

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität Berlin
[Direktor: Prof. Dr. R. Rössle].)

Über generalisierte Gefäßverkalkungen bei einem Fall von gleichzeitiger knöcherner Stenose der Trachea und der Bronchien und ihre Beziehungen zur Dystrophie der Intercellularsubstanzen.

Von

Dr. med. A. J. Linzbach,
Oberarzt am Institut.

Mit 13 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 17. Januar 1942.)

Die Sektion eines 21jährigen jungen Mannes (E. W.) ergab eine eigenartige Verkettung besonderer krankhafter Befunde, wie sie bisher in der Literatur nicht beschrieben wurden. Aus der Anamnese, die bei den Eltern des E. W. erhoben wurde, ist folgendes zu erwähnen:

Als Kind ist E. W. immer sehr dick gewesen und konnte nicht gut laufen; sonst in der frühen Jugend keine Krankheiten. Vom 12.—13. Lebensjahr an fällt den Eltern auf, daß er beim Ballspiel „schnell weniger wird“, obwohl er besonders kräftig gebaut ist. Auch bemerkten die Eltern von dieser Zeit ab eine mäßige Heiserkeit. Mit 13 Jahren hatte er einen Ikterus, der nach 3 Tagen wieder abklang. Erkältungen waren immer besonders schwer. Mit 14 Jahren bemerkten die Eltern, daß er nach kurzen Anstrengungen schnell Atemnot bekam, so daß er mit 16 Jahren eine sanfte Steigung der Straße, die auf dem Schulweg lag, mit dem Fahrrad nicht mehr überwinden konnte. Mit 18 Jahren war er in einem Büro tätig. Da er jedoch später den väterlichen Gutshof übernehmen sollte, arbeitete er im folgenden Jahre zu Hause in der Landwirtschaft. Die Arbeit fiel ihm aber zu schwer. Die Atembeschwerden nahmen bei körperlicher Arbeit sehr stark zu. Den Erfordernissen des Arbeitsdienstes, in den er mit 20 Jahren eintrat, war er nicht gewachsen. Bei der Untersuchung sei er tauglich „1“ geschrieben worden. Nach Entlassung aus dem Arbeitsdienst half er wieder zu Hause. Obwohl er einen sehr athletischen Körperbau hatte und kurzdauernde einmalige Kraftleistungen vollbringen konnte, versagte er bei jeder länger dauernden Arbeitsholastung, wie sie sich im landwirtschaftlichen Betriebe ergab. Auch das Tanzen fiel ihm zu schwer. In den folgenden Monaten nahm er eine leichte Arbeit als Milchkontrolleur auf. Unter Erkältungen hatte er in den letzten Jahren sehr stark zu leiden. Außerdem ist er immer heiser gewesen. Als er zu Weihnachten (2 Monate vor seinem Tode) nach Hause kam, hustete er nachts besonders stark und hatte dabei schwere Atemnot. Vor allem war die Einatmung sehr erschwert. Die Eltern geben an, daß er beim Husten den Kopf stark nach hinten beugte. Die zugezogenen Ärzte vermochten keine rechte Diagnose zu stellen. Einige dachten wegen der klanglosen Stimme an eine Kompression der Trachea durch eine retrosternale Struma. Eine vorgenommene Röntgenaufnahme ergab keinen besonderen krankhaften Befund, und bei einer Kehlkopfspiegelung wurde außer einer Verdickung der Stimbänder nichts gefunden. An Arzneimitteln erhielt er Kal. jodatum. In den vergangenen Jahren hatte er nach Angaben der Eltern „viel Herzmittel“ verordnet bekommen. Unter der Minderwertigkeit, die ihm die Krankheit auferlegte, litt der Patient sehr. Er schonte sich in keiner

Weise und war von einem starken Gesundungswillen beseelt. Dem Vorschlag des Arztes, sich in der Berliner Charité untersuchen zu lassen, folgte er freudig. Am 16. 2. 39 Aufnahme in die Ohrenklinik der Charité. Eine am folgenden Vormittag vorgenommene Bronchoskopie ließ sich nach anfänglich nötigem leichten Druck gut durchführen. Die Luftwege waren frei, die Epiglottis plump verdickt, die Stimmbänder höckerig. Kurze Zeit nach der Bronchoskopie setzte zuerst leichte Atemnot ein, die sich nach 1 Stunde plötzlich verstärkte und durch eine vorgenommene Intubation nicht zu beeinflussen war. Trotz Herzmittel trat der Tod nach 1 Stunde ein. Ein Abstrich und Wa.R. negativ.

Aus der Familienanamnese ist folgendes hervorzuheben: Schwester A., 27 Jahre, muskulös unersetzt. Klanglose, ein wenig heisere Stimme, kann nicht singen. Klagt, daß ihr öfters die Fingerspitzen taub werden und wie abgestorben sind. Eine Beziehung zu Abkühlungen der Hände besteht dabei nicht. Die Herzfunktionsprüfung ergibt keinen krankhaften Befund. Normaler Blutdruck, normaler Augenhintergrund. Röntgenologisch zeigt sich verstärkte Hiluszeichnung der Lungen und ein sehr kräftiges Herz, das etwas nach rechts ausladet. Die Schwester ist verheiratet und hat ein 2 Monate altes Mädchen, das einen leichten Schiefhals hat.

Schwester M., 25 Jahre, eher leptosom gebaut, klagt über rheumatische Beschwerden und rote Flecke an der Haut. Vor 1 Jahr am Hochzeitstag Magenbluten wegen Ulcus. Es wurde damals eine Magenresektion durchgeführt. Seit der Operation fühlt sie sich gut. Die Untersuchung des Herzens und des Kreislaufs ergibt keinen krankhaften Befund.

Bruder O., 20 Jahre, athletisch gebaut, unersetzt, gesund. Untersuchung des Herzens und des Kreislaufs o. B. Stimme klanglos, heiser. Thorax auf dem Röntgenbild auffallend kurz und breit, käseglockenartig, Herz plump.

Vater 51 Jahre, muskulös, gesund.

Mutter 48 Jahre, groß, kräftig, ebenfalls gesund. Soll Nierensteine haben. In der Familie des Vaters und der Mutter viele besonders kräftig athletisch gebaute Menschen.

Gekürzte Wiedergabe des Sektionsprotokolls. Sekt.-Nr. 268/1939. Sektion 17 Stunden nach dem Tode: Leiche eines jungen, übertrieben athletisch gebauten Mannes. Gesicht plump, Hände und Füße grob, tatzenartig. Das Muskelrelief tritt überall sehr stark hervor. Schwer brechbare Totenstarre. Gesicht, Hals und Thorax blau-rötlich versarfert. Venen am Hals stark blutgefüllt. Ohrknorpel versteift. Thorax breit. Leib flach. Äußere Geschlechtsorgane und Analöffnung o. B. Behaarung der Beine.

Bauchsitus: Fettsschicht am Bauch 1,5 cm. Lage der Baucheingeweide regelrecht. Zwerchfellstand links 7. R., rechts oberer Rand der 6. R.

Brustsitus: Rippenknorpel gut schneidbar, weiß. Im Zentrum einiger Rippenknorpel rötliche Herde. Nach Entfernung des Brustbeins ist von dem Herzbeutel nichts zu sehen, da er von den medialen Lungenrändern vollkommen überdeckt ist. Die Lungen sind fast gar nicht zurückgesunken.

Herz: Gut totenstarr, entspricht in seiner Größe etwa der rechten Leichenfaust. Aus den eröffneten Kammern entleert sich nur dunkelrotes, flüssiges Blut, keine Leichengerinnsel. Wandstärke der rechten Kammer vermehrt, linke Kammer kräftig. Rechte Kammer und rechter Vorhof erweitert. Endokardauskleidung des rechten Vorhofs, weißlich-sehnig. Klappen des Herzens regelrecht. Kranzarterien haben zarte Wandungen. Foramen ovale ist schlitzartig offen. Anfangsteil der Aorta richtig weit, von guter Elastizität.

Lungen: Sind sehr voluminos. Auf dem Schnitt überall vermehrter Luftgehalt. Die düsterrote Schnittfläche zeigt eine feinwabige Zeichnung. Von den Unterlappen läßt sich ein wenig schaumiger Saft abpressen. Die *Bronchien* sind sehr eng und haben eine verdickte Wand. Die Knorpel sind sehr fest, nicht aufzubiegen. Schleim-

haut der Bronchien gerötet. Lungenschlagaderäste haben zarte Intima, die nur an wenigen Stellen eine feine Riffelung erkennen läßt.

Halsorgane: Zunge groß, plump. Speiseröhre im unteren Teil deutlich verdickte Muscularis. Die Epiglottis ist sehr dick, plump und verfestigt. Kehlkopfeingang sowie Luftröhre sind sehr eng, die lichte Weite ist etwa bleistiftdick. Die *Kehlkopfknorpel* sind fast vollkommen verknöchert. Die *Trachealknorpel* sind auffallend steif und fest und können nicht auseinandergeborgen werden. Die Pars membranacea ist deutlich verdickt. Schleimhaut des Kehlkopfes und der Luftröhre stark gerötet und mit blutigschleimigen Massen belegt. Schilddrüse o. B. Die Brustaorta ist für die athletische Gestalt zu eng, hat eine zarte Innenhaut und gute Elastizität. Der Thymus etwa mandelgroß, fett durchwachsen.

Bauchorgane: Das *Pankreas* ist sehr weich, Läppchenzeichnung nur zum Teil zu erkennen. Farbe der Schnittfläche braunrötlich.

Milz vergrößert, fest, auf der Schnittfläche tief düsterrot. Am unteren Milzrand kleine haselnußgroße Nebennilz.

Leber richtig groß, glatte Oberfläche. Schnittfläche sehr blutreich.

Gallenblase und Gallenwege o. B.

Nebennieren: Rinde gut fetthaltig. Das graue Mark ist auf beiden Seiten vermehrt.

Nieren: Während die linke Niere deutlich vergrößert ist, besteht auf der rechten Seite eine verkleinerte Kuchenniere.

Beckenorgane: Harnblase, Prostata und Samenblasen o. B.

Hoden eher zu groß. Schnittfläche leicht gelblich. Dünndarm o. B. Muskulatur des Dickdarms ein wenig verdickt. Magen richtig weit. Muskulatur am Pylorus 0,7 cm dick. Pylorus gut durchgängig.

Bauchaorta wie die Brustaorta zart, gute Elastizität. Im Oberschenkelschaft Fettmark, Gelenkknorpel am Knie sowie im Hüftgelenk weiß und glatt. Wirbelsäule o. B.

Schädelsektion: Schädeldach gut sägbar. Harte Hirnhaut mit dem knöchernen Schädel verwachsen. Auf Schnitten durch das Hirn keine krankhaften Veränderungen. Der linke Thalamus erscheint gegenüber dem rechten etwas vergrößert. Brücke, verlängertes Mark und Kleinhirn o. B. Die Zirbeldrüse kaum doppelt-reiskorngroß. Hypophyse eher etwas klein. Türkensattel flach. Gefäße an der Hirnbasis zart.

Diagnose: Hochgradige Einengung der Trachea und der Hauptbronchien bei Versteifung des Knorpelgerüstes. Verhärtung des Kehldeckels. Schleimhautblutungen unterhalb des Kehlkopfes an der Bifurkation und am Kehldeckel. Emphysematöse Blähung der Lungen. Hypertrophie des rechten Herzens. Blutungen unter der Pleura. Rechtsseitige Kuchenniere mit Hypoplasie. Hyperplasie der linken Niere. Nebennilz am unteren Milzrand. Cyanose der Eingeweide. Enge Bauchaorta. Pylorushypertrophie.

Mikroskopische Untersuchung. Die mikroskopische Untersuchung der *Trachea* ergibt einen Ersatz des Knorpelgewebes durch Knochen, der zum Teil so weit fortgeschritten ist, daß nur am Rande der Knorpelspangen ein dünner Knorpelgewebssaum zu erkennen ist. Der größte Teil der Trachealringe besteht aus Knochen, der in feinen Bälkchen angeordnet ist, zwischen welchen hauptsächlich Fettmark, aber auch rotes Mark gelegen ist (Abb. I). An weniger veränderten Knorpelspangen zeigt der Knorpel in den peripheren Abschnitten basophile Grundsubstanz, die zum Teil im Verhältnis zu den Knorpelzellen etwas reichlich ist. In den zentralen Abschnitten finden sich Knorpelmarkkanäle und die Knorpelgrundsubstanz zeigt neben Eosinophilie und Demaskierung der Fibrillen stärkere degenerative Veränderungen. Daneben zeigen die Knorpelzellen Degenerationsprozesse in Form des „Verdämmerns“. Albumoide Körnelung sowie feinkörnige Verkalkung des

Knorpels, besonders um die untergehenden Knorpelzellen ist ebenfalls zu beobachten und letzteres ist vor allem in unmittelbarer Nachbarschaft des sprossenden

Gefäßbindegewebes der Markräume zu sehen. Gleichzeitig mit diesen Veränderungen setzt der knöcherne Ersatz ein. Vielfach besteht eine gewisse Ähnlichkeit zur enchondralen Ossifikation. Während der Knorpelabbau größtenteils von jungem einwucherndem Gefäßbindegewebe bewerkstelligt wird, treten an anderen Stellen große Chondroblasten mehr in den Vordergrund. Die knochenbildende Tätigkeit ist nach den zahlreichen Osteoblastensäumen zu urteilen eine rege. Viele Knochenbälkchen, besonders die größeren, zeigen im Innern Knorpelreste, die die oben beschriebene Vielfalt der Degenerationsformen erkennen lassen. Während die meisten Gefäßbindegewebskanäle an degenerierten Knorpelgrenzen, sieht man dagegen auch Stellen, wo der Knochen an gesundes oder fast unverändertes Knorpelgewebe anstoßt und dieses wird dann durch eine Knochenleiste belegt und gegen den Markraum abgegrenzt, ähnlich wie dies in der Ossifikationszone bei Schilddrüsenausfall beschrieben wurde (Abb. 2).

