

Aus dem Pathologischen Institut der Universität Göttingen
(Kommissar. Leiter: Prof. Dr. EGER)

Die Entstehung von Cytoplasmaeinschlüssen im Endothel der Aorta und großer Arterien

Von

D. SINAPIUS und U. NIEMANN

Mit 4 Textabbildungen

(Eingegangen am 24. April 1959)

Einschlüsse im Cytoplasma der Aortenendothelien wurden zuerst von LINZBACH (1950), danach von SINAPIUS (1952) und von KAMENSKAJA (1952) beobachtet und durch HORT (1955) weiter untersucht. Sie sind im mittleren und höheren Lebensalter, unabhängig von der Grundkrankheit, sehr häufig (SINAPIUS, HORT) und lassen sich mit basischen Farbstoffen leicht anfärben. Nur ein geringer Teil dieser Einschlüsse besitzt Eigenfarbe, also Pigmentcharakter, und enthält histochemisch Eisen (SINAPIUS, HORT). Zusammensetzung und Entstehung der weit häufigeren Einschlüsse ohne Eigenfarbe konnten durch die bisherigen Untersuchungen nicht befriedigend geklärt werden. Nach einfachen Überlegungen muß es sich entweder um Produkte des Endothelstoffwechsels oder um Resorptionsprodukte von Bestandteilen des Blutes handeln. Ihre Entstehung aus Abscheidungsthromben wurde daher erwogen (SINAPIUS 1952), konnte aber bisher nicht bewiesen werden. Eine gewisse färberische und histochemische Übereinstimmung ließ andererseits an eine Verwandtschaft mit den Fuscinen (Abnutzungspigmenten) denken (HORT). So ergeben sich folgende Hauptfragen:

1. Erlauben morphologische Beobachtungen und histochemischer Vergleich den Schluß, daß die Einschlüsse aus Bestandteilen des Blutes, vor allem aus Abscheidungsthromben, entstehen?

2. Gehören zumindest die farblosen Einschlüsse zur Gruppe der Fuscine, oder sind sie mit diesen verwandt?

Die Beantwortung dieser Fragen soll durch Vervollständigung der morphologischen Beobachtungen, durch Erweiterung der bisherigen histochemischen Untersuchungen und durch Erhebungen über Lokalisation, Altershäufigkeit, Beziehungen zur Arteriosklerose und Beziehungen zu den Grundkrankheiten versucht werden.

Material und Methode

Das Untersuchungsmaterial umfaßt weit über 100 Aorten aus jedem Lebensalter, 35 Aa. carotides comm., je 10 Aa. subclaviae, Aa. coronariae, Aa. lienales, Aa. renales, Aa. femorales und Aa. tibiales ant. Die Gefäße wurden bei den laufenden Sektionen so früh wie möglich entnommen und in Stücken auf Korken aufgespannt.

Mit der modifizierten Celloidinhäutchenmethode nach KOTSCHETOW, deren Einzelheiten an anderer Stelle beschrieben worden sind (SINAPIUS 1952), wurden Endothelhäutchenpräparate hergestellt. Für histochemische Methoden, die eine Alkohol-Fixation verbieten (z. B. Lipidnachweis), wurden außerdem Abklatschpräparate verwandt.

Einzelheiten über den Gang der histochemischen Untersuchung und der statistischen Erhebungen sind aus den betreffenden Abschnitten zu entnehmen.

Beobachtungen und Ergebnisse

I. Morphologie

Wir unterscheiden die weit zahlreicheren Einschlüsse *ohne Eigenfarbe* (farblose Einschlüsse) und die seltenen Einschlüsse von Pigmentcharakter.

Einschlüsse ohne Eigenfarbe. *Größe, Form, Zahl und Lagerung.* Die Größe der Teilchen ist oft auch an der einzelnen Zelle sehr verschieden. Die kleinsten Einschlüsse messen etwa $0,5 \mu$, die größten etwa $6,5 \mu$ im Durchmesser. Einschlüsse mit einem Durchmesser um 1μ scheinen zu überwiegen. Die Teilchen können so dicht liegen, daß eine homogene Masse vorgetäuscht und die körnige Struktur erst bei starken Vergrößerungen offenbar wird.

