

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität Genf
[Direktor: Prof. Dr. M. Askanazy].)

Über die Nekrose in der arteriosklerotischen Platte und ihre Beziehung zum Atherom¹.

Von

Paul Jucker,

Assistent am Institut.

Mit 8 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 22. Mai 1935.)

A. Einleitung.

Bei der Durchsicht des Schrifttums über Arteriosklerose fällt auf, wie wenig darin von der Nekrose die Rede ist, geschweige denn, daß bisher der Versuch gemacht worden wäre, ihre Anfangsstadien oder gar ihre Entstehungsbedingungen zu erfassen. Die älteren Untersucher erwähnen sie häufiger als die neueren. Schuld daran ist wohl der Umstand, daß man sich in letzter Zeit weniger eingehend mit den morphologischen Äußerungen der Arteriosklerose, als vielmehr mit deren Ätiologie und chemischen Pathogenese befaßt hat. Daß die Nekrose aber ebenso in den Vordergrund der Erscheinungsbilder der Arteriosklerose gestellt werden soll, wie es z. B. mit der Verkäsung bei der Tuberkulose schon längst geschieht, wird selbstverständlich, wenn man systematisch eine größere Anzahl von arteriosklerotischen Platten, wenigstens aus der Aorta, untersucht.

Rudolf Virchow lehrte 1871 in seinen Vorlesungen über die Cellularpathologie (S. 429), daß die Fettmetamorphose unter allen Verhältnissen, sowohl physiologisch wie pathologisch, eine Nekrobiose darstelle, und *Johannes Orth* charakterisierte 1887 auf Seite 223 seines Lehrbuches über spezielle pathologische Anatomie den Inhalt des sog. „atheromatösen Abscesses“ als nekrotische Zerfallsmassen. Zur Ansicht *Virchows* ist zu bemerken, daß man heute nicht mehr glaubt, die Fettmetamorphose müsse zwangsläufig zur Nekrose führen und daß die *Virchowsche* Vorstellung auf der damaligen Einstellung beruht, das bei dieser Metamorphose erscheinende Fett sei ein Zerfallsprodukt des Protoplasmas. Diese Ansicht hat sich bekanntlich auf Grund chemischer und experimenteller Befunde nicht halten lassen. Ebenso gebrauchen *Marchand* 1894 (zit. nach *Jores*) und *Kaufmann* (Ausgabe 1904 seines Lehrbuches) diesen Ausdruck, während *Jores* selber in seiner Monographie: „Über das Wesen und die Entwicklung der Arteriosklerose“, 1903, ihn nicht verwendet. *Jores* spricht wohl von Degenerationen der elastisch-hyperplastischen und der elastisch-muskulösen Schicht, die eine Wandverstärkung durch die regenerative, dritte bindegewebige Schicht bedingen, meint aber, da es sich hier ja um Anfangsstadien handelt, wohl nur leichte Schädigungen und nur der paraplastischen Substanz, speziell fettige Degeneration und körnigen Zerfall der elastischen Fasern. *M. Askanazy* wies im Jahre 1907 erneut auf die Nekrose hin:

¹ Dissertation der Medizinischen Fakultät in Genf.

„Bei der Arteriosklerose zeigt sich nun einmal eine pathologische Potenzierung dieser Hyperplasien und als fast konstantes Attribut eine Stoffwechselstörung in ihrem Bereich, die sich besonders durch fettige Niederschläge und endlich selbst durch umschriebene Nekrosen ausspricht.“ Ich erwähne noch die Arbeit von *Orliansky* aus dem Genfer Institut (1919), den Artikel von *Mönckeberg* in der *Münch. med. Wschr.* (1920), worin er von nekrobiotischen Prozessen spricht, und den von *Hueck* (1920) in derselben Zeitschrift, endlich aus jüngster Zeit *Beitzke* (1929), *Beneke* (1931) und *Ophüls* (1933). Besonders *Ophüls* legt auf die Nekrose großes Gewicht, beschreibt auch ihre möglichen Ausgänge ziemlich eingehend (S. 254—255) und nennt sie ein typisches Merkmal der Arteriosklerose, das mit dem der fibrösen Hyperplasie diese von der reinen Intimaverfettung trenne. Auch wir konnten bei letzterer nie eine Nekrose beobachten.

Zusammenfassend ist also zu sagen, daß die Nekrose von einigen Forschern genannt und auch gewürdigt, von anderen aber gar nicht beachtet oder als unwesentlich beiseite gelassen wird. Hierbei muß man aber bedenken, daß wohl manche Verfasser, die von fettiger Degeneration, fettiger Metamorphose, atheromatösem Zerfall sprechen, den Vorgang der Nekrose vor Augen hatten, ohne jedoch seiner Erwähnung zu tun. Immerhin mag an die Arbeit von *Sumikawa* (1909) erinnert werden, der in seinen ermüdend langen Protokollen auch die Nekrose in verschiedenen Stadien beschreibt.

B. Ziel unserer Untersuchungen.

Die erste Aufgabe besteht darin, die frühesten Zeichen, eventuell schon die Anzeichen einer beginnenden Nekrose zu erfassen und ihre Weiterentwicklung bis zum Atherom zu verfolgen, die zweite, viel schwierigere, der Ätiologie und der Pathogenese der Nekrose auf die Spur zu kommen, zunächst an Hand des zur Verfügung stehenden anatomischen Materials, dann, sollte dieses keine eindeutige Antwort geben können, an Hand von Tierversuchen.

C. Untersuchungstechnik und Beurteilung der Präparate.

Unsere Untersuchungen beschränkten sich auf Aorten, in einigen wenigen Fällen wurde auch die Arteria radialis nachgesehen. Die Platten wurden halbiert, die eine Hälfte mit dem Gefriermikrotom geschnitten und mit Scharlach-Hämatoxylin, die andere Hälfte nach Paraffineinbettung mit Fuchselin und nach *Weigert-van Gieson* gefärbt. Wo sie Aufschluß versprachen, wurden auch die *Weigertsche* Fibrin- und die Mucicarminfärbung zu Hilfe gezogen. Natürlich erlaubte dieses Vorgehen nicht, unmittelbar benachbarte Schnittebenen im Gefrier- und im Paraffinpräparat zu erhalten, da doch immer beim Anschneiden eines Paraffinblockes etwas Material verloren geht. In den meisten Fällen deckten sich jedoch im wesentlichen Gefrier- und Paraffinschnitte.

Die Auswahl des Materials gestaltete sich entsprechend dem Wunsche, Nekrosen in ihren Anfangsstadien zu finden. Es zeigte sich aber bald, daß das bloße Auge nicht imstande ist, die Ausdehnung einer Nekrose abzuschätzen, da dieselbe durchaus nicht immer mit Zerfall und Breibildung einhergeht.

Zur Feststellung der Nekrose hielten wir uns zunächst an ihre allgemein anerkannte morphologische Äußerung: Karyorhexis, Pyknose,

Chromatolyse und Fehlen von Kernen. Das letztere Merkmal ist nicht immer leicht zu erkennen, denn die Zahl der Kerne in arteriosklerotischen Platten wechselt außerordentlich stark; sie nimmt in der Regel, aber nicht immer, mit zunehmender Sklerosierung und Hyalinisierung ab. Wir werden uns daher kurz mit dem Prozeß der Hyalinisierung befassen und dann den Beginn der Nekrose in weniger oder stärker hyalinem Gewebe festzustellen versuchen.

D. Die Sklerosierung und Hyalinisierung der arteriosklerotischen Platte. Bedeutung des Hyalins.

Am häufigsten treten uns folgende Gewebsformen entgegen: a) Kernreiches, locker gefügtes, junges Bindegewebe. b) Zellärmeres Gewebe mit zahlreichen breiten, parallel und gewellt verlaufenden, längsgestreiften, bläulich angefärbten Bindegewebsfibrillenbündeln. c) Sklerotisches Gewebe mit oft parallel zur Oberfläche ziehenden hyalinen Bändern mit nur mehr undeutlicher Längsfaserung. Kerne schmal-spindelig. Am reinsten ist die homogene Struktur in einem schmalen Saum, der jeweils die Zellen umgibt, während dazwischen bei stärkster Abblendung noch eine fibrilläre Struktur erkennbar ist.

Im allgemeinen geht mit der zunehmenden Hyalinisierung eine Verarmung an Zellen einher, die soweit gehen kann, daß die Entscheidung ob Nekrose oder nicht, schwer werden kann. Wenn bei diesem Vorgang hier und da eine Zelle erdrückt wird, so dürfen wir meines Erachtens noch nicht von einer Nekrose des Gewebes, d. h. von einem eigentlichen Gewebsuntergang sprechen; dazu sind wir erst berechtigt, wenn der Kernschwund mehrere benachbarte Zellen betrifft, also ein bestimmtes Territorium einnimmt.

In der Regel verlaufen im hyalinen Gewebe die Bindegewebssänger und mit ihnen auch die Zellen parallel zur Oberfläche, besonders, wenn in der Tiefe ein nekrotischer oder gar zerfallender Herd liegt. Die Zellen haben auf unseren Schnitten Spindelform. In Wirklichkeit sind sie wohl plattgedrückt. Daß aber auch hyalines Gewebe ohne eine solche Orientierung von Zellen oder Bindegewebe vorkommt, zeigten uns mehrere Platten, die allerdings nur kleinste Nekrosen aufwiesen. Wenn auch hier die Hyalinisation in der unmittelbaren Umgebung der Zellen am deutlichsten ist, so treten wirklich schöne hyaline Kapseln nur in dem gerichteten Gewebe auf. Die Kräfte, die diese Orientierung bewirken, sind wohl Längs- und Quer-spannungen, vielleicht kommt auch ein durch die Aufquellung in der Nekrose bedingter Druck in Frage.

Es ist schwer zu beurteilen, ob bei diesen Bildern immer zuerst eine totale Hyalinisierung bestanden hat, und dann die Schädigung der Grundsubstanz in den zellfernen Zonen beginnt, oder ob das zuerst pericellulär abgelagerte Hyalin das dazwischen gelegene, noch nicht hyalinisierte Gewebe komprimiert, wie *Zinserling* (S. 39 oben) annimmt. Das hyaline Gewebe hat eine sehr große Widerstandskraft, sehen wir doch oft solche Kapseln, bisweilen sogar noch kernhaltige, ganz isoliert mitten in einem nekrotischen oder gar zerfallenden Gebiet stehen bleiben und total hyaline Platten eine ansehnliche Dicke ohne Zeichen von Nekrose erreichen. Andererseits werden wir später eine Häufung von beginnenden Nekrosen im Zentrum

von hyalin-sklerotischen Platten feststellen, aber in Platten mit breiten Kapseln und Auflockerung der interkapsulären Zonen. Vielleicht können wir dieses widersprechende Verhalten durch die Annahme erklären, daß das hyaline Gewebe selber zwar dem Zerfall widersteht, daß es aber durch seine abdichtende Eigenschaft die nicht hyalinisierte Substanz dem Zelleinfluß entzieht und sie so der Degeneration ausliefert. Vielleicht hemmt sie in dicker Schicht die Ernährung der Zellen, so daß die Kapselzelle stirbt, schützt aber in dünner Schicht diese für einige Zeit vor den aus der zerfallenden Umgebung auf sie einströmenden toxischen Produkten, so daß man mitten in einer Zerfallszone auf zellhaltige Kapseln stoßen kann. Durch seine geringe Neigung zum Zerfall sichert das hyaline Gewebe auch nach dem Untergang der zugehörigen Zellen noch einigermaßen den Zusammenhalt der Platten. Auf alle Fälle müssen wir aber noch nach anderen Ursachen der Nekrosenentstehung suchen.

Eine totale, durchgreifende Hyalinisierung, also auch der zellfernen Zonen kommt verhältnismäßig selten vor. Bei äußersten Graden sehen wir fast immer Degenerationserscheinungen in der Grundsubstanz auftreten: die zellfernen Zonen hellen sich auf, wodurch dann die homogenisierten pericellulären Gebiete umso deutlicher hervortreten und den Eindruck von Kapseln erwecken, die die Zellen einschließen. Tritt in einer so beschaffenen Grundsubstanz Fett auf, dann immer zuerst in diesen zellfernen, nennen wir sie interkapsulären Räumen.

Über den Zeitpunkt, in dem die Hyalinisierung eintritt, äußert sich *Anitschkow* (S. 292). Er beobachtete zunehmende Sklerosierung mit hyaliner Umwandlung an experimentell gewonnenen Kaninchenaorten in der regressiven Phase der Fütterungscholestatose, erzeugt durch Unterbrechen der Cholesterinzufuhr nach 3—4 Monaten. Diese hyalinen Schichten überdeckten den in der Tiefe liegenden atheromatösen Herd. Natürlich erlaubt eine systematische Untersuchung an menschlichem Material keine so sicheren Schlüsse über die zeitliche Aufeinanderfolge von Erscheinungen wie eine experimentelle Arbeit. Indessen fanden auch wir diese hyalin-sklerotischen Schichten meistens in der inneren Hälfte der Platte, wo sie eine Nekrose überdeckten. Doch gibt es Platten mit ganz hyaliner, elastisch-muskulärer Längsschicht bei stellenweise ganz lockerer übriger Intima. *F. Lange* sieht in der vermehrt und verlangsamt strömenden Gewebsflüssigkeit die Ursache der Faserhyperplasie ohne Zellvermehrung (Ödemsklerose). *Thorhorst* beschreibt ebenfalls hyaline, von elastischen Fasern freie Lamellen, die in der Tiefe gelegene Herde überziehen und gibt ihnen folgende Entstehung: 1. hyaline Quellung vorhandener Fasern durch Eindringen von Blutplasma, 2. Bindegewebsfaserbildung durch die an den Rändern zahlreichen Zellen, 3. Organisation thrombotischer Massen.

Entsprechend der oben gestellten Aufgabe unserer Untersuchungen werden wir zunächst nach der beginnenden Nekrose in den (S. 303) beschriebenen Gewebsformen suchen, dann feststellen, welche Erscheinungen regelmäßig auftreten, von allgemeiner Bedeutung sind und dabei zunächst die typische Form der Arteriosklerose mit Verfettung von

Grundsubstanz und Zellen behandeln, schließlich werden wir uns noch kurz mit mucoiden und fibrinoiden Degenerationen befassen.