Dieser knöcherne Ersatz des Knorpels der oberen Luftwege, der an vielen Knorpeln ein fast vollkommener ist, findet sich auch an den *Bronchialknorpeln* in ausgedehntem Maße. Hier tritt besonders deutlich die Degeneration des Knorpels zum Vorschein, die sich oft in einem vollständigen Absterben der zentralen Abschnitte der kleineren Knorpel kundtut und an anderen Stellen sehr schön das folgende Einwuchern von Gefäßen mit anschließender Knochenbildung erkennen

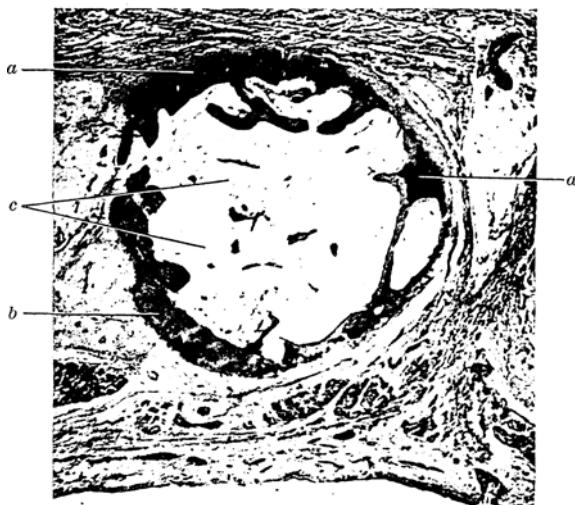


Abb. 1. Fast völlig verknöchterter Trachealring (Sagittalschnitt). Nur an den Randabschnitten wenige Knorpelreste (a), Knochen (b), Markraum (c). Vergr. 21.

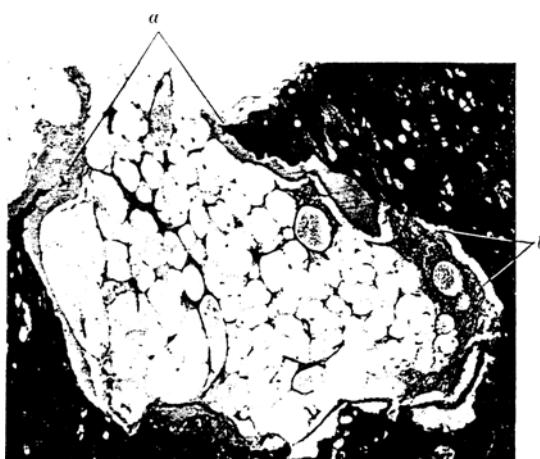


Abb. 2. Knochenleisten am Rande eines größeren Knorpelmarkraumes der Epiglottis. Knochen (a), Knorpelabbau (b). Vergr. 70.

dehntem Maße. Hier tritt besonders deutlich die Degeneration des Knorpels zum Vorschein, die sich oft in einem vollständigen Absterben der zentralen Abschnitte der kleineren Knorpel kundtut und an anderen Stellen sehr schön das folgende Einwuchern von Gefäßen mit anschließender Knochenbildung erkennen

läßt. In der Peripherie bildet sich dann oft wie in Abb. 3 neuer Knorpel. Außer Trachea und Bronchien ist der *Kehlkopf* fast vollkommen verknöchert und bemerkenswerterweise auch die *Epiglottis*.

Die Knorpel der *Ohrmuschel* erschienen bei der Betastung etwas zu dick und zu fest, konnten aber aus äußeren Gründen nicht untersucht werden. Dagegen zeigt sich im *Gehörgangsknorpel* eine weitgehende Knochenbildung im oben beschriebenen Sinne.

An den *Rippenknorpeln* sind an einigen Stellen vom Perichondrium in die Tiefe ziehende Gefäßkanäle zu beobachten. Die Grundsubstanz zeigt eine gute Basophilie. Eosinophilie des Knorpels nur in den zentralen Abschnitten um die Gefäßräume. Daneben sind mäßige Asbestfaserung und Einlagerung von Kalk in die Grundsubstanz zu beobachten mit beginnender Knochenbildung von seitens des Gefäßbindegewebes der zentral gelagerten Knorpelmarkräume. Im ganzen sind die kataplastischen Veränderungen an den Rippenknorpeln mäßig, nach den Untersuchungsergebnissen *Böhni* zu urteilen.

Zusammengefaßt sind die beschriebenen Knorpelveränderungen als eine Metamorphose des Knorpels in Knochen anzusehen, die in einer der enchondralen Ossifikation ähnlichen Form abläuft. Bilder, die für eine direkte Umwandlung des Knorpels in Knochen sprechen, wie sie vielfach behauptet wird, sind an gar keiner Stelle anzutreffen. Auf die Frage, ob in der Degeneration des Knorpels die primäre Ursache zum Ablauf dieses Geschehens zu sehen sei, wird weiter unten eingegangen werden.

Lunge: Neben den beschriebenen Veränderungen an den Bronchialknorpeln zeigt die Schleimhaut der Bronchien die Befunde einer chronischen Bronchitis, die auch an der Trachea in der Plattenepithelmetaplasie der Schleimhaut und der Verdickung der Submucosa ihren Ausdruck findet. An den Bronchien sind die Epithelien vielfach desquamiert, während die Submucosa eine fibröse Verdickung zeigt, in welcher neben einer Hyperämie Rundzelleninfiltrate mit beigemischten Plasmazellen zu erkennen sind. Das elastische Material der Submucosa ist vielfach in Form grober Stränge, Platten und Klumpen angeordnet. Das benachbarte Gewebe ist meist stark hyalinisiert und enthält zuweilen kleine Kalkpartikel. Erwähnenswert ist weiterhin, daß die Muskulatur der Bronchien sehr stark entwickelt ist.

Die *Lungenveränderung* ist hauptsächlich durch eine starke emphysematöse Erweiterung der Alveolen gekennzeichnet, deren Wände vielfach eingerissen sind und eine wechselnde aber beträchtliche Verdickung der Septen erkennen lassen. Diese *Verdickung der Alveolarsepten* wird durch eine sehr starke Hyalineinlagerung bedingt, die oft die Capillaren auf beiden Seiten umgibt, so daß an diesen Stellen ein Stoffaustausch kaum vor sich gehen kann. An anderen Stellen aber winden sich die strotzend mit Blut gefüllten Capillaren wie eine Ranke um die verdickte Alveolar-

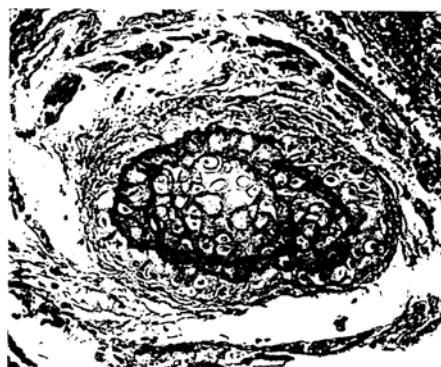


Abb. 3. Kleiner Bronchialknorpel. Die zentralen Abschnitte größtenteils abgestorben. In der Peripherie neugebildeter Knorpel. Vergr. 194.

wand. Viele Alveolen enthalten frisches Blut (Bronchoskopie). Herzfehlerzellen finden sich in zahlreichen Schnitten an keiner Stelle. Dort, wo die eingerissenen Alveolen einen gemeinsamen größeren Hohlraum bilden, zeigen die Stümpfe der Septen eine ungewöhnlich starke *knospenartige hyaline Verdickung* (Abb. 4). Diese Veränderung beherrscht in manchen Lungenteilen das Bild vollkommen. Färberisch verhalten sich die homogenen Massen der Alveolarsepten wie Hyalin.

Die *elastischen Fasern* innerhalb dieser Verdickungen zeigen neben färberischen Besonderheiten, wie Affinität zu basischen Farbstoffen, eine Frakturierung und Auflösung in einzelne Körnchen. Daneben lassen viele Fasern eine Inkrustation mit Kalk erkennen und erscheinen als plumpe, gerade, starre Borsten. Die Äste der *Lungenschlagader* zeigen neben einer Unordnung der elastischen Lamellen eine Vermehrung der mucoiden Substanz der Media, wodurch die elastischen Fasern aus-



Abb. 4. Knospenartige hyaline Verdickung der unterbrochenen Alveolarsepten. Vergr. 90.

einandergedrängt werden und oft auch Zeichen des Untergangs erkennen lassen. Kalkeinlagerung findet sich nur hin und wieder sehr spärlich. Die Intima ist unverändert, das adventitielle Bindegewebe verdickt. Die Befunde an den Bronchialarterien gleichen denen des übrigen Körpers und finden keine gesonderte Bemerkung.

Gefäße: Der nächstauffallende Befund stellt eine *generalisierte* zum Teil *hochgradige Verkalkung der kleinen Organarterien* dar, die mit bloßem Auge nicht zu erkennen war und erst bei der mikroskopischen Untersuchung gefunden wurde. Nur sämtliche Hirnarterien ließen die Veränderung vermissen und waren vollkommen intakt. Um Wiederholungen zu vermeiden, und weil sich die Gefäßveränderungen in allen Organen fanden, sollen sie gemeinsam besprochen werden. Soweit aus den sich bietenden Bildern auf die zeitliche Folge der zu beobachtenden Veränderungen geschlossen werden darf, ist der fortschreitende Prozeß wie folgt darstellbar.

Alle *kleinen Organarterien* zeigen, soweit sie degenerative Veränderungen vermissen lassen, als auffälligstes Merkmal eine beträchtliche Verdickung der Muskulatur der Media. Solche Gefäße sind aber nur spärlich anzutreffen. Ebenso jene, die die ersten degenerativen Vorgänge an der Muskulatur der Media mit gleichzeitiger Vermehrung der Zwischensubstanz erkennen lassen, die vielfach auch schon bei den Frühveränderungen eine positive Schleimreaktion ergibt und somit als

Mucoid oder chromotrope Grundsubstanz anzusehen ist, wie sie von *Schultz, Björling, Ssolowjew* u. a. beschrieben wurde. Diese Massen färben sich sowohl mit Mucicarmin als auch mit Kresylechtviolett. Ebenso ist eine Rottfärbung mit polychromem Methylenblau zu erzielen. Mit Kongorot und Methylviolettt färben sich diese Massen nicht. Schon früh ist an größeren Ästchen eine *Vermehrung der chromotropen Substanz* (Abb. 5) mit beginnender Kalkablagerung, besonders in den inneren Mediaschichten, im Bereich der Elastica interna zu sehen. Die Elastica interna ist vielfach frakturiert und die einzelnen Bruchstücke sind von Kalknähteln umgeben. Dabei behält das elastische Material erstaunlich lange seine spezifische Färbbarkeit bei und die Bruchstücke sind besonders schön bei Färbung mit roter Elastica und Kernfärbung mit Hämalaun in den groben blauen Kalkhaufen zu erkennen. Bald aber, mit Zunahme der Verkalkung, die auf die schwer degenerierte Media übergreift, verschwindet die Elastica mehr und mehr. Die Media wird von groben Klumpen mucoider Substanz eingenommen, in welcher nur noch spärliche Überreste von Muskelfasern zu erkennen sind. Es sind hier Übergänge von Zellen, denen man noch deutlich den Charakter einer Muskelzelle zusprechen muß, bis zu großen blasigen Gebilden nachzuweisen, die den von *Wenzel* beschriebenen Glaszellen sehr ähnlich sind (Abb. 6). Vielfach fehlt diesen blasigen Gebilden der Kern. Oft sieht man auch breite homogene Massen, die aber im Gegensatz zum Mucoid im *van Gieson*-Schnitt deutliche Gelbfärbung erkennen lassen und somit als Myoplasma gedeutet werden müssen (Abb. 7). Oft liegen auch mehrere Kerne ohne umgebendes Plasma mitten in der homogenen Grundsubstanz. Die Ansicht, daß dem Mucoid eine besondere Affinität zu Kalksalzen eigen ist, findet in dem vorliegenden Fall auch eine Stütze. Die im H.E.-Schnitt auffallenden blaugefärbten Massen wurden zuerst als Kalk gedeutet, erst bei der Schleimfärbung stellte sich aber heraus, daß es sich zum großen Teil um Mucoid handelt, in welchem sich die Kalksalze niedergeschlagen haben. Oft wird die ganze Media von mucoiden Substanzen ausgefüllt, die nur an ihren Rändern eine Kalkschale erkennen lassen. Einzelne Mucoidklumpen werden vom Kalk wie die Fuß von ihrer Schale umgeben. An vielen Stellen zeigen die mucoiden Massen ein feinschaumiges oder vakuoliges Aussehen. Zuweilen ist in den Vakuolen ein Kern zu erkennen. Es muß sich somit um Muskelzellen handeln, die allseitig von Mucoid umgeben sind und dem Tode verfallen.

