

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

**Das Endothel der Herzklappen und Vorhöfe
im Häutchenpräparat, zugleich ein Beitrag zur Morphologie
der Endokarditis.**

Von

D. SINAPIUS und G. MÖHRING.

Mit 10 Textabbildungen.

(Eingegangen am 29. Juli 1953.)

Bei der morphologischen Untersuchung des kardio-vasculären Endothels sind in letzter Zeit neue Wege beschritten worden, nachdem sich die sonst übliche Schnittmethode als unzureichend erwiesen hat. Die Herstellung von Häutchenpräparaten und ihre Untersuchung im gefärbten und ungefärbten Zustand (EFSKIND, SCELKUNOW, LINZBACH, SINAPIUS) hat eine Reihe neuer Beobachtungen ermöglicht, die für den Wert dieser Verfahren sprechen. Wir verweisen nur auf die Feststellung vielkerniger Endothelien an Häutchenpräparaten des Aortenendothels, die bis dahin an keinem Schnittpräparat gesehen wurden.

Es war daher naheliegend, ein am Aortenendothel bereits bewährtes Verfahren, die Anfertigung von Celloidin-Häutchenpräparaten, auch am Endokard zu erproben und damit die Untersuchung auf ein weiteres Gebiet des kardio-vasculären Endothels auszudehnen. Die Grenzen des Normalen (Orthischen), den Umfang von Form- und Strukturvarianten und die Häufigkeit eindeutig pathologischer (insbesondere degenerativer) Endothelveränderungen zu bestimmen, ist am Klappenendothel im Hinblick auf die Endokarditis besonders wichtig. Aus diesem Grunde haben wir auch 16 Fälle mit entzündlich veränderten Klappen in den Kreis der Untersuchung einbezogen. Dieses Material reicht natürlich nicht aus, um zu allgemeinen Schlußfolgerungen über das Verhalten des Endothels bei Endokarditis zu gelangen, zumal es sich vorwiegend um Spätzustände der Klappenentzündung handelt. Es hat sich aber auch an diesem relativ kleinen Material gezeigt, daß sich die Celloidin-Häutchenmethode nicht nur zum Studium des Endothels, sondern auch zur Feststellung anderer Veränderungen an der Klappenoberfläche (Abscheidungsthrombose, LAMBLsche Excrescenzen) eignet.

Wir betrachten jede systematische morphologische Untersuchung des Gefäßendothels als Vorstufe für die spätere Klärung der normalen und gestörten Funktion, von der wir ja zur Zeit nur gänzlich hypothetische Vorstellungen besitzen. Auch der vorliegende Beitrag soll einen Teil jenes

Tatsachenmaterials liefern, das die Grundlage für eine spätere synthetische Betrachtung abgeben mag. Das Ziel unserer Untersuchungen an den Herzkappen und Vorhöfen war:

1. Einen Überblick über den normalen Endothelbefund dieser Region zu gewinnen.
2. Aus dem Vergleich der Häutchenpräparate verschiedener Altersgruppen Einzelheiten über die altersmäßig bedingte Änderung im Erscheinungsbild des Endothels zu entnehmen.
3. Den Befund an den Herzkappen und Vorhöfen mit dem des Aortenendothels zu vergleichen.
4. Die Abgrenzung normaler und pathologischer Verhältnisse des Endothels besonders im Hinblick auf entzündliche Klappenveränderungen zu erleichtern.
5. Hinweise auf das Verhalten des Endothels bei Endokarditis zu gewinnen.

Die Anwesenheit von Bestandteilen des strömenden Blutes (Fibrin, Leukocyten) an der Häutchenoberfläche wird uns im Abschnitt der entzündlich veränderten Klappen beschäftigen. Die Beobachtungen über die sog. LAMBLschen Excrescenzen bleiben einer späteren gesonderten Darstellung vorbehalten.

Material, Methode, Technik.

Das Material umfaßt 40 nicht ausgewählte Herzen aus verschiedenen Altersgruppen mit normalen Klappen oder geringer Klappensklerose und 16 Fälle mit eindeutig entzündlichen Klappenveränderungen, deren Aufschlüsselung im Beginn des zweiten Abschnitts gegeben wird. Die Herzen wurden in der üblichen Weise, jedoch möglichst schonend und möglichst frühzeitig post mortem seziert. Von jedem Herzen wurden das vordere Segel der Mitralklappe, 2 Aortenklappen, das ventrale Segel der Tricuspidalisklappe und je ein etwa 5×5 cm großes Stück aus dem linken und rechten Vorhof auf Kork gespannt und kurz in Alkohol fixiert. Den weiteren Gang der Herstellung von Celloidin-Häutchenpräparaten haben wir in früheren Arbeiten (Pleuradeckzellen und Aortenendothel) eingehend beschrieben. Wir verweisen auf diese Darstellung.

Auf die gleichzeitige Schnittuntersuchung haben wir vorerst verzichtet, da sie technisch nicht ganz einfach ist und es zunächst darauf ankam, möglichst vollständige und übersichtliche Präparate zu gewinnen. Wir müssen also einräumen, daß ein Teil der „normalen“ Klappen vielleicht doch entzündlich verändert war, entsprechende Veränderungen aber nur am Schnittpräparat des Subendothels und tieferer Klappenschichten in Erscheinung getreten wären.

Das Endothel normaler Herzkappen und Vorhöfe.

Bei der Beschreibung der Häutchenpräparate sind folgende Einzelheiten zu beachten:

1. Form, Größe und Struktur der Endothelkerne.
2. Die Kern-Plasmarelation.
3. Gerichtete Ordnung und rhythmische Strukturen der Zellagerung.

4. Besondere Varianten der Zellagerung einschließlich der Beobachtung von Lücken.

5. Zeichen der Regeneration einschließlich der Beobachtung vielkerniger Endothelien.

Degenerative Endothelveränderungen werden wir im Abschnitt der entzündlich veränderten Herzkappen und Vorhöfe beschreiben und besprechen.

Soweit die Beobachtungen an Häutchenpräparaten der Herzkappen und Vorhöfe mit dem früher mitgeteilten Befund des Aortenendoths übereinstimmen, mag eine kurze Zusammenfassung genügen. Dagegen werden diejenigen Besonderheiten hervorzuheben sein, durch die sich das Endothel der Klappen und Vorhöfe von dem der Aorta unterscheidet.

1. Der Endothelkern. Die einzelne Endothelzelle des Endokards hat ebenso wie die der Aorta die Form einer platten Scheibe von kaum mehr als 1μ Stärke. Ihre Flächenausdehnung lässt sich mit hinreichender Genauigkeit am Häutchenpräparat gut bestimmen. Die Kerne sind in der Fläche sehr häufig kurzoval, d. h. durchschnittlich um die Hälfte länger als breit, während am Aortenendothel mehr längsovale oder annähernd spindelige Kerne vorherrschen. Damit ist bereits ein morphologisches Unterscheidungsmerkmal zwischen dem Endothel der Herzkappen (und Vorhöfe) und dem der Aorta gegeben. Die Kerngröße wurde an Klappen und Vorhöfen des frühen Kindesalters (7 Fälle im Alter zwischen 6 Monaten und 6 Jahren) am häufigsten mit 12mal 8μ gemessen. Das ist in der Länge etwas weniger als am Aortenendothel des gleichen Alters. An jedem Präparat des 1. Lebensjahrzehnts kommen Formvarianten einerseits als längsovale oder mehr spindelige, andererseits als ausgesprochen runde oder polygonale Kerne vor. Bestimmte Formvarianten treten örtlich gehäuft auf. So beherrschen z. B. stellenweise die langspindeligen Kerne das Bild, während an anderen Stellen runde oder polygonale Kerne überwiegen. Mit dem örtlichen Wechsel der Kernform ist in der Regel auch ein Unterschied der Kerngröße verbunden. Runde oder polygonale Endothelkerne sind fast immer kleiner als ovale oder spindelige. Das lässt sich am besten durch das Ergebnis der Kernmessungen belegen. In der 1. Altersgruppe (1. Lebensjahrzehnt) wurde der größte Kern mit $20 \times 8\mu$, der kleinste mit $4 \times 4\mu$ gemessen; runde Kerne mit dem Durchmesser von etwa $8 \times 8\mu$ oder mehr sind dagegen äußerst selten. Die Größenunterschiede sind vielfach bedeutender als am Aortenendothel des gleichen Alters, die gemessenen Grenzwerte verhalten sich oft wie 1:4. Dadurch wird das Erscheinungsbild stärker belebt.

In fast gesetzmäßiger Weise hängt der Chromatingehalt mit der Kerngröße zusammen. Kleine Kerne sind immer chromatinreicher als große. Wie wir später sehen werden, gibt es auch bei entzündlichen Klappen-

veränderungen offenbar hiervon keine Ausnahme. Die Feinstruktur der Kerne ist nicht einheitlich. Kernkörperchen (1—3) sind relativ selten darzustellen. Das Chromatin ist meist gleichförmig feinkörnig über den Kern verteilt. Örtliche Chromatinanhäufungen im Kern können zentral oder (seltener) exzentrisch liegen. An kleinen dunklen (chromatinreichen) Endothelkernen lassen sich keine Einzelheiten der Struktur erkennen.