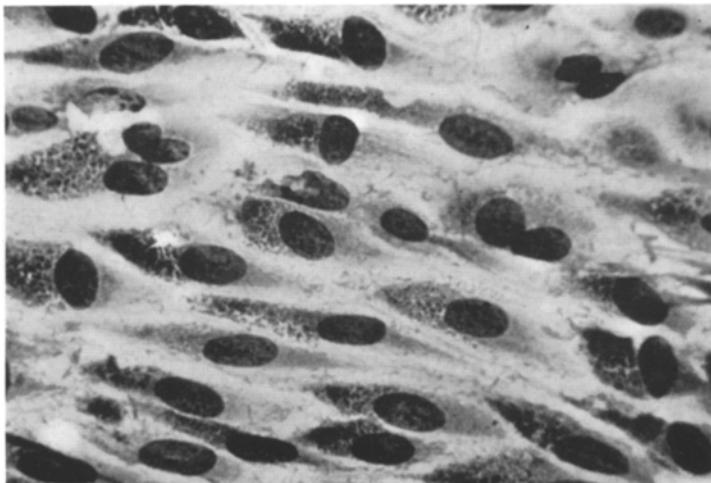


Abb. 1. Feinkörnige farblose Einschlüsse in einem Herd einkerniger Endothelien. Aorta. Häutchenpräparat. Harris Hämatoxylin. 490fach

Kleine Einschlüsse sind überwiegend rund, größere vielgestaltiger und oft polygonal.

Auch die Zahl und die Lage der Einschlüsse im Cytoplasma der Einzelzelle oder des Zellverbandes sind sehr verschieden.

Je kleiner die Einschlüsse, desto zahlreicher sind sie in der Regel. Die farblosen Einschlüsse können sowohl zentral in der Kernumgebung als auch in der Peripherie liegen. Eine ausgesprochen periphere Lage kommt jedoch nur bei kleinen Einschlüssen vor. Manchmal liegen sie auch über der dem Blutstrom zugewandten Fläche der Endothelkerne. Oft ist das Cytoplasma einzelner Zellen oder kleiner Zellgruppen fast ganz mit Einschlüssen angefüllt. Dichte Anhäufungen kleiner Einschlüsse breiten sich oft im Cytoplasma mehrerer Zellen kontinuierlich aus.

Beziehung zur Kernzahl und zur Zellgröße. Farblose Einschlüsse sind zwar in mehrkernigen Endothelien häufiger, kommen aber auch in einkernigen vor. Gelegentlich enthalten begrenzte Herde einkerniger Endothelien im Cytoplasma reichlich feinkörnige Einschlüsse (Abb. 1). Zellverbände aus vielkernigen Endothelien mit wechselnder Kernzahl zeigen oft ganz unregelmäßig verteilte, besonders

zwischen den Kernanhäufungen gelegene Einschlüsse (Abb. 2). Zellen mit Einschlüssen treten oft ausgesprochen scharf begrenzt herdförmig auf.

Beziehungen zu feinen Abscheidungsthromben. Im Prädilektionsbereich der Einschlüsse, in der Aorta thoracica, lassen sich an Häutchenpräparaten oft

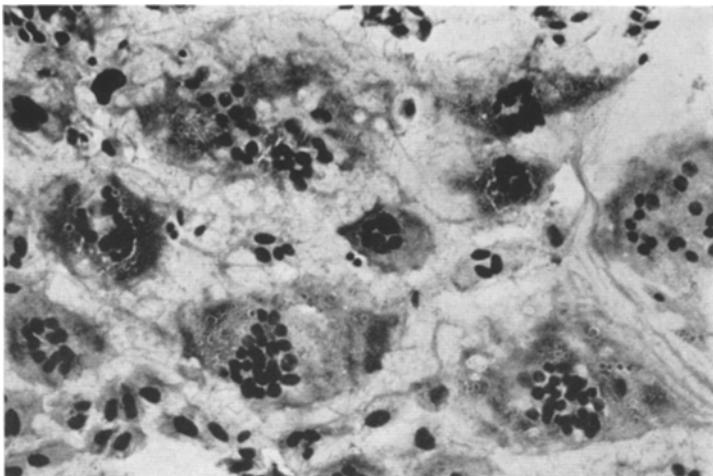


Abb. 2. Gruppe vielkerniger Endothelien mit reichlich farblosen Einschlüssen. Aorta. Häutchenpräparat. Harris Hämatoxylin. 195fach

