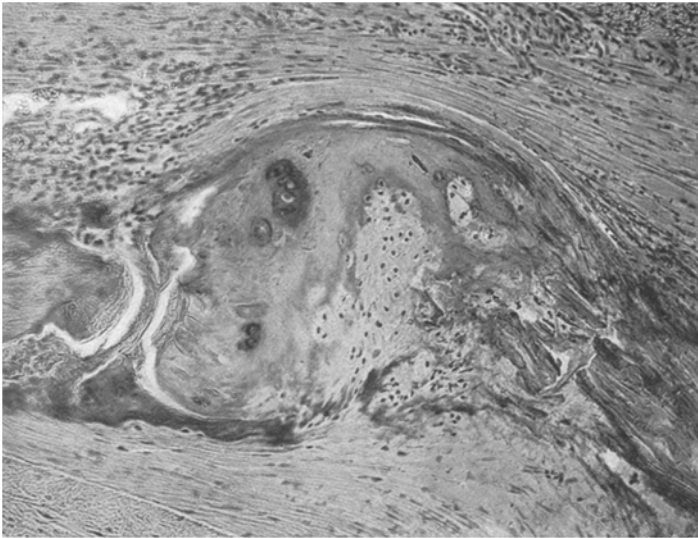


Abb. 8. Knorpelkallus, teilweise verkalkt, zwischen den Bruchstücken einer zerbrochenen Kalkplatte der Arterienmedia entwickelt. (Hämatoxylin-Eosin.)



Abb. 9. Knorpel-Knochen-Gewebe, gebildet zwischen den Anteilen einer geborstenen Verkalkungsplatte der Arterienmedia. (Hämatoxylin-Eosin.) *a* = Anteile der geborstenen Verkalkungsplatte; *b* = Verknöcherungsbrücke; *c* = Kalkgeröll im Bereich der inneren Mediaschichte.

lationsgewebe erfüllt. Dieses Granulationsgewebe war sehr locker, nur von wenig Leukocyten begleitet, reichlicher mit Lymphocyten und Plasmazellen ausgestattet. Vor allem aber zeigte es viele netzartig miteinander zusammenhängende, sehr feine oder auch stärker geblähte, durch zarte Kernstruktur ausgezeichnete Zellen nach Art der Fibroblasten und zahlreiche Capillargefäße, deren Wandzellen sich direkt an die Fibroblasten anlehnten.

Aus diesem Gewebe wuchs allenthalben das Markgewebe heraus, das da und dort die Buchten der Kalkfrakturen erfüllte, die Fragmente umgriffen hatte, das da und dort zur Osteoplastenbildung schritt und Knochenspannen aus sich herausgehen ließ, während es an anderer Stelle den Kalk annagte oder den Knorpel



Abb. 10. Übersichtsbild über ein Segment der Wand einer Arterie mit verkalkter Media. Die Verkalkung ist im Zerfall begriffen. Granulationsgewebe, zum Teil in Begleitung der Vasa vasorum beherrscht das Trümmerfeld. (Hämatoxylin-Eosin.) *a* = Adventitia; *e* = Elastica int.; *s* = sub-intimales Gewebe.

aufbrach, der ehemals selbst aus solchem bildungsfähigen mesenchymalen Keimgewebe hervorgegangen war, wie man das noch an manchen Stellen erschließen konnte, wo Keimgewebe und Knorpelgewebe unmittelbar zusammenhingen.

Gelegentlich fand sich auch im Bereich einer Kalkfraktur innerhalb des Trümmerfeldes der Kalkschollen, hervorgegangen aus einer osteoplastisch wirkenden mesenchymalen Markknospe, ein Knochenring, der sich an den Kalk des umgebenden Gerölls anlehnte (Abb. 12).

Diese Bilder wiederholten sich im Bereich der Tibialarterien bis herunter zu den Arterien des Fußes; oft sah man jene schon erwähnten Knochenspannen, welche sich an ein Kalklager anlehnten. Angedeutete, manchmal wolkenartige Schichtlinien ließ erlauben, daß verschiedene Fristen der Knochenanlagerung hier im Spiel gewesen sind. Man konnte freilich bei der Unregelmäßigkeit der Kalkschollen und ihrer Frakturen nicht die wie geometrisch sauber geschwungenen Linien der Appositionsschichten eines normalen, ortsgerechten Knochengewebes erwarten. Gelegentlich fand man auch im Grenzgebiet zwischen Kalk und

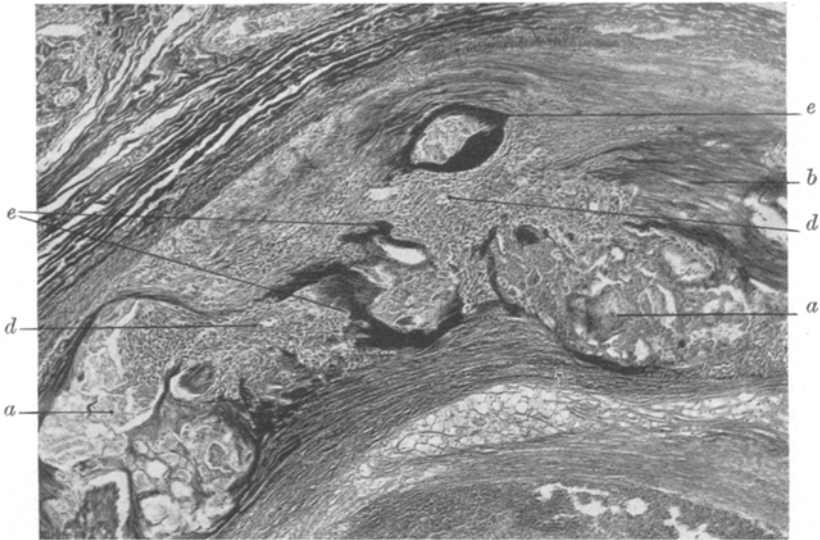


Abb. 11. Beginnende Knochenbildung im Mediagebiet einer verkalkten Arterie. Der Kalk ist zerbrochen, teilweise abgebaut. Die schwarzen Randsäume sind zum Teil osteoides Gewebe, zum Teil faseriges Bindegewebe. *a* = Kalkgeröll; *b* = verkalktes Mediagewebe; *d* = Granulationsgewebe; *e* = Knochengewebe. (Hämatoxylin-Pikrinsäure-Fuchsin.)

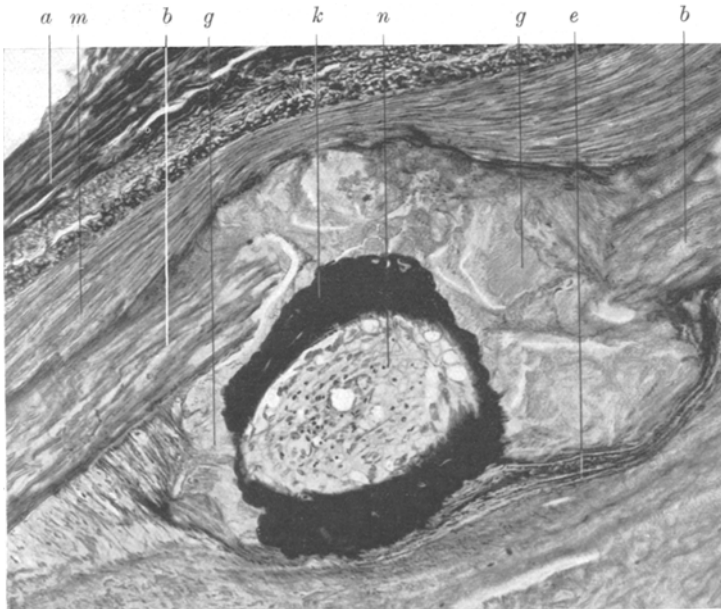


Abb. 12. Knochenmarks- und Knochenbildung innerhalb eines Kalkgeröls zwischen den Endstücken einer zerbrochenen Media-Kalkplatte. *a* = Adventitia; *b* = verkalkte Media; *e* = Lamina elastica interna; *g* = Kalkgeröll; *k* = Knochenring; *n* = Knochenmark mit Osteoplasten. (Hämatoxylin-Pikrinsäure-Fuchsin.)



