

Aus dem Pathologischen Institut der Universität Marburg a. d. Lahn
(Direktor: Prof. Dr. A. J. LINZBACH)

Die präparatorische Angiomalacie des Ductus arteriosus Botalli als Voraussetzung seiner Engstellung und als Vorbild krankhafter Arterienveränderungen

Von

W. W. MEYER und E. SIMON

Mit 11 Textabbildungen

(Eingegangen am 15. Januar 1960)

1. Einleitung

Der Ductus arteriosus Botalli stellt für den Pathologen ein Untersuchungsobjekt von besonderem Interesse dar. Bereits antenatal und insbesondere nach der Geburt lassen sich in seiner Wand einige bemerkenswerte Veränderungen feststellen, die als physiologische Vorbilder mancher pathologischer Prozesse angesehen werden können. So lassen sich bei einer systematischen Untersuchung der Involution des arteriellen Ganges starke Vermehrungen der nicht differenzierten Grundsubstanz, Auflösung der glatten Muskulatur, Zerfall der elastischen und anderen Faserstrukturen, ausgedehnte dissezierende Wandblutungen, Nekrosen und Thrombosen im engen Nebeneinander und Nacheinander verfolgen. Das Studium dieser Gewebsveränderungen ist in zweifacher Hinsicht wichtig: Einerseits trägt es — wie aus dem folgenden zu ersehen sein wird — zu einem besseren Verständnis des Verschlußmechanismus des Ductus Botalli bei. Andererseits gewährt es dem Pathologen einen bemerkenswerten Einblick in den Werdegang und die gegenseitigen Beziehungen einer Reihe von Grundvorgängen, die das Substrat mancher Arterienerkrankungen bilden. Unter diesen Grundvorgängen erscheinen uns vor allem die Umwandlungen der glatten Muskulatur bedeutsam, die im Rahmen der Ductusinvolution eine starke Ausprägung erreichen und mit dem Auftreten recht eigenartiger Zustandsbilder verknüpft sind.

Eine erneute systematische Untersuchung des Involutionsprozesses des arteriellen Ganges aus der Sicht der pathologischen Morphologie soll die Aufmerksamkeit vor allem auf diese noch wenig beachteten Veränderungen der glatten Muskulatur lenken und auf ihre Beziehungen zu den anderen Strukturumwandlungen der Ductuswand sowie auf ihre allgemeinere Bedeutung hinweisen.

2. Material und Methodik

Der Ductus arteriosus wurde in 32 Fällen untersucht. Davon stammten 6 von reifen Totgeburten, 14 von Neugeborenen, die bis 24 Std. gelebt hatten (davon 9 Frühgeburten im 6.—9. Schwangerschaftsmonat), 8 von Neugeborenen im Alter von 1—8 Tagen und 4 im Alter von 8 Tagen bis 9 Wochen. In 28 Fällen wurde der Ductus Botalli in Paraffin eingebettet und entlang seiner Längsachse in Stufen- und Serienschnitte zerlegt. In den übrigen 4 Fällen wurden vom arteriellen Gang Gefrierpräparate (Quer- und Längsschnitte) untersucht.

3. Allgemeines über die Struktur des Ductus arteriosus Botalli

Zwischen zwei elastischen Windkesselarterien eingeschaltet, zeigt der Ductus Botalli eine von diesen stark abweichende Struktur. Während die Wandungen der Aorta und des Pulmonalisstammes bei Neugeborenen aus dichtgelagerten elastischen Membranen bestehen, setzt sich die Wand des Ductus Botalli vorwiegend aus glattem Muskelgewebe zusammen. Der auffällige Unterschied der Struktur des Ductus im Vergleich zu den Arterien, die er verbindet, ist um so bemerkenswerter, als sein Gefäßrohr während der intrauterinen Entwicklung etwa der gleichen kreislaufmechanischen Belastung ausgesetzt ist, wie die ihm vorgeschaltete Pulmonalis und die Brustaorta, in die er mündet. — Die Besonderheit der Struktur des Ductus Botalli zeigt, „daß es hier nicht der Reiz des Blutstromes ist, der über dem Typus des Wandbaues entscheidet“ (v. HAYEK).

Im Verlauf der späteren Phasen der intrauterinen Entwicklung ist die Wandstruktur des Ductus gewissen Umwandlungen unterworfen, die man unseres Erachtens als *präparatorische Veränderungen* auffassen kann, da sie eine wichtige Voraussetzung für den in kurzer Zeit stattfindenden Lumenverschluß bilden. Diese Veränderungen sind am stärksten in der Media des Ductus ausgeprägt, insbesondere an ihrer inneren Schicht. Sie erscheinen uns von besonderem Interesse und werden daher in einem getrennten Abschnitt (s. S. 121) geschildert. Im folgenden sollen nur die allgemeinen Merkmale der Struktur der einzelnen Schichten des Ductus kurz zusammengefaßt werden, wie sie durch die früheren Untersuchungen [L. GRÄPER; A. COSTA; Å. SWENSSON; H. v. HAYEK; REHMAN; KENNEDY u. CLARK; NOBACK u. REHMAN; JÄGER u. WOLLENMAN; L. S. BLUMENTHAL; DANESINO, REYNOLDS u. REHMAN; R. L. HOLMS u.a., vgl. auch die kürzlich erschienene Monographie von SCIACCA u. CONDORELLI (1960)] bisher herausgearbeitet worden sind.

Die *Media* des Ductus ist „unregelmäßiger“ und „lockerer“ gebaut als die der anderen muskulären Arterien. Sie zeigt eine gut ausgebildete, wenn auch von Fall zu Fall und von einer Stelle der Ductuswand zur anderen wechselnd breite, längsmuskuläre Schicht. Dieser schließt sich nach außen zu eine breite, lockere Ringmuskelschicht an, die die Hauptmasse der Media bildet. In diese sind häufig flache Bündel von Längsmuskelfasern eingestreut. Nach v. HAYEK verlaufen alle Muskelfasern in der Ductusmedia schräg, „mehr oder weniger steil in Schneckenlinien, ähnlich wie an den Nabelarterien“; hierbei nähert sich die Faserrichtung der inneren Schicht der Längsrichtung, die der äußeren der zirkulären Richtung (vgl. auch DANESINO, REYNOLDS u. REHMAN). — Die genauere Beurteilung des Faserverlaufes in der Ductusmedia ist unseres Erachtens schwierig, da der Ductus ein gebogenes Rohr darstellt und es praktisch unmöglich ist, einen genau senkrecht oder parallel zur Gefäßachse liegenden Schnitt zu erhalten. Es ist ferner zu berücksichtigen, daß durch Kontraktion und postmortale Retraktion des Ductus der ursprüngliche Faserverlauf geändert werden kann. — Der lockere Aufbau der Media des arteriellen Ganges beruht auf ihrem Reichtum an einer nichtdifferenzierten metachromatischen Grundsubstanz, die mit der „mucoiden“ Substanz anderer Arterien identisch sein dürfte. Diese Grundsubstanz liegt zwischen den einzelnen Muskelbündeln und verleiht der quergetroffenen glatten Muskulatur des Ductus (z.B. auf einem Längsschnitt durch seine Wand) ein eigenartiges vakuolisiertes bzw. wabiges Aussehen. — Kurz vor der Geburt entstehen in den inneren Lagen der Ductusmedia aus dieser Grundsubstanz längliche Straßen, Seen oder cystenartige Ansammlungen, die die einzelnen Muskellagen über größere Strecken voneinander trennen.

Die *Intima* ist im 5.—6. Schwangerschaftsmonat noch recht gering entwickelt. Die innere elastische Membran liegt unmittelbar unter dem Endothel. Nur stellenweise finden sich niedrige, leicht erhabene Intimaverdickungen. Diese wachsen im Verlauf der weiteren Entwicklung zu unregelmäßigen Intimapolstern an, die bei reifen Neugeborenen am stärksten

entwickelt sind (GRÄPER). Nach JÄGER u. WOLLENMAN ist jedoch die intrauterine Zunahme der Masse und der Zahl dieser Intimapolster recht gering.

Die *innere elastische Membran* ist bei den ausgetragenen Feten an jenen Stellen der Wand am deutlichsten ausgeprägt, die eine dünne Intima zeigen. Die Membran setzt sich aus mehreren Lamellen zusammen. Die am meisten basal gelegene Lamelle ist nach GRÄPER als Grenze zwischen Media und Intima aufzufassen. Sie läßt sich als eine stärkere, häufig unterbrochene geschlängelte Linie unter den Intimapolstern verfolgen. Die übrigen Lamellen strahlen in die Intimapolster ein und werden um so dünner und zahlreicher, je dicker diese Polster sind.

Die Adventitia schließt sich der muskelreichen Media unmittelbar an. Eine *Elastica externa* ist am Ductus nicht ausgebildet.