Neben den beschriebenen Varianten der Form und Größe kommen stärkere Abweichungen vorwiegend örtlich gehäuft vor. Hierzu rechnet eine eigentlich grobe Schlängelung langspindeliger oder stiftförmiger Endothelkerne, die es am Aortenendothel und bei den Pleuradeckzellen nicht zu geben scheint. Geschlängelte Endothelkerne finden sich am Endothel des Erwachsenen häufiger als im frühen Kindesalter. — Weitere Beobachtungen über Formabweichungen der Endothelkerne entsprechen denen am Aortenendothel. Es handelt sich um Einkerbungen, Einbiegung der Kernpole, Zuspitzung der Enden und Bildung von Halbbögen. All diese Formen sind als Strukturvarianten im Bereich des Normalen (Orthischen) anzusehen oder hängen mit amitotischer Kernteilung zusammen. Das Klappen- und Vorhofendothel des Erwachsenen ist gegenüber dem des 1. Lebensjahrzehnts durch stärkere und mit dem Lebensalter etwas zunehmende Kernpolymorphie gekennzeichnet. An zahlreichen Stellen kann man die Varianten des fröcklichen Endothelkerns wiederfinden. Darüber hinaus werden stärkere Größenunterschiede und Formen, die am Klappenendothel des frühen Kindesalters ungewöhnlich sind, beobachtet.

Die Durchschnittsgröße des Endothelkerns nimmt mit fortschreitendem Alter nur wenig zu (Ergebnis der Messung: 16 mal 10—12 μ). Häufig liegt aber jetzt der Höchstwert der Kernlänge bei 24, 28 oder 32 μ . Da gleichzeitig in den Häutchenpräparaten auch sehr kleine Endothelkerne von $4 \times 4\mu$ auftreten, ergibt sich eine beträchtliche Größendifferenz, in der Länge zum Teil wie 1:8. Zugleich spielen auch die Formvarianten eine größere Rolle und zwar so, daß sie nicht mehr nur herdförmig, sondern auch unregelmäßig im Endothelverband verstreut in Erscheinung treten. Hierdurch ergibt sich oft ein erhebliches Maß an örtlicher Kernpolymorphie. Einzelne Kerne sind mehrfach eingekerbt, andere spindelförmig verdickt, geschlängelt, eingebogen oder gezackt. Wie weit es sich dabei um Stadien amitotischer Kernteilung, also den Ausdruck von Endothelproliferation handelt, ist im Einzelfall schwer zu entscheiden.

Die Beziehungen zwischen Chromatingehalt und Kerngröße (kleine Kerne chromatinreicher als große) bleiben während des ganzen Lebens erhalten.

Die häufigste Abweichung von der normalen Kernstruktur ist die Ausbildung sog. Lochkerne. Sie sind durch scharf begrenzte kreisrunde chromatinfreie Bezirke meist im Zentrum, seltener am Rande des Kerns

gekennzeichnet. Im 1. Lebensjahrzehnt kommen sie offenbar noch nicht vor, sind an unserem Material bereits im 3. Lebensjahrzehnt nachzuweisen und nehmen mit fortschreitendem Lebensalter an Häufigkeit zu. Jenseits des 40. Lebensjahres gibt es praktisch nur noch selten Häutchenpräparate ohne Lochkerne. Manchmal finden sie sich in großer Zahl dicht beieinander. Lochkerne können also als ein Charakteristikum des Endokardendothels im Erwachsenenalter bezeichnet werden.

Die Häufigkeit von Lochkernen am Endothel der Herzinnenhaut ist schon von BENNINGHOFF hervorgehoben worden. Auch an den kleinen Hirngefäßen (FRANCILLON), an den Pleuradeckzellen (SINAPIUS und VOLHABER) und am Aortenendothel (SINAPIUS) sind sie beschrieben worden. Jedoch scheint ihre Zahl in keiner Region des kardiovacsulären Endothels so groß, wie in den Herzhöhlen. Welche Bedeutung dieser Erscheinung zukommt, läßt sich um so schwerer entscheiden, als der Charakter der „Löcher“ noch nicht abschließend geklärt ist. In erster Linie denkt man an eine zentrale Fetteinlagerung. Da bei der Celloidinmethode in Alkohol fixiert wird, können wir zu dieser Frage nicht Stellung nehmen.

Der Vergleich der Häutchenpräparate des einzelnen Falles im Hinblick auf die Kernpolymorphie lehrt folgendes:

Weder die absolute Kerngröße noch die Größendifferenz (Grenzwerte) zeigen an den verschiedenen Endokardregionen charakteristische Unterschiede. Große ovale relativ chromatinarme Kerne und kleine chromatinreiche Rundkerne sind z. B. am Endokard des linken Vorhofs nicht seltener als an der Mitralis. Dagegen scheinen die Formvarianten an der Mitralis und an den Aortenklappen etwas größer zu sein als an den Vorhöfen. Leider stehen uns hierfür keine Zahlenangaben zur Verfügung. Die eindruckvollsten Beispiele der Kernpolymorphie stammen meist von der Mitralis. Ob dieser Feststellung irgendwelche Bedeutung zukommt, vermögen wir vorerst nicht zu sagen.

2. Die Kern-Plasmarelation haben wir durch Zellzählungen je Flächeneinheit zu ermitteln versucht. Dabei ergaben sich erhebliche örtliche Unterschiede am Präparat, auch wenn man die wechselnde Kerngröße in Rechnung stellt.

Als höchster Wert wurden im 1. Lebensjahrzehnt 166 Kerne je Quadratmillimeter, im 3. Lebensjahrzehnt (23jähriger Mann) 200 Kerne je Quadratmillimeter gezählt. Dieser Wert wurde im späteren Lebensalter nicht mehr überschritten. Demgegenüber war die geringste Zahl je Flächeneinheit im 1. Lebensjahrzehnt 10, später (6. und 7. Lebensjahrzehnt) vereinzelt 4 und 5 bei geschlossener Lagerung des Endothels. Da die Kerngröße maximal nur wie 1:4 bzw. 1:8 variierte, war die Kern-Plasmarelation also örtlich recht verschieden. Ähnliches haben wir am Aortenendothel des frühen Kindesalters nur sehr selten, im späteren Lebensalter allerdings ebenfalls häufig gesehen. Am stärksten ist die Kern-Plasmarelation zugunsten des Kerns bei kleinen hyperchromatischen Endothelien verschoben (Abb. 1). Die chromatinreichen Kerne

können an solchen Stellen so dicht liegen, daß der schmale Plasmasaum kaum noch zu erkennen ist. — Hinsichtlich der Lokalisation gilt für die Kern-Plasmarelation dasselbe wie für die Kerngröße. Die tabellarische Zusammenstellung der gemessenen Zahlen läßt keine Unterschiede zwischen den einzelnen Klappen und untersuchten Vorhofabschnitten erkennen.

3. Von gerichteter Ordnung der Endothelien sprechen wir, wenn die Kerne gleichsinnig mit ihrer Längsachse in einer Richtung oder zu besonderen Strukturen zusammengelagert sind. Gleichsinnige Ausrichtung

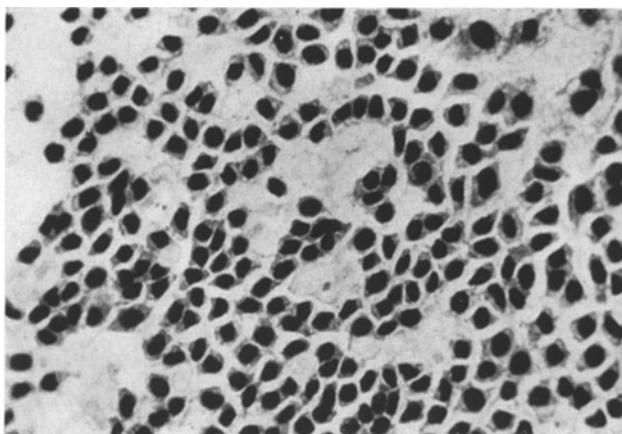


Abb. 1. Kleine, hyperchromatische, runde und polygonale Endothelkerne. Verschiebung der Kern-Plasmarelation. 53jähriger Mann.

ist in der Regel herdförmig und vorwiegend an längsovalen oder spindeligen Endothelien zu beobachten. Sie ist daher am Aortenendothel auch häufiger als am Endokard, wo vielfach kurzovale oder mehr runde Kerne vorherrschen. Es ist uns vorerst nicht gelungen, solche Strukturen des Endothels zur Form der Klappe in Beziehung zu setzen. Gleichsinnige Ausrichtung der Endothelien kommt übrigens auch an den Vorhöfen vor.

Besondere Strukturen im Endothelverband können sich auch durch die streifenförmig dichtere Zusammenlagerung der Kerne (also Verschiebung der Kern-Plasmarelation zugunsten der Kerne) ergeben. Auch ein rhythmischer Wechsel der Kernform kann das Bild des Endothelverbandes örtlich bestimmen. Abb. 2 zeigt die Endothelien annähernd säulenförmig zusammengelagert, die Säulen durch schmale kernfreie Plasmastreifen voneinander getrennt. Stellenweise wechseln Streifen mit ausgesprochen runden und Streifen mit vorwiegend längsovalen oder spindeligen Kernen. Dicht daneben sind isolierte Längsreihen rundkerniger Endothelien zu sehen. Derartige Strukturen mit rhythmischer Kernanordnung sind nach unserer bisherigen Kenntnis nur dem

Endothel der Herzkappen und Vorhöfe eigen und kommen an der Aorta nicht vor.