Knochen, das sich sonst nur als eine Art Kittlinie, oder sagen wir besser, als eine Grenzlinie anzeigte, einen allerfeinsten Spalt; in diesem allerfeinsten Spalt ließ sich mitunter eine ganz schlank gestreckte Keimgewebszelle wahrnehmen; meist allerdings war, wie gesagt, der Knochen direkt mit einer zackigen Linie in das Kalkgeröll oder an die Kalkspange in innigster Anlehnung ein- oder angebaut; keine Farbunterschiede und keine Strukturlinien ließen den geringsten Schluß zu, es müsse etwa solcher Knochen durch irgendeinen Vorgang von Substitution im Grenzbereich des osteoiden Gewebes in den vermutlich gleichzeitig schwindenden Kalk hinein gewachsen sein (Abb. 13).

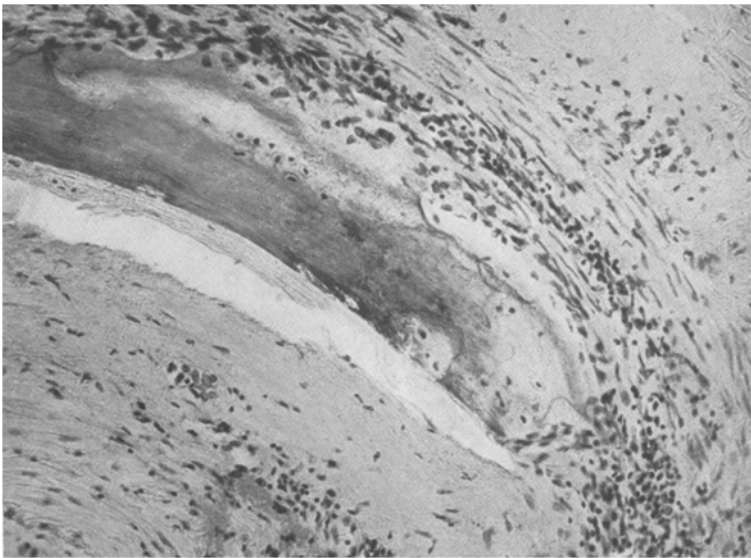


Abb. 13. Bildung osteoiden Gewebes durch Osteoplasten in Anlehnung an eine Kalkspange in der Arterienmedia. (Hämatoxylin-Eosin.)

In den Arterien des Fußes und der großen Zehe zeigte der Kalkpanzer der Media ebenfalls mehrfache Brüche, welche durch die in ihrem Bereich erkennbare Reaktion als Frakturen während des Lebens zu bestimmen waren. An solchen Stellen trat oft die elastische Membran, die im übrigen stark gedehnt und ausgespannt bis an den Knochenpanzer reichte, ganz auffällig hervor. Sie ergab sich hier stark gewellt, offenbar entspannt, wohl auch zerborsten, und gegen die Gefäßlichtung hin eingefaltet, förmlich zurückgefallen, so wie wenn hier durch den Bruch in der Media, die vorher vorhandene Spannung aufgehoben und das erst gespannte, nun zerrissene Material seitlich abgewichen wäre. Das subintimale Gebiet war hier sehr sklerotisch, jedoch in der Nachbarschaft des Mediabruches mehr oder minder von Granulationsgewebe, Leukocyten und Lymphocyten durchsetzt. Außerdem zeigte sich im vorliegenden Fall an manchen Stellen der Intima eine Bildung von kleinen Pseudoxanthomherdchen. Die Zellen dieser Herde waren rundlich oder vieleckig, der Zelleib gleichmäßig fein gegittert; er enthielt sudanophile, doppelbrechende Substanz. Im gehärteten Material hatten sich an dieser Stelle, die ebenfalls von Leukocyten, Lymphocyten und Plasmazellen etwas

durchsetzt erschien und die auch vielkernige Riesenzellen erkennen ließ, spießförmige Lücken gebildet, welche als Zeichen der Cholesterinausfällung aufzufassen waren.

Schließlich ist noch folgender Befund zu vermerken: An verschiedenen Stellen der stark eingeeigten, in ihrer mittleren Wandschicht erstarrten arteriellen Gefäße hatte sich im Bereich des gewucherten subintimalen Gewebes eine richtige neue Gefäßwand gebildet. Dies traf namentlich für die unteren Abschnitte der Tibialarterien zu. Ein verschwindend kleines Lumen wurde von deutlicher Endothelschicht begrenzt. Darauf folgte eine feine Lage konzentrisch angeordneter, etwas gewellter Bindegewebszellen, weiterhin ein Geflecht konzentrisch angeordneter glatter Muskelzellen, welche in ein System netzigen elastischen Gewebes einbezogen

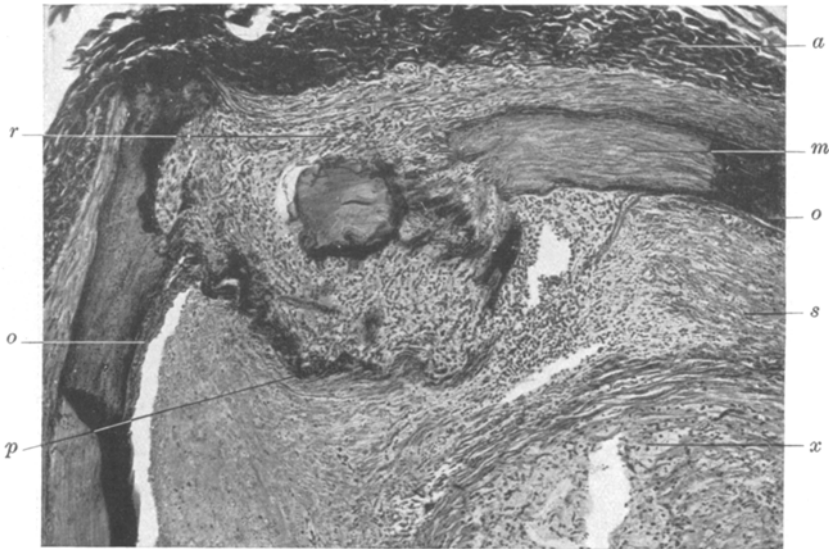


Abb. 14. Kalkplattenbruch der Media einer Arteria tibialis. Entspannung der Lamina elastica interna im Bruchgebiet. *a* = Adventitia; *m* = Media; *o* = gespannte Lam. elast. interna; *p* = entspannte Lam. elast. interna; *r* = Bruchgebiet der verkalkten Media; *s* = subintimale Sklerose; *x* = Pseudoxanthomzellen der Intima.

waren (Abb. 15 u. 16). Außerhalb desselben fand sich eine Längsanordnung von glatter Muskulatur; sie lag nicht sehr dicht zwischen mehr oder weniger hyalinen Balken des sklerotischen Gewebes der ehemaligen Subintima des so gewaltig umgebauten Gefäßes.

