

Aus dem Pathologischen Institut der Städtischen Krankenanstalten Wiesbaden  
(Direktor: Prof. Dr. WURM).

## Über das Aortenendothel.

Von

D. SINAPIUS.

Mit 14 Textabbildungen.

(Eingegangen am 17. Mai 1952.)

Die neuere Gefäßpathologie ist durch die Lehre SCHÜRMANNs von der Endothelschrankenfunktion und deren Störungen (Dysorie) nachhaltig beeinflußt worden. Das Gefäßendothel soll danach als spezifische Schranke Blut und Gefäßwand trennen, den Stoffaustausch zwischen beiden durch aktive Zelleistung regeln und damit resorptive und sekretorische Funktionen erfüllen. Vom experimentellen Beweis dieser Auffassung sind wir noch weit entfernt. Aber auch die Morphologie des Endothels läßt noch zahlreiche Fragen offen: Über die lokalen Besonderheiten der Endothelstruktur, Veränderungen bei Arteriosklerose und verschiedenen Allgemeinerkrankungen ist z. B. nur wenig bekannt. Daneben sind grundsätzliche Probleme, z. B. Entwicklungspotenzen, Zellgrenzen des Endothels und genetische Beziehungen zur Intima nach wie vor umstritten.

Die Bezeichnung „Endothel“ stammt bekanntlich von HIS, der darunter die Zellen an der Hinterwand der Hornhaut, die Deckzellen der Blut- und Lymphgefäße, sowie die der serösen Häute und Gelenkspalten verstand. HIS faßte diese Zellen unter dem Gesichtspunkt der gemeinsamen mesodermalen Genese zusammen. Da über die Ontogenese der Endothelien im Sinne HIS' in der Folge keine Einigkeit zu erzielen war, blieb auch die Bezeichnung selbst umstritten. In der Praxis hat sich die Bezeichnung Endothel zum mindesten für die Deckzellen mesenchymaler Herkunft durchgesetzt, wenn auch einzelne noch heute von Gefäßepithelien sprechen (z. B. EFSKIND).

Die epitheliale Lagerung des Gefäßendothels ist bereits 1865 mit Hilfe der Silbernitratmethode von HOYER erkannt worden. BENNINGHOFF bezeichnet dieses Ereignis als die wichtigste Entdeckung über den feineren Bau der Capillaren. Eingehendere Untersuchungen über das Capillarendothel und das der kleinen Venen stammen von BENNINGHOFF und ZIMMERMANN. Sie bestätigen die epitheliale Lagerung und ergänzen die älteren Beobachtungen über Kernform und Struktur, Zelleib und Lagerung. Aus dem Ergebnis dieser Untersuchungen hat man geschlossen, daß das gesamte Blutgefäßsystem einen gleichmäßigen kontinuierlichen Endothelbelag trägt.

Erst neuere Arbeiten beschäftigen sich auch mit dem Endothel menschlicher und tierischer Aorten (SCELKUNOW, EFSKIND, LINZBACH). Bei SCELKUNOW und EFSKIND stehen genetische Fragen im Vordergrund der Betrachtung. LINZBACH hat sich unter Anwendung des Phasenkontrastverfahrens mit der Einzelzelle und mit den Zellverbindungen bzw. Zellgrenzen beschäftigt. Die ersten zusammen-

hängenden Mitteilungen zur Pathologie des Aortenendothels stammen von EFSKIND, und zwar über Endothelveränderungen bei Arteriosklerose. EFSKIND hat auch als erster endotheliale vielkernige Riesenzellen der Aorta beschrieben.

Die eigenen Untersuchungen wurden durch die Beschäftigung mit den Frühveränderungen der Atherosklerose der Aorta angeregt, für deren Genese das Endothel von entscheidender Bedeutung sein soll (HOLLE, W. W. MEYER). Es hat sich dabei gezeigt, daß zur Beurteilung der Endothelstruktur Querschnitte allein nicht ausreichen. Die Herstellung guter Häutchenpräparate ist vielmehr eine unerläßliche technische Voraussetzung für eine erfolgreiche Untersuchung des Endothels. Das Aortenendothel ist insofern ein besonders geeignetes Untersuchungsobjekt, als die Gewinnung genügend großer Häutchenpräparate besser als an kleineren Gefäßen gelingt. Unter den bisher bekannten Verfahren gestattet nur die Celloidinhäutchenmethode nach KOTSCHETOW die Herstellung größerer zusammenhängender Häutchenpräparate. Für die Untersuchung der Feinstruktur der Endothelien und der Zellverbindungen ist das Phasenkontrastverfahren wertvoll (LINZBACH). Es empfiehlt sich nach unserer Erfahrung, mehrere Methoden zu kombinieren und dadurch die Mängel des einzelnen Verfahrens auszugleichen.

Unsere Beobachtungen sollen die bisherigen Mitteilungen über das Aortenendothel kritisch ergänzen und damit unsere Kenntnis von der Endothelstruktur unter normalen und pathologischen Bedingungen erweitern.

#### *Material, Methode, Technik.*

Zur Untersuchung des Aortenendothels wurden folgende Methoden angewandt:

1. Phasenkontrastverfahren (Häutchenpräparate). Das Endothel wurde möglichst frisch mit einem kleinen Spatel abgeschabt, in einem Tropfen Ringerlösung auf dem Objektträger ausgebreitet und dann untersucht.

2. Celloidinhäutchenpräparate (Modifikation des Verfahrens nach KOTSCHETOW). Die Aorten wurden vorsichtig unter Vermeidung mechanischer Läsionen des Endothels aufgeschnitten und quadratische Stücke auf Korken aufgespannt. Nach kurzer Spülung in Aqua dest. (bei nachfolgender Frischversilberung) oder Ringerlösung (ohne Frischversilberung) aufsteigende Alkoholreihe, Äther-Alkohol 50:50. Die fixierten Präparate werden mit Celloidin übergossen, das Celloidin etwa 15 min später als geschlossenes Häutchen abgezogen und auf den Objektträger aufgeklebt. Das Celloidin wird nach Antrocknen der Häutchen in Äther-Alkohol wieder abgelöst. Außer der Frischversilberung wurden regelmäßig Präparate mit Hämatoxylin (HARRIS), in einzelnen Fällen auch nach VAN GIESON gefärbt oder mit Silber imprägniert (DE OLIVEIRA). Eine Reihe von Präparaten wurde außerdem mit zahlreichen anderen Färbeverfahren behandelt (s. Abschnitt über die Cytoplasmagranula).

3. Häutchenpräparate von frischem Material, die mit dem Spatel abgeschabt, auf dem Objektträger ausgebreitet und mit gesättigter wäßriger Toluidinblaulösung gefärbt wurden.

4. Häutchenpräparate von formolfixiertem Material, ebenfalls mit dem Spatel abgeschabt und mit Hämatoxylin, nach VAN GIESON und mit Scharlachrot gefärbt.

5. Querschnitte, teils als Gefrierschnitte, teils an paraffineingebettetem Material untersucht. Färbung mit Hämatoxylin, Scharlachrot, nach VAN GIESON, Elastica, Azan und mit der Silberimprägnation (DE OLIVEIRA).

Das Material umfaßt:

A. Etwa 30 Rinderaorten. Untersuchung unmittelbar nach der Schlachtung gemäß Ziffer 1, 2 und 5.

B. Menschliche Aorten. a) 20 fetale Aorten (Paraffinquerschnitte). b) 85 Aorten verschiedenen Alters aus dem laufenden Sektionsmaterial, deren Endothel nach Ziffer 3 und 4 untersucht wurde. c) 53 Aorten ebenfalls verschiedenen Alters, deren Endothel nach Ziffer 1, 2, 4 und 5 untersucht wurde. Das Material wurde so früh wie möglich postmortal entnommen (kürzeste Frist 2 Std).

Jedes der angewandten Verfahren hat bestimmte Vorteile und Mängel:

1. Das Phasenkontrastverfahren ermöglicht die supravitale Untersuchung des Endothels. Bei der Herstellung der Häutchenpräparate läßt sich ein weitgehend physiologisches Milieu erhalten, nicht aber grobe mechanische Beanspruchung vermeiden (Druck, Quetschung). Das Verfahren hat außerdem den Nachteil, daß die Präparate relativ klein und nicht haltbar sind.

2. Das Celloidinhäutchenverfahren dagegen liefert dauerhafte, gut färbbare große und übersichtliche Präparate. Die kurze und scharfe Fixierung, die mit dem Verfahren verbunden ist, muß jedoch als Ursache eventueller Artefakte in Rechnung gestellt werden.

3. Frische Toluidinhäutchenpräparate sind zum Studium gewisser noch näher zu beschreibender Einzelheiten der Cytoplasmastruktur geeignet (sog. Granula).

4. Querschnitte lassen vor allem die Beziehungen zwischen Endothel und Intima beurteilen, sind aber für das Studium des Zellverbandes, der Kernform und sonstiger Einzelheiten der Endothelstruktur nicht geeignet.

## Zusammenfassende Beschreibung der Befunde.

### *A. Das Endothel der Rinderaorta.*

Die Endothelkerne sind im Häutchenpräparat (Flächenansicht) länglich, oval, spindelig oder stiftförmig, von der Kante gesehen (Querschnitt) strich- oder stiftförmig. Der einzelne Kern hat also die Form einer flachen Scheibe und legt sich daher leicht in Falten. Kernfaltungen sind an feinen, durch die ganze Länge des Kerns verlaufenden Strichen zu erkennen. Die Stärke der Endothelkerne war mit unseren Methoden nicht meßbar. Die Durchschnittslänge ist annähernd konstant und wurde mit  $20\mu$  gemessen. In der Kernbreite bestehen dagegen erhebliche Unterschiede. Am Endothel jüngerer Tiere überwiegen ovale Kerne, die etwa halb so breit wie lang sind. Ihre Kernmembran ist schwach zu erkennen, der Chromatingehalt relativ gering, das Chromatin gleichmäßig feinkörnig verteilt. Die Kerne enthalten in der Regel 2—6 Kernkörperchen unterschiedlicher Größe und Färbbarkeit.

Gewisse Formabweichungen sind an den Endothelkernen der Rinderaorta nicht selten. So z. B. finden sich leichte Einkerbungen an einer Längsseite, plumpe Verbreiterungen an den Enden, leichte Einbiegungen beider Enden. Selten sind die Endothelkerne überwiegend kreisrund (bei jüngeren Tieren).

Bei älteren Tieren sind längsovale, spindelige oder stiftförmige Kerne häufiger. Ihr Chromatingehalt ist in der Regel größer. Dafür ist die körnige Struktur des Chromatins weniger deutlich zu erkennen, die Färbbarkeit der Kernkörperchen geringer. Längliche Kerne können leicht geschlängelt verlaufen, ihre Pole sind ähnlich wie bei ovalen Kernen manchmal nach einer Seite zusammengebogen. Mit dem Alter nimmt die Kernpolymorphie des Endothels etwas zu. Bei Hämatoxylin-

färbung ist die Farbtönung des Cytoplasmas im allgemeinen schwach graubläulich. Bei einigen Häutchenpräparaten enthielt das Cytoplasma reichlich Vacuolen. Einzelheiten der Cytoplasmastruktur ließen sich mit Hämatoxylin (HARRIS) nicht anfärben.

In dieser Hinsicht leistet das Phasenkontrastverfahren mehr. Abb. 1 und 2 geben hierfür Beispiele. Man sieht zunächst, daß das Plasma in unmittelbarer Umgebung des Kerns stärkeren Kontrast gibt. In diesem „Plasmahof“ um den Kern erscheinen unregelmäßige, wechselnd dicht gelagerte Körnchen und Schollen. Manchmal sind solche Körnchen in Gruppen an den Kernpolen angehäuft. Vacuolen lassen sich auch an Phasenkontrastpräparaten beobachten. Sie entsprechen in ihrer Größe und Anordnung den am fixierten Präparat beschriebenen.



Abb. 1. Endothel der Rinderaorta. Phasenkontrastpräparat. Dichteunterschiede des Cytoplasmas, keine Grenzlinien.

Während das Cytoplasma der unmittelbaren Kernumgebung intensiver dargestellt ist, blaßt es nach der Peripherie ab. So ergeben sich zwischen den Zellen schmalstreifige Aufhellungen. Dagegen sieht man, auch wenn man die Beobachtungsebene langsam senkt, keine Strukturen, die die klare Abgrenzung einzelner Zellen ermöglichen. Vor allem sind keine Linien zu sehen, die mit nachfolgend zu beschreibenden Silber- oder Hämatoxylinlinien verglichen werden könnten. Das Phasenkontrastpräparat vermittelt vielmehr den Eindruck, daß das Cytoplasma des Zellverbandes zwar in der Kernumgebung dichter ist, aber doch kontinuierlich zusammenhängt. — Bei der Anfertigung von Phasenkontrastpräparaten lösen sich die Zellen oft aus dem Verband und werden auseinandergedrängt. Abb. 2 läßt erkennen, daß hierbei unregelmäßige Plasmaanteile am Kern haften bleiben, so z. B., daß eine Längsseite einen breiten Plasmasaum, die andere dagegen gar kein Cytoplasma aufweist. Bei der mechanischen Sprengung des Zellverbandes entstehen also „Zellen“ ganz verschiedener Form, deren Konturen nicht mit den nachfolgend beschriebenen Silberlinien übereinstimmen.

Auch bei Hämatoxylinfärbung fixierter Häutchenpräparate färbt sich das Cytoplasma der unmittelbaren Umgebung der Kerne kräftiger an als in der Peripherie. Nur in seltenen Fällen konnten blasse, aber scharfe Linien zwischen den Kernen dargestellt werden (sog. Hämatoxylinlinien). Einzelbeobachtungen über diese Linien werden bei der Erwachsenen-aorta beschrieben werden.

