

Aus der Pathologisch-Anatomischen Abteilung (Leiter: Prof. Dr. W. R. MEYER)  
des Städtischen Krankenhauses Am Urban, Berlin  
(Ärztlicher Direktor: Dr. W. KLAUSENBERG).

## Wiederauflösung von Kalkablagerungen bei Arteriosklerose.

Von

Dr. W. W. MEYER.

Mit 7 Textabbildungen.

(Eingegangen am 21. Dezember 1948.)

### *Einleitung.*

Durch zahlreiche eingehende Untersuchungen (FABER, HUECK, MÖNCKEBERG, FARKAS und FASAL, LINZBACH, BLUMENTHAL-LAUSING-WHEELER u. v. a.) sind wir über die Morphologie der Arterienverkalkung gut unterrichtet. Die Entstehung der Kalkablagerungen, beginnend mit feinen staubförmigen Niederschlägen bis zur Ausbildung ausgedehnter Kalkplatten und -ringe, ist beim Menschen bereits eingehend studiert und auch im Tierversuch durch Einwirkung verschiedener Substanzen erzeugt worden (JOSUÉ, ERB, RABL, KLEINMANN, BALÓ, HUEPER u. a.). Was das weitere Schicksal der Arterienverkalkungen anbelangt, so ist lediglich bekannt, daß in ihrem Bereich ein Knochengewebe entstehen kann (MARCHAND, ORTH, ROHMER, MÖNCKEBERG) und daß dieser Knochenbildung eine Resorption des kalkinkrustierten Substrates durch ein Granulationsgewebe vorausgeht. Über eine *direkte* Wiederauflösung der Gefäßverkalkungen, d. h. über eine Auflösung von Kalkniederschlägen ohne unmittelbare Zellbeteiligung, allein durch den Saftstrom, ist meines Wissens noch nicht berichtet. Irgendwelche Angaben darüber finden sich weder in dem letzten Arteriosklerosereferat von ASCHOFF (1939), noch in der bekannten ausführlichen Übersicht über die Arteriosklerose von HUEPER (1944/45).

Die Möglichkeit einer solchen *direkten* Wiederauflösung des Kalks mit dem Freiwerden des ursprünglichen organischen Gewebssubstrates haben aber schon einige Altmeister der Pathologie vermutet. So weist z. B. v. RECKLINGHAUSEN bereits 1883 darauf hin, daß eine nachträgliche Einschmelzung der petrifizierten Gewebsstücke denkbar, „jedoch noch nicht tatsächlich nachgewiesen“ sei. Um die Jahrhundertwende wird die Möglichkeit der Wiederauflösung von dystrophischen Verkalkungen erneut von ASCHOFF in seinem Referat über die Verkalkung (1902) erörtert. Er bemerkt zu dieser Frage, „eine Lösung der Kalk-

salze, auch wenn sie in Form von Kalkalbuminaten vorhanden sind, ist wohl möglich . .“.

Unter Hinweis auf die Beobachtungen von SCHUJENINOFF über die direkte Auflösung der verkalkten quergestreiften Muskelfasern in genähten Operationswunden weist ASCHOFF darauf hin, daß es sich dabei entweder um eine gleichzeitige Lösung der Kalkablagerungen und des inkrustierten Substrates oder um eine voraufgehende Kalkauflösung handelt, der sich eine Verdauung der restlichen Eiweißkörper durch Zellen anschließt (S. 583).

Im Tierversuch gelang es TANAKA (1912), zu zeigen, daß wasserunlösliche Kalksalze, in ein gesundes Gewebe (Leber, Niere, Milz, Muskulatur) eingeführt, in kurzer Zeit vom Organismus des Versuchstieres wieder aufgelöst werden. Zu diesen Experimenten TANAKAS bemerkt jedoch M. B. SCHMIDT, daß über die Art und Weise solch einer Kalkauflösung bei den Versuchstieren nichts Näheres bekannt sei und daß ein ähnlicher Vorgang beim Menschen kaum beobachtet werden könnte. „Da die Verhältnisse, unter denen die metastatische und gichtige Verkalkung auftritt, in der Regel andauern, so ist die Gelegenheit kaum einmal geboten.“ Im Rahmen dieser allgemein eingebürgerten Einstellung zu den Herden der dystrophischen Verkalkung werden auch die Arterienverkalkungen als etwas Endgültiges und Unveränderliches angesehen. Die Kalkablagerung sei „förmlich der letzte Akt“ des arteriosklerotischen „Dramas“ (HUECK, 1948). Entgegen diesen allgemein verbreiteten Vorstellungen weisen unsere Beobachtungen, die dieser Mitteilung zugrunde liegen, darauf hin, daß eine direkte Wiederauflösung der Arterienverkalkungen ohne eine unmittelbare Zellbeteiligung stattfindet und bei einer fortgeschrittenen Arteriosklerose als ein nicht seltenes Ereignis betrachtet werden muß.

#### *Zusammenfassende Darstellung der Befunde und ihre Deutung.*

Auf den Gedanken, daß eine Kalkauflösung bei der Arteriosklerose stattfinden kann, sind wir<sup>1</sup> zuerst durch unsere früheren Beobachtungen an den ödematösen Intimabeeten der Aorta gekommen. Schon damals stellte sich heraus, daß die arteriosklerotischen Polster, die infolge der Plasmadurchtränkung ödemartig aufgelockert werden, nichts mehr von ihren staubförmigen, feindispersen Kalkniederschlägen erkennen lassen. Im Gegensatz zu den benachbarten, mit Hämatoxylin intensiv blau-violett verfärbten, kalkhaltigen Intimapartien, weisen die ödematös-durchtränkten Bezirke der Intimabeete im Hämatoxylin-Eosinpräparat einen rötlichen Farbton auf.