4. Die Lagerung des Endothels im Zellverband. Auch an den Herzkappen und Vorhöfen ist das Endothel trotz erheblicher örtlicher Unterschiede der Kerndichte (Kern-Plasmarelation) am häufigsten membranähnlich geschlossen gelagert.

Die Abgrenzung einzelner Zellindividuen innerhalb eines solchen geschlossenen Zellverbandes wird bekanntlich durch den färberischen Nachweis sog. Grenzlinien (Silberlinien und Hämatoxylinlinien) versucht. Die Problematik dieser Grenzlinien

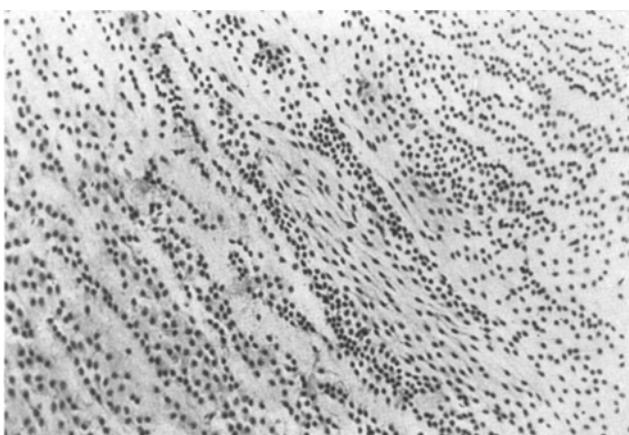


Abb. 2. Rhythmische Endothelstruktur. Mitrals. 30jährige Frau.

und des Zellbegriffes am Endothel haben wir an anderer Stelle eingehend diskutiert (dieses Archiv Bd. 322). Da Silber- und Hämatoxylinlinien kein konstanter Befund sind und bisweilen die Kerne überkreuzen, andererseits im ungefärbten Phasenkontrastpräparat keine zwischenzelligen Grenzstrukturen zu erkennen waren, haben wir die Existenz von Zellgrenzen im endothelialen Zellverband bezweifelt. Viele Beobachtungen schienen uns für den symplasmatischen Charakter des Endothelverbandes zu sprechen.

Silber- und Hämatoxylinlinien waren am Endothel der Herzkappen und Vorhöfe offenbar unabhängig von postmortalen Veränderungen ebenso unregelmäßig und lückenhaft wie am Aortenendothel. Es verdient erneut hervorgehoben zu werden, daß an Stelle der Hämatoxylinlinien gelegentlich auch schmalstreifige Ablassungen des Plasmas in der Peripherie auftreten (Abb. 1) und daß Hämatoxylinlinien ebenso wie Silberlinien die Endothelkerne überkreuzen können. Hämatoxylinlinien bestehen manchmal aus einem feinsten Netzwerk, das sich auch innerhalb des Cytoplasmas verzweigen und bis in die Nähe der Kerne reichen kann. Neben geschlossenen (membranähnlich gelagerten) Partien enthält fast jedes Celloidin-Häutchenpräparat Lücken verschiedener Größe, die zum

Teil von lockeren Bindegewebe mit spindelkernigen Zellen und feinen argyrophilen Fibrillen ausgefüllt sind. In solchen Fällen wird man sich fragen, ob sich nicht das Endothel postmortal abgelöst hatte und damit Teile des subendothelialen Gewebes im Präparat erscheinen. Auch eventuelle Unvollständigkeit des Häutchenpräparates als technischer Mangel muß in Betracht gezogen werden. Diese beiden Fehlerquellen auszuschließen ist in der Tat nicht nur bei der von uns angewandten Methode, sondern bei jeder Untersuchung des Endothels ein wichtiges Problem. Uns ist bisher keine Methode bekannt, bei der dies vollkommen gelingt. Die Unvollständigkeit des abgezogenen Häutchenpräparates läßt sich nur durch fortlaufende Vervollkommnung der Untersuchungstechnik beseitigen. Sie spielt im übrigen keine Rolle, wenn die Lücken des geschlossenen Verbandes mit einem fibrillenhaltigen Syncytium vom Charakter des subendothelialen Gewebes ausgefüllt sind, da ja in solchen Fällen das Präparat an sich vollständig ist. Dann muß aber immer noch mit der Möglichkeit einer postmortalen Ablösung gerechnet werden. Leider fehlen bisher systematische Untersuchungen über die Bedingungen und den Charakter der postmortalen Endothelerstörung. Wir sind daher vorläufig auf persönliche Erfahrungen angewiesen, die uns den Eindruck vermitteln, daß innerhalb der ersten 10 Std post mortem mit einer nennenswerten Ablösung nicht zu rechnen ist. Dies stimmt auch mit den Erfahrungen überein, die EFSKIND bei seinen Untersuchungen gemacht hat.

Bei den Fällen, die wir in den ersten 5 Std nach dem Tode seziert haben, fanden sich aber nicht seltener Lücken und syncytiale Partien, als an den übrigen. Besonders eindrucksvoll war uns der Befund am Häutchenpräparat eines linken Vorhofs (Sektion 4 Std post mortem), bei dem nur ein Teil aus geschlossen gelagertem Endothel, das übrige Präparat dagegen aus fibrillenhaltigem syncytialem Bindegewebe bestand. Hier scheint uns das subendothiale Syncytium an die Oberfläche getreten zu sein, wie es von HEIDENHAIN als Kennzeichen des normalen Endothels beschrieben worden ist. Trotzdem läßt sich auch in solchen Fällen ein Artefakt nicht mit aller Sicherheit ausschließen. Erst weitere Nachprüfungen solcher und ähnlicher Beobachtungen werden ein abschließendes Urteil über Lückbildung des Endothels unter physiologischen Verhältnissen ermöglichen.

5. Regeneration einschließlich Bildung vielkerniger Endothelien. Am Endothel der Klappen und Vorhöfe haben wir ebenso wie an dem der Aorta nur amitotische Kernteilungen gesehen. Ob Mitosen überhaupt vorkommen, bleibt also zum mindesten fraglich. Die beobachteten Zwischenstadien amitotischer Teilung entsprechen denen am Aortenendothel und sollen daher nicht näher beschrieben werden.

Als charakteristisches Ergebnis örtlicher Proliferation auf amitotischer Grundlage können sich vielkernige Riesenzellen bilden. Endothelien mit 2—3 Kernen treten bereits am Endothel des 1. Lebensjahrzehnts auf. Vielkernige Endothelien fehlten nur bei 7 Fällen (5 aus dem 1., 1 aus dem 5. und 1 aus dem 7. Lebensjahrzehnt). Sie liegen im Unterschied zum Verhalten des Aortenendothels an den Klappen und Vorhöfen immer örtlich zusammen, oft nur am Rand des Präparates. Ihre Gesamtzahl scheint erheblich geringer zu sein, als an der Aorta. Dafür erreichen sie in manchen Fällen eine Größe, die wir weder am Aorten-

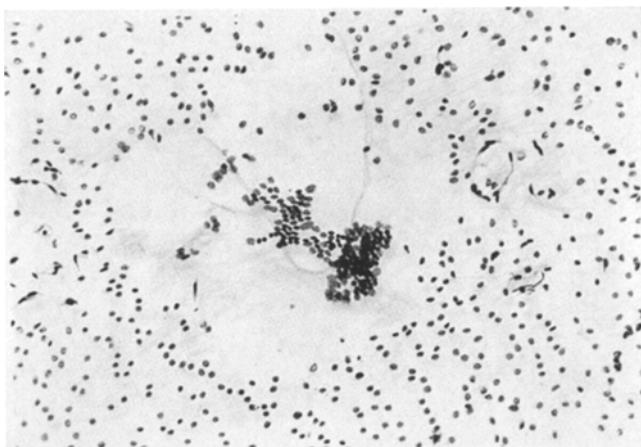


Abb. 3. Vielkernige Riesenzelle des Endothels. Rechter Vorhof. 30jähriger Mann.

endothel noch an den Pleuradeckzellen gesehen haben. Eine endotheliale Riesenzelle des Vorhofendokards zählte z. B. mehr als 200 Kerne (Abb. 3), die in dichten Haufen und Trauben zum Teil übereinander geschoben liegen und von einem großen Plasmahof umgeben sind. Es dürfte dies die bei weitem größte vielkernige Endothelzelle sein, die bisher überhaupt beschrieben worden ist. Über 50 Kerne wurden an den vielkernigen Endothelien des rechten Vorhofs 5mal, des linken Vorhofs 1mal, an der Mitrals 2mal gezählt. Die größte Zahl vielkerniger Endothelien fand sich an einer Mitrals. Nach einer tabellarischen Übersicht scheinen Riesenzellen an den Klappen etwas häufiger zu sein als an den Vorhöfen. Der geringe Umfang des Materials (40 Fälle) erlaubt aber keine statistische Auswertung.

Ursachen und Bedeutung der Bildung vielkerniger Endothelien haben wir für das Aortenendothel eingehend diskutiert. Grenzflächenverhältnisse, Spannungsänderungen im Zusammenhang mit Wachstumsvorgängen und örtliche Proliferation (bzw. Regeneration) scheinen uns ursächlich bedeutsam zu sein.