4. Die dem Verschuß des Ductus vorausgehenden, präparatorischen Veränderungen seiner glatten Muskulatur

Die eigenartigen Umwandlungen des glatten Muskelgewebes der Media, die im folgenden geschildert werden sollen, stehen mit der bereits erwähnten, noch

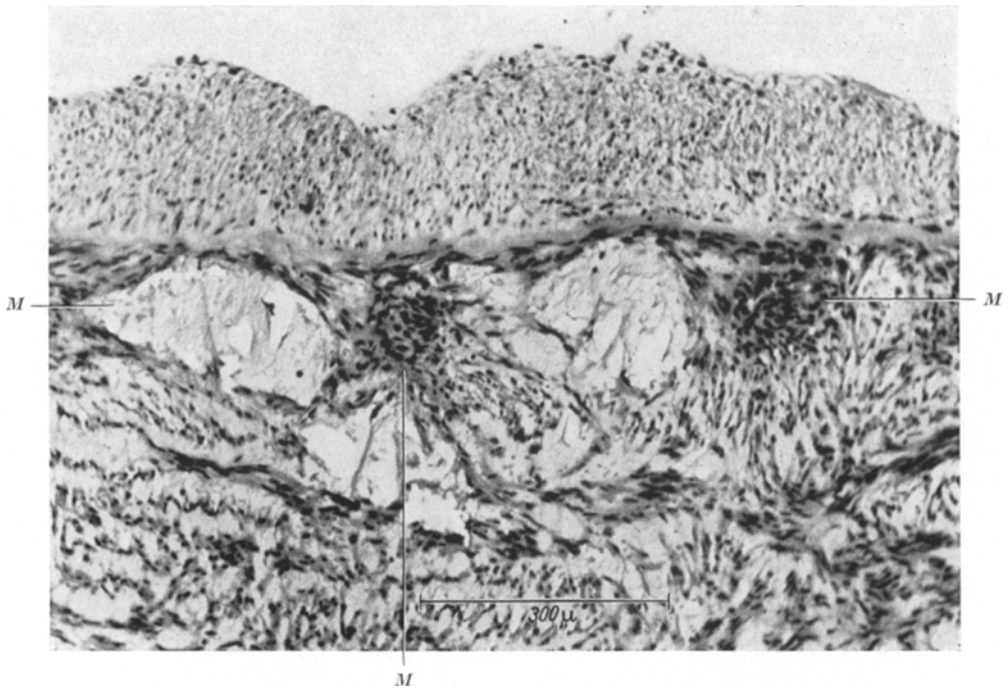


Abb. 1. Dissoziation der inneren Mediaschicht des Ductus Botalli mit Ausbildung von Grundsubstanzseen und der dazwischenliegenden Muskelzellknötchen (M). S. Nr. 433/59. Zwei Tage altes Neugeborenes. Paraffineinbettung. Längsschnitt. Hämatoxylin-Eosin

antenatal beginnenden Vermehrung der nichtdifferenzierten Grundsubstanz in der inneren Media in einem engen Zusammenhang. Durch die an Masse zunehmende Grundsubstanz werden die Muskellagen dieser Wandschicht aufgesplittet und weichen mehr und mehr voneinander ab. Die ursprüngliche regelmäßige Lagerung der Muskelbündel geht dadurch nach und nach verloren. Zahlreiche Partien der inneren Media werden hierbei muskelarm und erscheinen oft geradezu leer (Abb. 1). An unmittelbar benachbarten Stellen ziehen sich

dagegen die Muskelzellen zu dichteren, sich mit Eosin und anderen Farbstoffen stärker anfärbenden Bündeln und Zellgruppen zusammen. — In einem PAS-Präparat zeigen diese Partien eine dichte Durchsetzung mit rotvioletten Körnchen, die nicht nur an der Oberfläche der Muskelzellen, sondern auch in ihrem Protoplasma zu liegen scheinen.

Offensichtlich handelt es sich bei solchen Zustandsbildern um Folgen einer ungleichmäßigen Kontraktion der glatten Muskulatur, die einerseits zu herdförmigen Zusammenballungen der muskulären Elemente, andererseits zu einem

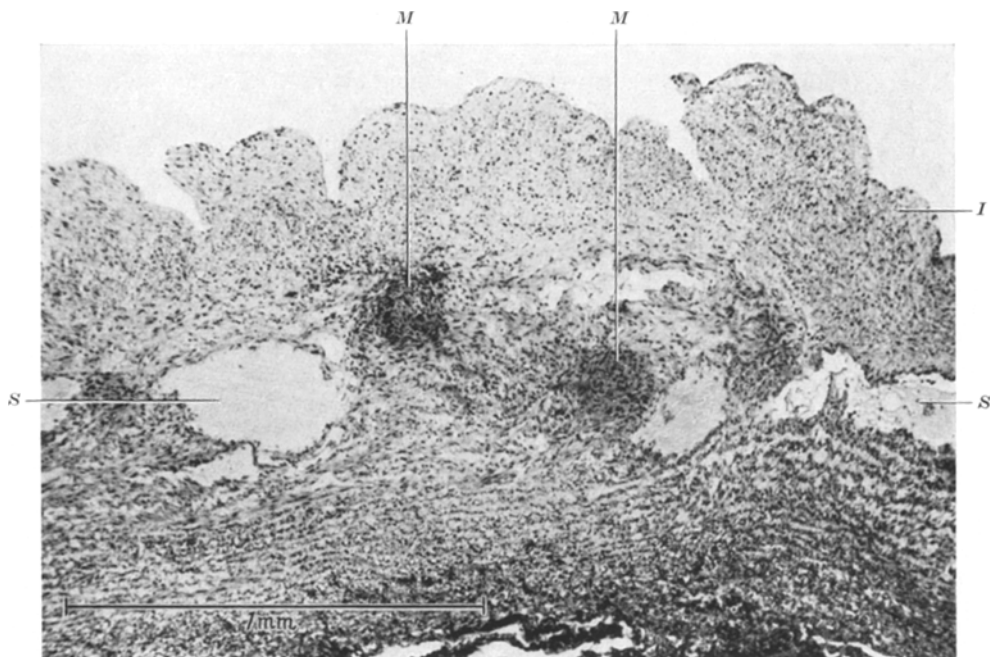


Abb. 2. Mehrere Muskelzellknötchen (*M*) und die dazwischenliegenden Grundsubstanzseen (*S*) in der inneren Media des Ductus. *I* gefaltete Intima. S. Nr. 511/59. Reife Totgeburt. Paraffineinbettung. Längsschnitt. Hämatoxylin-Eosin

Entzug der Muskelfasern aus den benachbarten Partien führt. Eine so starke Verschiebung des muskulären Elements innerhalb der Media setzt verständlicherweise eine Auflösung ihrer inneren Verbindungen, eine weitgehende *Dissoziation* ihres Gewebes voraus. Als Folge dieser Dissoziation treten in der Wand des Ductus nicht selten recht eigenartige, grotesk anmutende Gewebsbilder auf: In der inneren Mediaschicht, zumeist in unmittelbarer Nähe von Grundsubstanzseen erscheinen größere granulomartige *Muskelzellkonglomerate* (Abb. 2); sie wechseln sich mit den Grundsubstanzcysten mitunter in regelmäßiger Folge ab. Die nähere Betrachtung ergibt, daß diese Knötchen aus dicht gelagerten, konzentrisch oder wirbelartig angeordneten Muskelzellen bestehen (Abb. 3). Zwischen ihnen lassen sich oft feine zusammengeschnurte elastische Fasern nachweisen. Die Versilberung nach T. PAP und GOMORI deckt im Bereich der Muskelzellknötchen ein dichtes Netz vergrößerter, verstärkt argentophiler Fasern auf. — Eine schütterere leukocytaire Infiltration liegt oft vor. — Viele Muskelzellen, insbesondere in den zentralen Teilen des Knötchens, zeigen pyknotische und in

Auflösung begriffene Kerne. Die untergehenden Muskelzellen fließen oft in eine homogene, stark eosinophile Masse zusammen und bilden in den zentralen Teilen der Knötchen kleine nekrotische Herde (Abb. 3, *N*). Ihrer Eosinophilie und stärkeren Lichtbrechung nach erinnern sie an die sog. fibrinoiden Nekrosen. Mit der Ausfällung des Fibrins haben aber diese nekrotischen Felder im Bereich der Muskelknötchen nichts zu tun, da es sich lediglich um eine Zusammenballung untergehender Muskelzellen handelt.

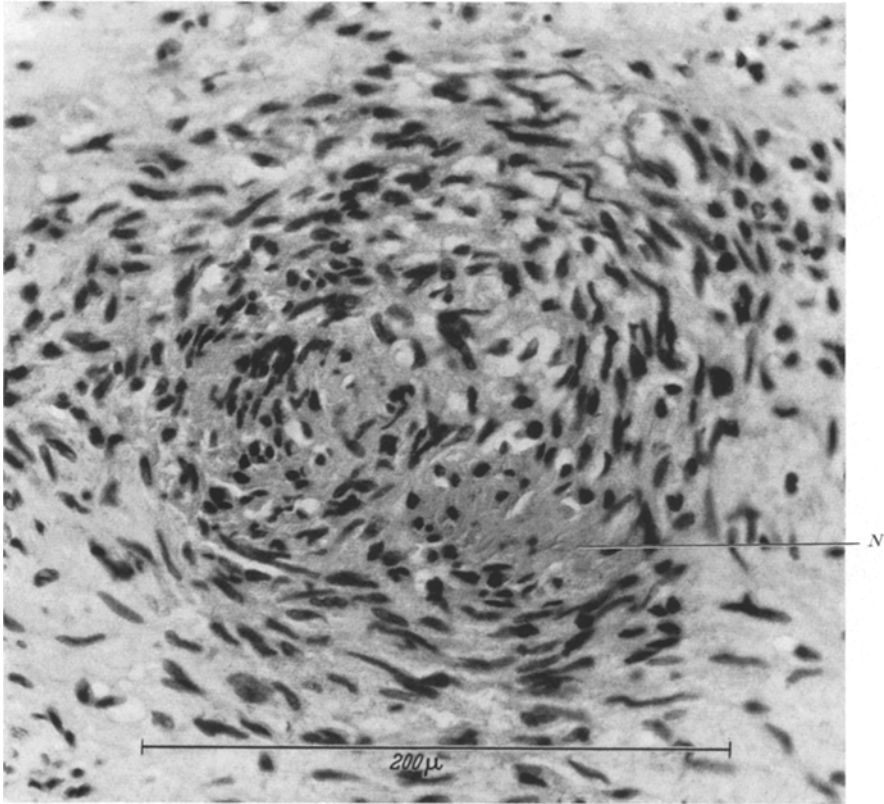


Abb. 3. Muskelzellknötchen aus der inneren Media des Ductus Botalli, bestehend aus konzentrisch angeordneten, zum Teil untergehenden Muskelzellen. *N* eosinophiler nekrotischer Herd. S. Nr. 511/59. Reife Totgeburt. Paraffineinbettung. Längsschnitt. Hämatoxylin-Eosin