Die Vermutung, daß es sich dabei um eine Wiederauflösung der Kalkablagerungen handeln könnte, haben wir in unserer früheren, bereits erwähnten Publikation nur angedeutet, da die ersten Eindrücke

<sup>1</sup> Virchows Arch. 316, 268 (1949).

noch durch weitere Beobachtungen nachgeprüft werden sollten. Um dieser Frage nachzugehen, haben wir aus dem laufenden Sektionsmaterial solche *Aorten* und *Aa. iliaca* histologisch untersucht, die unseres Erachtens schon durch makroskopische Betrachtung Kalkauflösungsprozesse erwarten ließen. So wurden von uns ödematöse Intimapartien, nicht geschwürige Atherome, sog. „polypöse“ Intimabeete

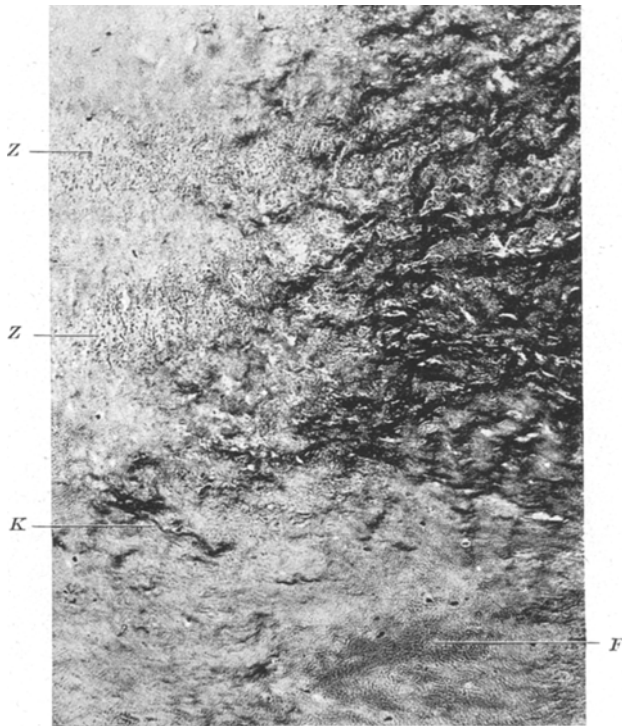


Abb. 1. Kalkschwund bei plasmatischer Durchtränkung und histolytischer Auflösung eines arteriosklerotischen Polsters: Im linken Teil des Bildes fast keine Faserstrukturen und keine Kalkniederschläge mehr sichtbar. Bei *Z* ist ein körniger Zerfall der Grundsubstanz zu erkennen. *K* Reste in Auflösung begriffener kalkinkrustierter Fasern. *F* Fibrinausfällung in der Nähe von Media. Gefrierschnitt. Hämatoxylin-Eosin. 100mal. (Der blau-violette Kalk ist durch schwarz wiedergegeben.)

(s. weiter unten), Umgebung arteriosklerotischer Geschwüre und blutig durchsetzte Intimapartien untersucht. Insgesamt umfaßt unser Material 16 Fälle (S.-Nr. 253/48, ♀, 74 Jahre; 256/48, ♂, 77 Jahre; 289/48, ♀, 69 Jahre; 311/48, ♂, 72 Jahre; 366/48, ♂, 83 Jahre; 392/48, ♂, 56 Jahre; 404/48, ♂, 73 Jahre; 447/48, ♀, 68 Jahre; 453/48, ♂, 69 Jahre; 459/48, ♂, 44 Jahre; 466/48, ♂, 72 Jahre; 471/48, ♂, 50 Jahre; 477/48, ♂, 53 Jahre; 480/48, ♀, 71 Jahre; 482/48, ♂, 53 Jahre; 486/48, ♂, 63 Jahre.)

In den meisten Fällen handelt es sich also um Aorten älterer Individuen mit ausgebreiteter verkalkender und zum Teil geschwürriger Arteriosklerose, wie man sie sonst alltäglich am Sektionstisch sieht.

Das in Formalin und zum Teil auch in Alkohol fixierte und *nicht entkalkte* Material wurde in Paraffin, Celloidin und Celloidin-Paraffin eingebettet. Färbungen: Hämatoxylin, zum Teil ohne nachträgliche Differenzierung in salzsaurem Alkohol und ohne Gegenfärbung, Hämatoxylin-Eosin, Azan, Kalknachweis nach KOSSA. Gefrierschnitte wurden auch mit Sudan III gefärbt.

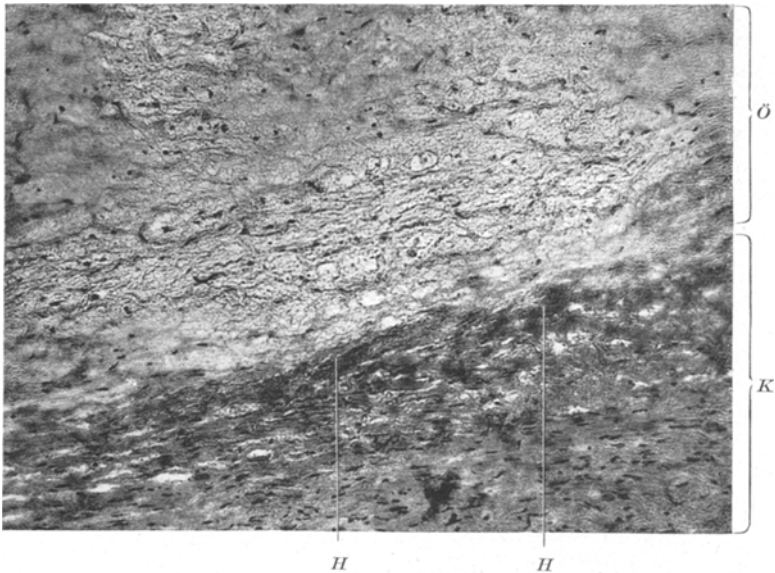


Abb. 2. Schwund staubförmiger Kalkniederschläge im Bereich einer ödematös aufgelockerten Intimapartie (Ö). K Kalkhaltige Intimapartie. H Haufenförmige, feindisperse Kalkniederschläge im angrenzenden Gewebe. Gefrierschnitt, Hämatoxylin-Eosin. 100mal. Kalk ist durch schwarz wiedergegeben.

An diesem neuen, einschlägigen Material konnten wir unsere frühere Annahme bestätigen, daß eine *Auflösung der staubförmigen Kalkablagerungen im Bereich einer plasmatischen Durchtränkung der Arterienwand tatsächlich stattfindet* (Abb. 1 und 2). Das Vordringen des Blutplasmas in die Gefäßwand ist dabei an einer ödematösen Auflockerung des Intimagewebes, an Ansammlungen von eiweißreicher Ödemflüssigkeit und am Auftreten von frischen Fibrinausfällungen zu erkennen<sup>1</sup>. Die ödematösen, kalklosen Partien greifen so tief in die Intima hinein, daß der mögliche Einwand, es handle sich nur um ödematöse Auflockerung der ursprünglich kalklosen Intimabezirke, nicht stichhaltig sein kann (vgl. Abb. 1).