Wahrscheinlich sind auch die erwähnten Herde kleiner hyperchromatischer, runder oder polygonaler Endothelien Zeichen örtlich gestei-

gerter Regeneration. Sie treten vorwiegend in der Gegend des Schließungsrandes der Mitrals und der Aortenklappen in Erscheinung. Fast immer sind in ihrem Bereich Endothel-, „Lücken“ zu verzeichnen, in die sie wie Zapfen oder Stränge hineinreichen. Damit ist ein weiteres Charakteristikum der Endothelstruktur der Herzklappen genannt, das wir in dieser oder ähnlicher Form an der Aorta nicht gesehen haben. Die dichte Kernlagerung (Verschiebung der Kern-Plasmarelation zugunsten der Kerne) ruft den Eindruck hervor, daß hier die Plasmavermehrung mit einer raschen amitotischen Kernteilung nicht Schritt gehalten hat.

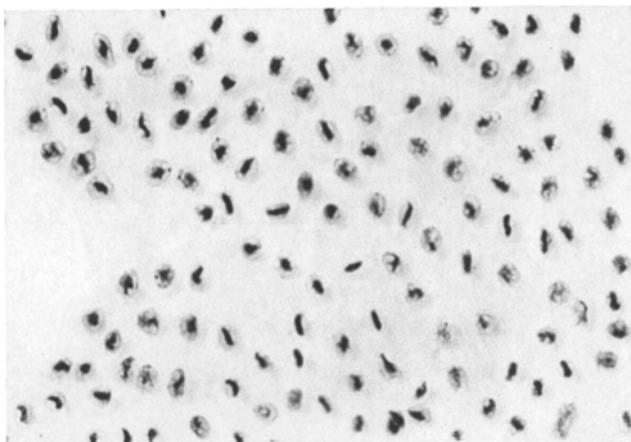


Abb. 4. Zahlreiche Endothelkerne mit strichförmiger Chromatinstruktur.
(Myocytenähnliche Kerne.) Mitrals. 1 $\frac{1}{2}$ -jähriges Mädchen.

Ein Beweis für diese Annahme fehlt aber, da sichere Zwischenstadien amitotischer Teilung in den fraglichen Proliferationsherden doch relativ selten zu beobachten sind.

Besondere Erwähnung verdienen in diesem Zusammenhang eigenständliche Störungen der Chromatinverteilung, die offenbar im Zusammenhang mit örtlicher Endothelproliferation aufzutreten pflegen. Sie bestehen in einer meist strichförmigen Zusammenballung des Chromatins in der Längsachse des Kerns, während der übrige Kern weitgehend chromatinfrei bleibt (Abb. 4). Das strichförmig zusammengeballte Chromatin ist vielfach leicht gezackt und kann bis an beide Kernpole heranreichen. Auch halbkreisförmige Einbiegungen der Chromatinstriche kommen vor.

In 2 Fällen fanden sich die strichförmigen oder gezackten Chromatinzusammenballungen örtlich gehäuft, an weiteren Häutchenpräparaten nur vereinzelt. Im Endothel der Mitrals eines 1 $\frac{1}{2}$ -jährigen Kindes hatten sich an anderen Kernen der gleichen Region grobe Chromatinnetze oder unscharf begrenzte Chromatinzusammenballungen gebildet (Abb. 4). Wir möchten diese Formen als Vorstufe der eigentlichen Chromatinstriche in der Längsachse des Endothelkerns auffassen. Bei

der 2. Beobachtung (Fall 48) tritt der Charakter dieser Veränderungen der Kernstruktur deutlicher zutage.

Der Fall ist insofern besonders wertvoll, als die Sektion schon 2 Std post mortem ausgeführt und damit postmortale Veränderungen weitgehend ausgeschlossen werden konnten. Ein kurze Beschreibung des Befundes erscheint daher zweckmäßig. Das Häutchenpräparat der Mitralis ist durch lebhafte Endothelproliferation gekennzeichnet (Auftreten vielkerniger Riesenzellen, verstärkte Kernpolymorphie, Amitosen). Der Endothelverband ist zum Teil aufgelockert, stellenweise sind die Kerne aber auch dichter zusammengelagert (örtliche Unterschiede der Kern-Plasmarelation). In einem Streifen dieses Präparates finden sich zahlreiche Endothelkerne verschiedener Form und Größe mit strichförmigen Chromatinzusammenballungen. Einzelne dieser Kerne sind in der Mitte eingeschnürt, also offenbar in amitotischer Teilung begriffen. Bei anderen ist die völlige Abschnürung nahezu vollendet, wobei jeder neu entstandene Endothelkern wiederum die charakteristische strichförmige Chromatinstruktur in der Längsachse aufweist.

Es muß betont werden, daß in beiden Fällen nirgends Zeichen von Kernzerfall, Chromatinschwund oder Chromatolyse festzustellen waren.

ANITSCHKOW hat 1913 bei experimentellen Untersuchungen über die Neubildung des Granulationsgewebes im Herzmuskel Zellen angeblich myogenen Ursprungs mit völlig gleichartiger Kernstruktur (strichförmige Zusammenballung des Chromatins in der Längsachse der Kerne) beschrieben und als Myocytes bezeichnet. Die Zellen sollen sich in einem „eigentümlichen Zustand der Degeneration“ befinden, sich vor dem Absterben aber noch eine Zeitlang vermehren können. — Auch an den Pleuradeckzellen sind ähnliche Kerne beschrieben worden (SINAPIUS und VOLLMÄHNER) und zwar vor allem bei entzündlichen Pleuraveränderungen. Der Zusammenhang mit örtlicher Regeneration der Deckzellen war dabei offenkundig. An den Herzklappen hat sich kein Anhalt für einen Zusammenhang mit der Endokarditis ergeben.

Unsere Beobachtungen zeigen erstmalig, daß die von ANITSCHKOW beschriebene Kernstruktur der sog. Myocyteskerne auch an den Pleuradeckzellen und am Endothel der Herzklappen vorkommt. Hinweise auf den degenerativen Charakter der Veränderung haben sich nicht ergeben. Sie steht vielmehr offensichtlich mit Vorgängen örtlicher Regeneration in Zusammenhang. Welche besonderen Bedingungen dabei eine Rolle spielen, bleibt vorerst unklar.

Das Endothel entzündlich veränderter Klappen.

Unser Beobachtungsmaterial umfaßt 16 Fälle, bei denen makroskopisch alte oder frische entzündliche Veränderungen nachzuweisen waren. Bei der makroskopischen Beurteilung der Klappen haben wir einen relativ strengen Maßstab angelegt und nicht jede geringe Klappen- oder Sehnenfädenverdickung als entzündlichen Ursprungs angenommen. Das entspricht nicht der Auffassung, die neuerdings BÖHMIG vertritt („Jenseits des 20. Lebensjahres ist eine normale Herzklappe eine Ausnahme“). BÖHMIG stützt sich dabei aber vor allem auf das Ergebnis sehr eingehender mikroskopischer Schnittuntersuchungen, die bei unserem Material nicht vorgenommen wurden. Es kann schon aus diesem Grunde

nicht in unserer Absicht liegen, zur Frage Stellung zu nehmen, ob die Ausdehnung des Entzündungsbegriffs auf geringe Herzklappenveränderungen berechtigt ist. Aus dem gleichen Grunde sind wir auch nicht in der Lage, zur Klärung der Frühveränderungen der Endokarditis (seröse Endokarditis BÖHMIG) beizutragen.

Das Material gliedert sich in:

1. Sechs Fälle mit entzündlicher Klappensklerose vermutlich rheumatischen Ursprungs ohne erkennbares Rezidiv.

(Die makroskopische Diagnose stützte sich auf gesicherte Rheumatismus-anamnese (1 Fall), hochgradige Klappenschrumpfung mit Stenose (2 Fälle) und starke Klappensklerose mit deutlicher Vascularisation).