Die geschilderten Muskelknötchen lassen sich in ihrer ausgeprägten Form nicht in jedem Fall finden. Wir haben sie ausschließlich bei ausgetragenen Lebend- und Totgeborenen gesehen, und es erscheint uns daher berechtigt, sie als *Zeichen der Reife* aufzufassen. Zugleich stellen sie ein markantes *morphologisches Symptom* einer mechanischen Wandschwäche, einer *physiologischen Angiomalacie* dar, die sich in der inneren Mediaschicht auf Grund der fortschreitenden Muskulaturauflösung einstellt und morphologisch durch einige sekundäre Veränderungen evident wird (s. 5. Abschnitt). Wie weiter unten gezeigt wird (siehe S. 130), kommt der dargestellten Dissoziation der Media die Bedeutung eines präparatorischen Vorganges zu, der als eine wichtige Voraussetzung des Ductusverschlusses anzusehen ist.

5. Die sekundären Wandveränderungen

a) Die häufigste Folge der physiologischen Angiomalacie stellen die **Wandblutungen** dar. Sie kommen in der Ductuswand so häufig vor, daß sie bereits von GRÄPER mit Recht als eine physiologische Erscheinung hingestellt wurden. Sie gehen zumeist von kleinen Einrissen der Intima aus, die oft in den Einsenkungen der Ductusinnenfläche, d. h. zwischen den aneinandergrenzenden Intimafalten liegen (Abb. 4). Da diese Einrisse nicht selten bereits durch Fibrinplatten oder flache fibrinreiche Thromben überlagert erscheinen, kann an ihrer intravitalen Entstehung kein Zweifel bestehen (Abb. 5).

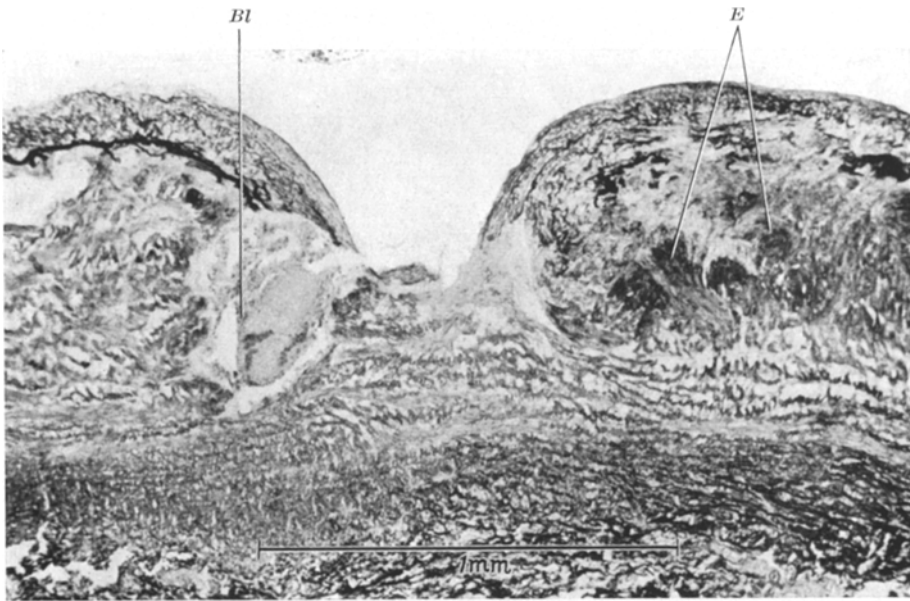


Abb. 4. Einriß der Intima und der inneren Media des Ductus Botalli mit intramuraler Blutung (BI). Im rechten Teil des Bildes sind knötchenförmig-zusammengeschnurrte Anteile des elastischen Gerüsts der inneren Media sichtbar (E). S. Nr. 433/59. Zwei Tage altes Neugeborenes. Paraffineinbettung. Längsschnitt. Orcein-Färbung

Ob die Einrisse der Innenfläche des Ductus allein unter einer normalen Innendruckbelastung zustande kommen oder erst durch eine gesteigerte, zusätzliche mechanische Beanspruchung der Ductuswand während der Geburt verursacht werden, läßt sich nicht übersehen. Unter solchen Beanspruchungen der Ductuswand werden akute Blutdrucksteigerungen während der Geburt sowie der negative Druck im Thoraxraum bei den ersten krampfhaften Inspirationen angeführt. Den mechanischen Ursachen dürfte auf jeden Fall nur die Bedeutung des auslösenden Moments zukommen, da die wichtigste Voraussetzung für die hämorrhagische Durchsetzung der Ductuswand durch die schon antenatal beginnende Auflösung der inneren Wandschicht des Ductus gegeben wird.

Durch die entstandenen Einrisse der Innenwand dringt das Blut in das grundsubstanzureiche, aufgelockerte Gewebe der inneren Media ein und gelangt nicht selten in die vorhin erwähnten, oft nahe der Innenfläche liegenden cystischen Räume. Ursprünglich nur mit der Grundsubstanz angefüllt, wandeln sich nun diese Cysten in kleine, umschriebene Hämatome um. Das eingedrungene Blut breitet sich oft über diese Räume aus und führt dann nicht selten zu einer Ablösung der Intima und der inneren Mediaschicht von der übrigen Ductuswand.

Es entsteht das Bild eines kleinen dissezierenden Aneurysmas, das eine gewisse Ähnlichkeit mit dem Formenkreis der idiopathischen Medianekrose und des experimentellen Lathyrismus (s. auch S. 133) zeigt. Diese Ähnlichkeit wird durch die gleichzeitig bestehende starke Zunahme der nichtdifferenzierten Grundsubstanz in den benachbarten Wandanteilen des Ductus und die Auflösung der elastischen Strukturen noch verstärkt. Da es sich um einen häufigen Befund im Rahmen einer normalen Ductusinvolution handelt, können solche dissezierenden

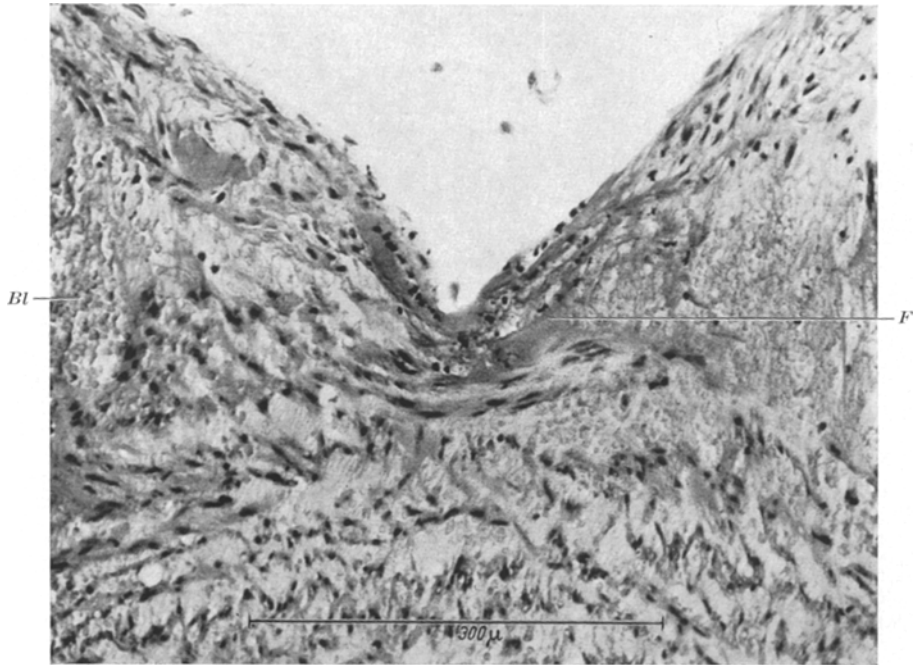


Abb. 5. Einriß der Ductuswand, abgedeckt durch eine Fibrinplatte (*F*), die sich in die Gefäßwand fortsetzt. Darunter die grundsubstanzreiche Ductus-Media. Links: Anteile einer intramuralen Blutung (*Bl*). S. Nr. 433/59. Zwei Tage altes Neugeborenes. Paraffineinbettung. Längsschnitt. Hämatoxylin-Eosin

