

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität Bern
[Direktor: Prof. Dr. C. Wegelin].)

Über angeborene Verkalkungen, besonders der Arterien.

Von
Dr. W. Iff,
Assistent.

Mit 1 Abbildung im Text.

(Eingegangen am 7. April 1931.)

Das Wesen der Mediaverkalkungen in den Schlagadern ist noch keineswegs geklärt. Während *Mönckeberg* sie als eine besondere Krankheit betrachtet und von der Arteriosklerose im gewöhnlichen Sinne des Wortes streng trennt, sucht *Faber* sie gerade in das Gesamtbild der sklerotischen Arterienveränderungen einzufügen und betont immer wieder ihre Zugehörigkeit zur Atherosklerose. *Faber* fand Verkalkung der Media aortae bereits im 10. Lebensjahr, vom 15. Jahre an soll die Media aortae der am häufigsten verkalkte Arterienanteil sämtlicher Arterien, mit Ausnahme der Beckenarterien, sein. *Farkas* und *Fasal* beschreiben körnchenförmige Kalkablagerungen in der Arterienmedia bei einem Individuum von 17 Jahren. Es handelte sich dabei freilich um Kalkablagerungen, die mit den gewöhnlichen histologischen Färbemethoden nicht nachweisbar waren, sondern nur mit der von *Kossáschen* Argentum nitricum-Methode. Ob aber diese feinen körnchenförmigen Kalkablagerungen, die wir wegen ihrer allgemeinen Verbreitung wohl als physiologisch ansehen müssen, gleichsam als Vorstufen der pathologischen Mediaverkalkungen des Erwachsenen angesehen werden dürfen, ist fraglich, jedoch ist diese Annahme keinesfalls von der Hand zu weisen. Denn auch bei der eigentlichen Mediaverkalkung tritt der Kalk zuerst in Form feinster Körnchen auf, die bald zu Balken und Spangen verschmelzen (*Jores*). Es gibt nun aber Fälle — und von diesen soll im folgenden die Rede sein —, bei denen neben Mediaverkalkungen auch Verkalkungen innerer Organe vorhanden sind, die jedoch gegenüber den entsprechenden Veränderungen der Arterien stark zurücktreten. Solche Verkalkungen, mit oder ohne Beteiligung des Arteriensystems, werden in der allgemeinen Pathologie entweder als dystrophische bezeichnet oder sie gehören unter den Begriff der Kalkmetastase *Virchows* oder der Kalkgicht im Sinne *M. B. Schmidts*. Bei der letzteren Form

schafft eine Nephritis Verhältnisse, welche eine Ausfällung des Calciums begünstigen. Der Eiweißbestand des Blutes soll durch gesteigerte Ausscheidung oder durch Gerinnung verringert werden. Dadurch kommt es zu einer Herabsetzung der Löslichkeitsbedingungen des Blutcalciums, da das Eiweiß auf das Calcium einen fällungshemmenden Einfluß ausübt. Es findet dann eine Kalkabscheidung in veranlagten Organen statt.

Können also unter Umständen ausgedehnte Verkalkungen beim Erwachsenen in bezug auf Entstehung und Ursache auf verschiedene Weise erklärt werden, so müssen wir diese Mannigfaltigkeit auch für die Deutungen bei angeborenen Verkalkungen erwarten. Damit wird es erklärlich, warum die wenigen derartigen bis heute beschriebenen Fälle, zum Teil freilich mit Recht, verschiedene Erklärungen erfahren haben.

Der erste Fall stammt von *Durante* und ist von ihm als angeborenes Atherom der Aorta und der Arteria pulmonalis bezeichnet worden, obschon das Kind 17 Tage nach der Geburt an einer Nabelinfektion starb und bei Vater und Mutter Verdacht auf Lues bestand. Nabelinfektion und Lues der Eltern sind hier ursächlich ernstlich in Erwägung zu ziehen.

Im Falle *Surbek* handelt es sich um ein 3 Tage altes Mädchen. Es fanden sich Verkalkungen in der Media der größeren und mittleren Arterien, ferner Verkalkungen der Eierstöcke. Außerdem eine Pericarditis serofibrinosa, ein akuter Milztumor und Harnsäureinfarkte der Nieren. Aus der Milz wurden Diplokokken, Staphylokokken und Bakterien der Coligruppe gezüchtet. Die Kalkherde waren hauptsächlich in den inneren Schichten der Media gelegen, ragten aber noch in die Intima hinein. Teils war der Kalk in Schollen abgelagert, teils bildete er, besonders in den Extremitätenarterien, geschlossene Ringe. *Elastica interna* stellenweise für sich verkalkt. In der Umgebung der Kalkherde häufig Granulationsgewebe mit Fremdkörperriesenzellen. Intima meist nur unbedeutend verdickt, mit Ausnahme derjenigen Stellen, wo die Media in besonders hohem Maße verkalkt war. Dort eine erhebliche ausgleichende Intimawucherung. Verfettungen äußerst gering. Adventitia durch mächtige Züge von grobfaserigem Bindegewebe verdickt, mit wechselnder entzündlicher Infiltration und Blutungen. Verkalkung und Intimawucherung auch in den Vasa vasorum. In den Nieren Kalkablagerungen in den Glomeruluskapseln, ferner in den Arteriae interlobares und arciformes, auch in den Gefäßen des Pankreas sowie in der Albuginea und in einzelnen Eizellen der Eierstöcke. Außerdem Verkalkungen in den Pulmonalarterien und in der Zona reticularis der Nebennieren. Spirochäten nicht nachweisbar, dagegen glaubt *Surbek* an eine Infektion mit den aus der Milz gezüchteten Diplokokken. Als Beweis für eine solche Infektion führt der Verfasser die fibrinöse Perikarditis und den akuten Milztumor an, weiterhin noch die vorgefundene chronische herdförmige Nephritis.

Eine Nabelinfektion hält *Surbek* für ausgeschlossen, vielmehr soll die Infektion auf dem Wege des Placentarkreislaufes zustande gekommen sein, denn am 3. Tag nach der Geburt bekam die Mutter heftige Ohrschmerzen mit eitrigem Ausfluß aus dem rechten Ohr. Dies deutet auf eine schon zur Zeit der Schwangerschaft bestehende Infektion hin.

Surbek reiht den Fall unter die Kalkgicht im Sinne *M. B. Schmidt*s ein, Kalkmetastase schließt er wegen der völligen Unversehrtheit des Knochensystems aus. Die Verkalkungen wären also eine Folge der chronischen Nephritis und nicht etwa auf Schädigungen der Media durch infektiös-toxische Einflüsse zurückzuführen, denn der Kalk war oft inmitten von gesundem Gewebe abgelagert, ohne entzündliche Veränderungen der Umgebung.

Schon vor *Surbek* hatte *Jaffé* über einen Fall von Arterionekrose bei einem Neugeborenen berichtet. Es handelte sich dabei um einen 2 Tage alten Knaben, in dessen Pulmonalarterien sich Nekrosen fanden, die zum Teil verkalkt waren und keine entzündlichen Erscheinungen der Umgebung zeigten. Die Nekrosen lagen besonders in der inneren Hälfte der Media, wie die Adrenalinnekrosen beim Tierversuch. *Jaffé* glaubt, daß das schwere Hydramnios der Mutter ursächlich in Betracht kommen könnte.

Ursächlich wohl einwandfrei ist der von *Verocay* beschriebene Fall. Der Verfasser berichtet über den Befund bei einem $5\frac{3}{4}$ Monate alten luischen Mädchen, bei welchem sich in der Media, besonders von Arterien des muskulären Typus und zum Teil auch in der Adventitia ein riesenzellenhaltiges Granulationsgewebe mit sehr starken Verkalkungen fand. Die Verkalkungen betrafen auch die Intima, zugleich fand sich das Bild der Endarteritis obliterans. Der Verfasser nimmt eine spezifische Schädigung der elastischen bzw. Muskelfasern an.

Unklar ist der von *Bross* beschriebene Fall. Bei einem 20 Minuten nach der Geburt gestorbenen Knaben Verkalkungen in den Alveolarwänden, sowie hin und wieder im breiteren Bindegewebe der Lungen. Die übrigen Organe und das Arteriensystem nicht untersucht. Die Wa.R. bei der Mutter war negativ. Für Kalkmetastase fanden sich keine Anhaltspunkte. Der Verfasser kann über die Ätiologie der Verkalkungen nichts Bestimmtes aussagen.