Wenn an vielen Gefäßen die gesamte Media in den degenerativen Prozeß einzbezogen ist, so zeigen doch andere, daß der Kalk und die Schleimmassen besonders in den inneren Mediaschichten, nahe der Elastica interna, anzutreffen sind, während die Muskulatur der äußeren Media verhältnismäßig intakt ist. Die so veränderten Gefäße zeigen durchweg eine starke Verdünnung der Wand und damit einhergehende Erweiterung des Gefäßes. Meist aber wird diese Erweiterung durch eine

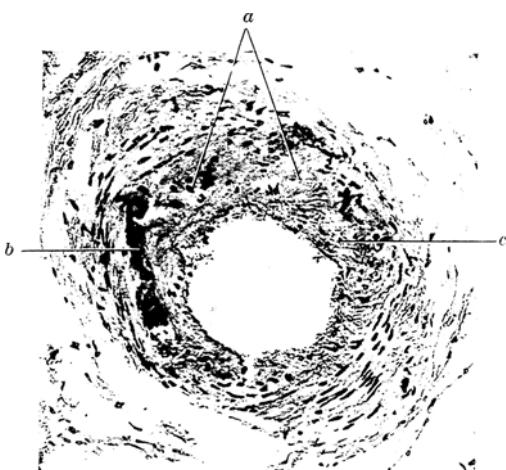


Abb. 5. Vermehrung der chromotropen Grundsubstanz, hauptsächlich in den inneren Mediaschichten mit darin gelegenen Muskelkernen (a). Verkalkung im Bereich der Elastica interna (b). Verdickung der subintimalen Schichten (c). Arterie der Oesophaguskwand. Vergr. 144.

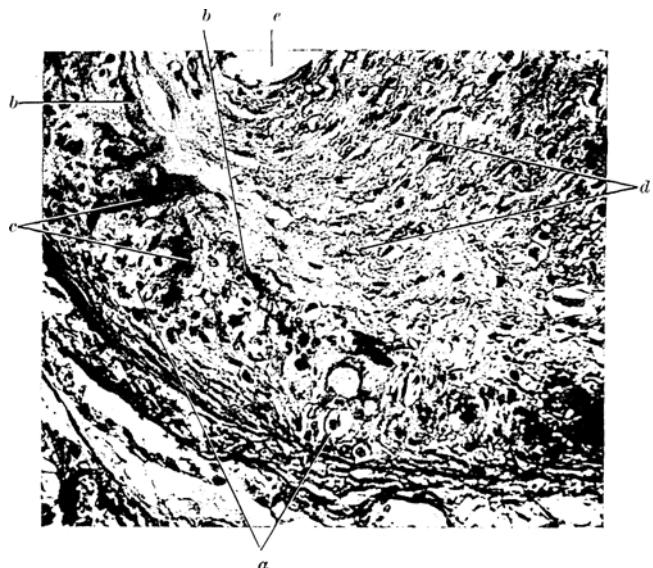


Abb. 6. Blasig veränderte Muskelzellen der Media (a). Reste der Elastica interna (b). Diffuse Kalkablagerung (c). Verdickte Intima (d). Gefäßblumen (e). Arterie des Nebennierenfettlagers. Vergr. 230.

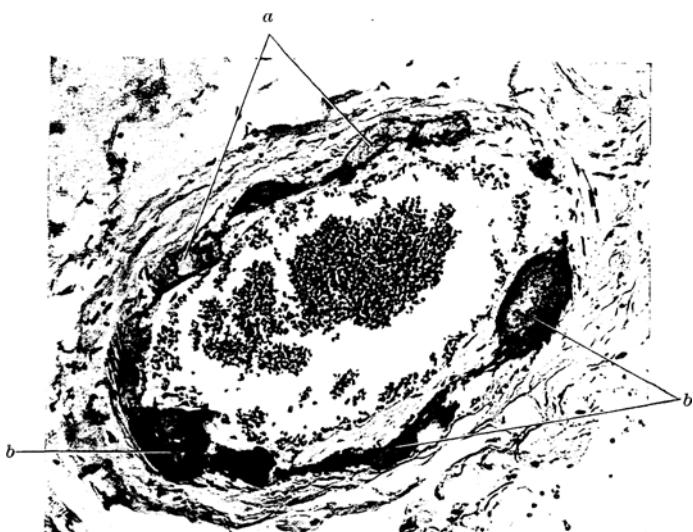


Abb. 7. Muskulatur der Media fast vollkommen geschwunden. Myoplasmahaufen mit dünner Kalkschicht (a). Kalkmasse zum Teil positive Schleimreaktion gebend (b) Arterie des Nebennierenfettlagers. Vergr. 150.

Intimawucherung überkompensiert, so daß das Lumen gegenüber seiner ursprünglichen Weite sehr erheblich eingeengt wird (Abb. 8). Diese Intimawucherungen

bestehen aus glatter Muskulatur mit feinem, dichtem, elastischem Faserfilz, während die Zwischensubstanz mucoider Natur ist. Die regressiven Veränderungen in der verdickten Intima sind verschieden stark ausgesprochen und lokalisieren sich hauptsächlich nahe der Elastica interna, wo auch die mucoide Substanz reichlicher ist. Die Adventitia zeigt eine bindegewebige Verdickung, welche von breiten elastischen Faserzügen durchflochten wird und um so deutlicher ist, je mehr die Media krankhaft verändert ist.

Da die krankhaften Veränderungen am Gefäßsystem mit bloßem Auge erst nachträglich als feinste weiße verhärtete Pünktchen im Gewebe wahrgenommen werden konnten (z. B. am Herzmuskel), sind die Extremitätenarterien nicht mikroskopisch untersucht worden, da sie makroskopisch keine Besonderheiten boten. Als Beispiel einer größeren muskulären Arterie müssen daher die Befunde an der Art. renalis dienen, während von den größeren elastischen Arterien Carotis und Aorta untersucht wurden.

Art. renalis: Adventitia besteht aus breiten, kollagenen Faserzügen. Die Muskelfasern der Media sind durch vermehrte Zwischensubstanz auseinandergedrängt. Die einzelnen Muskelfasern schwimmen oft in der Zwischensubstanz, was besonders deutlich in den inneren Mediaschichten zutage tritt. Die Zwischensubstanz hat ein feinfaseriges Aussehen und sieht wie nasse Watte, mit bloßem Auge betrachtet, aus. Obwohl diese Substanz, besonders nahe der Elastica interna, mit Mucicarmine eine blaßrote Färbung ergibt, ist eine Metachromasie nur andeutungsweise nachweisbar. Im *van Gieson*-Schnitt Rosafärbung. Feine elastische Fäserchen sieht man auch hin und wieder. Man geht wohl nicht fehl, wenn man die Veränderung als eine ödematöse Durchtränkung der Gefäßwand ansieht. Nahe der Elastica interna nimmt die Zwischensubstanz sehr stark zu, und im *van Gieson*-Schnitt zeigen dort die spärlichen Muskelzellen beginnende Vakuolenbildung. Die *Lamina elastica interna* ist in 2 und mehr Lagen aufgesplittet und in der äußeren Lage frakturiert. Um die einzelnen Bruchstücke lagert sich Kalk ab. Zum Teil bilden sich feine Kalkmäntel um das elastische Material, zum Teil feine Kalkkörnchen, die auch zu größeren Klumpen zusammengeballt vorkommen. Der Kalk ist nur an den äußeren Lamellen zu erkennen. Die unmittelbar unter dem Endothel gelegene Lamelle zeigt außer herdförmigen Verdickungen keine Veränderungen, auch keine färberischen.

Die Befunde an der *Carotis* und der *Aorta* sind so ähnlich, daß sie zusammen besprochen werden können. Vor allem fällt auch hier eine *Zunahme der mucoiden Substanz im Bereich der inneren Mediaschichten auf*. In den mucoiden Massen finden sich hin und wieder Kalkablagerungen in Form kleiner Körnchen und Schollen. Das Netzwerk der elastischen Fasern wird dadurch auseinandergedrängt und weist aus diesem Grunde eine Unordnung auf. Zwischen den konzentrischen elastischen Hauptlamellen sieht man häufig Querverbindungen.

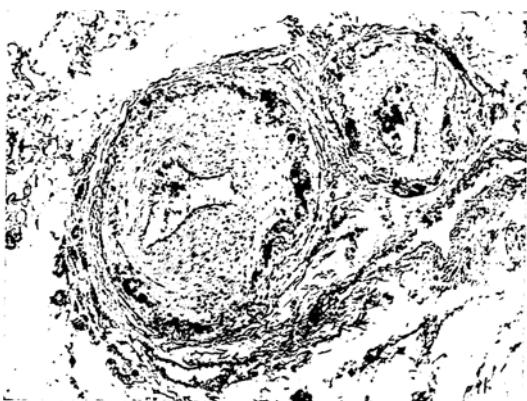


Abb. 8. Durch Intimaverdickung stark eingeengte Arterien des Mesocolon mit fast vollkommener Zerstörung der Media und reichlicher Kalkablagerung.
Vergl. 60.

Die Art des abgelagerten Kalkes ergab sich auf Grund der angestellten Reaktionen als Calciumphosphat. Bei der Silbernitratreaktion trat tiefe Schwarzfärbung



Abb. 9. Mucoide Degeneration eines kleinen Nerven und verkalkte Gefäße in der Oesophaguswand. Bei *a* Mucoid. Vergr. 50.

auf, während sich bei Zusatz verdünnter Schwefelsäure reichlich Gipskrystalle bildeten. Eine Kohlensäureentwicklung bei Salzsäurezusatz konnte nicht beobachtet werden, was vielleicht darauf zurückzuführen ist, daß nur in Formalin



Abb. 10. Muskelpindel der Zunge mit reichlichen mucoiden Massen (*a*). Muskelfasern der Spindeln (*b*). Vergr. 250.

fixiertes Material untersucht wurde und somit schon eine gewisse Entkalkung stattgefunden hatte. In allen Kalkablagerungen konnte außerdem eine stark positive Berliner Blaureaktion erzielt werden. Es scheint somit der mucoiden Substanz nicht nur eine besondere Affinität zu Calcium, sondern auch zu Eisensalzen innewohnen.

Als nächste Veränderung sei eine an vielen Stellen zu beobachtende *mucoider Degeneration kleiner Nervenäste* erwähnt, wie sie kürzlich von Krücke beschrieben und früher schon bei verschiedenen Krankheiten beobachtet wurde. In bezug auf die Arbeit von Krücke kann hier die Besprechung kurz erfolgen, da die Veränderungen genau die gleichen sind. Es handelt sich um das Auftreten mucoider Substanzen in den kleinen Nerven, durch welche diese mehr oder weniger verdickt werden, und die Nervenfasern auseinandergedrängt erscheinen (Abb. 9). Oft liegt die mucoiden Substanz zwischen dem Perineurium und den Nervenfasern. In diesen Massen, die teilweise ein feinfädiges Aussehen haben, sind spärliche abgerundete Zellen eingelagert, die einen blaßbläulichen Kern haben und einen hellen Protoplasmaleib. Mucoid Substanzen enthalten sie nicht. Auch sind keine π -Granula enthaltende Zellen sichtbar. Dagegen ist an einzelnen kleinen Nervenästchen der Zungenmuskulatur eine feine Rotfärbung der Markscheiden im Mucicarminschnitt nachweisbar, was vielleicht für die Entstehung der metachromatischen Substanzen von Bedeutung ist. Auch die Muskelpindeln der Zunge enthalten reichlich Mucoid (Abb. 10). Besonders schön ist bei Kresylechtviolett die rötliche Substanz entlang der feinen Nervenästchen zwischen den Muskeln der Zunge wahrzunehmen. Die beschriebenen Nervenveränderungen wurden außer in der Zunge in der Adventitia der Aorta, längs der Speiseröhre, in der Rückenmuskulatur sowie in der Fettkapsel der Nebennieren gefunden. Man kann somit auch hier von einer generalisierten Erkrankung sprechen. Veränderungen an den größeren Nerven wurden nicht beobachtet. Am linken Vagus fanden sich einzelne verdickte Nervenfasern, die im Sudanschnitt eine leichte Rotfärbung der Markscheiden zeigten. Während im Markscheidenpräparat, besonders bei kurzer Färbung, gegenüber den anderen Fasern an diesen Stellen ein sehr intensiver dunkelblauer Farbton auftrat, zeigten die übrigen Markscheiden noch kaum eine Blaufärbung. Ferner sieht man in den verdickten Fasern eine unregelmäßige, plumpe Schollenbildung.

Das *Ganglion cervicale supremum*, das Dattelkerngröße hat und deshalb makroskopisch mit einem geschwollenen Lymphknoten verwechselt wurde, zeigt neben einer geringen Bindegewebsvermehrung vereinzelte Untergänge von Ganglienzellen. Die Veränderungen ähneln vielfach denen, wie sie von Stümmel an den Ganglien von Arteriosklerotikern beschrieben wurden. Im H.E.-Schnitt sieht man neben Vakuolenbildung, sowie Auftreten von eosinophilen Granulationen nekrobiotische Veränderungen vereinzelter Ganglienzellen mit Zeichen von Neuronophagie seitens der umgebenden Trabantzellen (Abb. 11). Dasselbe ist auch in den Ganglienzellen des Nebennierenfettlagers zu sehen, und die Veränderungen müssen wohl als sekundäre aufgefaßt werden.