<sup>1</sup>Näheres siehe in unseren früheren Mitteilungen, Virchows Arch. **314**, 681 (1947); **316**, 268 (1949).

Die Vermutung, daß die Kalkablagerungen durch das Blutplasma aufgelöst werden, das in die Arterienwand eingedrungen ist, erschien uns sehr naheliegend und hat die Richtung unserer weiteren Untersuchungen bestimmt. Diese Vermutung war um so mehr berechtigt, als die Studien von RÖSSLE und SCHÜRMANN und MACMAHON die gewebsfeindliche Wirkung des Blutplasmas bei bestimmten pathologischen Zuständen schon klargelegt haben. In der Hoffnung, die Auflösung nicht nur staubförmiger, sondern auch größerer Kalkablagerungen in der Arterienwand feststellen zu können, wandten wir uns nun dem Studium solcher arteriosklerotischer Intimapolster zu, die von vornherein ein verstärktes Einsickern von Blutflüssigkeit in die Arterienwand vermuten ließen. Wir untersuchten zunächst die im Schrifttum wenig beachteten, weichen, rötlichen, stark in die Lichtung vorspringenden und unter anderem sehr cholesterinreichen Intimabeete, die uns schon von früher her als Quelle der Cholesterinkrystall-embolie bekannt waren<sup>1</sup>. Ihre rötliche Farbe stammt von den Erythrocyten her, die zusammen mit Fibrin in die oberflächliche Schicht des Beetes und des hierin eingeschlossenen Atheroms eingedrungen sind und in späteren Stadien auch weiter in die Tiefe und nach den Seiten zu vordringen. Die Oberfläche solcher Intimabeete ist glatt und wird, wie die mikroskopische Untersuchung zeigt, fast überall durch eine schmale Schicht von Bindegewebe gebildet, das zu Anfang nur an vereinzelt Stellen kleine Defekte aufweist, die durch festere Fibrinpfropfe ausgefüllt worden sind. Mit diesem letzten Hinweis wollen wir vor allem die Tatsache hervorheben, daß es sich dabei *nicht* um grob exulcerierte, bereits durch den Blutstrom erodierte Atherome handelt, aus denen Kalkniederschläge vom vorbeifließenden Blut weggerissen und weggetragen werden.

Wie die Erfahrung lehrt, werden diese Intimaerhebungen am Sektionstisch nicht selten fälschlicherweise für Thromben gehalten. In der Tat handelt es sich aber um eine Umwandlung alter arteriosklerotischer Polster, die unter einer stärkeren Einsickerung von Blutplasma in das Atherom vor sich geht. Die beträchtliche Volumenzunahme des Intimabeetes, erkenntlich an seiner stark in die Lichtung vorspringenden, runden Gestalt, ist auf die plasmatische Durchtränkung zurückzuführen.

Untersucht man nun diese Intimabeete im mikroskopischen Schnitt auf ihren Kalkgehalt, so fällt bereits bei der Übersichtsvergrößerung ihre außerordentliche Kalkarmut auf. Der so übliche blaue Farbton der „*dichten*“, für das Blutplasma nicht erreichbaren Atherome ist hier vollständig geschwunden; sowohl das eigentliche Atherom als auch das umgebende Bindegewebe färben sich in rosa und rötlichen Farbtönen, Kalkdrusen fehlen des öfteren nahezu vollständig, sowohl im eigent-

<sup>1</sup> Virchows Arch. 314, 616 (1947).

lichen Atherom als auch in dem umgebenden, unmittelbar anliegenden hyalinen Bindegewebe. Dies ist um so mehr erstaunlich, da es sich zumeist um ältere Individuen gehandelt hat und die übrigen, für das Plasma noch undurchlässigen, „*dichten*“ Atherome derselben Aorta ihren Kalkgehalt und ihren blauen Farbton vollauf behalten haben. Dagegen sind in den beschriebenen „*polypösen*“ Intimabeeten, wie eben dargelegt, nur noch vereinzelt grobkörnige Kalkniederschläge geblieben, die man erst bei einer stärkeren Vergrößerung zu erkennen vermag. Man findet sie dann zumeist in den tieferen oder seitlichen Partien des Beetes, und zwar nur in den Teilen, die vom Blutplasma, erkenntlich an netzigen und kompakteren Fibrinausfällungen oder an kleinen Erythrocytenansammlungen, noch nicht erreicht worden sind (Abb. 3 und 4). Ist die plasmatische Durchtränkung bis zum Boden des Atheroms vorgedrungen, hat sie die Intima-Mediagrenze erreicht, so findet man sowohl im Atherom als auch in seiner Umgebung in der Regel keine Kalkniederschläge mehr. *Dort, wo Fibringerinnung in der Arterienwand bereits erfolgt ist, lassen sich gewöhnlich keine oder nur sehr geringe Kalkdrusen nachweisen.* Daß sich die Kalkniederschläge und Fibrinausfällungen in gewissen Grenzen ausschließen, läßt sich auch an anderen Atheromen beobachten, die zwar für das Blutplasma schon durchlässig geworden sind, jedoch mit einer noch gut erhaltenen Bindegewebsschicht überdeckt worden sind. Damit wäre auch der vorhin erwähnte Einwand, es handle sich bei diesem Kalkschwund aus den Atheromen lediglich um eine *Auslösung* der verkalkten Atherompartikelchen und ihr Hinwegtragen mit dem Blutstrom, endgültig zurückgewiesen. Gegen die einfache mechanische Auslösung der verkalkten Partikelchen aus den erwähnten polypösen Atheromen spricht auch die Tatsache, daß trotz der hier stattfindenden plasmatischen Durchsetzung der ursprüngliche Aufbau des Atheromherdes erhalten geblieben ist, und zwar sowohl in den bereits plasmatisch durchtränkten, kalklosen als auch in den noch kalkhaltigen Partien. Dies erkennt man vor allem aus der gleichmäßigen Verteilung in beiden genannten Partien von Cholesterinkrystallücken (Abb. 3 und 4). Hätte hier ein größeres Hineinwühlen von Blut stattgefunden, so wären auch diese Aussparungen, die von den vorgebildeten krystallinischen Einlagerungen stammen, nicht mehr zu sehen. — Nebenbei sei bemerkt, daß den in die Tiefe vordringenden Fibrinausfällungen und Erythrocyten manchmal eine helle Zone im Atherombrei vorausgeht (s. Abb. 3), in deren Bereich sowohl keine Kalkniederschläge als auch keine Faserreste mehr zu sehen sind. Wahrscheinlich erfolgt hier die *Histolyse* und Kalkauflösung noch kurz vor dem Ausfall des Fibrins und wird wohl durch flüssige Bestandteile des Blutplasmas bewerkstelligt.