Überblicken wir diese Reihe von Beobachtungen und versuchen wir Stellung zu den Fragen zu nehmen, die im ersten Teil dieser Arbeit nach Durchsicht des Schrifttums erhoben werden mußten!

a) Es kann gar keinem Zweifel unterliegen, daß verkalkte Gefäße im Bereich der starr gewordenen Wandstrecken mancherlei Brüche erleiden. Man ist durch histologische Untersuchungen sehr wohl imstande, die während des Lebens entstandenen *Frakturen verkalkter Gefäßwandschichten* von solchen Zertrümmerungen oder Zerspaltungen

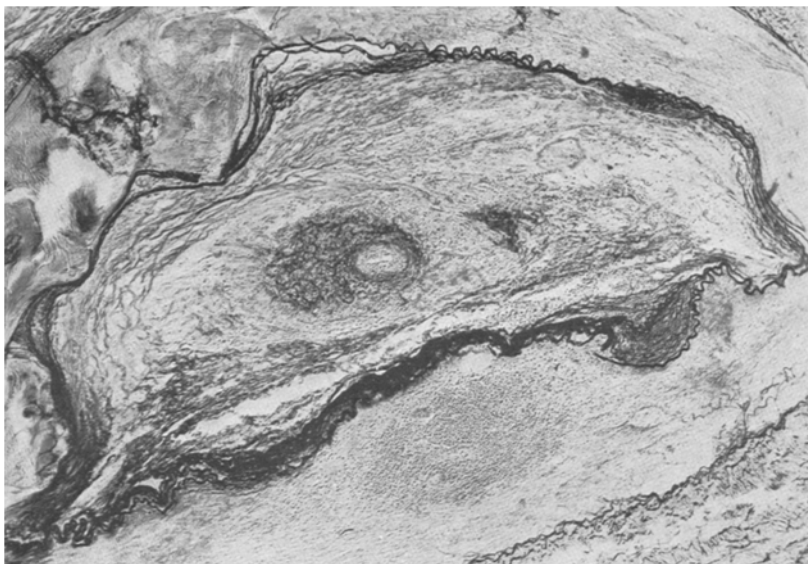


Abb. 15. Hochgradig, sklerosierte Unterschenkelarterie mit Verkalkung der Media. Bildung eines neu-organisierten Gefäßrohres kleinen Kalibers innerhalb des alten. (Elastica-Färbung.)

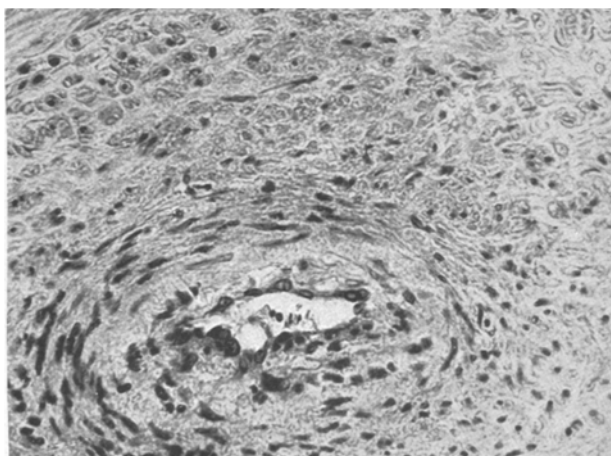


Abb. 16. Starke Vergrößerung der mittleren Abschnitte der Abb. 15. Neuorganisiertes Gefäßrohr mit ringförmiger und längsgeordneter Muskulatur. (Hämatoxylin-Eosin.)

zu unterscheiden, welche durch mehr oder weniger unachtsame Handhabung der Gefäße bei der Entnahme aus dem Körper oder bei der histologischen Bearbeitung erfolgten. Die im Leben entstehenden Zertrennungen der vorher in *einem* Stück zusammenhängenden Verkalkungsstrecken haben mancherlei Folgen im Bruchgebiet und seiner Nachbarschaft. Man sieht das am besten, wenn man kleinere arterielle Gefäße untersucht, deren Media Neigung hatte, im ganzen Umkreis kalkig zu erstarren. Meist finden sich dort auf dem Querschnitt zwei oder mehr Bruchstellen des Kalkpanzers. Da ist dann in der Regel die Media aufgetrieben, sei es daß die Zertrennung des Kalkbandes nicht in *einer* Linie erfolgte, vielmehr verschiedene Trümmer verkalkten Gewebes wie in einem Geröllhaufen zwischen den Enden größerer verkalkter Wandabschnitte liegen, sei es, daß sich die Enden der Bruchstücke beträchtlich aus ihrer Richtung bewegten und verschoben. Dies erkennt man sehr leicht am Verhalten der inneren elastischen Grenzhaut; merkwürdigerweise erscheint sie in den mediaverkalkten Gefäßen oft stark gespannt, so daß ihre wellige Linie mehr oder weniger verloren ging; sie bildet dann meist die scharf gezogene Innenlinie der verkalkten Mediaabschnitte. Es muß aber nicht so sein, daß sie in untrennbarer Unkenntlichkeit im verkalkten Muskelhautstreifen untergeht, wenn schon auch größtenteils ihr Schicksal an das des Verkalkungsprozesses gebunden zu sein scheint. Dort, wo der Kalk zerbricht — es mögen dies an und für sich schwächere Stellen sein —, kommt es alsbald zur Entwicklung eines Granulationsgewebes, das nicht nur den Spalt ausfüllt, sondern auch die, soweit noch vorhandene, vielleicht ausgeweitete, vielleicht zerborstene elastische Membran mehr nach dem Zentrum des Gefäßes hindrängt.

Die im Leben zustandekommenden Brüche verkalkten Gewebes haben ihre Folgen. *Carl Cohn* hatte gewiß recht, wenn er auf sie hinwies. Ob diese Folgen, die sich in Form einer mesenchymalen Gewebsneubildung zwischen den Bruchenden und über die Bruchenden hinaus geltend machen können, immer sehr ausgedehnt sein müssen, ist wohl zu verneinen. Und ob der Reiz zu solcher geweblicher Neubildung im Bereich des einzelnen Kalkbruches nur im Sinn einer mechanischen Anregung zu denken ist, ob nicht dabei auch chemische Umstände mitspielen, das läßt sich morphologisch natürlich kaum erweisen; es ist aber anzunehmen, daß beides der Fall ist. Man wird die physikalischen und chemischen Folgen solcher Bruchbildung auf die nächstliegenden Gewebe gleich berücksichtigen und wird in der Callusbildung, welche alsbald einsetzt, die Antwort auf solche verschiedenartigen und doch zusammengehörigen Reize erblicken dürfen.

b) Gerade die Betrachtung der eben besprochenen Verhältnisse im Bereich von Brüchen verkalkter Mediaabschnitte führt zur Untersuchung der Frage, wie der *Kalk in der Gefäßwand zur Resorption gelange*. Wir

sehen in solchem Frakturgebiet ein Gewebe auftreten, das ich oben meist als „Granulationsgewebe“ bezeichnet habe. Diese Namengebung ist falsch und richtig gleichermaßen. Sie ist richtig, wenn die Bruchspalte breit erscheint und die klaffende Lücke ausgefüllt wurde von einem an feinwandigen, blutführenden Gefäßen und an jugendlichen sprossenden „Bindegewebes“-Zellen reichen, von Wanderzellen und sog. Rundzellen begleitetem Gewebe. Es erscheint nicht mehr in des Wortes strenger Bedeutung richtig, wenn feine Spalten im Frakturgeröll ausgefüllt sind von eingewucherten, schlanken, schmalen Gewebszungen und allerfeinsten spießigen Ausläufern eines an spindeligen oder sternförmigen Zellen reichen, syncytial zusammenhängenden, höchst jugendlichen, mesenchymalen Gewebsverbandes, der auf dem einzelnen Schnitt oft genug die eingewobenen und mitgezogenen haarfeinen Blutgefäße vermissen läßt, ebenso wie die schmalen, engen Spalten, welche solches Gewebe ausfüllt, eine Einstreuung und Begleitung durch Wanderzellen und Rundzellen vermissen lassen. Und doch handelt es sich hier und dort um dasselbe Gewebe, nur in verschiedener Entwicklungshöhe oder Reife,