*Silberlinien* bilden sich durch Einwirkung einer 0,5%igen Silbernitratlösung auf frisches unfixiertes Häutchenmaterial. Bei leichter Verschiebung der Beobachtungsebene ist zu erkennen, daß sie über dem Endothelverband liegen, also an der Oberfläche der Häutchen ausgefällt werden. Die Breite der Linien ist sehr verschieden und zum Teil von der Einwirkungsdauer des Silbernitrats und der Dauer der nachfolgenden Belichtung abhängig. Die Silberlinien verlaufen im allgemeinen fein geschlängelt. Im typischen Fall bilden sie an der Häutchenoberfläche ein gleichmäßiges Netz. In den Maschen dieses Netzes liegen die Endothelkerne vielfach unregelmäßig exzentrisch. So können die Linien z. B. an einer Längsseite des Kerns entlang- oder gar über den Kern hinwegführen. An ihren Kreuzungspunkten kommen fleckförmige Silberniederschläge vor. Im allgemeinen wird nur jeweils



Abb. 2. Endothel der Rinderaorta. Phasenkontrastpräparat. Bei mechanischer Auseinanderdrängung des Zellverbandes bleiben unregelmäßige Plasmaanteile an den Kernen haften.

ein Kern, seltener werden 2 oder 3 Kerne von Silberlinien umschlossen. An größeren Zellverbänden ist das Silberliniennetz nur selten gleichmäßig und vollständig. Kurze Unterbrechungen der Linien sind ein häufiger Befund. Teile der Häutchen bleiben frei von Silberniederschlägen, in anderen sind die Silberlinien sehr dünn und schwer zu erkennen. Abschnitte mit positivem gehen allmählich in solche mit negativem Ausfall der Frischversilberung über. Dabei verdämmern die Linien, lösen sich körnig auf und verschwinden schließlich ganz.

Größere geschlossene Endothelverbände unterscheiden sich im einzelnen durch die vorherrschende Kernform, durch die Lagerung der Kerne und durch den Ausfall der Frischversilberung. Bei jungen Tieren enthält das Häutchenpräparat vielfach ausschließlich oder vorwiegend Kerne annähernd ovaler Form ohne rhythmische Ordnung mit wechselnder Kern-Plasma-Relation. An ihrer Oberfläche entsteht bei der Frischversilberung meist ein gleichmäßiges Liniensystem mit nur wenigen Unterbrechungen und kleineren Lücken. — Andere Präparate, vornehmlich bei älteren Tieren, zeigen ausschließlich stiftförmige, vielfach leicht gekrümmte Kerne, die mit der Längsachse gleichmäßig in der Längsrichtung der Aorta geordnet sind. Die Frischversilberung fällt in diesen Fällen unregelmäßiger aus. Die Linien sind stärker geschlängelt und häufiger unterbrochen. Die Kerne liegen nur selten zentral

und können auch hier von Silberlinien überkreuzt werden. Herdförmig fällt die Frischversilberung vollkommen negativ aus. — Schließlich gibt es auch Häutchen ohne einheitliche Kernform, mit wechselnder Lagerung und ebenso unterschiedlichen Silberlinien, also mit stärkerer Polymorphie. — Schmale spindelige und chromatinreichere Kerne können in Längsreihen angeordnet sein. Das Cytoplasma ihrer Umgebung färbt sich intensiver und läuft in Verlängerung beider Kernenden faserähnlich aus. Derartige Längsreihen können sich wieder untereinander verbinden und hierdurch innerhalb der geschlossenen Endothelverbände grobmaschige Netze bilden.

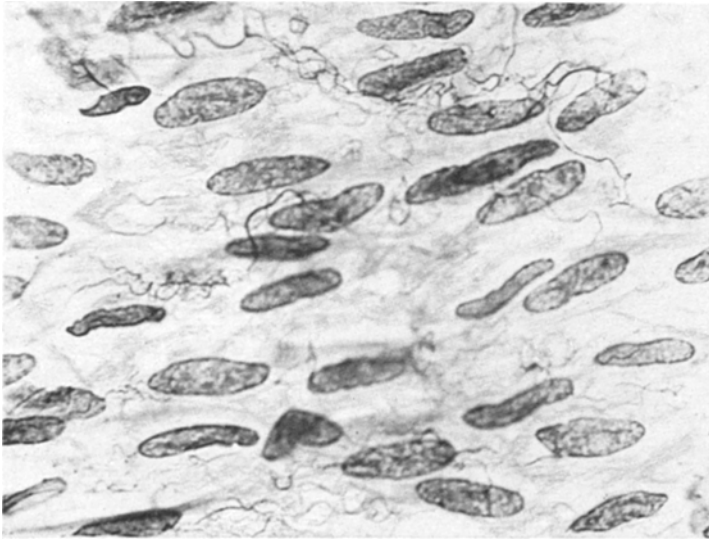


Abb. 3. Silberfibrillen am Endothel der Rinderaorta. Häutchenpräparat. Silberimprägnation nach DE OLIVEIRA.

An solchen *Häutchenpräparaten* lassen sich auch Fasern nachweisen. Im Zuge der Längsreihen spindelförmiger Elemente sind kollagene (van Gieson-rote) Fasern gebildet, die sich in Verlängerung der Kernpole mit feinen Ausläufern fortsetzen. Auch die dazwischen gelegenen Formationen enthalten gelegentlich feine netzig verbundene kollagene Fasern. — Durch die Silberimprägnation werden vielfach teils bräunliche, teils schwarze Fibrillen dargestellt. Ihre Farbtönung hängt nicht ausschließlich von ihrem Kaliber ab, stärkere Fibrillen färben sich aber meist dunkler. Die feinsten bräunlichen Fibrillen sind erst bei stärkster Vergrößerung zu erkennen (Abb. 3). Sie sind im fixierten Präparat grob gewellt und umschlingen sich ohne erkennbare Ordnung in verschiedenen Richtungen. Abb. 3 zeigt, daß sie sowohl über als auch unter den Endothelkernen verlaufen. An den Endothelhäutchen können beim Ablösen von der Aortenoberfläche auch Elemente der daruntergelegenen subendothelialen Schicht haftenbleiben, so z. B. ein dicker vielschichtiger Fibrillenfz, der fest mit dem Endothel verbunden ist. Weiterhin haften an der Unterseite der Zellverbände fast regelmäßig einige kleine Rundzellen und zahlreiche *Mastzellen*, die sich intensiv metachromatisch färben. Die relativ große Anzahl solcher Mastzellen ist geradezu ein Kennzeichen der Endothelhäutchen der Rinderaorta.

An den meisten Häutchenpräparaten bestehen Lücken innerhalb des Endothels. Am häufigsten sind kleine runde oder ovale Aussparungen. Weiterhin kann sich der Verband am Rand oder in der Mitte unregelmäßig auflockern und hierdurch verschieden geformte Lücken entstehen lassen. Schließlich kann der Zellverband vollkommen in stark faserhaltige netzförmige Partien übergehen. Weitere und eingehendere Beobachtungen über Lücken im Endothelverband werden bei der Beschreibung des menschlichen Aortenendothels mitgeteilt werden.

Bei *Gefrierschnitten der Gefäßwand* bleibt die Grenzschicht (lichtungsnahes Gewebsschicht) im allgemeinen gut erhalten. Defekte, die trotz sorgfältiger Technik dabei entstehen, sind mikroskopisch leicht als solche zu erkennen. Die Untersuchung zahlreicher Querschnitte hat weder bei Tieren gleichen Alters noch an verschiedenen Abschnitten der einzelnen Aorta ein einheitliches Bild ergeben. An einem Teil der Querschnitte ist der Häutchencharakter des Endothels deutlich zu erkennen. Es bildet einen gleichmäßigen schmalen zelligen Streifen, der sich von der übrigen Gefäßwand mit scharfen Konturen abhebt und dessen Breite 10–15  $\mu$  beträgt. Die Kerne dieses Streifens sind oval, rund oder spindelig, ihre Längsachse steht im allgemeinen senkrecht zur Gefäßwand. Sie reichen zumeist durch die ganze Breite des zelligen Streifens bzw. schneiden mit dessen innerem oder äußerem Rand ab. Ein Vergleich mit Häutchenpräparaten lehrt, daß das Endothel dieser Querschnitte nicht von der Kante, sondern flächenhaft zu sehen ist. Mit jedem Gefrierschnitt wird nämlich aus dem zusammenhängenden Endothelhäutchen ein schmaler Streifen herausgeschnitten, dessen Breite etwa der Schnittstärke entspricht. Da der Streifen erheblich dünner als breit ist, bleibt er beim Aufziehen auf den Objektträger nicht auf der Kante stehen. Das Endothel solcher Querschnitte ist daher gekippt und in der Fläche zu sehen. Durch die Schnittführung des Mikrotoms werden zahlreiche Endothelzellen geteilt, ihre Kerne daher im Querschnitt nicht vollständig dargestellt. — An anderen Querschnitten sind die scheibenförmigen Endothelkerne von der Kante zu sehen und erscheinen daher schmal, länglich und dunkler. Abb. 4 zeigt das gekippte Endothel eines Gefäßquerschnittes (Flächenansicht). — Das unterschiedliche Querschnittsbild des Endothels erklärt sich folgendermaßen: Ist das Endothelhäutchen fest mit der Intima verbunden, dann sieht man es im Querschnitt von der Kante. Besteht dagegen eine lockere Verbindung zwischen Endothel und subendotheliale Gewebe, dann kippt das Endothel auf dem Objektträger um und ist dann in der Fläche zu sehen. Entsprechende Erfahrungen macht man auch bei der Gewinnung von Häutchenpräparaten. Zusammenhängende Endothelhäutchen lassen sich leicht lösen, wenn sie locker mit der Unterlage zusammenhängen (gekipptes Endothel in Flächenansicht des Querschnittes). Die Ablösung ist dagegen schwer und oft unvollständig, wenn eine feste Verbindung mit der Intima besteht (Kantenansicht im Querschnitt). Welcher Art die Verbindung zwischen Endothelhäutchen und subendotheliale Gewebe ist, läßt sich nur sicher beurteilen, wenn sich das Endothel im Querschnitt von der Unterlage abhebt. Man sieht dann vielfach feine Plasmabrücken zwischen beiden Schichten oder zarte argyrophile, elastische oder kollagene Fasern, die aus dem subendothelialen Bindegewebe meist in schrägem Verlauf zum Endothel hinziehen. Sie entsprechen dem argyrophilen Faserfilz, der an der Unterfläche mancher Häutchenpräparate festgestellt wurde.

Faserige Verbindungen zum Endothelhäutchen lassen sich im Querschnitt besonders dann gut beobachten, wenn eine schmale zellreiche subendotheliale Gewebsschicht besteht. Im lockeren Syncytium dieser Schicht sind langspindelige Fibrocyten und zarte Fibrillen nachzuweisen, die mit dem Endothelhäutchen in enger Verbindung stehen. Manchmal ist es im Querschnitt nicht zu unterscheiden, ob die Zellen zum Endothelhäutchen oder zum subendothelialen Syncytium gehören.

Häufigkeit und Verteilung der beschriebenen Querschnittsbefunde sind zahlenmäßig schwer zu überblicken, weil sich das Bild nicht nur an einer Aorta, sondern auch an einem Schnitt mehrmals ändern kann. Doch sind locker anhaftende Endothelhäutchen an Aorten junger Tiere häufiger als bei älteren. Die Gewebsschichte der subendothelialen Schicht pflegt mit dem Altern der Gefäßwand zuzunehmen. Damit wird auch die Verbindung zwischen Endothel und Gefäßwand fester. Von den Aorten älterer Tiere Häutchenpräparate zu gewinnen, war daher meist schwieriger.

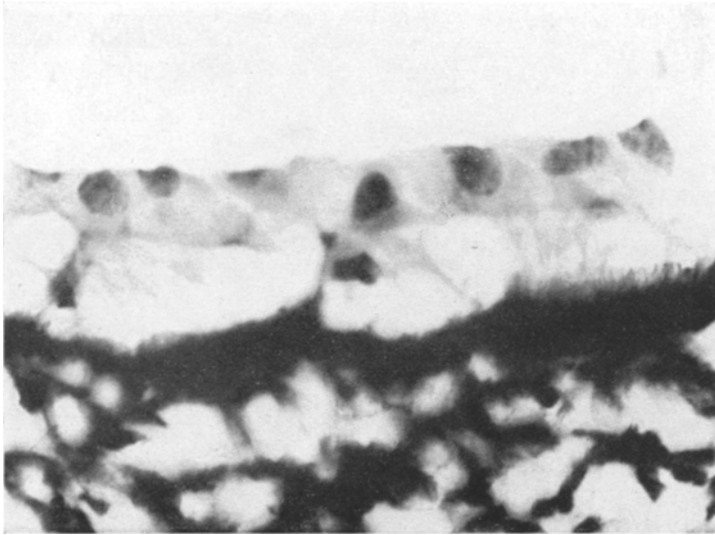


Abb. 4. Gefäßquerschnitt der Rinderaorta. Endothel gekippt (Flächenansicht).  
Elastica-van-Gieson.

Die Beziehungen zwischen Struktur des subendothelialen Gewebes und Endothel lassen sich in folgender Regel zusammenfassen: Mit einer straffen und dicht gelagerten subendothelialen Bindegewebsschicht ist das Endothel in der Regel sehr fest verbunden, im Querschnitt von der Kante zu sehen und mechanisch nur schwer von der Unterlage zu lösen. Je stärker die subendotheliale Bindegewebsschicht aufgelockert ist, desto lockerer ist auch ihre Verbindung zum Endothel. Zusammenhängende Endothelhäutchen lassen sich am leichtesten dann von der Gefäßwand lösen, wenn ein lockeres zellreiches subendotheliales Syncytium besteht.

## *B. Das Aortenendothel beim Menschen.*

### *1. Foetale Aorten.*

Von 20 untersuchten Foeten mit einer Scheitel-Steißlänge von 4,5—23 cm zeigten 14 Aorten ein vollständiges und gut erhaltenes Endothel. Bei 6 Fällen (davon 3 mit Macerationserscheinungen) war das Endothel ganz oder teilweise abgelöst und in kleinen Fetzen in der Gefäßlichtung nachzuweisen. Bei einem Fall (4,5 cm Länge) war noch keine, bei 5 Fällen eine unvollständige oder in Bildung begriffene, bei den übrigen eine vollständige Membrana elastica interna vorhanden.

Das Endothel hebt sich von der übrigen Gefäßwand meist flügelähnlich ab und steht mit ihr durch feine Plasmabrücken in Verbindung, in denen vereinzelt



auch zarte elastische oder argyrophile Fasern verlaufen. Der einzelne Endothelkern erscheint im Querschnitt langspindelig oder stiftförmig, selten oval oder polygonal.