Am Zentralnervensystem waren keine krankhaften Befunde zu erheben, abgesehen von einer beträchtlichen Vermehrung subependymär gelegener Ependym-

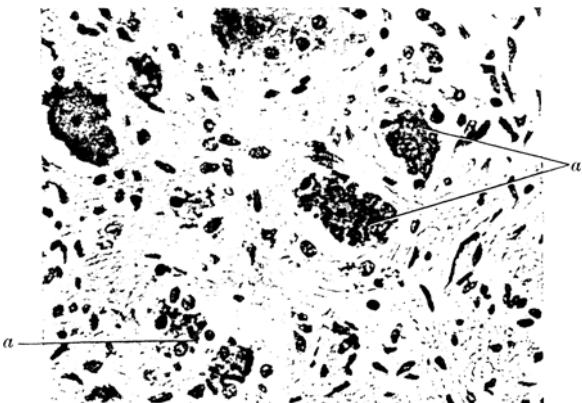


Abb. 11. Neuronophagie in einem sympathischen Ganglion des Nebennierenfettlagers. Bei "a" untergehende Ganglienzellen. Vergr. 375.

zellen an der linken Seitenwand des 3. Ventrikels. Außerdem ist als Zufallsbefund (?) eine starke Rundzellanhäufung im Lymphraum eines Gefäßes dieser Gegend zu erwähnen.

Die Dräsen mit innerer Sekretion.

Nebennieren haben eine gut fetthaltige Rinde mit richtigem Aufbau. Das Mark ist beiderseits sehr üppig ausgebildet und zellreich. An wenigen Stellen der Rinde kleine Adenombildungen. Sonst keine krankhaften Veränderungen. Die Gefäße des Nebennierenfettlagers zeigen eine überaus starke Verkalkung und Mucoideinlagerung.

Thymus: Ist fettdurchwachsen und hat nur wenig Parenchym mit richtigem Aufbau.

Epithelkörper zeigen dicht gelagerte kleine Epitheliens in Strängen und Zügen mit unregelmäßig in Gruppen liegenden größeren blasigen Zellen.

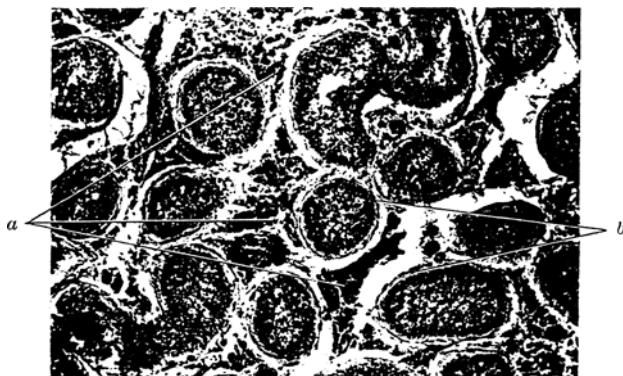


Abb. 12. Hoden. Reichtum an Zwischenzellen (a). Verdickte Basalmembranen (b). Vergr. 63.

Schilddrüse: Meist große Follikel mit niedrigem Epithel, die mit Kolloid gefüllt sind.

Hypophyse: Gehörige Verteilung der einzelnen Zellelemente, zwischen welchen vereinzelt Kolloidtropfen gelegen sind. In der Pars intermedia einige Cysten. Die Neurohypophyse erscheint sehr klein, sonst ohne Veränderungen.

Die auffallend kleine *Zirbeldrüse* ist mikroskopisch ohne Veränderungen. Fast gar keine Konkremente.

Pankreas: Zeigt große, unregelmäßig begrenzte Nekrosen des Gewebes, in welchen nur noch Reste von erhaltenem Pankreas zu erkennen sind. Die Gefäßveränderungen sind besonders hochgradig, die Intimaverdickungen so beträchtlich, daß das Lumen mancher Gefäße fast vollkommen verschlossen erscheint. Vielfach sieht man um die Gefäße ausgedehnte Blutungen, die sich diffus in das umgebende nekrotische Pankreasgewebe fortsetzen.

Hoden: Zeigen einen außergewöhnlichen Reichtum an Zwischenzellen, welche die Räume zwischen den Hodenkanälchen fast vollständig ausfüllen und in dichtgelagerten Gruppen beieinander liegen (Abb. 12). Der Lipoidgehalt der Zwischenzellen ist sehr reichlich. Krystalle finden sich nicht. Das spermatogenetische Epithel zeigt ebenfalls starke Fettbestäubung. Die Basalmembranen sind überwiegend verdickt. Die Spermiogenese ist in vollem Gange. In den Nebenhodenkanälchen Spermiophagie. Die Gefäßveränderungen sind an den Hodengefäßen nur in sehr geringem Grade vorhanden.

Herz: Obwohl die Gefäßveränderungen sehr ausgesprochen sind, zeigt die Muskulatur keinerlei krankhafte Veränderungen. Nur an wenigen Stellen erscheint das Bindegewebe in geringem Grade ödematos und aufgelockert. Das Endokard des rechten Vorhofs ist verdickt und zeigt besonders zur Grenze der Muskulatur reichliche herdförmige Mucoidablagerung, in deren Bereich die elastischen Fasern zu grunde gehen (Abb. 13). Auch im Bindegewebe zwischen den unveränderten Muskelfasern finden sich metachromatische Massen, die geringe Kalkeinlagerungen aufweisen.

Leber: Läppchenbau regelrecht. An wenigen Stellen der Läppchenperipherie geringe Leberzelluntergänge. In größeren Pfortaderästen neben dem Blut Schleimmassen.

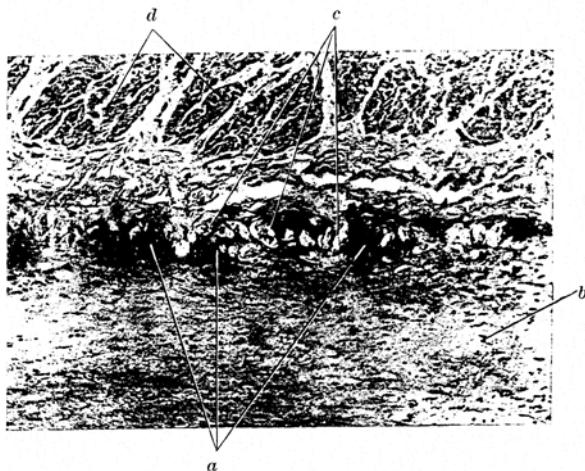


Abb. 13. Mucoidablagerung (a) in den subendothelialen Schichten. Verdicktes Endokard (b). Kollagene Fasern (c). Vorhofmuskulatur (d). Vergr. 72.

Milz: Starker Blutreichtum der roten Pulpa. Einzelne Lymphfollikel zeigen Hyalinisierungen, zum Teil diffus, zum Teil herdförmig. Die Follikelarterien haben mäßig verdickte Wandungen. In einzelnen Venen Schleimreaktion gebende Massen.

Nieren: Glomerulärer Apparat intakt. Die Venen sind stark blutgefüllt und enthalten manchmal Schleimsubstanzen. Die Epithelien der Tubuli contorti sind verdickt und zeigen verwaschene Zellgrenzen, das Lumen ist eingeeengt und mit feinkörnigen Eiweißmassen ausgefüllt. Das Protoplasma weist eine feine Körnelung auf. Ganz vereinzelt Kalkzyylinder. Während die Aa. arcuatae und interlobulares Kalkeinlagerungen der Media aufweisen, besonders im Bereich der Elastica interna, sind die Arteriolen unverändert.

Prostata: Hat üppig entwickelte Muskulatur, sonst o. B.

Magen-Darmkanal: Zeigt außer den Gefäßveränderungen eine mächtige Muskelhyperplasie, die besonders an der glatten Muskulatur des Oesophagus, vor allem aber an dem Pylorus deutlich in Erscheinung tritt. Der Aufbau der Muskulatur ist regelrecht. Die Epithelauskleidung des Magen-Darmkanals ist ohne Besonderheiten. Kalk in der Magenschleimhaut nicht nachweisbar. In der Submucosa des Oesophagus viele Mastzellen mit reichlichen Granula.

Zunge: Zeigt außer den oben beschriebenen Nervenveränderungen herdförmige mueoide Durchtränkung des Bindegewebes.

Lymphatischer Apparat: Überall gut entwickelt, ohne krankhaften Befund.

Knochen (Sternum, Oberschenkel, Wirbel): Ohne nachweisbare krankhafte Veränderungen.

An der Skelettmuskulatur sind keine krankhaften Veränderungen wahrzunehmen.

Zusammengefaßt sind die krankhaften Befunde dahin zu charakterisieren, daß *erstens* neben einer Verknöcherung des Gehörgangsknorpels eine Verknöcherung der Tracheal- und Bronchialknorpel mit einer starken Verengerung der Luftwege besteht. *Zweitens* ein Lungenemphysem mit hochgradiger Verdickung der Alveolarwände. *Drittens* eine generalisierte ungewöhnlich starke Verkalkung der Organarterien mit Einlagerung mucoider Substanzen in ihrer Wandung. *Viertens* mucoide Degeneration der kleinen Nervenäste. *Fünftens* starker Lipoidreichtum der Hodenzwischenzellen mit Vermehrung derselben. *Sechstens* übertriebener athletischer Habitus mit Hypertrophie der Muskulatur des Oesophagus und des Pylorus.

Da diese verschiedenen Veränderungen, die doch sicher in einem inneren Zusammenhang miteinander stehen, ohne weiteres eine Deutung ihrer Zusammenghörigkeit nicht erkennen lassen, soll vorerst an Hand der Literatur eine Analyse der Einzelbefunde gegeben werden, der dann ein Versuch der Deutung folgen soll.

Bei der beobachteten Nervenveränderung, die hauptsächlich an den kleinen Ästen sowie an den Muskelspindeln hervortritt, handelt es sich um die sog. mucoide Degeneration, die *Krücke* kürzlich beschrieben hat. Sie wird bei zahlreichen Krankheiten beobachtet und wird wohl eher als ein Symptom eines veränderten Gewebsstoffwechsels betrachtet werden müssen und nicht als eigene Krankheit. *Krücke* fand sie bei Fällen von hypertrophischer Neuritis, neuraler Muskelatrophie und Neurofibromatose. Auch bei der malignen Sklerose sieht man ähnliche Nervenveränderungen, und ich konnte sie auch in einem solchen Falle in der Bauchmuskulatur beobachten, sowie in einem Falle von Myasthenie in Pharynx und Zunge. Außerdem sah ich sie an kleinen Nerven in dem Halsbindegewebe eines Kaninchens sowie im Bindegewebe der Vagina einer alten Frau. *Schultz* beschrieb die mucoide Degeneration bei einem Fall von Athyreose, wie auch kürzlich *Hoelzer*. Die Ursache, sowie die Histogenese dieser Veränderung liegt völlig im Dunkeln. Eine Beziehung zu den π -Granula der *Schwannschen* Zellen scheint nicht zu bestehen. *Krücke* denkt an einen Zusammenhang mit Gefäßveränderungen, die in der Nachbarschaft solcher mucoid degenerierter Nerven bei den beschriebenen Krankheiten vorkommen. Die mucoide Degeneration soll sich aus einem Ödem des Nerven entwickeln, das seine Ursache in der abnormen Durchlässigkeit der Gefäße hat. Die mucoiden Substanzen sollen dann, wie es *Letterer* annahm, aus der maskierten Form zum Vorschein kommen. In unserem Falle scheint mir die Annahme eher berechtigt, daß die Veränderungen in den Nerven denen der Gefäße gleichgeordnet sind und nicht in diesen ihre Ursache haben. Wir finden die mucoiden Substanzen ja

nicht nur im Nerven, sondern auch in Blutgefäßen, sowie an vielen Stellen im Bindegewebe. Was die Dauer der Nervenveränderungen in unserem Falle betrifft, so muß man annehmen, daß sie nicht sehr lange bestehen, zumal auch anamnestisch keine Angaben über nervöse Störungen bestehen. Außerdem ist zu bemerken, daß in unserem Falle an den größeren Nerven keine sichtbaren krankhaften Veränderungen nachweisbar waren. Wie die Vergrößerung des Halsganglions zustande gekommen ist und was sie bedeutet, muß dahingestellt bleiben. Die Befunde an den Nervenzellen könnten als Folge der Gefäßveränderungen gedeutet werden.

Der krankhafte Prozeß am Gefäßsystem kann dahin zusammengefaßt werden, daß hauptsächlich in den kleinen Organarterien zuerst degenerative Veränderungen der Media auftreten mit Vermehrung der Zwischensubstanz und Einlagerung von mucoiden Massen. Der Prozeß beginnt meist in den inneren Mediaschichten, am stärksten in unmittelbarer Nachbarschaft der Elastica interna. Bald folgen Ablagerung von Kalk- und Eisensalzen und der Prozeß breitet sich zuweilen auf die ganze Media aus. Es folgt Erweiterung des Gefäßes und schließlich Entwicklung einer Intimawucherung. Gefäßveränderungen der beschriebenen Art sind beim Menschen äußerst selten und sind im Grunde nur denen vergleichbar, wie sie beim Kaninchen (und fast nur bei diesem) mit einer Vielzahl von Substanzen hervorgerufen werden können. Die Mittel sind sehr zahlreich. Am bekanntesten sind Adrenalin, Vitamin D, Parathormon, Digitaliskörper, animalische Kost, Milchsäure, infektiös-toxische Einflüsse usw. Die Literatur darüber ist so ausgedehnt, daß im Rahmen dieser Arbeit auf Einzelheiten nicht eingegangen werden kann.