In jüngster Zeit ist von *Forrer* eine Arbeit über einen Fall von ausgedehnten Gefäßverkalkungen bei einem 3 Monate alten Knaben erschienen. Die hochgradigsten Veränderungen wiesen die Kranzschlagadern auf, deren Media stellenweise in einen Kalkring umgewandelt war, wobei nur die äußersten Schichten frei blieben. Zum Teil war der Kalk in Schollen abgelagert und von Granulationsgewebe mit Fremdkörperriesenzellen umgeben. In der Adventitia Infiltrate von Plasmazellen, Lympho- und Leukocyten. Intima oft stark verdickt. Weiterhin ausgedehnte Verkalkungen der mittelgroßen Arterien, während in der Aorta und Arteria pulmonalis die Kalkablagerungen nur geringfügiger Natur waren, und zwischen sowie an den elastischen Fasern lagen. In den unteren Hohlvenen ähnliche Verhältnisse wie in der Aorta. In den Lungenschlagadern die Verkalkung fast ausschließlich auf die Elastica interna beschränkt. Vasa vasorum o. B. Zwischen den Kalkherden der Vena cava inferior hier und da Nekrosen. Außer den Verkalkungen eine geringgradige chronische Glomerulonephritis, eine infektiöse Milzschwellung, Verfettung des Myokards und der Leber, sowie ein Nabelgranulom. Wa.R. bei der Mutter negativ. Der Verfasser hält wegen der Nekrosen und Verkalkungen der Vena cava inferior eine dystrophische Verkalkung für das Wahrscheinlichste. Ursächlich soll eine sepsisartige Erkrankung in Betracht kommen, die besonders stark das Gefäßsystem befallen hat. Natur der Infektion unbekannt. *Forrer* kommt zum Schluß, daß die Kalkablagerung in die entzündlich geschädigte Gefäßwand stattfand, begünstigt durch eine Störung des Kalkstoffwechsels.

Eigener Fall.

Knabe K. Geburt 9. 7. 27 im 8. Schwangerschaftsmonat. Tod einige Minuten nach der Geburt. Mutter hatte 1907 eine Nephritis. Menses o. B. 1923 und 1924 normale Geburten, Kinder leben. Beim Eintritt in die Klinik litt die Mutter an starker Spannung des Leibes, verbunden mit Schmerzen im Oberbauch. Leichtes Ödem der Knöchelgegend. Eiweiß positiv, nicht meßbar. Kein Zucker im Harn. Kein Sediment. Wa.R. negativ. Fruchtwasser vermehrt. Geburt verlief spontan, Placenta und Eihäute o. B. Wochenbett mit normalem Verlauf.

Sektion am 12. 7. 27 (S. Nr 211, 1927). Obduzent Dr. *Siegfried*. Auszug aus dem Befundbericht. 2000 g schwere, 41 cm lange Leiche. In der unteren Femurdiaphyse kein Knochenkern. Knorpelknochengrenze scharf. Haut überall mäßig

ödematos, teigig. In den Nabelgefäßen flüssiges Blut. Schilddrüse (6 g) leicht vergrößert. Thymus (2 g) normal groß. Myokard o. B. Ansatzrand der Aortenklappen derb und verkalkt. Über den Pulmonalklappen eine 2 mm Durchmesser messende verkalkte Platte und einige kleine Stippchen. Foramen ovale und Ductus Botalli offen. Dieser stark sklerosiert, verläuft links von der Luftröhre. Aortenbogen verläuft über dem rechten Hauptbronchus. Aufsteigende Aorta, Aortenbogen und Brustaorta zeigen im ganzen Verlauf gelblichweiße runde oder eiförmige zum Teil zusammenließende verkalkte Plättchen von 1–4 mm Durchmesser. In beiden Carotiden kleine gelbliche harte Platten. Im Ductus Botalli ebenfalls bis 2 mm messende Plättchen. Lungenatektatisch. Schnittfläche glatt, dunkelrot. Im Anfangsteil der Lungenschlagadern einzelne Kalkplättchen. Bauchaorta sehr stark sklerosiert, überall zusammenließende Kalkplättchen, zum Teil kreisförmig, so daß die Aorta stellenweise in ein starres Rohr umgewandelt ist.

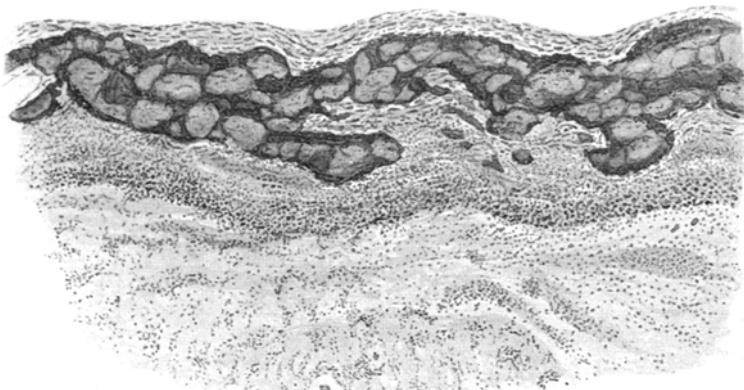


Abb. 1. Verkalkung der Media in der Aorta thoracica. Leitz Obj. 3, Ok. 1.

Placenta 580 g schwer, dunkelrot, feingekörnt, ohne Infarkte. Nabelschnur o. B.

Anatomische Diagnose. Atelektase der Lungen. Verkalkung der Arterien. Abnormaler Verlauf des Arcus aortae. Ödem der gesamten Unterhaut. Ascites. Struma congenita. Blutungen in die Kopfschwarte, in das Periost des Schädelns und in die Pia des Kleinhirns.

Mikroskopischer Befund. Da die Verkalkungen der Schlagadern grundsätzlich überall gleich sind, werde ich die Verhältnisse, wie sie sich im Brustteil der Aorta darbieten, am eingehendsten schildern und mich in der Beschreibung der übrigen Arterien weitgehend an die erste Beschreibung halten.

Brustaorta. Meist im inneren Drittel der Media, aber auch im mittleren und äußeren Teil sehr vielgestaltige, schollige Kalkablagerungen, mit meist unregelmäßigen, stark gezackten und vielfach eingebuchten Rändern (Abb. 1). An manchen Stellen weisen die Kalkschollen an ihren Schmalseiten strahlenartige Ausläufer von sehr verschiedener Länge auf, die oft dem Verlauf der elastischen Fasern folgen und nur selten in den Fasern selbst zu liegen scheinen. Größe der Schollen wechselt sehr, die kleinsten sind etwa 4–5 mal so groß wie die Kerne der Muskelfasern oder der Bindegewebzellen, die größten nehmen geradezu die ganze Dicke der Media ein, ihre Breite beträgt dabei 300–400 μ . Zuweilen ragen die Schollen in die Intima oder Adventitia vor. Auch die Länge der Kalkschollen ist großen Schwankungen unterworfen. Stellenweise ziehen sie sich ununterbrochen durch $\frac{1}{3}$ – $\frac{1}{2}$ des Gefäßumfanges hin, bilden aber nirgends einen geschlossenen Ring.

Meistens sind jedoch die Schollen viel kürzer und nehmen nur einen Bruchteil des Gesamtumfanges ein. Media und Intima an den Stellen der großen Kalkschollen oft stark gegen das Lumen des Gefäßes vorgewölbt, die Intima hier meist bindegewebig verdickt, zum Teil aber auch an Stellen, wo Kalkablagerungen in der Media fehlen.

In den Elastinschnitten scheinen die elastischen Fasern, besonders in den größeren Schollen, unterbrochen zu sein. Meistens ziehen sie aber, was besonders in dünnen Flachschnitten deutlich zu sehen ist, unverändert durch die Kalkablagerungen hindurch. An der Peripherie der letzteren zeigen sie ab und zu eine halbkreisförmige Anordnung, die jedenfalls durch Verdrängung der Fasern entstanden ist. Die Muskelfasern am Rande der Schollen noch deutlich sichtbar, verschwinden aber im Inneren derselben gewöhnlich vollständig.

In den mit Scharlachrot gefärbten Schnitten nur in vereinzelten Bindegewebszellen der Intima und Media feinste Fetttröpfchen. Stellenweise, besonders in den innersten Schichten der Intima, scheinen die Fetttröpfchen zwischen den Zellen zu liegen.

Auch in der Adventitia einzelne isolierte unregelmäßige Kalkschollen, von zum Teil bizarren Form. Adventitia stark bindegewebig verdickt, in ihr und in der Media, in der letzteren besonders in der Nähe der Kalkschollen, eine oft ziemlich dichte Einlagerung von neutrophilen Leuko- und Lymphocyten. In der Adventitia stellenweise umschriebene Lymphocytenhaufen. Nirgends aber Granulationsgewebe, ebenso fehlen Nekrosen, die erst sekundär verkalkt wären. Letzteres sieht man deutlich in dünnen partiell entkalkten Flachschnitten, wo faserige Gebilde und Zellkerne oft unversehrt in den Kalkschollen liegen. Zudem weist die Umgebung auch der kleinsten Scholle keine Veränderungen im Sinne einer vorangegangenen Nekrose auf.

Auf Flach- oder Querschnitten, die nach der *Schultzschen* Methode mit Kresylechtviolett gefärbt sind, findet sich vor allem in der Umgebung der Verkalkungen wenig sich rot färbende Grundsubstanz, während *van Gieson*-Schnitte eine überall gleichmäßige Verteilung der kollagenen Fasern zeigen.