Die Ausbildung der Membrana elastica interna scheint bei einer Scheitel-Steißlänge von etwa 5 cm zu beginnen und ist bei Foeten einer Länge von mehr als 10 cm stets vollständig.

Ein faserbildendes subendotheliales Syncytium ist erst nach vollständiger Entwicklung der elastischen Membran zu beobachten. Die ersten kleinen Intimapolster wurden im Bereich von Gefäßabgängen bei einem Foeten von 10 cm Länge festgestellt. Die polymorphkernigen Zellen dieser Schicht stehen mit dem Endothel in enger räumlicher Beziehung. Dagegen findet sich nach der Membrana elastica interna hin ein schmaler zellfreier Saum. Alle Beobachtungen sprechen dafür, daß die Zellen des subendothelialen Syncytiums dem Endothel selbst entstammen.

## 2. Das Aortenendothel im frühen Kindesalter.

Endothelhäutchenpräparate der frühkindlichen Aorta lassen sich von denen der Rinderaorta kaum unterscheiden, da Kernformen, Kern- und Plasmastruktur, Zellagerung und Beziehungen zum subendothelialen Gewebe weitgehend übereinstimmen. Wir beschränken uns daher hier auf eine kurze Zusammenfassung der Befunde und auf die Erwähnung einiger Besonderheiten.

Die Größe der flachen, scheibenförmigen Endothelkerne beträgt durchschnittlich  $15\mu$ . Am häufigsten sind längsovale oder spindelige Kerne. Unregelmäßige Kernformen (Eindellungen, Verbreiterung einer Hälfte, Einschnürungen) finden sich nur selten. Die Einzelheiten der Kernstruktur sind am fixierten und gefärbten Häutchenpräparat in der Regel weniger deutlich als bei der Rinderaorta. Die Zahl der Kernkörperchen beträgt 1—4, ist also durchschnittlich etwas niedriger als bei den von uns untersuchten Schlachttieren. Innerhalb des Verbandes können die Kernformen wechseln. Längliche Kerne sind meist rhythmisch in der Längsrichtung und vielfach in dichten Reihen geordnet. Der Cytoplasmaanteil ist relativ gering, daher die Kernzahl je Flächeneinheit groß. Werden solche Zellverbände beim Ablösen von Häutchenpräparaten künstlich auseinandergerissen, dann resultieren vielfach faserförmige Längsreihen, deren Cytoplasma sich in Verlängerung der Kernpole verbindet. Auch Einzelzellen mit faserförmigen Cytoplasmafortsätzen können dabei aus dem Zusammenhang gelöst werden.

Kernfaltungen sieht man am Aortenendothel im ersten Lebensjahrzehnt auffallend häufig, jedoch fast nur am fixierten und durch Schaben von der Gefäßwand isolierten Häutchenpräparat. Die Kerne sind in der Regel längs- und nur sehr selten quergefaltet. Celloidinhäutchenpräparate enthalten derartige Faltungen nur selten.

Mit keiner der angewandten Methoden ist es uns gelungen, von der einzelnen Aorta einen vollständigen geschlossenen Endothelbelag abzuziehen. Die Häutchen waren vielmehr verschieden groß, meist lückenhaft, unregelmäßig unterbrochen und an den Rändern aufgefasert. Celloidinhäutchen zeigten folgende Formen:

1. Geschlossene Endothelkomplexe wechselnder Größe, die untereinander in Verbindung stehen oder durch Lücken unterbrochen sind, mit gleichmäßigen ovalen oder mehr spindeligen Kernen und typischen scharf gezeichneten Silberlinien.

2. Endothelverbände mit vorwiegend spindeligen oder stiftförmigen Kernen, die mit ihren Längsachsen parallel gelagert sind und vielfach Längsreihen bilden.

3. Endothelverbände, die neben geschlossenen Endothelkomplexen auch kleinere Gruppen mit faserförmigen Cytoplasmafortsätzen oder isolierte Längsreihen enthalten.

4. Faserige, syncytiale Häutchen mit spindelkernigen oder polymorphkernigen Fibrocyten ohne geschlossenen Endothelbelag. Faserige Häutchen dieser Art können in plasmatisch zusammenhängende Endothelkomplexe übergehen.

Bei den Querschnitten junger Aorten sind solche zu unterscheiden, die noch keine Intima im engeren Sinne besitzen und andere, bei denen bereits eine Intima ausgebildet oder in Ausbildung begriffen ist. Soweit die Intima fehlt, gelten ähnliche Verhältnisse, wie wir sie bei der Rinderaorta beschrieben haben. In solchen Fällen liegt vielfach über der Membrana elastica interna und mit dieser durch zarte Plasmabrücken oder feinste elastische Fasern verbunden das zellige Endothelhäutchen als schmaler Streifen, der umgekippt und daher von der Fläche zu sehen ist. Der Zusammenhang zwischen Endothel und Membrana elastica interna ist zum Teil gelöst. Dabei entsteht der Eindruck, daß Teile des Endothels flügelähnlich abgehoben sind. An anderen Querschnitten besteht zwischen Membrana elastica interna und Endothel eine gleichmäßige Verbindung. Schließlich kann das Endothel wie bei der Rinderaorta auch bei der Kante zu sehen sein. Da in diesen Fällen eine feste Verbindung besteht, läßt es sich nur schwer als geschlossenes Häutchen ablösen.

### 3. Das Endothel der jugendlichen und der Erwachsenenorta.

Mit fortschreitendem Lebensalter treten folgende Änderungen der Endothelstruktur in Erscheinung:

a) *Zunehmende Kernpolymorphie.* Der einzelne Endothelkern behält in jedem Alter die Form einer flachen Scheibe. Dickere Kerne können dadurch vorgetäuscht werden, daß (wie bereits an der Rinderaorta beschrieben) die Kerne im Querschnitt gekippt und daher im Flächenausschnitt zu sehen sind. In Wirklichkeit scheint sich nach unseren Beobachtungen die Höhe der scheibenförmigen Kerne zum mindesten nicht wesentlich zu ändern. Endothelschwellungen, d. h. Vergrößerung in allen Dimensionen, haben wir nicht gesehen. Dagegen spielen Form- und Größenunterschiede in der Länge und Breite eine wesentliche Rolle. Kernpolymorphie der Endothelien bezieht sich daher in erster Linie auf Form- und Größenvarianten in der Fläche (Abb. 5). Die Durchschnittsgröße der Endothelkerne ändert sich dagegen mit fortschreitendem Alter nicht nennenswert.

Fast jedes Endothelhäutchen der Erwachsenenorta enthält einzelne über- große und zahlreiche kleine runde lymphocytenähnliche Kerne. Der größte von uns beobachtete Kern maß in der Fläche  $40 \times 30 \mu$  der kleinste nur  $5 \times 5 \mu$ . Kleine Kerne liegen gern in Gruppen beieinander, sind in der Regel chromatinreicher und können direkt auf dem Wege amitotischer Teilung, etwa durch Abschnürung von größeren Kernen oder Verdoppelung kleinerer Elemente, entstehen.

Mit der Zunahme der Größenunterschiede werden auch die Kernformen unregelmäßiger. Größere Zellverbände mit gleichmäßig ovalen oder spindeligen Kernen, wie am Aortenendothel des 1. Lebensjahrzehntes, sind im 2. und 3. Lebensjahrzehnt seltener und kommen später kaum noch vor. Bis etwa zum 20. Lebensjahr überwiegen längliche (längsovale, spindelige, stiftförmige) Kerne, später dagegen runde bzw. rundovale Formen. Besonders die größten und die kleinsten Endothelkerne neigen zu stärkerer Abrundung. Bei Kernen durchschnittlicher Größe verhalten sich Länge und Breite wie 2:1. Die Kernpolymorphie nimmt weiterhin im Erwachsenenalter durch unregelmäßige Kernverformungen zu, wie wir sie in geringem Ausmaß bereits an der Rinderaorta beschrieben haben. Hierzu gehören: Zuspitzungen der Kerne an einem Pol, plumpe Verbreiterung einer Hälfte, gleichgerichtete Einbiegung beider Enden. An der Aorta des Greisenalters kommen nierenförmige Endothelkerne vor, die in Gruppen beieinanderliegen und durch ein scharf gefärbtes Kernkörperchen in beiden Kernpolen auffallen. Auch Kerne mit kreisrunden Aussparungen im Zentrum, sog. Lochkerne, sind nicht selten.

Abweichungen von der Kernstruktur des frühen Kindesalters nehmen bis etwa zum 30. Lebensjahr beträchtlich, später nur noch unwesentlich zu. Auf das Verhältnis zwischen Kerngröße und Chromatingehalt wurde bereits an anderer Stelle hingewiesen. Der Kernkörperchenbefund ist inkonstant. Ihre Zahl nimmt aber mit fortschreitendem Lebensalter eher ab. Durchschnittlich lassen sich 2 Kernkörperchen nachweisen. Höhere Zahlen sind sehr selten.

Abnorme Chromatinverhältnisse stehen meist im Zusammenhang mit regressiven Kernveränderungen und sollen daher an anderer Stelle besprochen werden.

Den Grad der Polymorphie an der einzelnen Aorta vergleichbar zu bestimmen, ist vor allem deshalb nicht möglich, weil sie an verschiedenen Abschnitten der

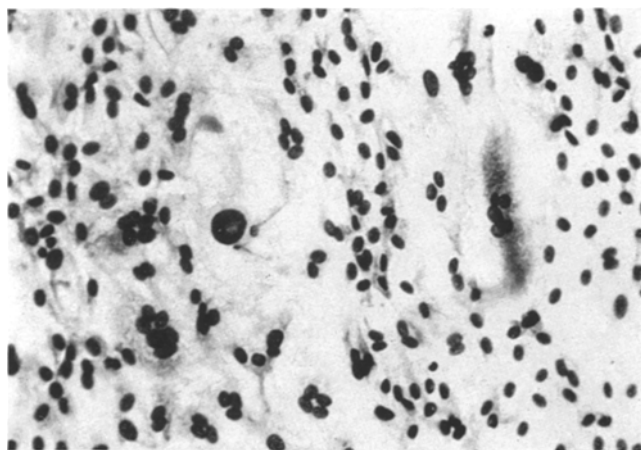


Abb. 5. Aortenendothel eines 38jährigen Mannes. Kernpolymorphie, unregelmäßige Lagerung, wechselnde Kern-Plasma-Relation, vielkernige Riesenzellen, Cytoplasmagranula. Celloidinhäutchenpräparat. Hämatoxylin (HARRIS).

einzelnen Aorta fast immer stark wechselt. Nach grober Schätzung ist für das Endothel des 2. und 3. Lebensjahrzehnts eine mäßige Kernpolymorphie kennzeichnend, die sich bei einiger Erfahrung von der des frühen Kindes- und des höheren Alters gut unterscheiden läßt. Starke Kernpolymorphie kann schon mit dem Beginn des 4. Lebensjahrzehnts auftreten und ist später ein zwar lokal verschieden ausgeprägter, aber annähernd konstanter Befund. Eine gleichmäßige Zunahme der Polymorphie ist in der Folgezeit nicht mehr zu verzeichnen. Jedoch werden die stärksten Grade erst im höheren Lebensalter beobachtet.

b) *Änderungen der Kern-Plasma-Relation* (Abb. 6). Während im frühen Kindesalter die Kernzahl je Flächeneinheit relativ groß ist, die Kerne daher dicht beieinanderliegen, wird der Plasmaanteil des Verbandes mit fortschreitendem Alter größer. Die größte Cytoplasmaausdehnung sieht man bei großkernigen Endothelien und bei vielkernigen Elementen. Aber auch unabhängig von der Zunahme der Kerngröße verschiebt sich das Kern-Plasma-Verhältnis mit fortschreitendem Lebensalter zugunsten des Cytoplasmas. Das Aortenendothel des höheren Lebensalters ist am sichersten an denjenigen Partien zu erkennen, die relativ kleine Kerne bei großer Cytoplasmaausdehnung enthalten. Die Verschiebung der Kern-Plasma-Relation gehört also zu den Altersveränderungen des Endothels.

c) *Degenerative Endothelveränderungen*. Am Aortenendothel jenseits des 1. Lebensjahrzehnts sind regressive Veränderungen, vor allem Kernpyknose, Karyolysis

und Störungen der Chromatinverteilung nicht selten. Kleine hyperchromatische Endothelkerne haben wir bereits am Endothel eines 11jährigen Mädchens beobachtet und unter den Varianten der Kerngröße beschrieben. Jedes größere Endothelhäutchenpräparat des mittleren und höheren Lebensalters enthält solche Endothelkerne in größerer Menge und wahllos verteilt. Wieweit es sich dabei um Größenvarianten oder degenerative Veränderungen (also Pyknose) handelt, ist im Einzelfall kaum zu entscheiden. Sicher ist nur, daß kleine hyperchromatische Kerne auch direkt bei amitotischer Teilung entstehen können.

