

Aus dem Pathologischen Institut der Universität Göttingen
(Direktor: Prof. Dr. FEYRTER)

Die frühen Leichenerscheinungen des Gefäßendothels

Von

D. SINAPIUS

Mit 6 Textabbildungen

(Eingegangen am 17. Oktober 1957)

Die Analyse der frühzeitig nach dem Tode eintretenden Strukturänderungen ist bei mikroskopischen Untersuchungen mancher Zellen und Gewebe des Sektionsmaterials unentbehrlich. Oft bewahrt nur die Kenntnis der frühen Leichenerscheinungen vor Fehldeutungen und bildet dann eine wichtige Voraussetzung für die Beurteilung intravitale Strukturabweichungen. Das gilt besonders für Organe und Gewebe, die dem Angriff postmortalen Einwirkungen, sei es infolge ihrer Empfindlichkeit, sei es auf Grund ihrer besonderen Lage, am stärksten ausgesetzt sind. Zu diesen Zellen wird vielfach auch das Blutgefäßendothel gerechnet. Obwohl in letzter Zeit einige Beobachtungen über postmortale Veränderungen dieser Zellen mitgeteilt worden sind (LINZBACH und HORT, SINAPIUS), fehlen noch immer präzise Angaben über deren zeitlichen Ablauf, über das mikroskopische Bild, über die wechselseitigen Beziehungen der einzelnen Veränderungen und über die verantwortlichen Faktoren.

Ablösung, Dissoziation und gewisse Kernveränderungen stehen nach Angaben des Schrifttums (BENDA, WALCHER, PENTMAN, LINZBACH und HORT, SINAPIUS) als Leichenerscheinungen des Gefäßendothels zur Diskussion. Welche Rolle spielen diese Veränderungen am Sektionsmaterial, wann entwickeln sie sich und wie lassen sie sich von ähnlichen oder gleichartigen intravitale Veränderungen unterscheiden? Diese Frage zu beantworten war das Hauptziel vorliegender Untersuchungen.

Material und Methoden

Die Beobachtungen über frühe Leichenerscheinungen am Endothel des Sektionsmaterials stammen von verschiedenen Venen, von der Aorta und (vereinzelt) auch von großen und mittleren Arterien. Eine systematische Auswertung der Häufigkeit und Verteilung postmortalen Veränderungen erfolgte an Präparaten der Vv. jugulares int., der V. cava sup. und inf., der Vv. femorales und der V. saphena magna von 29 Sektionsfällen. Weitere Beobachtungen wurden am Endothel des Sinus sagittalis sup., an mittleren Venen des Bauchraumes und an den Hautvenen der Cubitalgegend gewonnen. Erfahrungen über die postmortalen Endothelveränderungen der Aorta wurden an mehr als 100 Fällen gesammelt.

Brutschrankversuche wurden vorwiegend am Endothel der Schweine- und Kalbsaorta, vereinzelt auch an früh gewonnenem Sektionsmaterial durchgeführt.

Bei allen Fällen wurden Celloidinhäutchenpräparate angefertigt, wie zuerst von KOTSCHETOW angegeben und von uns modifiziert (SINAPIUS). Die Präparate wurden mit Harris Hämatoxylin gefärbt.

Ergänzend wurde eine größere Anzahl von Phasenkontrastpräparaten des Schweine-Aortenendothels nach Konservierung im Brutschrank untersucht.

Beobachtungen und Ergebnisse

I. Cytoplasmaveränderungen

1. Am Endothel der Schweineaorta nach Konservierung im Brutschrank. Im Vordergrund der Cytoplasmaveränderungen, die sich am

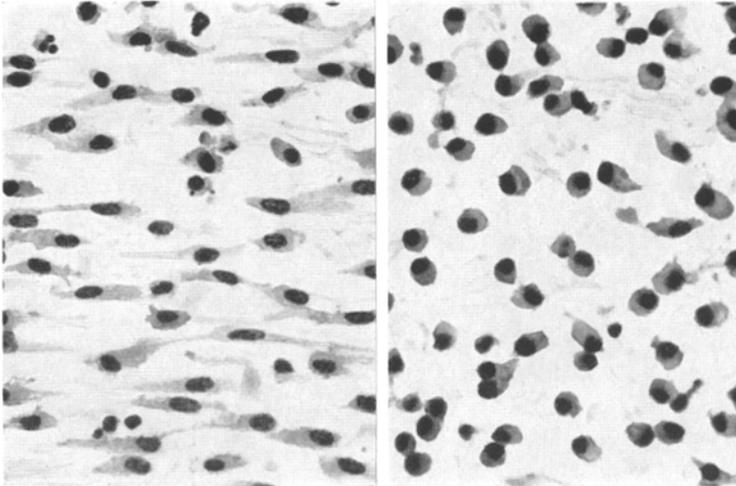


Abb. 1

Abb. 2

Abb. 1. „Syncytiale“ Dissoziation des Endothels der Schweineaorta nach 8 Std Brutschrank im Serum bei 38°. Celloidinhäutchenpräparat. Hämatoxylin. 480fach
Abb. 2. Vollständige Dissoziation und starke Kernpyknose des Endothels der Schweineaorta nach 14 Std Brutschrank im Serum bei 41°. Celloidinhäutchenpräparat. Hämatoxylin. 480fach

Endothel der Schweineaorta im Brutschrank entwickeln, steht die Unterbrechung des cytoplasmatischen Zusammenhanges (Dissoziation). Sie beginnt mit dem Auftreten zunächst kleiner, später größerer runder, ovaler oder vielgestaltiger Lücken. Schließlich hängt das Cytoplasma nur noch netzförmig zusammen. Breite und Form der Cytoplasmabrücken sind unterschiedlich (Abb. 1). Oft geht die cytoplasmatische Verbindung benachbarter Zellen ganz verloren. Erst nach längerer Aufbewahrung im Brutschrank, z. B. nach 24 Std in der feuchten Kammer bei 37°, kommt es regelmäßig zu einer vollständigen oder weitgehenden Aufhebung des cytoplasmatischen Zusammenhanges. In

diesem Stadium sind nur noch vereinzelt Cytoplasmabrücken nachzuweisen. Die Dissoziation hat zu einer weitgehenden Isolierung der Zellen geführt (Abb. 2).

Die Dissoziation des Endothels spiegelt sich auch im Ergebnis der Frischversilberung.