2. Drei Fälle mit entzündlicher Klappensklerose ohne Anhalt für rheumatische Genese und ohne erkennbares Rezidiv.

3. Zwei Fälle mit entzündlicher Klappensklerose mit verrukösem Rezidiv.

4. Drei Fälle von Endocarditis verrucosa simplex.

5. Zwei Fälle von Endocarditis ulcero-polyposa.

Der Endothelbefund an entzündlich veränderten Klappen wird im Schriftum vorwiegend bei der Beschreibung von Frühstadien der Endocarditis verrucosa simplex und der experimentellen Endokarditis erwähnt. Nach RIBBERT wird das Endothel im Beginn der Endocarditis verrucosa zuerst geschädigt, quillt auf und wird abgelöst. RIBBERT betont aber, daß dieses Stadium bei der Sektion meist schon abgelaufen und der Befund schwer von Artefakten zu unterscheiden ist. Unter der thrombotischen Abscheidung soll das Endothel fehlen und nur noch in einzelnen gequollenen Exemplaren zu sehen sein, während in der Umgebung kubische Elemente angetroffen werden. Nach KÖNIGER kann das Endothel in Wucherung begriffen sein, aber auch dann zur Ablösung gelangen. BALDASSARI spricht von einer anfänglichen Schwellung der Endothelzellen und der Kerne, von Verminderung der Kernfärbbarkeit, allmählichem Verschwinden der Zellen nach langsamem Zerfall oder Ablösung. Demgegenüber hebt CZIRER die Proliferation der Endothelzellen bei gleichzeitiger seröser Durchtränkung des subendothelialen Gewebes hervor. SIEGMUND fand bei Frühveränderungen der Endokarditis (Untersuchung von Scharlachfällen) umschriebene Endothelnekrosen, aber auch frühzeitige Proliferation des Endothels im Bereich anfänglicher Defekte. Im Beginn der experimentellen Endokarditis des Kaninchens hat W. DIETRICH als erste Folge der Erfolgsinjektion Auflockerung und Aufrichtung der Endothelzellen gesehen. BÖHMIG hat neuerdings betont, daß die morphologische Ausbeute bei der Betrachtung des Endothels an Schnittpräparaten gering sei. Zelldefekte und Kerndegeneration sollen schon an jeder normalen Herzklappe zu sehen sein. BÖHMIG mahnt zur Vorsicht bei der Abgrenzung intravitaler und postmortaler Veränderungen und fragt, wieweit hier physiologischer Wechsel von Untergang mit Regeneration oder echte pathologische Degeneration vorliegt. Bei seröser oder fibrinöser Endokarditis hat BÖHMIG derartige Veränderungen nicht häufiger gesehen als an unveränderten Klappenabschnitten, und konnte deshalb in diesen Fällen keinen ursächlichen Zusammenhang feststellen. Dagegen soll Proliferation des Endothels häufig in Erscheinung treten. Als erstes morphologisches Anzeichen einer Endothelreaktion fand BÖHMIG außer Zellschwelling und Kernvergrößerung eine Verringerung des Zellabstandes und Hyperchromasie der vergrößerten Endothelzellen. Die Vergrößerung soll bis zur Zellaufrichtung (Kernstellung senkrecht zur Klappenoberfläche) führen können. Spezielle Beobachtungen über das Verhalten des Endothels bei Klappensklerose nach Entzündung oder bei rezidivierender Endokarditis haben wir im Schriftum nicht gefunden.

Nach diesen Angaben der Literatur stehen also folgende Endothelveränderungen im Vordergrund des Interesses:

1. Die initiale Endothelschwellung bzw. -vergrößerung.
2. Degenerative Endothelveränderungen bis zur Nekrose.
3. Ablösung des Endothels mit Ausbildung von Endotheldefekten.
4. Endothelproliferation.

Wir werden uns bei der Beschreibung und Besprechung der eigenen Beobachtungen an diese Einteilung halten. Es sei nochmals betont, daß unser Material neben 11 Fällen mit chronisch entzündlichen Klappenveränderungen nur 3 Beobachtungen von Endocarditis verrucosa simplex in vermutlich fruhem Stadium der Entwicklung enthält.

1. Zur Frage der Endothelschwellung und Endothelvergrößerung. Die typische Form der Endothelzellen ist, wie erwähnt, die einer platten Scheibe. Bei einer Schwellung müßte die Zelle in allen Dimensionen größer und damit gleichzeitig dicker werden. Soweit sich die Zellstärke an Häutchenpräparaten beurteilen läßt, hatten wir auch am Endothel der Klappen mit frischen entzündlichen Veränderungen (3 Fälle) nicht den Eindruck, daß die Zellstärke irgendwo im Sinne einer (dreidimensionalen) Schwellung zugenommen hatte. Exakte Feststellungen über die Zellstärke ließen sich allerdings nur an der Profilansicht der Endothelien treffen.

Übrigens vermittelt auch der Querschnitt nicht immer eine echte Profilansicht der Endothelien, wie wir am Aortenendothel gezeigt haben. Wenn die Verbindung zwischen Endothel und subendothelialem Gewebe gelockert ist, kann das Endothel im Querschnitt umkippen. Dabei müssen die Endothelzellen der Schnittdicke entsprechend wesentlich größer erscheinen, als das im echten Profil der Fall wäre. Das Querschnittsbild kann also dadurch eine Schwellung der Zellen vortäuschen, daß das gekippte Endothel in Wirklichkeit nicht im Profil, sondern von oben zu sehen ist. Wahrscheinlich beruhen zahlreiche Mitteilungen des Schrifttums über Endothelschwellung auf einer solchen Täuschung. Aus der gleichen Erscheinung kann sich auch die angebliche Aufrichtung der Endothelzellen mit Kernstellung senkrecht zur Oberfläche (W. DIETRICH, BÖHMIG) herleiten. Wir nehmen an, daß die senkrechte Kernstellung der Endothelien in diesem Sinne nur ein Kunstprodukt ist. An Häutchenpräparaten sieht man nichts, was aus solchen Lageveränderungen erklärt werden könnte.

Zunahme der Flächenausdehnung kann, wie erwähnt, auf Vergrößerung des Kerns, des Cytoplasmas oder von beiden beruhen und dabei mit einer Verschiebung der Kern-Plasmarelation einhergehen. Flächenhafte Zellvergrößerungen bis zum Mehrfachen des Durchschnittswertes sind aber am Endothel normaler Klappen und an den Vorhöfen eine geläufige Erscheinung und keineswegs kennzeichnend für entzündliche, vor allem frische entzündliche Veränderungen. Alle Angaben über Endothelschwellung sollten wegen der verschiedenen Fehlerquellen mit größter Kritik aufgenommen werden. Der exakte Nachweis echter (dreidimensionaler) Schwellungen der Endothelien im Initialstadium der Endocarditis ist unseres Erachtens bisher nicht erbracht.

Außerdem ist es unmöglich, flächenhafte Zellvergrößerungen des Endothels auf Grund etwaiger (initialer) „Schwellung“ von einer Größenzunahme zu unterscheiden, die im Zusammenhang mit örtlicher Regeneration entstanden ist.

Als weitere Zeichen der initialen Endothelreaktion erwähnt BÖHMIG Verringerung des Zellabstandes und Hyperchromasie der vergrößerten Endothelzellen. Mit Verringerung des Zellabstandes ist wohl die Verschiebung der Kern-Plasmarelation zugunsten der Kerne gemeint. Diese Erscheinung haben wir zwar nicht selten an normalen und entzündlich veränderten Klappen gesehen, jedoch niemals bei vergrößerten, sondern nur bei kleinen runden oder polygonalen Kernen. Hyperchromasie vergrößerter Endothelzellen war vollends an keinem unserer Häutchenpräparate zu beobachten. Sollten sich die Angaben BÖHMIGS über die Kombination von Kernvergrößerung mit gleichzeitiger Verschiebung der Kern-Plasmarelation zugunsten des Kerns und Hyperchromasie großkerniger Endothelien als Zeichen initialer Endothelreaktion bestätigen, dann wäre hiermit ein wichtiges (nach unserer Erfahrung das einzige) Unterscheidungsmerkmal gegenüber dem Endothel normaler Klappen und dem späteren Endothelbefund bei entzündlichen Klappenveränderungen gegeben. Wir müßten dann allerdings annehmen, daß bei unseren frischen Endokarditisfällen doch das Initialstadium schon vorüber war.

2. *Degenerative Endothelveränderungen (bis zur Nekrose)*. Die bisherigen Angaben über degenerative Endothelveränderungen bei Endokarditis oder an normalen Herzklappen sind, wie unsere Literaturübersicht erkennen läßt, recht unterschiedlich und vielfach ungenau. Das ist verständlich, wenn man die Schwierigkeiten berücksichtigt, die der Beurteilung des Endothels am Schnittpräparat entgegenstehen. Gerade für die Feststellung degenerativer Endothelveränderungen bietet die Untersuchung von Häutchenpräparaten besondere Vorteile und zwar in zweifacher Hinsicht: einmal sind Strukturveränderungen der platten Endothelkerne nur in der Flächenansicht, nicht aber im Profil zu erkennen. Dann aber ermöglicht das Häutchenpräparat durch Darstellung größerer zusammenhängender Endothelverbände vor allem die quantitative Beurteilung solcher Veränderungen. Aus den Besonderheiten der angewandten Untersuchungstechnik erklärt es sich daher vermutlich, wenn das Ergebnis unserer Untersuchungen von einigen Mitteilungen des Schrifttums abweicht.

Allerdings enthält die Häutchenmethode Fehlerquellen, die berücksichtigt werden müssen. So konnten wir an zahlreichen Präparaten besonders in den Randbezirken und meist örtlich begrenzt Kernveränderungen beobachten, die sehr wahrscheinlich Artefakte darstellen. Es handelt sich um bruchstückhafte Endothelkerne mit unregelmäßig zackiger Begrenzung, die wie durchgerissen aussehen. Diese Erscheinung kommt vermutlich zustande, wenn das Endothel örtlich fest am Klappengewebe (subendothelialen Gewebe) haftet und beim Abziehen des Celloidinhäutchens die Kerne mancher Endothelien unvollständig abgelöst bzw. zerrissen

werden. Doch spielen diese Veränderungen quantitativ keine wesentliche Rolle. Wenn auch nur der Verdacht eines Artefaktes bestand, wurden sie aus dem Kreis unserer Betrachtung ausgeschlossen.