Von größerer Bedeutung ist die Karyolysis, die meist herdförmig, seltener verstreut innerhalb des Zellverbandes in Erscheinung tritt. Sie beginnt mit Stö-

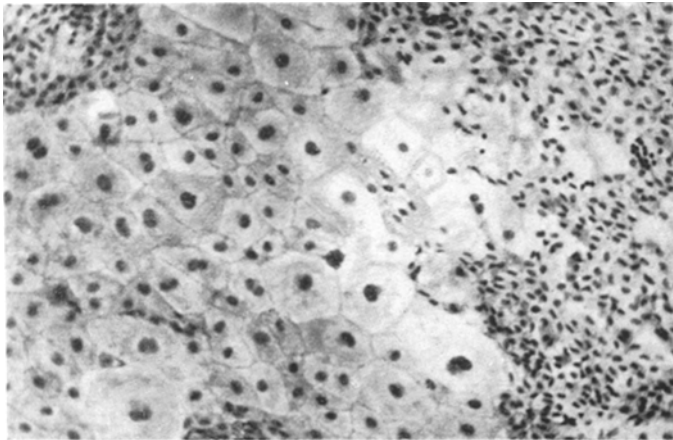


Abb. 6. Aortenendothel eines 57jährigen Mannes. Verschiebung der Kern-Plasma-Relation. Starke Größenunterschiede der Kerne, Silberliniennetz nicht vollständig. Celloidininhäutchenpräparat. Frischversilberung. Hämatoxylin.

rungen der Chromatinverteilung. Abb. 7 zeigt einen Kern mit einem fast chromatin-freien Zentrum, das von einem dunkleren Saum mit starkem Chromatingehalt umgeben ist. Manchmal färbt sich nur noch ein schmaler Rand des Kerns an, während das Zentrum fast völlig abgeblaßt ist. Solche Endothelkerne können an Siegelringzellen erinnern. In fortgeschrittenen Stadien bestehen nur noch Kernschatten, deren Konturen deutlich erkennbar und deren Kernkörperchen vielfach noch färbbar sind. Mit der Chromatolyse können Teile des einzelnen Kerns völlig aufgelöst sein. So gibt es Kerne, die einen unregelmäßig gezackten Defekt aufweisen und wie angefressen aussehen. Von anderen Kernen ist nur die eine Hälfte schattenhaft erkennbar. Schließlich sind oft nur noch unregelmäßig gestaltete, vielfach gezackte Bruchstücke sichtbar (Abb. 8). Diese Erscheinungen können sich in einem größeren zusammenhängenden Endothelbezirk kombinieren, der keine normalen Endothelkerne mehr enthält. Im Zentrum dieser Bezirke überwiegen oft Kernschatten, während in der breiten Randzone Chromatolyse und Karyolyse aller Stadien nachzuweisen sind. Derartige Endothelbezirke fanden sich an den Celloidininhäutchenpräparaten von 12 Fällen, einzelne degenerative Endothelveränderungen dagegen nahezu an jedem untersuchten Endothelhäutchenpräparat. Ihre Häufigkeit und Menge im einzelnen Fall hängt weder vom Alter noch vom Grad der Atherosklerose ab.

Um eine möglichst sichere Unterscheidung von autolytischen Veränderungen zu ermöglichen, haben wir hier besonders diejenigen Fälle berücksichtigt, die

2—4 Std post mortem sezirt werden konnten. An ihnen waren degenerative Endothelveränderungen nicht seltener als an weniger frisch untersuchtem Material. Auch der herdförmige Charakter spricht gegen nennenswerten Einfluß der Autolyse. Schließlich pflegen autolytische Vorgänge keine derartigen Verschiebungen

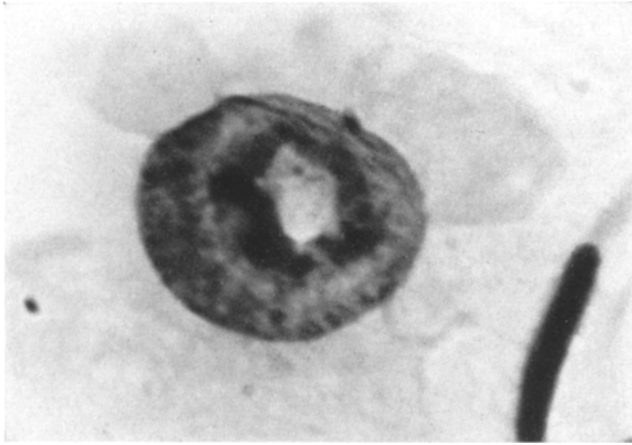


Abb. 7. Endothelkern mit zentraler Chromatolyse. Celloidinhäutchenpräparat. Hämatoxylin.

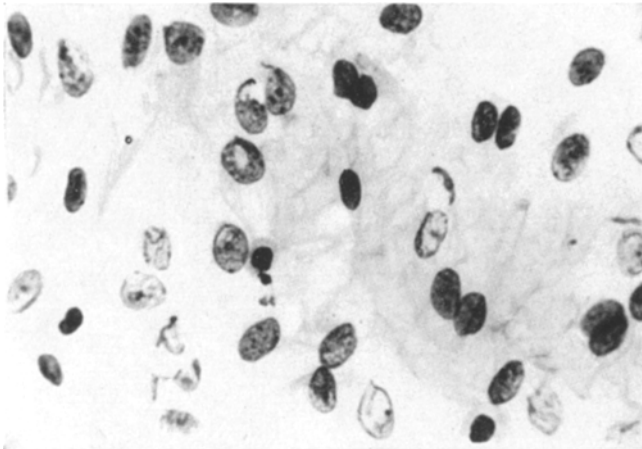


Abb. 8. Chromatolyse und Karyolyse von Endothelkernen. Celloidinhäutchenpräparat. Hämatoxylin.

der Chromatinverteilung und partieller Chromatolyse hervorzurufen, wie wir sie oben beschrieben haben (Abb. 7). Die Beobachtungen sprechen also dafür, daß es sich um intravital entstandene Degeneration des Endothels handelt. Wir werden auf die Frage der postmortalen Autolyse noch an anderer Stelle zurückkommen.

d) *Riesenzellen*. Während doppelkernige Endothelien bereits am frühkindlichen Aortenendothel vorkommen, treten etwa mit dem Ende des 1. Lebensjahrzehnts vielkernige Elemente mit 3—6 Kernen auf. Sie sind das einfachste und sicherste

Unterscheidungsmerkmal gegenüber tierischem und frühkindlichem Aortenendothel. Ihre Zahl ist zunächst gering und nimmt im 2. und 3. Lebensjahrzehnt rasch zu. Das Aortenendothel eines 20jährigen Menschen kann herdförmig bereits mehr vielkernige als einkernige Endothelien enthalten. Jenseits des 20. Lebensjahres haben wir nur noch sehr selten Endothelhäutchen ohne mehrkernige Elemente gesehen. — Die Zahl der Kerne beträgt durchschnittlich 6. Größere Kernzahlen kommen erst im mittleren und höheren Lebensalter vor.

Die Kerne vielkerniger Endothelien liegen in Kranzform geordnet oder bilden dichte traubenförmige Gruppen, wobei sie oft übereinandergeschoben sind (Abb. 9).

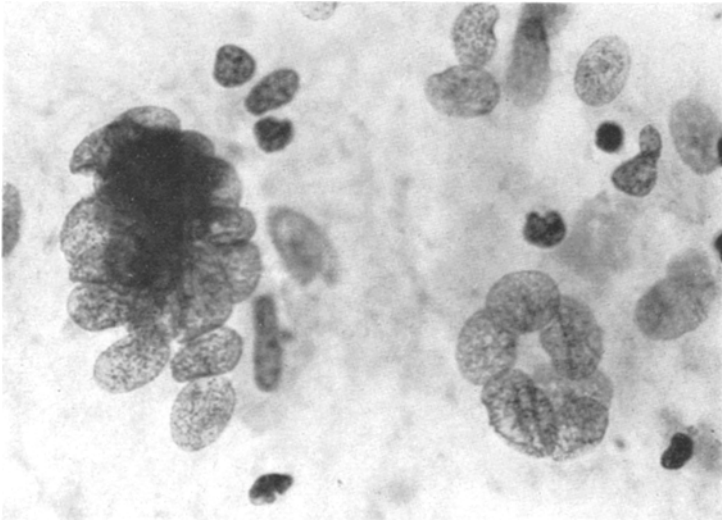


Abb. 9. Vielkernige Riesenzellen in Kranz- und Traubenform. Celloidininhäutchenpräparat. Hämatoxylin.

Der einzelne Kern ist in der Regel oval, selten rund, niemals ausgesprochen spindeelig, er entspricht in seiner Form, Größe und Feinstruktur dem Durchschnittsbefund.

Mit der Zahl der Kerne pflegt auch die Ausdehnung des Cytoplasmas zuzunehmen. Vielkernige Riesenzellen sind die an Fläche größten Endothelien, die wir überhaupt beobachten konnten. Sie entstehen durch unvollständige amitotische Teilung und haben mit Vorgängen der Mitose nichts zu tun. Zwischenstadien solcher Teilung zeigt Abb. 10. Sie beginnt mit haken- oder halbkreisförmiger Einbiegung längsovaler Kerne. Scharfe Einkerbungen an einer oder mehreren Stellen kennzeichnen das nächste Stadium. Schließlich lösen sich vollständige oder unvollständige Tochterkerne ab. Abb. 10 läßt vermuten, daß in einem Teilungsvorgang mehrere Tochterkerne gebildet werden können.

Mehrkernige Riesenzellen sind für die Erwachsenenorta ein typischer und nur selten fehlender Befund. Sie liegen ebenso wie die kleinsten Endothelien häufiger in Gruppen zusammen als verstreut. Ihre Zahl ist im Einzelfall wegen des lokal stark wechselnden Befundes schwer zu bestimmen. Nach grober Schätzung haben wir mäßig viele, zahlreiche und massenhaft Riesenzellen unterschieden. Die Beziehungen zum Alter und zum Grad der Arteriosklerose erläutert nachfolgende Zusammenstellung (Tabelle 1 und 2).

e) *Cytoplasmagranula*. Das Cytoplasma kann im mittleren und höheren Lebensalter körnige oder schollige Einschlüsse enthalten (Abb. 11). Die einzelnen Teilchen dieser Einschlüsse (im folgenden als Granula bezeichnet) sind von verschiedener Größe und Form. Oft treten sie als staubähnliche feinste Körnchen, seltener als

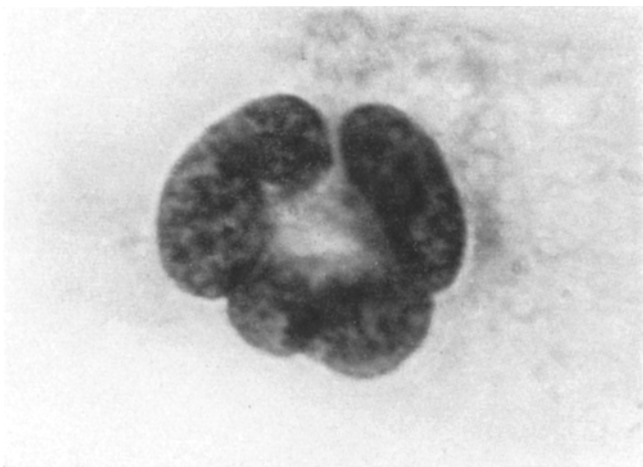


Abb. 10. Entstehung einer vielkernigen Riesenzelle durch amitotische Teilung.

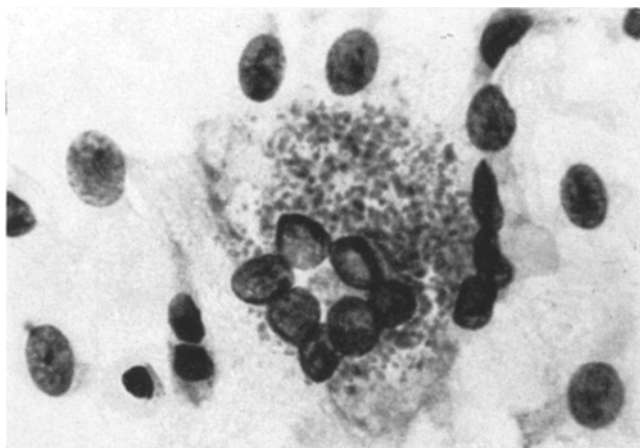


Abb. 11. Cytoplasmagranula vielkerniger Endothelien. Celloidininhäutchenpräparat. Hämatoxylin.

grobe polygonale oder polymorphe Schollen auf, die etwa ein Viertel der durchschnittlichen Kerngröße erreichen können. Auch die Verteilung dieser Körner und Schollen im Cytoplasma ist verschieden. Am häufigsten findet man sie dicht um den Kern bzw. die Kerne oder doch wenigstens in der Kernumgebung dichter als in der Peripherie gelegen. In einem Einzelfall waren sie dagegen mehr in der Peripherie angehäuft. Oft dehnen sich die Granula ohne Rücksicht auf die sog.

Tabelle 1. *Lebensalter und Riesenzellen* (138 Fälle).

	Lebensalter (Jahre)							
	bis 10	bis 20	bis 30	bis 40	bis 50	bis 60	bis 70	über 70
Keine Riesenzellen . . . . .	6	2	3	0	0	0	0	
Mäßig viele Riesenzellen . .	1	4	4	4	7	7	9	17
Zahlreiche Riesenzellen . . .	0	0	2	7	10	9	6	14
Massenhaft Riesenzellen . .	0	0	2	2	9	4	4	4

Tabelle 2. *Atherosklerose und Riesenzellen* (138 Fälle).

	Keine oder geringe Veränderungen	Mäßige Atherosklerose	Mittelstarke Atherosklerose	Schwere Atherosklerose
Keine Riesenzellen . . . . .	12	0	0	0
Mäßig viele Riesenzellen . .	14	29	6	2
Zahlreiche Riesenzellen . . .	11	24	14	1
Massenhaft Riesenzellen . .	7	14	4	0

Die Tabellen zeigen, daß jenseits des 30. Lebensjahres die Menge der Riesenzellen weder vom Alter noch vom Grad der Atherosklerose abhängig ist.

Zellgrenzen (Silberlinien und Hämatoxylinlinien) nach der Umgebung aus und können dabei mit ihren Ausläufern benachbarte Kerne erreichen. Die mikroskopische (färberische und histochemische) Analyse der Granula hatte folgendes Ergebnis:

- |                              |  |
|------------------------------|--|
| 1. Ungefärbtes Präparat      | Meist keine Eigenfarbe oder ganz schwach gelbbraunlich.          |
| 2. Phasenkontrastverfahren   | Deutliche Darstellung mit scharfen Konturen.                     |
| 3. Polarisiertes Licht       | Negativ.   |
| 4. Gegen Säuren und Alkalien | Unlöslich.   |
| 5. Eisenreaktion             | Nur selten positiv.  |
| 6. Fettfärbung               | Negativ.   |
| 7. Smith-Dietrich            | Negativ.   |
| 8. Argentaffinität           | Negativ.   |
| 9. Argentophilie             | Deutlich positiv.  |
| 10. Hämatoxylin (HARRIS)     | Dunkelblau bis violett.  |
| 11. Basische Anilinfarben    | Intensive Färbung (z. B. Toluidinblau: dunkelgrün bis bläulich). |

Granula finden sich vorwiegend im Cytoplasma vielkerniger, seltener einkerniger Endothelien. Von größeren Zellverbänden enthalten gewöhnlich nur Teilabschnitte Granula, während Teile völlig frei davon sind.