In den *Vasa vasorum* ab und zu kleine schollige Kalkablagerungen.

Aortenklappen. In den Klappen selbst keine Kalkablagerungen, jedoch in der Media aortae an der Ansatzstelle zahlreiche verschieden große, besonders im äußeren Drittel gelegenen Kalkschollen, die in ihrer Form denjenigen der Aorta thoracica entsprechen. In der Umgebung der Schollen ebenfalls Lympho- und Leukozyteneinlagerung. In der Adventitia einzelne große Lymphzellenhaufen.

Aufsteigende Aorta. Von der Ansatzstelle der Aortensegel an massenhaft, besonders in den inneren Schichten der Media gelegene kleine bis mittelgroße unregelmäßige Schollen. In bald mehr, bald weniger großer Ausdehnung hier auch die Intima vollständig verkalkt, so daß der Kalk direkt ans Lumen heranreicht und außerdem auf die Media übergreift. Die Intima bildet an diesen Stellen auf dem Querschnitt einen Saum mit zahlreichen Zacken und mehr oder weniger plumpen Vorsprüngen. In den innersten Schichten der Adventitia einzelne kleine Kalkschollen. In der Media und Adventitia die schon beschriebenen Einlagerungen.

Bauchaorta. Die Verkalkungen nehmen hier mehr die Gestalt eines zusammenhängenden Bandes an, jedoch ist deutlich erkennbar, daß sich das Band aus zahlreichen Schollen zusammensetzt, die erst sekundär durch Kalkanlagerung aneinander gestoßen sind. Oft aber auch isolierte Schollen. Auch in der Adventitia sind einzelne, zum Teil große Kalkablagerungen, ferner mehrere Lymphknötchen. Infiltrate wie oben beschrieben. Auch die elastischen Fasern hier wie in der Aorta ascendens oft unversehrt durch die Verkalkungen hindurchziehend. Die mit Scharlachrot und mit Kresylechtviolett gefärbten Schnitte bieten mutatis mutandis das gleiche Bild dar wie diejenigen der Brustaorta.

Pulmonalklappen und Lungenenschlagader. An der Ansatzstelle der Klappen, jedoch nicht im Klappengewebe, hier und da ziemlich große Kalkschollen. Im

Anfangsteil der Arteria pulmonalis sehr zahlreiche oft große Kalkschollen von zum Teil bizarren Formen. Die großen Schollen nehmen auch hier nahezu die ganze Dicke der Media ein. Stellenweise ragen sie in die Intima hinein oder nehmen dieselbe vollständig ein. In der Adventitia einzelne kleine Verkalkungen. Im höher gelegenen Teil der Lungenschlagader in der Media wenig zahlreiche, auf die ganze Dicke derselben verstreute mäßig große Kalkschollen. Auch in der Adventitia einzelne solche. Infiltrate und das Verhalten der elastischen Fasern grundsätzlich wie in den oben beschriebenen Schnitten der Aorta.

Linke Lungenschlagader. Besonders im inneren Drittel der Media gelegene und zum Teil auf die Adventitia übergreifende längliche Kalkschollen, die stellenweise ein Band bilden, das $\frac{1}{3}$ – $\frac{1}{2}$ des Gefäßumfanges einnimmt. Intima stellenweise über den Kalkschollen verdickt.

Ductus Botalli. In der Media große, zum Teil bandförmig angeordnete Kalkschollen, die stellenweise in die verdickte Intima hineinragen oder vollständig in ihr liegen. In der Adventitia nur vereinzelte kleine Kalkablagerungen. In der Media und Adventitia lympho- und leukocytäre Infiltrate.

Linke Kranzschlagader. Im Hauptast und in den Nebenästen bildet der Kalk meist ein nur durch kleine Lücken unterbrochenes Band. Er nimmt die ganze Dicke der Media ein und greift häufig auf Intima und Adventitia über. In der letzteren sehr oft Infiltrate von Lympho- und Leukocyten. Ferner im Bindegewebe des umgebenden Epikards stellenweise dichte lymphocytäre Infiltrate.

Carotis. Der Kalk hier ebenfalls teils in den inneren, teils in den äußeren Schichten der Media, ein ungleich breites, stellenweise unterbrochenes Band bildend. Intima zum Teil erheblich verdickt, mit zahlreichen feinen elastischen Fäserchen. In der Adventitia kein Kalk. In der Media, besonders in den äußeren Schichten, lympho- und leukocytäre Infiltrate.

Achsenschlagader. Kalkablagerung in Form eines ungleich dicken, unregelmäßigen, hauptsächlich in der Media gelegenen, stellenweise unterbrochenen Bandes. Infiltrate wie in den übrigen Gefäßen. In den kleinen Arterien des umgebenden Bindegewebes einzelne bald kleinere, bald größere, in der Media gelegene Kalkschollen.

Speichenschlagader. Hauptsächlich in der Media ein ungleich dickes Kalkband, das nur an einer Stelle unterbrochen ist. In der Axillaris und Radialis spärliche Infiltrate.

Oberschenkelschlagader. In der Media zahlreiche ungleich große Kalkschollen, die sich bandförmig zusammenfügen. Infiltrate sehr gering. Die Kresylechtviolett-färbung zeigt zwischen den Kalkschollen deutlich rotgefärbte Zwischensubstanz.

Kniekehlschlagader. Keine Kalkablagerungen und keine Infiltrate.

Kalknachweis. Die von Kossasche Reaktion ergibt an der Stelle der Kalkablagerungen ein dunkelgelbes bis schwarzes Band. Daß altes Material, und hier handelt es sich um solches, mit Argentum nitricum diese schwache Reaktion gibt, ist schon von Hesse in ihrer Arbeit erwähnt worden. Die Reaktion ist deshalb gleichwohl als positiv zu betrachten. Bei Schwefelsäurezusatz entstehen die charakteristischen Gipskrystalle, und bei Salzsäurezusatz Bläschen von CO_2 . Es handelt sich also wie bei allen Verkalkungen der menschlichen Pathologie um phosphorsauren und kohlensauren Kalk.

Herzmuskulatur. Muskelfasern von normaler Breite, stellenweise mit sehr wenig feinsten Fetttröpfchen. Zwischen den Fasern vereinzelte Lympho- und Leukocyten. In der Wand der kleinen Gefäße keine Kalkablagerungen.

Lunge. Alveolen an den meisten Stellen nicht entfaltet, an den übrigen mehr oder weniger lufthaltig. In der Media der größeren, mittleren und kleineren Lungenarterienäste schollige, oder besonders in den kleinen Ästen ringförmige Kalkablagerungen, welche das Lumen zum Teil bedeutend verengen. Bei Weigertscher Elastinfärbung sind die elastischen Fasern an der Stelle der Kalkablagerungen

teils scheinbar unterbrochen, teils ziehen sie unversehrt durch die Kalkherde hindurch, wobei sie im Gegensatz zu den übrigen geschlängelten Fasern meist einen gestreckten Verlauf annehmen. In den intralobulären und interlobulären Septen keine Kalkablagerungen.

Schilddrüse. Läppchen oft vergrößert, mit schmalen soliden Strängen von polyedrischen Zellen und kleinen Bläschen mit völlig desquamierten Epithelien. Kerne pyknotisch, Capillaren stark erweitert. Zwischen den Läppchen teils schmale, teils breite bindegewebige Septen und stark erweiterte Blutgefäße. In den bindegewebigen Septen an sehr vielen Stellen meist kleine, hier und da größere schollige Kalkablagerungen. Kleine Kalkkonglomerate füllen oft das Lumen der kleinen Arterien beinahe aus und scheinen in den *Horne-Schmidtschen* Arterienknospen zu liegen.

Epithelkörperchen. Zwischen den soliden Strängen und Haufen von normalen sehr hellen Parathyreoidzellen schmale bindegewebige Septen mit weiten Capillaren. Keine Verkalkungen.

Thymus. Gut ausgebildete Rinden- und Marksubstanz. In der letzteren zahlreiche kleine *Hassalsche* Körperchen, von welchen vereinzelte verkalkt sind.

Leber. Leberzellenbalken durch die stark erweiterten Blutcapillaren besonders im Zentrum der Läppchen zusammengedrückt und auseinander gedrängt. Kerne der Leberzellen stellenweise pyknotisch und verklumpt, Protoplasma ab und zu vacuolär degeneriert, nicht verfettet. *Kupffersche* Sternzellen oft verfettet, zuweilen mit roten Blutzellen beladen. *Venae centrales* meist bedeutend erweitert. In den Läppchen zahlreiche große Blutbildungsherde. *Glissonsche* Scheiden zart, Lymph- und spärlichen Leukocyten durchsetzt, an manchen Stellen verfettete Bindegewebszellen. Arterien nicht verkalkt. Keine Spirochäten nachweisbar.