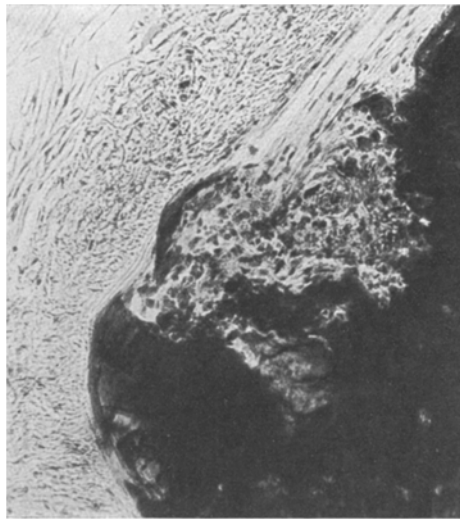


Abb. 17. Zellreiches, mesenchymales Gewebe zernagt und bricht den Kalk im Mediabereich einer Arterie auf.

wenn man so sagen will, ferner mit beträchtlich oder kaum ausgedrücktem Charakter der entzündlichen Bildung. Es handelt sich um ein zur Abräumung, Aufsaugung und Lückenfüllung gleichmäßig geeignetes Gewebe, das offenbar meist nicht in breiten Straßen von der Adventita hereinbricht — was gleichwohl aber einmal vorkommen kann —, sondern sich überall örtlich aus den Hüllen der feinen Vasa vasorum entwickelt, um dort mächtig zu werden, wo durch physikalische und chemische Gleichgewichtsstörungen die örtliche Entwicklung dieses Notgewebes veranlaßt wird. Wir sehen nun, daß von diesen „Granulations“- oder „Keim“- oder „mesenchymalen Gewebsherden“ aus, Löcher in den Kalk „gefressen“ werden. Ja, man kann kalkbrechende Zellen — ganz nach Form der Ostoklasten, wenn es sich um die Knochenzernagung handelte — in Buchten an das Kalklager ange-

schmiegt sehen. Wir sind mit den morphologischen Untersuchungsmethoden, soviel ich weiß, leider nicht imstande, mehr an diesen Zellen und ihrem Verhältnis zum Kalk zu erkennen, als die nachbarliche Lage, als das „Eindringen“ der Granulationen bzw. des Keimgewebes in die Buchten des Kalklagers (Abb. 17).

Sehen wir gelegentlich in solcher Gewebswucherung reichlich entwickelte Gefäßchen, so deutet das auf den regeren Stoffwechsel hin, der hier am Ort des Kalkabbaues und der Aufsaugung herrscht, ich konnte aber den abgenagten Kalk in den abräumenden Zellen selbst nicht wiederfinden, er wird offenbar durch die Zelltätigkeit gelöst und in eine Form oder Verbindung gebracht, die von der angewandten Methodik nicht zu erfassen war.

Nicht allerorten, wo am Kalk Abraumlücken entstanden sind, wird man noch die abräumenden Zellen sehen. Lücken können lange Zeit als erkennbare Buchten bestehen bleiben, sie sind aber meist längst durch weiterdifferenziertes Weich- oder Hartgewebe ausgefüllt. Es ist auch möglich im gleichen Schnitt, hier tätiges Abraumgeschehen am Kalk, dort längst erledigte Lückenfüllung durch leimgebendes Bindegewebe oder Knorpel oder Knochen anzutreffen. Wenn man mitunter knochenmarksähnliches, mesenchymal-syncytiales Gewebe im Bereich der Verkalkung ohne Knospenbildung in tiefere Buchten hinein wahrnimmt, in Buchten also, welche auf Kalkresorption unmittelbar hinweisen würden, und ohne Riesenzellen, welche an den Kalkschollen lägen, so glaube ich, daß man daran denken darf, daß ebenso wie die Knochenresorption vom Markgewebe nicht stets in tiefen Aushöhlungen, sondern in ganz langgestreckten, ich möchte fast sagen „strichförmigen Mulden“ geschehen kann, solches auch am Kalklager möglich ist. Und wenn ich etwa zwischen Kalkschollen oder zwischen einer Knochen-  
spange und einem Kalklager eingezwängt nur *eine* gut erhaltene Mesenchymzelle auf dem Schnitt antreffe, halte ich es für möglich und wahrscheinlich, daß sie im Sinn der Kalkabräumung tätig ist oder war. Auf weiteren Schnitten tut sich in solchen Fällen öfter dar, daß es sich nur um äußerst fein zugespitzte Ausläufer eines mesenchymal-syncytialen Gewebes handelt, dessen äußerste Zellen in Stoffaustausch mit den rückwärtigen Gewebsanteilen und ihren Gefäßen stehen. Ich glaube solche vereinzelt gelingende Nachweise sind sehr wichtig für die Beantwortung mancher Fragen nach dem „Wie“ der Grenzbeziehungen zwischen Kalk und neuem Knochen hart am Kalklager.

Die Wege der Kalkaufräumung und Kalkaufsaugung führen nicht stets in kürzester Ausbreitung, sondern unregelmäßig und gewunden in die Tiefe eines Kalkgerölls. Es ist deshalb leicht denkbar, daß man gelegentlich auf dem Einzelschnitt mitten in einem kalkigen Trümmerfeld oder selbst mitten in einer unzerbrochen aussehenden Platte des Kalk-

panzers überraschend auf einen wohlentwickelten Herd mesenchymal-syncytialen Gewebes stößt, der ganz und gar wie ein Knochenmarksgewebe gebaut ist — und vielleicht auch da und dort zur Knochenbildung hart am Kalk übergang.

c) Im vorigen Abschnitt ist schon ein Teil der *Frage* beantwortet, wie sich die Verknöcherung im Arterienwandgebiet gestaltet. Es kann gar kein Zweifel darüber bestehen, daß die heterotope Verknöcherung im Bereich der vorher verkalkt gewesenen, dann durch Keimgewebswirkung im Kalkbestand beeinträchtigten und „gebrochenen“ Gefäßwandgebiete sich als Osteoplastenverknöcherung vielfach nachweisen läßt. Ja, ich möchte noch weiter gehen und sagen, daß diese osteoplastische Verknöcherung der Verknöcherungstyp an derart befallenen Gefäßwandgewebe überhaupt ist. Man wird mir entgegenhalten, wie sich dann jene Bilder erklären ließen, welche den Knochen in direktem Übergang vom faserigen oder vom netzigen Bindegewebe her zeigten, ohne daß man irgendwelche Markräume oder Osteoplastensäume wahrnehmen könnte, jene Bilder, welche allgemeiner *Marchand* veranlaßt haben mögen, eine Markgewebsbildung vor der heterotopen Knochengewebsanlage zu leugnen. Wahrscheinlich ist das Verständnis auch hier nicht schwer; oder besser gesagt, wahrscheinlich gehen die Vorstellungen hier weniger auseinander als die Ausdrucksweisen und gewisse kurze, schlagwortartige Bezeichnungen.