Abb. 12 zeigt einen Endothelverband mit relativ großen Abständen zwischen den Kernen und mehreren unregelmäßig gestalteten Lücken. In solchen Lücken liegen kleine Haufen der Granula zum Teil um eine ovale Aussparung gruppiert, die der Form eines normalen Endothelkerns entspricht. An einer Stelle fand sich im Zentrum einer Granulaansammlung ein nur noch schwach erkennbarer Kernschatten. Granula können also auch nach Kernuntergang im Cytoplasma des



Zellverbandes erhalten bleiben. Sie zeigen in solchen Fällen den Ort an, an dem Kerne zugrunde gegangen sind. Spärliche Granula waren schon bei der Hälfte unserer Fälle aus dem 3. Lebensjahrzehnt nachzuweisen. Größere Mengen fanden sich erst jenseits des 40. Lebensjahres. In höherem Lebensalter sind sie ein zwar in der Menge wechselnder, aber regelmäßiger Befund.

Bei 27 Fällen mit mäßig vielen oder zahlreichen Granula sind in den Protokollen folgende Grundleiden vermerkt:

Maligne Geschwülste . . . . .	8 Fälle	Schrumpfnieren (Urämie) . . . . .	1 Fall
Pneumonien . . . . .	7 „	Lymphogranulomatose . . . . .	1 „
Apoplexien (Hypertonie) . . . . .	3 „	Myelose . . . . .	1 „
Coronarsklerose . . . . .	2 „	Hämoblastose . . . . .	1 „

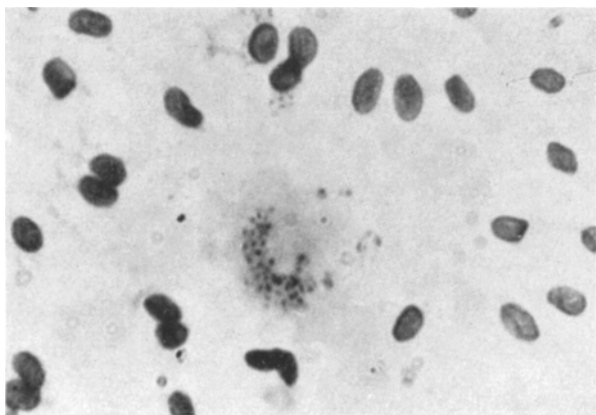


Abb. 12. Cytoplasmagrana nach Kernuntergang im Zellverband erhalten. Celloidininhäutchenpräparat. Hämatoxylin.

### *Sonstige Beobachtungen am Endothel der jugendlichen und Erwachsenen-aorta.*

a) *Die Silberlinien.* Das Ergebnis der Frischversilberung ist unabhängig vom Alter und vom Grad der Atherosklerose und entspricht in folgenden Einzelheiten dem geschilderten Befund des frühkindlichen Aortenendothels: 1. Die Breite der Silberlinien wechselt in gewisser Abhängigkeit von der Einwirkungszeit der Silbernitratlösung. 2. Die Linien sind stets mehr oder weniger stark geschlängelt. 3. An zahlreichen Stellen sind sie durch Lücken verschiedener Größe unterbrochen. 4. Überkreuzungen von Kernen sind nicht selten. 5. Über Teilabschnitten der untersuchten Präparate fehlten die Silberlinien vollkommen. Die Reaktion fiel auch bei sorgfältiger und gleichmäßiger Technik unterschiedlich aus. So färbte sich oft das ganze Cytoplasma diffus bräunlich, obwohl das Präparat nur kurz der Silbernitratlösung und anschließend dem Tageslicht ausgesetzt war. Das Beispiel einer gut gelungenen Frischversilberung gibt Abb. 6. Die Silberlinien sind hier dünn und scharf gezeichnet und verlaufen nur wenig geschlängelt. Die Kerne liegen überwiegend zentral. Aber auch an diesem Präparat lösen sich die Linien stellenweise auf, und zwar unabhängig von der Kerngröße und der Kernplasma-relation. Vielkernige Riesenzellen können ebenso wie einkernige Elemente von Silberlinien regelmäßig umgrenzt werden (Abb. 6). Abb. 13 zeigt ein Häutchen-

präparat mit etwas dickeren Silberlinien, die an mehreren Stellen die Kerne überkreuzen, und zellfreie Maschen des Silberliniennetzes. Vielfach enthalten die Präparate im Bereich größerer zellfreier Teilabschnitte Silberlinienbruchstücke verschiedener Form und Größe. Beide Beobachtungen bestätigen, daß die Silberlinien nicht zwischen den Zellen, sondern an der Oberfläche des Verbandes ausgefällt werden.

*b) Hämatoxylinlinien.* In einzelnen Fällen konnten auch schwach graubläuliche Hämatoxylinlinien dargestellt werden. Sie verlaufen im Unterschied zu den Silberlinien gestreckt oder nur leicht gewellt. Sie liegen meist in der Mitte zwischen 2 benachbarten Kernen, können aber auch (seltener) an der Kernlängsseite dicht vorbei oder gar über den Kern hinwegziehen. Letztere Beobachtung erscheint uns

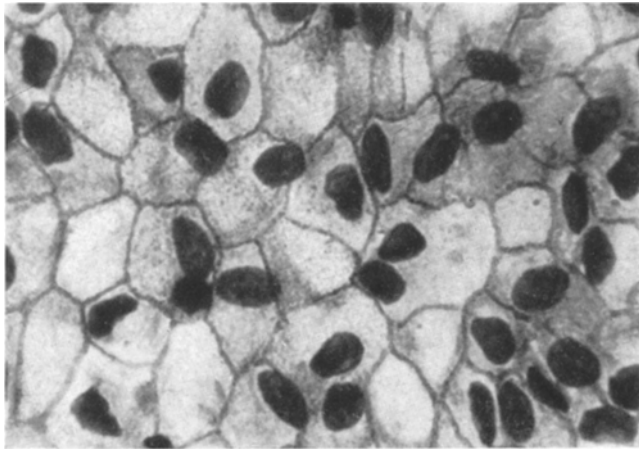


Abb. 13. Zahlreiche Kernüberkreuzungen der Silberlinien und kernfreie Maschen im Silberliniennetz. Celloidinhäutenpräparat. Frischversilberung. Hämatoxylin.

besonders wichtig. Unterbrechungen der Hämatoxylinlinien waren selten zu beobachten. Größere Zellverbände enthielten niemals ein gleichmäßiges und vollständiges Liniensystem, sondern auch Abschnitte ohne Hämatoxylinlinien. Beobachtungen über das räumliche Verhältnis von Silber- und Hämatoxylinlinien enthält unser Material leider nicht, da die Frischversilberung stark überdeckte und dadurch die zarten Hämatoxylinlinien nicht mehr zu erkennen waren.

*c) Die Regeneration.* Die Regeneration des Aortenendothels vollzieht sich nach unseren Beobachtungen ausschließlich auf amitotischem Wege. Mitosen haben wir in keinem Fall gesehen. Der Vorgang amitotischer Teilung ist am besten und am häufigsten bei der Entstehung vielkerniger Riesenzellen zu verfolgen. Die Zwischenstadien bis zur Abschnürung von Tochterkernen wurden oben beschrieben. Die Beobachtungen zeigten, daß Regenerationserscheinungen am Aortenendothel keine Seltenheit sind. Amitotische Teilungsfiguren enthielt verstreut oder in kleinen Gruppen fast jedes der von uns untersuchten Häutenpräparate. Ihre Zahl war jedoch in einigen Fällen so klein, daß sie erst nach längerer Musterung des Präparates gefunden wurden. Lebhaftere amitotische Regeneration war im ganzen nicht sehr häufig und beschränkte sich auf Teilabschnitte der untersuchten Präparate.

*d) Lücken im Endothelverband.* Jedes größere Endothelhäutenpräparat enthielt auch bei einwandfreier Technik Lücken verschiedener Form und Größe im

geschlossenen Verband. Solche Lücken können artifiziell entstehen, wenn sich Teile des Endothels postmortal ablösen oder beim Abziehen des Celloidinhäutchenpräparates an der Gefäßwand haftenbleiben. Um den intravitalen Zustand des Verbandes beurteilen zu können, müssen die Fehlerquellen weitgehend ausgeschaltet werden.

Zur Orientierung über die postmortalen Vorgänge am Endothel wurde folgende Probe angestellt: Von einer Rinderaorta wurden unmittelbar nach der Schlachtung frische Häutchenpräparate gewonnen, während benachbarte Stücke ohne Spülung, also mit noch anhaftendem Plasma für 24, bzw. 48 Std in der feuchten Kammer belassen, dann erst fixiert und gefärbt wurden. Es ergab sich, daß die Kernfärbbar-

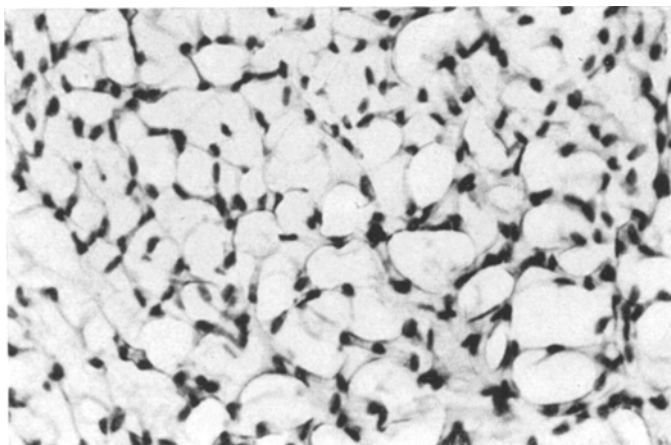


Abb. 14. Netzförmige (syncytiale) Lagerung des Endothels bei einem 20jährigen Mann. Zahlreiche kleine runde oder ovale Lücken im Zellverband. Celloidinhäutchenpräparat. Hämatoxylin.

keit noch nach 48 Std einwandfrei und der Zusammenhang des Verbandes nicht verlorengegangen war. — Die Neigung zur Chromatolyse hat sich allgemein als viel geringer erwiesen als bei parenchymatösen Organen (z. B. Leber, Milz, Niere, Pankreas). Dagegen spielt die Plasmolyse mit Auflösung des Zellverbandes in kleine Fetzen oder Endothelgruppen eine gewisse Rolle. Der Endothelverband läßt sich schon im Phasenkontrastpräparat durch leichtes Andrücken des Deckglases in kleine Zellgruppen auseinanderdrängen. Der gleiche Vorgang kann durch postmortale Plasmolyse verursacht sein. Von insgesamt 20 embryonalen Aorten war das Endothel allerdings nur bei 6 Fällen mit bereits stärkeren Macerationerscheinungen abgelöst. Wir haben bei der Anfertigung von Celloidinhäutchenpräparaten, z. B. die mit dem Korken nach unten gekehrten Präparate in der Flüssigkeit leicht bewegt und hernach das Zentrifugat untersucht. Dabei fanden sich immer nur ganz vereinzelt kleine Endothelfetzchen im Zentrifugat. Um das Endothel im Zusammenhang zu erhalten, ist es nach unserer Erfahrung durchaus nicht nötig, unmittelbar post mortem zu untersuchen. Wir haben trotzdem für die Beurteilung der Vollständigkeit des Endothelverbandes nur diejenigen Präparate verwandt, die 2–4 Std post mortem angefertigt werden konnten.

Die zweite Fehlerquelle, Haftenbleiben von Teilen des Endothelverbandes an der Intima, konnte leichter ausgeschaltet werden, indem das Celloidin länger als gewöhnlich auf dem Endothel belassen wurde, ehe die Ablösung erfolgte. Dadurch

wurde meist eine dünne Bindegewebsschicht der Intima mitgerissen und garantiert, daß vom Endothel nichts zurückgeblieben war.

Präparate, die unter den geschilderten Voraussetzungen gewonnen wurden, zeigten einwandfreie Lücken folgender Form und Größe:

1. Am Aortenendothel eines 20jährigen Mannes mit ausgedehnten degenerativen Endothelveränderungen ohne nennenswertes Intimaödem hängen die ovalen oder spindeligen Endothelien bestimmter Abschnitte grobnetzig zusammen. Das Cytoplasma bildet dabei schmale Brücken und Bänder mit scharfer Begrenzung. Die ovalen oder runden Maschen dieses Verbandes erscheinen optisch leer und imponieren daher als Lücken (Abb. 14).

2. Kleinere Lücken scheinen auch nach umschriebenem Kernuntergang zu entstehen. Genauere Prüfung solcher Lücken ergibt aber, daß nur die Kerne zugrunde gegangen sind, das Plasma dagegen im Zusammenhang des Zellverbandes erhalten geblieben ist. Wesentlich ist, daß die funktionstüchtige „Endothelzelle“ an dieser Stelle nicht mehr existiert (Abb. 12).

3. Etwas größere Lücken im Endothelverband sind ein häufiger Befund. Wir berichten hier nur über solche, bei denen auf Grund besonderer Strukturen klar zu erkennen war, daß sie nicht artifiziell entstanden waren.

4. Größere Lücken im Verband wurden nur dann als sicher intravital vorhanden gewertet, wenn ein besonders auffallender Unterschied der Zellagerung verschiedener Abschnitte der gleichen Aorta nachzuweisen war. In einem Fall z. B. waren die Häutchenpräparate der Brustaorta bis auf geringe kleine Lücken geschlossen, dagegen enthielten sämtliche Präparate der Bauchaorta nur kleine Zellkomplexe mit pyknotischen Kernen, sonst ausgedehnte faserige syncytiale Teile aus lockerem Bindegewebe.

### Besprechung.

#### 1. Zur normalen Anatomie des Aortenendothels.

a) *Kernform und Kernstruktur.* Die gestaltlichen Kennzeichen des einzelnen Endothelkerns sind wenig charakteristisch.

Nach ZIMMERMANN und BENNINGHOFF besitzen die Capillarendothelien in der Regel platte, langgestreckte, ovale oder spindelförmige Kerne ohne Kernkörperchen. Ähnliche Kernformen sind auch am Aortenendothel des Menschen (EFSKIND) und einiger Kleintiere (EFSKIND, SCELKUNOW) gesehen worden. Nach EFSKIND haben die Aortenendothelzellen des Menschen unter normalen Verhältnissen abgeflachte Spindelform mit ovalen Kernen und 1—2 Kernkörperchen.

Das einzige konstante Merkmal der Aortenendothelkerne unserer Präparate war ihre scheibenförmige Abplattung. Im übrigen war die Variabilität der Form vor allem im Verhältnis zwischen Länge und Breite des einzelnen Kerns erheblich größer als bei allen bisherigen Untersuchungen. Auch an der Neugeborenen-aorta bestehen vielfach schon starke örtliche und individuelle Unterschiede der Kernform.