Niere. Glomeruli meist normal groß, zellreich und stark bluthaltig, einzelne verkleinert, mit verdickter bindegewebiger Kapsel. In den verdickten Kapseln verhältnismäßig große schollige Kalkablagerungen, zum Teil von rundlicher, zum Teil von mehr eckiger Gestalt. Sie ragen oft in den Kapselraum stark vor und drängen die Capillarschlingen der Glomeruli zur Seite. An gewissen Stellen scheint aber auch im Glomerulus selbst eine Kalkablagerung vorhanden zu sein. Einzelne Glomeruli vollständig verkalkt, die Schollen bilden hier unregelmäßige Gruppen. Keine Zeichen von Entzündung. Epithelien der Hauptstücke und der übrigen Harnkanälchen o. B. Im Zwischengewebe von Mark und Rinde oft feintropfig verfettete Zellen. In der Wand der interlobulären Arterien, besonders in der Media, hier und da schollige Kalkablagerungen, ferner finden sich solche in den *Vasa afferentia*, wobei das Lumen meist vollständig durch Kalk ausgefüllt ist. Einzelne kleine Kalkschollen zwischen den Tubuli. Intertubuläre Capillaren stark bluthaltig. Im Mark einzelne kleine Blutbildungsherde.

Nebenniere. In der Rinde, besonders in der *Zona glomerulosa* ziemlich zahlreiche Blutbildungsherde. Keine Kalkablagerungen.

Milz. Knötelchen klein, Balken zart. In der *Pulpa* Lymphzellen, spärliche Leukocyten und zahlreiche Pulpazellen. Sehr starker Blutgehalt und viele Normoblasten. Keine Kalkablagerungen in den Arterien.

Magen. Schleim- und Unterschleimhaut o. B. In der *Muscularis* einzelne kleine Lymphzellenansammlungen. Kein Kalk.

Dünns- und Dickdarm. Alle Schichten gut entwickelt. Kein Kalk.
Retropertitoneales Fettgewebe. In den Fettläppchen an manchen Stellen unregelmäßige Kalkherde. Der Kalk hat sich besonders in der Membran der Fettzellen abgelagert, so daß diese bei Hämalauffärbung wie Ringe mit hellem Zentrum und blauviolettem Rand erscheinen. Zum Teil findet sich der Kalk aber auch im Zellinneren.

Großhirn. Ganglienzellen der Rinde gut ausgebildet. Weder in den Arterien der Hirnsubstanz noch in der Hirnsubstanz selbst irgendwelche Kalkablagerungen.

Plexus chorioidei und Arterien der Hirnhäute ebenfalls kalkfrei. Hier und da kleine Kalkschollen im Bindegewebe der weichen Häute.

Kleinhirn mit Häuten und Gefäßen kalkfrei.

Skelettmuskulatur. Arterien, Nerven und Muskelfasern frei von Kalkablagerungen.

Wirbel. Knochenkern des Wirbelkörpers und Kerne der Bogen gut entwickelt. Knorpelwucherungszone kurz, regelmäßig. Knorpelgrundsubstanz gut verkalkt. Reichlich blutbildendes Mark.

Obere Femurepiphyse. Knorpelknochengrenze scharf, nicht verbreitert. Primäre Markräume regelmäßig. Verkalkung der Knorpelgrundsubstanz gut. Reichlich blutbildendes Mark.

Haut. Nirgends Kalkablagerungen.

Placenta. Chorionzotten zart, mit weiten Gefäßen und Syncytium. In den Gefäßen oft Normoblasten. Intervillöse Räume weit, zum Teil mit Blut ausgefüllt. An vielen Stellen Fibrinablagerungen, welche ab und zu die Chorionzotten vollständig umgeben. Einzelne Chorionzotten nekrotisch. Teils im Zottenstroma, teils in den intervillösen Räumen oder in den Fibrinablagerungen zahlreiche unregelmäßig geformte, meist große schollige, zum Teil auch kleine, mehr kugelige Verkalkungen. Wand der Placentargefäße frei von Kalk.

Nabelschnur. In der Media sowohl der Nabelvene wie der Arterien meist längliche schmale Kalkschollen. *Whartonsche Sulze* kalkfrei.

Im vorliegenden Falle finden wir also ausgedehnte Verkalkungen bei einem neugeborenen, nicht ausgetragenen Knaben, der nur einige Minuten gelebt hat. Der Kalk (Abb. 1, S. 380) liegt vornehmlich in der Media der größeren und mittleren, seltener der kleinen Schlagadern und tritt zuweilen auch in der Intima und Adventitia auf. Außer in den Arterien lässt sich der Kalk nachweisen im interlobulären Bindegewebe der Schilddrüse, in den Glomeruluskapseln und in wenigen Glomeruli, sowie zuweilen im Zwischenbindegewebe der Nieren, ferner im retroperitonealen Fettgewebe und in den weichen Häuten des Hirns. Außerhalb des kindlichen Körpers findet sich Kalk in den Arterien und der Vene der Nabelschnur, ferner in den Zotten der Placenta.

Es handelt sich nun darum, den Fall hinsichtlich Ursache und Entstehung möglichst zu klären. Dabei können wir schon mit Sicherheit gewisse in Erwägung zu ziehende Möglichkeiten ausschließen. Ich denke hier besonders an die innersekretorischen Drüsen, welche mit dem Kalkstoffwechsel in Beziehung stehen, Epithelkörperchen und Thymus. Um den Grad ihrer Funktionstüchtigkeit zu prüfen, sind wir hier ausschließlich auf das histologische Bild angewiesen, und gerade dieses zeigt uns völlig normale Verhältnisse. Wir haben also gar keine Anhaltspunkte, um eine Störung des Kalkstoffwechsels, bedingt durch eine gestörte Leistung innersekretorischer Drüsen, anzunehmen.

Weiter lässt sich als Ursache Lues ohne Bedenken von der Hand weisen, denn vor allem war die Wa.R. bei der Mutter negativ, und zudem fehlen im histologischen Bild die von *Verocay* beschriebenen charakteristischen Veränderungen der Arterien, bestehend in Bildung eines Granulationsgewebes mit Riesenzellen und einer Endarteritis obliterans.

Ebenso fehlen irgendwelche Hinweise, welche uns die Verkalkungen zu den dystrophischen zählen ließen. Nekrosen wie im Falle von *Forrer* sind nicht vorhanden. Die leuko- und lymphocytären Einlagerungen in der Umgebung der Kalkschollen können kaum anders gedeutet werden wie als örtliche Reaktionen auf die als Fremdkörper wirkenden Verkalkungen. Jedenfalls sind gar keine Anhaltspunkte da, sie als Zeichen einer Entzündung nach vorausgegangener Gewebsschädigung mit nachfolgender Verkalkung des geschädigten und entzündeten Gewebes anzusehen, denn sie treten in der Media der Arterien nirgends selbständige und unabhängig von den Verkalkungen auf. Auch die höchst geringgradigen Verfettungen lassen sich nicht im Sinne einer Gewebsschädigung verwerten, sie können praktisch überhaupt außer Acht gelassen werden. *Forrer* denkt freilich nicht allein an die dystrophische Natur der Verkalkungen, sondern er nimmt auch noch eine Störung des Kalkstoffwechsels an. Ob eine solche Störung wirklich vorhanden gewesen ist oder nicht, bleibt ganz nebensächlich, denn jedenfalls gehört der *Forrersche* Fall in die Gruppe der von *Stoerk*, *Epstein*, *Wiesel* und *Löwy* beschriebenen Schlagaderveränderungen bei Infektionskrankheiten, sowie akuten oder chronischen Kreislaufschwächen. Diese Forscher fanden in den mittelgroßen Arterien von Individuen, welche an Grippe, Diphtherie, Pneumonie, Typhus und anderen infektiösen Krankheiten gestorben waren, Nekroseherde der Media, die nachträglich verkalkten, ferner reparative Gewebswucherungen und Verfettungen des Endothels. Ursächlich sollen dabei toxisch-infektiöse Schädlichkeiten in Betracht kommen, die durch die Vasa vasorum zugeführt würden. Freilich werden diese Angaben von *Lemke* bestritten, der bei an Infektionskrankheiten Gestorbenen gelegentlich nur winzige Veränderungen der Media gefunden hat, womit freilich nicht gesagt ist, daß bei gewissen Individuen toxisch-infektiöse Schädlichkeiten nicht eben doch deutlich wahrnehmbare Nekrosen hervorrufen können. In unserem Fall müßte schon eine intrauterine Infektion angenommen werden, wofür aber gar keine Anhaltspunkte vorliegen, da die Schwangerschaft bei der Mutter ganz normal verlief.