E. Morphologie der beginnenden Nekrose in den beschriebenen Gewebsarten.

In diesem Kapitel wird der ganze Erscheinungskomplex der in die Nekrose eintretenden Platte an zwei typischen Beispielen geschildert. In einem folgenden Kapitel (G) wird dann zu untersuchen sein, wie weit das hier Gefundene allgemeine Bedeutung besitzt.

Gewebe a): Wir haben lange nach einer Nekrose im ganz jungen, nicht hyalinen Bindegewebe gesucht, sie aber nirgends einwandfrei feststellen können. Wo immer die Nekrose in Erscheinung trat, war auch faserreiches, meist mehr oder weniger hyalinsklerotisches Gewebe in nächster Umgebung. Doch kann andererseits das hyaline Gewebe eine ansehnliche Dicke erreichen, ohne daß Nekrose aufzutreten braucht.

Gewebe b/c): Erste Phase der Mikronekrose. Beginnende Nekrose in der sklerotischen Platte mit nicht parallel gerichtetem Bindegewebe bei pericellulär beginnender Hyalinisation: A. 648/33; 55jähriger Mann mit alter Endokarditis, Pleuritis. Infarkte in Milz und Nieren.

Hämatoxylinscharlach. Die I verdickt sich von links nach rechts und erhebt sich zu einer umschriebenen, sklerotischen, bei schwacher Vergrößerung homogen blau gefärbten Platte von 0,63 mm Dicke. Keine bestimmte Anordnung von Zellen oder Bindegewebe. Zellen mit runden, ovalen oder länglichen Kernen. Sie enthalten größtenteils Fett und sind, soweit es sich auf dem Schnitt beurteilen lässt, von meist mehrziffliger Form, mit langen Ausläufern versehen, entsprechend den Langhansschen Flächenbildern, sieht man doch stellenweise solche Ausläufer in Form einer Reihe allerfeinster Fetttropfchen, die durch einen dünnen Protoplasma-faden verbunden sind. Querschnitte solcher Ausläufer lassen nur ein scheinbar frei in der Grundsubstanz liegendes Fetttropfchen erkennen. Keine Fettbestäubung der Grundsubstanz. Unter dem Endothel locker gebauter Streifen mit zahlreichen Pseudoxanthomzellen. In dem sklerotischen Teil der Platte, und zwar an ihrer Basis, dort, wo sie an die elastisch-muskuläre Längsschicht grenzt, fallen schon bei schwacher Vergrößerung mehrere aufgehellte Stellen auf, die rechte ein liegendes Oval, die linke von unregelmäßiger Form, beide durch eine schmale aufgehellte Brücke verbunden. Eine dritte helle Stelle von runder Form liegt im Zentrum der Platte und also auch der sklerotischen Zone. Bei starker Vergrößerung zeigt der rechte Herd eine ziemlich zellreiche Umgebung mit fetthaltigen Zellen und Querschnitten fetthaltiger Zellausläufer in deutlich blau gefärbter Grundsubstanz, in der einige dunklere Fasern erkennbar sind. Diese blaue Grundtönung verblaßt nun, sowie wir den Herd erreichen, nur noch einige feine blaue Fäserchen sind in ihm zu sehen. Mit der verschwindenden Blaufärbung beginnt eine körnige und zum Teil staubfeine Scharlachrotfärbung aufzutreten, welche auf dem ungefärbten Grund scharf hervortritt. Im Zentrum des Herdes sitzt einsam auf einer blauen Insel ein zweilappiger, ziemlich großer Kern, dessen zugehörige Zelle stark verfettet ist. Oben dran noch ein ganz kleiner Kernrest. Kein Kalk. Der zentrale Herd verhält sich ähnlich: Verlust der Blaufärbung mit hier sehr geringer Fettbestäubung. Dieser Umstand erlaubt uns, das Verhalten der Grundsubstanz näher zu untersuchen. Auch mit Immersion ist sie in der Umgebung des Herdes ziemlich homogen, besonders in unmittelbarer Zellnähe. Zwischen den Zellen eine feine Felderung;

die Felder erweisen sich bei genauestem Zusehen als Querschnitte durch Bündel feinster dicht gedrängter Fasern. Zwischen einzelnen Feldern Reihen quergeschnittener aufleuchtender, also wohl elastischer Fasern. Nähern wir uns dem Herd, so wird das Gefüge in diesen interzellulären Räumen lockerer und vorher dicht gedrängte Fasern beginnen sich nun zu isolieren. Die leuchtenden elastischen Fäserchen lassen sich bis ziemlich weit in den Herd hinein verfolgen. In seinem Zentrum bleibt alsdann noch ein lockeres Filzwerk feinster, varicöser oder gar in feinste Körnchen zerfallener Fäserchen, die stellenweise mit feinstem Fettstaub beladen sind: wohl durch den Zerfall der interfibrillären Substanz und ein *Ödem* isolierte Bindegewebsfibrillen, die nun selber der Degeneration entgegen gehen.

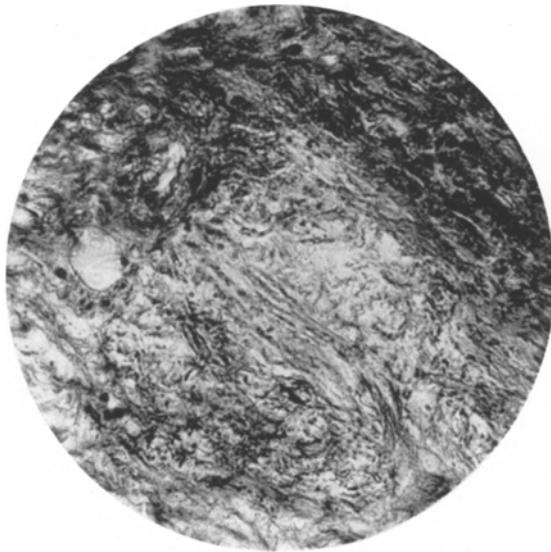


Abb. 1. *Van Gieson-Immersion.* Beginnende Nekrose: ödematöse Auflockerung und Rarefizierung der kollagenen Fasern, Kernmangel. Unter der Mitte eine nur wenig aufgelockerte Insel mit noch erhaltenen Kernen.

Der Degenerationsprozeß hat hier jedoch keine so große Ausdehnung angenommen: blaue Halbinseln springen vom Ufer her vor, deren Enden von einer mehr oder weniger stark verfetteten Zelle eingenommen werden. Die Kleinheit des Herdes erlaubt nicht einen Zelluntergang, also eine größere Kernarmut gegenüber der Umgebung festzustellen. Einige kleine Kalkkörnchen liegen teils in den aufgehellten Zonen, teils auch im erhaltenen Rand und in den Halbinseln. Der linke Herd bietet dasselbe Bild. Seine unregelmäßige Gestalt zeigt deutlich, wie die Blaufärbung um die Zellen herum erhalten bleibt, während die zellfernen Stellen der Grundsubstanz die beschriebenen Veränderungen durchmachen. Die Fettbestäubung geht mit diesen nicht parallel, so daß an einigen Stellen bloß die Aufhellung bleibt. Diese Stellen pflegen zahlreichere Kalkkörnchen zu enthalten, wie die stärker verfetteten. Auch hier im intakten Gewebe Kalk.

Van Gieson. Die Rotfärbung der sklerotischen Platte ist nicht homogen, sondern es lassen sich dichtgedrängte, feine, rote Fäserchen erkennen. Auch bei dieser Färbung eine Aufhellung, die aus dem früher angegebenen Grunde eine andere Form und Ausdehnung zeigt, nach außen aber auch bis zur elastisch-muskulären Längsschicht reicht. Sie grenzt sich ziemlich scharf gegen die Umgebung ab und

kommt durch eine sehr starke *Rarefizierung und Aufsplitterung der* in der Umgebung doch so gedrängten *kollagenen Fasern* zustande (vgl. Abb. 1).

Auf dem hellen, farblosen Untergrunde heben sich die nun isolierten feinen, bald parallel verlaufenden, bald sich verflechtenden, blaßroten Fäserchen deutlich ab. Zwischen diesen rötlichen feinsten, gelblichen, zum Teil wohl elastische, zum Teil auch degenerierende kollagene Fasern, da die degenerierenden kollagenen Bestandteile pikrophil werden. Die gut gefärbten Zellkerne verteilen sich ziemlich regelmäßig in diesem aufgehellt Gebiet. Rechts jedoch eine Stelle, wo sie in größerem Umkreis fehlen. Also Nekrose. Diffus verstreute Kalkkörper, die an einer besonders hellen Stelle einen dichten Haufen bilden. Auch mit Immersion erscheint der helle Grund optisch leer. Die Fasern sind also auch durch ein Ödem auseinander gedrängt.

Fuchselinpräparat. Fasern der elastisch muskulären Längsschicht oft unterbrochen und zum Teil körnig. Die innerste Lamelle, die dickste von allen, bildet die äußere Begrenzung der Aufhellung. Weiter nach innen einige feine, oft unterbrochene, gewellte elastische Fasern, die etwa ein Viertel der I.-Breite einnehmen und unverändert durch die aufgehelle Stelle hindurchziehen. Die Aufhellung in diesem Präparat ist also nicht durch eine Unterbrechung der elastischen Fasern bedingt, sondern durch die schwächere diffuse Mitfärbung des bindegewebigen Grundes und durch das Ödem. Die sklerotische Zone enthält sehr spärliche feinste Fäserchen. Van Gieson-Färbung einer anderen Platte desselben Falles zeigt, daß die Aufhellung große Strecken befallen kann, ohne unmittelbar vom Kernschwund begleitet zu sein, doch sind Untergangsscheinungen auch an den Kernen vorhanden: sie sehen runzelig und geschrumpft aus.

Gewebe c): Etwas ausgedehntere Nekrose in einer Platte mit stark sklerotisch-hyalinen, der Oberfläche parallel orientierten Gewebsbündeln.

Wir haben in unserem Material keine nur erst beginnende Nekrose in einem so stark hyalinen Gewebe gefunden. Das ließe daran denken, daß der Prozeß der Hyalinisierung durch die schon bestehende Nekrose erst ausgelöst oder doch gefördert würde. Im Widerspruch damit steht aber der nicht seltene Befund von hyalinem Gewebe ohne Nekrose. A 628 a. Frau von 67 Jahren, Diabetes. Hämatoxylin-scharlach: Die I. besteht im wesentlichen aus einer großen sklerotischen Platte von 1,4 mm. Innen ist sie kernreicher, als außen. Zwischensubstanz ausgesprochen hyalin, Zellkerne spindelig, selten rund. Die äußere Schicht fällt durch ihre Scharlachrotfärbung auf, die besonders im rechten Teil der Platte nach innen eine scharfe Grenze hat. Die Rotfärbung verteilt sich in ganz eigenartiger und bestimmter Weise; sie meidet die Nähe der Zellen und läßt auf diese Art größere und kleinere, homogene blaßblaue Höfe um die Zellen (Kapseln) frei. Diese intensiv verfettete Zone bildet einen Bogen, der auf beiden Seiten der I/M-Grenze aufruht und in seiner Lichtung ein weniger stark, aber regellos verfettetes Gebiet einschließt. Im Gebiet des Bogens sind die Zellen sehr gut erhalten. Jede liegt, je nachdem sie getroffen wurde, als Spindel oder mehr abgerundet in ihrer Kapsel. Näher wir uns der Bogen-Lichtung, so werden die Kerne pyknotisch, zerbröckeln und schließlich finden wir leere oder mit einer Reihe feiner Kalkkörnchen gefüllte Kapseln. Schuld an der weniger tiefen Rotfärbung der Bogenlichtung ist nicht nur eine weniger intensive Verfettung des Grundes, sondern auch eine viel blassere Anfärbung des vorhandenen Fettes. Ein zweiter Grund ist das Auftreten feiner Spalten und Lücken. Im großen Ganzen fällt der Kernuntergang mit dieser Aufhellung der Grundsubstanz zusammen. (Ob diese schon in den inneren Schichten existiert, läßt die massive Fettschicht nicht beurteilen.) Nach erhaltenen Zellkernen müssen wir in der Lichtung ordentlich suchen: wir finden sie in stehengebliebenen, isolierten Kapseln. Die übrigen Kapseln sind ebenfalls dieser Fettbestäubung anheimgefallen und, wie die Umgebung, blaßrot gefärbt. Dadurch verliert die Verfettung ihre Elektivität und wird diffus, Kalk tritt besonders in den äußeren Schichten reichlich in feinen und gröberen

(wie rote Blutkörperchen) Körnern auf; am dichtesten sind sie in einem rechts gelegenen Herd, der offenbar vor dem Zerfall steht und einige Cholesterinkristalle aufweist. Typisch ist das Vorkommen von Kalk in Kapseln, deren Zelle abgestorben ist, und deren Spalt er als eine Reihe von Körnern ausfüllt. Nirgends zerfällt das Gewebe bis zu einem vollkommenen amorphen Brei, überall noch einige erhaltene Bindegewebslamellen.