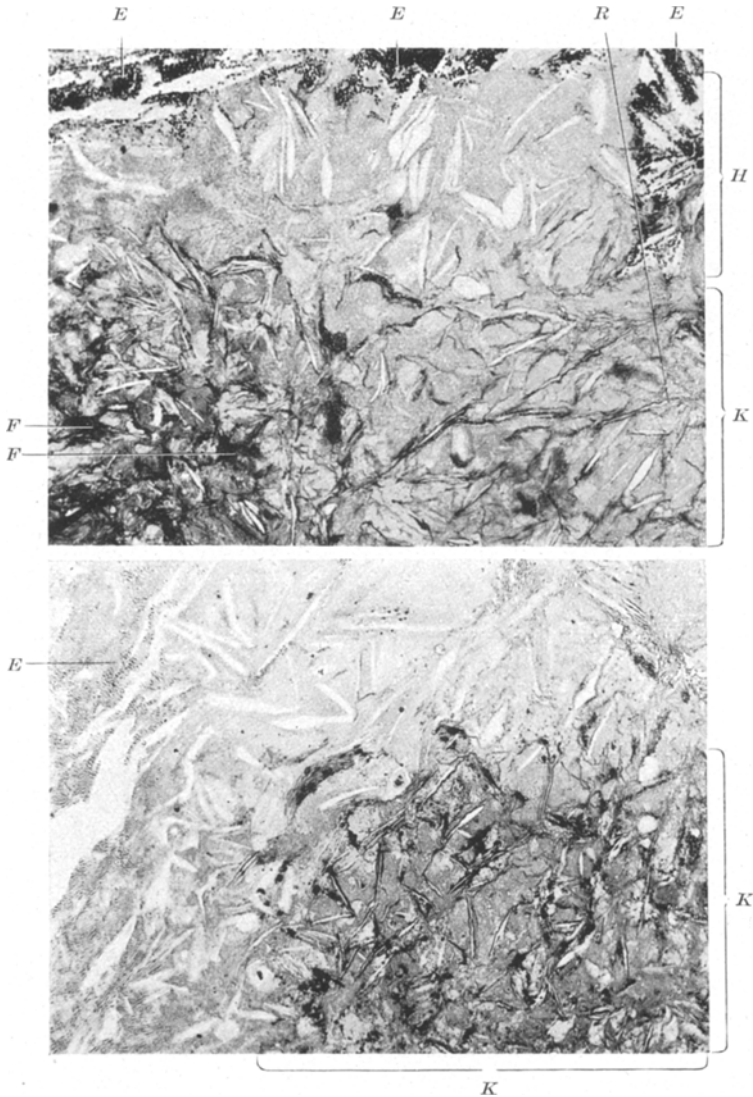


Abb. 3. Auflösung von körnigen Kalkniederschlägen in einem undicht gewordenen arteriosklerotischen Polster. *Untere Aufnahme:* Kalkniederschläge (schwarze unregelmäßige Körner und Kalkstaub) nur noch im rechten unteren Teil des Bildes sichtbar (K), Lücken von Cholesterinkristallen sind dagegen überall zu erkennen und gleichmäßig verteilt. Hämatoxylin-Eosin. *Obere Aufnahme:* Dieselbe Partie im Azanpräparat. Azanfärbung zeigt das beginnende Einsickern von Erythrocyten (E oben) und eine von links nach rechts fortschreitende Fibringerinnung (F, links unten; Fibrin ist durch schwarz wiedergegeben). In der kalkhaltigen Partie des Atheroms noch gut sichtbare reticuläre Fasern mit gestrecktem Verlauf (R). Zwischen der beginnenden hämorrhagischen Durchsetzung und der kalkhaltigen Partie liegt eine helle, histolytische, kalklose Zone (H). S.-Nr. 289/48, 200mal. Paraffinschnitte.

Um etwaigen Mißverständnissen vorzubeugen, sei hier gleich hervorgehoben, daß die festgestellte gegenseitige Beziehung zwischen Fibrin und Kalk sich nur auf den Bereich der Atherome bezieht. Sie soll nicht als eine strenge Regel, sondern vielmehr als eine *Tendenz* verstanden werden. Im Einzelfall kommt es selbstverständlich auch auf das Massenverhältnis zwischen Kalk- und Fibrinablagerungen an.

Die angeführten Beobachtungen über das Verhältnis zwischen Kalk und Fibrin im Bereich der undichten Atherome stehen nur in einem scheinbaren

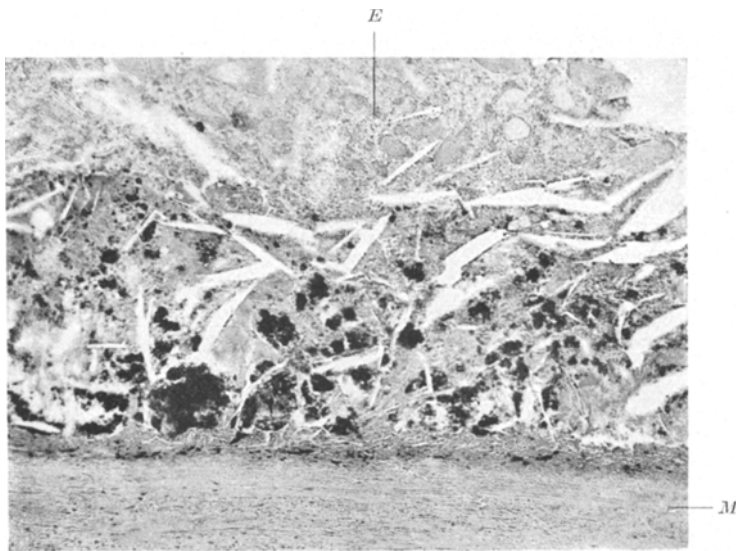


Abb. 4. Keine Kalkniederschläge im Bereich einer beginnenden hämorrhagischen Durchsetzung des Atheroms (oberer Teil des Bildes). Ausgelaugte Erythrocyten (*E*) sind hier an leichter Körnelung in der Nähe von Cholesterinkristallen gerade noch erkennbar. Reichlich Kalkdrusen in der noch dichten Schicht des Atheroms (unterer Teil des Bildes). *M* Media. S.-Nr. 366/48, Hämatoxylin-Eosin. Gefrierschnitt. 100mal.