Eine weitere Möglichkeit, die Entstehung von Gefäßverkalkungen zu klären, verdient noch eine kurze Erwähnung. Es handelt sich um die besonders in neuerer Zeit beobachteten und beschriebenen Mediaverkalkungen bei zu hohen Vigantolgaben. Die Morphologie und Topographie dieser Verkalkungen ist derjenigen unseres Falles sehr ähnlich. Nach *Schiff* lagert sich der Kalk bei Vigantolschäden im Zwischengewebe der Aortenwand ab, entlang den elastischen Fasern. Die einzelne Faser zeigt eine Kalkanlagerung nur an der äußeren Kontur, während die Mitte der Faser unverkalkt bleibt. Muskelkerne sind in den Herden oft noch gut färbbar. Die erste Veränderung soll in einer Quellung der Grundsubstanz liegen. Außer den Verkalkungen kann es zu Intimawucherungen, Nekrosen, Infiltraten in der Adventitia und zu Bildung

von Granulationsgewebe kommen. Ich erwähne diese Art der Media-Verkalkungen nur der Vollständigkeit halber, sie spielt in unserem Fall sicher keine Rolle, da die Mutter während der Schwangerschaft überhaupt nicht medikamentös behandelt wurde.

Nach dem Gesagten läßt sich also eine dystrophische Verkalkung nach vorangegangener spezifischer oder einfacher Schädigung der Gefäßwand ausschließen. Auszuschließen ist auch eine Kalkmetastase, denn das Knochensystem ist vollständig unverändert. Es kommt nun noch die Kalkgicht im Sinne *M. B. Schmidts* in Frage. *Surbek*, dessen Fall mit den meinigen in vieler Beziehung übereinstimmt, hat seine Befunde im Sinne der Kalkgicht gedeutet. Beim Foetus meines Falles fehlten nun aber irgendwelche entzündliche Veränderungen der Nieren und was die Mutter betrifft, so ersehen wir aus der Krankengeschichte, daß sie zwar 1907 eine Nephritis durchmachte, daß sie aber 1923 und 1924 normal gebar und daß beide Kinder leben. Aus dem Harnbefund des 3. Kindes läßt sich mit dem besten Willen keine chronische Nephritis konstruieren. Das Albumen war nicht meßbar, was den Verhältnissen bei einer normalen Schwangerschaft ganz entspricht, ein Sediment fehlte. Wollten wir eine chronische Nephritis annehmen, welche uns erst die nötigen Anhaltspunkte für eine Kalkgicht liefern würde, so müßten wir zum mindesten ein zylinderhaltiges Sediment verlangen. Dieses letztere fehlt nun aber. Wir werden also auch von der Möglichkeit einer Kalkgicht absehen müssen, schon deshalb, weil bei den engen Beziehungen des Stoffwechsels von Mutter und Foetus auch bei der letzteren Verkalkungen der Arterien hätten auftreten müssen, die für das Allgemeinbefinden möglicherweise schwerwiegende Folgen hätten haben können, bestehend in Kreislaufstörungen und vielleicht sogar Brand der Gliedmaßen. Nun befindet sich aber die Mutter, 4 Jahre nach der Geburt des Knaben, wie wir uns persönlich überzeugt haben, vollständig wohl und verrichtet ohne jegliche Beschwerden ihre tägliche Arbeit.

Bevor wir nun aber die Entstehung dieser multiplen Verkalkungen zu klären versuchen, ist es nötig, auf den Bau der Gefäßwand sowie auf das Wesen der Atherosklerose im weiteren Sinne des Wortes einzugehen. Es kann sich freilich hier nicht um eine erschöpfende Darstellung der verschiedensten und einander sich oft widersprechenden Ansichten handeln, sondern es soll lediglich ein Überblick gegeben werden. Die von mir zur Beweisführung angestellten Untersuchungen sind auf viel zu kleiner Grundlage ausgeführt, als daß sie ein abschließendes Urteil zu fällen erlaubten. Auch die angeführte Literatur kann keinen Anspruch auf Vollständigkeit erheben.

Es ist auf verschiedene Weise versucht worden, dem Wesen der Atherosklerose nahezukommen. Man hat zuerst besonders an mechanische Einflüsse gedacht, jedoch haben diese für sich allein keine befriedigende Erklärung zu bringen vermocht. In den letzten Jahren hat sich nun die

Forschung vor allem den Stoffwechselstörungen zugewendet, und von diesen eine Abklärung des noch immer umstrittenen Wesens der Atherosklerose erhofft. Speziell hat *Anitschkow* in dieser Richtung gearbeitet, doch sind seine Tierversuche, was besonders *Hueck* und auch andere betont haben, nicht geeignet, das Problem zu lösen. Die enterale oder parenterale Einverleibung von Cholesterin im Tierversuch kann nicht als genaues Abbild menschlich-pathologischer Verhältnisse angesehen werden. Es ist zum mindesten sehr fraglich, ob, wie es *Anitschkow* meint, das Cholesterin die Materia peccans des atherosklerotischen Prozesses beim Menschen ist.

Nach der Statistik von *Saltykow* hat nach dem 8. Altersjahr jeder Mensch einen mehr oder weniger ausgesprochenen Grad von Atherosklerose. Der Prozeß beginnt schon im Kindesalter und zieht sich durch Jahrzehnte hin, wobei aber keine deutlichen Grenzen zwischen den reinen Intimaverfettungen des Kindes und den ausgesprochenen Platten des späteren Alters bestehen. Sind nun die Verfettungen des höheren Alters auf Störungen des Cholesterinstoffwechsels zurückzuführen, so haben wir keinen plausiblen Grund, die gleichen Störungen nicht auch für die Intimaverfettungen des Kindes anzunehmen. Nach *Saltykows* Statistik hätten wir vom Alter von 3 Monaten an in 91,5% der Fälle eine Störung des Cholesterinstoffwechsels anzunehmen und nach dem 8. Altersjahr überhaupt bei allen Individuen. Für eine solche Annahme haben wir jedoch keine sicheren Anhaltspunkte, es ist sogar nicht einmal bewiesen, daß in jedem Falle von schwerer Atherosklerose eine Störung des Cholesterinstoffwechsels vorliegt.

Nach den Angaben *Fabers* treten Verkalkungen im jugendlichen Alter in 80% der Fälle auf, wir müßten somit schon bei Jugendlichen in der Mehrzahl der Fälle zwei Stoffwechselstörungen annehmen, eine solche des Cholesterins und eine solche des Kalkes, denn auch die Verkalkungen sind nach einer Reihe von Autoren auf Stoffwechselstörungen zurückzuführen. Von ihnen werden oft die Versuche von *Katase* ins Feld geführt, welcher durch intraperitoneale, intravenöse oder subcutane Einspritzungen von Calciumsalzen bei Kaninchen Verkalkungen der Arterien und fast aller Organe erzeugen konnte. Dazu sind die gleichen Bemerkungen zu machen wie zu den Versuchen *Anitschkows*. Es handelt sich nicht um eine den menschlichen Verhältnissen entsprechende Wiedergabe eines pathologischen Vorganges, sondern um die Einverleibung von meist hochkonzentrierten Kalklösungen, wie sie für die menschliche Pathologie gar nicht in Frage kommen. Alle diese Versuche zeigen uns nur, daß wir imstande sind, im Tierversuch ähnliche Veränderungen hervorzurufen, wie wir sie in der menschlichen Pathologie finden, was sie uns aber nicht zeigen, ist die Entstehungsweise dieser Leiden. Dazu gehören auch die Adrenalinversuche, von denen man einst die Erklärung der Mediaverkalkungen erhoffte.

Nun müssen wir aber noch auf die Entwicklung der Gefäßwand etwas näher eingehen. Sie besteht zur Hauptsache aus kollagenen, elastischen und Muskelfasern, sowie aus Bindegewebsszellen. Die Muttersubstanz dieser Fasern ist nach *Hueck* eine Grundsubstanz von netz-, oder plastisch gesprochen, schwammartigem Bau. Die Kerne liegen in den Knotenpunkten des Netzes oder in den verdickten Stellen des Schwammlagers. Zellgrenzen sind nicht vorhanden, das ganze ist als Syneytium zu betrachten. Aus dieser indifferenten Grundlage entstehen dann die elastischen und kollagenen Fasern, indem sich ihre morphologische Grundlage mit Kollagen oder Elastin „imprägniert“, auch die Muskelfaser entsteht aus der gleichen Grundlage. „Diese Grundsubstanz bewahrt dauernd ihre netz- oder schwammartige Anordnung und hüllt als solche die Bindegewebsbündel ein und durchdringt sie. Wenn dies auch oft, wie z. B. im gewöhnlichen kollagenen Gewebe, mit unsren üblichen Methoden kaum nachweisbar ist, so ergibt doch eine sorgfältige Untersuchung gerade dieses Gewebes ohne weiteres, daß um und zwischen den kollagenen Fibrillen noch eine Substanz vorhanden sein muß, welche die kollagenen Fibrillenbündel förmlich einhüllt, und die andererseits netzartig in sich zusammenhängt.“ *Hueck* nimmt an, daß eine solche Vermehrung und Neubildung von Fasern lediglich aus der indifferenten Grundsubstanz selbst heraus erfolgt. Diese scheint eine dauernde Fähigkeit zu lamellärer und fibrillärer Differenzierung zu zeigen. Im Alter tritt dann eine sog. hyalin-elastoide Degeneration der Grundsubstanz auf, z. B. in der Gesichtshaut und in der Gefäßwand älterer Individuen. Es zeigen sich kernlose Massen, teils körnig, teils grobe Schollen (*Unnas Elacin*). Es soll sich dabei, nach früheren Anschauungen, um einen Degenerationsvorgang der elastischen Substanz der handeln. *Hueck* sieht aber darin eine neuerfolgte Imprägnation vorhandenen Grundsubstanz, wobei diese Imprägnation, eben wegen des Alters, mit einem minderwertigen Material vor sich geht. Die scholligen Massen entsprechen vollständig dem Bau der ursprünglichen bindegewebigen Grundsubstanz. Die hyalin-elastoide Degeneration beruht nicht so sehr auf einer bloßen Schrumpfung und einem scholligen Zerfall des vorhandenen elastischen Materials, als vielmehr auf einer höchst unvollkommenen Endausreifung der bindegewebigen Grundsubstanz.