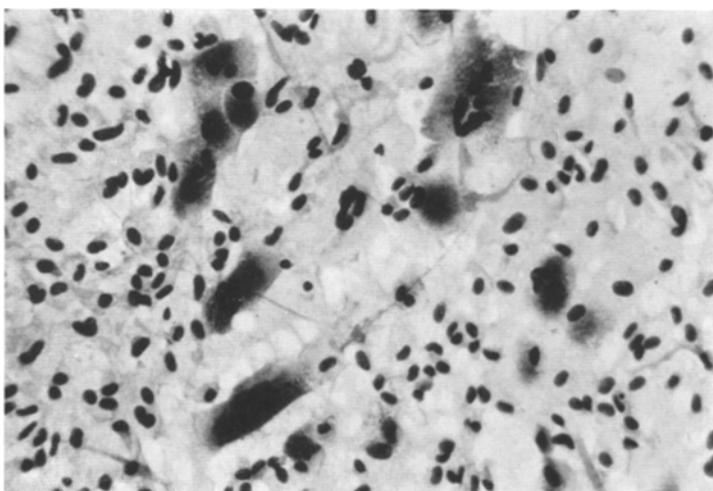


Abb. 3. Endothelien mit reichlich farblosen Einschlüssen inmitten eines feinen flächenhaften Abscheidungsthrombus. Aorta. Häutchenpräparat. Harris Hämatoxylin. 195fach

hauchdünne flächenhafte Abscheidungen aus Thrombocyten, feinnetzigem Fibrin, spärlichen Erythrocyten und vereinzelten Leukozyten nachweisen, bei 50 Erwachsenen-Aorten z. B. in 80 % der Fälle (SINAPIUS 1958). Farblose Endothelineinschlüsse finden sich oft am Rande oder inmitten solcher Mikrothromben (Abb. 3) und gleichen diesen in ihrer körnigen Feinstruktur und im färberischen und histochemischen Verhalten.

Das Endothelpigment. Auch das in den Endothelien nachweisbare *Pigment* besteht aus Teilchen verschiedener Größe. Die Größenvariation ist aber geringer als bei Einschlüssen ohne Eigenfarbe und bewegt sich im allgemeinen zwischen $1\text{ }\mu$ und höchstens $4\text{ }\mu$. Die einzelnen Teilchen sind von unregelmäßiger Form, selten rund, häufig vieleckig (Abb. 4b). Ihre Eigenfarbe ist goldgelb bis gelb-bräunlich. Sie kommen ebenso wie die farblosen Einschlüsse an einkernigen und mehrkernigen Endothelien vor, sind aber häufiger als diese dicht um die Kerne gelagert.

Auch das Pigment sieht man meist in örtlich begrenzten Herden. Bei einem Fall waren weit über 1000 Endothelien eines umschriebenen Bezirks mit Pigmentkörnern vollgestopft (Abb. 4).

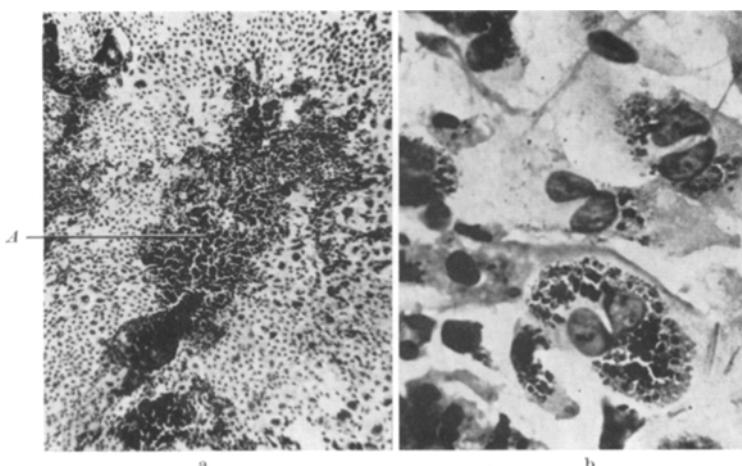


Abb. 4a u. b. a Flacher erythrocytenreicher Abscheidungsthrombus (A). Aorta. Häutchenpräparat. Harris Hämatoxylin. 27fach. b Rand des gleichen Abscheidungsthrombus bei starker Vergrößerung (460fach): reichlich eisenhaltiges Pigment im Cytoplasma der Endothelzellen

Endothelien können auch beide Formen, also Einschlüsse mit und ohne Eigenfarbe, nebeneinander enthalten, wobei die Teilchen ohne Eigenfarbe stets überwiegen. Die feinen Pigmentkörnchen sind darin unregelmäßig verteilt und oft nur mit Mühe aufzufinden.