Wandblutungen kaum als etwas Krankhaftes aufgefaßt werden. Sie stellen unseres Erachtens ein *physiologisches Vorbild* der erwähnten, mit der Grundsubstanzvermehrung und Mediaschwäche einhergehenden krankhaften Veränderungen der Arterien dar.

b) Die sog. „Rupturen“ des Ductus arteriosus. Wie dargelegt, bleibt die physiologische Angiomalacie in der Regel auf die innere Schicht des Ductus beschränkt. Daher sind die gröberen aneurysmatischen Erweiterungen und Rupturen des Ductus Botalli selten. — E. KAUFMANN führt in seinem Lehrbuch der speziellen pathologischen Anatomie nur einen Fall von *Aneurysma* des arteriellen Ganges mit verschließender Thrombose bei einem 11 Tage alten Mädchen an. — Bei den *Rupturen* des Ductus, die bis jetzt beschrieben worden sind, handelt es sich — wie die Durchsicht entsprechender Mitteilungen zeigt — nicht um durchgehende Defekte der Ductuswand mit Verblutung, sondern lediglich um Einrisse der Ductusintima mit Ausbildung von kleinen Hämatomen in der

Adventitia, also um Veränderungen, die als Steigerungen der physiologischen Dissoziation der Ductuswand aufgefaßt werden können. — Vollständige Rupturen des Ductus kommen wohl bei Neugeborenen nicht vor.

So lagen in beiden von H. RÖDER (1900) mitgeteilten Fällen makroskopisch sichtbare *Intimaeinrisse* vor, von denen aus eine hämorrhagische Durchsetzung der Ductuswand mit Blutergüssen in die Adventitia ausging. 1959 berichtete M. FOSSEL über Ductusrupturen in 5 Fällen, die er unter 800 Obduktionen beobachtet hat. Der Ductus Botalli war in allen Fällen stark erweitert, zum Teil muldenartig ausgebuchtet, seine Adventitia von Blutungen durchsetzt. In 3 Fällen waren 3—7 mm lange, spaltförmige, klaffende Rißstellen in der

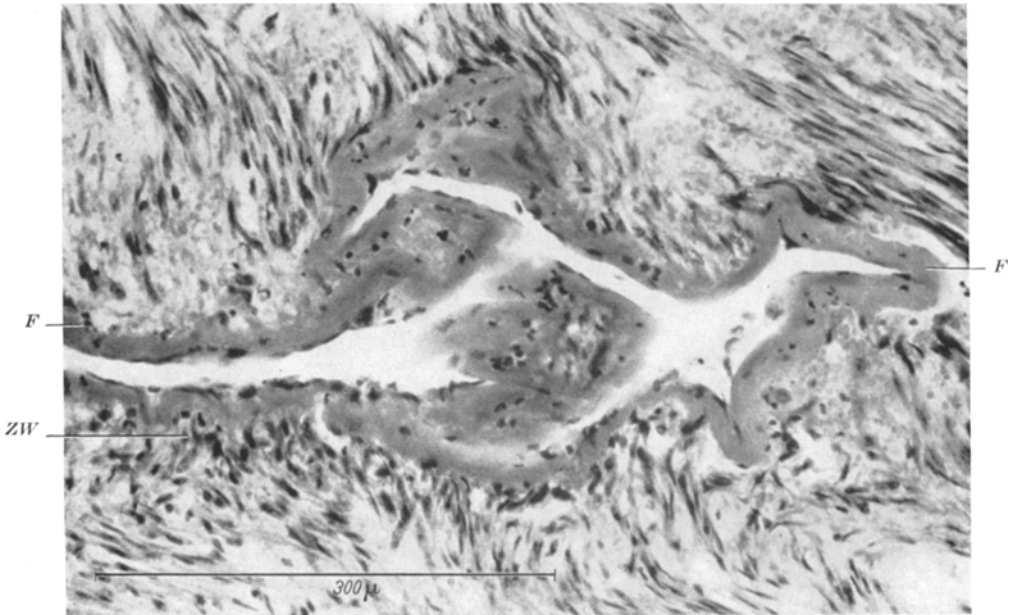


Abb. 6. Streifenförmige Fibrinablagerung (F) an der Innenfläche und in der subendothelialen Schicht des Ductus. Zahlreiche Leukocyten und ihre Trümmer sind in dem kompakten eosinophilen Fibrin erkennbar. Zellwucherungen unter dem Fibrinstreifen (ZW). S. Nr. 427/58. Drei Stunden altes Frühgeborenes. Vgl. Text. Tangential angelegter (Gefrier-)Schnitt durch die Innenwand des Ductus Hämatoxylin-Eosin

Intima zu sehen. In den anderen 2 Fällen ließen sich Wandzerreißen erst bei der histologischen Untersuchung im Bereich der blutig durchsetzten Wandpartien nachweisen. Als Voraussetzung der Rupturen und Blutungen wurde eine „mucoide Quellung“ der Media angenommen, die sich auf den ganzen D. Botalli erstreckte. — Im Hinblick auf die vorhin geschilderten Gewebsbilder der physiologischen Dissoziation der Ductuswand ist anzunehmen, daß auch in den Fällen von FOSSEL die Einrisse der Ductuswand nicht durch besondere krankhafte Veränderungen des Ductus verursacht wurden, sondern auf den physiologischen angiomalacischen Veränderungen der Ductusmedia beruhen, die in manchen Fällen das normale Ausmaß überschreiten können und dann größere hämorrhagische Durchsetzungen auch der äußeren Wandschichten zur Folge haben.

e) Die Thrombosen des Ductus Botalli. Trotz der regelmäßig auftretenden Dissoziation und hämorrhagischen Durchsetzung der inneren Wandschichten des Ductus sind die *thrombotischen Verschlüsse* des Ductus Botalli recht selten.

Nachdem 1859 KLOB den ersten Fall der Ductusthrombose mitteilte, berichtete RAUCHRUSS im gleichen Jahre über 12 thrombotische Verschlüsse des Ductus, die er unter 1400 Kindersektionen fand. Weitere Beobachtungen stammen von WRANY, GRUNER u. O. WAGNER. W. KOWALSKI sah eine Thrombose des Ductus bei einem 11 Tage alten Säugling, bei dem

zugleich eine Isthmusstenose der Aorta vorlag. — Weitere Fälle von thrombotischen Verschlüssen des D. Botalli werden nicht selten auch in den größeren Beobachtungsreihen erwähnt. So findet man bei JÄGER u. WOLLENMAN unter ihren 71 Fällen einen Hinweis auf die Thrombose des Ductus 5mal. Am eigenen Material haben wir eine massive verschließende Thrombose einmal gesehen; in einem weiteren Fall war ein Teil des Ductus durch einen in Organisation begriffenen Thrombus verlegt.

Die Seltenheit der thrombotischen Verschlüsse des Ductus erstaunt um so mehr als neben den erwähnten gröberen Intimaläsionen im Verlauf der Ductusinvolution regelmäßig feinere Veränderungen der Blutgewebsschranke auftreten,

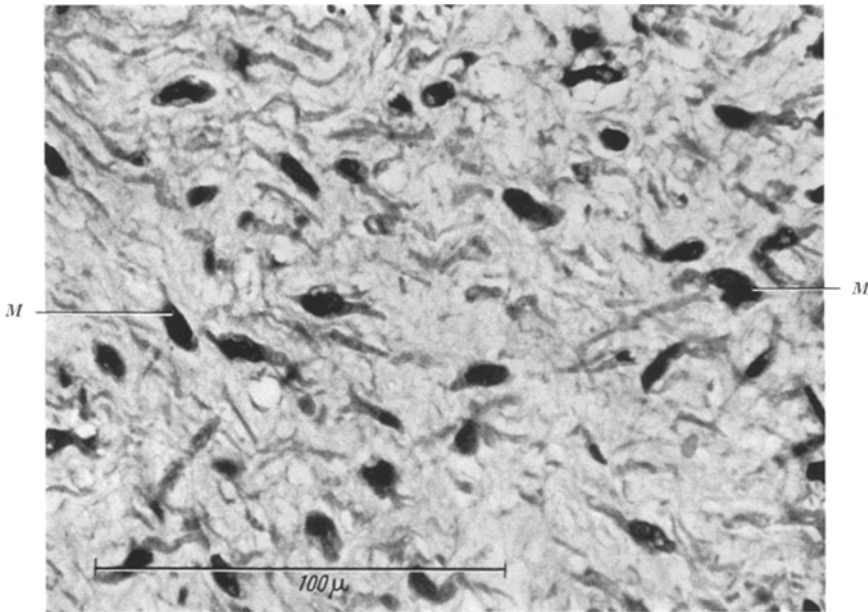


Abb. 7. Weitgehende Dissoziation der glatten Muskulatur der Ductus-Media im Bereich einer stärkeren ödematösen Durchtränkung. *M* untergehende Muskelzellen. S. Nr. 511/59. Totgeburt. Paraffineinbettung. Hämatoxylin-Eosin

die ebenfalls als lokale Voraussetzungen der Thrombose angesehen werden können. Gemeint sind die feinen *Fibrinplatten*, die an Stelle des Endothels an der Innenfläche des Ductus erscheinen und die *Fibrinniederschläge* in der subendothelialen Gewebsschicht. Diese oft sehr feinen Fibrinausfällungen treten deutlicher an den Tangential- bzw. Flachschnitten durch die Ductuswand zutage. Unmittelbar unter dem Endothel oder an Stelle des letzteren findet man an solchen Schnitten ein eosinophiles, stark lichtbrechendes Band, das auf Grund seiner färberischen und strukturellen Beschaffenheit als niedergeschlagenes Fibrin anzusehen ist (Abb. 6). Nicht selten schließt es untergehende Zellen und Kerntrümmer ein. Unter dem Fibrinband trifft man oft zahlreiche histiocytäre Zellelemente an. Ist das Endothel über dem Fibrinstreifen „erhalten“, so setzt es sich aus größeren, geschwollen erscheinenden Zellen zusammen. — In Übereinstimmung mit den früheren Beobachtungen über einige Abheilungsvorgänge in der Arterienwand (W. W. MEYER 1950) ist anzunehmen, daß die über dem Fibrinstreifen liegende Zellschicht nicht das ursprüngliche, sondern das neugebildete, regenerierte Endothel darstellt.