Widerspruch zu der bekannten Neigung thrombotischer Massen sich mit Kalksalzen zu imprägnieren. Bei dem letzteren Vorgang handelt es sich gewöhnlich um ältere Blutpfropfe, die nicht selten das gesamte Gefäß verschließen und somit für das Blutplasma nur in geringem Maße zugänglich sind. Bei den beobachteten Fibrinablagerungen in den Atheromen handelt es sich dagegen zumeist um frische Fibrinausfällungen, die ihre netzige Struktur nicht selten noch deutlich erkennen lassen.

Eine Wiederauflösung von Kalkablagerungen ergibt sich auch aus weiteren Beobachtungen. In den hyalinen Wänden eines dichten, vom Blutstrom gut abgeschlossenen Atheroms sieht man neben den größeren Kalkdrusen und Kalkplatten stets auch eine feinkörnige Bestäubung und *diffuse Durchtränkung* des Intimagewebes mit Kalksalzen, die in einem Hämatoxylinpräparat durch einen kräftigen blau-violetten Farbton des kalkreichen Gewebes sofort auffallen. Dagegen



sieht man in den Atheromen, die für das Blutplasma durchlässig geworden sind, daß die hyalinen Wandungen nicht selten nur noch größere Kalkdrusen enthalten, die in einem nur mit Eosin rötlich gefärbten Gewebe liegen (Abb. 5). Es drängt sich der Gedanke auf, daß die feindispersen Kalkniederschläge in diesen Teilen der Arterienwandung vom Saftstrom bereits gelöst sind und daß hier nur noch größere Kalkniederschläge (Drusen, Platten) bleiben konnten, die natürlich eine längere Zeit für ihre Auflösung beanspruchen müssen.



Abb. 5. *Unteres Bild:* Das Dach eines undicht gewordenen Ateroms. Größere Kalkdrusen mit ausgefranzten Rändern liegen in einer hell verfarbten hyalinen Wandung, die keine diffuse Kalkimprägnation und keine staubförmigen Kalkniederschläge mehr besitzt. (*A*) Atherombrei. *Oberes Bild:* Zum Vergleich Kalkdrusen aus dem Dach eines dichten Atheroms bei gleichzeitigen diffusen Kalkniederschlägen. Unters Bild (S.-Nr. 265/48) 100mal, oberes Bild (S.-Nr. 453/48) 200mal; beides Hämatoxylin-Eosin.

Es sei hier betont, daß dieses Zeichen der Kalkauflösung sich nur auf das hyaline Bindegewebe der Atheromwandung bezieht. Im Atherombrei selbst trifft man dagegen größere Kalkdrusen nicht selten auch in einem hellen, fast farblosen Untergrund. Sie sind dort zumeist von zahlreichen kleinen Kalkkörnchen umgeben.

Wir kommen somit zu unseren nächsten Schlußfolgerungen: *Atheromherde, die für Blutbestandteile (Plasma, Erythrocyten) undicht geworden sind, büßen ihre Kalkinkrustationen auf dem Wege einer direkten Wiederauflösung der Kalksalze ein.* Der Kalkgehalt der Atherome und ihrer Umgebung kann somit in gewissen Grenzen als ein Gradmesser

für ihre Dichtigkeit betrachtet werden. Nur solche Atherome und Arterienwandungen sind imstande, ihren Kalkgehalt vollauf zu bewahren bzw. zu steigern, die für grobmolekulare Plasmaproteine (Fibrin) und Erythrocyten noch nicht durchlässig geworden sind. Solche Atherome schlagen wir vor, als *ruhende* oder als *dichte* zu bezeichnen und sie den *undichten* gegenüberzustellen.

Entsteht aus irgendwelchen Gründen eine Durchlässigkeitsstörung der Gefäßwand, so *schwinden die Kalkablagerungen*, und zwar nicht nur aus dem Atherom selbst und aus der umgebenden verdickten Intima, *sondern auch aus den daruntergelegenen Abschnitten der Media*. Es ist kein Zufall, daß gerade *unter den für die Blutbestandteile durchlässig gewordenen Atheromen die bekannten fleckigen Kalkinkrustationen der Media des öfteren nicht mehr nachzuweisen sind* (Abb. 6), obwohl sie in der übrigen Media, z. B. zwischen durchlässig gewordenen Atheromen und unter den ruhenden Atheromen noch reichlich vorhanden sind. Die Vermutung liegt nahe, daß die Kalksalze auch hier durch den zentrifugalen plasmatischen Saftstrom aufgelöst sind, den wir für den Schwund der Kalkinkrustationen aus Intima-Atheromen verantwortlich gemacht haben.

Die geschilderten Beobachtungen über die Auflösung von feinkörnigen Verkalkungen und Kalkdrusen ließen uns vermuten, daß auch umfangreichere Kalkinkrustationen, d. h. größere Kalkplatten der Arterienwandungen unter entsprechenden Umständen aufgelöst werden können. Um dies zu klären, wandten wir uns zuletzt dem Studium der atheromatösen Geschwüre zu. Da es sich hier um eine grobe