Auch beim Endothelpigment lassen sich enge örtliche Beziehungen zu feinen Abscheidungsthromben nachweisen. Abb. 4 zeigt einen ausgedehnten flachen, erythrocytenreichen Abscheidungsthrombus, in dessen Bereich weit mehr als 1000 mit Pigment vollgestopfte Endothelien gezählt wurden.

II. Histochemie der farblosen Endotheleinschlüsse

1. Die mit der großen Fluoreszenzeinrichtung der Fa. Carl Zeiss geprüfte *Eigenfluorescenz* war an den farblosen Einschlüssen von 5 Fällen eindeutig negativ.

2. *Lipide* konnten nicht sicher nachgewiesen werden. Mit *Sudanschwarz B* färbte sich zwar ein Teil der Einschlüsse in grauem Farnton an. Der Farbeffekt wurde aber nicht als positiv gewertet, weil sich auch lipidfreie, eiweißreiche Substanzen und Strukturen mit Sudanschwarz B leicht anfärben lassen. Da andererseits auch mit Sudanschwarz B nicht alle Lipide erfaßt werden, ist die

Anwesenheit von Fetten oder fettähnlichen Substanzen durch das negative Färbeergebnis nicht ausgeschlossen. — Beim *Baker-Test* nehmen die Einschlüsse überwiegend einen bräunlichen oder bräunlich-gelben Farbton, seltener grau-schwärzlich-braune Mischtonen an. Da für die Phosphatidfärbung mit dem Baker-Test ein tief schwarzblauer Farbton gefordert wird (BAKER 1946, CAIN 1947), wurde das Ergebnis als negativ gewertet, womit die Anwesenheit von Phosphatiden nicht ausgeschlossen sein soll.

3. Alle farblosen Einschlüsse erwiesen sich als perjodatreakтив (PAS-positiv), die kleineren im allgemeinen stärker als die größeren (scholligen) Einschlüsse. Die Reaktion war nach Acetylierung negativ, nach Acetylierung und Verseifung positiv.

Eisenbindung (HALE), Metachromasie (Toluidinblau), Alcianblau und Diastase-Test fielen regelmäßig negativ aus.

Die farblosen Einschlüsse ließen sich auch mit der Nuclealreaktion und mit Gallocyanin-Chromalaun nicht darstellen.

4. Mit der gek. Tetrazonium-Reaktion wurden die farblosen Einschlüsse stets mit kräftig braunem Farbton angefärbt. Die Reaktion war nach Benzoylierung negativ. Auch der Reduktionstest (Chèvremont-Frédéric), die Ninhydrin-Schiff-Reaktion und die Färbung mit Fastgreen fielen positiv aus.

5. Die *Basophilie* wurde nach PISCHINGER mit gepufferten Methylenblau-lösungen geprüft. Die nachgewiesene Farbbindung bis etwa p_H 4 zeigt eine relativ starke Basophilie an, die auch durch kräftige Färbbarkeit mit anderen basischen Farbstoffen zum Ausdruck kommt. Auch die Färbbarkeit mit Hämatoxylinen beruht auf dieser Basophilie.

6. Die Prüfung auf Argentaffinität nach MASSON-HAMPERL ergibt stets nur wechselnd kräftige bräunliche oder gelbliche Farbtöne, niemals ein ausgesprochenes Schwarz oder Schwarzbraun. Das Ergebnis kann daher nicht als positiv bewertet werden.

III. Häufigkeit, Lokalisation, Beziehungen zum Alter und zur Arteriosklerose

An 35 nicht ausgesuchten Fällen verschiedenen Alters wurde versucht, die Endothelzellen mit Einschlüssen ohne Eigenfarbe zahlenmäßig zu erfassen. Die betreffenden Zellen wurden an 3 cm^2 Fläche von Häutchenpräparaten aus dem mittleren Teil der A. carotis comm., aus dem Arcus aortae, aus der Gegend der Ductus-Botalli-Narbe und aus der unteren Brustaorta ausgezählt und auf Durchschnittswerte pro Quadratzentimeter umgerechnet.