Am dissoziierten Endothel ergibt die Frischversilberung kein kontinuierliches Silberliniennetz mehr, sondern je nach dem Grade der Dissoziation Linienbruchstücke oder andere unregelmäßige körnige oder fleckförmige Effekte. Oft

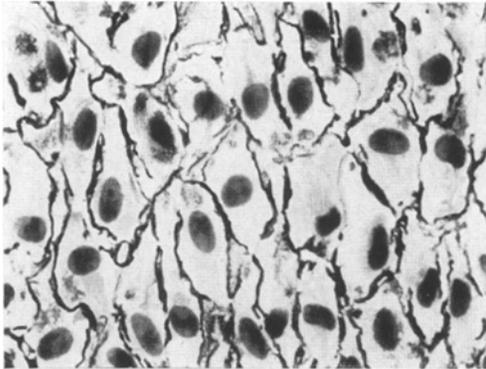


Abb. 3. Vorversilberung bei Dissoziation. „Doppelte“ Silberlinien. Vena cava inf. 49jährig, 43 Std p.m. Celloidinhäutenpräparat. Hämatoxylin. 480fach

sind die entstandenen Lücken des Cytoplasmas von Linien umsäumt. Streifenförmige Lücken sind oft durch doppelte parallel zueinander verlaufende Linien markiert (Abb. 3). Im Zustand der vollständigen Dissoziation fehlen die Silberlinien und die übrigen Versilberungseffekte.

Bei der Dissoziation wird das Cytoplasma an Flächenausdehnung oft beträchtlich reduziert. In fortgeschrittenen Stadien sind die Kerne nur von einem schmalen Cytoplasmasaum umgeben. Mit der Schrumpfung des Cytoplasmas als Begleiterscheinung der Dissoziation nimmt regelmäßig seine Färbbarkeit zu. Während das normale Cytoplasma bei gewöhnlichen Kernfärbungen nur schwach angefärbt wird, zeigt es besonders in fortgeschrittenen Stadien der Dissoziation am Hämatoxylinpräparat einen bläulichen Farbton und bietet dabei oft eine leicht körnige Struktur.

Die Dissoziation des Endothels läßt sich im Brutschrank unter verschiedenen Bedingungen erzeugen. Der Zeitpunkt ihrer Entstehung hängt ab: a) von der Art der Konservierung, b) von der Temperatur, c) von der Einwirkung von Fäulnisserregern.

Konservierungsart und Temperatur lassen sich im Brutschrankversuch beliebig variieren. Ihre Bedeutung für den Eintritt der Dissoziation konnte auf diese Weise analysiert werden. Die bakterielle Einwirkung war dagegen mit den zur Verfügung stehenden Methoden nicht zu objektivieren.

Als Konservierungsflüssigkeiten dienten: homologes Serum, defibriertes Schweineblut, Ringerlösung und Aqua dest. Außerdem wurde jeweils auch Material in der feuchten Kammer aufbewahrt.

Tabelle. *Zeitpunkt der Dissoziation bei verschiedenen Temperaturen und verschiedenen Konservierungen*

| | 32° | 37° | 42° |
|---------------------------------------|-----------|--------|-------|
| Feuchte Kammer | 15—20 Std | 12 Std | 5 Std |
| Serum und defibriertes Blut | 12—14 Std | 8 Std | 3 Std |
| Ringerlösung | | 12 Std | |
| Aqua dest. | | 1 Std | |

Die Übersicht zeigt folgendes. a) Je höher die Temperatur, desto rascher tritt die Dissoziation ein. Bei Temperatursteigerungen um 5° wird die zur Dissoziation notwendige Konservierungszeit gegenüber Körpertemperatur um mehr als die Hälfte vermindert.

b) In homologem Serum und defibriertem Blut tritt die Dissoziation *niemals* früher als etwa 7 Std nach Beginn des Brutschrankversuchs ein, wenn bei Körpertemperatur konserviert wird.

c) In der feuchten Kammer entwickelt sich die Dissoziation später, als bei gleicher Temperatur in Serum oder Schweineblut. Die Einwirkung von Flüssigkeiten auf das Endothel beschleunigt also den Vorgang.

d) Nicht nur Serum und defibriertes Blut, sondern auch andere physiologische und unphysiologische Flüssigkeiten sind geeignet, die Dissoziation des Endothels zu beschleunigen. Am schnellsten dissoziierte das Endothel in Aqua dest., nämlich schon in 1 Std. Dagegen tritt die Dissoziation in Ringerlösung später ein, als bei gleicher Temperatur in Serum.

e) Tritt die Dissoziation innerhalb der ersten 10 Std, also relativ frühzeitig nach Versuchsbeginn, ein, dann sind die Versuchszeiten konstanter, als bei späterer Dissoziation. Bei Konservierung unter 37° ergeben sich oft größere Zeitunterschiede, als man theoretisch erwarten sollte.

Die Erscheinungen der Dissoziation können auch durch örtliche Einwirkung von Fäulniserregern hervorgerufen werden. An Präparaten, die in der feuchten Kammer konserviert wurden, sieht man die Dissoziation nämlich besonders dort, wo Bakterien örtlich angehäuft sind. Bei Zimmertemperatur kann das Endothel nach 24 Std durch Bakterienwirkung örtlich zerstört sein, während es unmittelbar daneben unverändert erscheint. In der feuchten Kammer ist das unregelmäßig herdförmige Bakterienwachstum über dem Endothel mit den dadurch hervorgerufenen Cytoplasmaveränderungen natürlich am stärksten.

Bei der Konservierung in Flüssigkeiten sind die örtlichen Unterschiede erheblich geringer.

2. Cytoplasmaveränderungen als frühe Leichenerscheinung. Die im Brutschrankversuch unter verschiedenen Bedingungen erzeugte

Dissoziation des Endothels kann sich auch als Leichenerscheinung des Gefäßsystems entwickeln.