Van Gieson. Schon in dem, dem stark verfetteten Bogen entsprechenden Gebiet sehen wir, da das Fett nicht mehr stört, hellere Stellen in der Grundsubstanz auftreten mit feinsten isolierten kollagenen Fäserchen. Weiter außen werden dann durch Konfluenz der aufgehellten Stellen die bekannten Kapseln abgetrennt,

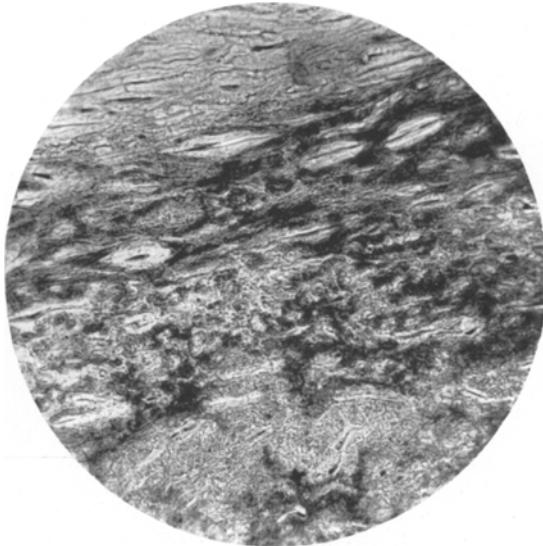


Abb. 2. 628a, Hämatoxylinscharlach. Man erkennt deutlich drei Schichten: 1. innen eine hyaline, nicht verfettete Lage; 2. in der Mitte Verfettung der Grundsubstanz unter Freilassung der Zellumgebung (Kapselbildung); 3. nekrotische Schicht mit länglichen, kleinen, kernlosen, zum Teil kalkhaltigen Kapseln. Bei 6 erhaltene verfettete Insel.

von deren Rand sich die hier noch gut färbaren kollagenen Fasern abzusplittern scheinen. In der Bogenlichtung ist auch hier noch eine Struktur vorhanden: Inseln von gut gefärbter kollagener Substanz heben sich von dem hellen Grunde ab, der leere, nur von allerfeinsten blaßroten Fäserchen durchzogene Stellen aufweist, zwischen welchen dichtere Züge solch blasser Fasern liegen. In dem vor dem Zerfall stehenden Herd Cholesterinkristalle, umgeben von homogenen, schmutzig gelben Säumen. Auch hier aber noch erhaltene rötliche Fäserchen. Zellkernverhältnisse, Kalk wie im Hämatoxylinscharlach. Elastinfärbung: Die Media wird durch die Platte deutlich komprimiert. Zusammendrängung und Streckung besonders der inneren elastischen Lamellen. Die Schichtung der I. ist weniger deutlich. In der inneren Hälfte unzählige feinste elastische Fäserchen, die sich um die Zellen herum etwas verdichten. Nach außen nehmen sie an Länge und Breite zu. Da der homogene Grund sich innen noch leicht mitfärbt, heben sich die Fasern weniger scharf ab, wie in der äußeren nekrotischen Zone, wo sie direkt auf ungefärbtem Grunde liegen. Ohne die Kernfärbung würde aus diesem Präparat niemand auf eine Nekrose schließen, da die elastischen Fasern auch in ihrem Bereich durchaus gut erhalten

sind. Sie erscheinen nur leicht auseinandergedrängt. Die wenigen Cholesterintafeln fügen sich zwischen die Fasern, ohne ihren Verlauf zu stören.

Mit diesen Beschreibungen haben wir die am häufigsten vorkommende Nekroseform an Hand von zwei typischen Beispielen dargestellt. Um dem ätiologischen Wesen näher zu kommen, werden wir der Reihe nach folgende Punkte zu betrachten haben:

F. Gibt es arteriosklerotische Platten ohne Nekrose?

Beschreibung der der Nekrose vorangehenden Veränderung der Grundsubstanz.

In unseren 61 Schnitten von 30 Fällen (nach Abzug von normalen Arten, einfacher Intimaverfettung, den recht zahlreichen Fällen von Mesaortitis bleiben noch 61 reine Arterioskleroseschnitte) fanden wir 9 Platten ohne Nekrose mit 0,4—1,5 mm Durchmesser. Hier könnte eingewendet werden, daß erst mit Serienschnitten durch eine Platte die Anwesenheit einer Nekrose mit Sicherheit ausgeschlossen werden könne. Man würde in diesem Falle die Platte als eine mehr oder weniger in sich abgeschlossene selbständige Bildung auffassen. Ein Schnitt ohne Nekrose beweist aber zum mindesten, daß arteriosklerotische Intima-verdickungen mit nekrosefreien Stellen vorkommen.

505 b baut sich aus einem sehr derben, zellarmen sklerotischen Gewebe auf, besonders ausgesprochen in den mittleren Schichten, die auch hyalin sind.

536 b zeigt zwar noch keine eigentliche Nekrose, doch ist eine solche im Anzug. Platte innen sklerotisch, pericellulär hyalin. Immersion deckt in den zellarmen Zonen dicht gedrängte Fasern auf. Nach außen, d. h. ungefähr in der Mitte der Platte, vielzipflige Zellen mit Ausläufern, Grundsubstanz auch hier leicht blau, schmaler hyaliner Saum um die Zellen, Faserung dazwischen deutlicher als innen. Dann folgt eine Schicht, wo die Zellen, abgesehen von einem etwas größeren Fettreichtum, dieselbe Form und Anordnung haben, wo aber die Intercellularsubstanz die Blaufärbung verloren hat, also heller ist. Mit Immersion sieht man ein Filzwerk feinster Fasern auf ungefärbtem Grund. Einzelne lösen sich in Körnerreihen auf, außerdem größere und kleinere Fettröpfchen und Stäubchen. Der Fettstaub rötet leicht das aufgehelle Band, das eine durchschnittliche Breite von 0,4 mm hat und bis zur I/M-Grenze reicht. Stellenweise hat man den Eindruck, daß die Kerne hier etwas seltener sind, wie in der Umgebung. Im *van Gieson* sind sie teilweise geschrumpft, wenn sie sich auch ziemlich gleichmäßig über die aufgehelle Stelle verteilen. Zwischensubstanz aus feinsten rotgefärbten, sich durchflechtenden Fasern bestehend, die durch ein Ödem stark auseinander gedrängt sind, denn der Grund, auf dem sie sich so deutlich abheben, ist optisch durchaus leer. Die elastischen Fasern durchziehen den Herd, besonders auch dort, wo er die elastisch-muskuläre Längsschicht in Mitleidenschaft zieht, an sich unverändert, sind jedoch etwas auseinandergedrängt.

Auffallend war das häufige Vorkommen sklerotischen Gewebes in diesen nicht nekrotischen Platten. Nur zwei sind locker, die übrigen sklerotisch oder gar völlig hyalinisiert, wenigstens strichweise. Richtige Kapselbildung haben wir hier nirgends angetroffen, sie ist wohl ein Zeichen beginnender Grundsubstanzerweichung, die dann die Kapseln

hervortreten läßt. Wir können aus den beschriebenen Befunden schließen, daß das hyaline Gewebe doch nicht nur über Nekroseherden vorkommt, und daß es an sich keine große Tendenz zur Nekrose hat, wenn wenigstens die Hyalinisierung in gleichmäßiger Weise die ganze Zwischensubstanz betrifft (vgl. auch Abschnitt K).

An die ausführlich beschriebene Platte 536 b würde sich dann als nächstes Stadium die ihr ganz ähnliche 536 c anschließen, wo bereits kernlose Felder in den aufgehellten Zonen auftreten, oder auch die bereits beschriebene 648 b. Sie leitet uns daher zu der Betrachtung der beginnenden Nekrose über.

G. Die beginnende Nekrose in der Gesamtheit der Bilder, ihre Lagerung und die Zahl ihrer Herde, ihre Form, ihre Gebundenheit an die Grundsubstanz.

a) Wir werden uns zuerst mit der *Lokalisation* der beginnenden Nekrose innerhalb der arteriosklerotischen Platte beschäftigen.

Unser Material wies 22 Schnitte mit beginnenden Nekrosen auf, alle in sklerotischem Gewebe gelegen. Wir fanden sie 10mal an der I/M-Grenze, 4mal trat sie im Zentrum der Platte oder subendothelial auf. Es handelte sich in diesen Fällen um eine entweder ganz, oder nur im Zentrum, bzw. subendothelial sklerotische Platte. 3mal nahm sie den Raum zwischen dem Zentrum und der I/M-Grenze ein. 4 Platten endlich wiesen 2 Herde auf, nämlich einen an der I/M-Grenze, einen zweiten subendothelial.

539 b weist einen nekrotischen Streifen längs der I/M-Grenze in einem sklerotischen und leicht hyalinisierten Gewebe auf, eine zweite, unregelmäßige und unterbrochene nekrotische Zone in einer stark hyalinisierten, zellarmen subendothelialen Schicht mit großen Kapseln und aufgelockerter Grundsubstanz. In den äußeren Partien zum Teil große, zum Teil kleinere in Haufen liegende, mit Fett ganz angefüllte Zellen, die in rundlichen Löchern der Grundsubstanz sich eingenistet zu haben scheinen. (Mit diesem Befund werden wir uns später noch weiter zu beschäftigen haben.)

Wir sehen hier also auf einem einzigen Schnitt, was aus der obigen Zusammenstellung hervorgeht, daß nämlich die Nekrosen an 2 Stellen sich häufen: 1. an der I/M-Grenze, und zwar unabhängig von der Art des Gewebes, 2. innerhalb des stark hyalinisierten Gewebes, subendothelial oder zentral. Meist handelt es sich um großkapseliges zellarmes Gewebe, ohne durchgehende Hyalinisierung (vgl. Abb. 4 von 514 c, S. 320).

b) *Die Form* der beginnenden, bzw. der noch kleinen Nekrose. Sie wechselt stark und zieht sich als heller, wenn sie fettbestäubt ist, im Hämatoxylinscharlachpräparat als heller roter Streifen der I/M-Grenze entlang hin, bald kontinuierlich, bald von Brückenpfeilern aus erhaltenem Gewebe unterbrochen, auch sonst in ihrer Breite wechselnd. Die im Zentrum der Platte, im sklerotisch-hyalinen Gewebe gelegenen Nekrosen haben meist keine einheitliche Form. Das Bild läßt sich mit einem

Sumpf vergleichen: mehrere Tümpel ohne Kerne, die ihre Arme da- und dorthin hinschicken, die sich vereinigen und Inseln erhaltenen Gewebes isolieren, um meist ohne scharfen Uferrand sich im unveränderten Festland zu verlieren. Als Inseln müssen wir denn auch die Pseudoxanthomzellhaufen auffassen. Auffallend oft und reichlich sind diese subendothelialen Nekrosen mit feinen Kalkkörnern bestreut.

Durch Verbindung der Nekrose an der I/M-Grenze und im Zentrum entstehen recht komplizierte Bilder.

Auch in kleinen Platten kann die Nekrose schon eine im Verhältnis zur Platte große Ausdehnung annehmen.

c) *Die geweblichen Veränderungen, insbesondere die Aufhellung der Grundsubstanz* haben bei den beiden ausführlich beschriebenen Fällen (S. 305—309) ihre Darstellung gefunden, der nichts mehr beizufügen ist.

Entsprechend der Aufgabe einer systematischen Untersuchung müssen wir nun nachsehen, ob diese Veränderung der Grundsubstanz eine regelmäßige Begleiterscheinung oder gar ein regelmäßiger Vorläufer der Nekrose, d. h. des Kernschwundes ist, oder ob auch Kernschwund in unverändertem Grundgewebe vorkommt. Natürlich läßt sich die Frage nicht beantworten, wenn Kernschwund und Grundsubstanzdegeneration die gleichen Grenzen erreicht haben, was wir oft sehen. Außerdem erschwert eine stärkere Verfettung der Grundsubstanz im Hämatoxylin-scharlachpräparat die Erkennung dieser Veränderung. Zu diesem Zwecke tut man gut, die van Gieson-Färbung zu Hilfe zu ziehen, obschon bei guter Färbung das Hämatoxylin feinere Nuancen an den Tag bringt. Eine weitere Irrtumsquelle für die Beantwortung dieser Frage liegt darin, daß eine Aufhellung der Grundsubstanz eher und bei schwächerer Vergrößerung in die Augen springt, als es die Abwesenheit einiger Kerne in normal gefärbter Grundsubstanz tätte. Diese Fehlerquelle kann nur durch eine gewissenhafte Durchsicht der Präparate ausgeschaltet werden. Trotzdem wurde bei den Schnitten mit beginnender Nekrose eine solche nie ohne gleichzeitige oder vorausgegangene Grundsubstanzänderung gefunden, und wir dürfen daher sagen, daß diese sehr oft, aber nicht immer der Nekrose vorausgeht, sie stets begleitet.

H. Beziehung des Fettes zur Nekrose.

Es sei vorausgeschickt, daß in dieser Arbeit alles als Fett schlechthin bezeichnet wird, was mit Scharlach sich deutlich rot färbt.

In der Regel enthalten sowohl Nekrose wie Umgebung, und zwar Zellen wie Grundsubstanz, Fett. Daß seine Menge stark wechselt, ist längst bekannt. *Ophüls* konnte keine direkte Beziehung zwischen Fett und Größe der I. Verdickung feststellen. Hier kommt es darauf an, nach Beziehungen zwischen Verfettung und Nekrose zu suchen.

Die bloße Speicherung von Fett in Zellen, selbst wenn sie hohe Grade erreicht, führt nicht zur Nekrose. So zeigt ein Schnitt durch eine reine I. Verfettung in der an und für sich nicht verdickten I. größere und kleinere Haufen von Pseudoxanthomzellen, deren Kerne alle gut erhalten sind. Wohl bedingen die Zellhaufen eine gewisse Vorwölbung der I., die man aber keineswegs als arteriosklerotisch bezeichnen darf, da keine Bindegewebswucherung vorliegt, sondern nur eine Zunahme des Zellvolumens. Innerhalb dieser Zellhaufen weder kollagene, noch elastische Fasern. Es handelt sich aber sicher nicht um eine Zerstörung, sondern nur um eine Verdrängung dieser Elemente.

Auch bei richtigen arteriosklerotischen Platten stoßen wir bisweilen auf eine solche Häufung von Pseudoxanthomzellen, ohne daß eine Beziehung zwischen ihnen und nekrotischen Prozessen zu erkennen wäre. Diese Zellen bevorzugen im Gegenteil die Abhänge der Platten, während ja die Nekrose in den zentralen Partien oder an der I/M-Grenze aufzutreten pflegt.

Größere Nekrosen grenzen mitunter an gehäufte, fetterfüllte Zellen. Wir müssen dann annehmen, daß die Nekrose durch ihre Zunahme bis in die Nähe dieser Zellen vorgerückt ist, oder aber, daß die Zellen Fett aus der Nekrose aufgenommen haben. Selten ist auch bei einer beginnenden Nekrose die Umgebung nur cellulär verfettet.