Ähnliche Verhältnisse gelten auch für die Feinstruktur des Endothelkerns.

An den Capillarendothelien wird das Chromatin als feinkörnig und gleichmäßig verteilt beschrieben, Kernkörperchen fehlen (BENNINGHOFF). Dagegen besitzen die Aortenendothelkerne nach EFSKIND normalerweise 1—2 Kernkörperchen. Örtliche und individuelle Unterschiede

kennzeichnen auch den Befund der Kernstruktur am Aortenendothel. Die Zahl der Kernkörperchen ist inkonstant, die Chromatindichte und Verteilung wechselt.

MAXIMOW hat darauf hingewiesen, daß die Endothelzellen der Capillaren schon unter gewöhnlichen Verhältnissen den Fibrocyten des lockeren Bindegewebes sehr nahestehen. Aortenendothelkerne lassen sich nach ihrer Form und Struktur überhaupt nicht sicher von denen der Fibrocyten unterscheiden.

*b) Zellgrenzen und Zellverbindungen.* Als wesentliches Kennzeichen des Endothels gilt die geschlossene epithelähnliche Lagerung. Der Verband setzt sich danach mosaikähnlich aus Einzelzellen zusammen, deren Grenzen im gefärbten und ungefärbten Präparat als Linien zu erkennen sein sollen.

Die mit dieser Methode erzielten Ergebnisse und ihre Deutung sind in einem umfangreichen Schrifttum diskutiert und 1923 durch STADTMÜLLER zusammengefaßt und ergänzt worden. STADTMÜLLER hat durch eigene Untersuchungen festgestellt, daß das metallische Silber bei Einwirkung einer 0,5%igen Silbernitratlösung auf frische Endothelverbände nicht im Gewebe, sondern an der Oberfläche ausgefällt wird. Silberlinien können also nicht mit eigentlichen Zellgrenzen (sofern es solche gibt) identisch sein. Da der chemische Vorgang bei der Frischversilberung noch völlig ungeklärt ist, bleibt auch die gestaltliche Deutung der Silberlinien umstritten. Nach STADTMÜLLER sollen die Linien durch Verbindung der Silbernitratlösung mit anhaftenden Serumweißresten in den oberflächlichen Zellgriefen entstehen. Abgesehen von anderen Bedenken steht dem aber vor allem entgegen, daß die Silberlinien nicht selten anscheinend willkürlich Zellkerne überkreuzen oder kernfreie Maschen bilden (Abb. 13). KOLOSSOW hat aus dieser Beobachtung die Existenz oberflächlicher Deckplatten des Endothels geschlossen, die sich gegen den eigentlichen Zelleib verschieben können.

Neuerdings glaubt LINZBACH, am Phasenkontrastpräparat eine hyaloplasmatische Deckplatte des Endothels mit einem oberflächlichen Linienraster gesehen zu haben, das den Silberlinien entsprechen müßte. Wir haben die Beobachtungen LINZBACHS an zahlreichen Phasenkontrastpräparaten nachgeprüft und dabei weder ein oberflächliches Linienraster noch hyaloplasmatische Deckplatten gesehen. BENNINGHOFF hat darauf hingewiesen, daß sich dünne Deckplatten im Sinne KOLOSSOWS objektgetreuer Darstellung entziehen müßten. Unseres Erachtens muß diese Feststellung auch für die Deckplatte LINZBACHS gelten. Wir leugnen damit nicht, daß es eine besondere plasmatische Schicht zwischen eigentlichem Endothel und Blut geben mag, zweifeln aber an der exakten mikroskopischen Darstellbarkeit mit den bisher angewandten Methoden.

Die Erklärung der Silberlinien ist unseres Erachtens vorerst eine kolloidchemische Frage.

Wir erinnern in diesem Zusammenhang an den Versuch R. E. LIESEGANGS, der die epithelähnliche Struktur im Modellversuch nachgeahmt hat. Hierzu hat er auf eine dünne Schicht chloridhaltiger Gelatine in regelmäßigen Abständen Silbernitratropfen aufgetragen. „Abwandern und neue Bindung der Cl-Ionen im kolloi-

dales Milieu bringen durch das Zusammenwirken des Abrundungsbestrebens, der scheinbaren Anziehung, der Lückenbildung durch Entgegenwandern und schließlich durch ein wirkliches Kontaktschaffen an den Flanken der Lücken ein an Epithelstrukturen erinnerndes Bild zustande“ (R. E. LIESEGANG).

Ohne die Einzelheiten des erwähnten Modellversuchs auf die Endothelverhältnisse übertragen zu wollen, halten wir es für möglich, daß die Silberlinien des Endothels in ähnlicher Weise als Oberflächenphänomen zustande kommen, ohne daß sie mit Zellgrenzen oder Deckplattengrenzen etwas zu tun haben.

Ähnlich unklar und umstritten ist auch die Deutung der sog. Hämatoxylinlinien. ZIMMERMANN und BENNINGHOFF haben darauf hingewiesen, daß diese Linien im Unterschied zu den Silberlinien kontinuierlich verlaufen, weniger stark geschlängelt sind und keine Aussparungen zeigen, daher auch nicht mit den Silberlinien identisch sein können. Die Hämatoxylinlinien werden als Kittfäden angesehen, die ein oberflächliches Schlußleistennetz bilden und den eigentlichen Zellgrenzen entsprechen sollen. Nach BENNINGHOFF sind solche Linien bisher nur an einigen Gefäßprovinzen nachgewiesen worden.

Die Darstellung von Hämatoxylinlinien ist bei unseren Untersuchungen nur selten gelungen und hat niemals ein gleichmäßiges, geschlossenes Liniensystem ergeben. Dabei kamen vereinzelt wie bei den Silberlinien Kernüberkreuzungen vor.

Grenzschichten zwischen 2 benachbarten Zellen, z. B. Zellmembranen, zeichnen sich durch Verdichtungen des Cytoplasmas in der Zellperipherie aus. Solchen Cytoplasmaverdichtungen müßten also auch die Hämatoxylinlinien entsprechen, wenn sie wirkliche Grenzlinien sein sollen. An zahlreichen Hämatoxylinpräparaten waren aber keine Linien (also fragliche Strukturverdichtungen), sondern Abblassungen (also Strukturverdünnungen) in der Peripherie festzustellen. Derartige Dichteunterschiede des Cytoplasmas sind auch von SCELKUNOW beschrieben worden. Das widersprechende Ergebnis der Hämatoxylinfärbung bestätigt, daß „bei der Labilität lebender Systeme färberische Verfahren zur Bestimmung der Strukturdichte nicht genügen“ (ZEIGER).

Der Befund der Hämatoxylinlinien ist als Nachweis von Zellgrenzen im Sinne peripherer Cytoplasmaverdichtungen nicht ausreichend. Um so größer muß das Interesse an entsprechenden Beobachtungen im Phasenkontrastverfahren sein.

LINZBACH hat bei seinen bereits erwähnten Untersuchungen ein zweites Liniennaster in der Ebene der Kerne gesehen, das den eigentlichen Zellgrenzen entsprechen soll.

Im Gegensatz hierzu haben wir an unseren Phasenkontrastpräparaten keine Grenzlinien, sondern ähnlich zahlreichen Hämatoxylinpräparaten nur Cytoplasmaverdichtungen in der Kernumgebung und streifenförmige Abblassungen in der Peripherie beobachtet.

Die Existenz von Zellgrenzen im endothelialen Zellverband im Sinne peripherer Cytoplasmaverdichtungen ist nach dem Ergebnis unserer Untersuchungen durchaus zweifelhaft. Es ist zum mindesten unbewiesen, daß der Endothelverband aus abgrenzbaren und durch Grenzstrukturen

getrennten Einzelzellen besteht. Dagegen sprechen folgende Beobachtungen für den symplasmatischen Charakter des Endothelverbandes:

1. Im Phasenkontrastpräparat hängt das Cytoplasma trotz erheblicher Dichteunterschiede kontinuierlich zusammen.

2. Granuläre Cytoplasmacinschlüsse (Abb. 11) dehnen sich aus der Kernumgebung regellos bis in die Nähe benachbarter Kerne aus, halten sich also an keine „Zellgrenzen“.

3. Bei umschriebener Karyolyse bleibt der plasmatische Zusammenhang oft erhalten (Abb. 12).

4. Bei mechanischer Sprengung des Endothelverbandes entstehen „Einzelzellen“, deren Konturen nicht mit den sog. Grenzlinien übereinstimmen (Abb. 2).

Die geschlossene (vermutlich symplasmatische) Lagerung des Endothels ist die häufigste, und zwar auch im höheren Lebensalter. Wir müssen in diesem Punkt eine frühere Mitteilung berichtigen, die sich auf relativ kleine Zellverbände fixierten Materials stützte und größere zusammenhängende Celloidinhäutchenpräparate noch nicht berücksichtigen konnte.

Die offene, netzförmige (syncytiale) Lagerung des Endothels ist demgegenüber selten, aber einwandfrei zu beobachten (Abb. 14). Die Frage der Lückenbildung im Endothel wird uns an anderer Stelle beschäftigen.

## 2. Der Gestaltwandel des Endothels.

Das Erscheinungsbild des Aortenendothels ändert sich mit fortschreitendem Lebensalter.

Vielkernige Riesenzellen des Aortenendothels sind zuerst von EFSKIND beschrieben und den Endothelveränderungen bei Arteriosklerose zugerechnet worden. Sie sollen am Rande atheromatöser Geschwüre aus normalen Endothelzellen durch Kernmitose bei fehlender Plasmaabschnürung entstehen.

Unter der Voraussetzung, daß der Endothelverband aus abgrenzbaren Einzelzellen besteht, wäre die Riesenzellbildung Folge fehlender Cytoplasmaabschnürung nach örtlicher Kernvermehrung. Nehmen wir dagegen den symplasmatischen Zusammenhang des Endothelverbandes an, dann dürfen wir streng genommen auch nicht von Riesen-„Zellen“, sondern müßten von unregelmäßiger Kernverteilung oder örtlichen Kernanhäufungen sprechen. Wir haben aus praktischen Gründen die Bezeichnung „Riesenzelle“ beibehalten.

Es trifft nach unseren Beobachtungen nicht zu, daß vielkernige Riesenzellen des Endothels zuerst oder vorwiegend am Rande atheromatöser Geschwüre gebildet werden. Große Mengen vielkerniger Endothelien konnten bereits an relativ jungen Aorten ohne Atherosklerose

und daher auch ohne Spuren der Geschwürsbildung nachgewiesen werden. Ihre Zahl ist bei hochgradiger Atherosklerose durchschnittlich nicht größer als etwa bei geringfügiger Lipoidose. Die Bildung vielkerniger Endothelien hat daher mit der Entstehung und Zunahme der Atherosklerose nichts zu tun, sondern ist ein physiologischer Vorgang, der relativ frühzeitig einsetzt und bis zum Beginn des 4. Lebensjahrzehnts seinen Höhepunkt erreicht. Nicht arteriosklerotische Intimaveränderungen, sondern andere Faktoren müssen nach unseren Beobachtungen für die Riesenzellbildung verantwortlich gemacht werden.

Vielkernige Riesenzellen sind an Deckzellverbänden nichts Ungewöhnliches. Sie sind zuerst von TONKOFF am Perikard der Katze nachgewiesen worden. Im Pleuradeckzellverband finden sich bereits beim Neugeborenen, im hohen Alter sogar oft in großer Zahl und mit mehr als 40 Kernen, vielkernige Endothelien (SINAPIUS und VOLLHABER).

Die spontane Riesenzellbildung ist also nichts für das Aortenendothel Spezifisches, sondern kennzeichnet auch die Deckzellverbände seröser Häute. In Analogie zur Fremdkörperriesenzellbildung nehmen wir daher an, daß die Grenzflächenverhältnisse eine entscheidende Rolle spielen. Da die Zahl der Riesenzellen am Aortenendothel im Wachstumsalter am stärksten zunimmt, scheint auch die Vergrößerung und die damit verbundene Spannungsänderung der Grenzfläche von Bedeutung zu sein. Schließlich sei betont, daß vielkernige Endothelien nicht, wie EFSKIND meint, auf dem Wege der Kernmitose, sondern amitotisch im Zusammenhang mit örtlicher Regeneration des Endothels entstehen. Grenzflächenverhältnisse, Spannungsänderungen der Grenzflächen und Regeneration wirken also nach unserer Auffassung bei der Entstehung vielkerniger Endothelien zusammen.

Der Nachweis endothelialer Riesenzellen an der Aorta gewinnt auch allgemeopathologische Bedeutung. FRESSEN hat sich neuerdings bemüht, die Unmöglichkeit der Entstehung LANGHANSscher Riesenzellen aus Capillarsprossen (WURM) darzutun. Er leugnet dabei grundsätzlich, daß Endothelzellen die Fähigkeit zur Bildung vielkerniger Riesenzellen besitzen. Diese Behauptung ist durch die neueren Untersuchungen des Aortenendothels widerlegt. Es ist unwahrscheinlich, daß die Capillarendothelien nicht die gleichen Fähigkeiten besitzen.

Zunehmende Kernpolymorphie, Änderungen der Zellagerung und Verschiebung der Kern-Plasma-Relation zugunsten des Cytoplasmas sind Erscheinungen, die ebenso wie die Riesenzellbildung nicht mit der Arteriosklerose, sondern mit physiologischen Änderungen der Gefäßwandstruktur zusammenhängen. Dabei ist zu bedenken, daß Verschiebungen im Kern-Plasma-Verhältnis durch Elastizitätsunterschiede vortäuscht werden können. Durch die postmortale Retraktion wird das Endothel elastischer jugendlicher Aorten stärker zusammengeschoben als bei starren, kaum dehnbaren Aorten des hohen Lebensalters. Die Kernzahl der Flächeneinheit ist daher im frühen Kindesalter relativ groß, der Plasmaanteil kleiner.



Ebenso wie die Kern-Plasma-Relation steht auch die Kernform und die Lagerung im Verband unter dem Einfluß der elastizitätsbedingten Spannungsverhältnisse. Für jugendliche Aorten sind längliche Kernformen typisch, während später ovale, runde oder polygonale Kerne überwiegen.