Im ersten Stadium der Dissoziation bilden sich unregelmäßig gestaltete, kleine, vielfach unscharf begrenzte Lücken, deren Flächenausdehnung die eines Zellkerns zunächst kaum überschreitet (Abb. 4). Mit ihrer Vergrößerung werden die Lücken zunehmend schärfer begrenzt und die Endothelien sind untereinander nur noch durch cytoplasmatische Brücken verbunden. Der Zellverband ähnelt in diesem Stadium

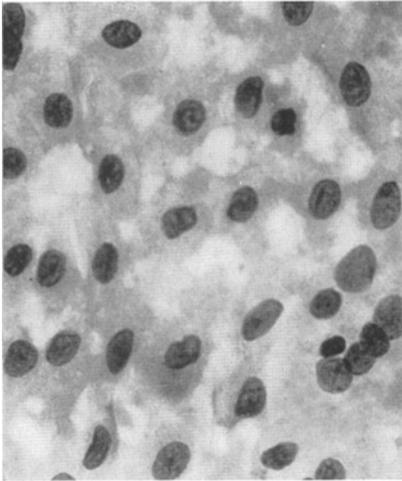


Abb. 4

Abb. 4. Erstes Stadium der Dissoziation des Endothels als Leichenerscheinung. Zahlreiche Cytoplasmalücken verschiedener Form und Größe. Vena cava inf., 33jährig, 36 Std p.m. Celloidinhäutchenpräparat. Hämatoxylin. 480fach

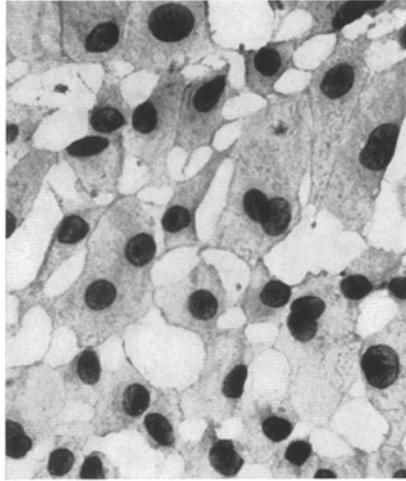


Abb. 5

Abb. 5. „Syncytiale“ Dissoziation des Endothels als Leichenerscheinung. Vena cava inf., 69jährig, 28 Std p.m. Celloidinhäutchenpräparat. Hämatoxylin. 480fach

einem Syncytium. Schließlich können die Cytoplasmabrücken so schmal werden, daß die Zellen bei schwacher Vergrößerung wie Schollen isoliert nebeneinander zu liegen scheinen. Doch kommt eine vollständige Dissoziation, wie etwa im Brutschrankversuch bei Körpertemperatur nach 24 Std, nur selten vor (Abb. 5).

Dagegen tritt die Zunahme der Färbbarkeit des Cytoplasmas am Endothel des Sektionsmaterials oft stärker in Erscheinung. Außerdem kann sich mit zunehmender Färbbarkeit eine feinkörnige Cytoplasmastruktur entwickeln (Abb. 6), die am tierischen Material nach entsprechenden Brutschrankversuchen meist nur schwach vorhanden ist. Bei dieser Leichenerscheinung ist das Cytoplasma stets gleichmäßig körnig umgewandelt, also perinucleär ebenso wie in der Zellperipherie.

Zeitliche und örtliche Variabilität kennzeichnen die Dissoziation des Endothels als Leichenerscheinung.

Über ihren Beginn läßt sich folgendes aussagen: a) Die Dissoziation als Leichenerscheinung tritt frühestens 6 Std p.m. in Erscheinung. Vor diesem Zeitpunkt ist nach unseren Beobachtungen mit Änderungen der cytoplasmatischen Kontinuität nicht zu rechnen.

b) In den ersten 12 Std p.m. sind die Erscheinungen der Dissoziation relativ selten. Ihre Häufigkeit und Ausdehnung nimmt erst später zu.

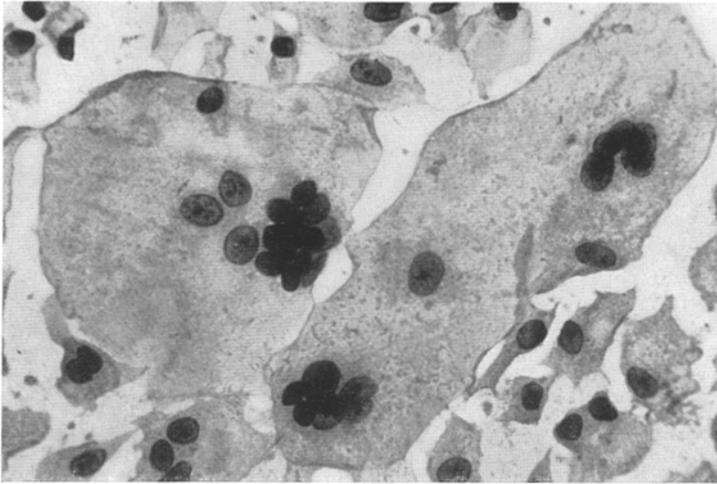


Abb. 6. Dissoziation und körnige Umwandlung des Cytoplasmas an vielkernigen Endothelien der Vena cava inf., 69jährig, 28 Std p.m. Celloidinhäutchenpräparat. Hämatoxylin. 420fach

c) Die Dissoziation kann am Endothel des Sektionsmaterials selbst nach mehr als 48 Std noch völlig fehlen.

Nicht geringer sind die örtlichen Unterschiede innerhalb des Gefäßsystems. Unter 29 Sektionsfällen, bei denen die frühen Leichenerscheinungen des Endothels 6—58 Std p.m. an der *V. jugularis int.*, der *V. cava sup.*, der *V. cava inf.*, der *V. femoralis* und der *V. saphena m.* systematisch überprüft wurden, zeigte das Endothel der *V. cava inf.* von 10 Fällen beginnende, von 17 Fällen fortgeschrittene Dissoziation, der *V. cava sup.* von 12 Fällen beginnende, von 11 Fällen fortgeschrittene Dissoziation, der *V. jugularis int.* von 8 Fällen beginnende, von 4 Fällen fortgeschrittene Dissoziation, der *V. femoralis* von 13 Fällen beginnende Dissoziation, der *V. saphena m.* von 6 Fällen beginnende Dissoziation.

Die Dissoziation ist in den Venen des Bauchraumes und der *V. cava sup.* am stärksten ausgeprägt, während sie an anderen Venen, z. B. den *Vv. jugulares*, erheblich seltener und geringfügiger auftritt und an den Hautvenen und am *Sinus sagittalis sup.* in der Regel fehlt. Ähnliche

Unterschiede gelten auch für entsprechende Arterien der verschiedenen Körperregionen. Der postmortale Zustand des Cytoplasmas ist auch am einzelnen Gefäß örtlich verschieden. So kann das Endothel einer V. cava inf. örtlich am dorsalen Umfang dissoziiert, ventral dagegen wohl erhalten sein. Verschiedene Stadien der Dissoziation von der beginnenden Lückenbildung bis zum ausgesprochen syncytialen Stadium treten am Endothel des gleichen Gefäßes auch örtlich nebeneinander auf.