Als wichtigstes Ergebnis unserer Untersuchungen sei vorweggenommen, daß degenerative Endothelveränderungen weder an normalen noch an entzündlich veränderten Klappen von großer Bedeutung waren und nur selten örtlich gehäuft auftreten. Kernpyknose war im allgemeinen nur vereinzelt zu beobachten, allerdings auch nicht immer klar von der Hyperchromasie kleiner Endothelkerne abzugrenzen. Nur in einem Fall fanden sich gehäuft pyknotische Kerne an der Tricuspidalis eines 29jährigen

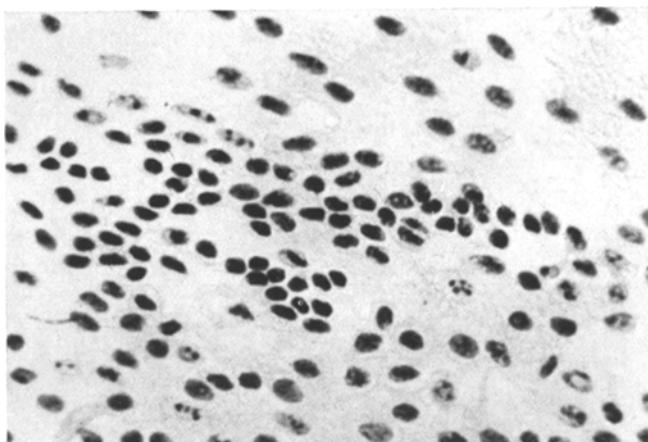


Abb. 5. Kernpyknose und Chromatinverklumpung. Tricuspidalis. 29jähriger Mann.

gen Mannes (Abb. 5). An etwa 10 Kernen der gleichen Region war das Chromatin unregelmäßig verklumpt. Beide Veränderungen waren um so auffälliger, als das übrige Häutchenpräparat und damit der weitaus größte Teil des Klappenendothels ganz dem gewohnten (normalen) Bild entsprach.

An allen übrigen Häutchenpräparaten waren nur ganz vereinzelt Endothelkerne mit Chromatinverklumpungen aufzufinden — auch bei Fällen mit entzündlichen Klappenveränderungen.

Ähnlich verhält es sich mit den Erscheinungen der Chromatolyse und Karyorrhexis. Sie waren am gesamten Material selten und zwar auch bei den Endokarditisfällen.

Von allen regressiven Endothelveränderungen ist der Chromatinschwund am Endothel der Herzklappen und Vorhöfe noch am häufigsten zu sehen. Er beginnt mit einer kreisförmigen unscharf begrenzten Aufhellung im Zentrum der Kerne, die nach der Peripherie hin fortschreitet und schließlich nur noch von einem schmalen Chromatinsaum unter der Kernmembran umgeben ist. Abb. 6 zeigt fortgeschrittene Stadien des

Chromatinschwundes. Die Erscheinung haben wir ganz ähnlich auch am Aortenendothel gesehen und beschrieben. Offenbar entwickelt sich der Chromatinschwund allmählich. So ist es verständlich, daß man ihn im mittleren und höheren Lebensalter häufiger findet. Die Annahme einer allmählichen Entwicklung des Chromatinschwundes wird dadurch bestätigt, daß wir ihn im Bereich entzündlicher Klappenveränderungen seltener bemerkt haben. Er fehlte besonders auch bei den Fällen relativ frischer Endocarditis verrucosa simplex und rezidivierender Endokarditis, bei denen das Endothel aufgelockert oder gar abgelöst war.

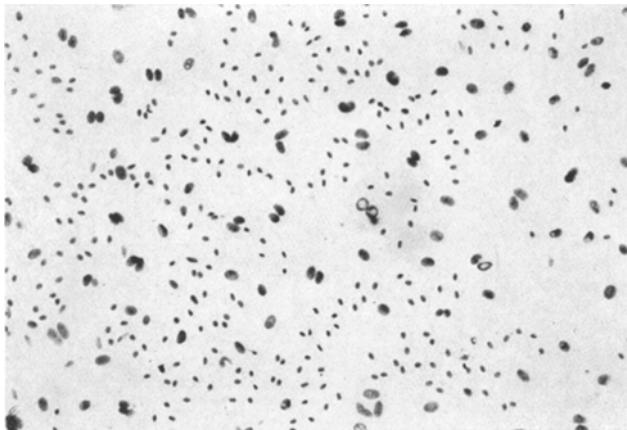


Abb. 6. Zentraler Chromatinschwund einzelner Endothelkerne. Mehrkernige Endothelien. Kernpolymorphie. Aortenklappe. 59jährige Frau.

Bei keinem unserer Endokarditisfälle aber waren herdförmige Endothelnekrosen festzustellen, von denen im Schrifttum nicht selten die Rede ist. Am Rand örtlicher Endotheldefekte (Abb. 7) waren wohl Auflockerung des Endothelverbandes und Transformation des Cytoplasmas zu bemerken. Die Kerne blieben dabei aber in geradezu auffälliger Weise intakt und bewahrten eine völlig normale Chromatinstruktur. Das besagt natürlich nicht, daß degenerative Endothelveränderungen, insbesondere Endothelnekrosen im frühesten Stadium der Endokarditis keine Rolle spielen könnten. Wir haben derartige Veränderungen aber bei unseren Fällen (auch bei Endocarditis verrucosa simplex und bei rezidivierender Endokarditis) nicht gesehen und müssen daraus schließen, daß eventuelle nekrotische Endothelgruppen entweder bereits völlig zerstört und verschwunden oder aber die verbliebenen Lücken durch rasch einsetzende Regeneration wieder geschlossen waren.

3. Die Ablösung des Endothels mit Ausbildung von Endothellücken. Bei der Beurteilung von Lücken nach örtlicher Ablösung des Endothels sind die gleichen Fehlerquellen zu berücksichtigen, die wir bei der

Beschreibung des Endothels normaler Klappen erwähnt haben: postmortale Ablösung und Unvollständigkeit der Präparate. Die Beurteilung wird erleichtert, wenn an der Klappenoberfläche Fibrin ausgefällt ist. In solchen Fällen kann die postmortale Ablösung mit Sicherheit ausgeschlossen werden, wenn der intravital Charakter der Fibrinausfällung außer Zweifel steht. Die Annahme eines echten (intravitalen) Endotheldefekts erscheint gesichert, wenn das Fibrinhäutchen in besonderer Weise mit dem Endothel am Rand der Lücke zusammenhängt. Abb. 7 zeigt, wie das Endothel unter Auflösterung des Verbandes und netziger Um-

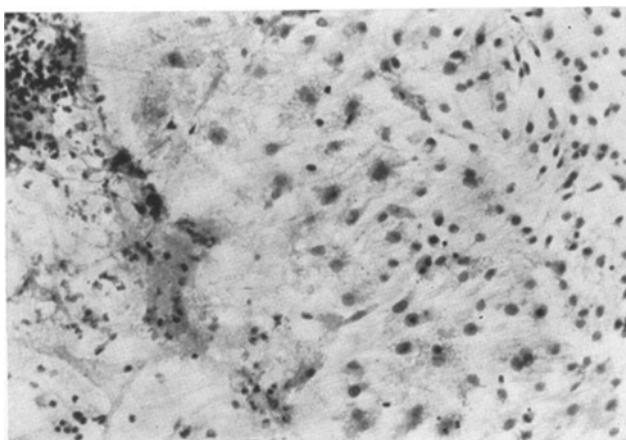


Abb. 7. Übergang zwischen aufgelockertem Endothelverband mit netziger Plasmaumwandlung und Fibrinhäutchen (Abscheidungsthrombose). Mitralis. Endocarditis verrucosa simplex. 40jährige Frau.

wandlung des Cytoplasmas kontinuierlich in das Fibrinhäutchen übergeht. Die eigentlich netzige Plasmatransformation und das Auseinanderrücken der Endothelkerne deuten darauf hin, daß es sich hier um den Rand des noch erhaltenen Endothelverbandes handelt, während das Endothel im Bereich des Fibrinhäutchens (Abscheidungsthrombose) fehlt.

Unter Berücksichtigung aller Fehlerquellen läßt sich feststellen, daß örtliche Endotheldefekte (Lücken) im Bereich entzündlicher Veränderungen zum mindesten häufiger und ausgedehnter sind, als an normalen. Diese Feststellung stimmt mit dem Ergebnis früherer Schnittuntersuchungen insofern überein, als darin meist von Endothelablösung bei entzündlichen Klappenveränderungen gesprochen wird. In welcher Form diese Ablösung erfolgt, läßt sich noch nicht entscheiden. Unsere Beobachtungen sprechen dafür, daß weniger eine Endothelnekrose als vielmehr die Auflösung des Cytoplasmas (vielleicht im Zusammenhang mit Plasmainfiltration in die subendothiale Schicht) eine Rolle spielt.

4. Endothelproliferation. Über die regeneratorischen Fähigkeiten des Gefäßendothels besteht nach den bisherigen Untersuchungen noch keine einheitliche Auffassung. Die Beobachtungen von EFSKIND am Aortenendothel und von SEVSCHENKO am Endothel der Halsvenen nach experimenteller Läsion scheinen einander zu widersprechen. EFSKIND hat die Schließung von Endothellücken durch Einwanderung subendothelialer Elemente beschrieben, schätzt dagegen das regeneratorische Vermögen des Endothels selbst gering ein. SEVSCHENKO hat sich dagegen bei seinen Untersuchungen davon überzeugt, daß das Endothel sehr wohl zur Regeneration befähigt ist und dabei vielkernige Riesenzellen auftreten. Auf Grund unserer Beobachtungen am Aortenendothel neigen wir zu der Auffassung SEVSCHENKOS.