Von weit größerer Tragweite für die Nekrose ist das Auftreten von *Fett in der Grundsubstanz*. *Zinserling* (a) erachtet die Zellverfettung als nebensächlich. *Thorhorst* (S. 235) hat den Eindruck, daß die Zellen erst sekundär mit Fett infiltriert werden, wenn auch Fett in den Zellen allein vorkomme. Er fährt aber fort, daß mit der Anhäufung fettinfiltrierter Zellen das Bindegewebe lockerer werde und dann molekular zerfalle. Dann erst gingen die elastischen Fasern zugrunde. Die Zellen erstickten im Fett. Auch *Askanazy* legt auf die Verfettung der Grundsubstanz größeres Gewicht, wenn er im Anschluß an den früher zitierten Satz schreibt: „Dazu kommt nun die fettige Degeneration, die neben den Zellen besonders die Grundsubstanz ergreift.“

Was die Verteilung des Fettes über Nekrose und umgebende Grundsubstanz betrifft, so lassen sich folgende Befunde erheben: 1. Fett sowohl in der Nekrose wie in der umgebenden Grundsubstanz, ist der häufigste Befund. Meist geht die Fettmenge in der Nekrose parallel mit derjenigen der umgebenden Grundsubstanz. 2. Fett in der Nekrose, keines in der umgebenden Grundsubstanz. 3. Kein Fett in der Nekrose, keines, oder doch nur Spuren von solchem in der unmittelbar anliegenden Grundsubstanz. 4. Fettfreie Nekrose bei fetthaltiger, angrenzender Grundsubstanz wurde nicht gefunden. Daraus kann man höchstens den Schluß ziehen, daß degenerierende Grundsubstanz sich gern, aber nicht regelmäßig mit Fett beschlägt, keineswegs aber, daß das Fett selbst die Nekrose direkt erzeuge.

Auf Grund der Arbeiten von *Hallenberger* und *Niedermeyer* hofften wir, bei der Untersuchung von Radialarterien auf eindeutigere Verhältnisse, vielleicht sogar auf eine Nekrose in einer ganz fettfreien Platte zu stoßen.

9 Schnitte durch 8 Radialarterien verschiedener Leichen wurden in derselben Weise behandelt, wie die Aorten. Die Durchsicht ergab bei 4 Platten die Anwesenheit von allerdings sehr wenig Fett: 1mal nur in der Grundsubstanz, 2mal nur in Zellen, 1mal in beiden. Eine Nekrose war mit Sicherheit nicht festzustellen. Als Nebenbefund möchten wir noch eine homogene, tief graublau gefärbte Scholle von fibrinoidem Aussehen in der Radialis von 590 erwähnen. Dieselbe Platte enthielt auch ein ziemlich breites Kalkband an der I/M-Grenze, was im Hinblick auf die negativen Befunde von *Niedermeyer* bemerkt sei. Immerhin muß darauf hingewiesen werden, daß 590 eine Mesaortitis hatte, wenn auch an der Radialis keineluetischen Veränderungen bestanden. Eine große, die ganze Dicke der I. und auch einen schmalen Teil der angrenzenden M. einnehmende Kalkplatte enthielt die Radialarterie von 35.

Somit haben uns auch diese Untersuchungen vor keine gleichmäßigen Befunde gestellt. Die einzige ganz fettfreie Aortenplatte war auch frei von Nekrose. Um dem Fett mit Sicherheit jede nekrotisierende Bedeutung absprechen zu können, genügt es aber noch nicht, eine fettfreie Nekrose mit fettfreier unmittelbarer Umgebung zu finden, sondern wir verlangen eine Platte, die ganz frei von Fett sei; denn es ist denkbar, daß das „Fett“ durch Spaltung nekrotisierende, diffusible Stoffe, vielleicht in Form von Fettsäuren, abgibt, oder aber, daß das Fett aus dem Nekroseherd und seiner Umgebung verschwunden ist, nachdem es seine nekrotisierende Wirkung entfaltet hat. Auch zwischen der Menge des Fettes und der Größe der Nekrose besteht keine Proportionalität.

Nachdem wir in diesem Kapitel gesehen haben, daß unmöglich das Fett an sich die Nekrose hervorrufen kann, werden wir später die Frage zu prüfen haben, ob das Fett als Speicher und Vehikel für nekrotisierende Stoffe in Frage komme.

I. Die übrigen Bestandteile der Nekrose (Lipoide, Kalk).

Cholesterinkristalle fanden wir nur 3mal innerhalb der beginnenden Nekrose; 628 a (S. 308), wo es in einem dem Zerfall entgegengehenden Herd in Form von einigen kleinen Kristallen lag; 557 c in anscheinend noch gut erhaltenem Gewebe; bei 97 b in einer noch kleinen Nekrose.

Wir haben unsere beginnenden Nekrosen auch auf *doppelbrechende Substanzen* untersucht. Diese lagen hauptsächlich in den Pseudoxanthomzellen der inneren Schichten, wo sie meist in Form von kurzen breiten Nadeln auftraten. Viel geringer war ihre Menge in der Grundsubstanz. In den Nekrosen selber fanden wir nur minimale Quantitäten, etwa in der Hälfte der Fälle gar nichts. Bei 97 b sind deutlich Cholesterinlücken zu sehen, doch ist keine Doppelbrechung zu erhalten: die Kristalle sind also herausgefallen. Meist in den Pseudoxanthomzellen am konzentriertesten, waren die Lipoide selten in der unmittelbaren Umgebung

der Nekrose in reichhaltigster Menge vorhanden, und wir können auch zwischen ihnen und der Nekrose keine Beziehungen aufdecken.

Kalk fand sich in feinen Körnern in den meisten Nekrosen, ohne innerhalb dieser eine bestimmte Stelle vorzuziehen. Regelmäßig wiesen die Nekrosen in dem breitbändrigen, hyalinen Gewebe unter dem Endothel oder im Zentrum der Platte verstreute Körner auf, die meist auch das benachbarte erhaltene Gewebe mit Beschlag belegten. Treten kernlose Kapseln auf, so reihen sich gerne in deren Zentralspalt die Kalkkörper perl schnurartig auf. Unter den 22 Platten mit beginnender Nekrose waren 6 ohne Kalk, beim selben Individuum fanden wir im Mikroskop einmal sehr viel (fortgeschrittene Nekrose), einmal gar keinen Kalk in der Nekrose.

K. Plattendicke und Nekrose.

Es wäre denkbar, daß bei einer bestimmten Dicke einer aus bestimmtem z. B. hyalinem Gewebe aufgebauten I. die Lymphdurchflutung so Not leidet, daß in dieser Hinsicht besonders schlecht gestellte Bezirke der Nekrose verfallen. Nun haben wir aber gesehen, daß *erhebliche Plattendurchmesser ohne Nekrose vorkommen können*: 505 b erreichte, trotzdem es sich um eine hyalin-sklerotische Platte handelte, 1,5 mm. Andererseits kann aber die *Nekrose schon bei geringem Durchmesser* (0,6 mm) auftreten, wobei es sich bald um eine sklerotische, hyaline, bald um eine relativ wenig sklerotische Platte handelt. Die Nekrose tritt auch durchaus nicht immer im Niveau der größten Plattendicke ein; so beginnt sie einmal bei einem maximalen Durchmesser von 1 mm bei 0,75, an der Stelle mit maximaler Grundsubstanzverfettung, ein anderes Mal bei 1,1 mm Dicke bei 0,8 mm. (Ein großer Unterschied im Aufbau des Gewebes in der Umgebung der Nekrose und im größten Plattendurchmesser besteht hierbei nicht, so daß man daraus keine Schlüsse auf Nekrosebereitschaft bestimmter Gewebe ziehen kann.)

Sicher ist die Lymphdurchflutung durch eine dicke hyaline Platte erschwert. Wenn wir aber bisweilen hyaline Platten ohne Nekrose eine größere Dicke erreichen sehen, als locker gefügte, so müssen wir zugeben, daß die Plattendicke, bzw. die Lymphdurchflutung nicht die entscheidende Rolle bei der Entstehung der Nekrose spielen kann.

L. Die fortgeschrittene Nekrose.

Wir haben die fortgeschrittenen Nekrosen in solche mit und solche ohne erweichenden Zerfall eingeteilt. Die erste Gruppe zählt 19, die zweite 11 Präparate.

Die Form des Gebietes der fortgeschrittenen Nekrose wechselt ebenso sehr, wie die der beginnenden. Sie kann abgerundet sein, sie kann aber auch Inseln erhaltenen Gewebes in sich schließen und Ausläufer bilden. Es kommen auch in ein und derselben Platte mehrere Nekrosen vor. So

zeigt eine Platte neben einem nekrotischen Streifen an der I/M-Grenze in dem hyalin-sklerotischen Plattenzentrum mehrere, wie ausgestanzt aussehende Herde. Die Abgrenzung gegen das gesunde Gewebe kann also scharf sein, sie kann aber auch durch einen Gürtel aufgehellten, nicht nekrotischen Gewebes gebildet werden.

Über *das Aussehen*, wenigstens der Nekrose ohne Zerfall, haben wir der Schilderung der beginnenden Nekrose nicht viel beizufügen.

In einigen Fällen fanden wir bei *van Gieson*-Färbung so starke Aufhellung, daß die Nekrose bei schwacher Vergrößerung überhaupt leer erschien, abgesehen von einzelnen isolierten Kapseln und Kalkkörnern. Die starke Vergrößerung deckte auch in den scheinbar leeren Stellen noch ein allerfeinstes Netz roter Fasern auf.

Warum die Nekrose in diesen Fällen mit einer so brüsken und durchgreifenden Rarefizierung der kollagenen Fasern einhergeht, während in den andern die Aufsplitterung nur allmählich fortschreitet und auch innerhalb der Nekrose noch zahlreiche, wenn auch zum Teil nur blaßrot oder gelb fibrinoid sich färbende Fasern bestehen bleiben, ist unklar. Strukturierte, graugelbe, granulierte Massen deuten wohl schon auf Zerfall.

Natürlich wurden auch Schnitte mit fortgeschrittenener Nekrose daraufhin untersucht, ob ihr immer die beschriebenen Veränderungen der Grundsubstanz vorauf oder doch parallel gingen. Wir fanden als einzige Ausnahme eine Platte mit einem großen einheitlichen Zerfalls-herd. Wenn wir diesem Einzelbefund überhaupt eine Bedeutung beimessen wollen, müßten wir die Möglichkeit in Erwägung ziehen, daß die Zellen mit dem „Fett“, das sie aus dem Zerfallsherd aufgenommen haben, speziell für sich mehr als für die Grundsubstanz, toxisch wirkende Stoffe resorbiert haben.

M. Ist die Ernährung seitens der Gefäße (*Vasa vasorum*) von ausschlaggebender Bedeutung für die Nekrose?

Auf einen Befund möchten wir noch eingehen, welcher ohne Zweifel für die Ernährung der Platte und damit scheinbar auch für die Entstehung der Nekrose von Bedeutung ist: nämlich das Vorkommen von Gefäßen in der Intima.

Der Schnitt mit den zahlreichsten und größten Gefäßen zeigt 3 sklerotisch-hyaline Platten von 1 mm Dicke, zwischen denen die Intima auf 0,3–0,4 mm herunter geht. Nekrose in allen drei Platten, besonders in der linken, wo auch die Vascularisation am reichlichsten ist, und zwar in Form von Capillaren, die zum Teil längsgetroffen, in geringem Abstand von der I/M-Grenze in einem größtenteils nekrotischen Gebiet verlaufen. Außen, vereinzelt auch innen von den Gefäßen noch erhaltene Kerne (vgl. Abb. 3). *Van Gieson* zeigt, daß im allgemeinen die an die Capillaren unmittelbar angrenzende Schicht intakt ist: sie ist zwar hyalin, färbt sich aber deutlich rot. Stellenweise reicht jedoch die Auflockerung und auch der Kermangel bis an die Gefäße heran. Dieser Befund von, wenn auch von einem schmalen und ja unterbrochenem Mantel erhaltenen Geweben umgebenen Gefäßen in einem nekrotischen Gebiet ist uns sehr wichtig. Es erhebt sich die Frage: waren die Gefäße da, bevor die Nekrose entstand, oder sind sie in das durch die Nekrose aufgelockerte Gewebe eingewachsen? Der schmale Mantel gut erhaltenen, hyalinen, also sicher nicht jungen Gewebes macht die erste Annahme wahrscheinlich.

Die Gefäße, und mit ihnen die bessere Ernährung und Durchspülung des anliegenden Gewebes vermochten dieses zu erhalten, jedoch, wie wir sahen, nicht durchwegs, so daß der Mantel Lücken aufweist. Allein, die kleinste derartige Lücke beweist, daß die Nekrose nicht nur die Folge



Abb. 3. 564a, Hämatoxylincharlach. Capillaren in zum Teil nekrotischer Intima an der Intima-Media-Grenze. Unten die Media.

einer gestörten Ernährung sein kann, sondern daß noch andere Faktoren eine Rolle spielen müssen.

N. Der Zerfall des nekrotischen Gewebes.

Wie wir früher sahen, können selbst große Nekrosen bestehen, ohne daß Zerfall eintritt. Ein weiteres Beispiel zeigt folgendes Bild:

Durchmesser 1,6 mm, die im ganzen gut abgerundete Nekrose 0,7 mm. Grundsubstanz innen bläulich-homogen, hellt sich nach außen etwas auf und nimmt stellenweise ein mehliges Ausschen an, dichteste feinste, oft auch mehlig ausscheinende Fäserchen, feinste diffuse Fettbestäubung. Mit dieser Veränderung der Grundsubstanz werden die Zellen größer, runden sich ab und nehmen reichlich Fett auf. Sie verlieren schon bald ihre Kerne, und wir finden dann nur noch große Fettklumpen, den Leichen verfetteter Zellen entsprechend. Noch weiter nach außen plötzlich starke Verfettung der Grundsubstanz, das Fett scheint sich auf die Fasern niedergeschlagen zu haben. Im rechten Teil der Platte hat die Nekrose nicht so radikal aufgeräumt wie links. Hier sehen wir in dem roten Grund noch massenhaft kernhaltige kleine Kapseln, die zusammen eine Insel erhaltenen Gewebes bilden. Innen von der Insel eine schmalere, außen gegen die Media zu eine breitere nekrotische Zone. In letzterer ein Streifen einer himmelblau gefärbten, homogenen, aber wenig lichtbrechenden Substanz.

Van Gieson-Präparat: innen deutliche Rotfärbung der Grundsubstanz. Nach außen Aufhellung, Aussparung kernhaltiger Kapseln; nach außen werden die rot

gefärbten Fasern immer spärlicher, ja, ihre Enden scheinen sich bisweilen gelb zu färben, dazwischen nicht sehr intensiv gelb gefärbte, homogene Substanz mit den Fettklumpen entsprechenden Lücken (beginnender Zerfall?).