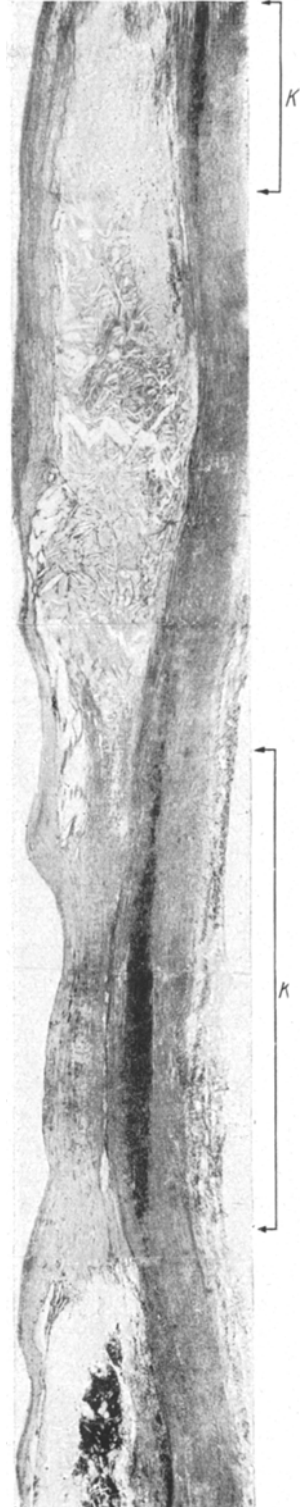


Abb. 6. Keine Kalkablagerungen in der Media unter den undichten Atheromen. Kalkniederschläge (K) sind nur noch zwischen den beiden Atheromherden und unter deren seitlichen Partien vorhanden. E Kleine Blutung im linken Atherom. Im rechten Atherom sind bei stärkerer Vergrößerung reichlich Fibrinniederschläge zu sehen. S.-N. 289/48. Celloidinschnitt. Hämatoxylin-Eosin. Lupe.

Verletzung der Gefäßwandinnenfläche handelt, erschien es uns berechtigt, gerade im Bereich dieser Defekte eine stärkere Durchrieselung der Arterienwand mit Blutplasma zu vermuten und eine Kalkauflösung zu erwarten. Schon die mikroskopische Betrachtung dieser Geschwürsflächen legt die große Wahrscheinlichkeit einer stärkeren Wiederauflösung von Kalk nahe: In vielen untersuchten Aorten ist uns eine außergewöhnlich weiche Konsistenz der Geschwürsflächen und ihrer unmittelbaren Umgebung aufgefallen, im Gegensatz zur festen Beschaffenheit der übrigen, oft sehr kalkreichen Gefäßwand. Wir waren

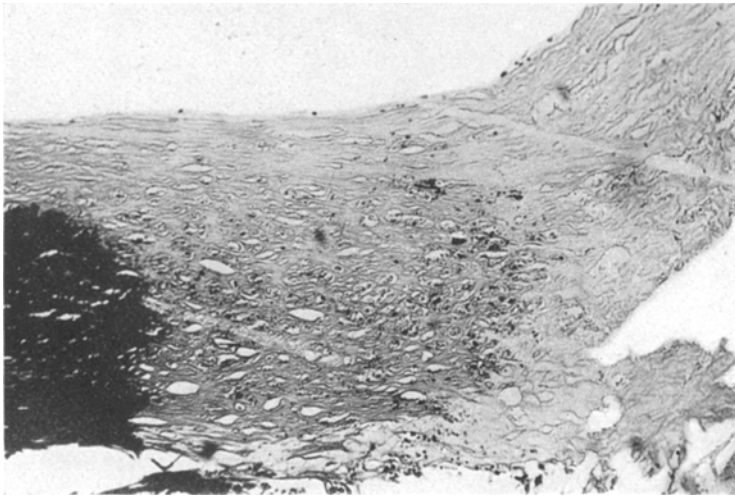


Abb. 7. Auflösung einer großen Kalkablagerung im unterminierten Rand eines arteriosklerotischen Geschwürs. Aus der Lage einzelner Kalkdrüsen und der zum Teil noch erhalten gebliebenen diffusen Kalkimprägnation (unten) erkennt man die Grenzen der ehemaligen, kompakten Kalkablagerung. Hämatoxylin-Eosin, 80mal.

uns dessen bewußt, daß die weiche Konsistenz einiger Geschwüre zum Teil auf eine *Auflösung* von kalkhaltigen Gewebsteilen zurückzuführen ist, d. h. auf ihre Sequestration durch die Histolyse des umliegenden Gewebes mit darauffolgender embolischer Verschleppung. Es lassen sich aber in den unterminierten Geschwürsrändern einige Veränderungen feststellen, die auch für eine direkte Wiederauflösung von soliden Kalkablagerungen sprechen. Verfolgt man eine Kalkspange in Richtung des Geschwürs, so sieht man manchmal (Abb. 7), daß die zunächst kompakte Kalkablagerung an einer Stelle abbricht; als ihre Fortsetzung im Bereich des unterminierten, wahrscheinlich frei flottierenden Randes sieht man nur noch mehr oder weniger dicht gelegene Kalkkörner, die im hyalinen (rötlichen!) Gewebe so verteilt sind, daß man die Grenzen der ehemaligen kompakteren Ablagerung noch deutlich erkennen kann. Hier eine fortschreitende Kalkablagerung anzunehmen,

ist unseres Erachtens nicht berechtigt, da eine feindisperse, staubförmige Niederschlagsbildung nicht vorliegt, die Kalkkörner liegen vielmehr auf einem rötlichen (bereits entkalkten) Untergrund. Nur noch an der unteren Begrenzung der in Frage stehenden Partie ist eine diffuse Imprägnierung des Intimagewebes mit Kalksalzen an seiner dunkleren Verfärbung zu erkennen.

Inwiefern die mit Hämatoxylin intensiv violett gefärbten kleinen Sphären, die man nicht selten in Fibrinniederschlägen der Atherome neben vereinzelt Kalkschollen beobachten kann, als Zeichen der Kalkauflösung betrachtet werden können, muß vorläufig noch dahingestellt bleiben.