Knochen entsteht immer aus jugendlichem, weiterer Differenzierung fähigem Gewebe, ob wir es nun „jugendliches Bindegewebe“, „Keimgewebe“, „Granulationsgewebe“ oder „Markgewebe“ nennen. Selbst wenn Teile dieses Gewebes bereits in der Richtung des kollagenen Bindegewebes, sei es in mehr oder weniger ausgesprochenen faserigen Geflechten, ausreifte, so können doch noch andere Teile, d. h. Zellen zwischen diesen Bindegewebsgeflechten, denen noch alle Entwicklungsmöglichkeit eigen ist, sich zur Knochenbildung wenden. Im ersten Anfang werden diese Knochenbildungszellen nicht anders liegen als in ihrem syncytialen Verband, der ein geschlossenes Netz zwischen den Bündeln und Flechten des faserigen Bindegewebes hindurch und um sie herum vorstellt; aber wenn dann die ersten, mehr oder weniger ausgebreiteten Knochengrundsubstanzstöcke unter ihrer Wirkung entstanden, welche nun diese knochenbildenden Zellen samt dem areolären oder schon fibrillären und geflechtartigen Bindegewebe einschließen, kann sich das nachbarliche differenzierungsfähige Zellmaterial in Reihenform anlegen, muß das aber nicht tun. Geschieht es nicht, dann wird bei weiterer Entwicklung ein mehr oder weniger fließender Übergang vom „geflechtartigen Knochen“ zum nachbarlichen, mehr und mehr reifer gewordenen Mesenchymgewebe, also in unserem Beispiel zum faserigen Bindegewebe gegeben sein. Ich ersehe in diesem Nebeneinander keinen Beweis dafür,

daß die Knochengrundsubstanz aus der schon differenzierten Bindegewebsgrundsubstanz hervorgegangen sei, sondern halte beide Gewebsarten für Abkömmlinge, aber eng verflochtene, engst aneinandergelehnte oder nachbarlich ineinander übergreifende Abkömmlinge eines verschieden entwicklungsfähigen mesenchymalen Keimgewebes, dessen Emporstieg zu diesem und jenem Zustand so weit zurückliegt, daß nunmehr verhältnismäßige Stetigkeit und Ruhe eintrat, die das frühere Werden nur mehr erschließen, nicht im Einzelfall beweisen läßt.

Die eben entwickelte Anschauung kann natürlich kein Genügen daran finden, wenn man etwa, wie *Carl Cohn*, auf die berechtigte Fragestellung nach dem Wesen der Callusbildung zwischen zwei Kalkbruchstücken der Arterienmedia die Antwort gibt, „einfach durch Metaplasie des Gewebes“ wäre ein Neugewebe zwischen den beiden Enden entstanden — es sei denn, daß man auch unter Metaplasie nur die Reifungswandlung aus undifferenziertem in höher begabtes Gewebe erblicken will, und es sei weiterhin, daß man bei Verwendung des Wortes „Fibrometaplasie“ nicht an ein reines, voll entwickeltes faseriges, leimgebendes Bindegewebe denkt, sondern an unentwickeltes, unreifes syncytiales Gewebe, das auch die Wiege des faserigen, derben Bindegewebes ist, an ein unreifes syncytiales Gewebe, das in enger Nachbarschaft mit älterem Bindegewebe vorkommen mag, das selbst aber, wenn es noch so oft gedankenlos oder gedankenvoll als „jugendliches Bindegewebe“ bezeichnet wurde, viel eher dem Mesenchymgewebe in fetaler Zeit als dem eigentlichen, faszikulären leimgebenden Bindegewebe gleichkommt.

d) Die vorausgehenden Ausführungen beanspruchen für die *Knorpelgewebsbildung im Reaktionsgebiet verkalkter und im kalkigen Zusammenhang gestörter menschlicher Gefäßwandabschnitte* ebenfalls Gültigkeit. Aus dem gleichen entwicklungsfähigen Keimgewebe kann und muß sich unter gewissen Umständen Knorpel bilden — natürlich nur da, wo die örtlichen Verhältnisse jene Anregungen bieten, welche für eine Knorpelbildung wichtig oder, sagen wir besser: unerläßlich zu sein scheinen<sup>1</sup>. Und wenn nun, wie dies in der letzten meiner Beobachtungen zutrifft, gelegentlich fließende Übergänge vom Bindegewebe zum Knorpel

<sup>1</sup> Da im pathologischen Fall das als Wiege dienende Keimgewebe sehr reich an feinsten Gefäßen sein kann, ist es wohl möglich, daß bei der Entwicklung zum Knorpel diese Gefäße und ihr Inhalt den Knorpel durchziehen. Infolge der Quellung, welche die Grundsubstanz des neuen Gewebes erleidet, mögen andererseits Strukturen wie Haargefäßwände mehr oder weniger maskiert oder verdeckt werden, so daß nur ihr Inhalt, die roten Blutkörperchen, noch deutlich in Erscheinung tritt. An und für sich beweist der Reichtum eines Knorpel-Knochengewebes an Blutzellen und ihr Inhalt den Knorpel durchziehen. Infolge der Quellung meines Erachtens nichts für die Notwendigkeit der Annahme einer Metaplasie aus Bindegewebe, wie ich hier gegenüber *v. Meyenburg* feststellen möchte. (Vgl. den 1. Fall von *Busse* und *Blecher* bei *v. Meyenburg* in *Henke-Lubarsch*, Handbuch der spez. pathol. Anatomie u. Histologie 9, S. 370. 1929.)



oder vom Knorpel zum Knochen bestehen, dann, so meine ich, muß wieder gelten, was im vorigen Abschnitt ausgeführt wurde. Nicht durch eine zauberhafte, näher nicht durchschaute, unmittelbare Umwandlung *muß* aus der Knorpelgrundsubstanz Knochengrundsubstanz, aus den geschlossenen Knorpelkapseln die offenen Knochenkörperchen geworden sein; es liegt, so scheint mir, näher anzunehmen, es entwickelte sich aus dem mesenchymalen Keimgewebe zuerst der Knorpel und in engster Anlehnung, in örtlichem, grenzenlosem „Übergang“ Knochen, jedes im Rahmen der für diese Gewebe nötigen Entwicklungsvoraussetzungen. Besonders bemerkenswert war ein — nicht in Abbildungen wiedergegebener — Befund, der im Bereich eines Kalkplattenbruches eine ausgesprochene Knorpelentwicklung im Callus aufwies; aber eine zellreiche „Markknospe“ zernagte den Knorpel, von dem Reste im lockeren Markgewebe stehenblieben, das anderseits unmittelbar daneben Zellen in Osteoplastenstellung und jenseits derselben Osteoidbildung aufwies<sup>1</sup>. So selten dieser Befund ist, er scheint mir doch wiederum darauf hinzuweisen, daß heterotope Verknorpelung und Verknöcherung keinen anderen Regeln folgen als den allgemein physiologisch gültigen.

e) *Ob zwischen den Resorptionerscheinungen am Kalk und dem Knorpel- bzw. Knochenaufbau Gesetzmäßigkeiten bestehen?* Man wird dies wohl in bestimmtem Umfang bejahen müssen.