Außer den in der Tabelle zusammengestellten Fällen wurden noch 5 weitere aus dem 2. Lebensjahrzehnt untersucht. Dabei fanden sich aber nur bei einem 14jährigen Jungen spärliche Einschlüsse, und die Berechnung von Durchschnittswerten erübrigte sich daher.

Spärliche, unregelmäßig verstreute Endothelien mit farblosen Einschlüssen konnten auch an folgenden Arterien nachgewiesen werden: A. subclavia 6 Fälle, Aorta abdominalis 5 Fälle, A. coronaria 4 Fälle, A. femoralis 3 Fälle, A. lienalis 3 Fälle, A. renalis 2 Fälle, A. tib. ant. keine.

Bei der Beurteilung der Zahlen ist zu berücksichtigen, daß die Einschlüsse oft örtlich gehäuft vorkommen und daher repräsentative Durchschnittswerte nur zu gewinnen sind, wenn große Flächenareale ausgezählt werden. Trotzdem lassen sich folgende Schlüsse ziehen:

Lokalisation. Der Bogenteil der Aorta thoracica ist Hauptfundort, und die Einschlüsse treten hier auch am frühesten auf. Ihre Häufigkeit ist in der unteren Brustaorta erheblich geringer. Die Einschlüsse finden sich bevorzugt an der Vorderwand der Brustaorta in Form von Längsstreifen. In der Bauchaorta sind sie ausgesprochen selten.

Endothelien mit Einschlüssen sind sonst nur in der A. carotis comm. relativ häufig, in allen anderen großen und mittleren Arterien sehr selten. Die herznahen Aorten- und Arterienabschnitte sind also eindeutig bevorzugt.

Altersverteilung. Die früheste Beobachtung spärlicher Einschlüsse stammt aus dem zweiten Lebensjahrzehnt und betrifft einen 14jährigen. Ihre Zahl ist im 6. Lebensjahrzehnt am größten und nimmt im Greisenalter wieder ab.

Beziehungen zur Atherosklerose. Aorten mit geringen atherosklerotischen Veränderungen weisen im allgemeinen die meisten Einschlußendothelien auf. Bei stärkerer Atherosklerose ist ihre Zahl zwischen den Polstern, also im Bereich der geringsten Veränderungen, am größten und erreicht oft an den Rändern atherosklerotischer Polster ihr Maximum. Dagegen sind die Endothelien über hyalinen Polstern und Beeten der Atherosklerose selbst meist frei von Einschlüssen.

Beziehungen zu Allgemeinerkrankungen.

Zwischen der Häufigkeit der Einschlüsse und bestimmten Krankheiten lassen sich keine Beziehungen feststellen.

Unter 15 Fällen mit mehr als 100 Einschlußendothelien pro Quadratzentimeter lautete die Hauptdiagnose: 5mal maligne Geschwulst; 3mal Hypertonie; 2mal Myelose; je 1mal sekundäre Schrumpfniere, Bronchopneumonie, Apoplexie, eitrige Meningitis und Pankreatitis.

Häufigkeit des Endothelpigments. Im Vergleich zu den farblosen Einschlüssen ist das Endothelpigment relativ selten. Unter 66 untersuchten Aorten waren nur 5 Fälle aus dem Greisenalter, bei denen eisenhaltiges Pigment nachgewiesen werden konnte.

Tabelle. Zahl der farblosen Einschlüsse pro Flächeneinheit

Alter	Zellen mit Einschlüssen pro Quadratzentimeter Endothelfläche				Makroskopisch Atherosklerose der Aorta thoracica
	A. carotis communis	Arcus aortae	Ductus Botalli-Narbe	Untere Aorta thoracica	
20	—	—	—	—	—
24	—	—	—	—	—
26	—	—	14	—	—
28	—	536	71	—	—
29	—	—	—	—	—
33	—	22	23	—	—
34	—	—	—	—	—
34	31	42	—	2	—
36	—	20	—	—	—
36	8	993	26	5	—
40	6	175	79	82	(+)
41	—	—	35	51	(+)
42	—	—	875	25	—
45	—	135	6	220	(+)
47	13	143	98	—	(+)
55	—	244	92	—	+
56	—	96	2	13	(+)
56	26	52	348	90	—
56	5	4	27	—	++
59	4	2044	1875	—	(+)
60	—	181	242	62	(+)
60	1	38	238	12	(+)
63	—	5	—	1	(+)
67	—	18	172	8	(+)
68	2	603	48	53	+
71	30	170	267	—	+
75	33	27	—	34	+
75	29	129	—	—	++
77	19	30	280	29	++
79	187	102	26	7	+++
80	—	29	10	—	++
80	—	12	—	—	+++
80	—	8	—	—	+
83	10	29	5	10	+
92	4	148	240	62	++