#### *Besprechung der Befunde.*

Aus unseren Beobachtungen glauben wir schließen zu können, daß eine direkte Wiederauflösung von Arterienverkalkungen möglich ist. Wir sind uns dessen bewußt, daß es keine sicheren morphologischen Zeichen einer im Gang befindlichen Kalkauflösung gibt; trotzdem kann über eine direkte Wiederauflösung der Kalksalze an bestimmten Stellen der Arterienwand aus dem Gesamtbilde der Veränderungen unschwer und mit sehr großer Wahrscheinlichkeit geschlossen werden, so daß lediglich über den Umfang und die Bedeutung dieser „Resolvation“ der Kalksalze noch gestritten werden kann. Wie bereits betont, ist die Wiederauflösung der Arterienverkalkungen mit dem verstärkten Eindringen eiweißhaltiger Blutflüssigkeit mit der *Blutplasmaphorese* eng verbunden. Die Annahme eines umgekehrten Zusammenhanges — das Blut dringe in die bereits vorher entkalkten Partien — erscheint uns auf Grund unserer Beobachtungen gesucht und entspricht nicht der untergeordneten Stellung der Gefäßwand gegenüber dem Blut. Die innere Gefäßwand ist ja in bezug auf ihre Ernährung auf den zentrifugalen Saftstrom angewiesen. Die Vermutung, daß die Entkalkung dem Eindringen der Blutflüssigkeit vorangeht, setzt eine solche Autonomie des Stoffwechsels der Arterienwand voraus, die den tatsächlichen Verhältnissen nicht entspricht. Erfolgt doch die beschriebene direkte Kalkauflösung zum Teil auch im toten Substrat der Atherome und ohne jede Beteiligung der Gefäßwandzellen.

Die Annahme, es handele sich bei der Kalkauflösung um Wirkung eines pathologisch zusammengesetzten Blutplasmas, erscheint uns nicht zwingend, weil wir hier mit einem lokalen Prozeß in der Gefäßwand zu tun haben, der durch Permeabilitätsstörungen verschiedener Genese eingeleitet werden kann. Berechtigter wäre die Frage, ob die Kalkauflösung allein durch die verstärkte Zufuhr von Lösungsmitteln in Form von eiweißhaltiger Blutflüssigkeit herbeigeführt wird oder ob die Kalksalze durch die saueren Abbauprodukte gelöst werden, die aus

dem Blutplasma und Erythrocyten bei deren Zerfall in der Gefäßwand entstehen könnten. Solange wir nicht tiefer in die kolloidchemischen Vorgänge eindringen können, die bei der Kalkauflösung im Spiele sind, müssen wir uns mit der obigen Feststellung begnügen, daß die Wiederauflösung von Kalkniederschlägen an solchen Stellen der Arterienwand möglich ist, die für die Blutflüssigkeit bzw. für das Blutplasma im verstärkten Maße durchlässig werden. Aus dieser Feststellung ergibt sich auch das bessere Verständnis der Kalkablagerung. Wenn die *Entkalkung*, wie wir angenommen haben, durch eine verstärkte zentrifugale Saftströmung durch die Arterienwand bewerkstelligt wird, so ergibt sich daraus, daß eine *Verkalkung* nur bei entgegengesetzten Bedingungen, d. h. bei einer trägereen, herabgesetzten „Durchrieselung“ der Arterienwände erfolgen kann. Solche Bedingungen sind in *den* arteriosklerotischen Herden gegeben, die vom Blutstrom durch das feste Bindegewebe fast hermetisch abgeschlossen sind. Diese dichten Atherome behalten ihre Kalkablagerungen so lange, bis sie durch eine Durchlässigkeitsstörung aus ihrem ruhenden Zustand herausgebracht werden. Die Verkalkung ist demnach nicht immer „der letzte Akt“ des arteriosklerotischen „Dramas“; ihm kann sich gelegentlich noch ein Nachspiel anschließen, dessen Folgen viel schwerwiegender sein können als die Kalkablagerung selbst. Das Wechselspiel der Verkalkung und Entkalkung stellt nämlich nur eine Teilerscheinung eines Umbaus der arteriosklerotischen Gefäßwandung dar. Dieser Umbau ergibt sich aus dem Abwechseln von destruktiven, histolytischen und stabilisierenden, reparativen Vorgängen. Die Entkalkung gehört eben zu der gefährlichen akuten, destruierenden Phase dieses Vorganges, die nicht nur mit Verlust von Kalkablagerungen, sondern auch mit Auflösung der vorher abgelagerten Fett- und Eiweißprodukte vor sich geht. Dem entgegen gehört die Verkalkung zu der chronischen, stabilisierenden Phase, einer Phase des Aufbaues und der Speicherung.

Die Bedeutung der Entkalkung für die Arterienwand ergibt sich aus der Tatsache, daß der Verlust des schützenden Panzers einer akuten Schwäche der Gefäßwand gleichkommen kann, weil das freiwerdende, entkalkte Substrat mechanisch minderwertig ist, zumal schon seine früher erfolgte Verkalkung auf gröbere Störung seiner Lebensfähigkeit schließen läßt. Somit erscheint uns auch die Bedeutung der Arterienverkalkung in einem neuen Licht. Nicht nur die Einbuße der physiologischen Elastizität und Kontraktilität ist bei diesem Vorgang wichtig. Die verkalkten Partien bergen vielmehr die Gefahr akuter „Exacerbationen“, die über Verlust des Kalkpanzers zu einer Ruptur der Gefäßwand führen können. Es muß den späteren Untersuchungen überlassen werden, die Frage zu klären, ob solche histolytischen Vorgänge an den

verkalkten Hirnarterien für cerebrale Hämorrhagien verantwortlich gemacht werden können. Die Rolle der plasmatischen Durchtränkung nicht verkalkter Hirnarterien in der Genese solcher Blutungen ist bereits durch Untersuchungen von WOLFF wahrscheinlich gemacht worden. Sehr naheliegend erscheint uns die Bedeutung des Wechselspiels von Verkalkung und Entkalkung für die Entstehung und das Schicksal arteriosklerotischer Aneurysmen der Aorta. Das Überwiegen der histolytischen, mit Entkalkung einhergehender Vorgänge würde Ausbildung und Fortschreiten der Aneurysmen begünstigen, wogegen eine stärkere Neigung zur Verkalkung mit Ausbildung von Kalkplatten in dem aneurysmatischen Sack eher einen günstigeren Verlauf anzeigen würde.

Das Fehlen oder nur geringe Ausbildung von Kalkablagerungen in den Gefäßen der unteren Extremitäten bei Thrombangiitis obliterans stimmt gut mit den schweren Durchlässigkeitsstörungen und einem verstärkten Eindringen von Blutplasma in die Arterienwand bei dieser Erkrankung.

Nicht unbedeutend erscheinen uns unsere Beobachtungen über die Kalkauflösung in den Arterien auch für das bessere Verständnis von Exacerbation alter, verkalkter tuberkulöser Herde. Daß ein Aufklackern dieser Herde unter Einbuße des Kalkes stattfindet, ist eine längst bekannte Tatsache. *Wie* diese Kalkauflösung vor sich geht, welche Faktoren dabei eine Rolle spielen, ist noch nicht näher herausgebracht worden.