II. Die Ablösung des Endothels als Leichenerscheinung

Im Zuge der frühen Leichenerscheinungen kann sich das Endothel, wie seit langem bekannt, von der Gefäßwand ablösen. Die Ablösung scheint zunächst ungleichmäßig herdförmig zu erfolgen. Entsprechende Häutchenpräparate sind von unregelmäßigen großen Lücken unterbrochen. Beginn und Ausmaß der postmortalen Ablösung des Endothels lassen sich nicht exakt erfassen, weil sie oft von Präparationsartefakten verstärkt oder überlagert werden. Die Verbindung des Endothels mit dem subendothelialen Gewebe kann sich im Rahmen der frühen Leichenerscheinungen so weit lockern, daß es auch bei vorsichtigem Abspülen des Blutes, wie es bei *jeder* Präparation unvermeidlich ist, vollends abgelöst wird. Wie leicht das Endothel unter diesen Umständen abzuspülen ist, kann schon makroskopisch durch die Vorversilberung festgestellt werden. Der leicht erkennbare dünne schwarze Film adsorbierten metallischen Silbers fehlt über Partien, die von Endothel entblößt sind oder wird mit dem Endothel bei leichtem Spülen entfernt.

Die Beurteilung der Ablösung als postmortaler Erscheinung wird dadurch zusätzlich erschwert, daß das Endothel nicht nur von Fall zu Fall wechselnd, sondern auch an den Gefäßen und Gefäßabschnitten der einzelnen Beobachtung sehr verschieden fest haftet. Über lockeren (an Grundsubstanz reichen) oder gar ödematösen Intimaabschnitten ist das Endothel schon physiologisch auch bei gutem Erhaltungszustand leicht abzulösen und präparatorischen Eingriffen gegenüber entsprechend empfindlich. An hyalinen Polstern haftet das Endothel dagegen (etwa bei fortgeschrittenen Stadien der Atherosklerose) sehr fest und läßt sich nur mit Mühe lösen.

Ähnliche Unterschiede lassen sich gelegentlich auch bei Brutschrankversuchen mit tierischem Endothel beobachten. An der Schweineaorta kann die Oberfläche noch nach mehr als 12 Std Konservierung in Serum bei Körpertemperatur kräftig gespült werden, ohne daß das Endothel abgelöst wird. Bei der Kalbsaorta genügt dagegen schon ein wesentlich geringerer Druck der einwirkenden Flüssigkeit, um nach gleicher Konservierung bei kürzerer Dauer das Endothel in Fetzen zu entfernen. Die angeführten Beobachtungen machen es verständlich, daß sich für die

Ablösung des Endothels als Leichenerscheinung nur mit Vorbehalt gewisse Regeln aufstellen lassen.

Für das Endothel des Sektionsmaterials gilt die Erfahrung, daß Ablösungserscheinungen auch an in dieser Hinsicht empfindlichen Partien des Gefäßsystems in den ersten 6 Std post mortem nicht zu erwarten sind. Mit herdförmiger Ablösung des Endothels ist vielmehr erst *nach* Beginn der Dissoziation zu rechnen. Unter 29 Sektionsfällen zeigte das Endothel der V. cava inf. von 17 Fällen, der V. cava sup. von 11 Fällen vorwiegend herdförmige, seltener ausgedehnte Ablösung. Größere Endothellücken als Folge postmortaler Ablösung sind also erheblich seltener als die Erscheinungen der Dissoziation. Gefäßabschnitte, an denen die Dissoziation am frühesten auftritt und am weitesten voranschreitet, werden auch von der Ablösung am stärksten betroffen. Umgekehrt wird man über Endothelbezirken, die von der Dissoziation nicht erfaßt sind, auch keine postmortalen Ablösungserscheinungen zu erwarten haben. Die Gefahr einer relativ frühzeitigen Ablösung oder Lockerung des Endothels besteht z. B. an der Bauchaorta und an der V. cava inf. Dagegen löst sich das Endothel an Hautvenen und oberflächlich gelegenen Arterien nur selten ab.

III. Kernveränderungen

1. Bei Brutschrankversuchen. Kerngrößenänderungen wurden durch Messung der Kernflächen an Häutchenpräparaten bestimmt. Die Messungen wurden mit dem Kompensationsplanimeter bei 3000facher Vergrößerung durchgeführt. Von jeweils 100 gemessenen Werten wurde der geometrische Mittelwert bestimmt. Die Mittelwerte der einzelnen Variationsreihen wurden miteinander verglichen.

Die Brutschrankversuche haben ergeben, daß sich unter verschiedenen Bedingungen, vor allem bei Körpertemperatur oder bei höheren Temperaturen, neben der Dissoziation des Endothels beträchtliche Kernverkleinerungen als Ausdruck der Kernpyknose entwickeln können (Abb. 1 und 2).

Die geometrischen Mittelwerte der Endothelkernflächengrößen betragen z. B. bei einer Versuchsreihe der Schweineaorta unmittelbar nach der Schlachtung $48 \mu^2$, nach 10 Std Serum bei $37^\circ 26 \mu^2$, nach 23 Std Serum bei $37^\circ 15 \mu^2$.

Die Unterschiede der Mittelwerte sind statistisch signifikant. Die Endothelkernflächengröße kann also bei Körpertemperatur in Serum innerhalb von 24 Std auf $\frac{1}{3}$ des normalen Wertes reduziert werden.

Mit der Bezeichnung „Kernpyknose“ ist schon gesagt, daß mit der Kernverkleinerung im Brutschrankversuch regelmäßig die Kernfärbbarkeit zunimmt. Entsprechende Kerne färben sich mit Hämatoxylin tief dunkelblau oder blauschwarz an und lassen keine Einzelheiten der Kernstruktur, vor allem auch keine Kernkörperchen mehr erkennen.

Neben der Kernpyknose als bei weitem häufigster und damit wichtigster Kernveränderung des im Brutschrank konservierten Endothels läßt sich selten und dann nur auf wenige Kerne beschränkt Karyorhexis beobachten, so z. B. bei Konservierung in Serum bei 38° (8 bis 10 Std.).