Als Zeichen der Endothelproliferation im Rahmen der Regeneration sind in erster Linie Kernteilungsfiguren, vielkernige Elemente und stärkere Kernpolymorphie zu werten. Wie bereits erwähnt, sind diese Erscheinungen fast regelmäßig an Häutchenpräparaten des mittleren und höheren Lebensalters nachzuweisen.

Mitosen haben wir an entzündlich veränderten ebenso wie an normalen Klappen gesehen. Die Zellvermehrung und Ausbildung vielkerniger Elemente scheint sich also regelmäßig amitotisch zu vollziehen. Die Zeichen amitotischer Teilung waren am Endothel der Endokarditisfälle grundsätzlich die gleichen wie an normalen Klappen. Die Zahl der Amitosen ist insofern schwer zu beurteilen, als sie meist unregelmäßig über das ganze Häutchenpräparat verstreut liegen. Exakte Zahlenangaben stehen uns daher nicht zur Verfügung. Wir haben nicht den Eindruck gewonnen, daß die Gesamtzahl amitotischer Teilungsfiguren am Endothel entzündlich veränderter Klappen größer war als an normalen.

Um eine nur örtliche Häufung von Amitosen handelte es sich wahrscheinlich im Bereich runder oder ovaler Proliferationsherde am Endothel einer stark geschrumpften Mitrals (Abb. 8). Hier sieht man eigentlich gelappte, scharf eingekerbt oder segmentierte Endothelkerne mit relativ großem Chromatingehalt, die an Leukocyten erinnern, jedoch beträchtlich größer sind. Ähnlich bizarre Kernformen sind uns auch bei der Untersuchung der Pleuradeckzellen (SNAPIUS und VOLLHABER) begegnet. Wir haben sie auch dort als Zeichen amitotischer Teilung aufgefaßt.

Eine Übersicht über Häufigkeit und Verteilung vielkerniger Endothelien ergibt keinen signifikanten Unterschied zwischen normalen und entzündlich veränderten Herzklappen. Vielkernige Elemente treten jedoch nicht selten gerade im Bereich entzündlicher Klappenveränderungen örtlich gehäuft auf. Das trifft besonders für die Schließungsrande der Mitrals zu. Auch am Rand von Endotheldefekten bzw. Abscheidungsthromben gruppieren sich oft vielkernige Elemente.

Das gleiche gilt für die Kernpolymorphie: sie ist zwar auch an vielen normalen Klappen und Vorhöfen beträchtlich, nach oder bei Endokarditis

aber oft besonders eindrucksvoll. Ein Beispiel für diese Beobachtung zeigt Abb. 9. Hier wird das Bild von ganz ungewöhnlichen Kernformen beherrscht (Einkerbungen, Krümmung, Schlägelung, Ringformen usw.).

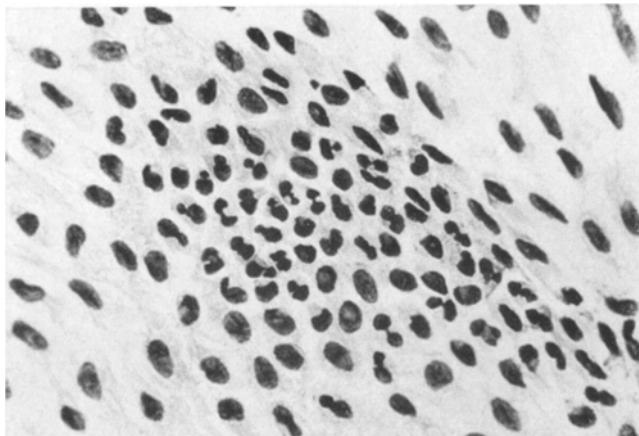


Abb. 8. Ovaler Proliferationsherd des Endothels mit segmentierten Kernen (Amitosen?).
Mitralis. Chronisch rezidivierende Mitralendokarditis mit Stenose. 34jährige Frau.

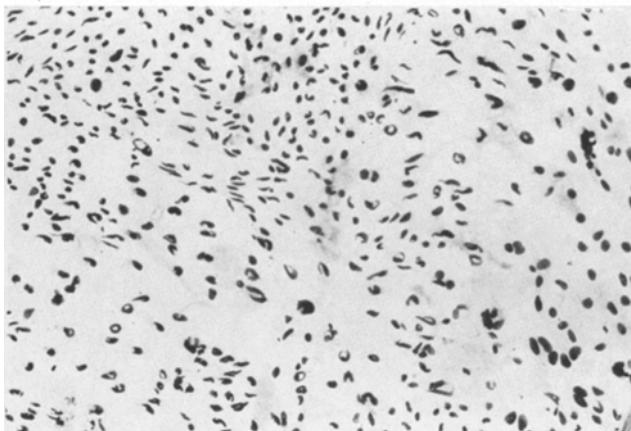


Abb. 9. Hochgradige Kernpolymorphie des Endothels. Aorten-Klappe. Entzündliche Klappensklerose. 35jähr. Mann.

Die bisherigen Beobachtungen über Endothelproliferation können wir also bestätigen. Es ist allerdings zu berücksichtigen, daß Amitosen, vielkernige Endothelien und Kernpolymorphie als Zeichen der Endothelregeneration zwar im engeren Bereich entzündlicher Klappenveränderungen gehäuft bzw. stärker ausgeprägt in Erscheinung treten, aber auch an normalen Klappen keineswegs selten sind.

Abscheidungsthrombose und Leukocyten an Häutchenpräparaten.

An den Häutchenpräparaten von 14 makroskopisch entzündlich veränderten Klappen konnte Fibrin meist mit Leukocyten nachgewiesen werden. Nur bei einem unserer Endokarditisfälle (entzündliche Klappensklerose ohne erkennbares Rezidiv) fehlte Fibrin. Hinzu kommt der sichere Fibrinnachweis am Häutchenpräparat einer makroskopisch normalen Klappe.

Fibrin findet sich an Häutchenpräparaten in Form geschlossener Häutchen, polypöser Auflagerungen und feinster Netze. Größere geschlossene Fibrinhäutchen (6 Fälle) sitzen meist am Schließungsrand entzündlich veränderter Klappen und breiten sich über größere Teile des Präparates aus. Ihre Begrenzung ist meist unscharf, ihre Gestalt unregelmäßig. Oft laufen sie zipfelig nach mehreren Seiten aus oder enden mit schmalen Bändern und Strängen an der Oberfläche des benachbarten Endothels. Naturgemäß variiert auch die Stärke der Fibrinhäutchen. An dünnen Randbezirken ist die dichte netzige Fibrinstruktur sehr deutlich zu erkennen. Im Zentrum sind oft kompakte Fibrillagen übereinandergeschichtet oder zusammengeschoben. Die Fibrinmembranen enthalten immer zahlreiche gelapptkernige Leukocyten und einige Lymphocyten. Die Leukocyten sind oft im Zerfall begriffen. An einigen Stellen enthalten die Fibrinnetze feinkörnige oder krümelige Einlagerungen, die wahrscheinlich Anhäufungen von Blutplättchen darstellen. Hier und da sieht man auch schattenhaft Erythrocyten innerhalb des Fibrinnetzes.

Die größte Zahl und Ausdehnung solcher Fibrinhäutchen war am Präparat einer Mitralis festzustellen, die im Sinne einer Endocarditis chronica fibrosa rheumatica mit Vascularisation, sekundärer Verkalkung von Klappenteilen und mäßiger Stenose des Ostiums schwer verändert war. Ein Rezidiv war makroskopisch an dieser Klappe nicht zu erkennen. — Besondere Beachtung verdient der Nachweis von Fibrinhäutchen bei 2 Fällen von Endocarditis verrucosa simplex (bei Typhus abdominalis und ulceröser Ileocolitis). Selbstverständlich fehlte auch bei den Fällen von Endocarditis ulcero-polyposa das Fibrin nicht.

Bei 4 Fällen (2 Fälle von Endocarditis chronica fibrosa rheumatica, 2 Fälle von verrukösem Rezidiv auf der Grundlage einer entzündlichen Klappensklerose) hatte die Fibrinauflagerung wenigstens teilweise polypösen Charakter. Der Stiel solcher Polypen ist oft schmal, der Kopf plump und keulenförmig. Bei einem Fall (46) enthält der Polyp reichlich Kalk. Meist sind auch in polypösen Fibrinauflagerungen reichlich Leukocyten nachzuweisen. Besondere Erwähnung verdient die Beobachtung des Falles 12, bei dem die Klappen makroskopisch vollkommen normal erschienen (Hauptdiagnose: subakute Leberdystrophie). Der Fibrin-

polyp (Abb. 10) haftet hier mit 3 dünnen fadenförmigen Ausläufern an der Klappenoberfläche. Man kann im Kopf- und Rumpfteil des Fibrinpolypen reichlich dunkelkernige Rundzellen und relativ spärliche gelapptkernige Leukocyten erkennen. Außer diesem Polypen fanden sich an den Häutchenpräparaten dieser Klappe noch einzelne kleinere Fibrinfetzen mit Leukocyten und Bakterienrassen (Kokken), deren intravitale Ansiedlung allerdings nicht behauptet werden kann (Zeit post mortem bis zur Sektion 16 Std). Auffallend ist weiterhin die Auflockerung des Endothels in der Umgebung der Bakterienrasen und die Ansammlung vielkerniger Riesenzellen des Endothels.