Das Erscheinen von Fibrin in dem subendothelialen Gewebe deutet auf eine verstärkte Durchlässigkeit der aufgelockerten inneren Schicht des Ductus hin. Im Rahmen dieser gesteigerten Permeabilität dringen in die Arterienwand auch flüssige, nicht gerinnbare Bestandteile des Blutplasmas ein. Dies wird an

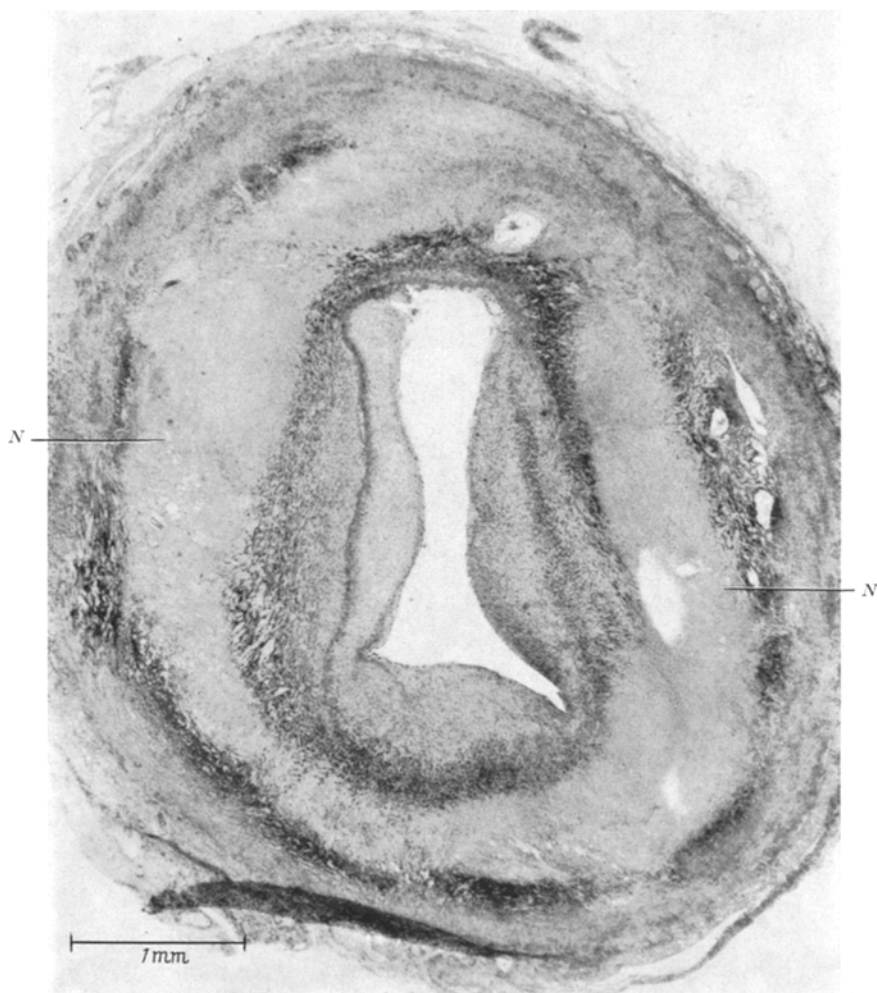


Abb. 8. Circular umgreifende Nekrose (N) der Ductus-Media in einem 3 Wochen nach der Geburt noch offen gebliebenen arteriellen Gang. Trotz einer vollständigen Abgrenzung der inneren Wand-schicht von den äußeren Wandanteilen durch eine breite nekrotische Schicht ist die Intima und die innere Media des Ductus erhalten geblieben. S. Nr. 162/58. Drei Wochen alter Säugling. Paraffineinbettung. P.A.S. Vgl. S. 130

der oft ödemartigen Zunahme der Grundsubstanz erkennbar, worauf bereits M. STAEMMLER hingewiesen hat. In solchen ödematösen Wandpartien gehen die Muskelzellen zugrunde (Abb. 7). — Eine schütterere hämorrhagische Durchsetzung derselben Wandabschnitte mit Erythrocyten deutet ebenfalls auf eine erhöhte Durchlässigkeit der Blutgewebsschranke hin.

Den soeben geschilderten feineren Veränderungen der Blutgewebsschranke kommt im Verlauf der Ductusinvolutions unseres Erachtens eine zweifache Be-

deutung zu: erstens begünstigen sie die Insudation von Blutbestandteilen in die Gefäßwand und tragen auf diesem Wege zu einer ödemartigen Volumenzunahme der Ductuswand und somit zur Einengung des Lumens bei. Andererseits stellen diese Veränderungen der Blutgewebsgrenze eine wichtige Voraussetzung

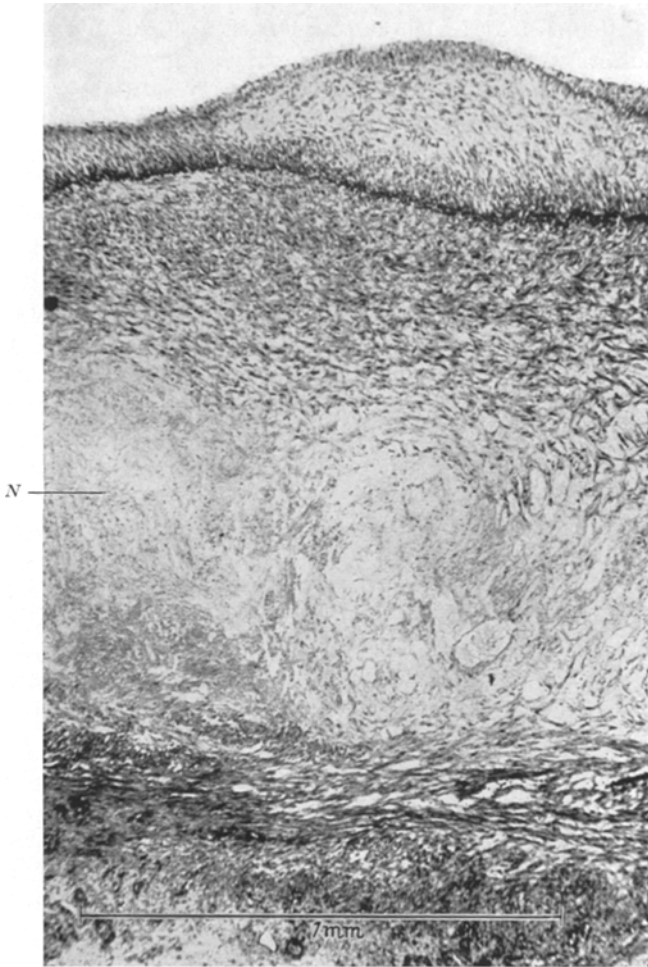


Abb. 9. Die in der mittleren, postnatal stark verbreiterten Ductus-Media entstandene Nekrose (N) zeigt eine auffallende Ähnlichkeit mit den Nekrosen in der Tiefe arteriosklerotischer Herde. Vgl. S. 130. S. Nr. 162/58. Drei Wochen alter Säugling. Paraffineinbettung. Querschnitt. Tartrazin-Phloxyn-Färbung

für die endgültige Adhäsion der gegenüberliegenden und sich in der Mitte des Lumens aneinanderlegenden Intimafalten dar; die Verklebung und Verwachsung dieser Berührungsflächen ist ohne eine oberflächliche Intimaläsion und Endothelverluste kaum denkbar. Der vorausgehende Ersatz des Endothels durch einen feinen Fibrinbelag könnte die Verklebung der Intimafalten begünstigen und somit die endgültige Obliteration des Ductuslumens beschleunigen. — Die Veränderungen der Blutgewebsschranke erscheinen daher — ebenso wie die vorhin geschilderten Umwandlungen der glatten Muskulatur — als ein präparatorischer

Vorgang. Unter physiologischen Verhältnissen ist er so abgestimmt, daß ein Abgleiten ins Krankhafte nicht eintritt und die Obliteration des Ductus ohne Zuhilfenahme einer verschließenden Thrombose erfolgt.