Herdförmige *Kernauflösung* wird bei starker örtlicher Bakterieneinwirkung bereits nach 24 Std Aufbewahrung in der feuchten Kammer bei Zimmertemperatur beobachtet. Mit weiterer Ausdehnung und Zunahme des Bakterienwachstums verfällt das ganze Endothel der Zerstörung. Im Gegensatz hierzu ruft die Einwirkung homologen Serums im gleichen Zeitraum und bei gleicher Temperatur wohl starke Pyknose, aber keinen völligen Kernzerfall hervor.

2. Kernveränderungen als Leichenerscheinung. Nach den Erfahrungen im Brutschrankversuch war in erster Linie zu prüfen, ob Änderungen der Kerngröße im Rahmen postmortalen Kernpyknose als frühe Leichenerscheinung am Sektionsmaterial praktisch eine Rolle spielen.

Hierzu wurden in gleicher Weise, wie am tierischen Aortenendothel im Brutschrankversuch, die geometrischen Mittelwerte der Endothelkernflächengrößen der Aorta, der V. jugularis int. und der V. cava inf. von insgesamt 19 Fällen gemessen. Das Material wurde unter dem Gesichtspunkt ausgewählt, möglichst verschiedene Zeiten post mortem bis zur Präparation (zwischen 2 und 48 Std) zu berücksichtigen. Die Gesamtzahl der hierzu gemessenen Kernflächengrößen beträgt 1900.

Die Mittelwerte der Endothelkernflächengrößen von 5 Aorten, die 5—21 Std p.m. untersucht wurden, bewegten sich zwischen 82 und 88 μ^2 , die von Vv. jugulares int. (6—48 Std p.m. untersucht) zwischen 52 und 60 μ^2 und die von 8 Vv. cavae inf. (2—48 Std p.m. untersucht) zwischen 59 und 76 μ^2 . Die Unterschiede der Mittelwerte liegen nach eigenen Erfahrungen innerhalb der physiologischen Variationsbreite. Signifikante Unterschiede ergaben sich nicht. Eine Beeinflussung der Kerngröße im Rahmen der frühen Leichenerscheinungen des Sektionsmaterials läßt sich also zumindest durch unsere Meßmethoden nicht erfassen. Wir haben vielmehr bei allen bisherigen systematischen Kerngrößemessungen (an weit mehr als 3000 Endothelkernen) völlig unabhängig von der Zeitdauer zwischen dem Eintritt des Todes und der Entnahme des Materials und unabhängig vom Ausmaß der übrigen Leichenerscheinungen eine bemerkenswerte Konstanz der Kernflächengröße der Regelklasse (d. h. der Klasse mit der größten Häufigkeit) festgestellt. Auch das Lebensalter ist ohne erkennbaren Einfluß auf die Regelkerngröße.

An Endothelpräparaten mit fortgeschrittener Dissoziation, z. B. an Präparaten der V. cava inf., war als einzige faßbare Kernveränderung gelegentlich eine leichte Zackung oder Wellung der Kernmembran zu sehen. Karyorhexis, Karyolysis, Kernwandhyperchromatose oder andere schwere Kernveränderungen haben wir am Endothel des Sektionsmaterials als eindeutige Leichenerscheinung nie beobachtet.

IV. Beobachtungen an Phasenkontrastpräparaten

Versuche, die Dissoziation des Endothels als Brutschrankveränderung oder Leichenerscheinung in charakteristischen phasenkontrast-mikroskopischen Photographen festzuhalten, sind ohne Erfolg geblieben.

Auch die Feinstruktur des Cytoplasmas ließ vorerst keine Veränderungen erkennen, die als Begleiterscheinung oder Vorläufer der Dissoziation angesehen werden könnte. Doch bedarf diese Frage noch weiterer spezieller Untersuchungen.

ZOLLINGER hat als Erscheinung des Zelltodes den „glänzenden Kerntyp“ (charakterisiert durch Glänzendwerden einzelner Nucleolen, der Karyosomen und besonders der Kernmembran) beschrieben. Nach Angaben ZOLLINGERS wäre mit diesen Veränderungen 4—6 Std nach Entnahme des Materials zu rechnen. Wider Erwarten haben wir aber auch nach wesentlich längerer Zeit keinen „glänzenden Kerntyp“ am Endothel beobachtet. Es war vielmehr bei einer entsprechenden Gegenüberstellung nicht zu entscheiden, ob es sich um „frische“ Endothelkerne (unmittelbar nach der Schlachtung) oder um solche handelte, die 24 Std bei Zimmertemperatur oder 9 Std in Blut oder in der feuchten Kammer bei Körpertemperatur aufbewahrt waren.

Als regelmäßige Folge tritt dagegen der glänzende Kerntyp nach Fixierung des Materials in Formol oder in Alkohol auf. Mit welchen sonstigen Einwirkungen diese Kernveränderung zu erzeugen ist, bedarf noch weiterer Untersuchung

Besprechung

I. Morphologie und Diagnose der Leichenerscheinungen

Dissoziation und Ablösung (Abstoßung) sind die praktisch wichtigsten frühen Leichenerscheinungen am Endothel des Sektionsmaterials. Die bei der Dissoziation auftretenden Cytoplasmalücken des Endothels sind von folgenden normalen oder regelwidrigen Erscheinungen abzugrenzen:

1. Nach LINZBACH ist das Endothel selbst ein Syncytium, das allerdings von einer „hyaloplasmatischen“ Deckplatte kontinuierlich überzogen ist. Im Sinne dieser Auffassung glaubt LINZBACH, die Intercellularbrücken der tiefen Cytoplasmasschichten durch leichte „Maceration“, also durch Dissoziation, besonders deutlich machen zu können und hat entsprechende Veränderungen als Phasenkontrastphotogramm abgebildet. Bei der Herstellung von Phasenkontrastpräparaten sind aber grobe mechanische Einwirkungen nicht zu vermeiden und daher Lückenbildungen als Präparationsartefakt nicht auszuschließen. Die Lückenbildung bei der Dissoziation erfolgt nach unseren Beobachtungen auch viel zu unregelmäßig, Form und Größe der Cytoplasmalücken und -brücken sind zu verschieden, als daß sie mit jenem Syncytium zusammenhängen könnten, dessen Existenz übrigens noch umstritten und dessen Maschengröße noch nicht angegeben worden ist.

2. Am Endothel der Arterien und Venen kommen relativ große kernfreie Partien vor, deren Ausdehnung am Venenendothel stellenweise mehr als $13000 \mu^2$ beträgt (SINAPIUS). Das cytoplasmatische Kontinuum scheint aber an diesen Partien nicht unterbrochen, eine eigentliche Lückenbildung des Cytoplasmas liegt also nicht vor. Eine Fehldeutung der kernfreien Partien als Cytoplasmalücken ist nur bei unzureichender Anfärbung des allerdings sehr dünnen und daher nur schwach tingierbaren Cytoplasmas möglich.