Diskussion

Charakter und Herkunft des Endothelpigments. Die Cytoplasmaeinschlüsse im Endothel großer Arterien besitzen nur zu einem geringen Teil Eigenfarbe und damit Pigmentcharakter. Da die Eisenreaktion an diesem Pigment stets positiv ausfällt, ist es dem Hämosiderin zumindest sehr ähnlich. Es kommt nicht nur feinkörnig inmitten farbloser Einschlüsse vor (HORT 1955), sondern auch für sich allein in Form goldgelber oder bräunlich-gelber größerer Körner, die morphologisch dem Hämosiderin gleichen. Ob das Pigment auch histochemisch mit Hämosiderin übereinstimmt, bleibt offen, da es wegen seiner relativen Seltenheit noch nicht eingehend genug untersucht werden konnte.

Hämosiderin besitzt eine organische Trägersubstanz, die sich nach Vorbehandlung mit Säuren gut darstellen lässt, α -Glykol-Gruppen enthält (GOESSNER 1952, GEDIGK und STRAUSS 1953) und sich durch Basophilie auszeichnet. Soweit es sich bis jetzt beurteilen lässt, scheint auch das Endothelpigment diese Eigenschaften des Hämosiderins zu besitzen.

Dieses Pigment kann nur durch *örtlichen* Abbau von (dem Endothel anhaftenden) Erythrocyten entstanden sein. Tatsächlich kommt es gelegentlich in großen Mengen im Bereich dünner, flächenhafter, erythrocytenreicher Abscheidungsthromben vor. Seine Entstehung durch Erythrocytenabbau kann aus dieser Beobachtung direkt erschlossen werden und damit als erwiesen gelten.

Entstehung der Einschlüsse ohne Eigenfarbe. Da Endothel-Pigment und Einschlüsse ohne Eigenfarbe im gleichen Gefäßabschnitt und an der gleichen Zelle oft gemeinsam auftreten, ist entweder eine formale Abhängigkeit zwischen ihnen (z. B. Entstehung der einen Form aus der anderen) oder ein gemeinsamer Entstehungsmechanismus anzunehmen.

Als Vorstufe des Pigments kommen die Einschlüsse ohne Eigenfarbe schon deshalb nicht in Betracht, weil eine farblose Vorstufe des Hämosiderins nicht bekannt ist (GOESSNER 1952, GEDIGK und STRAUSS 1953). Auch die Trägersubstanz des Hämosiderins kommt nicht isoliert vor und besitzt außerdem andere histochemische Eigenschaften als die farblosen Endotheleinschlüsse (HORT 1955).

Für die Umwandlung farbloser Einschlüsse in Endothelpigment (Hämosiderin) ergibt auch der morphologische Befund keinen Anhaltspunkt. Aus den angeführten Gründen können die farblosen Einschlüsse auch nicht sekundäres Umwandlungsprodukt des Hämosiderins sein.

Eine formale Abhängigkeit zwischen beiden Formen besteht also offenbar nicht. Liegt ihnen aber ein gemeinsamer Entstehungsmechanismus zugrunde, dann müssen auch die farblosen Endotheleinschlüsse Resorptionsprodukt aus Abscheidungsthromben sein. Für diese Annahme spricht folgendes:

1. An den Prädilektionsstellen der farblosen Einschlüsse (A. thoracica) sind hauchdünne, nur mit Häutchenmethoden faßbare Thromben ohne Ulcerationen oder grobe Endothellücken häufig und im Erwachsenenalter bei 80% der Fälle nachgewiesen (SINAPIUS 1958). Sie bestehen meist überwiegend aus Thrombocyten, aus wechselnden Mengen netzigen Fibrins und relativ spärlichen Erythrocyten, vereinzelt Leukocyten.