d) Zu den regelmäßigen sekundären Veränderungen des Ductus gehören die Nekrosen seiner Wand. Sie beginnen — worauf GRÄPER bereits hingewiesen hat — in der mittleren Media; nach und nach fließen sie zusammen und dehnen sich oft über größere Anteile der Ductuswand aus. Für ihre Entstehung sind vermutlich 2 Faktoren von Bedeutung: die mit der Wandkontraktion und Engstellung *zunehmende Wanddicke* des Ductusrohres und die zugleich *abfallende Durchströmung* der Ductuslichtung. Mit der zunehmenden Wanddicke ändert sich das Verhältnis zwischen der sich verkleinernden Innenfläche des Gefäßrohres und seiner Gewebsmasse (vgl. LINZBACH 1943). Hierdurch wird vermutlich die normale Diffusion der Nährstoffe durch die Wand herabgesetzt und gestört und eine Ernährungsinsuffizienz der vom Lumen weiter entlegenen, mittleren Schichten der Ductusmedia verursacht. Das gleichzeitig zurückgehende Blutzeitvolumen dürfte die Ernährungsinsuffizienz der Ductuswand weiter verstärken und dadurch die Ausbildung von Nekrosen begünstigen. — Die soeben dargelegte Deutung der Nekroseentstehung geht von der Vorstellung aus, daß die Ernährung der Arterienwand, und zwar ihrer inneren und mittleren Schichten, durch einen vom Lumen ausgehenden Diffusionsstrom erfolgt. Einige Beobachtungen über die Entwicklung und Ausbreitung von Nekrosen in der Wand des Ductus Botalli liefern hierzu bemerkenswerte indirekte Beweise: Bleibt der Ductus Botalli eine Zeitlang nach der Geburt offen und durchstößt, so bleiben auch seine inneren Wandschichten zunächst noch gut erhalten, und zwar auch dann, wenn die Nekrose bereits über die gesamte Circumferenz der Wand ringförmig ausgebreitet ist und die inneren Wandschichten von den äußeren über eine längere Strecke des Gefäßrohres vollständig abgetrennt hat (Abb. 8, 9). Das hier wiedergegebene Zustandsbild läßt sich mit der Annahme, wonach die gesamte Arterienwand durch die von der Adventitia ausgehenden Vasa vasorum ernährt wird, keineswegs vereinbaren. Das Ausbleiben von Nekrosen in der inneren Ductusschicht — wie in dem angeführten Fall — weist eindeutig darauf hin, daß diese Wandschicht in bezug auf ihre Ernährung nicht auf die adventitialen Vasa vasorum angewiesen ist und daß sie vom Lumen aus auf dem Diffusionsweg versorgt wird. — Wird die Lichtung des arteriellen Ganges durch Thromben verschlossen und somit die Durchströmung des Ductus ganz unterbrochen, so stirbt auch die bis dahin erhaltene innere Wandschicht des Ductus ab. Bis auf die äußere Hälfte bzw. das äußere Drittel des Gefäßrohres erscheint dann die Wand des Ductus vollständig nekrotisch.

Zusammenfassende Betrachtungen

a) **Dissoziation der glatten Muskulatur der inneren Media als Voraussetzung der initialen postnatalen Engstellung des Ductus Botalli.** Es wurde bereits seit langem vermutet, daß dem anatomischen Verschluß des Ductus Botalli eine funktionelle Engstellung seines Gefäßrohres zeitlich weit vorausgeht (GERARD 1911, HAMILTON 1937). Die röntgen-kinematographischen Studien an Schafen (BARCLAY, BARCROFT, BARON u. FRANKLIN 1938, 1939), die unmittelbaren Beobachtungen an Meerschweinchen (KENNEDY u. CLARC 1941) und die radiographischen Untersuchungen an Hunden (EVERETT u. JOHNSON 1951) bestätigten diese An-

nahme und zeigten, daß ein funktioneller Verschluß des Ductus mitunter schon wenige Minuten nach Einsetzen der Lungenatmung beobachtet werden kann. Die bis jetzt vorliegenden Untersuchungen an Säuglingen weisen ebenfalls auf eine bald nach der Geburt eintretende funktionelle Engstellung des Ductus hin (ELDRIDGE u. Mitarb. 1954). Da es trotz wiederholter Bemühungen nicht gelang, den Verschluß des Ductus durch anatomisch greifbare, besondere Sperrmechanismen (STRASSMANN, LINZENMEIER, s. kritische Stellungnahme v. GRÄPER) zu erklären, wird die initiale funktionelle Engstellung des Ductus — in Übereinstimmung mit der bereits von VIRCHOW geäußerten Vermutung — auf die Kontraktion seiner muskelreichen Media zurückgeführt (GRÄPER, SWENSSON, v. HAYEK u.a.). Dieser Annahme stehen aber zunächst gewisse Bedenken entgegen. So ist eine bis zum vollständigen Verschluß gehende Kontraktion des Ductus mit einer regelmäßig-zirkulären Lage der Muskelzellen in seiner Media nicht zu vereinbaren, da bei einer solchen Kontraktion die Muskelzellen der inneren Schicht eine 7fache Verkürzung erfahren müßten, deren sie nicht fähig sind. Auch eine so weitgehende passive Stauchung der inneren Muskelschicht ist ohne eine vorausgehende Auflockerung ihrer inneren Verbindungen nicht denkbar. Ein vollständiger Lumenverschluß des Ductus setzt daher nach v. HAYEK eine besondere, schräge, in Schneckenlinien verlaufende Anordnung der glatten Muskelbündel voraus. Bei seinen berechtigten Überlegungen geht v. HAYEK offensichtlich von der Annahme aus, daß die muskuläre Wandung des Ductus vor dem Verschluß keine vorbereitenden Veränderungen erfährt. Kennt man aber die vorhin geschilderten dissezierenden Umwandlungen der inneren Mediaschichten des Ductus, so erscheint die Annahme einer von vornherein bestehenden schrägen Verlaufsrichtung der glatten Muskulatur als Voraussetzung einer bis zum Verschluß gehenden Wandkontraktion nicht erforderlich. Durch die physiologische Angiomalacie tritt — wie dargelegt — eine weitgehende Auflösung der inneren Verbindungen in den lumennahen Schichten auf. Die aus ihrem Zusammenhang herausgelösten Bruchstücke der Mediamuskulatur schnurren nicht selten zu den beschriebenen Muskelknötchen oder ähnlichen Gebilden zusammen. Es liegt durchaus im Bereich des Möglichen, daß hierbei die v. HAYEK geforderte 7fache Verkürzung des muskulären Elements teilweise tatsächlich erfolgt, wenn auch nicht auf Grund einer Verkürzung einzelner Muskelzellen, sondern infolge ihrer dichteren Lagerung. Man bedenke

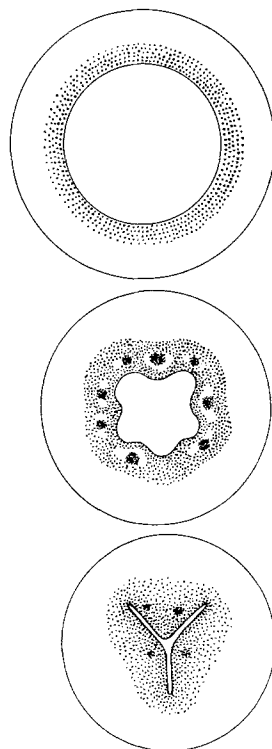


Abb. 10. Schematische Darstellung einzelner Phasen des Ductusverschlusses. Das obere Bild zeigt die Ausbreitung der Angiomalacie auf die inneren Schichten der Ductuswand (punktiert). In der nächsten Phase (mittleres Bild) wird das nachgiebig gewordene Gewebe der inneren Schicht durch die Kontraktion der äußeren Media gefaltet und in Richtung der Gefäßachse verlagert. Die dicht punktierten Partien stellen Muskelzellkonglomerate dar. Die untere Abbildung zeigt den enggestellten Ductus

in diesem Zusammenhang, daß die Muskelzellen, die ursprünglich über eine gewisse Strecke der Gefäßwand in einem Bündel parallel zueinander oder nacheinander gelagert waren, in den Muskelknötchen in mehreren Schichten spiralartig übereinander gewickelt werden. — Das Erscheinen von Muskelzellknötchen deutet zugleich an, daß die inneren Schichten der Media und die Intima nun in ein leicht verformbares, plastisches, schubspannungsfreies Material umgewandelt sind, das nach innen zu verlagert und gefaltet werden kann (Abb. 10). Einer Kontraktion der äußeren Media, die zunächst frei von degenerativen angio-