3. Das Endothel hängt (abgesehen von der umstrittenen syncytialen Struktur der tieferen Cytoplasmasschicht im Sinne LINZBACHS) in der Regel als Zellverband kontinuierlich zusammen. Nur am Aortenendothel wurden bisher gelegentlich

örtlich netzig zusammenhängende Endothelformationen auch an frischem Material, das 2—4 Std p.m. gewonnen wurde, beobachtet (SINAPIUS). Der Befund bedarf weiterer Aufklärung. Er hat mit der Dissoziation als Leichenerscheinung sicher nichts zu tun. Vermutlich handelt es sich um Zwischenstadien der Reendothelisierung bei feinen thrombotischen Abscheidungen oder Ulcerationen.

Die *postmortale Ablösung* des Endothels ist, wie erwähnt, oft schwer von Präparationsartefakten (mechanische Läsionen, Abspülen der Oberfläche, Einbettung, Anfertigung von Schnitten) abzugrenzen. Sie tritt nach unseren Beobachtungen nur neben oder nach der Dissoziation in Erscheinung.

Intra vitam fehlt das Endothel herdförmig im Bereich von Abscheidungen und Ulcerationen (z. B. bei parietaler Thrombose und bei geschwürriger Atherosklerose). Ob herdförmige Lücken des Endothels infolge Abstoßung auch sonst intra vitam auftreten können, ist noch umstritten. Im neueren Schrifttum (O'NEILL, SAMUELS und WEBSTER) ist von Endothelablösung als Folge experimenteller Schädigung und als Voraussetzung für die Entstehung von Thrombosen die Rede. Als wesentlicher Faktor für die Entstehung der Fernthrombose des Menschen sind herdförmige Endotheldefekte bisher nicht nachgewiesen worden. Große Endothellücken sind zunächst immer auf Präparationsartefakte und postmortale Endothelablösung verdächtig.

Gegenüber der Dissoziation und Ablösung des Endothels spielen *Kernveränderungen* als frühe Leichenerscheinung des Sektionsmaterials keine erkennbare Rolle. Die Unterscheidung intravitale Varianten der Kernform- und struktur von postmortalen Kernveränderungen ist daher ohne wesentliche praktische Bedeutung. Karyolyse, Karyorhexis und andere schwere Kernveränderungen zählen nicht zu den frühen Leichenerscheinungen. Wir haben sie als solche am Sektionsmaterial nie beobachtet.

PENTMAN berichtet zwar über eine „recht stark ausgesprochene Karyopyknose, z. T. Karyolysis“ des Endothels und der übrigen Bindegewebszellen der Intima 24 Std p.m. nach Aufbewahrung bei Zimmertemperatur. Doch sind diese Versuchsbedingungen von den Verhältnissen beim Sektionsmaterial verschieden. Die Angaben sind auch nicht durch Messungen objektiviert und die Beobachtungen wurden an Schnittpräparaten gemacht, die in dieser Hinsicht zurückhaltend beurteilt werden müssen, weil sie nur selten die ganze Flächenausdehnung der Endothelkerne zeigen.

II. Zeitlicher Ablauf der frühen Leichenerscheinungen

Über den Beginn der frühen Leichenerscheinungen des Endothels enthält das ältere Schrifttum nur ungenaue Angaben. Auch die neuen Untersuchungen von LINZBACH und HORT haben noch einige Fragen offen gelassen.

V. LUCADOU fand das Endothel der von ihm untersuchten Venen noch „längere Zeit“ post mortem erhalten. Auch ERSKIND hat Untersuchungsmaterial bis zu 24 Std p.m. benutzt und über befriedigende Ergebnisse berichtet, betont allerdings die „frühzeitige“ Hinfälligkeit der feineren Cytoplasmastrukturen.

LINZBACH hält es dagegen für notwendig, das Endothel bereits 2—3 Std p.m. zu fixieren, um Leichenerscheinungen zu vermeiden.

Nach unseren Beobachtungen ist in den ersten 6 Std post mortem in keinem Gefäßabschnitt mit lichtmikroskopisch faßbaren Leichenerscheinungen des Endothels zu rechnen. Diese Feststellung hat sich nicht nur in zahlreichen Einzelbeobachtungen immer wieder bestätigt; sie wird auch durch die Ergebnisse entsprechender Brutschrankversuche gestützt. Dissoziation und Ablösung des Endothels beginnen auch zunächst nur in bestimmten Teilen des Gefäßsystems, können andere Abschnitte ganz verschonen und unter geeigneten Bedingungen, die noch zu erörtern sein werden, selbst nach 48 und mehr Stunden gelegentlich am ganzen Gefäßsystem fehlen.

Änderungen der Kerngröße, der Kernform und der Kernverteilung spielen als frühe Leichenerscheinungen des Endothels von Sektionsmaterial keine Rolle.

Für morphologische Untersuchungen des Gefäßendothels lassen sich daraus unter Anlegung eines strengen Maßstabes etwa folgende Vorschriften ableiten:

1. Obwohl für Untersuchungen mit ausgesprochen cytologischer Fragestellung selbstverständlich frisches Material (Operationsmaterial, Material von Laboratoriumstieren oder Schlachttieren) unbedingt den Vorzug verdient, ist gegen die ergänzende Verwendung von Gefäßen des Sektionsmaterials, die in den ersten 6 Std nach dem Tode präpariert wurden, nichts einzuwenden.

2. Die cytoplasmatische Kontinuität und die Vollständigkeit des Endothels sollten im allgemeinen an Untersuchungsmaterial geprüft werden, das in den ersten 6 Std nach dem Tode gewonnen wurde. Von dieser Regel sollte nur nach gründlicher Vorprüfung der örtlichen Verhältnisse der betreffenden Gefäßabschnitte abgewichen werden.

3. Untersuchungen, die weder die Vollständigkeit des Endothels noch die Feinstruktur des Cytoplasmas oder der Kerne zum Gegenstand haben, sondern sich mit anderen Fragen, etwa mit der Häufigkeit vielkerniger Riesenzellen, mit Änderungen der Kernverteilung, mit der Kernform und der Kernplasma-Relation befassen, können ohne Bedenken am Endothel des Sektionsmaterials sogar noch 48 und mehr Stunden p. m. vorgenommen werden.