GRAEFF (1926) hat die Bedeutung von unspezifischen entzündlichen Prozessen für die Exacerbation alter tuberkulöser Herde unterstrichen und dabei darauf hingewiesen, daß eine Säuerung der Säfte, die im Bereich solcher unspezifischer Entzündungsherde entsteht, bei genügend langer Dauer zur Entkalkung der tuberkulösen Herde und somit zur Auflockerung der Käsemassen führen könnte.

WURM hat die Entkalkungsvorgänge der Reinfekte näher geschildert (körnige Lockerung, Unterbrechung der LIESEGANGSchen Ringe, zuletzt nur noch am Herdrande unregelmäßig begrenzte, dichte Kalkschollen) und den Entkalkungsprozeß ebenfalls auf Acidose zurückgeführt.

Im Hinblick auf unsere Beobachtungen liegt es nahe anzunehmen, daß jede verstärkte Exsudation, sei sie spezifischer oder unspezifischer Art, die alten Kalkherde aufzulösen vermag und daß bei dieser direkten Wiederauflösung von Kalksalzen der beschleunigten Durchrieselung des Gewebes mit eiweißreicher Blutflüssigkeit eine größere Bedeutung zukommt.

#### *Zusammenfassung.*

Entgegen der eingebürgerten Vorstellung, daß die Arterienverkalkungen nicht mehr auflösbar sind und nur noch durch Zellen in geringem Maße abgebaut werden können, wird festgestellt, daß eine direkte Wiederauflösung von Kalkablagerungen ohne unmittelbare

Zellbeteiligung in den Arterienwänden bei bestimmten örtlichen Voraussetzungen möglich ist und im Gewebsbild der Arteriosklerose kein seltenes Ereignis darstellt.

Die Auflösung der Kalksalze ist mit einem verstärkten Eindringen von eiweißhaltiger Blutflüssigkeit in die Arterienwand mit der *Blutplasmaphorese* eng verbunden.

Obwohl es in den Arterienwandungen keine absolut sicheren Zeichen einer in Gang gesetzten oder bereits erfolgten Kalkauflösung gibt, läßt sich eine direkte Wiederauflösung von Kalkniederschlägen aus dem Gesamtbild der feingeweblichen Veränderungen der Gefäßwand erschließen. Für eine Kalkauflösung sprechen:

1. Schwund staubförmiger Kalkablagerungen im Bereich der ödematös aufgelockerten Anteile älterer arteriosklerotischer Polster, erkenntlich im Hämatoxylin-Eosinpräparat an der Einbuße der blau-violetten Verfärbung, die in dem unmittelbar benachbarten, kalkimprägnierten Intimagewebe noch stark in Erscheinung tritt.

2. Außergewöhnliche Kalkarmut der bereits durchlässig gewordenen, jedoch noch nicht geschwürig zerfallenen Atheromherde, die an reichlichen frischen Fibrinniederschlägen ihre Undichtigkeit gegenüber dem Blutplasma erkennen lassen. In diesen Atheromherden schließen sich die Fibrinablagerungen und feineren Kalkniederschläge in gewissen Grenzen aus: dort, wo Fibringerinnung stattgefunden hat, trifft man keine oder nur geringe körnige Kalkablagerungen an. Kalkgehalt der Atherome ist der Gradmesser ihrer Dichtigkeit gegenüber dem Blutplasma.

3. Fehlen von häufchenförmigen Kalkablagerungen der Media unter den undicht gewordenen Atheromen und im Bereich arteriosklerotischer Geschwüre bei gleichzeitigen reichlichen Kalkniederschlägen in den Strecken der dazwischen gelegenen Media.

4. In den unterminierten Rändern arteriosklerotischer Geschwüre spricht für eine stattfindende Kalkauflösung das Vorfinden nur größerer Kalkschollen in einem nur durch Eosin rötlich verfärbten (sonst kalklosen) hyalinen Gewebe, d. h. ohne begleitende staubförmige Kalkniederschläge und ohne diffuse Kalkimprägnation, die sich sonst in der Umgebung von Kalkdrusen selten vermissen lassen. Die zerstreut liegenden Kalkkörner lassen manchmal die Grenzen ehemaliger kompakterer Kalkablagerungen im Geschwürsrand erkennen.

Die Bedeutung der Entkalkung besteht in der möglichen Gefahr einer akuten Schwächung der Gefäßwand mit darauffolgenden Aneurysmenbildung und Ruptur.

Die Entkalkung gehört zur akuten, destruierenden Phase des arteriosklerotischen Vorganges. Das Wechselspiel von Verkalkung und

Entkalkung ist eine Teilerscheinung des arteriosklerotischen Umbaues der Gefäße.

Auf die allgemein-pathologische Bedeutung der beobachteten Vorgänge wird hingewiesen.

#### Literatur.

ASCHOFF, L.: *Erg. Path.* 8, 561 (1902). — *Z. Neur.* 167, 214 (1939). — GRÄFF, S.: *Z. Tbk.* 46, 304 (1926). — HUECK, W.: *Morphologische Pathologie*, S. 523. Leipzig: Georg Thieme 1948. — HUEPER, W. C.: *Arch. Path. (Am.)* 38, 162, 245, 350 (1944); 39, 51, 117, 187 (1945). — RECKLINGHAUSEN, F. v.: *Handbuch der allgemeinen Pathologie des Kreislaufs und der Ernährung* S. 297. Stuttgart: Ferdinand Encke 1883. — RÖSSLE, R.: *Verh. dtsh. path. Ges.* 1928, 89. *Virchows Arch.* 291, 1 (1933); 311, 252 (1943). — SCHMIDT, M. B.: *Im Handbuch der allgemeinen Pathologie*, herausgeg. von KREHL u. MARCHAND. 1924. — SCHUJENINOFF, S.: *Z. Heilk.* 18, 79 (1897). — WOLFF, K.: *Virchows Arch.* 299, 537 (1937). — WURM, H.: *Allgemeine Biologie und Pathologie der Tuberkulose*, herausgeg. v. BRÄUNING u. a. Leipzig: Georg Thieme 1943.

Weitere Literaturangaben siehe bei ASCHOFF und HUEPER.