Betrachten wir den menschlichen und tierischen Organismus als ein Ganzes, als etwas in sich Geschlossenes und Zusammenhängendes, so dürfen wir mit Wahrscheinlichkeit einen physiologischen Vorgang, den wir an einem mesenchymalen System oder Organ beobachten, auch bei anderen Systemen oder Organen desselben Ursprungs annehmen. Denken wir z. B. an den physiologischen Auf- und Abbau beim Knochensystem, der wahrscheinlich auch für das Gefäßsystem gilt. Sowohl die elastischen und kollagenen, wie die Muskelfasern unterliegen einer bestimmten Abnutzung, die normalerweise durch eine dauernde

Regeneration wieder ausgeglichen wird. Die Regeneration erfolgt aus der Grundsubstanz, sie besitzt die Fähigkeit, Fibrillen zu differenzieren, wobei sich diese mit Kollagen oder Elastin durchtränken. Im Alter findet dann freilich nach der Ansicht von *Hueck* eine unvollkommene Imprägnation statt, die sich mit der Osteoporose des Alters nicht gleichstellen, aber doch vergleichen läßt. Es liegt wohl nur in der Art des Gewebes selbst, daß in einem Fall ein eigentliches Minus, im andern ein nur minderwertiger Ersatz eintritt. Jedenfalls sind aber beide Vorgänge vorwiegend Alterserscheinungen.

Es stellt sich nun die Frage nach dem Wesen der unvollkommen ausgereiften Grundsubstanz. *Björling* hat in den größeren Blutgefäßen eine besondere Form von Bindegewebe beschrieben, die sich in mehreren Beziehungen vom kollagenen und elastischen unterscheidet. Ihr Hauptunterscheidungsmerkmal besteht in der Metachromasie, welche sie mit *Unnas* polychromer Methylenblaulösung gibt, indem sie sich damit mehr oder weniger deutlich rot färbt, während sich kollagene und elastische Fasern blau färben. *Björling* nennt diese Gewebe „mucoid“, da es Mucin oder eine mucoide Substanz in größerer Menge enthält als das gewöhnliche fibrilläre Bindegewebe. Außer in den Blutgefäßen ist es von *Björling* nirgends gefunden worden, es vermehrt sich dort bei Arteriosklerose und Syphilis in dem Maße, wie die elastischen Fasern und die Muskelemente zurückgebildet werden. *Schultz* nennt das von *Björling* als mucoid beschriebene Gewebe chromotrop und hat zu seinem Nachweis das Kresylechtviolett empfohlen, welches die elastischen Fasern blauviolett, das kollagene Gewebe und die Muskelfasern schwach graublau, die Kerne schön violett und die Grundsubstanz purpurrot bis blaßrot färbt. Außer in den Gefäßen erwähnt *Schultz* das chromotrope Gewebe in der Nabelschnur, in der Chorionplatte der Placenta, im Zottenstroma, in den Alveolarwänden der Lunge, im submucösen Gewebe von Schleimhäuten. Auch die Grundsubstanz des Knorpels aller Formen sowie zum Teil diejenige des Knochens färbt sich metachromatisch. Ferner geben nach *Schultz* die verdickten Glomeruluskapseln bei Nierenschrumpfung, oft eine starke Rotfärbung, ebenfalls das Zwischenbindegewebe von Schilddrüsenadenomen. Weiter hat *Ssolowjew* eingehend über die chromotrope Substanz berichtet und hat sie als Zwischensubstanz bezeichnet. Er fand sie in der Intima, Media, in den inneren Schichten der Adventitia schon bei Feten des 5.—10. Monats. Sie ist in der Wand aller Arterien vom elastischen und muskulären Typus sowie in den Venen vorhanden. In den Arterien vom elastischen Typus findet sie sich am reichlichsten in den inneren Schichten der Media, in der Adventitia tritt sie nur beim muskulären Typ auf. In den kleinsten Arterien fehlt die chromotrope Substanz. *Schultz* und *Ssolowjew* weisen besonders darauf hin, daß die chromotrope Substanz in enger Beziehung mit den elastischen und zum Teil auch mit den kollagenen Fasern steht.

Sie enthält nach *Schultz* Aufbaustoffe für das Elastin. Auch die Kalk- und Fettaffinität der chromotropen Substanz werden besonders betont, denn Kalk- und Lipoidsubstanzen werden in dieser Substanz abgelagert. Der Verkalkung und Verfettung soll eine Desorganisation der Grund- bzw. Zwischensubstanz vorausgehen, die in einer Änderung der physikalisch-chemischen Beschaffenheit besteht. Es könnte sich dabei nach *Schultz* um eine Vermehrung der Chondroitinschwefelsäure handeln, die schon normalerweise in der Grundsubstanz vorhanden ist.

Über die Lokalisation der Kalkablagerungen in den Arterien sind von *Hesse* mit menschlichem und tierischem Material Untersuchungen gemacht worden. Ich führe nun im folgenden die Beobachtungen dieser Forscherin an. Die typische Stelle der Kalkablagerungen bei Mensch und Tier ist das mittlere Drittel der Media oder die Grenze zwischen mittlerem und innerem Drittel. Der Kalk liegt zwischen den Muskel- und elastischen Fasern, d. h. in der sog. Zwischensubstanz, in den ersten Stadien in Form feinster Körnchen. Später kann er die elastische Faser wie ein Mantel umhüllen, er durchtränkt sie aber nicht. Auch die Muskelfaser wird nur umlagert. Die elastischen Fasern lassen sich auch noch in fortgeschrittenen Fällen als stark lichtbrechende Streifen in den verkalkten Herden erkennen, sie zeigen in denselben einen gestreckten Verlauf. Weder die elastischen noch die Muskelfasern zeigen irgendwelche Veränderungen, welche der Verkalkung vorangehen könnten. Die Zwischensubstanz ist nach *Hesse* ganz besonders zur Kalkaufnahme befähigt. Die Ursache der Verkalkung sieht sie entweder in einer Übersättigung des Organismus mit Kalksalzen oder in einer physikalisch-chemischen Veränderung der Zwischensubstanz. Auch die atherosklerotischen Veränderungen beginnen in der Zwischensubstanz, diese und die Verkalkungen sind infiltrative Prozesse¹.

Über die Stelle der primären Kalkablagerungen finden wir im Schrifttum noch die verschiedensten Angaben. Die einen führen die glatten Muskelfasern an, die andern die elastischen Fasern, öfters begegnet man aber auch der Angabe, daß die Zwischen-, Grund- oder Kittsubstanz der Ort der ersten Kalkablagerung sei. Nach *Schultz* lagert sich der Kalk und das Fett in der chromotropen Substanz der Arterienwand ab. Diese Substanz ist gleich mit dem mucoiden Gewebe *Björlings* und mit der Zwischensubstanz *Ssolowjews*, sie ist gekennzeichnet durch ihre Metachromasie mit polychromem Methylenblau oder mit Kresylechtviolett. Nach der Auffassung von *Hueck* lagert sich der Kalk in der Grundsubstanz ab. Es handelt sich nach ihm hier freilich kaum mehr um die undifferenzierte Grundsubstanz, sondern um eine, wenn auch unvollkommene Endausreifung derselben. Diese Grundsubstanz wird nun von *Schultz* mit

¹ Auch nach *Nordmeyer* [Beitr. path. Anat. 86 (1931)] findet primäre Verkalkung hauptsächlich an Stellen mit starker Mucoidinfiltration statt.

der chromotropen Substanz, dem mucoiden Gewebe und der Zwischensubstanz gleichgestellt. Sie vermehrt sich verhältnismäßig bei der Atherosklerose und nimmt ihre Baustoffe, wie letzten Endes jedes Gewebe, aus dem Blute selbst. Ihre Vermehrung bei der Atherosklerose, besonders in den inneren Schichten der Media und in den Platten der Intima, ist wohl gerade deswegen so ausgeprägt, weil es sich nicht mehr um ein vollwertiges Produkt, d. h. um ausdifferenzierte Fasern handelt, so daß die Beschaffenheit durch die Menge ersetzt werden muß. Dieser ganze Vorgang entspricht wohl dem, was *Mönckeberg* als Abnutzung des Gewebes bezeichnet. Daß sich die Grundsubstanz besonders an bestimmten Stellen der Gefäßwand vermehrt, ist vielleicht in besonderem Maße von mechanischen Umständen abhängig.