Die Zukunft dieser Platte ist voraussichtlich die, daß die noch bestehenden kollagenen und elastischen Fasern zerfallen und sich eine abgerundete atheromatöse, d. h. mit Brei gefüllte Höhle bildet. Wodurch dieser Zerfall im Sinne der Fasereinschmelzung bedingt ist, ist noch nicht sicher zu sagen. Das Gewebe wird entweder durch die Gewebsflüssigkeit oder durch Stoffe, die aus den zugrunde gehenden Zellen frei werden, aufgelöst. Auch dem Fibrinoid könnte bei der Einschmelzung der Nekrose dieselbe Bedeutung zukommen, wie sie ihm von Askanazy für die Absceßbildung zugeschrieben worden ist, nämlich Erleichterung und Beschleunigung der Fibolyse. Der Zerfall hängt auf alle Fälle nicht von der Größe der Nekrose ab, sehen wir doch schon kleinste Herde Zerfallserscheinungen aufweisen, während große wenigstens noch einen Schatten von Struktur zu zeigen vermögen. Der Zerfall kann schließlich das ganze von der Nekrose befallene Gebiet einnehmen, muß es aber nicht. Tut er es, so entstehen deutlich umschriebene Zerfallsherde, von abgerundeter Form. In den meisten Cholesterintafeln, Kalkkörpern, Fettsäurenadeln.

Auffallenderweise ist in diesem und ähnlichen Fällen die umgebende Grundsubstanz unversehrt, weder verfettet, noch aufgehellt, hingegen sind die Zellen äußerst stark mit Fett vollgepropft. Da, wie wir gesehen haben, die Zellverfettung für die Nekrosenentstehung von untergeordneter Bedeutung ist, dürfen wir annehmen, daß Nekrose und Zerfall hier in ein stationäres Stadium getreten sind, was auch daraus folgt, daß eben der Zerfall die Grenzen der Nekrose hat erreichen können; denn es ist im ganzen doch selten, daß die Nekrose gleich vom Zerfall begleitet ist. Damit soll nicht gesagt sein, daß nun dieser Zustand endgültig sei: die Möglichkeit des weiteren Umsichgreifens von Nekrose und Zerfall ist jederzeit vorhanden.

Zur Bildung dieser verfetteten Zellen ist zu sagen, daß die an den Zerfallsherd grenzenden Zellen Fett aus diesem resorbiert haben können, oder aber, daß eine verlangsamte Oxydation diese Fettsäume hat entstehen lassen, was von der Umgebung der Infarkte ja längst bekannt ist. Wenn für die Platte 614c gesagt wurde, daß sie in der beschriebenen einheitlichen Form zerfallen werde, so stimmt dies nicht für alle Fälle.

Zerfall einer Nekrose in einer stark hyalinisierten Platte. Platten mit breiten hyalinen Bändern zeigen ein etwas anderes Zerfallsbild. Die Zerfallsherde sind selten von so einfacher abgerundeter Form, wie die eben beschriebenen.

359 weist einen großen, bis unter das Endothel reichenden, fettreichen, dreieckigen, zerfallenen Herd auf, mit zahlreichen kreuz- und quergestellten Cholesterinkristalllücken, gegen die I/M zu einige scheinbar direkt flottierende, sogar kernhaltige Kapseln. Die Begrenzung des Zerfallsherdes ist meistenteils ziemlich scharf, doch ist er offenbar im Fortschreiten begriffen, denn seine Umgebung ist weit herum

nekrotisch, wenig verfettet. Links ein Ausläufer mit wie gemeißelt scharfer Grenze zwischen zerfallenem und nur nekrotischem Gebiet. An vielen Stellen am Rande des Zerfalls Cholesterintafeln in erst in Zerfall begriffenem Gewebe, bisweilen sogar noch außerhalb erhaltener Zellkerne. Ein großer Teil des nicht zerfallenen Gewebes ist bis unter das Endothel nekrotisch. Sicher wird in dieser Platte binnen kurzer Zeit ein Ulcus entstehen, jedoch nur an der Stelle, wo der Zerfall bis unter das Endothel reicht, nicht aber dort, wo dasselbe nur für die Nekrose zutrifft.

Lokalisation des Zerfalls. Dieser beginnt durchaus nicht immer im Zentrum oder im Gebiet der größten Ausdehnung der Nekrose. So zeigt der *van Gieson* einer Platte von 1 mm eine sehr ausgedehnte Nekrose von 0,7 mm in der sklerotischen Gewebe, die nicht den geringsten Zerfall zeigt. Ganz in der rechten unteren Ecke der Nekrose, an der I/M, ein kleiner Herd ohne, oder mit nur ganz wenigen und aufgesplitteten roten Fasern mit amorpher, gelber körniger Masse und großen Cholesterintafeln, die zum Teil auch in noch nicht zerfallenem Gewebe liegen, beiderseits von rotgefärbten kollagenen Fasern eingefasst. Das Gewebe, welches den Herd umgibt, ist ziemlich zellreich, so daß man annehmen möchte, daß das breitbänderig-hyaline Gewebe weniger zum Zerfall neigt, wie das weniger sklerotische.

Den Zerfall begleitende Erscheinungen in der Media. Es hat keinen Zweck, das Aussehen des atheromatösen Breies genauer zu beschreiben, da es allzu bekannt ist. Jedoch möchten wir noch auf einige Veränderungen der Media hinweisen. Bei den meisten Platten mit einem großen Zerfallsherd stellen wir eine Kompression der anliegenden Media fest: Ihr Durchmesser nimmt ab, die elastischen Lamellen, und zwar besonders die inneren, rücken näher aneinander und werden gestreckt, mit ihnen auch die Bindegewebsfibrillenbündel; die Muskelkerne werden langgezogen. Die Zahl der elastischen Lamellen bleibt jedoch gleich, wie in den nicht der Platte gegenüberliegenden Partien. Obschon wir diesen Befund bei vielen arteriosklerotischen Platten, auch bei solchen ohne Nekrose, erheben können, besonders auch bei den stark hyalinen, so ist er doch selten so ausgesprochen, wie hier. Eine Erklärung wäre die, daß die Media in ihrem durch die Platte dargestellten Fixationsverband durch Inaktivität geschwächt worden wäre (wenn sie es nicht schon, wie *Thoma* annimmt, vor der Entstehung der Platte war) und sich nun, nachdem ihr durch den Zerfall dieser Halt genommen worden ist, dehne. Zweitens könnte man daran denken, daß im Zerfallsherd ein höherer Druck herrsche (was wir bereits von der Nekrose angenommen hatten), der die Media eindrückt.

Eine zweite regelmäßige Begleiterscheinung des Zerfalls in der Intima ist eine reichlichere Vaskularisierung der Media. Auch sie findet sich, wenn auch viel seltener, bei nicht zerfallenen Platten. Manchmal perivaskulär einige Lymphocyten. Bisweilen sind sie so zahlreich, daß man an eine Lues denken müßte, zeigte nicht die Fuchsinfärbung Fehlen der elastischen Fasern nur dort, wo Gefäße durchziehen. Wenn wir bedenken, welche Mengen an totem, wegzutransportierendem Material in einer Zerfallshöhle liegen, so erscheint uns eine gewisse Gefäßproliferation, ja sogar lymphocytäre Infiltration als Ausdruck einer resorptiven Entzündung nicht besonders verwunderlich.

In diesem Zusammenhang müssen wir auch auf die Arbeit von *Beitzke* hinweisen, der 6 Fälle von Arteriosklerose bei Leuten im Alter von 13—33 Jahren beschrieben hat, wo er eine Schädigung der Media mit Unterbrechung und Zerrung der elastischen Fasern und vermehrten vasa vasorum fand, trotzdem Lues ausgeschlossen werden mußte. Keine Nekrose, kein Zersetzungsvorgang in der Intima. Fall 1, 3, 6: Gelenkrheumatismus, 5: abgelaufene Endokarditis, 4: Typhus und Diphtherie, 2: Diphtherie. 4 wies die schwersten Schädigungen auf. Ferner sei an die Arbeiten von *Klinge* erinnert.

Feststellung des Zerfalls. Der Zerfall ist gar nicht immer leicht und eindeutig zu erkennen. Im Hämatoxylinscharlachpräparat glauben wir oft, eine amorphe Masse aus Fettkörnchen und Kalk vor uns zu haben, während der van *Gieson*-Schnitt noch feine, mehr oder weniger deutlich rot gefärbte Fasern aufdeckt, die sogar die ehemalige Gewebsstruktur noch erraten lassen können. Die Cholesterinkristalle pflegen die noch erhaltenen Bindegewebsbündel auf die Seite zu drängen, so daß man diese an den Rändern der Krystalle oft verdichtet sieht. Dieser Befund würde mit der (seltenen) Tatsache des Auftretens von Cholesterinkristallen in noch nicht zerfallenem Gewebe (359) auf eine große Tendenz des Cholesterins zur, und eine große Kraft bei der Auskrystallisation schließen lassen. Denn besonders bei 359, wo sie in altem hyalinen zellarmen Gewebe auftreten, können wir nicht glauben, daß die Cholesterinkristalle nachträglich von einem regenerierenden Gewebe umwachsen worden sind, wie das *Anitschkow* in der regressiven Phase der experimentellen Cholesteatose bei Kaninchen beobachtet hat, und was durchaus im Einklang mit der sonstigen pathologisch-anatomischen Erfahrung steht (Kröpfe, Teratome, Salpingitis xanthomatosa).

0. Kalk und Cholesterin in der fortgeschrittenen Nekrose.

Über das Cholesterin, bzw. das Auftreten von Cholesterinkristallen, wurde bereits einiges in anderem Zusammenhange gesagt (vgl. Kapitel I und M). Während man die Lipide auch bei reiner Verfettung findet, kommen die Cholesterinkristalle, das Produkt des Zerfalls der Ester, sozusagen nur im Bereich zerfallender Nekrose vor, für die sie typisch sind. Chemischer und Gewebszerfall gehen also Hand in Hand.

Kalk findet man fast in allen größeren Nekrosen; frei davon waren 2 Platten, trotz eines Durchmessers der Nekrose von 1,0 mm, bzw. 0,8 mm. Bisweilen treten auch große Kalkdrusen auf, mit gegen das Drusenzentrum vorspringenden gebrochenen Tafeln. Eine Platte zeigte einen großen Kalkherd, wo jedoch der Kalk nicht eine freie Druse bildete, sondern deutlich die zum Teil noch rötlichen kollagenen Fasern imprägnierte. — Was die Beteiligung des Fettes anbetrifft, wechseln auch hier die Verhältnisse, wie bei der beginnenden Nekrose, so daß keine Beziehung zwischen Verfettung und Nekrose klar wird.

P. Anderes Schicksal der Nekrose als der Zerfall.

Der Zerfall ist nicht immer die unmittelbare und zwangsläufige Folge der Nekrose, worauf wir schon hingewiesen haben.

Zellulärer Umbau in einer hyalinen Platte, Fibroklasie.

514 c stellt eine breite Platte von 0,75 mm Dicke dar, breitbänderig, hyalin. Ein nekrotischer Streifen an der I/M-Grenze, eine zweite Nekrose im Zentrum der Platte und subendothelial, mit Ausläufern und Unterbrüchen, wie es für dieses Gewebe typisch ist. Aufhellung und leichte Verfettung der Grundsubstanz, die hier

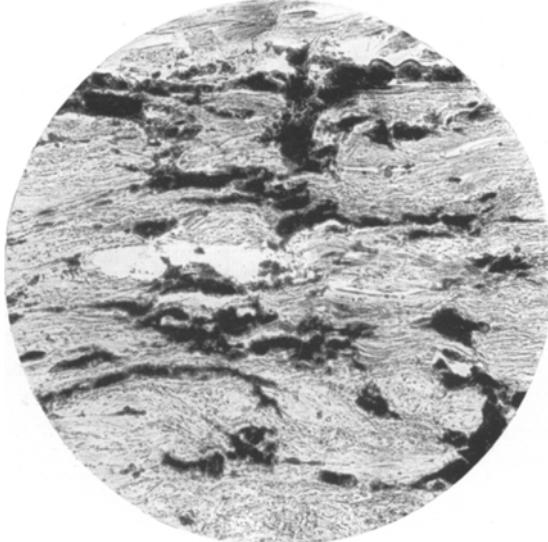


Abb. 4. 514c, Hämatoxylinscharlach. Zellulärer Umbau der N. Die Zellen in den Kapseln sind tot. In den interzellulären aufgelockerten Räumen machen sich mit Fett beladene Zellen breit. Bei 8½ Uhr eine Kapsel mit Kalkköpfen.

sogar die groben, meist kernlosen Kapseln betreffen. Zwischen den Kapseln, also an den Stellen, wo zu Beginn der Nekrose die Aufhellung der Grundsubstanz beginnt, finden wir isolierte oder in Zügen und Haufen angeordnete, mit Fett vollgepfropfte Zellen (Abb. 4).

Die Annahme liegt nahe, daß durch die Änderung der physikalischen Eigenchaften der Grundsubstanz, durch deren Auflöckerung die Zellen die Möglichkeit bekommen, Fett aufzunehmen und sich abzurunden, vielleicht sogar sich zu vermehren; sonst sind ja die organisch in das sklerotisch-hyaline Gewebe eingefügten Zellen abgeplattet und fettarm. Über das weitere Schicksal dieser Zellen ist aus der Platte zu entnehmen, daß auch sie später untergehen können. Ob sie hingegen bei Stillstand des nekrotischen Vorgangs aktiv in den von diesem befallenen Bezirk hineinwachsen, ist eine Frage, die durch das *van Gieson*-Präparat bejaht zu werden scheint (Abb. 5). Dieses erweckt ganz den Eindruck, als würden die Zellen in den interkapsulären Räumen weiter wachsen. An einer Stelle bohren sie Kanäle ganz augenscheinlich in das abgestorbene sklerotische Gewebe, und zwar quer hindurch, ohne Rücksicht auf dessen Struktur: es handelt sich um eine richtige Fibroklasie. Haben sich diese Zellen einmal Platz geschaffen, so können sie sich

reichlich mit Fett beladen, wodurch diese Haufen von Pseudoxanthomzellen in den wie ausgefressen auss sehenden Höhlen zustande kommen (Abb. 5 unten).

Auf diese Weise kann das Gewebe, wenigstens was die Verteilung der Zellen anbetrifft, eine Art Umbau erfahren. Vergleicht man Abb. 2 mit 4, so sieht man, wie dort die Zellen nur in den fettfreien Kapseln liegen, während die verfetteten interkapsulären Räume von Zellen frei sind. Hier sind die Kapseln leer, ohne Zellen, diese finden sich nur in den interkapsulären Zonen, aus denen sie fast alles Fett aufgenommen haben.