Beim Menschen dagegen sind ähnliche Beobachtungen spärlich. Die beschriebenen Fälle von *Schulze*, *Dawson* und *Struthers*, *Scheidegger*, *Verocay*, *Surbek*, *Iff*, *Forrer*, *Hoelzer*, *Huber* betreffen hauptsächlich jugendliche Personen und Kleinkinder. In ihrer Ätiologie geklärt sind nur die Fälle von *Schulze*, *Dawson* und *Struthers* und *Hoelzer*. Im Fall von *Schulze* handelt es sich um eine Marmorknochenkrankheit bei einem 11jährigen Knaben mit einem im Blute um das Doppelte erhöhten Kalkwert. Im Falle von *Dawson* und *Struthers* bestand eine Ostitis fibrosa mit Adenom der Nebenschilddrüse. In diesen beiden Fällen muß der erhöhte Blutkalkspiegel als wesentliches Moment der Entstehung der Gefäßverkalkungen angesprochen werden. In diesem Sinne spricht auch das Vorhandensein von Kalkmetastasen in anderen Organen, wie vor allem Magen, Niere, Lunge. Die beschriebenen Veränderungen ähneln denen, wie sie auch im Tierversuch durch Hypercalcämie erzeugt werden können (*v. Brand*, *Holtz*, *Putschar*; *Holtz*, *Gürsching*, *Kraut*; *Katase*, sowie die zahlreichen Versuche mit Vitamin D). Anscheinend kommt es hier zu Kalkablagerungen in den Geweben, ehe morphologisch faßbare Veränderungen nachweisbar sind. Jedoch sprechen die von *Wenzel*

beschriebenen „Glaszellen“ in der Gefäßwand für das Vorhandensein von degenerativen Veränderungen und sie scheinen mit den in unserem Falle beschriebenen blasigen Muskelzellen identisch zu sein.

Die Veränderungen in den erwähnten Fällen finden eine zwanglose Erklärung im Mechanismus der Kalkmetastase. Schwieriger wird die Deutung in den Fällen, wo der Verkalkung Veränderungen der Gewebe bzw. der Bindegewebsgrundsubstanz vorausgehen und wo die Ursache nicht nur in einer Erhöhung des Blutkalkspiegels zu suchen ist. Hier sei vor allem der Fall von *Hoelzer* erwähnt, wo sich bei angeborenem vollkommenem Schilddrüsenmangel eine hochgradige Verkalkung der Gefäße fand. Die Fälle, in denen sich bei Hypo- oder Athyreose eine vorzeitige Atherosklerose fand, also vor allem Lipide abgelagert wurden (z. B. *Rössles* Fall, Literatur *Wegelin*), sollen hier außer Betracht bleiben. Der Fall *Hoelzer* ist auch insofern lehrreich, als sich bei ihm, wie in unserem Falle, die von *Schultz* und *Krücke* beschriebenen mucoiden Substanzen in den feinen peripheren Nerven fanden. *Hoelzer* sieht in seinem Falle die Ursache der Gefäßverkalkung in einer durch die Athyreosis bedingten Veränderung der Bindegewebsgrundsubstanz. Die Verkalkung muß daher als eine dystrophische angesehen werden, ebenso wie in den genetisch zum Teil sehr unklaren übrigen Fällen, wo z. B. von *Scheidegger* eine gewebliche Mißbildung des Gefäßaufbaues, von *Iff* eine angeborene unvollkommene Ausreifung der Grundsubstanz bei Hydramnion der Mutter, in den anderen Fällen dagegen infektiös-toxische Einflüsse, Diplokokkeninfektion mit Nierenveränderungen und Kalkgicht im Sinne *M. B. Schmidts*, in einem anderen Falle Quecksilberbehandlung bei einem luischen Kinde, als Ursache angeführt werden. Bei dieser Vielfalt der genetischen Momente besteht eine Gemeinsamkeit nur darin, daß die Gefäße des Zentralnervensystems fast nie befallen sind und dem Zustand der Grundsubstanz eine Bedeutung beigemessen wird. Jeder Fall scheint eine Besonderheit für sich darzustellen. Parallelen in genetischer Hinsicht zu unserem Fall ergeben sich nicht, denn es liegt weder eine Infektion, noch eine erhebliche Nierenveränderung, noch eine Mißbildung des Gefäßaufbaues, noch eine Athyreose vor. Der Fall wäre somit wieder eine neue Besonderheit, zumal auch für eine Kalkstoffwechselstörung kein Anhalt vorliegt.

Einige an Hand unseres Falles angestellte Überlegungen scheinen hier weiterzuführen. Wie sich weiter unten bei Besprechung der Genese der Trachealstenose zeigen wird, ergibt sich aus den anamnestischen Angaben sowie aus der anatomischen Untersuchung, daß der Beginn der Veränderungen an den Luftwegen mindestens in das 12. Lebensjahr verlegt werden muß. Betrachtet man nun aber die Gefäßveränderungen, so fehlt jede anamnestische Angabe, die auf eine Gefäß- und Nierenveränderung schließen lassen könnte, was um so mehr zu verwundern ist, als sich der Prozeß besonders an den kreislaufmechanisch wichtigen kleinen und

kleinsten Organarterien abspielt. Aber nicht nur das, auch anatomisch fehlt jedes Zeichen, was auf eine längere Dauer des Gefäßprozesses schließen lassen könnte. Bei der hochgradigen generalisierten, oft mit starker Einengung des Lumens einhergehenden Gefäßveränderung könnte man einen Hochdruck erwarten. Der Blutdruck wurde leider nicht gemessen, aber anatomisch fehlt die Linkshypertrophie des Herzens, wie sie bei länger bestehender Blutdruckerhöhung erwartet werden müßte. Außerdem aber, und dies erscheint besonders wichtig, fehlen an den Organparenchymen jegliche Anzeichen, die für eine Ernährungsstörung seitens der Gefäße sprechen. Auch im Herzen sind die Muskelfasern vollkommen intakt, obwohl die Gefäßveränderungen sehr hochgradig sind und so ausgedehnt, daß auch eine ausreichende Versorgung durch Kollateralen nicht denkbar ist, da diese ja die gleichen Veränderungen aufweisen. Einzig die Pankreasnekrosen sind als Infarkte zu deuten, die auf dem Boden der hochgradigen Gefäßverengerung kurz vor dem Tode entstanden sein müssen. Für ihre kurze Dauer spricht das Fehlen einer entzündlichen Reaktion, für ihre Entstehung während des Lebens die vorgefundene Blutungen. Weiterhin spricht für den kurzen Bestand der Gefäßverkalkungen auch das Fehlen von Resorptionserscheinungen an den Kalkmassen, sei es durch Riesenzellen oder Granulombildungen, wie es mehrfach beschrieben wurde.

Daneben sprechen die Ergebnisse der Tierversuche ebenfalls für die Annahme, daß für das Auftreten von Gefäßverkalkungen nur kurze Zeiträume notwendig sind. So genügten bei Versuchen an Kaninchen mit Adrenalin und Vitamin D wenige Tage, wobei das Maß der Veränderungen und die Regelmäßigkeit ihrer Erzeugung gegen die Annahme einer spontanen Gefäßverkalkung, die interessanterweise beim Kaninchen häufiger vorkommt, sprechen. Neben diesen Erwägungen spricht auch in unserem Falle das histologische Bild mit seinen ausgedehnten und gleichartigen Mediaveränderungen für einen akut einsetzenden Prozeß. Nur die regenerative Veränderung der Intima, die an den meisten Gefäßen zu beobachten ist, wird einige Tage, wenn nicht Wochen, in Anspruch genommen haben. Diese Intimawucherung, die als reparativer Vorgang aufgefaßt werden muß, ist es aber auch, die schließlich zur Abdrosselung des Blutstromes führt, wenn sie, wie in unserem Falle, über das normale Maß hinausgeht. Unmittelbar nach der Mediaschädigung ist das Gefäß sogar erweitert, wie dies einzelne Bilder beweisen und auch aus Versuchen nach Adrenalinschädigung der Gefäße bekannt ist. Man weiß außerdem aber, daß sich nach chemischen und mechanischen Reizen der Gefäßwand ein Intimapolster ebenfalls in kurzer Zeit entwickeln kann.

Sprechen somit diese Erwägungen für das kurze Bestehen der Gefäßverkalkungen im Vergleich zu den Befunden an den Luftwegen, so erhebt sich natürlich die Frage, ob die Gefäß- und die ähnlichen Nervenveränderungen in irgendeiner Beziehung zur Trachealstenose und dem

Lungenbefund stehen können. D. h. also, ob in der Erkrankung der Luftwege die Ursache für die übrigen Veränderungen gegeben ist. Dafür spricht vieles.

Auf Grund der Vielfältigkeit der Mittel und der Leichtigkeit, mit der gerade beim Kaninchen eine Gefäßverkalkung hervorgerufen werden kann, sowie aus der Tatsache, daß es bei dem Kaninchen auch spontane Gefäßverkalkungen gibt, erhebt sich die Frage, ob die Ursache nicht in einer besonderen Stoffwechseleigentümlichkeit des Kaninchens zu suchen ist, und somit bei Verschiedenheit der Mittel die letzte Ursache der Gefäßverkalkungen nicht immer ein und dieselbe ist. Man weiß vom Kaninchen, daß es im Gegensatz zu anderen Tieren sehr schlecht eine Acidose zu kompensieren vermag und daß verhältnismäßig geringe Eingriffe in das Stoffwechselgeschehen bei ihm eine Acidose zu erzeugen vermögen. Als Grund wird angegeben, daß das Kaninchen nicht, wie z. B. der Hund, eine überschüssige Säuremenge durch Ammoniak abzusättigen in der Lage ist, die dann durch die Nieren ausgeschieden wird. Nach *Loeb* vermag der Hund etwa 3fach höhere Säuremengen abzusättigen als das Kaninchen. In diesem Zusammenhange sei auch erwähnt, daß das Kaninchen außerordentlich schlecht Eingriffe verträgt, welche die Lungenventilation beeinträchtigen. Es erhebt sich damit die Frage, ob die Mittel, mit denen beim Kaninchen eine Gefäßverkalkung hervorgerufen werden kann, nicht durch die Erzeugung einer Acidose wirksam sind, und besonders betrifft das diejenigen Mittel, bei denen der Verkalkung ein Gewebsschaden vorausgeht, wie z. B. bei der Adrenalin-sklerose. Hier sind nun vor allem die Arbeiten *v. Balo* zu nennen, dem es gelang, durch Acidose erzeugende Mittel beim Kaninchen eine Gefäßverkalkung vom Adrenalintyp hervorzurufen. Außer mit Ammoniumhydroxyd gelang ihm dies mit Thyroxingaben. Er sah in seinen Versuchen eine Abnahme der Alkalireserve und gleichzeitige Zunahme der Wasserstoffionenkonzentration des Blutes, deren Ursache er im Erythrocytenzerfall sieht. Morphologisch ähnelt die Gefäßbefunde sehr stark den von uns erhobenen. Er sah in der Media und unter der Intima eine Zunahme von mucoider Substanz, die mit Kresylechtviolett eine Rottfärbung ergab. Die elastischen Fasern waren auseinander gedrängt und zeigten Querverbindungen und Unterbrechungen, Veränderungen, wie sie unseren Befunden an den elastischen Arterien vollkommen entsprechen. Außerdem waren schon nach 12 Tagen in den mucoiden Massen der Media Verkalkungen vorhanden. Fettablagerungen waren nicht nachweisbar. Nach *v. Balo* soll es auch nach Adrenalininjektionen zur Acidose kommen. In diesem Zusammenhang sein weiterhin auf die experimentell erzeugbaren hochgradigen generalisierten Verkalkungen hingewiesen, die *Steinbiß* im Kaninchenorganismus durch Acidose erzeugende Kost hervorrufen konnte, auf die Versuche *Rabls* sowie auf die Ergebnisse *Loebs* mit Milchsäure. Außerdem sei die Tatsache erwähnt, daß die

Arterien der Diabetiker, die ja auch zu einer acidotischen Stoffwechselrichtung neigen, gerne verkalken, worauf an einer größeren Anzahl von Fällen von *Morrison* und *Bogan* hingewiesen wurde. *Davis* und *Warren* fanden außerdem Kalkablagerungen in der Haut von Diabetikern.

Auf Grund der vorgetragenen experimentellen Ergebnisse, sowie auf Grund des anatomischen Befundes und der anamnestischen Angaben scheint die Deutung der Zusammengehörigkeit der so verschiedenen krankhaften Befunde unseres Falles auf dem vorgezeichneten Wege möglich. Die Arterienveränderungen und wahrscheinlich auch die Nervenveränderungen könnten demnach als Folgen der Trachealstenose und der hochgradigen im Sinne einer Pneumonose wirkenden Lungenveränderung aufgefaßt werden, durch welche sowohl eine acidotische Stoffwechsellage als auch eine schlechte Sauerstoffversorgung der Gewebe hervorgerufen wurde. Wie das vorstellbar ist, soll im folgenden erläutert werden.