Das heißt, ich fand wiederholt in mehr oder weniger gering verkalkten Gefäßen Zernagungs- und Aufsaugungserscheinungen, gebunden an ein mehr oder minder ausgesprochenes Granulationsgewebe. Die Umstände, welche hier den Abbau des Kalks veranlaßten, konnte ich nicht durchschauen. Dabei sei angemerkt, daß es mir so scheinen will, als ginge in Gefäßwänden, welche aus irgendeinem allgemeinen Grunde beträchtlich entzündlich verändert erscheinen, dieser Kalkabbau besonders eindrucksvoll vor sich; damit will ich aber nicht die Meinung unterstützen, die im Schrifttum zu finden ist, es schmelze etwa unter der Wirkung eines leukocytären Exsudates der Kalk dahin; nein, es ist immer die Entwicklung eines Granulationsgewebes und die Wirkung kalkbrechender Zellen, die, teilweise wie Riesenzellen am Fremdstoff, um den Kalk gelagert, mit dem Kalk beschäftigt sind (Abb. 6).

Dagegen scheint es doch gesetzmäßig zu sein, wurde von *Orth, Cohn, Rohmer* entschieden, von *Mönckeberg* indes nur teilweise anerkannt, daß der

<sup>1</sup> Diese Feststellung tritt ebenso, wie die im Anfang der Arbeit erwähnte Beobachtung von *Rosenstein*, der Meinung entgegen, es sei beim Menschen, außer im Falle der sog. Myositis ossificans, keine heterotope Verknöcherung mit Bildung von Knorpel zu finden. So wenig sich diese Meinung als stichhaltig erweist, ebenso wenig ist es die andere, eine Knorpel-Knochenbildung am fremden Gewebsort setze immer Entwicklung aus verlagertem skelettogenem Periost voraus. (Vgl. *Gg. B. Gruber*, *Virchows Arch.* 260, und *v. Meyenburg* in *Henke-Lubarsch*, Handbuch der spez. pathol. Anatomie u. Histologie 9, 369 [1929].)

Verknöcherung die Bildung eines knochenproduzierenden, markartigen Gewebes vorausginge. *Marchand* hat sich in dieser Beziehung selbst widersprochen, wenn man seine Bekundungen bei verschiedenen Gelegenheiten vergleicht. Wenn hier ein Unterschied in der Meinung auftreten konnte, so ist es wahrscheinlich nur der Umstand gewesen, daß man sich zu sehr an den Vergleich mit echtem Knochenmark, mit dessen areolär-syncytalem Gewebe, dessen Gefäßreichtum, Osteoplastensäumen und Fettzellen hielt und daß man, wie namentlich *Mönckeberg*, wenn ich ihn recht verstehe, die Osteoplastenwirkung unbedingt und nur an solches Markgewebe gebunden erachtete. Diese Wertung wird den Geschehnissen nicht gerecht.

Aus dem jugendlichen mesenchymalen Zellnetz — „Fibrocytennetz“ würde *Werthemann* sagen —, wie wir es in jedem Keimgewebe oder Granulationsgewebe finden, können in dem Sinne, als ich es im Absatz c ausführte, Osteoplasten reihenartig auftreten. Aber es wird zu wenig bedacht, daß diese Zellen nicht immer von Anfang an in dichten Reihen epitheloid nebeneinanderstehen können und müssen; auch brauchen sie späterhin nicht immer streng geschlossene Reihen zu bilden. Ich kann aus den schon betonten Gründen mich *Mönckebergs* Meinung unmöglich anschließen, man müsse im Fall der Gefäßwandverknöcherung, sowohl für die Stellen mit, als für jene ohne Markraumbildung „eine direkte Metaplasie in Knochen annehmen“.

Noch einmal muß ich betonen, daß *Carl Cohn* ganz richtig sah und beschrieb, als er von callusartiger Bildung an den Frakturrenden der von ihm gesehenen Kalkplattenbrüche sprach. *Mönckeberg* hat das Vorkommnis dieser Brüche bestätigt. Er nahm aber Anstoß an der Benennung „*Callus*“ für die Gewebsbefunde zwischen den Bruchenden der Kalkspangen, und zwar deshalb, weil er selbst zwischen diesen auseinandergebrochenen Teilen keinen Knochen fand und sich von *Cohns* Schilderung nicht überzeugt hielt. Nun, ich habe diese Knochenfüllung, oder besser gesagt: eine Knorpel- und Knochenfüllung, zwischen den Kalkfragmenten mehrfach gesehen und auch abgebildet (vgl. Abb. 1, 7, 8 und 9). Freilich sind infolge der Untersuchungsverfahren, wie dies z. B. Abb. 1 und 2 zeigen, manchmal Lücken zwischen Kalk und Callus entstanden. Aber andere Bilder, z. B. 7 und 9 lehren, daß in derartigen Fällen wirklich große Ähnlichkeit mit callösen Massen und ihrer nachbarlichen Verankerung bestehen kann.

Da nun gerade in diesen zwischengeschalteten Callusbildungen mehrfach Knorpelgewebe gefunden wurde, glaube ich, eine Gesetzmäßigkeit für solche örtliche Eigenart ersehen zu sollen. Sie erinnert ungemein an die Gedankengänge von *Wilhelm Roux*, der in seiner „Orientierung über einige Probleme der embryonalen Entwicklung“ 1885 als Vorrangsort für chondroplastische Tätigkeit jene Stellen benannte, wo starke

Verschiebungen paralleler Substanzschichten gegeneinander stattfinden. Abscheerungen seien „der spezifische Tätigkeitsreiz“ für die Knorpelentstehung (vgl. auch *Kassowitz!*). Ich glaube, es wäre nicht schwierig, auch im Falle der oben erwähnten Angaben über Verknorpelung von künstlich zur Entartung und Kalkablagerung gebrachten Tierarterien Verhältnisse zu erkennen, welche die dort gesehene örtliche Knorpelbildung im Sinne von *Roux* erklären ließe.

Ferner hat *Roux* ausgeführt, daß für die Knochenbildung eine gewisse Gewebsruhe nötig sei; die fraglichen Knochenbildungszellen schüfen sich durch Bildung starrer Intercellularsubstanz, d. h. von Knochengrundsubstanz Ruhe; dies könne aber nur an Stellen sein, wo sich bereits die für diese Substanz nötigen Vorbedingungen eingestellt hätten, nämlich ein gewisser Schutz vor Abscheerung bei Wirkung reinen Druckes oder bei Wechselwirkung von Druck und Zug. *Roux* erklärt die fragliche Ruhigstellung weiterhin so: Es sei Schutz vor größeren Deformationen nötig, wie er in der Umgebung verkalkten Knorpels oder an der Oberfläche der knorpeligen Diaphysen sich finde; auch die Bildung faserigen Bindegewebes, „welche ein Vorläufer des geflechtartigen Knochengewebes ist“, diene in solcher Weise der Ossification.

Wir sehen im Fall der Gefäßwandverknöcherung ähnliche Umstände. Die bildungsfähigen Zellen schaffen ihre Knochensubstanz mit großer Regelmäßigkeit so, daß die neuen Knochenstäbchen oder Knochenringe an dem starren, ruhigen Kalk angelehnt sind. (Vielleicht hat man ehemals zu sehr in diesem Verhältnis eine chemische Auswirkung ersehen, während es sich mehr um eine physikalische handeln mag!)

So könnte man die eingangs gestellte Frage nach den Gesetzen der Gefäßwandverknöcherung, ihrer zweiten Hälfte zufolge, kurzweg wohl im Sinne von *Wilhelm Roux* beantworten; die erste Hälfte der Auskunft aber müßte besagen, daß aus jenem jugendlichen Granulationsgewebe, das zunächst aufräumend und aufsaugend am Kalkniederschlag wirkte, diejenigen geweblichen Elemente entstammen, welche unter der Voraussetzung der örtlichen Stoffbeanspruchungen — durch gegenseitige Reibung oder auf einseitigen Druck hin oder bei Wechsel von Druck und Zug in gewissen Grenzen — zur Knorpel- bzw. Knochenbildung schreiten können, vielleicht sogar müssen.

f) Die *Erscheinung der Verknöcherung im Gebiet verkalkter Gefäßwände* nannte *Paul* ein weiteres *Stadium der Arteriosklerose*. *Rohmer* trat dieser Anschauung bei und selbst *Mönckeberg* wiederholte sie. Da die Verknöcherung, wenn auch viel seltener als im Rahmen der verkalkten Media, gelegentlich an Kalkherden der atheromatösen, subintimalen Schlagaderwand auftreten kann, mag diese Meinung gerechtfertigt erscheinen.