Abb. 10. Polypöse Abscheidungsthrombose an einer makroskopisch unveränderten Mitralis.
Örtliche Riesenzellbildung. 53jähr. Mann.

Die sekundäre Organisation von Fibrinpolypen ist an Häutchenpräparaten, die nur mit Hämatoxylin gefärbt sind, vor allem auch wegen der Dichte der Struktur schwer zu beurteilen.

Fibrin in Form feinster flach ausgebreiteter Netze war an den Häutchenpräparaten von 3 Fällen zu beobachten. Meist liegen diese flachen Fibrinnetze in Lücken des Endothels, können sich aber auch auf Teile des Endothelverbandes ausbreiten und enthalten oft intakte oder zerfallende Leukocyten. Ihre Ausdehnung ist bei unseren Beobachtungen auf kleinere Bezirke beschränkt. Sie wurden daher erst nach sorgfältigem Ab suchen der Präparate aufgefunden.

Bei 4 Fällen waren mit starker Vergrößerung feinste flächenhaft ausgebreitete Fibrinnetze zu erkennen, denen massenhaft gelapptkernige Leukocyten auf- oder eingelagert waren (Fall 15, 24, 29). Enorme Leukozytenmengen haften z. B. der Häutchenoberfläche einer Mitralis bei Endocarditis fibrosa ohne makroskopisch erkennbares Rezidiv an. Die

Leukocyten liegen stellenweise so dicht, daß sie das Endothel vollkommen überdecken. — Geringer war der Leukocytenbefund an zahlreichen anderen Häutchenpräparaten entzündlich veränderter (12 Fälle), normaler (2 Fälle) Klappen, am Endokard des linken Vorhofes (2 Fälle) und an der Tricuspidalis (3 Fälle). Fibrin war dabei nicht immer zu erkennen.

Die beobachteten Fibrinhäutchen und -polypen an der Klappenoberfläche sind sicher intra vitam entstanden und daher als Abscheidungsthrombose zu werten. Ihre Unterscheidung von postmortalen Fibrinausfällungen stützt sich auf folgende Kennzeichen:

1. Kontinuierlicher Übergang des aufgelockerten Endothels am Rand einer Lücke in ein leukocytenhaltiges Fibrinhäutchen bei Fall 33 (Abb. 7).
2. Zeichen von Verkalkung an Fibrinpolypen (2 Fälle).
3. Polypen aus dicht zusammengesintertem Fibrin mit reichlich Lymphocyten [z. B. Fall 12 (Abb. 10)].
4. Fibrin fehlte nur an 2 von 16 Endokarditisfällen und war nur an den Häutchenpräparaten einer normalen Klappe von 40 Fällen nachzuweisen.
5. Nachweis von massenhaft oft zerfallenden Leukocyten.
6. Häufige Koincidenz von Fibrinausfällung und Ausbildung von Endothellücken.

Aus dem Fibrinnachweis (Abscheidungsthrombose) an der Klappenoberfläche darf keineswegs ohne weiteres ein entzündliches Rezidiv geschlossen werden. Dazu wäre die ergänzende Schnittuntersuchung nötig. Es kann auch im Rahmen dieser Arbeit nicht unsere Aufgabe sein, das Problem der Abscheidungsthrombose bei Endokarditis zu diskutieren (wir verweisen hierzu auf die Literaturangaben bei BÖHMIG). Wenn aber BÖHMIG neuerdings betont, daß die Abscheidungsthrombose an der Klappenoberfläche bei jeder Form der Klappenentzündung ein seltes Ereignis sei, so können wir ihm darin auf Grund unserer Beobachtungen an Häutchenpräparaten nicht folgen. Die Diskrepanz ist wohl nur so zu erklären, daß feine flächenhafte Abscheidungsthromben und kleinste Fibrinpolypen im Schnittpräparat kaum zu erkennen sind. Hier scheint ein besonderer Vorteil der von uns angewandten Häutchenmethode zu liegen.

Zusammenfassung.

1. Das Endothel *normaler* Herzklappen und Vorhöfe (Untersuchung der Häutchenpräparate von 40 Fällen) zeichnet sich schon im 1. Lebensjahrzehnt durch erhebliche Unterschiede der Kernform und Kerngröße, der Kern-Plasmarelation und des Chromatingehalts aus. Zwischen

Chromatingehalt und Kerngröße bestehen konstante Beziehungen. Kleine Endothelkerne sind meist chromatinreicher als große. Die Kern-Plasma-relation ist bei kleinkernigen Endothelien mit großem Chromatingehalt am stärksten zugunsten der Kerne verschoben. (Ergebnis von Kernmessungen und Bestimmung der Kernzahl je Flächeneinheit.) Die Kernpolymorphie des Endothels Erwachsener ist stärker und diffuser als im frühen Kindesalter. Rhythmische Strukturen des Endothels durch regelmäßigen Wechsel der Kernform oder säulenförmige Zusammenlagerung sind an Klappen und Vorhöfen keine Seltenheit. Die Bildung vielkerniger Endothelien setzt ähnlich den Verhältnissen an der Aorta in der Regel im 2./3. Lebensjahrzehnt, seltener schon im 1. Lebensjahrzehnt ein, ist im Unterschied zur Aorta an Klappen und Vorhöfen meist örtlich begrenzt und weniger häufig, zeichnet sich dafür aber in manchen Fällen durch besondere Größe der Riesenzellen (bis zu 200 Kernen) aus. — Außer der meist geschlossenen Lagerung sind vereinzelt auch syncytiale Partien innerhalb der Häutchenpräparate zu beobachten. Fast jedes Häutchenpräparat enthält Lücken des Verbandes, deren intravitaler Charakter zwar nicht bewiesen werden kann, aber doch sehr wahrscheinlich ist. — Besondere Kennzeichen örtlicher Endothelregeneration sind Herde mit dicht gelagerten, kleinen, chromatinreichen, runden oder polygonalen Kernen vorwiegend in der Gegend der Klappenschließungsänder und eigentlich strichförmige Chromatinzusammenballungen in der Längsachse der Kerne, die der Kernstruktur der sog. Myocytes vollkommen gleichen. — Granuläre Cytoplasmaeinschlüsse („große Einschlußendothelien“ nach LINZBACH) scheinen am Endothel der Klappen und Vorhöfe nicht vorzukommen.

2. Nach Beobachtungen an den Häutchenpräparaten von 16 Endokarditisfällen unterscheidet sich das Endothel chronisch entzündlich veränderter von dem normaler Klappen nur durch Auftreten größerer Lücken und durch örtlich stärker ausgeprägte Zeichen der Regeneration. Initiale Endothelschwellung, Endothelien mit großen hyperchromatischen Kernen, stärkere degenerative Veränderungen oder Endothelnekrosen, die im Schrifttum bei Endokarditis erwähnt werden, waren auch an den Häutchenpräparaten von 3 Fällen mit frischer Endocarditis verrucosa simplex nicht nachzuweisen. Degenerative Endothelveränderungen spielen sowohl an normalen wie an entzündlich veränderten Klappen eine geringe Rolle.

3. Bei 14 von 16 Endokarditisfällen konnten im Häutchenpräparat feine Abscheidungsthromben in Form leukocytenhaltiger Fibrinmembranen, kleiner Fibrinpolypen oder feinster Fibrinnetze nachgewiesen werden, und zwar auch bei 3 Fällen von Endocarditis verrucosa simplex.

Literatur.

ANITSCHKOW, N.: Beitr. path. Anat. **55**, 373 (1913). — BALDASSARI, V.: Zbl. Path. **20**, 97 (1909). — BENNINGHOFF, A.: Blutgefäße und Herz. In Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen, Bd. 6, Teil 1. Berlin 1930. — BÖHMIG, R.: Virchows Arch. **318**, 646 (1950). — Pathologie und Bakteriologie der Endocarditis. Berlin-Göttingen-Heidelberg 1952. — CZIRER, L.: Virchows Arch. **213**, 272 (1913). — DIETRICH, W.: Virchows Arch. **299**, 285 (1937). — EFSKIND, L.: Acta chir. scand. (Stockh.) **84**, 283 (1941). — Acta path. scand. (Københ.) **18**, 259 (1941). — LINZBACH, A. J.: Verh. dtsch. Ges. Path. **34**, 252 (1951). — Z. Zellforsch. **37**, 554 (1952). RIBBERT, H.: Die Erkrankungen des Endocards. In Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, Bd. II. 1924. — SCELKUNOW, S.: Z. Anat. **106**, 20 (1937). — SEVSCHENKO, N. A.: Dokl. Akad. Nauk SSSR, N. S. **83**, 473 (1952). — SIEGMUND, M.: Virchows Arch. **290**, 10 (1933). — SINAPIUS, D.: Virchows Arch. **322**, 662 (1952). — SINAPIUS, D., u. H. VOLLHABER: Beitr. Klin. Tbk. **106**, 165 (1951).

Dr. D. SINAPIUS, Patholog. Institut der Universität Heidelberg.