Seit den Untersuchungen *Schades* wissen wir, welche Bedeutung den Intercellularsubstanzen im Stoffwechselgeschehen, als Schlackenfänger und vor allem als Stoffüberträger zwischen Blut und Zelle beizumessen ist. Nicht nur für den Weg von der Zelle zum Blut, sondern auch vom Blut zur Zelle kommt den Bindegewebssubstanzen eine große Bedeutung zu, wie das im Schema des Dreikammersystems von *Schade* anschaulich wird. Wir wissen, daß die Intercellularsubstanzen Stoffwechselendprodukte aufzunehmen und zeitweilig zu speichern in der Lage sind, wenn der Abtransport ins Blut nicht möglich ist. Wir haben in ihnen einen bedeutenden Regulationsfaktor und ein Sicherheitsventil des Gewebsstoffwechsels zu sehen, wie es auch *Huzella* in seinem neuen Buche hervorhebt. Dieses lokale Sicherungsvermögen ist begrenzt und meist auch provisorischer Natur, indem sich zu gegebener Zeit das alte Gleichgewicht wiederherstellt, wenn nicht durch besondere Affinitäten gewisse Stoffe zurückgehalten werden, wie wir das bei vielen Metallsalzen kennen, oder sei es, daß eine besondere chemische oder physikalische Umwandlung ihren Abtransport unmöglich macht. Als Bindeglied zwischen Blut und Zelle sind die Intercellularsubstanzen besonders in den Geweben von Wichtigkeit, die kein eigenes Blutgefäßsystem besitzen, wie Knorpel und Gefäßwände. Es sind dies die Gewebe, die *Bürger* unter dem Namen der bradytropen Gewebe zusammengefaßt hat.

Schon allein aus diesen Betrachtungen ergibt sich die Bedeutung der Intercellularsubstanzen und besonders der Bindegewebsgrundsubstanz für das allgemeine Stoffwechselgeschehen, und es wird verständlich, daß Abweichungen des Stoffwechsels, oder der Zusammensetzung des Blutes auch den Intercellularsubstanzen ihr Gepräge aufdrücken. Unbekannt sich auch die „morphologischen Symptome“ des Bindegewebes bei alkalotischen und acidotischen Zuständen oder gar den Mineralstoffwechselstörungen, die oft mit den erstgenannten Hand in Hand gehen.

Offensichtlich sind ja die Veränderungen bei der Gicht, der Ochronose der sog. Kalkmetastase, sowie bei Hypochlorämie (*Volland*).

Was unseres eigenen Fall angeht, so ist aus dem anatomischen Lungenbefund zu entnehmen, daß der junge Mann hochgradige Zustände von Lufthunger gehabt haben muß, zumal er sich nicht geschont hat, sondern sich immer bis zur möglichen Grenze körperlich angestrengt hat, „bis es nicht mehr ging“, um dann gemäß seiner Konstitution durch gewaltige Hyperpnoe das Gleichgewicht wiederherzustellen. Durch diese dauernden Belastungen, die mit einer Vermehrung der sauren Stoffwechselprodukte einhergehen, ist es verständlich, daß besonders der Stoffwechsel jener Gewebe in Frage gestellt wurde, die in bezug auf die Ernährung auf Diffusion über eine längere Wegstrecke angewiesen sind, und deren Intercellularsubstanzen ungebundene Säuremengen aufnehmen. Besitzen jene Gewebe aber sogar noch einen regen Eigenstoffwechsel, so besteht die Gefahr, daß die spezifischen Zellelemente zugrunde gehen. Solche Verhältnisse liegen aber bei den kleinen und kleinsten Arterien, wie Präarteriolen vor. Die größeren Gefäße sind ja funktionell nicht so aktiv wie die kleineren, und außerdem sind sie in bezug auf ihre Ernährung nicht so anspruchsvoll, da ein großer Teil ihrer Wand aus paraplastischen Substanzen besteht, wie z. B. die Aorta. So wird es verständlich, daß die gefundenen Veränderungen sich an den großen Gefäßen und am Knorpel fast ausschließlich an den paraplastischen Substanzen abspielen und daher nicht so schwerwiegend sind, zumal die größeren Gefäße wie Aorta und Pulmonalis noch ein eigenes Gefäßsystem in ihrer Wand besitzen. Anders ist es dagegen bei den kleinen muskulären Arterien, wo außer der Veränderung der Intercellularsubstanzen auch noch eine Schädigung der Muskelzellen hinzutritt. Das lokale Sicherungsvermögen der Bindegewebssubstanzen wird bald überschritten werden und der Zelltod wird die Folge sein. Daß bei langsamer Erstickung der funktionelle Zustand eines Gewebes für den Eintritt degenerativer Prozesse an den Zellen von Bedeutung ist, hebt auch *Ahlström* in seiner Arbeit über Veränderungen der Zwerchfellmuskulatur bei Erstickung hervor. Neben der Bradytrophie ist damit auch die Zusammensetzung und funktionelle Bedeutung für die Ausbildung der krankhaften Veränderungen in unserem Falle von Wichtigkeit.

Auch das Freibleiben sämtlicher Gehirnarterien wird so verständlich. Sie unterscheiden sich ja von den übrigen Arterien des Körpers dadurch, daß ihre „Adventitia“ von dem *Virchow-Robinschen* Raum gebildet wird und nicht von einem festen perivasculären Bindegewebe, was für die Ernährung der Gefäßwand sowie den Abtransport von Stoffwechselprodukten von hoher Bedeutung ist. Findet die Stärke, Form und Lokalisation der krankhaften Veränderungen im Gefäßsystem auf Grund der bestehenden Acidose und Anoxämie ihre Erklärung, so scheint dieser Weg auch für die Erklärung der Nervenveränderungen der richtige zu

sein. Auch die Tatsache, daß zahlreiche kleinere Bronchialknorpel, wie in Abb. 3, in ihren zentralen Abschnitten nekrotisch gefunden werden oder mit eben einwuchernden Gefäßen, rückt damit dem Verständnis näher. Daß in unserem Falle eine oft hochgradige Acidose bestanden haben muß und daß diese nicht ohne Einfluß auf den Zustand der Zwischensubstanzen besonders der bradytropen Gewebe ist, da diese ja sogar regulierend in das Stoffwechselgeschehen eingreifen müssen, ist offensichtlich. Allein wie es dabei zu den gestaltlichen Veränderungen in unserem Falle und den Fällen von Athryeose, sowie in den Tierversuchen am Kaninchen mit dem Auftreten von mucoiden Substanzen kommt, bedarf einer weiteren Untersuchung.

Krücke nimmt als primären Vorgang bei der mucoiden Degeneration der Nerven ein Ödem derselben an. Es sollen dann die Schleimsubstanzen, die in maskierter Form in der „Kittsubstanz“ des Bindegewebes vorhanden sind, quellen und gemäß der Vorstellungen *Letterers* färberisch darstellbar werden. Die Lücke in der Kette, die gar nicht plausibel erscheint, ist die Demaskierung der schleimigen Substanzen. Das Problem liegt darin, daß man weder beim Hahnenkammwachstum noch in der Gefäßwand Schleimsubstanzen produzierende Zellen gefunden hat. Wenn auch die Quellfähigkeit der in der „Kittsubstanz“ maskierten Schleimkörper“ groß ist, so ist aber in unserem Falle, sowie bei anderen Gefäßveränderungen doch anzunehmen, daß diese Substanz neugebildet wird, wo sie in so erheblicher Menge auftritt. Das nimmt ja auch *Letterer* an. Wegen der wichtigen Rolle, welche dieser Substanz auf Grund ihrer Affinität zu Kalksalzen in der Arteriosklerosefrage zukommt, sei im folgenden an Hand unseres Falles auf die Entstehung der chromotropen Substanz näher eingegangen.

Die Brücke zum Verständnis der Entstehung der mucoiden Substanzen kann nur in dem herabgesetzten Gewebsstoffwechsel zu suchen sein, der infolge der Erschwerung des Stoffaustausches zu einer Anhäufung von Zellstoffwechselprodukten in den Zwischensubstanzen führt. Betrachten wir vorerst das normale Vorkommen dieser Mucoproteine im Bindegewebe, die ihrer chemischen Natur nach sog. Monoesterschwefelsäuren sind und nur zum Teil näher chemisch bekannt sind, so ist festzustellen, daß sie im fetalen Organismus im Gegensatz zum Erwachsenen weit verbreitet sind. Im erwachsenen Organismus dagegen sind sie fast nur in bestimmten Geweben anzutreffen, und zwar in den sog. bradytropen Geweben, z. B. im Knorpel als sog. Chondromucoide, in den Sehnen als Tendonmucoid, in den Zwischenwirbelscheiben, im Knochen und in der Gefäßwand als sog. chromotrope Grundsubstanz. Da diese Lokalisation in den bradytropen Geweben keine zufällige sein kann, so muß zwischen der Besonderheit des Stoffaustausches dieser Gewebe und dem Auftreten dieser Substanzen eine Beziehung bestehen, und in der Gefäßarmut bzw. Gefäßlosigkeit dieser Gewebsbezirke muß also die

Voraussetzung zur Entstehung dieser Substanzen liegen. Unsere Aufgabe ist es nun festzustellen, unter welchen Bedingungen ein Gewebsbezirk im normalen Entwicklungsgang zu einem bradytropfen wird und unter welchen Bedingungen im erwachsenen Organismus in den bradytropfen Geweben eine weitere Verlangsamung bzw. Verschlechterung des Stoffaustausches eintreten kann. Auch ist die Frage zu prüfen, ob durch besondere Umstände ein Gewebe zu einem bradytropfen werden kann, das es vorher nicht gewesen ist.

Im normalen Geschehen zeigt uns die Natur die Voraussetzungen für die Entstehung von mucoiden Substanzen in fast schematischer Art bei der Knorpelentwicklung. Die für ihn charakteristische Ausgestaltung seines Gewebes beginnt damit, daß ein größerer, oft dicht gelagerter Zellkomplex durch Zellteilungen im Bindegewebe entsteht, der kein eigenes Gefäßnetz hat, vielmehr in seiner Ernährung auf den Diffusionsweg über größere Strecken angewiesen ist. Gleichzeitig mit der Ausbildung des charakteristischen Faserverlaufes beginnt in den zentralen Bezirken zuerst die Bildung des Chondromucoids mit seiner charakteristischen Basophilie in unmittelbarer Nachbarschaft der Zellen unter gleichzeitigem Unsichtbarwerden des Faserfilzes. Nach den Untersuchungen *Hansens* ist bei diesem Vorgang die Chondroitin-Schwefelsäure in hervorragendem Maße beteiligt, und *Hansen* stellt sich den Vorgang als eine Imprägnation der Zwischensubstanzen des Knorpels mit Chondroitin-Schwefelsäure vor, welcher Vorgang *in vitro*, wie *Hansen* gezeigt hat, reversibel ist. Daß dieser Vorgang in enger Abhängigkeit zu dem „Grade der Bradytrophie“ und damit des Zellstoffwechsels steht, zeigt der Beginn des Prozesses in den zentralen Abschnitten der Knorpel, also dort, wo die Ernährungsverhältnisse und der Abtransport der Stoffwechselprodukte der oft dicht gelagerten Zellen am schlechtesten sein muß.

Wir müssen daher annehmen, daß im Knorpel die Zellen entweder nur dann die schleimähnlichen Substanzen bzw. einzelne Bausteine dazu produzieren, wenn die Verlangsamung des Stoffaustausches einen bestimmten Grad erreicht hat, oder die Stoffe werden dauernd an die Intercellularsubstanz abgegeben, können aber nur langsam oder gar nicht abtransportiert werden. Beim Knorpel wird es sich um die Bildung der Chondroitinschwefelsäure handeln, die auch in der chromotropen Substanz der Gefäße nachgewiesen wurde. Weshalb soll die Entstehung der mucoiden Substanzen der Blutgefäße, Nerven und des Bindegewebes, abgesehen von den chemischen Verschiedenheiten, nicht im Prinzip die gleiche Genese haben, wie sie uns im Knorpel bei der Bildung des Chondromucoids als normaler Vorgang vor Augen tritt?

Unsere weitere Aufgabe ist es nun, die Bedingungen aufzuzeigen, unter welchen der Stoffumsatz in an und für sich bradytropfen Geweben soweit herabgesetzt wird, daß es zum Auftreten der mucoiden Substanzen

kommt und weiterhin die Frage zu beantworten, ob es bestimmte Vorgänge gibt, die ein nicht bradytrophes Gewebe in ein solches verwandeln.

Zur ersten Frage ist zu sagen, daß natürlich eine einfache Massenzunahme eines gefäßlosen Gewebsbezirkes zu einer größeren Verlangsamung seines Stoffwechsels führen muß. Wie weit diese Bedingung für viele krankhafte Zustände maßgeblich ist, soll einer besonderen Untersuchung, die im Gange ist, vorbehalten sein. Für das Problem in unserem Falle ist es dagegen wichtig, daß auch eine Acidose den Grad der Bradytrophie eines Gewebes erhöhen kann, da ja, wie oben dargelegt wurde, die Intercellularsubstanzen, besonders der langsam ernährten Gewebe regulatorisch in das Stoffwechselgeschehen eingreifen müssen, wenn andere Organe, wie in unserem Falle die Lungen, versagen. Wenn die Zwischensubstanzen mit sauren Stoffwechselprodukten überladen sind, die durch besondere Umstände nicht aus dem Körper herausbefördert werden können, so leidet natürlich auch der eigene Stoffwechsel der in diesen Gebieten liegenden Zellen. Es ist weiterhin erklärlich, daß besonders die Gewebe betroffen sind, wo die Zwischensubstanzen reichlich vorhanden sind, also vor allem Knorpel und Gefäßwände. Schäden solcher Art treten hier viel eher in Erscheinung als an den gut durchbluteten parenchymatösen Organen, die erst dann geschädigt werden, wenn die sämtlichen regulierenden Sicherheitsfaktoren erschöpft sind. Dazu kommt es jedoch fast nie, da vorher der Tod eintritt. Andererseits ist anzunehmen, daß die Zellen eines bradytropfen Gewebsbezirkes sehr bald Schaden nehmen müssen, besonders wenn es sich nicht um anspruchslose Knorpelzellen, sondern wie in den Gefäßwänden um Muskelzellen handelt. Dem notwendig eintretenden Sauerstoffmangel wird bald wie in unserem Falle der Zelltod folgen.