An und für sich läßt sich aber hier durchaus nichts erkennen, was in irgendeiner Art gerade für die Arteriosklerose charakteristisch wäre, oder

was so sehr zum Spätbild der Arteriosklerose im engsten Sinne gehörte, daß man sagen könnte, hier sei ein weiteres Stadium dieses zusammengesetzten Krankheitsgeschehens gefunden. Freilich wenn man — was aber gerade *Mönckeberg* bekämpfte — den Arteriosklerosebegriff im Sinne mancher Kliniker (z. B. *Rombergs*) weiter faßte und auch jene durch Nekrobiose mittlerer Gefäßwandschichten eingeleiteten Schlagaderverhärtungen mit einbezöge, dann bestünde die von *Paul*, *Rohmer* und *Mönckeberg* geäußerte Meinung eher zu Recht, es sei die Verknöcherung ein weiteres Stadium der Arteriosklerose.

Wenn der Titel dieser Arbeit die fraglichen Erscheinungen als „*Reorganisationsvorgänge*“ bezeichnet, so will er nur besagen, daß an Stelle toten Stoffes wieder ein lebendes Gewebe in voller Verbindung mit dem Gesamtstoffwechsel entstand. Nicht kann damit eine Reorganisation im Sinne der Gefäßleistung, der eigentlichen arteriellen Wandaufgabe gemeint sein. Eine Wertung dieser Knorpel- und Knochenbildung möchte ich nicht wagen; sie fiel wohl nicht positiv aus. *Wydlar* hat dies für das ganz ähnlich liegende Problem der Verknöcherung verkalkter Venenthromben versucht, ohne mit seiner Formel überzeugend zu wirken. Er meint, der Ersatz verkalkter Masse durch neues lebendes Knorpelgewebe stelle wohl die höchste Stufe desjenigen Prozesses vor, der darauf hinauslaufe, das dem Untergang Verfallene dem Stoffwechsel zu entziehen und die Abgabe von Stoffen zu verhindern, welche auf die Umgebung nachteilig wirken und Entzündung erregen könnten. Ich glaube, man darf die geschilderten Vorgänge vom Standpunkt der Zweckmäßigkeitswertung überhaupt nicht beurteilen. Man kann nur voll Bewunderung sehen, was der Körper bis ins höchste Alter an neuer Gewebsbildung zu leisten vermag.

Schließlich sei noch einmal auf die Entwicklung eines neuen, zwerghaften Gefäßrohres mit wohlgeordneter Muskelhaut und einem bedeutenden elastischen Wandgewebe innerhalb der mächtig verengten sklerotischen Gliedmaßenarterie des 5. Falles verwiesen. Es handelt sich um jene endarterielle Gefäßneubildung, welche auch *Harold Borchardt* in schwer sklerotischen und verengten Arterien brandig gewordener Gliedmaßen alter Leute gefunden hat.

Diese Erscheinung ist gewiß weiter bekannt als sie im Schrifttum behandelt worden. *Westphalen*, *Böshagen*, *Pankow*, *Sohma* stellten ihr Vorkommen bei den Arterienumänderungen in Ovar und Uterus fest. *Werthemann* hat neuestens eine solche endarterielle Neubildung leistungsfähiger Gefäßwandschichten im Rekanalisationsgebiet der Thrombose einer Lungenarterie abgebildet und besprochen. Was er im reorganisierten Blutpfropf innerhalb der Lunge gesehen, das ist mir selbst vor

vielen Jahren an einem Rekanalisationsgefäß innerhalb der thrombotisch gewordenen Pfortader begegnet.

Da *Jores* bekundet hat, es seien derlei Vorkommnisse wenig untersucht, möge es erlaubt sein, hier eine ganz einzigartige Wahrnehmung mitzuteilen, einzigartig, weil sie sich auf die Arteria coronaria cordis eines alten Mannes erstreckte.

Ein 73jähriger Arzt verstarb auf dem Weg zur Bahn plötzlich, nachdem er sich schon einige Tage nicht wohl gefühlt hatte und nachdem ihm das Atmen bei geringer körperlicher Anstrengung schwer gefallen. Anderthalb Jahre vor seinem Tod hatte den bis zu jenem Zeitpunkt durchaus rüstigen Mann ganz unerwartet eine Herzmuskelerkrankung befallen, die ihn zwang, ein Vierteljahr lang seinem Beruf zu entsagen; nach dieser Ruhezeit widmete er sich aber wieder der Tätigkeit eines praktischen Arztes mit allen anstrengenden Gängen und Überwindung steiler Treppen in hohen Stockwerken. Die Leichenöffnung (Sekant: *Frz. Jos. Lang*, Innsbruck) förderte ein Aneurysma ventriculi sinistri cordis mit Endokardsklerose und erneutem Herzwandinfarkt bei schwerster Arteriosklerose des vorderen absteigenden Kranzarterienastes und pilzförmiger Wandthrombose in der linken Kammer, nahe der Herzspitze, zutage. Als ich die fragliche Coronaria cordis histologisch untersuchte, war die Wand des sehr ansehnlichen Gefäßes etwa 5mal so dick als ihre Lichtung. Eine gewaltige subintimale Sklerose hatte das Lumen ganz erheblich eingeengt. Die der *Elastica interna* nahegelegenen, subintimalen Wandabschnitte zeigten zwei gewaltige verkalkte Herde, deren einer in ein an Cholesterinkristallen reiches Geröll auslief. Ungemein überraschend war jedoch die Tatsache, daß zwischen der Lichtung und jenen Kalkherden eine aus muskulären Längfasern, muskulären Ringfasern, einer ganz dünnen subendothelialen Bindegewebsschicht und wohlgebildetem Endothel bestehende neue Gefäßwandbildung vorlag, die bei entsprechender Färbung auch ein elastisches Gewebssystem im Bereich der neuen muskulären Ringschichte darbot.

Ich schließe mich durchaus *Werthemann* an, daß solche Differenzierung aus einem sog. Bindegewebsnetz — dort der organisierten und kanalisierten Thrombose, hier der „sklerosierenden“ Intimawucherung — nur erklärlich ist, wenn man den Elementen der Gewebswiege, aus der die neue Gefäßwandbildung stammte, den „Charakter von multipotenten Mesenchymzellen“ zuerkennt, „welche die Fähigkeit haben, unter gegebenen Bedingungen (funktioneller Anpassung) sich nach allen möglichen Richtungen zu differenzieren“<sup>1</sup>. Ganz allgemein genommen gehört diese „zweckmäßige“ endarterielle Neudifferenzierung der inneren Gefäßwand mit jener wohl kaum als „zweckmäßig“ zu bezeichnenden knöchernen Umgestaltung mehr außerhalb liegender, verkalkter Gefäßwandstellen zusammen: beide sind Folgen örtlich gebundener physikalischer Bedingungen, denen eine entwicklungsfähige unerschöpfliche Gewebsreserve gehorcht, jene Gewebsreserve, aus der das Granulations-

<sup>1</sup> Dieser Gedanke ist nicht neu. Ich glaube, ihn als Schüler in den histologischen Unterrichtsstunden bei *S. Mollier* in München vor 25 Jahren schon sehr weitgehend entwickelt gehört zu haben. Ist diese Anschauung nicht neu, so muß sie doch noch um ihre Anerkennung ringen, wie gerade der Hang zur Metaplasievorstellung gelegentlich sehr deutlich erweist.

gewebe im Entzündungsfall, das organisierende Gewebe beim Ersatz thrombosierter Gefäße, das jugendliche Keimgewebe heterotoper Knorpel- und Knochenentstehung, das bildungsfähige Zellnetz für die Gestaltung neuer, funktionell-strukturierter Gefäßrohre entstammt.