4. Änderungen der Kernflächengröße konnten zwar als frühe Leichenerscheinung des Sektionsmaterials statistisch nicht nachgewiesen werden. Da aber im Brutschrankversuch an tierischem Material als Begleiterscheinung der Dissoziation oft Kernverkleinerungen vorkommen, sollten Kerngrößemessungen am Gefäßendothel nur durchgeführt werden, wenn Zeichen der Dissoziation fehlen.

Die von WILFINGSIEDER erhobene Forderung, man dürfe im Hinblick auf die Gleichartigkeit des Ausgangsmaterials für systematische Kerngrößemessungen nur „lebenswarm“ fixiertes Material verwenden, ist nach unseren Erfahrungen jedenfalls für das Endothel nicht berechtigt.

III. Die Variabilität der frühen Leichenerscheinungen und ihre Erklärung

Die starke örtliche und zeitliche Variabilität der frühen Leichenerscheinungen des Endothels ist nur zu verstehen, wenn der Einfluß bestimmter Faktoren auf ihre Entstehung und ihren Ablauf berücksichtigt wird.

Die Erfahrungen der Brutschrankversuche lehren, daß die ersten Erscheinungen der Dissoziation bei Körpertemperatur in Serum nach etwa 7 Std auftreten und daß der Vorgang durch Temperatursteigerung um etwa 5° beträchtlich beschleunigt, durch Abkühlung um 5° umgekehrt wesentlich verzögert werden kann. Die Abkühlung der Leiche in den ersten 6—8 Std nach dem Tode wird nach diesen Erfahrungen für die Entwicklung der postmortalen Veränderungen von wesentlicher Bedeutung sein.

Für die Abkühlung der ganzen Leiche und die unterschiedliche Abkühlung der Körperregionen sind u. a. folgende Faktoren von Bedeutung:

1. Die Ausgangstemperatur (z. B. Erhöhung bei Fieber), eventuell postmortaler Temperaturanstieg (B. MUELLER, TRAUPE).

2. Die mehr oberflächliche oder tiefere Lage der Organe (hier der Gefäße). In den Hautvenen z. B. sinkt die Temperatur so rasch, daß sich meist keine Dissoziation entwickelt.

3. Die Außentemperatur.

4. Die Stärke des subcutanen Fettpolsters und des übrigen Depotfettgewebes.

Bei den Brutschrankversuchen war neben der Temperatur auch die Konservierungsart für den Beginn der Dissoziation wesentlich. So setzten die Cytoplasmaveränderungen in der feuchten Kammer erheblich später ein, als in Serum. Auch diese Beobachtungen, übertragen auf die Verhältnisse in der Leiche, tragen zum Verständnis der örtlichen und zeitlichen Unterschiede entsprechender Leichenerscheinungen bei. Die Gefäße des Bauchraumes, so die Aorta abdominalis und die V. cava inf., sind an der Leiche bekanntlich meist blutreich, die Vv. jugulares dagegen oft kollabiert und nicht selten ganz blutfrei. Langsame Abkühlung und Blutfülle wirken also z. B. in den Gefäßen der Bauchhöhle zusammen und erklären den oft raschen Eintritt der frühen Leichenerscheinungen des Endothels in diesem Bereich.

Für die Ablösung des Endothels sind schließlich auch örtliche Strukturbesonderheiten der Gefäße, insbesondere ihrer Intima, und die wechselnde Haftfestigkeit des Endothels am subendothelialen Gewebe, wichtig. So hat LINZBACH mit Recht betont, das Endothel hafte an arteriosklerotisch veränderten Partien der Aorta wesentlich fester als an der übrigen Gefäßwand.

Dagegen sind Größe und Kernzahl der Endothelien für den Eintritt der Leichenerscheinungen sicher ohne Bedeutung. Nach LINZBACH und HORT sollen große Endothelien (darunter vor allem solche mit Cytoplasmacinschlüssen) weniger zur Dissoziation und Ablösung („Macera-

tion“) neigen, als kleinere („normale“) Endothelien. Nach unseren Beobachtungen beteiligen sich aber große und kleine, einkernige und vielkernige Endothelien gleichartig an der Dissoziation und Ablösung und Endothelien mit Cytoplasmäeinschlüssen verhalten sich nicht anders. Ob abgesehen von der bereits diskutierten Temperaturerhöhung das Grundleiden für den Eintritt und Ablauf der Leichenerscheinungen von Bedeutung ist, wie LINZBACH und HORT annehmen, läßt sich auf Grund unserer Beobachtungen nicht entscheiden. Anhaltspunkte für derartige Einflüsse haben sich nicht ergeben.

IV. Ursachen der frühen Leichenerscheinungen des Endothels

Postmortale Auflösungserscheinungen an Zellen und Geweben können auf der Einwirkung zelleigener (Autolyse) oder zellfremder (Heterolyse) Fermente beruhen und durch Bakterien verursacht sein (Leichenfäulnis). Da Dissoziation und Ablösung des Endothels als Leichenerscheinung schon 6 Std nach dem Tode beginnen können und in dieser Zeit mit Fäulnis kaum zu rechnen ist, liegt es nahe, beide Veränderungen auf Auto- oder Heterolyse zurückzuführen. Beobachtungen über Endothelablösung an macerierten Feten weisen darauf hin, daß zumindest diese Leichenerscheinung ohne Mitwirkung von Fäulnisregern vor sich gehen kann. Wann und in welchem Umfang bei den frühen Leichenerscheinungen des Sektionsmaterials auch Fäulnisbakterien beteiligt sind, ist schwer zu entscheiden. Nach dem Ergebnis der Brutschrankversuche ist nicht daran zu zweifeln, daß bei der Entstehung der diskutierten Leichenerscheinungen *auch* Fäulniserreger mitwirken können. Zur weiteren Klärung dieser Frage wären Versuche unter sterilen Bedingungen notwendig.

Im Brutschrank läßt sich die Dissoziation auch am gespülten und in der feuchten Kammer aufbewahrten Material, also ohne Einwirkung fermenthaltiger Blutbestandteile, erzeugen. Heterolytische Wirkungen sind also für den Eintritt der Dissoziation zumindest nicht unbedingt notwendig.