Aus dem Gesagten wird ersichtlich, daß wir nicht nur bei den acidotischen Zuständen wie in unserem Falle und den erwähnten Kaninchenversuchen, sondern auch bei Störungen, die mit einer allgemeinen Herabsetzung des Stoffwechsels einhergehen, mit vermehrtem Auftreten von mucoiden Substanzen, besonders in den bradytropfen Geweben, zu rechnen haben. Daß dies tatsächlich der Fall ist, wird durch die Beobachtungen bei Fällen von Schilddrüsenmangel bewiesen. Hier kommt sogar noch hinzu, daß chromotrope Substanzen sogar an ungewöhnlichen Orten auftreten, nämlich dort, wo Ödeme bestehen, also hauptsächlich im Bindegewebe der Haut und Zunge. Es erhebt sich daher die Frage, ob wir nicht in manchen Ödemen einen Faktor erblicken müssen, der den Stoffaustausch des betreffenden Gewebsbezirkes wesentlich erschwert, so daß aus einem vorher nicht bradytropfen ein bradytrophes Gewebe wird. Da das Gewebsödem eine Massenzunahme des Gewebes zur Folge hat, muß notgedrungen, wenn nicht eine gleichzeitige Capillarvermehrung eintritt, aus einem „latent bradytropfen“ ein „echt bradytropher“ Gewebsbezirk entstehen mit Auftreten von mucoiden Substanzen.

Daß Beziehungen zwischen dem Ödem und dem Auftreten von mucoiden Substanzen bestehen, wird nicht nur durch den Nachweis metachromatischer Substanzen in vielen Ödemen bewiesen, sondern vor allem durch das Vorkommen dieser Stoffe beim Myxödem, wo sie in Haut, Zunge, Blutgefäßen und Nerven gefunden wurden. Die Bedingung scheint nur die zu sein, daß das Ödem lange genug besteht, so daß es zu einem verlangsamten Stoffaustausch und damit zu Anhäufung von Stoffwechselprodukten der im Ödem liegenden Zellen kommt.

Die morphogenetische Verwandtschaft der chromotropen Substanzen untereinander findet auch darin ihren Ausdruck, daß neben der Zunahme der chromotropen Substanzen mit folgender Kalkablagerung in den Extremitätenarterien Verwandlung dieser Bezirke in knorpelähnliches und selten echtes Knorpelgewebe beobachtet wurden. Oft sieht man dann auch, wie unter dem Einfluß einwachsender Gefäße echter Knochen entsteht. Die Ähnlichkeit besteht also auch in den Entwicklungsmöglichkeiten im normalen wie im pathologischen.

Außer dieser morphologischen Ähnlichkeit der schleimartigen Substanzen in Knorpel und Gefäßsystem besteht auch eine chemische. Auch das Mucoid der Gefäßwand enthält Chondroitin-Schwefelsäure.

Was die Entstehung des Gefäßmucoids angeht, so scheint außer der schlechten Gewebsreinigung der veränderte Stoffwechsel der Muskelzellen eine maßgebliche Rolle zu spielen, denn nur in schlecht ernährten Gefäßen und im Alter sehen wir eine Vermehrung des Mucoids, oft nach vorhergehendem Ödem. In diesem Zusammenhang sei auf die Untersuchungen *Umedas* hingewiesen, der in den Herzmuskelzellen mucoide Stoffe nachweisen konnte. Außerdem fand *Schultz* mucoide Substanzen in der Skelettmuskulatur bei Athyreose und kürzlich beschrieb *Dietrich* bei einem Fall von pluriglandulärer Insuffizienz eigentlich schollige Substanzen in der Skelettmuskulatur, die eine gewisse Ähnlichkeit mit Mucoid aufwiesen. Auch das Vorkommen von Chondroitinschwefelsäure im Amyloid sei erwähnt, denn dort sind ähnliche Voraussetzungen gegeben, wie sie oben gefordert wurden.

Das wesentliche Moment für das Auftreten mucoider Substanzen ist somit der Grad der Bradytrophie eines Gewebsbezirkes. Die Bradytrophie des Gewebes kann entweder von vornherein durch seine Anlage bedingt sein, oder sekundär durch acidotische Zustände, allgemeine Stoffwechselherabsetzung oder durch Massenzunahme des Gewebes ohne gleichzeitige Capillarvermehrung.

Was die Ablagerung der Kalkeisensalze in unserem Falle angeht, so muß hier die Verkalkung als eine dystrophische angesehen werden, die ihre Ursache in der Veränderung der zwischenzelligen Substanzen hat. Man muß annehmen, daß eine besondere Affinität dieser Substanzen zu Kalksalzen besteht, wie es ja auch *Klotz* für Kalk und Lipoide bei der Arteriosklerose annimmt. Eine Kalk- oder Lipoidstoffwechselstörung

braucht nicht die Voraussetzung zu sein. Im normalen Organismus „verkalkt“ ja auch das ganze Skeletsystem, ohne daß der Blutkalkspiegel wesentlich erhöht ist. Von Bedeutung ist in unserem Falle nur das wechselnde Lösungsvermögen des Blutes für Kalksalze bei verschiedenen Säuregraden.

Nachdem in den obigen Ausführungen in formalgenetischer Hinsicht eine einheitliche Auffassung für die Entstehungsbedingungen der mucoïden Substanzen im normalen und bei verschiedenartig krankhaften Zuständen sowie in Experimenten gegeben wurde, sollen im folgenden die Veränderungen an den Luftwegen besprochen werden. Diese Reihenfolge wurde aus dem Grunde gewählt, weil einige Überlegungen dabei das Obengesagte voraussetzen.

Eine Form von Trachealstenose wie in unserem Fall ist bisher im Schrifttum nicht erwähnt. Nur eine Mitteilung über einen Fall von *Rahn-Escher*, der einen 5 Monate alten Säugling betrifft, zeigt einige Ähnlichkeit. Leider war mir die Originalarbeit, die 1835 erschienen ist, nicht zugänglich. Wie aus den Zitaten ersichtlich ist, soll die Luftröhre des 5 Monate alten Kindes einem 6 Monate alten Fetus entsprochen haben. Der Kehlkopf sei auffallend klein, und die Knorpel der Trachealringe seien sehr hart gewesen. Außerdem soll eine Pylorushypertrophie bestanden haben, was noch mehr für eine Ähnlichkeit mit unserem Fall spricht. Bei den übrigen beschriebenen Fällen von Trachealstenosen handelt es sich entweder um partielle Stenosen mit Abknickungen oder um mißbildete Knorpelringe mit Fehlen der Pars membranacea (Literatur in den Arbeiten von *Scheid, Haardt, Gabriel und Feyrter*).

Wenn sich auch in der Literatur kein Parallelfall auffinden ließ, so zeigt doch der Vorgang der Knorpelresorption und Knochenbildung unseres Falles eine vollkommene Ähnlichkeit mit der normalerweise nach der Pubertät einsetzenden Verknöcherung des Kehlkopfes sowie der Knochenbildung in den Trachealringen im Alter, die zur sog. Alterssäbelscheidentrachea führen. Seit den Untersuchungen von *Chieritz, Pascher, Fränkel, Diezel* wissen wir, daß in den Kehlkopfknorpeln schon früh Gefäß- und Markraumbildung auftritt, die in der Pubertät ein regelmäßiger Befund ist, und der sich dann bald auch die erste Knochenbildung anschließt. Beim männlichen Geschlecht tritt dieser Vorgang stärker in Erscheinung als beim weiblichen. Offensichtlich stehen die ersten Veränderungen in Zusammenhang mit der Pubertät, was auch in dem schnellen Kehlkopfwachstum und dem dadurch bedingten Stimmbrech seinen Ausdruck findet. Die Knochenbildung steht natürlich in enger Abhängigkeit zu den Gefäßkanälen des Knorpels und die Frage, ob Knorpeldegeneration und Markraumbildung in einem inneren Zusammenhang stehen, ist vielfach besprochen worden. So viel ist sicher, daß Veränderungen des Knorpelgewebes vorhandenen und neuen Gefäßkanälen den Weg bahnen. Der Resorption des Knorpels folgt meist die

Knochenbildung und eine Verkalkung der Knorpelgrundsubstanz scheint dazu nicht notwendige Vorbedingung zu sein. Gegen die Ansicht, daß am Beginn dieser Verwandlung die Knorpeldegeneration steht, sind vielfach Einwendungen gemacht worden, wozu vor allem der Befund verleitete, daß der neugebildete Knochen an normales Knorpelgewebe anstößt. Allein es scheint hieraus doch nur der Schluß zu ziehen sein, daß die einmal in Gang gekommene Knorpelresorption bis in den gesunden Knorpel vorgedrungen ist. Was die Verknöcherung der Trachealknorpel angeht, so sind die Vorgänge hier praktisch die gleichen, nur daß im Alter die Verknöcherungen, die zu der bekannten säbelscheidenförmigen Abflachung der Trachea führen, nicht regelmäßig eintreten. Diese Veränderungen sieht man ebenfalls erheblich häufiger bei Männern als bei Frauen, wie wir aus den Untersuchungen von *Simmonds, Nevinny, v. Engelbrecht* wissen.

Vergleichen wir die Befunde unseres Falles mit den Vorgängen der normalen Verknöcherung des Kehlkopfes, sowie der Altersverknöcherung der Trachealknorpel, so besteht qualitativ eine Übereinstimmung, und der Unterschied beruht nur in der ungewöhnlichen Ausbreitung des Prozesses und dem Alter des Eintritts der Verknöcherung. Während sich bei einem 21jährigen Manne höchstens einzelne Verknöcherungsherde des Kehlkopfes finden dürften, finden wir eine totale knöcherne Umwandlung der Knorpel der Luftwege.

Es ist nun im folgenden zu prüfen, durch welche Umstände es zu einer solchen ausgedehnten Verknöcherung gekommen ist. Nach den jetzigen mikroskopischen Befunden zu schließen, scheint die Degeneration des Knorpels mit Absterben der Knorpelzellen das auslösende Moment des folgenden knöchernen Ersatzes gewesen zu sein. Es fragt sich nun, ob in der Degeneration des Knorpels das Primum movens des Falles zu suchen ist, oder ob sie ein sekundärer Vorgang ist. Eine generalisierte Knorpeldegeneration ist bisher nur in einem Falle beobachtet worden, und zwar in der von *Altherr* beschriebenen systematisierten Chondromalacie. Für unseren Fall kann diese Möglichkeit schon aus dem Grunde ausgeschlossen werden, da Rippen und Gelenkknorpel nicht befallen waren, und auch sonst sind die Veränderungen ganz anderer Art als bei der Chondromalacie. Es ist aber auch die Möglichkeit zu prüfen, unter welchen Umständen eine Umwandlung morphologisch unveränderten Knorpels erfolgen kann. Darauf gerichtete Beobachtungen ergaben, daß dies vor allem bei Anwesenheit eines entzündlichen Granulationsgewebes in der Nachbarschaft der Knorpel möglich ist. Man muß daher annehmen, daß die Gefäße des Granulationsgewebes ein besonderes Proliferationsvermögen besitzen und kaum veränderten Knorpel zu resorbieren vermögen. Aber diese Veränderung ist ein seltener Befund und zur Erklärung unseres Falles nicht ausreichend, da dieses Ereignis an allen Knorpeln der Luftwege gleichmäßig in Gang gekommen sein

müßte, und die Verknöcherung des Ohrknorpels einer gesonderten Erklärung bedürfte. Die vorhandene Entzündung der Atemwege kann also höchstens als unterstützendes Moment angesehen werden. Nach Ausschluß der entzündlichen Genese sowie der systematisierten Chondromalacie als Ursache der in unserem Falle vorliegenden Veränderung kommen nur 2 Möglichkeiten der Erklärung in Betracht. 1. Hormonale Störung, 2. Mißbildung mit folgender Stoffwechselstörung.

Zu 1. Schon oben wurde auf die engen Beziehungen des Kehlkopfwachstums und der beginnenden Verknöcherung mit der Pubertät hingewiesen sowie auf die im Alter hervortretende stärkere Verknöcherung beim männlichen Geschlecht. Man muß daraus entnehmen, daß Wachstum und Umwandlungen am Kehlkopf wahrscheinlich auch an der Trachea einer hormonalen Steuerung unterliegen, und es wäre denkbar, daß in unserem Falle eine innersekretorische Störung vorliegt, die zu einer vorzeitigen Verknöcherung und damit verbundenen Wachstums-hemmung der Luftwege geführt hat. Der Befund an den innersekretorischen Drüsen ließe an eine vermehrte Funktion der Keimdrüsen denken, ebenso wie der übertrieben athletische Habitus. Es ist selbstverständlich, daß diese Erklärung bei der Einmaligkeit der Befunde nur eine mögliche Erklärung ist.