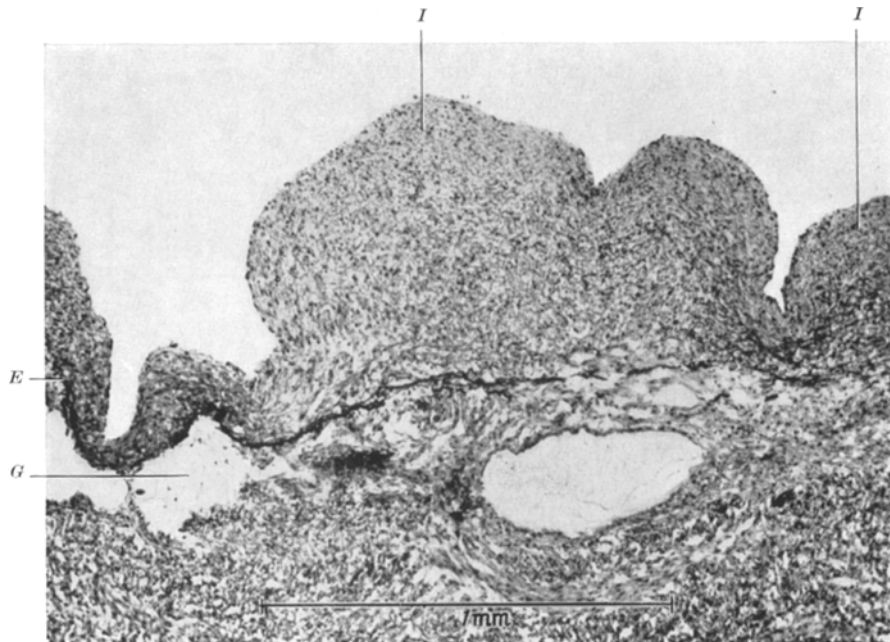


Abb. 11. Faltenbildungen der Intima (I) nach einer weitgehenden Auflösung der subintimalen Mediaschicht mit Ausbildung von Grundsubstanzseen (G). E innere elastische Membran. Vgl. Abb. (10). S. Nr. 42/59. Totgeburt. Paraffineinbettung. Längsschnitt. Orcein

malacischen Veränderungen bleibt, steht jetzt nichts mehr im Wege. — Der Schlüssel zum Verständnis der bald nach der Geburt eintretenden initialen funktionellen Engstellung des Ductus liegt somit unseres Erachtens nicht nur in der Annahme einer besonderen schrägen Anordnung der glatten Muskelbündel, sondern auch in der Kenntnis des zunächst unterschiedlichen Schicksals der inneren und äußeren Muskulatur. *Erst durch eine präparatorische Dissoziation der inneren Schicht wird die Kontraktion der äußeren ermöglicht.*

Von dieser Vorstellung über den Mechanismus der initialen funktionellen Engstellung des Ductus ausgehend, wird man die in der Ductuslichtung erscheinenden „Intimapolster“ — in Übereinstimmung mit den früheren Untersuchungen (GRÄPER) — im wesentlichen als Faltenbildungen auffassen (Abb. 10 und 11); dies schließt verständlicherweise eine gleichzeitige, bereits antenatal beginnende Intimaprolieration im Ductus nicht aus. — Auch der unregelmäßig schräge Verlauf der Muskelbündel, wie er in der inneren Mediaschicht eines kontrahierten Ductus in Erscheinung tritt, dürfte — zumindest beim Menschen — als Folge

einer weitgehenden passiven Verschiebung des dissoziierten Muskelgewebes anzusehen sein. Mit dieser Feststellung soll eine besondere Anordnung der glatten Muskulatur in den übrigen Schichten des Ductus im Sinne von v. HAYEK nicht bestritten werden.

b) Gegenüberstellung einiger Grundvorgänge der Ductusinvolution mit den krankhaften Veränderungen der Arterien. Die Obliteration des Ductus Botalli wird nicht selten als eine Form der Arteriosklerose aufgefaßt (BLUMENTHAL u. a.). Dies kann nur dann berechtigt erscheinen, wenn man unter Arteriosklerose die Gesamtheit der fibrosierenden Arterienerkrankungen verstehen will. In diesem weiteren Formenkreis wird man die Obliteration des arteriellen Ganges mit Recht als eine Art physiologische Sklerose bezeichnen, die bei einem Vergleich mit den krankhaften Veränderungen der Arterien nicht nur gemeinsame Züge, sondern auch wohl erkennbare Besonderheiten zeigt. Diese beruhen vor allem auf dem eigenartigen Bau der Ductuswand und auf dem akuten Ablauf der Gewebsumwandlungen, die der Ductusinvolution zugrunde liegen.

Wie aus dem Vorausgegangenen zu ersehen ist, spielen sich diese akuten Vorgänge vor allem in der inneren *Media* des Ductus ab und sind hier durch eine weitgehende Dissoziation der glatten Muskulatur bei gleichzeitiger Zunahme und unregelmäßiger Verteilung der nichtdifferenzierten Grundsubstanz gekennzeichnet. So weit gehende Veränderungen der *Media* lassen sich bekanntlich bei der herdförmigen Arteriosklerose nicht beobachten, doch kommen sie bei einigen anderen Arterienerkrankungen in einer sehr ausgeprägten Form vor. So sind die auffälligen generalisierten Arterienveränderungen beim *experimentellen Lathyrismus* (vgl. MENZIES u. MILLS 1957) ebenfalls mit einer starken Zunahme der nichtdifferenzierten Grundsubstanz in der Arterienwand, insbesondere in ihrer *Media*, eng verbunden. Ebenso wie bei der Involution des Ductus geht die Vermehrung dieser Substanz auch beim Lathyrismus mit einer beträchtlichen mechanischen Schwächung der Arterienwand, einer Angiomalacie einher und hat letzten Endes dissezierende Wandblutungen und Gefäßrupturen zur Folge. — Bemerkenswerterweise finden beim Lathyrismus auch am Knochensystem, d. h. an den Knorpel-Knochengrenzen starke Vermehrungen der gleichen metachromatischen Substanz statt.

Wenn auch die kausalgenetischen Mechanismen, die der physiologischen Angiomalacie der glatten Ductusmuskulatur und den morphologisch ähnlichen Veränderungen der Arterienwände beim experimentellen Lathyrismus zugrunde liegen, nur wenig Gemeinsames haben dürften, so zeigen doch die beiden Arterienwandveränderungen, wie weit der jeweilige Zustand der Arterienwand und vor allem die mechanischen Eigenschaften ihrer *Media* von dem Verhältnis zwischen der glatten Muskulatur und der dazwischenliegenden nichtdifferenzierten metachromatischen Grundsubstanz abhängig sind. Während unter normalen Verhältnissen diese Substanz — zusammen mit dem reticulären Gerüst — die einzelnen Muskelzellen miteinander verbindet und das unbehinderte Aneinandergleiten der Muskelbündel bei Kontraktion oder Erschlaffung der Arterienwand ermöglicht, ist die krankhafte Vermehrung der gleichen Substanz mit einer Lockerung der normalen inneren Zusammenhänge eng verbunden. Durch die Zunahme der nichtdifferenzierten Grundsubstanz wird vermutlich auch die normale Diffusion der Nährstoffe und der Stoffwechselprodukte in der

Arterienwand gestört, wodurch die Dissoziation der glatten Muskulatur begünstigt werden könnte.

Ähnliche formalgenetische Zusammenhänge trifft man auch bei der idiopathischen Medianekrose (ERDHEIM) an, die bekanntlich ebenfalls mit einer weitgehenden Auflösung der Media und dadurch bedingten dissezierenden Blutungen und Arterienrupturen verbunden ist. Allerdings kommen in der Ductuswand so weitgehende Wandzerstörungen kaum vor, da unter normalen Verhältnissen die angiomalacischen Veränderungen auf die inneren Wandschichten beschränkt bleiben, wo ihnen, wie dargelegt, eine physiologische Aufgabe zukommt.

Vergleichbare Mediaveränderungen kommen bei den Arterioskleroseformen höherer Altersstufen bekanntlich nicht vor. Dennoch lassen sich zwischen den Involutionsvorgängen des Ductus und einigen Teilerscheinungen der herdförmigen Arteriosklerose manche gemeinsame Merkmale erkennen. So sind die Wachstumszonen der arteriosklerotischen Intimaherde (ebenso wie die entzündlichen Intimawucherungen) mitunter nahezu ebenso reich an der nichtdifferenzierten metachromatischen Grundsubstanz, wie die innere Media und die Intima des Ductus. Auch cystische Hohlrumbildungen, die in der Ductuswand einen typischen und häufigen Befund darstellen, kommen in solchen Partien arteriosklerotischer Herde mitunter vor. Eine bemerkenswerte Ähnlichkeit besteht in bezug auf die Veränderungen der Blutgewebsschranke: Ebenso wie an der Innenwand des Ductus, so findet man auch an der Oberfläche grundsubstanzreicher arteriosklerotischer Intimabeete recht häufig feine Fibrinplatten und in ihren subendothelialen Schichten interstitielle Fibrinablagerungen. Die Gegenüberstellung der Wachstumszonen der arteriosklerotischen Intimabeete mit den Umwandlungen der inneren Schicht der Ductuswand weist somit erneut auf die engen Beziehungen hin, die zwischen der Auflockerung der Arterienwand und den Fibrinablagerungen an ihrer Innenwand und in ihrem Gewebe bestehen. Sie läßt zugleich einige feinere Veränderungen der Arterienwand als *präsklerotische* und *präthrombotische* Vorgänge erscheinen. Will man die parietale Thrombose, die unter anderem auch über den grundsubstanzreichen Wachstumszonen der arteriosklerotischen Intimabeete nicht selten entsteht, als eine wichtige oder nahezu einzige Ursache der nodösen Arteriosklerose hinstellen, wie dies vor allem durch einige englische Autoren angestrebt wird, so darf hierbei nicht unerwähnt bleiben, daß es sich bei solchen Thrombosen um *sekundäre* Vorgänge handelt, deren Voraussetzungen in den übergeordneten Strukturveränderungen der Arterienwand, insbesondere ihrer Intima zu suchen sind. Diese Veränderungen können — worauf wir seinerzeit hingewiesen haben (1949, 1952) — auch ohne thrombotische Komplikationen zu einer Intimafibrose führen. Welcher Art solche primären Affektionen der Gefäßwand sein könnten, deuten auch die Beobachtungen an dem Involutionsvorgang des Ductus Botalli an. Sie zeigen zugleich, daß eine bis zur Obliteration der Lichtung gehende Umwandlung eines Gefäßstammes auch ohne Thrombenbildung möglich ist.