Was nun die Bezeichnung dieser Substanz betrifft, so scheint mir der Name Grundsubstanz am treffendsten zu sein, denn wenn es sich auch nicht mehr um die undifferenzierte Grundsubstanz im Sinne von *Hueck* zu handeln scheint, sondern um eine, wenn auch unvollkommene, Ausreifung derselben, so steht sie eben doch immer noch dieser undifferenzierten Grundsubstanz am nächsten. Wegen ihrer besonderen Färbbarkeit mit Kresylechtviolett könnte man sie chromotrope Grundsubstanz nennen. Die übrigen angewendeten Bezeichnungen scheinen mir zu wenig charakteristisch zu sein.

Fassen wir das bisher Ausgeführte noch einmal kurz zusammen, so haben wir vor allem folgendes im Auge zu behalten. Die Atherosklerose (wozu ich im weiteren Sinne auch die Mediaverkalkungen rechne) ist ein sich über Jahrzehnte hin erstreckender Vorgang, dessen Anfänge schon im Kindesalter anzutreffen sind. Es liegen keine sicheren Anhaltspunkte vor, um allein Stoffwechselstörungen für die Verfettungen und Verkalkungen verantwortlich zu machen, vielleicht liegt das Wesen des atherosklerotischen Prozesses mehr in einem Nachlassen der Regenerationsfähigkeit, welches einer Abnutzung der Gefäßwand im Sinne von *Mönckeberg* entspricht. Die Regeneration der Gefäßwand geht von der Grundsubstanz aus, welche im Alter nicht mehr einen vollwertigen Ersatz liefert, d. h. keine Fasern mehr ausdifferenziert, sondern in einer Art hyalinen Stadiums verharrt. Es ist anzunehmen, daß bei verschiedenen Krankheiten dieser Prozeß schon bei verhältnismäßig jungen Individuen in besonderem Maße hervortritt, denn ich fand in den Arterien solcher Individuen, z. B. bei Tuberkulose und chronischer Nephritis, eine gegenüber der Norm recht erhebliche Vermehrung der chromotropen Grundsubstanz. Sowohl Fett wie Kalk lagern sich in der chromotropen Grundsubstanz ab, sie findet sich außer in den Gefäßwänden z. B. auch im hyalinen Bindegewebe von Kröpfen, tuberkulösen Lymphknoten und von verkalkten Epitheliomen der Haut, sie findet sich wahrscheinlich überall im hyalinen Bindegewebe und bezieht ihre Baustoffe jedenfalls direkt aus dem Blut.

„Lebendes Gewebe reagiert auf Verbrauch durch physiologische Regeneration, ist die Regeneration nicht möglich, so ist das Gewebe abgenutzt. Die Erschöpfung besteht darin, daß der Ersatz verbrauchter und die Bildung neuer elastischer Substanz ausbleibt“ (*Mönckeberg*). Mit dieser Feststellung sind die Grundlagen für die Entstehung der Atherosklerose gegeben, d. h. es kommt nicht mehr zum Ersatz verbrauchten Materials, oder doch nur zu unvollkommenem Ersatz. Dieser unvollkommene Ersatz besteht nach *Hueck* in der veränderten Grundsubstanz, die nach *Ssolowjew* im Alter zunehmen soll. Diese Angabe ist aber nur bedingt richtig, denn es handelt sich nicht um eine gleichmäßige Zunahme dieser Substanz. Bei Neugeborenen und jungen gesunden Individuen ist sie nach meinen Untersuchungen gleichmäßig über die ganze Dicke der Media verteilt, wobei sie ziemlich regelmäßige Streifen bildet, die dem Verlauf der elastischen Fasern folgen und ihnen eng anliegen. Bei älteren Individuen tritt eine deutliche Vermehrung der chromotropen Grundsubstanz im inneren und mittleren Drittel der Media auf, während sie im äußeren Drittel nur noch sehr spärlich vertreten ist. Sie nimmt dabei ein mehr scholliges Aussehen an und füllt die Zwischenräume zwischen den elastischen Fasern an viel zahlreicheren Stellen aus, als dies z. B. in der Aorta eines 32jährigen, an einem Unfall gestorbenen Individuums der Fall ist. Außerdem färbt sie sich stärker purpurrot mit Kresylechtviolet. Parallel der Veränderung und verhältnismäßigen Vermehrung der chromotropen Grundsubstanz geht eine Veränderung der elastischen Fasern. Diese färben sich mit Kresylechtviolet bei Neugeborenen und Kindern schwach stahlblau, bei jüngeren z. B. zufällig verstorbenen Individuen deutlich blau, um schließlich im Alter eine rein violette Färbung anzunehmen. Ähnliche Verhältnisse wie im Alter habe ich bei 2 Individuen zwischen 20 und 30 Jahren gefunden, die an einer chronischen Lungentuberkulose resp. einer sekundären Schrumpfniere gestorben waren. Sehr stark vermehrt ist die Grundsubstanz in den verdickten Teilen der Intima bei Atherosklerose, sie hat dabei auch ein grobscholliges Aussehen, stellenweise fließen aber die Schollen zu fast homogenen Flächen zusammen. Das färberisch und morphologisch verschiedene Verhalten der elastischen Fasern ist vielleicht auch ein Hinweis auf deren Abnutzung.

Es fragt sich nun, ob sich in unserem Falle von angeborenen Verkalkungen ähnliche oder entsprechende Veränderungen der chromotropen Grundsubstanz finden. Scheinbar lassen uns gerade in dieser Beziehung unsere Untersuchungen im Stich, denn es findet sich in der Media aortae gegenüber der Norm gar keine Vermehrung der Grundsubstanz. Dies ist aber wohl darauf zurückzuführen, daß das Material in dieser Hinsicht erst untersucht wurde, nachdem es während etwa 3 Jahren in Formol gelegen war. Eine Vergleichsuntersuchung einer Aorta, die während 2 Jahren im Formol aufbewahrt worden war, zeigte uns, daß die

Grundsubstanz mit Kresylechtviolett bei dieser langen Formolfixierung nur sehr schwach, stellenweise kaum sichtbar gefärbt wird. Dabei handelte es sich um die Aorta eines erwachsenen Individuums, wo die Grundsubstanz sonst reichlich vorhanden und gut färbbar ist. Wir müssen auch noch bedenken, daß die chromotrope Grundsubstanz beim Neugeborenen normalerweise nur in geringer Menge vorhanden ist, und wohl auch bei Vermehrung nicht stark hervortritt. Daß nun aber trotz dieses negativen Befundes doch eine Vermehrung der Grundsubstanz vorhanden ist, ersehen wir aus den Präparaten der Arteria femoralis, die in Alkohol fixiert worden war. Beim Neugeborenen ohne Verkalkungen ist die Media der Femoralis frei von chromotroper Grundsubstanz, wenigstens bei Kresylechtviolettfärbung. Dagegen findet sich eine deutliche Vermehrung derselben zwischen den Kalkherden der Media in meinem Falle von angeborenen Verkalkungen, ebenso in dem Falle von *Surbek*, den ich nachuntersuchen konnte.

Es ist doch sehr eigenartig, daß sich der Kalk vorwiegend in den Gefäßwänden und hier wiederum besonders in der Media abgelagert hat. Ein solches Verhalten würde durch die bloße Annahme einer Stoffwechselstörung durchaus nicht erklärt, es muß eben noch ein Umstand da sein, welcher die Kalkablagerungen gerade in der Media der Gefäße in besonders ausgesprochener Weise herbeiführt. Dieser Umstand liegt in der chromotropen Grundsubstanz, die hier in vermehrtem Maße vorhanden ist. Weshalb es zu einer unvollkommenen Endausreifung der ursprünglich undifferenzierten Grundsubstanz gekommen ist, ist nicht ohne weiteres ersichtlich. Handelt es sich um eine angeborene Minderwertigkeit des Mesenchyms oder ist vielleicht dem Hydramnion die Schuld zuzuschreiben? Angeborene Minderwertigkeit des Mesenchyms kommt sicher vor, man hat für Individuen, die damit behaftet sind, den drastischen Namen „Bindegewebsschwächlinge“ geprägt, und sich dabei besonders auf die mangelhafte Regenerationsfähigkeit des mesenchymalen Gewebes gestützt, die sich z. B. in einer nur langsam und vielleicht ungenügenden Konsolidation von Knochenbrüchen äußert.