Zu 2. Die zweite Annahme, daß es sich um eine Hemmungs-mißbildung, eine angeborene Enge des Tracheal- und Kehlkopfskelets handelt, ist dagegen wahrscheinlicher, zumal die Verknöcherung auch auf dem Boden der mit dem Lufthunger in Zusammenhang stehenden Stoffwechselstörungen ihre Erklärung finden kann. Für die Diagnose Mißbildung spricht die Häufung weiterer Anomalien, die Enge der Aorta, die einseitige Nierenhypoplasie sowie die Nebenmilz. Auch die anamnestischen Angaben stehen nicht dazu in Widerspruch, da die Enge der Luftröhre allein, wenigstens in der Ruhe, nicht zum Lufthunger führt. Dagegen disponierte aber die Enge der Luftwege zu Bronchitiden und zur allmählichen Ausbildung des vorhandenen Emphysems und erst unter diesen Voraussetzungen traten die Anfälle von Lufthunger auf.

Wie aus der Anamnese ersichtlich, bestehen die Atembeschwerden etwa seit dem 12. Lebensjahr. Nehmen wir an, daß zu diesem Zeitpunkt etwa der Verknöcherungsvorgang begann, so würde dies mit der jetzigen Weite der Luftröhre in Einklang stehen und der histologische Befund würde nicht dazu in Widerspruch stehen. Es ist selbstverständlich, daß das Wachstum eines knöchernen Bronchialringes ein ganz anderes sein muß als das eines knorpeligen. Wenn der Knorpel langsam durch Knochen ersetzt wird oder schon ganz ersetzt ist, wird das Wachstum, die notwendigen Reize vorausgesetzt, nur in einer Dickenzunahme der Knochenbalkchen, bzw. in einem sich langsam vollziehenden Umbau bestehen. Dadurch würde aber nur ein Dickenwachstum der Trachealringe erreicht werden. Wie planimetrische Messungen ergaben, ist der Inhalt der

sagittalen Schnittflächen am vorderen Pol der Trachealringe in unserem Falle gut doppelt so groß, als sich aus Vergleichsmessungen Gleichaltermiger ergibt. Die Enge der Trachea sowie der Bronchien fände in dem ausbleibenden Längenwachstum der Knorpelringe somit eine einwandfreie Erklärung.

Zur Erklärung der Tatsache, daß der Gehörgangsknorpel ebenfalls eine Verknöcherung aufweist, sei erwähnt, daß bei systematischer Untersuchung derselben eine Verknöcherung bei bestehender Trachealverknöcherung gar nicht so selten ist, natürlich in höheren Lebensaltern. Daß die Rippenknorpel an der Verknöcherung nicht beteiligt sind, mag darin seinen Grund haben, daß sie nach *Böhmig* im Gegensatz zu den Knorpeln der Luftwege in jungen Jahren verhältnismäßig reichliche Vascularisation haben. Außer diesem muß erwähnt werden, worauf auch *Petersen* hinweist, daß, solange das sog. Quellungswachstum der Knorpel in Gang ist, die Ernährung des Knorpels eine bessere ist, soweit wir davon eine Vorstellung haben. Beginnende Verknöcherung der Rippen konnte ja auch in unserem Falle beobachtet werden.

Zusammenfassend läßt sich somit auf Grund der anamnestischen Erhebungen sowie des mikroskopischen Befundes sagen, daß die Enge der Luftwege ihren Grund in einer durch vorzeitige Ossifikation bedingten Wachstumsstörung der Knorpel findet, die etwa mit dem 12. Lebensjahr, nach der Größe der Trachea zu urteilen, eingesetzt haben muß. Die Entscheidung, ob ursächlich eine nicht weiter erklärbare Mißbildung oder eine innersekretorische Störung vorliegt, muß wegen der Einmaligkeit der Veränderungen offenbleiben.

Lungen: Das hochgradige Lungenemphysem muß als Folge der Tracheal- und Bronchialstenose angesehen werden. Das Lumen der Trachea entspricht etwa Bleistiftdicke und hätte somit für eine Ruheatmung genügt. Es entspräche etwa dem Atmungsvermögen durch ein Nasenloch oder auch der Weite einer Trachealkanüle. Außer der Trachealstenose muß also noch etwas hinzugekommen sein, was die Atmungsmöglichkeit weiter verschlechtert hat. Hier müssen vor allem die „häufigen Erkältungen“ erwähnt werden, die schließlich im Zusammenhang mit der Enge zu einer chronischen Bronchitis geführt haben. Jede Entzündung der Schleimhaut mußte zu einer lebensbedrohlichen Einengung der Luftwege führen, die nur durch eine forcierte Atmung kompensiert werden konnte. Ebenso wirkte jede körperliche Anstrengung. Mit Zunahme des Emphysems setzte dann ein Circulus vitiosus ein.

Die Bedingungen für den Gasaustausch müssen in der Lunge unseres Falles außerordentlich schlechte gewesen sein, denn ein Stoffaustausch ist besonders an den Orten fast unmöglich, wo die Capillaren inmitten der hyalinen Massen verlaufen.

Fanden somit die vielgestaltigen krankhaften Befunde in unserem Falle eine Erklärung, so muß doch zugestanden werden, daß das Primum

movens nicht geklärt werden konnte. Das einzige, was sicher ausgesagt werden kann, ist, daß die Trachea vom 12. Lebensjahr ab wegen der beginnenden Verknöcherung nicht mehr weiter wurde. Ob dies auf dem Boden einer innersekretorischen Störung beruht, oder ob vorher eine Enge der Luftröhre bestanden hat, wissen wir nicht. Auf dem Boden des chronischen Lufthunders bei angeborener Enge der Luftröhre ist die Verknöcherung der Knorpel wie folgt verständlich. Bei bestehender Acidose muß es in den bradytropen Geweben zu degenerativen Störungen kommen und wenn dabei die Zellen absterben, ist es natürlich, daß eine sekundäre Entzündung mit Ersatz des ursprünglichen Gewebes in Gang kommt. Dieses Ersatzgewebe ist beim Knorpel der Knochen. Auch an einzelnen besonders schwer veränderten Gefäßen wurde beginnendes Einwuchern von Gefäßen beobachtet. Der Knorpel wäre in unserem Falle dem Gefäßsystem voraus — wie es ja auch verständlich ist. Die in der Abb. 3 dargestellten Absterbeerscheinungen sind sicher auf dem Boden der Acidose zu erklären. Aus den Strukturen ist deutlich die Geschichte dieser Vorgänge mit ihrem Wechsel von zentralem Absterben, Neubildung an der Peripherie, Absterben des neugebildeten Knorpels und erneutem peripherem Ansatz zu ersehen. Andere ähnlich veränderte Knorpel zeigen Gefäßeinwucherung, andere schon beginnende Knochenbildung.

Unsere Aufgabe ist nun noch, dem Einwand zu begegnen, weshalb die Veränderungen der Gefäße wie in unserem Fall nicht öfter gesehen werden, da doch Zustände, die zu einer Acidose führen, keine Seltenheit sind, und daß außerdem Störungen des Gasaustausches der Lungen ebenfalls ein häufiges Ereignis darstellen, ohne daß dabei solche Gefäßerkrankungen beobachtet werden. Dazu ist Folgendes zu sagen: 1. Führen die meisten acidotischen Zustände bei Kranken schnell zum Tode. 2. Treten bei vielen Lungenprozessen mit größter Wahrscheinlichkeit besondere Umschaltungen des Lungenkreislaufes auf, die das Blut möglichst durch die gesunden Lungenbezirke führen, in denen ein Gas austausch möglich ist. Außerdem meiden diese Kranken jede Anstrengung, was ein sehr wichtiges Moment ist. 3. Ist ein solches Zusammentreffen schwerer pneumonotischer Lungenveränderungen bei einem sonst gesunden Manne, der erst kurz vor seinem Tode das Krankenhaus aufsucht, eine Seltenheit. 4. Sind diese Gefäßveränderungen beim Kaninchen mit seiner Neigung zur Acidose gar keine Seltenheit, wohl dagegen bei anderen Tieren, die nicht zur Acidose neigen und über weitgehende Kompensationsmöglichkeiten verfügen. Wenn man ihnen diese nimmt (*Loeb*), sollen auch dort ähnliche Veränderungen mit Milchsäure hervorzurufen sein.

Zusammenfassung.

Es wird über den anatomischen Befund bei einem jungen Mann mit vorzeitiger Verknöcherung des Kehlkopfes und der Luftröhre berichtet,

die zu einer starken Stenose der Trachea und hochgradigen, im Sinne einer Pneumonose wirkenden Veränderungen der Lunge geführt hat. Gleichzeitig bestanden reichliche Mucoidablagerungen und Verkalkungen sämtlicher Arterien des Körpers, ausgenommen der Gehirngefäße. Außerdem wurden Mucoidablagerungen im Bindegewebe sowie eine mucoide Degeneration kleinerer Nervenäste nachgewiesen. Diese Befunde werden mit der Erkrankung der Luftwege und der dadurch bedingten Acidose in Zusammenhang gebracht. An Hand der Befunde wird auf die Entstehung der mucoiden Substanzen eingegangen. Ihr Auftreten steht danach in engem Zusammenhang mit einer Verlangsamung der Gewebsreinigung und des Stoffwechsels der Gewebe, wie sie im normalen Bereich in manchen bradytropen Geweben, im pathologischen bei acidotischen Zuständen, bei Schilddrüsenmangel und beim Ödem verwirklicht sind.

Schrifttum.

- Ahlström*: Dtsch. Z. gerichtl. Med. **33**, 105 (1941). — *Altherr, F.*: Virchows Arch. **297**, 445 (1936). — *Balo, v.*: Frankf. Z. Path. **52**, 205 (1938). — Beitr. path. Anat. **102**, 341 (1939). — *Björling*: Virchows Arch. **205**, 71 (1911). — *Böhmig*: Beitr. path. Anat. **81**, 172 (1928/29). — *Brand, v.-Holtz-Putschar*: Arch. f. exper. Path. **167**, 113 (1932). — *Bürger*: Z. Neur. **167**, 11 (1939). — *Chievitz*: Arch. f. Anat. **1882**, 303. — *Davis and Warren*: Arch. of Path. **16**, 852 (1933). — *Dawson and Struthers*: Brit. med. J. **30**, 421 (1923). — *Dietrich, W.*: Virchows Arch. **307**, 566 (1941). — *Diesel, W.*: Z. Konstit.lehre **21**, 572 (1938). — *Engelbrecht, v.*: Virchows Arch. **216**, 331 (1914). — *Forrer*: Inaug.-Diss. Zürich 1930. — *Fränkel, E.*: Fortschr. Röntgenstr. **12**, 151 (1908); **27**, 253 (1919—1921). — *Gabriel u. Feyrter*: Jb. Kinderheilk. **121**, 29 (1928). — *Haardt, W.*: Wien. klin. Wschr. **1938 I**, 657. — *Hansen*: Anat. H. Abt. I **27**, 535 (1905). — *Hoelzer*: Beitr. path. Anat. **104**, 289 (1940). — *Holtz-Gürsching-Kraut*: Arch. f. exper. Path. **174**, 51 (1934). — *Huzella*: Die zwischenzellige Organisation. Jena 1941. — *Iff*: Virchows Arch. **281**, 377 (1931). — *Katase*: Beitr. path. Anat. **57**, 516 (1914). — *Krücke, W.*: Virchows Arch. **304**, 442 (1939). — *Letterer, E.*: Über epitheliale und mesodermale Schleimbildung. Leipzig 1932. — *Loeb, O.*: Dtsch. med. Wschr. **1913 II**, 1819. — *Mörner*: Z. Hoppe-Seylers **20**, 357 (1895). — *Morrison and Bogan*: J. amer. med. Assoc. **92**, 1424 (1929). — *Nerivny*: Z. Konstit.lehre **13**, 155 (1928). — *Puscher, M.*: Virchows Arch. **246**, 198 (1923). — *Petersen*: Histologie und mikroskopische Anatomie. München 1935. — *Rabl*: Virchows Arch. **245**, 542 (1923). — *Rahn-Escher*: Pommers Schweiz. Z. Nat. u. Heilk. **2** (Zürich 1835). — *Schade, H.*: Die physikalische Chemie in der inneren Medizin. Dresden u. Leipzig 1921. — *Scheid, P.*: Frankf. Z. Path. **52**, 114 (1938). — *Scheidegger*: Frankf. Z. Path. **54**, 442 (1940). — *Schultz*: Virchows Arch. **232**, 302 (1921). — *Schultz, Arthur*: Virchows Arch. **239**, 415 (1922). — *Schulze*: Arch. klin. Chir. **118**, 411 (1921). — *Simmonds*: Virchows Arch. **179**, 15 (1905). — *Ssolojew*: Virchows Arch. **241**, 1 (1923); **261**, 253 (1926). — *Stämmler*: Beitr. path. Anat. **71**, 388 (1923). — *Steinbiß*: Virchows Arch. **212**, 152 (1913). — *Surbek*: Zbl. Path. **28**, 25 (1917). — *Umeda*: Virchows Arch. **307**, 1 (1940). — *Verocay*: Frankf. Z. Path. **24**, 109 (1921). — *Volland, W.*: Virchows Arch. **307**, 85 (1940). — *Wenzel*: Arch. f. exper. Path. **137**, 215 (1928).