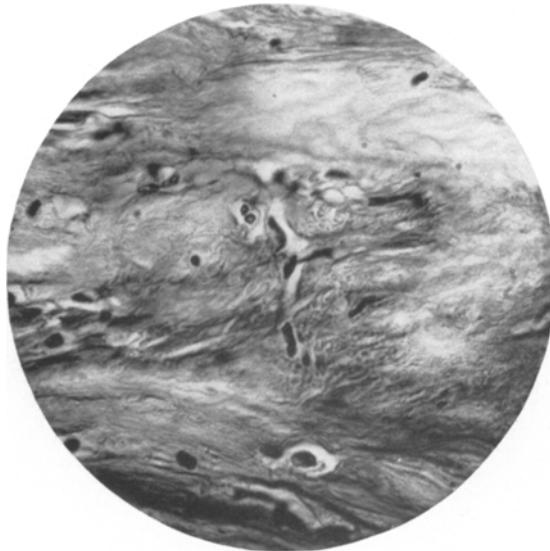


Abb. 5. 514c, *Van Gieson-Immersion*. Fibroklasie. 4 fibroblastenähnliche Zellen haben sich einen Kanal in die hyalinisierte, zum Teil aufgehellte Grundsubstanz gebohrt.

Das Fuchselinpräparat zeigt, daß die Kapseln keine elastischen Fasern enthalten. Diese kommen nur in den interkapsulären Räumen vor.

Q. Das Schicksal des zerfallenen Herdes.

a) *Das atheromatöse Geschwür.* Wir haben schon mehrere Platten beschrieben, wo zwar die Nekrose, nicht aber der Zerfall bis an das Endothel heranreichte und haben betont, daß daraus in nächster Zeit kein Ulcus entstehen werde, indem das hyaline Gewebe, trotz der Nekrose, zunächst den Zusammenhalt der Platte garantiert. Anders, wenn eine solche Nekrose in Zerfall übergeht, der ständig fortschreitend das Endothel erreicht. Es versteht sich von selbst, daß schließlich die dünne, haltlos gewordene Membran einreißt, besonders, wenn die Annahme, daß in dem Atherom ein erhöhter Druck herrscht, zutrifft. Also ist die Nekrose in jedem Stadium nicht schon Geschwür. Erst ihr breiiger Zerfall führt zum Ulcus, sowohl hier wie anderwärts.

b) Resorption des Atheroms durch ein syphilitisches Granulationsgewebe. Eine interessante Beobachtung konnten wir an zerfallenen Intimaherden in syphilitischen Aorten machen, die unerwartet zahlreich in unserem Material vertreten waren, obschon sie natürlich bei der makroskopischen Auswahl des Materials möglichst vermieden wurden.

Während wir in unseren Schnitten durch reine arteriosklerotische Platten nur einmal einen Zerfallsherd sich breit in die Media fortsetzen gesehen haben, ist dieser Vorgang bei der Lues ein recht häufiges Vorkommnis. Den Befund, auf den es uns jetzt ankommt und der uns als

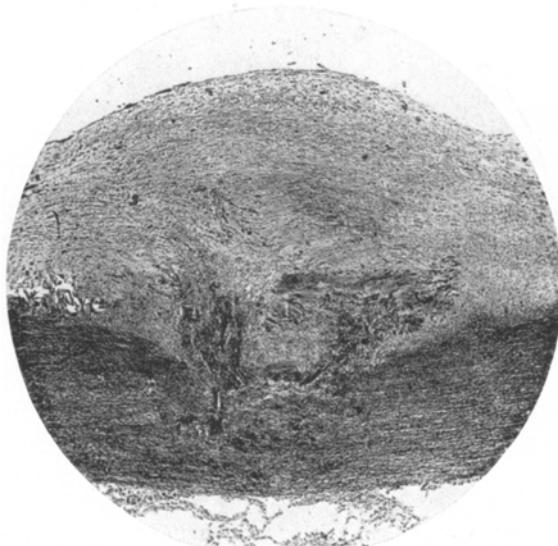


Abb. 6. 593a, Hämatoxylinscharlach. Abtransport von nekrotischen Zerfallsmassen aus der Intima in die Media durch syphilitische Granulationsgewebe.

Beispiel für ein weiteres mögliches Schicksal des Zerfallsherdes dienen soll, erheben wir am deutlichsten in Platte 593a.

Außerhalb der Partie mit der I.-Platte zeigen I. und M. nichts besonderes. Die I. wird durch ein lockeres Gewebe leicht verdickt, erhebt sich in der Mitte des Schnittes zu einem runden, ziemlich gleichmäßigen sklerotisch-hyalinen Hügel von 2,1 mm Dicke. Von seinem Zentrum ergießt sich ein breiter Zellstrom durch die übrige Intima zwischen zwei Zerfallsheren hindurch in die Media (vgl. Abb. 6). Vom rechten Herd aus zieht ein zweiter kleinerer Zellstrom in die Media, der sich teilweise mit dem ersten vereinigt. Wahrscheinlich bestand ursprünglich ein einheitlicher Zerfallsherd, der nun durch das luetische Granulationsgewebe zweigeteilt worden ist. Diese Zellströme setzen sich zusammen aus ovalen, mittelstark gefärbten Zellkernen, deren Längsachse in der Stromrichtung liegt. Dazwischengestreut mindestens ebenso zahlreiche, intensiv gefärbte, runde kleine Kerne, Lymphocyten angehörend. Auf der Höhe der beiden Zerfallsheren treten in dem Strom Pseudo-xanthomzellen auf, ferner Cholesterintafeln, manchmal von Riesenzellen eingeschlossen. So mit Fett und Cholesterin beladen, ergießt sich der Zellstrom in die

Media und verläuft sich in die hier stark vermehrten Gefäße, deren Umgebung zum Teil lymphocytär infiltriert, zum Teil von länglichen, dunklen, wohl von der Adventitia stammenden Kernen durchsetzt ist. Eigentliche Pseudoxanthomzellen, wie auch Cholesterintafeln in Riesenzellen können wir etwa bis in die Mitte der Media verfolgen. Außen liegt das Fett in spindeligen, zwischen die elastischen Lamellen eingefügten Zellen, zum Teil Fibroblasten, zum Teil Muskelzellen, selten in abgerundeten Zellen. Minimale Fettbestäubung der Grundsubstanz.

Die Fuchselinfärbung deckt einen ausgedehnten Defekt der elastischen Lamellen der Media dort auf, wo sie den aus der Intima stammenden Zellstrom aufnimmt.

Dieser Schnitt zeigt also, wie ein atheromatöser Zerfallsherd durch ein syphilitisches Granulationsgewebe via Media in scheinbar recht akuter Weise entleert wird. Ob die Lues sich an dieser Stelle als an einem Locus minoris resistentiae festgesetzt oder ob sich die Platte auf einer luetischen Mediaschädigung entwickelt hat, ist schwer zu sagen. Die erste Annahme ist nicht ganz auszuschließen, denn 1. sehen wir auch bei Lues reine arteriosklerotische Platten auftreten, 2. hat die Platte zu einer solchen Entwicklung lange Zeit gebraucht, das zellreiche Granulationsgewebe ist aber sicher jünger. Möglich ist ja, daß schon längst eine leichte luetische Mediaschädigung bestanden hat, die sekundär die Platte entstehen ließ, und daß dann, vielleicht durch deren Zerfallsprodukte der luetische Herd wieder aktiviert worden ist.

Damit haben wir die häufigste Nekroseform von ihren Anfangsstadien an bis zum Zerfall und zum Ulcus verfolgt. Wir wenden uns nun einigen weniger gewöhnlichen Erscheinungen zu, von denen es fraglich ist, ob sie der Arteriosklerose zuzurechnen, nur auf dem von ihr bereiteten Boden möglich, oder selbständig sind: nämlich mucoiden und fibrinoiden Degenerationen.

R. Mucoide und fibrinoide Degenerationen.

Schon früher (Seite 316) machten wir bei der Beschreibung einer vor dem Zerfall stehenden Platte auf Züge von homogenen, rein blau gefärbten Massen aufmerksam.

Sie haben die gleiche Richtung, wie die ihnen innen benachbarten verfetteten, zum Teil granulierten, zum Teil noch faserigen Bindegewebszüge. Sie sind selber nicht verfettet, wenigstens nicht diffus, sondern weisen nur einzelne Fetttropfen auf. Die Lücken für die Fettklumpen haben einen sehr scharfen Rand, der das Licht etwas, aber nicht so stark breicht, wie es die eigentliche hyaline Substanz tut. Diese Massen teilen sich nach links auf. Ihre intensive Blaufärbung blaßt dann ab und sie gehen in Bündel breiter homogener Fasern über, getrennt durch Reihen feinstter Fetttröpfchen. *Van Gieson* färbt diese Massen gelb, in ihnen Züge blasser, roter kollagener Fasern. Auf ähnliche Bilder stoßen wir in andern Schnitten, wo diese homogenen blauen, bzw. gelben Massen am inneren Rand der schon zerfallenen oder vor dem Zerfall stehenden Nekrose auftreten, unmittelbar im Anschluß an das noch erhaltene Gewebe, dessen Struktur auch noch innerhalb dieser blauen Herde erkennbar ist. Manchmal allerdings bilden sie blaue strukturierte Lachen.

Dieses Verhalten läßt uns für die beschriebenen Fälle eine degenerative Entstehung dieser homogenen blauen Substanz annehmen.

In einer *zweiten Gruppe* von 6 Schnitten färben sich diese strukturlosen Massen nicht so intensiv und so rein blau, wie vorhin, sondern mehr graublau. Daß das nicht von einem färberischen Zufall abhängt, beweist 58 e, wo wir beides vorfinden, den ersten Befund allerdings nicht so deutlich. In dieser Gruppe breiten sich die Massen nicht so lachenartig aus, sondern bilden Schollen, die sich mit ihrem längsten

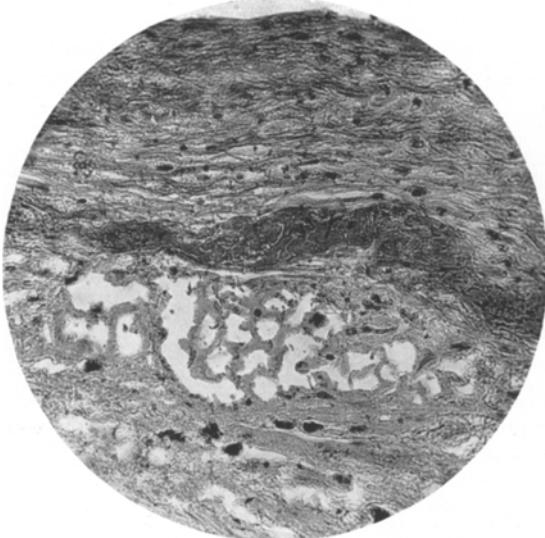


Abb. 7. 558b, Hämatoxylinscharlach. 1. Dunkler fibrinoider Streifen. 2. Wabig angeordnetes Mucoid, kontinuierlich in das Nachbargewebe übergehend (also degenerativ, oder Serum, nachdem vorher das Fibrin aus dem Plasma niedergeschlagen worden ist?).

Durchmesser der Oberfläche parallel in Reihen hintereinander anordnen (s. Abb. 7). Sie sind nicht, wie die vorigen, an eine Nekrose gebunden (wenn wir auch in allen diesen Schnitten eine Nekrose an der I/M-Grenze fanden), sondern finden sich in den inneren, nicht verfetteten und nicht nekrotischen Partien von sklerotischen oder sklerotisch-hyalinen Platten, zwischen deren Faserbündel sie sich einfügen. Manchmal liegen sie ganz oberflächlich, unmittelbar unter dem Endothel, manchmal strahlen sie fächerförmig von der seitlichen Oberfläche in die Platte ein.

Auch in ihrer feineren Morphologie unterscheiden sich diese Schollen deutlich von den vorher beschriebenen Lachen. Die einzelnen Schollen bilden nämlich nicht einheitliche Flächen, sondern sind durchsetzt von unregelmäßigen Spalten und Lücken, welche der Oberfläche parallele Züge von kleineren Schollen isolieren, deren Konturen meistens gewunden

und unregelmäßig gezahnt sind. Die Enden der großen Schollen lösen sich in gewellte breite homogene Fasern auf, die zur nächsten Scholle hinüberführen können.

Legt uns die Verteilung dieser Schollen (nahe der Oberfläche, oft direkt subendothelial, ihr Einstrahlen in die Platte von hier aus) eine Entstehung aus eingepreßtem Blutplasma nahe, so erregt ihr feinerer Bau wieder Bedenken an der Richtigkeit dieser Annahme, besonders, wenn wir die *van Gieson*-Färbung genauer betrachten. Hier sehen wir nämlich ganz deutlich unter dem Endothel gelb gefärbte, gewellte Fasern hinziehen, die mit Fuchsin sich nicht färben. In einiger Entfernung vom Endothel ein dickes, gut rot gefärbtes Bindegewebsfibrillenbündel, das unter der Immersion sich auf eine kurze Strecke hin in seinem Innern in gelb gefärbte Fäserchen auflöst. Danach würde es sich also eher um einen degenerativen Vorgang handeln, gleichen diese Bilder doch durchaus denen, die wir bei der fibrinoiden Nekrose *Neumanns* zu sehen gewohnt sind, nur ist nicht ganz klar, wie wir von den feinen Fäserchen zu den groben Schollen gelangen.

Wir können nun aber die beiden scheinbar sich widersprechenden Befunde vereinigen und auch eine Erklärung für das Dickerwerden der Fibrillen abgeben, wenn wir uns die Vorstellung von *Askanazy* über die fibrinoide Nekrose zu eigen machen.

Neumann widersetzte sich 1896 der damals herrschenden Lehrmeinung, daß das Fibrinhäutchen einer beginnenden Pleuritis aus dem Serum abgeschieden werde und beschrieb, „daß anstoßende, aus zarten, farblosen Fasern zusammengesetzte Bindegewebsbündel in sie (die Fibrinmassen) übergehen, indem die Fasern zu einer homogenen, glänzenden, sich gelb färbenden Masse zusammenfließen, welche bedeutend breiter ist, als das Bindegewebsbündel, und unter weiterer Volumzunahme eine Vorwölbung an der Oberfläche bedingt“.