### 3. Degenerative Endothelveränderungen.

EFSKIND hat am Endothel der menschlichen Aorta Kernpyknose, Schwund der feineren Cytoplasmafasern, unregelmäßige Kernverformungen Abschnürung von Kernbruchstücken und bei atheromatöser Geschwürsbildung irreversible Schlußstadien der Zellablösung beschrieben und bringt diese Veränderungen ebenso wie die Riesenzellbildung mit der Arteriosklerose in Zusammenhang.

Der Auffassung EFSKINDS können wir auch in diesem Punkt nicht folgen. Zunächst sind Kernabschnürungen sicher nicht als degenerative Veränderungen, sondern als Zeichen der Proliferation auf dem Wege amitotischer Kernteilung zu bewerten. Hierfür sprechen besonders die Beobachtungen bei der Entstehung vielkerniger Riesenzellen. Weiterhin sind Kernpyknosen nicht die einzigen degenerativen Endothelveränderungen. Gerade die Erkennung pyknotischer Endothelkerne bereitet, wie betont, erhebliche Schwierigkeiten und wird vielfach zweifelhaft bleiben müssen. Dagegen sind karyolytische Veränderungen eindeutig zu beurteilen und sicher nicht seltener als Pyknosen. Karyolyse geht nicht mit Zellablösung einher. Der plasmatische Zusammenhang des Endothelverbandes bleibt vielmehr, wie bereits erwähnt, in der Regel erhalten.

Degenerative Endothelveränderungen sind im hohen Alter bei schwerer Atherosklerose durchschnittlich nicht häufiger als im 2. und 3. Lebensjahrzehnt bei geringer Intimaverbreiterung und Lipoidose. Man darf sie daher keinesfalls als Zeichen beginnender oder im Gang befindlicher Geschwürsbildung auffassen. Es deutet vielmehr alles darauf hin, daß örtliche degenerative Endothelveränderungen durch Regeneration rasch wieder ausgeglichen werden können.

Als Ursachen örtlicher degenerativer Endothelveränderungen kommen (jedenfalls wenn sie größere Ausdehnung annehmen) Ernährungsstörungen infolge Sauerstoffmangels, toxische Schädigung oder die gewebsfeindliche Wirkung infiltrierenden Plasmas in Betracht. Da die Grenzschicht der Gefäßwand mit dem strömenden Blut in unmittelbarer Berührung steht und daher die Sauerstoffversorgung optimal sein müßte, sind Ernährungsstörungen zum mindesten sehr unwahrscheinlich.

Für eine Schädigung des Endothels durch Toxine des strömenden Blutes ergab sich nach unseren Beobachtungen kein Anhaltspunkt.

Insbesondere ließ sich nicht nachweisen, daß degenerative Endothelveränderungen bei Infektionskrankheiten häufiger sind als sonst. Eine abschließende Beurteilung dieser Frage wäre jedoch erst nach experimentellen Untersuchungen denkbar.

Die Plasmainfiltration in die Gefäßintima mit nachfolgendem Ödem und Gewebsquellung ist ein häufiger Vorgang, wie wir nach neueren Untersuchungen wissen (HOLLE, W. W. MEYER, SINAPIUS). Die zuerst von SCHÜRMANN behauptete, aber noch sehr umstrittene gewebsfeindliche Wirkung normalen Plasmas könnte auch zur Schädigung des Endothels führen. Wir haben daher unser besonderes Augenmerk auf das Verhältnis zwischen Intimaödem und Endotheldegeneration gerichtet, aber leider kein eindeutiges Resultat erhalten. Eine konstante Beziehung zwischen beiden Erscheinungen ließ sich nicht nachweisen. Intimaödem kommt auch ohne Endotheldegeneration, diese wiederum ohne erkennbares Intimaödem vor.

Die vorgehend besprochenen Veränderungen (zunehmende Kernpolymorphie, Verschiebungen im Kernplasmaverhältnis, Riesenzellbildung, Cytoplasmagranula) sind, wenn nicht verursacht, so doch wesentlich mitbedingt durch physiologische (mit dem Altern der Gefäßwand zusammenhängende) Strukturänderungen der Aorta, z. B. Wachstum, fortschreitende Dehnung und Elastizitätsverlust, Vergrößerung der inneren Oberfläche. Für sie muß der Zusammenhang mit der Arteriosklerose im weitesten Sinne abgelehnt werden. Nur bei der Beurteilung der degenerativen Endothelveränderungen mußte die Bedeutung des Intimaödems, also einer Frühveränderung der Atherosklerose, offengelassen werden. — Veränderungen, die für Atherosklerose charakteristisch sind, haben wir überhaupt nicht feststellen können. Es ist nach unserer Erfahrung z. B. unmöglich, das Aortenendothel eines 70jährigen Menschen mit hochgradiger Atherosklerose von dem eines gleichaltrigen oder etwas jüngeren mit geringen Veränderungen bzw. fast glatter Intima zu unterscheiden. Mit anderen Worten, das Aortenendothel nimmt an den fortschreitenden Intimaveränderungen der Atherosklerose und damit auch an der Verfettung und Verkalkung nicht teil.

#### 4. *Granuläre Cytoplasmaeinschlüsse des Endothels.*

Über Cytoplasmaeinschlüsse des Endothels hat als erster LINZBACH berichtet. Er bezeichnet sie als kristallähnliche Eiweißkonkremente, hält sie für Paraproteine und läßt es offen, ob sie gespeichert oder im Zellinnern selbst entstanden sind. Da sich die Granula allen Fettfärbungen (einschließlich der Lipoiddarstellung nach SMITH-DIETRICH) gegenüber negativ verhalten, ist ihre Zusammensetzung aus Eiweißbestandteilen zum mindesten wahrscheinlich. Hierin stimmen wir mit

LINZBACH überein, nicht aber in der näheren Bestimmung als kristallähnlich und als vermutliche Paraproteine. Die Granula, die wir gesehen haben, waren weder Kristalle noch kristallähnlich, sondern stets amorph und von erheblichen Form- und Größenunterschieden. Andererseits finden wir weder gestaltlich, noch färberisch noch sonst einen Grund, sie den Paraproteinen zuzurechnen, die nach RANDERATH als fehlgebildete Eiweißkörper zur Speicherung und zur Ausscheidung mit dem Harn befähigt sind und zur Entwicklung einer charakteristischen Nephrose Anlaß geben. Keine dieser Bedingungen ist hier erfüllt. Es fehlt insbesondere auch jeder Zusammenhang mit Erkrankungen, bei denen die Bildung von Paraproteinen bekannt ist.

Granula werden vor allem im Plasma vielkerniger Riesenzellen gebildet, zeichnen sich durch starke Färbbarkeit mit basischen Anilinfarben, durch Färbbarkeit mit Hämatoxylin, durch Argentophilie und in seltenen Fällen positive Eisenreaktion aus. Sie entstehen meist herdförmig, und zwar erst jenseits des 30. Lebensjahres. Ein Zusammenhang mit bestimmten Allgemeinerkrankungen, wie er von LINZBACH behauptet worden ist, insbesondere mit Stoffwechselkrankheiten, ließ sich nicht nachweisen. Uns scheinen eher lokale Faktoren eine Rolle zu spielen. Als solche kommen in Betracht:

1. Abbau und Speicherung von Erythrocyten oder Thrombocyten oder beiden nach Infiltration in die Intima oder Bildung oberflächlicher Plättchenthromben. Daß die Endothelien der Aorta zur Speicherung befähigt sind, geht aus dem gelegentlichen (wenn auch seltenen) Befund einer positiven Eisenreaktion der Granula hervor.

2. Intracelluläre Bildung im Rahmen von Änderungen des Stoffwechsels des Endothels. Die Granulabildung hätte damit degenerativen Charakter und würde mit der Bildung von Abnutzungspigmenten verglichen werden können.

Wir halten es noch für verfrüht, sich für eine dieser beiden Möglichkeiten zu entscheiden.

##### *5. Beziehungen zum subendothelialen Gewebe, Regeneration und Differenzierung des Endothels.*

Da an den Arterien keine Basalmembranen existieren, stehen Endothel und subendotheliales Bindegewebe in direkter Verbindung.

Nach unseren Beobachtungen ist diese Verbindung im einzelnen zwar verschiedenartig (plasmatisch oder fibrillär), aber in vielen Fällen sehr fest. Beide Schichten stehen auch genetisch in enger Beziehung.

Die Umwandlung von Endothelzellen in Fibrocyten läßt sich nach den bekannten Untersuchungen MAXIMOWS sowohl unter pathologischen Bedingungen (z. B. bei Entzündung) als auch in der Gewebekultur beobachten. Während die Umwandlung im Experiment regelmäßig gelingt, ist wenig darüber bekannt, wann und in

welchem Umfang sie auch unter physiologischen Bedingungen vorkommt. Die Beantwortung dieser Frage ist für die Intimaentstehung von Bedeutung.

Über die frühesten Entwicklungsstadien der normalen Aorta hat ALBRECHT ASCHOFF eingehend berichtet. Seine Arbeit enthält zwar Angaben über die Entwicklung der Strukturelemente der Media und das Endothel, nicht aber über die frühesten Stadien der Intimabildung. Während die als Intima bezeichnete Gewebsschicht zwischen Endothel und Membrana elastica interna nach JORES erst postuterin entsteht, hat KLORZ bereits beim Neugeborenen eine schmale Bindegewebsschicht an dieser Stelle beobachtet.

Wir können bestätigen, daß sich bereits in der embryonalen Entwicklung die ersten kleinen Intimapolster bilden, jedoch erst nach Anlage der Membrana elastica interna. Als Matrix dieser jungen Intima kommen nur das Endothel und die Mesenchymzellen der inneren Media in Betracht.

Die endotheliale Herkunft der Intima hat bekanntlich vor allem THOMA behauptet. Zahlreiche eigene Beobachtungen an embryonalen und postembryonalen Aorten sprechen für die Richtigkeit dieser Auffassung. Die Einwanderung von Endothelien in die junge ödematöse Intimaschicht konnte in mehreren Fällen aus dem Querschnittsbild erschlossen werden. Zahlreiche Häutchenpräparate enthielten zwischen den Endothelien auch faserbildende Fibrocyten.

Offenbar geht auch im späteren Leben diese Entwicklungsmöglichkeit nicht verloren. Wir schließen das unter anderem aus der Beobachtung junger zellreicher Intimapolster an Aorten des höheren Lebensalters, als deren Matrix nur das Endothel in Frage kommt, weil sie über kernlosen hyalinen Platten neu gebildet sind.

Die Umwandlung von Fibrocyten in Endothelzellen ist mit der Frage der Regeneration des Endothels eng verknüpft.

Bei experimentellen Untersuchungen mit mechanischer Läsion des Endothels hat ERSKIND nur geringe regenerationsfähigkeiten des Endothels beobachtet. Dagegen spielte die subendotheliale Schicht bei der Regeneration eine große Rolle, indem sich Fibrocyten in spindelige Zellen verwandelten und in den Endothelverband einordneten. Nach SCELKUNOW ist die direkt unter dem Endothel gelegene cambiale (mesenchymale) Schicht Quelle sämtlicher Elemente der Media und Intima. Ihre Zellen ergänzen die Endothelschicht im Wachstumsprozeß der Gefäßwand und treten an die Stelle der alten zugrundegegangenen Endothelzellen.

Die von SCELKUNOW für diese Auffassung angeführten Gründe sind wenig überzeugend. SCELKUNOW geht zunächst an der Tatsache vorbei, daß in der Entwicklungsgeschichte primär gar keine subendotheliale Schicht (Syncytium) besteht, sondern erst nach dem Endothel und vermutlich vom Endothel ausgehend gebildet wird. Aber auch an der Erwachsenenaorta existiert vielfach gar keine lockere mesenchymale Schicht unter dem Endothel. Also kann die Regeneration des Endothels zum mindesten nicht gesetzmäßig auf dem von SCELKUNOW beschriebenen Wege vor sich gehen.

Die Umwandlung von Fibrocyten in Endothelzellen erscheint zwar theoretisch möglich, läßt sich aber nach unseren Erfahrungen weder aus Querschnitten noch aus Häutchenpräparaten herauslesen.

Dagegen ließ sich eindeutig erweisen, daß die Endothelien selbst sehr wohl zur Regeneration befähigt sind, und zwar auf amitotischem Wege. Auf diese Tatsache hat weder SCÉLKUNOW noch EFSKIND hingewiesen. Amitotische Teilungsvorgänge spielen unter Umständen, vor allem bei degenerativen Endothelveränderungen, wie wir sie beschrieben haben, eine erhebliche Rolle. Auch die Ausbildung vielkerniger Riesenzellen muß als Regenerationserscheinung verstanden werden.

Ob man die regenerationsfähigkeiten des Endothels unter diesen Gesichtspunkten als gering bezeichnen darf, wie EFSKIND getan hat, erscheint uns fraglich.

Die Entwicklungspotenzen des Endothels sind verschieden beurteilt worden.

In Anlehnung an MAXIMOW haben SCÉLKUNOW, EFSKIND und LINZBACH die Aortenendothelien als hochdifferenzierte Zellen bezeichnet. MAXIMOW hat aber ausdrücklich betont, daß die Endothelzellen zur Fibrocytengruppe gehören und jederzeit in Fibrocyten umgewandelt werden können. Da auch der umgekehrte Entwicklungsweg (Umwandlung von Fibrocyten in Endothelzellen) experimentell erwiesen ist (EFSKIND), kann ein Unterschied der Entwicklungspotenzen zwischen Endothelien und Fibrocyten nicht bestehen. Diese Tatsache hat SCÉLKUNOW offenbar übersehen, wenn er die Endothelzellen des erwachsenen Organismus für höher differenziert hält als subendotheliale Fibrocyten.

#### *Schlußbetrachtung.*

Das Ergebnis unserer Untersuchungen reicht für eine zusammenhängende Deutung der Endothelfunktion nicht aus, ermöglicht aber die kritische Betrachtung ihrer morphologischen Voraussetzungen.