Andererseits läßt sich daran denken, daß das Hydramnion doch in einer gewissen Beziehung zu den Verkalkungen steht. Wir haben einen Hinweis darauf in dem Ödem der Haut, welchem vielleicht eine Änderung der physikalisch-chemischen Beschaffenheit der Grundsubstanz entspricht, denn schließlich ist die unvollkommene Ausreifung der ursprünglich undifferenzierten Grundsubstanz auch mit einer Änderung ihrer physikalisch-chemischen Beschaffenheit verbunden. Es würde dies eine „Desorganisation“ der Grundsubstanz bedeuten, welche *Schultz* und *Hesse* als Vorbedingung ihrer Kalkaufnahmefähigkeit ansehen. Eine Art Desorganisation der Grundsubstanz haben wir in arteriosklerotisch veränderten Aorten von alten Individuen angetroffen, welche sich dort in einem scholligen „Zerfall“ äußert. Bis jetzt fehlen

uns aber noch Untersuchungsmethoden, um eine solche Desorganisation sicher festzustellen, und besonders ist dies beim Neugeborenen schwierig, weil die Menge der chromotropen Grundsubstanz bei ihm schon normalerweise gering ist.

Ob wir neben der Desorganisation und geringen Vermehrung der Grundsubstanz noch eine Störung des Kalkstoffwechsels annehmen müssen, ist sehr fraglich, denn es müßte sich dabei nicht nur um eine derartige Störung beim Kinde, sondern auch um eine solche bei der Mutter handeln. Ein dermaßen gestörter Kalkstoffwechsel müßte jedoch im mütterlichen Organismus Verkalkungen der Arterien und wohl auch innerer Organe herbeiführen, wofür, wie wir schon oben betont haben, gar keine Anhaltspunkte vorhanden sind.

Wahrscheinlich sind auch die Verkalkungen an anderen Stellen gleich wie diejenigen in den Schlagadern zu erklären. Nach *Schultz* findet sich ja die chromotrope Substanz z. B. auch im Stroma der Chorionzotten, ferner in den verdickten Glomeruluskapseln bei Nierenschrumpfung und im Bindegewebe von Schilddrüsenadenomen. Nach unseren Untersuchungen gibt auch normales Fettgewebe mit Kresylechtviolett teilweise eine deutliche Rotfärbung. Es ist also sehr wohl möglich, daß die Grundsubstanz in unserem Fall auch außerhalb der Arterien an den verkalkten Stellen vermehrt war. Wegen der langen Aufbewahrung in Formol ließ sich ihre Vermehrung jedoch nicht mehr nachweisen.

Für die Entstehung des Hydramnion, dem wohl das Ödem des Kindes an die Seite gestellt werden kann, hat weder die histologische Untersuchung der Placenta und der kindlichen Organe, noch die klinische Beobachtung der Mutter eine Erklärung geliefert.

Zusammenfassung.

1. Bei einem neugeborenen, einige Minuten nach der Geburt gestorbenen Knaben fanden sich mehrfache Verkalkungen vor allem in den inneren Schichten der Media, zum Teil auch in der Intima und der Adventitia der Schlagadern, hauptsächlich in den großen und mittleren, seltener in den kleineren Schlagadern. Außerdem waren Verkalkungen im interlobulären Bindegewebe der Schilddrüse, in den Glomeruluskapseln und in den Glomeruli der Nieren, ferner im Zwischenbindegewebe der Nieren, im retroperitonealen Fettgewebe, in den weichen Häuten des Gehirns, in der Nabelvene und in der Placenta vorhanden.

2. Der Kalk ist in der chromotropen Grundsubstanz der Arterien abgelagert, wie auch die übrigen Kalkablagerungen wahrscheinlich in einer chromotrope Grundsubstanz erfolgt sind.

4. In der Oberschenkelschlagader wurde gegenüber der Norm eine deutliche Vermehrung der chromotropen Grundsubstanz festgestellt, jedoch war ein Nachweis ihrer „Desorganisation“ nicht möglich.

4. Im vorliegenden Falle kann es sich um eine angeborene oder durch das Hydramnion bedingte unvollkommene Ausreifung der Grundsubstanz handeln, als deren Folge die Verkalkungen anzusehen sind. Eine dystrophische Verkalkung kann ausgeschlossen werden, ebenso eine Kalkmetastase und eine Kalkgicht im Sinne *M. B. Schmidts*. Auch eine gleichzeitig oder alleinig bestehende Störung des Kalkstoffwechsels ist ganz unwahrscheinlich.

Schrifttum.

- Anitschkow*: Zur Ätiologie der Atherosklerose. *Virchows Arch.* **249** (1924). — *Ballantyne*: *Manuel of antenatal Pathology and Hygiene of the foetus*. Edinburgh 1902. Zit. bei *Posselt*. — *Björling*: Über mucoides Gewebe. *Virchows Arch.* **205** (1911). — *Bross*: Über einen Fall von kongenitaler Kalkablagerung in der Lunge eines Neugeborenen. *Zbl. Path.* **49** (1930). — *Durante*: Athérome congénitale de l'aorte et de l'artère pulmonaire. *Bull. Soc. Anat. Paris* **74** (1899). Zit. bei *Posselt*. — *Faber*: Die Mediaverkalkung. *Virchows Arch.* **251** (1924). — *Farkas* u. *Fasal*: Über die körnchenförmigen Kalkeinlagerungen in der Arterienmedia. *Beitr. path. Anat.* **82** (1929). — *Fischer, B.*: Über die Pathogenese der Arteriosklerose. *Münch. med. Wschr.* **1919**, Nr 3. — *Forrer*: Ausgedehnte Gefäßverkalkung im frühen Kindesalter. *Inaug. Diss.* Zürich 1930. — *Hesse*: Vergleichende histologische Untersuchungen über die Mediaverkalkung der Arterien. *Virchows Arch.* **249** (1924). — *Hübschmann*: Beitrag zur pathologischen Anatomie der Arterienverkalkung. *Beitr. path. Anat.* **39** (1906). — *Hueck*: Über das Mesenchym. *Beitr. path. Anat.* **66** (1920). — Anatomisches zur Frage nach Wesen und Ursache der Arteriosklerose. *Münch. med. Wschr.* **1920**, Nr 19, 20 u. 21. — *Jaffé*: Über einen Fall von Arteriennekrose bei einem Neugeborenen. *Frankf. Z. Path.* **15** (1924). — *Jores*: Arterien. *Henke-Lubarschs Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie*, Bd. 2. Berlin 1924. — *Katase*: Experimentelle Verkalkung am gesunden Tier. *Beitr. path. Anat.* **57** (1914). — *Kaufmann*: Lehrbuch der speziellen pathologischen Anatomie. 7. u. 8. Aufl. Berlin u. Leipzig 1922. — *Lemke*: Arterienveränderungen bei Infektionskrankheiten. *Virchows Arch.* **243** (1923). — *Mönckeberg*: Über Arterienverkalkung. *Münch. med. Wschr.* **1920**, Nr 13. — *Posselt*: Primäre kongenitale Pulmonalsklerose. *Erg. Path.* **13** (1909). — *Saltykow*: Beginn und Häufigkeit der Atherosklerose. *Verh. dtsch. path. Ges.* **21** (1926). — *Schiff*: Die durch Vigantol erzeugbaren Gefäßveränderungen und ihre Rückbildungsfähigkeit im Tierversuch. *Virchows Arch.* **278** (1930). — *Schmidt, M. B.*: Die Verkalkung. *Krehl-Marchands Handbuch der allgemeinen Pathologie*, Bd. 3. Leipzig 1921. — *Schultz*: Über die Chromotropie des Gefäßbindegewebes in ihrer physiologischen und pathologischen Bedeutung, insbesondere ihre Beziehungen zur Arteriosklerose. *Virchows Arch.* **239** (1922). — Pathologie der Blutgefäße. *Erg. Path.* **22** (1927). — *Ssolowjew*: Über die Zwischensubstanz der Blutgefäßwand. *Virchows Arch.* **241** (1923). — Über das Verhalten der Zwischensubstanz der Arterienwand bei Atherosklerose. *Virchows Arch.* **250** (1924). — *Stoerk* u. *Epstein*: Über Gefäßveränderungen bei Grippe. *Wien. klin. Wschr.* **1919**, Nr 45. — *Surbek*: Über einen Fall von kongenitaler Verkalkung, mit vorwiegender Beteiligung der Arterien. *Zbl. Path.* **28** (1917). — *Verocay*: Arterienverkalkung bei angeborener Lues. *Frankf. Z. Path.* **24** (1920). — *Hale-White*: A case of calcification of the arteries and obliterative endarteritis associated with hydronephrosis in a child aged six months. *Guy's Hosp. Rep.* **55** (1901). — *Wiesel* u. *Löwy*: Die Erkrankung der peripheren Gefäße bei akuter und chronischer Kreislaufinsuffizienz. *Wien. klin. Wschr.* **1919**, Nr 45.