Askanazy macht im Handbuch der pathologischen Physiologie in seinem Artikel über Entzündung (S. 318) auf die hierbei auftretenden, wenig beachteten Veränderungen der faserigen Grundsubstanz aufmerksam: „... ihre (der Fasern) Färbbarkeit wechselt, teils, indem sie ihre Affinität zur saueren Farbe (Eosin, Säurefuchsin) mehr und mehr einbüßen und selbst Basophilie aufweisen, was als Säureimprägnation der Fasern gedeutet ist, teils verhalten sie sich färberisch wie das Fibrin“. Auf S. 123 seines Artikels „Über Bau und Entstehung des chronischen Magengeschwürs ...“ schreibt er: „Wir glauben, daß weder die Ansicht der einfachen Fibrinausscheidung im lebenden Gewebe, noch die der Fibrinumwandlung des Gewebes das Richtige trifft. Wir haben uns oft bei diesem Prozeß der fibrinoiden Metamorphose von Geweben (Bindesubstanz, Glia, usw.) davon überzeugt, daß da, wie auch im Magengeschwür, eine Nekrose voraufgehen muß, wobei wir auf die Nekrose der Grundsubstanz den Hauptton legen.“ ... „Lebende Grundsubstanz, d. h. solche, die unter der fermentativen oder nicht fermentativen, physikalisch-chemischen Herrschaft der lebenden Zelle steht, kann durch das aus den Gefäßen aussströmende Exsudat höchstens zur ödematischen Quellung gebracht werden. Ist die Grundsustanz aber dem Einfluß der lebenden Gewebszelle entrückt, so ändert sie sich physikalisch-chemisch. Das unter der begünstigenden Wirkung des Gewebstodes in den Gelzustand übergehende Fibrinogen wird nun durch die toten Faserbündel absorbiert, vielleicht in kolloidaler Bindung, die an die

Grundsubstanz (Kittsubstanz) zwischen die Fibrillen oder an die kollagenen Fibrillen erfolgen kann.“

Es ist durchaus vorstellbar, daß in so kernarmem Gewebe, wie es in arteriosklerotischen Platten vorkommt, eine „Nekrose der Grundsubstanz“ an umschriebenen Stellen auftreten kann, ohne daß die dieselben regierende Zelle morphologische Zeichen von Alterationen aufzuweisen braucht. Was in einem zellreichen Gewebe als Nekrose mit Kernschwund auftritt, weist hier eben nur die Zeichen einer Degeneration der Grundsubstanz auf, indem die zur Diagnose und Definition der Nekrose gehörenden Zellveränderungen nicht immer da sind.

Wir glauben mit Hilfe dieser Darstellung unsere Bilder recht gut erklären zu können. Ob die Präzipitation durch Fermente bedingt ist, oder ob die veränderten Fasern und das Serum andere Oberflächenbeziehungen (Benetzungsbartigkeit) eingehen, ist schließlich eine nebensächliche Frage. Wenn auch das morphologische und zum Teil färberische Verhalten (Hämatoxylin, *van Gieson*) dieser Massen dem Fibrin entspricht, so gelingt es nur selten, eine positive Fibrinfärbung zu erhalten. Mit Recht wendet sich *Neumann* gegen die Spezifität der *Weigertschen* Fibrinreaktion, erlaubt sie doch (vgl. *Schmorl*, Pathologisch-histologische Untersuchungsmethoden, 1925, S. 156, kleingedruckt) mit geringen Modifikationen der Differenzierung andere Gewebelemente darzustellen. Bei diesen Fibrinfärbungen fiel übrigens auf, daß sich die Bindegewebssbündel der Adventitia deutlich violett färbten, während sie in M. und I. entfärbt wurden. Der Nachweis, daß es sich bei diesen Massen um echtes Fibrin handelt, ist somit nicht erbracht, und wir behalten den Ausdruck fibrinoid bei.

Bei einer *dritten Gruppe* nimmt die homogene Substanz ein schleimiges Aussehen an. A 145/34 ♀ 39 Jahre, starb an einem neuen Schub von rheumatischer Polyarthritis und Endokarditis. Schon makroskopisch enthielt die Aortenintima mit transparentem Schleim gefüllte Höhlen und Streifen, wie sie *Klinge* in der Media von rheumatisch erkrankten Aorten beschrieben hat.

Im Mikroskop zeigte die Cyste von 145 b folgende Eigenschaften: Aus einer kaum verdickten Intima erhebt sich eine locker aufgebaute, symmetrische, flache Platte von 1,75 mm, ganz ohne Fett, nur im linken Abhang in großen Haufen gelegene Pseudoxanthomzellen. In ihrer Mitte bis zur I/M-Grenze reichend eine große Höhle von Kreissegment-(Calotten)Form, gefüllt mit einer wabigen, homogenen, graublauen Masse, in der vereinzelte, ganz abgerundete Zellen von etwa Leukocytengröße, aber mit einfachem rundem Kern und breitem Protoplasmasaum verteilt sind (siehe Abb. 8).

Diese wabigen Massen setzen unvermittelt am Rand der Cyste an; es ist unmöglich, irgend einen strukturellen Zusammenhang zu finden. *Van Gieson* zeigt, daß bereits in den inneren Schichten der Platte zwischen die Bindegewebssbündel und die ortsständigen Spindelzellen solche wabigen hier gelbgrauen Massen eingelagert sind. Nirgends rote Blutkörperchen. Auch hier läßt sich kein deutlicher Gewebszusammenhang zwischen der wabigen Substanz und dem sicher ortsständigen

Gewebe finden, wenn es auch stellenweise scheint, daß rote Fäserchen in graugelbe übergingen. Man muß sich aber vergegenwärtigen, daß diese wabige Struktur sicher durch die Fixation zustande gekommen ist, und daß hierbei natürlich die Wabenbalken im Anschluß an vorhandene Fibrillen niedergeschlagen wurden. Der Höhleninhalt hat sich von der Wand zurückgezogen. An einer Stelle ist er noch adhärent: Man sieht hier rote und gelbe Fäserchen von der Umgebung in die fein granulierte Massen einstrahlen. Es ist jedoch von vorneherein unmöglich, zwischen einer vollkommen strukturlosen Masse und einer geformten einen Zusammenhang unmittelbar zu erkennen, auch wenn ein solcher bestünde. An vielen Orten fallen die Gewebsbündel am Rand der Cyste durch ihre senkrechte (radiäre) Stellung zu diesem auf. Ferner findet man in den Randpartien des Höhleninhaltes noch nicht abgerundete, längliche, fibroblastenähnliche Zellen.

Übrige Intima: Hämatoxylinscharlach. Die große Höhle ist nicht die einzige: rechts von ihr sehen wir, nahe der I/M-Grenze eine ganze Reihe genau gleich

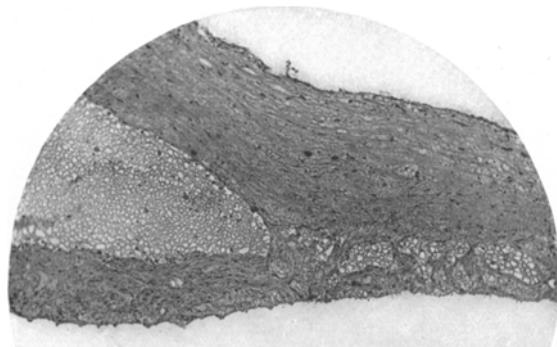


Abb. 8. 145b, Hämatoxylinscharlach. Große Intimacyste mit mucoidem Inhalt, daneben kleinere Nebencysten. (Die Intima hat sich von der Media abgehoben, Media nicht mehr abgebildet.)

aussehender, aber viel kleinerer und an Größe abnehmender Cysten zwischen die Bindegewebsbündel eingefügt. Auch hier verwaschene Zeichnung der letzteren. Van Gieson zeigt kollagene Bündel, die sich ebenfalls wabig anordnen und eine gelbe Farbe annehmen. Die Wabenbalken sind an diesen Stellen viel feiner als in den eigentlichen Höhlen, so daß ihre Herkunft aus den degenerierenden Bindegewebsbündeln eher denkbar wäre. Auch ist die allmähliche Abrundung der Fibroblasten, so wie sie in diese wabigen Massen einbezogen werden, hier deutlicher.

Auch Schnitte durch andere Platten sprechen wieder mehr für einen degenerativen Vorgang, wie z. B. 51 b, wo wir im Hämatoxylinscharlachschnitt durch eine sklerotisch-hyaline Platte an der I/M eine starke Auflockerung der Fasern sehen, in deren Maschen dann diese Wabenmassen auftreten, deren Gefüge jedoch nicht überall so selbstständig ist, wie in obiger Cyste, sondern sich dem Aussehen der aufgelockerten Fasern nähert. An dieser Stelle äußerste Kernarmut, zum Teil gänzliches Fehlen der Kerne auf große Strecken. Ähnlich zwei andere Schnitte, wo diese homogenen Wabensepten das Licht noch etwas stärker brechen, also mehr hyalin sind.

Von Interesse ist noch die Platte 558 b (s. Abb. 7), die bei der vorigen Gruppe erwähnt worden ist, da sie neben den dort beschriebenen Schollen auch noch solche wabige Stellen, und zwar unmittelbar an jene angeschlossen zeigt. Auch im van Gieson sind die beiden deutlich erkennbar und an der verschiedenen Intensität

und Reinheit der Gelbfärbung, wie an der verschieden starken Lichtbrechung leicht zu unterscheiden.

Die Mucincarminfärbung gab in keinem dieser Präparate einen positiven Ausschlag.

Wir stehen also wieder vor der alten Frage: Infiltration oder Degeneration? Viele Punkte sprechen für eine geradezu gewaltsame Einpressung (Abhebung des elastischen Streifens, Orientierung der Bindegewebsbündel am inneren Rand der Höhle so, wie wenn dieser von der Unterlage abgerissen worden wäre; man sieht im Hämatoxylinscharlachpräparat 145 b in einer Nebencyste langspindelige Bindegewebszellen sich schräg von der inneren zur äußeren Wand spannen und so die beiden Ränder einstweilen noch vereinigen) von Plasma in die Maschen des Bindegewebes, während andere mehr für degenerative Vorgänge sprechen. Wir müssen wohl annehmen, daß die Auflockerung dem Plasma den Eintritt frei macht. Warum sich aber in einem Fall aus dem Plasma so feste, dichte, fibrinoide Eiweißstoffe niederschlagen, im anderen dagegen nicht, sogar nicht einmal in engster Nachbarschaft, ist nicht leicht oder wohl nur chemisch erklärbar. Offenbar werden in den aufgelockerten Geweben Stoffe frei, die die Plasmaeiweiße (Albumin, Globulin, Fibrinogen) aus dem Sol- in den Gelzustand überführen, wobei nicht echtes Fibrin zu entstehen braucht.

Zum Schluß haben wir noch einige seltene Platten zu erwähnen, die vor allem durch ihre Kernarmut auffallen, was die Entscheidung, ob nur Degeneration der Grundsubstanz vorliegt, oder ob es sich um Nekrose handelt, sehr erschwert. Das sie aufbauende Bindegewebe erinnert oft an die Knötchen der Perisplenitis pseudocartilaginea, der Lymphangitis fibrosa der Pleura und des Perikards oder endlich an normale Sehnenfäden.

Eine besonders in ihren inneren Partien hyalin-sklerotische Platte mit nicht sehr zahlreichen spindeligen Kernen enthält gegen die Media zu eine äußerst kernarme Schicht, mit breit gewellten, parallelen, lockeren Faserbündeln. Dieses Gewebe sieht ungefähr so aus, wie wenn man Mehl auf ein Brett streut und nun mit einem breiten Haarpinsel darüber fährt. Fett nur in ganz geringen Mengen an der I/M-Grenze. *Van Gieson*: die mehlige Schicht setzt sich aus isolierten, feinen, gewellten roten Fasern zusammen, die sich von dem hellen Grund deutlich abheben, zwischen diesen noch zahlreiche gelb gefärbte Fäserchen eingeflochten, zahlreicher wie die elastischen Fasern im entsprechenden Fuchselpräparat; man hat stellenweise den Eindruck, daß sie die Fortsetzung von roten bilden. Die wenigen vorhandenen Zellen sind kurzspindelig, einige auch abgerundet. Keine Kerndegenerationsen. In der Media ganz gestreckte, geradlinige, elastische Fasern, Bindegewebsbündel und Muskelzellen.

Wie sollen wir nun diese Bilder erklären? Eine so starke Kernarmut fanden wir bei fortgeschrittenener Hyalinisation. Ein anderer Schnitt zeigt im Hämatoxylinscharlachpräparat eine der beschriebenen ganz ähnliche Intima, jedoch in der inneren Hälfte an den Spaltlinien ziemlich starke Lichtbrechung, also hyalines Gewebe. Zellen spindelig. Die äußeren Schichten feinst fettbestäubt, mehlig, die Zellen, infolge der beginnenden Auflockerung der Grundsubstanz mehr abgerundet.

Van Gieson zeigt eine ganz homogen rote innere Intimahälfte, nach außen differenzieren sich rote Fasern heraus, untermischt mit gelben: also vollkommene Übereinstimmung mit den vorigen Präparaten. Einen Wechsel in horizontaler Richtung zwischen durchgehend sklerotischem und aufgelockertem, rot und gelb gefasertem Gewebe begegnen wir in 558 c. Dieser Schnitt zeigt auch, daß in dem so aufgelockerten Gewebe die Zellen sich mit Fett beladen und die Fasern auseinander drängen können.

Wir glauben also, dieses Gewebe vom hyalin-sklerotischen ableiten zu können, indem durch körnigen Zerfall der hyalinen Kittsubstanz die Fasern wieder sichtbar werden; diese werden wohl durch ein Ödem auseinander gedrängt und verfallen selber einer Degeneration, nach welcher sie sich nach *van Gieson* gelb färben. Die vorher im hyalinen Gewebe spindeligen Zellen runden sich nun ab, in die aufgelockerte Grundsubstanz können plasmatische Eiweißmassen eindringen; tun sie es nicht, dann bleiben auch die gelben Fäserchen dünn, fein, isoliert, wie das im ersten Schnitt beschrieben worden ist.