Übrigens gilt auch die Dissoziation der Leber, mit der die syncytiale Dissoziation des Endothels manche Ähnlichkeit hat, als Ausdruck beginnender postmortaler Autolyse. Die Dissoziation der Leber ist nach EGER Ausdruck eines akuten Wasseraustritts aus der Zelle (Entquellung). Tatsächlich tritt an dissoziierten Lebern eine Verdichtung des Protoplasmas auf (EGER). Auch am Gefäßendothel ist die postmortale Dissoziation mit einer Verdichtung des Cytoplasmas verbunden. Wir nehmen daher im Sinne EGERs an, daß bei der syncytialen Dissoziation des Endothels als Leichenerscheinung ein Entquellungsvorgang im Spiele ist.

Eine in jeder Hinsicht befriedigende Erklärung des Vorgangs ist damit freilich nicht gegeben. So ist die Dissoziation als Wasserverlust

der Zelle schwer verständlich, wenn wir uns an die Beschleunigung des Vorgangs durch Einwirkung von Flüssigkeiten, am stärksten durch Aqua dest., erinnern. In diesem Zusammenhang erhebt sich die Frage, ob sich die Dissoziation des Endothels nur an toten Zellen abspielt oder etwa den Absterbevorgang der Zellen begleitet. Es würde im Rahmen einer Untersuchung mit vorwiegend praktischer Zielsetzung zu weit führen, hierauf näher einzugehen, zumal die Schwierigkeiten schon bei der Definition von „Zelltod“ und „Zelleben“ beginnen. Wenn zwischen Zelleben und Zelltod keine scharfe Grenze zu ziehen ist, sondern die Lebenserscheinungen allmählich aufhören, läßt sich die Dissoziation zwanglos als Zeichen des Absterbevorganges auffassen. Ob nicht auch Endothelien, die im Sinne der Züchtbarkeit lebensfähig sind, unter den Bedingungen der Gewebekultur dissoziieren, müßte durch entsprechende Versuche noch geklärt werden.

Zusammenfassung

1. *Dissoziation* und *Ablösung* des Endothels sind die häufigsten frühen Leichenerscheinungen des Sektionsmaterials. Kernveränderungen fehlen in der Regel oder sind geringfügig.

2. Dissoziation wird oft von körniger Transformation und zunehmender Färbbarkeit des Cytoplasmas begleitet. Mit oder nach der Dissoziation kann sich das Endothel örtlich ablösen.

3. Am Endothel der Schweineaorta tritt die Dissoziation in Serum und bei Körpertemperatur regelmäßig 7—8 Std nach Versuchsbeginn auf. Der Beginn der Dissoziation läßt sich durch Temperatursteigerung wesentlich beschleunigen, durch Temperatursenkung verlangsamen. Dissoziation und Ablösung entwickeln sich in Serum rascher als in der feuchten Kammer.

4. Temperaturabfall und Blutgehalt sind für die Entstehung früher Leichenerscheinungen des Gefäßendothels entscheidend. Dissoziation und Ablösung bevorzugen Gefäßabschnitte, die sich am langsamsten abkühlen und besonders blutreich sind. Oberflächlich gelegene Gefäße bleiben meist frei von postmortalen Veränderungen.

5. In den ersten 6 Std nach dem Tode ist mit Dissoziation und Ablösung am Gefäßendothel nicht zu rechnen. Das Endothel kann unter günstigen Voraussetzungen noch mehr als 48 Std nach dem Tode weitgehend unverändert sein. Postmortale Ablösung ist seltener und weniger ausgedehnt, als Dissoziation.

6. Die Endothel-Kernflächengröße des Sektionsmaterials wird im Rahmen der frühen Leichenerscheinungen nicht faßbar beeinflusst (Ergebnis variationsstatistischer Untersuchungen).

7. Dissoziation und Ablösung des Endothels sind vermutlich wenigstens in ihrem Beginn Erscheinungen der Autolyse.

Literatur

BENDA, C.: Venen. In Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie. Berlin: Springer 1924. — EFSKIND, L.: Die Veränderungen im Gefäßepithel bei Arteriosklerose. Acta path. microbiol. scand. **18**, 259—276 (1941). — EGER, W.: Eiweißstickstoffsubstanzen und Verfettung der menschlichen Leber. Virchows Arch. path. Anat. **315**, 147—158 (1948). — Betrachtungen zur Frage der serösen Entzündung und Degeneration am Beispiel der Leber. Ärztl. Forsch. **4**, 349—361 (1950). — LINZBACH, A. J.: Vergleichende phasenmikroskopische Untersuchungen am Deckepithel der Leberkapsel und am Aortenendothel. Z. Zellforsch. **37**, 554—572 (1952). — LINZBACH, A. J., u. W. HORT: Mikroskopische Untersuchungen am Gefäßendothel mit Phasenkontrast- und Auflichtverfahren. Virchows Arch. path. Anat. **329**, 669—693 (1957). — LUCADOU, W. v.: Endothel und Thrombose. Z. Kreisf.-Forsch. **25**, 785—791 (1933). — MUELLER, B.: Mastdarmtemperatur der Leiche und Todeszeit. Dtsch. Z. ges. gerichtl. Med. **28**, 172—177 (1937). — O'NEILL, J. F.: The effects on venous endothelium of alterations in blood flow etc. Ann. Surg. **126**, 270—288 (1952). — PENTMAN, J.: Der Verlauf postmortal auftretender Veränderungen der Struktur und Kontraktilität der Arterien. Virchows Arch. path. Anat. **259**, 666—684 (1926). — SAMUELS, P. B., and D. R. WEBSTER: The role of venous endothelium in the inception of thrombosis. Ann. Surg. **136**, 422—438 (1952). — SINAPIUS, D.: Über das Aortenendothel. Virchows Arch. path. Anat. **322**, 662—694 (1952). — Über Grundlagen und Bedeutung der Vorversilberung usw. Z. Zellforsch. **44**, 27—56 (1951). — TRAUPE, A.: Die postmortale Rectumtemperatur und ihre Beziehungen zur Todeszeit. Inaug.-Diss. Göttingen 1937. — WALCHER, K.: Studien über die Leichenfäulnis mit besonderer Berücksichtigung der Histologie derselben. Virchows Arch. path. Anat. **268**, 17—180 (1928). — WILFINGSIEDER, P.: Karyometrik. Mikroskopie **3**, 243—250 (1948). — ZOLLINGER, H. U.: Phasenmikroskopische Beobachtungen über Zelltod. Schweiz. Z. allg. Path. **11**, 276—282 (1948).

Priv.-Doz. Dr. D. SINAPIUS, Pathologisches Institut der Universität, Göttingen,
Goßlerstraße 10