Nach SCHÜRMANN wird der Stoffaustausch zwischen Blut und Gefäßwand durch aktive Zelleistung der Endothelzellen reguliert. Bei normaler Funktion des Endothels (Normorie) macht das Endothel die Blutflüssigkeit gewebsfähig (Abbau höherer Bluteiweißstoffe zu niederen Bausteinen). Jede abgeänderte Tätigkeit des Endothels wird als Dysorie bezeichnet. Bei Steigerung der Tätigkeit soll sich normales rückbildungsfähiges Ödem bilden. Bei Verminderung soll ebenfalls zuviel Flüssigkeit durch die Endothelschranke gelangen. Je nach dem Grad der Endothelfunktionsminderung ähnelt die Flüssigkeit mehr dem Blutplasma oder der Gewebsflüssigkeit. Bei völliger Aufhebung der Endothelschranke (Anorie) geht das Parenchym (Gefäßwand) schlagartig zugrunde.

Die Einzelheiten dieses gedachten Funktionszusammenhanges lassen sich mit morphologischen Methoden nicht nachprüfen. Die Schrankenfunktion als solche kann das Endothel aber nur dann erfüllen, wenn der Zellverband geschlossen ist. Denn Lückenbildung wäre ja gleichbedeutend mit Aufhebung der Endothelschranke (Anorie im Sinne SCHÜRMANNs). Die Vollständigkeit des Endothelverbandes läßt sich unter bestimmten Bedingungen, wie bereits erwähnt, nachprüfen. Zahlreiche

unserer Häutchenpräparate, bei denen alle Fehlerquellen weitgehend ausgeschaltet werden konnten, enthielten sowohl zahlreiche kleinere als auch größere Lücken. Im Bereich solcher Defekte sind weder örtlicher Gewebstod noch stärkeres Ödem noch sonstige Veränderungen der Gefäßwand festzustellen. Als funktionelle Läsion des Endothelverbandes müssen aber auch degenerative Endothelveränderungen gewertet werden, wenn sie gehäuft auftreten.

Wir haben also Grund zur Annahme, daß das Endothel örtlich fehlen kann, ohne daß sichtbare Folgen für die Gefäßwand, etwa Thrombose, Wandnekrosen, Ödem eintreten. Hiermit stimmen die Beobachtungen EFSKINDs nach mechanischer Läsion des Endothels im Experiment überein.

EFSKIND hat festgestellt, daß nach der Läsion zunächst degenerative Endothelveränderungen (Schwellung und Pyknose), Fibrinniederschläge ohne eigentliche Thrombose und dann Ausheilung des Defektes mit Hilfe der subendothelialen Zellen eintritt. Schwerere Folgen waren auch hier nicht vorhanden. Es ist weiterhin bekannt und von APITZ neuerdings betont, daß der Endothelverlust im Rahmen geschwürriger Atherosklerose der Aorta ohne nennenswerte Folgen bleiben kann.

Problematischer ist es, aus der Gestalt der einzelnen Endothelzelle auf die Zellfunktion zu schließen. Die Regulation des Stoffwechsels im Sinne SCHÜRMANNS erfordert zweifellos Zellen mit resorptiven und sekretorischen Fähigkeiten, die gegenüber der übrigen Gefäßwand weitgehende Selbständigkeit behaupten. Die Frage, ob man es den Endothelien ansehen oder aus ihrem morphologischen Verhalten schließen könne, daß sie zu solchen Leistungen befähigt sind, läßt sich nur durch den Vergleich mit anderen Zellen beantworten, über deren Funktion mehr bekannt ist. Als solche kommen in Betracht: 1. hochdifferenzierte Parenchymzellen (etwa Leberzellen), 2. andere Deckzellen (z. B. Pleura-deckzellen), 3. anliegende (subendotheliale) Zellen, zu denen nähere morphologische Beziehungen bestehen. Der Vergleich wird sich auf relativ grobe Kriterien beschränken müssen.

ad 1. Die Kernpolymorphie der Endothelzellen ist beträchtlich größer als bei den spezifischen Zellen parenchymatöser Organe. Die Endothelzellen unterscheiden sich von ihnen weiter durch ihre Entwicklungspotenzen (Umwandlung in Fibrocyten) und durch Bildung vielkerniger Riesenzellen.

ad 2. Der Vergleich von Aortenendothelien und anderen Deckzellen z. B. Pleura-deckzellen ergibt dagegen weitgehende gestaltliche Übereinstimmung und nur geringe Unterschiede. Abgesehen von der gleichen geschlossenen (epithelähnlichen) Lagerung zeichnen sich auch die Pleura-deckzellen durch zunehmende Kernpolymorphie, Riesenzellbildung und Fähigkeit zur Umwandlung in Fibrocyten aus. Aus dem morphologischen Vergleich läßt sich jedenfalls am Aortenendothel nicht schließen, daß

die Endothelzellen eine kompliziertere Funktion erfüllen als Pleura-deckzellen, bei denen eine Stoffwechselfunktion im Sinne der Dysorielehre nicht in Frage kommt.

ad 3. Bei der Diskussion der Befunde waren wir zu dem Schluß gekommen, daß sich die einzelne Endothelzelle nicht vom einzelnen Fibrocyten zuverlässig unterscheiden läßt, daß zwischen Endothel und subendothelialelem Gewebe enge genetische und gestaltliche Beziehungen bestehen und daß die Entwicklungspotenzen gleich sind. Endothelzellen und subendotheliale Fibrocyten unterscheiden sich dagegen wesentlich durch die Lagerung. Die geschlossene Lagerung des Endothels ist als epithelähnlich bezeichnet worden und hat sogar in jüngster Zeit noch Veranlassung gegeben, von Gefäßepithelien zu sprechen (EFSKIND). Im Sinne einer klaren und einheitlichen Anwendung beider Bezeichnungen halten wir diese Lösung nicht für glücklich und meinen, daß man der Forderung HEIDENHAINs, „in Zukunft Endothel und Epithel schärfer zu unterscheiden“, nachkommen sollte. Endothel und Epithel unterscheiden sich nicht nur genetisch, sondern auch gestaltlich. HEIDENHAIN hat z. B. auf die gesetzlose Formgebung in der Lagerung des Deckzellverbandes vom Bauchfell hingewiesen und festgestellt, daß stellenweise die protoplasmatische Deckschicht völlig fehlte. Diese Feststellungen gelten auch für das Aortenendothel. Der Gegensatz von Endothel und Epithel wird unseres Erachtens weiterhin durch das jeweilige Verhältnis zur „Unterlage“ unterstrichen. Epithel läßt sich nicht nur genetisch, sondern auch gestaltlich klar vom daruntergelegenen Bindegewebe abgrenzen, bewahrt also weitgehende Selbständigkeit. Demgegenüber besteht zwischen Endothel und subendothelialelem Gewebe ein enges Abhängigkeitsverhältnis. Beide sind mesenchymalen Ursprungs, beide besitzen und bewahren die gleichen Entwicklungspotenzen. Morphologische Unterschiede leiten sich nur aus der verschiedenartigen Lagerung her. So zeigt, wie betont, Riesenzellbildung nicht höhere Differenzierung oder gar resorptive und sekretorische Funktion an, sondern ist ein allgemeines Kennzeichen von Deckzellverbänden an elastisch beanspruchten Grenzflächen. Auch die Granulabildung darf unseres Erachtens nicht als Zeichen resorptiver und sekretorischer Leistung gewertet werden, da sie ja erst nach dem 30. Lebensjahr beobachtet wird.

Das Ergebnis unserer Untersuchungen am Aortenendothel ist also nicht geeignet, eine resorptivsekretorische Funktion des Endothels wahrscheinlich zu machen. Die geschlossene, zellige, „epithelähnliche“ Auskleidung innerer Hohlräume ist eine vielfach beobachtete und nicht nur dem Blutgefäßsystem eigene Erscheinung. Unseres Erachtens besteht daher kein zwingender Grund, dem Endothel eine Sonderstellung, d. h. eine gleichsam organoide Selbständigkeit gegenüber der übrigen Gefäß-

wand einzuräumen. Der Stoffaustausch zwischen Blut und Gefäßwand kann sich auch ohne spezifische Fähigkeiten des Endothels nach kolloid-chemischen Gesetzen vollziehen. Wir erinnern weiter daran, daß sich gerade die Gefäßwand durch einen ausgesprochen trägen Stoffwechsel mit Neigung zu degenerativen Veränderungen auszeichnet. Vermutlich hängt die Regulation dieses Stoffwechsels eher vom Funktionszustand der ganzen Gefäßwand (kolloidaler Zustand des Gewebes, Gewebsdichte, Elastizität, Dehnbarkeit) ab als von der spezifischen Leistung des Endothels.

#### *Zusammenfassung.*

1. Das normale Endothel der Neugeborenen- und frühkindlichen Aorta ebenso wie das der Rinderaorta zeichnet sich durch eine erhebliche Variabilität vor allem der Kernform aus. Sichere Unterscheidung des Endothelkerns vom Fibrocytenkern ist nicht möglich.

2. Die häufigste Lagerung ist die geschlossene. Die Existenz von Zellgrenzen im endothelialen Verband ist zweifelhaft, da die Silberlinien der Frischversilberung nachweisbar mit eigentlichen Zellgrenzen nicht identisch sein können, Hämatoxylinlinien ein inkonstanter Befund sind und im ungefärbten Phasenkontrastpräparat keine zwischenzelligen Grenzstrukturen zu erkennen sind. Zahlreiche Beobachtungen sprechen dagegen für den symplasmatischen Charakter des Endothelverbandes. Im Vergleich zur geschlossenen ist die netzförmige (syncytiale) Lagerung des Endothels selten.

3. Mit fortschreitendem Lebensalter ändert sich die Endothelstruktur der Aorta. Zu diesen mit der physiologischen Entwicklung und Abnutzung der Gefäßwand zusammenhängenden Endothelveränderungen gehören zunehmende Kernpolymorphie, Verschiebung der Kern-Plasma-Relation zugunsten des Plasmas und Bildung vielkerniger Endothelien nach amitotischer Regeneration. Diese Erscheinungen haben mit der Entstehung und Zunahme der Atherosklerose nichts zu tun.

4. Das Endothel enthält jenseits des 30. Lebensjahres herdförmig und in wechselnder Menge körnige oder schollige amorphe Eiweißeinschlüsse, die vorwiegend in vielkernigen, seltener in einkernigen Endothelien vermutlich unter lokalen Bedingungen (Abbau und Speicherung von Erythrocyten und Thrombocyten oder degenerative Plasmaveränderungen bei Störungen des Zellstoffwechsels) gebildet werden. Ein Zusammenhang mit Allgemeinerkrankungen oder mit der Atherosklerose war nicht nachzuweisen.

5. Degenerative Veränderungen, insbesondere Pyknose, Chromatolyse und Karyolyse sind am Endothel der Erwachsenen-aorta eine häufige Erscheinung. Ihre Entstehungsbedingungen ließen sich nicht klären. Zusammenhang mit Intimaödem ist möglich.



6. Es gibt keine Endothelveränderungen, die für die Atherosklerose charakteristisch sind, bzw. mit deren Grad und Ausdehnung zunehmen.

7. Endothel und subendotheliales Gewebe stehen nicht nur gestaltlich sondern auch genetisch in enger Wechselbeziehung. Fibrocyten und Endothelien unterscheiden sich nicht durch ihre verschiedenartigen Entwicklungspotenzen und Differenzierungshöhen, sondern durch ihre typische Lagerung.

8. Der Endothelverband enthält vielfach Lücken verschiedener Form und Größe, in deren Bereich das subendotheliale Gewebe an die Oberfläche tritt. Das Endothel kann also örtlich fehlen, ohne daß sichtbare Folgen für die Gefäßwand eintreten.

9. Das Ergebnis dieser Untersuchungen ist nicht geeignet, die sekretorisch-resorptive Funktion des Endothels im Sinne SCHÜRMANN'S (Dysorielehre) wahrscheinlich zu machen.

#### Literatur.

- APIZ, K.: Virchows Arch. **313**, 28 (1944). — ASCHOFF, A.: Morphologische Arbeiten von G. SCHWALBE, H. 2. — BENNINGHOFF, A.: Blutgefäße und Herz. In Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen, Bd. 6, Teil 1. Berlin: Springer 1930. — CHLOPIN, N.: Beitr. path. Anat. **98**, 35 (1936). — EFSKIND, L.: Acta chir. scand. (Stockh.) **84**, 283 (1941). — Acta path. scand. (Københ.) **18**, 259 (1941). — FRESEN, O.: Virchows Arch. **317**, 491 (1950). — HEIDENHAIN, M.: Z. mikrosk.-anat. Forsch. **39**, 545 (1936). — HOLLE, G.: Virchows Arch. **310**, 160 (1943). — HOYER, H.: Arch. mikrosk. Anat. **34**, 208 (1889). — JORES, L.: Arterien. Im Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, Bd. II. — KOLOSSOW, A.: Arch. mikrosk. Anat. **42**, 318 (1893). — LIESEGANG, R. E.: Dermat. Wschr. **91**, 967 (1930). — LINZBACH, A. J.: Verh. dtsch. Ges. Path. **34**, 252 (1951). — MAXIMOW, A.: Bindegewebe und blutbildende Gewebe. Im Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen, Bd. 2, Teil 1. — Arch. exper. Zellforsch. **4**, 14 (1927). — MEYER, W. W.: Virchows Arch. **314**, 681 (1947); **316**, 268 (1949). — MÖLLENDORFF, W. v.: Münch. med. Wschr. **1926**, 3. — RANDEARTH, E.: Verh. dtsch. Ges. Path. **32**, 27 (1948). — SCELKUNOW, S.: Z. Anat. **106**, 20 (1937). — SCHÜRMANN, P., u. H. E. MACMAHON: Virchows Arch. **291**, 47 (1933). — SINAPIUS, D.: Virchows Arch. **318**, 316 (1950). — SINAPIUS, D., u. H. VOLLHABER: Beitr. Klin. Tbk. **106**, 165 (1951). — STADTMÜLLER, F.: Anat. H. **59**, 79 (1921). — THOMA, R.: Virchows Arch. **230**, 1 (1921). — TONKOFF, W.: Anat. Anz. **16**, 256 (1899). — WURM, H.: Beitr. Klin. Tbk. **63**, 977 (1926). — ZEIGER, K.: Physikochemische Grundlagen der histologischen Methodik. Dresden u. Leipzig 1938. — ZIMMERMANN, K. W.: Z. Anat. **68** (1923).

Dr. D. SINAPIUS, Wiesbaden, Patholog. Institut der Städt. Krankenanstalten.