Was man im Bildungsbereich dieser Gewebswiege an Ungewöhnlichem gesehen und mit dem Ausdruck „Metaplasie“ schlagwortartig kennzeichnete, das ist in letzter Linie nur das Ergebnis einer im Einzelfall schwerst zu durchschauenden Entstehung von Ersatzgeweben, welche unter geänderten Ortsbedingungen eine andere Entwicklungsrichtung einschlugen, als man sie am fraglichen Ort für typisch zu halten pflegt. *Lubarsch* ist wohl der erste gewesen, der 1906 diesen Gedanken andeutete, als er die Erscheinung der Metaplasie kurzweg benannte als eine „Wucherung mit Umdifferenzierung“.

### Schrifttum.

*Bensen*, Beitrag zur Kenntnis der heteroplastischen Knochenbildung. Inaug.-Diss. Göttingen. 1898. — *Böshagen*, Über verschiedene Formen der Rückbildungprodukte der Eierstocksfollikel und ihre Beziehungen zu den Gefäßveränderungen des Ovariums. Z. Geburtsh. **53**, 323 (1904). — *Borchardt, Harold*, Über die Veränderungen der Arterienmedia bei Spontangangrän und ihre Beziehung zum Diabetes. Virchows Arch. **259**, 521 (1926). — *Borchard, Harold*, Endarterielle Gefäßneubildung. Virchows Arch. **259**, 373 (1926). — *Busse und Blecher*, Über Myositis ossificans. Dtsch. Z. Chir. **73** (1904). — *Chiari, Hanns*, Aussprache zu *Lubarsch* **1900**, 107. — *Cohn, Carl*, Über Knochenbildung in den Arterien. Virchows Arch. **106**, 378 (1886). — *Dratschinski*, Contribution à l'étude de l'influence de l'indol sur les scléroses. Ann. Inst. Pasteur **26** (1912). — *Erb jun., Wilh.*, Experimentelle und histologische Studien über Arterienerkrankung und Adrenalininjektionen. Arch. f. exper. Path. **53**, 173 (1905). — *Freudenstein, Martha*, Über die Entwicklung von Knochenmark in heterotopen Knochenbildungen. Frankf. Z. Path. **2**, 591 (1909). — *v. Gierke*, Aussprache zu *Lubarsch* **1906**. — *Gruber, Georg B.*, Über Histologie und Pathogenese der circumscripten Muskelverknöcherung. Monographie. Jena 1913 — Über Metaplasie. Münch. med. Wschr. **1914**, 609 — Anmerkungen zur Frage der Weichteilverknöcherungen, besonders der Myopathia osteoplastica. Virchows Arch. **260**, 457 (1926). — *Howse*, Ruptured axillary artery with formation of true bone callus at the site of the rupture. Trans. path. Soc. London **28**, 90 (1877). — *Huebschmann*, Beitrag zur pathologischen Anatomie der Arterienverkalkung. Beitr. path. Anat. **39**, 120 (1906). — *Jores*, Erkrankungen der Arterien. Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie **2**, 701 (1924). — *Kassowitz*, Die normale Ossification **1879**, 206. — *Lubarsch*, Zur Kenntnis der Knochenbildung in Lunge und Pleura. Verh. dtsh. path. Ges. **3**, (1900) — Einiges zur Metaplasiefrage. Verh. dtsh. path. Ges. **10**, 198 (1906) (große Aussprache!). — *Marchand* in Eulenburgs Realenzyklopädie der Heilkunde 1. Aufl., **4**, 561 (1880). — *Marchand, Felix*, Zur Kenntnis der Knochentransplantation. Verh. dtsh. path. Ges. **2**, 368 (1899). — Aussprache zu *Lubarsch* (1906). — *v. Meyenburg*, Die quergestreifte Muskulatur. In Henke-Lubarsch, Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie **9 I**, 299 (1929). — *Miesowicz, Erwin*, Über die experimentell heteroplastische Knorpelbildung in der Tieraorta. Zbl. Path. **18**, 8 (1907). — *Marburg, Otto*, Endarteriitis cartilaginosa. Zbl. Path. **13**, 300 (1902). — *O'Brien, Lewis*

*James*, Über Verknöcherungsvorgänge an den Arterien. Inaug.-Diss. Würzburg 1902. — *Orth, Johannes*, Lehrbuch der speziellen pathologischen Anatomie. 1. Liefg. **1883**, 225 (Gesamtwerk erschienen 1887) — Aussprache zu *Lubarsch* **1900** u. **1906**. — *Otto*, Über Arteriosklerose bei Tieren und ihr Verhalten zur menschlichen Arteriosklerose. Virchows Arch. **203**, 352 (1911). — *Pankow*, Graviditäts-, Menstruations- und Ovulationssklerose der Uterus- und Ovarialgefäße. Arch. Gynäk. **80**, 271 (1906). — *Paul, F. T.*, Calcification of arteries. Brit. med. J. **1886**, 546. — *Poscharissky*, Über heteroplastische Knochenbildung. Beitr. path. Anat. **38** (1905). — *Rohmer*, Über Knochenbildung in verkalkten, endokarditischen und endarteriitischen Herden. Virchows Arch. **166**, 13 (1901). — *Rosenstein*, Über Knochen- und Knorpelbildung in den Herzklappen. Virchows Arch. **162**, 100 (1900). — *Roux, Wilhelm*, Zur Orientierung über einige Probleme der embryonalen Entwicklung. Gesammelte Abhandlungen über Entwicklungsmechanik der Organismen **2**, 144 (1895). — *Sohma*, Histologie der Ovarialgefäße in den verschiedenen Lebensaltern, mit besonderer Berücksichtigung der Menstruations- und Ovulationssklerose. Arch. Gynäk. **84**, 377 (1908). — *Studzinski*, Contribution à l'action du coli bacille sur l'Organisme animal. C. r. Soc. Biol. Paris **24 II**, 255 (1911). — *Trachtenberg, M. A.*, Über experimentelle heteroplastische Knorpelbildung in der Tieraorta. Zbl. Path. **15**, 611 (1906). — *Virchow, Rud.*, Cellularpathologie. 4. Aufl. 438, 444, 452, 1871. — *Weizmann, Mascha*, Systematische, histologische Untersuchungen über den Ductus bzw. das Ligamentum Botalli im Anschluß an einen Fall von Verknorpelung des letzteren. Inaug.-Diss. Zürich 1911. — *Werthemann, A.*, Über den Aufbau der Blutgefäßwand in entzündlichen Neubildungen, insbesondere in Pleuraschwarten. Virchows Arch. **270**, 605 (1928). — *Westphalen*, Über die Intima der Arteria uterina. Virchows Arch. **106**, 420 (1886) — Histologische Untersuchungen über den Bau einiger Arterien. Inaug.-Diss. Dorpat 1886. — *Wylder, Albert*, Über den Bau und die Ossification von Venensteinen. Zürich. Inaug.-Diss. 1911.

---