S. Besprechung der wichtigsten Befunde.

1. Wir haben keine beginnende Nekrose in dem lockeren, jungen Bindegewebe gefunden, sondern nur in mehr oder weniger sklerotischen oder gar hyalinen Platten. Das könnte besagen, daß entweder das sklerotische hyaline Gewebe besonders zur Nekrose neigt, oder daß dieses Gewebe sich bildet, sobald irgendwo in der Platte eine Schwächung — es braucht noch gar keine Nekrose zu sein — eine Fixation verlangt. Über den ersten Punkt haben wir uns Seite 4 ausgesprochen, der zweite entspricht der Ansicht der meisten Untersucher. Wir haben jedoch Platten gefunden, wo besonders die äußeren Schichten sklerotisch waren, solche, wo über einer minimalen Läsion eine verhältnismäßig dicke hyaline Schicht lag (97 b, c), oder endlich hyaline Verdickung ohne jede sichtbare Schädigung vorkam.

2. Wichtig ist ferner die Tatsache, daß eine Degeneration der Grundsubstanz — nämlich Aufhellung durch ein Ödem, Zersplitterung der kollagenen Faserbündel und schlechte Färbbarkeit derselben — nicht nur mit der Nekrose immer Hand in Hand geht, sondern daß sie sehr oft ein Vorstadium derselben bildet, worauf auch *Sumikawa* (Fall 87) hinweist. Können wir auch nach *Rössle* (S. 329) den paraplastischen Substanzen kein eigenes Leben im höchsten Sinne zuerkennen, so lehrt, sagt er, doch die pathologische Erfahrung, daß wenigstens die Intercellularsubstanzen, wie Bindegewebsfibrillen, elastische Fasern, Grundsubstanzen von Knorpel und Knochen allein, ohne die Mutterzellen, verändert sein können. Für die Nekroseentstehung in der arteriosklerotischen Platte scheint mir das Verhalten der Grundsubstanz sehr wichtig zu sein, so daß man vielleicht die Frage stellen darf: Warum gehen die Zellen zugrunde, wenn die Grundsubstanz degeneriert? Das umgekehrte Abhängigkeitsverhältnis, das die Grundsubstanz mit den Zellen stehen und

vergehen läßt, ist ja sicher ein unmittelbareres. Niemand bezweifelt seine Gültigkeit, da ja die Zellen die Träger des eigentlichen Lebens sind. Sie fristen ihr Leben in einem Milieu, das sie sich im Wechselspiel ihrer Potenzen, ihrer Anlagen mit den Einflüssen der näheren und ferneren Umgebung, des Organs und des Organismus geschaffen haben. Es ist durchaus möglich, daß dieses durch die Grundsubstanz dargestellte Milieu sich so weit ändern kann, daß es die für das Leben der Zellen erforderlichen Bedingungen nicht mehr zu verwirklichen imstande ist und diese absterben.

Dieses Ödem, wie auch die Faserbündelveränderungen könnten, um einen später genauer entwickelten Gedankengang vorwegzunehmen, auf toxischem Wege zustande kommen. Es käme, allerdings mit weniger Anrecht auf Wahrscheinlichkeit, noch die Möglichkeit einer Entstehung auf mechanischem Wege in Frage: ein Hydrops e vacuo nach Faserabnutzung.

3. Wir haben nun noch diejenigen Beobachtungen im Zusammenhang zu betrachten, die uns auf der Suche nach der Ätiologie der Nekrose wegleitend sein können.

a) Der Eintritt der Nekrose ist unabhängig von der Dicke der Platte.

Wir fanden Platten von 0,6 mm Dicke *mit*, solche von 1,5 mm *ohne* Nekrose, diese mit kernarmem sklerotischem Gewebe. Bei den dünnen Platten mit beginnender Nekrose handelte es sich zwar in der Regel um ausgesprochen zellarme hyaline Verdickungen, die Nekrose trat aber an der I/M-Grenze auf, wo die Hyalinisation meist viel geringer ist, so daß der eigentliche Beginn der Nekrose nicht in das hyaline Gewebe selber verlegt werden konnte.

b) Auch zwischen dem Grad der Hyalinisation und der Nekrose bestehen demnach keine direkten Beziehungen.

c) Regelmäßige Beziehungen zwischen Intensität der Verfettung, auch derjenigen der Grundsubstanz, und Nekrose bestehen nicht.

War es uns auch nicht möglich, eine Nekrose in einer ganz fettfreien Platte zu finden, so stießen wir doch auf mehrere Platten mit beginnender Nekrose, wo in derselben und auch in der umgebenden Grundsubstanz das Fett fehlte. Die Verfettung der Grundsubstanz ist, wenn dem Fett überhaupt bei der Entstehung der Nekrose eine Bedeutung zukommt, sicher viel wichtiger, als die der Zellen. Auch zwischen doppeltbrechenden Substanzen und Nekrose konnte kein direkter Zusammenhang gefunden werden.

d) Endlich haben wir Gefäße in unmittelbarer Nachbarschaft der Nekrose gefunden, so daß die Vermutung einer Nekroseentstehung nur durch Ernährungsstörung, die besonders durch den Befund von stark hyalinem Gewebe über der Nekrose in kleinen Platten nahegelegt wurde, an Wahrscheinlichkeit einbüßt.

Somit können wir also weder Fett noch Lipoide, weder eine bestimmte Gewebsart, noch Ernährungsstörungen (Dicke der Platte, Nekrose neben Gefäßen) mit der Entstehung der Nekrose in ursächliche Beziehung

bringen, und daher läßt sich aus unserem histologischen Material auch die Ätiologie der Nekrose nicht unmittelbar herauslesen.

Als ein histologisch nicht erkennbarer Faktor käme ein Giftstoff in Frage. Darauf eine Antwort zu geben, genügt natürlich eine systematische morphologische und mikrochemische Untersuchung nicht. Nur die genauere chemische Untersuchung der Nekrose und das Experiment können uns hierin weiterbringen.

Vorerst ist es wichtig zu wissen, daß die experimentelle Lipoidose auch das so wichtige Merkmal der Nekrose mit der menschlichen Arteriosklerose gemeinsam haben kann (*Beneke, Anitschkow*). *Anitschkow* braucht zwar das Wort Nekrose nicht, doch ist aus der beigegebenen Abbildung deutlich ersichtlich, daß eine solche vorliegt.

Daß Giftstoffe für die Genese der Arteriosklerose überhaupt eine Rolle spielen könnten, ist schon längst behauptet worden, doch führten Vergiftungen und auch Infektionen mit Bakterien (*Saltykow*) nicht zum gewünschten Resultat. Kombination von Cholesterinfütterung mit chronischer Vergiftung als beschleunigendem Hilfsfaktor wurden nach *Anitschkow*, für den die Cholesterinüberschwemmung des Blutes doch den wichtigsten Faktor darstellt, bisher noch nicht geprüft. Ein Umstand scheint uns bisher zu wenig Beachtung gefunden zu haben, nämlich: daß die parenterale Cholesterinzufuhr trotz manchmal beträchtlicher Hypercholesterinämie kaum zu Cholesteatose führt. Kombination mit Eiweiß verstärkt seine Wirkung; Fütterung mit Leber erwies sich als wirksamer, als mit Cholesterinöl (*Deicke*). Diese Tatsachen lassen doch daran denken, daß auch für die *Entstehung* der Arteriosklerose das Cholesterin eines Ergänzungsfaktors bedarf. Von einem anderen Standpunkt aus betrachtet *Lemoine* diese beiden Faktoren: Er glaubt, daß das eingeführte Gift (Adrenalin) durch mobilisiertes Cholesterin neutralisiert werde, welches dann besonders die Arterienwand imprägniere (eine Hypercholesterinämie wurde nicht nachzuweisen versucht). Um experimentelle Atherome zu erzeugen, ist man aber nicht, wie *Lemoine* sagt, gezwungen, Gifte (z. B. Adrenalin) in großen und wiederholten Dosen in den Tierkörper einzuführen (*Josué*); auch erzeugt Adrenalin an sich primär keine Atherome, sondern schädigt die Media. Von Bedeutung ist aber sein Versuch an Meerschweinchen, wobei er nachwies, daß 0,2 mg Adrenalin 100 g Meerschweinchen in 15—20 Minuten töten, während dazu, wenn man es mit Leberlipoiden vermischt, 6,4 mg nötig sind, woraus hervorgeht, daß diese Leberlipoiden das Adrenalin wenigstens zum Teil gebunden haben. Außerdem ist ja vom Cholesterin bekannt, daß es die roten Blutkörperchen vor der hämolytischen Wirkung des Kobragiftes schützt und die Saponine ausfällt.

Uns interessieren hier die Giftstoffe weniger als ätiologischer Faktor der Arteriosklerose überhaupt, als vielmehr in ihrer Beziehung zur Nekrose. Es ist denkbar, daß in der arteriosklerotischen Platte Stoffe,

z. B. Lipoide, vorhanden sind, die sich mit nekrotisierenden Giftstoffen beladen, diese also auf eine kleine Stelle konzentrieren, wo sie dann ihre Wirkung umso stärker entfalten können. Nach der Theorie von Overton-Meyer sind es ja auch Lipoide, die den allgemein anästhesierenden Pharmaca den Eintritt vor allem in die Ganglienzellen verschaffen und deren Anhäufung im zentralen Nervensystem bedingen.

Sicher sehen wir mit dem Mikroskop nicht alles, was in einer arteriosklerotischen Platte vorgeht und enthalten ist, wie das *Rössle* auf der Konferenz der Gesellschaft für geographische Pathologie in Utrecht, 1934, betonte, *Rössle*, der geneigt ist, die Arteriosklerose, wie *Virchow*, als Entzündung anzusehen,

Experimente, die sich mit dieser Frage beschäftigen wollen, müßten nachweisen, daß ein in den Körper eingeführtes nekrotisierendes Gift durch einen möglichst weit von der ersten Injektionsstelle eingespritzten, an sich nicht nekrotisierenden, vielleicht lipoiden Stoff so stark angereichert wird, daß er hier Nekrose erzeugt. Natürlich wäre dieses Experiment nur als Modellversuch zu bewerten, würde aber doch die Wahrscheinlichkeit des geschilderten Vorgangs bedeutend vergrößern. Wir haben auch einige kurzfristige Versuche mit Diphtherietoxin¹ und Cholesterin gemacht, die jedoch kein deutliches Ergebnis hatten. Bei langandauernden Versuchen dieser Anordnung wirkt dann natürlich die von dem Tier gegen das Diphtherietoxin erworbene Immunität störend.

Zusammenfassung.

1. Beschreibung der Morphologie der beginnenden Nekrose, wobei auf die Veränderung der Grundsubstanz (Ödem, Auflockerung und Rarefizierung der Bindegewebsfasern) besonderes Gewicht gelegt wird.

2. Morphologie der fortgeschrittenen Nekrose. Die Nekrose läßt sich makroskopisch nur feststellen, wenn sie zerfallen ist, was durchaus nicht bei jeder Nekrose der Fall ist. Der Zerfall (Verschwinden der Struktur) ist die Voraussetzung für die Entstehung eines Ulcus.

3. Ätiologie der Nekrose: Da keine Beziehung zwischen Fett- und Lipoidegehalt, Gewebsart, Plattendurchmesser, Vascularisation und Nekrose besteht, wird an die Wirkung eines nekrotisierenden, vielleicht lipoidlöslichen Giftstoffes gedacht.

4. Beschreibung von fibrinoiden und mucoiden Degenerationen und Versuch, dieselben (besonders die ersten) als Folge einer Plasmaausfällung an der Oberfläche von degenerierten kollagenen Fasern zu erklären.

¹ Das Diphtherietoxin verdanken wir dem freundlichen Entgegenkommen des Schweiz. Serum- und Impfinstitutes in Bern.

Schrifttum.

- Anitschkow, N.*: Experimental Arteriosclerosis in animals. Arteriosclerosis, A Survey of the Problem. New York: The Macmillan Cp. 1933. — *Aschoff, L.*: Beih. Med. Klin. 1930 I. — *Askanazy, M.*: Ther. Mh., Sept. 1907. — Virchows Arch. 234 (1921). — Die Entzündung. Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, Bd. 13. 1929. — *Beitzke, H.*: Virchows Arch. 275, 532 (1929). — *Beneke, R. von*: Beitr. path. Anat. 87, 385 (1931). — *Deicke, O.*: Krkh.forsch. 3, 399 (1926). — *Hallenberger, O.*: Inaug.-Diss. Marburg 1906. — *Hueck, W.*: Beitr. path. Anat. 66, 330 (1920). — Münch. med. Wschr. 1920 I, 535. — *Jores, L.*: Wesen und Entwicklung der Arteriosklerose. Wiesbaden: J. F. Bergmann 1903. — Abschnitt: Arterien. Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, Bd. 2. 1924. — *Kaufmann*: Lehrbuch der speziellen pathologischen Anatomie. De Gruyter & Co. 1904. — *Lange, F.*: Virchows Arch. 248, 461 (1924). — *Lemoine, G.*: Rev. mod. Méd. et Chir. 32, No 4, 104 (1934). — *Marchand, F.*: Verh. 21. Kongr. inn. Med. 1904, 23. — *Mönckeberg, I. G.*: Münch. med. Wschr. 1920 I, 365—369. — *Neumann, E.*: Virchows Arch. 144, 201 (1896). — *Niedermeyer, N.*: Beitr. path. Anat. 86, 149 (1931). — *Ophüls, W.*: The Pathogenesis of Arteriosclerosis. Arteriosclerosis, A Survey of the Problem. — *Orliansky, A.*: Rev. méd. Suisse rom. 1919, 276. — *Orth, J.*: Lehrbuch der speziellen pathologischen Anatomie. Berlin: August Hirschwald 1887. — *Ribbert, H.*: Verh. dtsch. path. Ges. 1904, H. 2. — *Rössle, R.*: Lehrbuch der pathologischen Anatomie von *L. Aschoff*, Bd. 1, S. 329. 1928. — *Sumikawa, T.*: Virchows Arch. 196, 232 (1909). — *Thorhorst, H.*: Beitr. path. Anat. 36, 210 (1904). — *Virchow, R. von*: Die Cellularpathologie, S. 429. Berlin: August Hirschwald 1871. — *Zinserling, W. D.*: Beitr. path. Anat. 88, 241 (1932). 94 (1934).
-