Der nodösen Arteriosklerose und der Ductusinvolution sind somit in der Tat einige Teilvorgänge gemeinsam. Die zugleich bestehenden Unterschiede erlauben jedoch nicht, die Involution des arteriellen Ganges als eine Form der herdförmigen Arteriosklerose aufzufassen, zumal die in dem Lumen des Ductus entstehenden „Intimakissen“ im wesentlichen durch die Faltung des vorgebildeten Intima-

gewebes zustande kommen (vgl. S. 132). Sie haben daher mit den Intimapolstern der herdförmigen Arteriosklerose nur eine äußere Ähnlichkeit und können also mit diesen nicht vorbehaltlos identifiziert werden. Dagegen erscheint eine Parallele zwischen den in der Tiefe arteriosklerotischer Polster entstehenden Nekroseherden und den Nekrosen der Ductuswand (Abb. 9) berechtigt und aufschlußreich (vgl. 5. Abschnitt).

Zusammenfassung

Die postnatale funktionelle Engstellung des Ductus wird durch eine weitgehende Dissoziation seiner inneren Wandschichten eingeleitet, die unter anderem durch das Auftreten eigenartiger Muskelzellknötchen manifest wird. Dieser Dissoziation kommt im Rahmen der Ductusinvolution die Bedeutung einer präparatorischen physiologischen Angiomalacie zu, in deren Verlauf die inneren Schichten des Ductus in ein nachgiebiges, plastisches Gewebematerial umgewandelt werden, das für die Kontraktion der äußeren Media kein Hindernis mehr darstellt. Der Schlüssel zum Verständnis des Mechanismus einer frühzeitigen funktionellen Engstellung des Ductus liegt nach Ansicht der Verff. vor allem in der Kenntnis dieser dissezierenden Vorgänge und des zunächst unterschiedlichen Schicksals der inneren und der äußeren Ductusmuskulatur: Erst durch eine präparatorische Dissoziation der inneren wird eine Kontraktion der äußeren Schichten ermöglicht. — Die physiologische Angiomalacie geht mit einer beträchtlichen mechanischen Schwäche der Innenwand des Ductus Botalli einher, die eine Reihe von sekundären Veränderungen des arteriellen Ganges zur Folge haben kann. Im Zusammenhang mit der Darstellung dieser Veränderungen, die oft den Eindruck eines krankhaften Geschehens vermitteln, wird auf die allgemeinere Bedeutung einiger Teilvorgänge der Ductusinvolution als physiologischer Vorbilder krankhafter Arterienaffektionen hingewiesen.

Summary

The post-natal functional narrowing of the ductus Botalli is accompanied by a preparatory angiomalacia and an extensive dissociation of its inner layers. By this a contraction of the outer layers leading to the closure of the duct becomes possible. In connection with the discussion of these changes, the significance of several sequences in the involution of the ductus as physiologic models of pathologic arterial affections is pointed out.

Literatur

BARCLAY, A. E., J. BARCROFT, D. H. BARRON and K. J. FRANKLIN: X-ray studies of the ductus arteriosus. *Brit. J. Radiol.* **11**, 570—585 (1938). — A radiographic demonstration of the circulation through the heart in the adult and in the foetus and the identification of the ductus arteriosus. *Brit. J. Radiol.* **12**, 505—517 (1939). — BLUMENTHAL, L. S.: Pathologic significance of the ductus arteriosus. *Arch. Path. (Chicago)* **44**, 372—379 (1947). — CHRISTIE, A.: Normal closing time of the foramen ovale and the ductus arteriosus. An anatomic and statistical study. *Amer. J. Dis. Child.* **40**, 323—326 (1930). — COSTA, A.: La minuta struttura e la trasformazioni involutive del dotto arterioso di Botallo nella specia umana. *Cuore e Circol.* **14**, 546—568 (1930). — DANESINO, V. L., J. R. M. REYNOLDS and J. H. REHMAN: Comparative histologic structure of the human ductus arteriosus according to topography, age and degree of constriction. *Anat. Rec.* **121**, 801—829

(1955). — ELDRIDGE, F. L., H. N. HULTGREEN and M. E. WIGMORE: The physiological closure of the Ductus arteriosus in newborn infants. *Science* **119**, 731—732 (1954). — EVERETT, N. B., and R. J. JOHNSON: A physiological and anatomical study of the closure of the ductus arteriosus in the dog. *Anat. Rec.* **110**, 103—111 (1951). — FOSSEL, M.: Mors subita neonatorum durch Ruptur des Ductus Botalli. *Verh. dtsch. Ges. Path.* **43**, 195—196 (1959). — GERARD, G.: Zit. nach EVERETT u. JOHNSON. — GRÄPER, L.: Die anatomischen Veränderungen kurz nach der Geburt. III. Ductus Botalli. *Z. Anat. Entwickl.-Gesch.* **61**, 312—329 (1921). — GRÜNER, W.: Zit. nach KOWALSKI. — HAMILTON: Zit. nach EVERETT u. JOHNSON. — HAYEK, H. v.: Der funktionelle Bau der Nabelarterien und des Ductus Botalli. *Z. Anat. Entwickl.-Gesch.* **105**, 15—24 (1935). — HOLMES, R. L.: Some features of the ductus arteriosus. *J. Anat. (Lond.)* **92**, 304—309 (1958). — JAGER, B. V., and O. J. WOLLENMAN: An anatomical study of the closure of the ductus arteriosus. *Amer. J. Path.* **18**, 595—613 (1942). — KAUFMANN, E.: Lehrbuch der speziellen pathologischen Anatomie, Bd. 1, S. 85. Berlin u. Leipzig: W. de Gruyter 1931. — KENNEDY, J. A., and S. L. CLARK: Observations on the ductus arteriosus of the Guinea pig in relation to its method of closure. *Anat. Rec.* **79**, 349—363 (1941). — KLOB: Zit. nach KOWALSKI. — KOWALSKI, W.: Über Thrombose des Ductus arteriosus bei Neugeborenen. *Virchows Arch. path. Anat.* **233**, 191—203 (1921). — LINZBACH, A. J.: Vergleich der dystrophischen Vorgänge an Knorpel und Arterien als Grundlage zum Verständnis der Arteriosklerose. *Virchows Arch. path. Anat.* **311**, 432—508 (1943). — LINZMEIER, G.: Der Verschluß des Ductus arteriosus Botalli nach der Geburt des Rindes. 1914. — MENZIES, D. W., and K. W. MILLS: The aortic and skeletal lesions of lathyrism in rats on a diet of sweet pea. *J. Path. Bact.* **73**, 223—237 (1957). — MEYER, W. W.: Die Bedeutung der Eiweißablagerungen in der Histogenese arteriosklerotischer Intimaverdickungen der Aorta. *Virchows Arch. path. Anat.* **316**, 268—316 (1949). — Beobachtungen über Abheilung arteriosklerotischer Geschwüre der Aorta. *Virchows Arch. path. Anat.* **319**, 44—71 (1950). — Die Eiweißablagerung im Werdegang der Arteriosklerose. *Klin. Wschr.* **30**, 244—253 (1952). — NOBACK, G. J., and I. REHMAN: The ductus arteriosus in the human fetus and newborn infant. *Anat. Rec.* **81**, 505—527 (1941). — RAUCHFUSS, C.: Über Thrombose des Ductus arteriosus Botalli. *Virchows Arch. path. Anat.* **17**, 376—397 (1859). — REHMAN, I.: A study of the microscope anatomy of the ductus arteriosus and further findings regarding the frequency and the structure of the "valve of the ductus arteriosus". *Anat. Rec.* **76**, Suppl., 47 (1940). — ROEDER, H.: Die Histogenese des arteriellen Ganges. Ein Beitrag zur Entwicklungsmechanik der Fötalwege. *Arch. Kinderheilk.* **33**, 147—161 (1902). — SCIACCA, A., and M. CONDORELLI: Involution of the ductus arteriosus. A morphological and experimental study, with a critical review of the literature. 52 S. Basel: S. Karger 1960. — STAEMMLER, M.: Lehrbuch der speziellen pathologischen Anatomie, begründet v. E. KAUFMANN, herausgeg. v. M. STAEMMLER, Bd. 1, S. 204. Berlin: W. de Gruyter 1955. — STRASSMANN, P.: Anatomische und physiologische Untersuchungen über den Blutkreislauf beim Neugeborenen. *Arch. Gynäk.* **45**, 392—436 (1894). — SWENSSON, Å.: Beitrag zur Kenntnis von dem histologischen Bau und dem postembryonalen Verschluß des Ductus arteriosus Botalli. *Z. mikr.-anat. Forsch.* **46**, 275—298 (1939). — VIRCHOW, R.: Zit. nach RAUCHFUSS. — WAGENER, O.: Zit. nach KOWALSKI. — WRANY: Zit. nach KOWALSKI.

Professor Dr. W. W. MEYER und Dr. E. SIMON
Pathologisches Institut, Marburg a. d. Lahn, Robert Koch-Straße 5