2. Farblose Endotheleinschlüsse sind nicht selten am Rande oder innerhalb solcher Mikrothromben örtlich konzentriert.

3. Die Einschlüsse sind überwiegend unregelmäßig herdförmig verteilt und oft örtlich angehäuft. Ihre Verteilung in oft scharf umschriebenen Herden entspricht weitgehend der Form, Größe und Verteilung der Mikrothromben.

4. Da die Mikrothromben überwiegend aus Thrombocyten bestehen, müßten die farblosen Einschlüsse in erster Linie aus deren Resorption hervorgehen. Tatsächlich zeigen sie am häufigsten die gleiche feinkörnige Struktur wie die Thrombocyten. Gröbere (schollige) Einschlüsse entstehen offenbar aus dieser feinkörnigen Form.

5. Auch histochemisch und färberisch besteht eine weitgehende Übereinstimmung zwischen farblosen Einschlüssen und Thrombocyten.

Thrombocyten sind in Schnittpräparaten von Abscheidungsthromben ebenso wie an Häutchenpräparaten des Endothels ausgezeichnet durch:

a) eine gleichmäßige und diffuse Perjodatreaktivität, die durch Acetylierung blockiert und nach Deacetylierung wieder positiv wird;

b) aromatische Aminosäuren als Bausteine von Proteinen;

c) Basophilie mit einer Methylenblaubindung bis etwa pH 4;

d) eine schwache Argentaffinität (bräunliche Tönung bei Versilberung).

Die in Plättchen enthaltenen Lipide lassen sich weder in Ausstrichen noch an Schnittpräparaten von Abscheidungsthromben histochemisch erfassen. Glykogen und alkalische Phosphatase sind an Thrombocyten von Leichenmaterial vermutlich wegen postmortaler Veränderungen nicht nachweisbar.

Auch die farblosen Endotheleinschlüsse bestehen überwiegend aus Proteinen, sind basophil, in wechselndem Maße PAS-positiv und schwach argentaffin, gleichen also färberisch und histochemisch weitgehend den Thrombocyten. Leider sind die angeführten färberischen und histochemischen Kennzeichen aber sehr verbreitet und daher unspezifisch. Unter anderem bestehen auch fettfreie Abnutzungspigmente (Fuscine, SACHS) überwiegend aus Proteinen, sind basophil, schwach argentaffin und wechselnd PAS-positiv. HORT (1955) hat aus dieser Übereinstimmung und aus einer wechselnd starken weißen Eigenfluoreszenz eine Verwandtschaft zwischen farblosen Endotheleinschlüssen und Fuscinen geschlossen. Dagegen sprechen aber folgende Beobachtungen und Überlegungen:

1. Die farblosen Endotheleinschlüsse sind im Unterschied zu den Fuscinen kein Pigment. HORT hat sie daher mit der „Trägersubstanz“ der Fuscine verglichen. Eine „Trägersubstanz“ der Fuscine ist aber bisher nicht nachgewiesen und auch nicht zu erwarten, weil eine anorganische farbgebende Komponente, wie beim Hämosiderin, fehlt. Auch Vorstufen der Fuscine sind bis heute nicht bekannt, obwohl ihre Annahme begründet ist und verschiedene Möglichkeiten im Schrifttum erörtert worden sind (HUECK 1912, SACHS 1943). HORT berichtet über Fuscinkörnchen nur an einer einzelnen Endothelzelle. Bei den eigenen Untersuchungen wurde kein Fuscin des Endothels beobachtet.

2. Fuscine treten in den Organen und Geweben stets gleichmäßig verteilt in bestimmter Lokalisation auf, während Menge, Größe, Dichte und Verteilung der Einschlüsse innerhalb der Zellen und des Zellverbandes stark variieren.

3. Die häufigste Größe der farblosen Endotheleinschlüsse liegt in jedem Lebensalter weit unter der von Fuscinkörnern.

4. Menge und Verteilung der farblosen Einschlüsse hängen auch nicht von bestimmten Grundkrankheiten ab, wie das bei den Fuscinen der Fall ist, und nehmen vor allem auch nicht mit fortschreitendem Lebensalter zu. Einschlüsse treten zwar frühestens im 2. Lebensjahrzehnt auf, sind aber im Greisenalter evident seltener als in den mittleren Lebensjahrzehnten.

5. Gleich den Fuscinen faßt HORT auch die farblosen Endotheleinschlüsse als Zellstoffwechselprodukt auf und findet dies dadurch bestätigt, daß Einschlüsse in vielkernigen Endothelien besonders häufig auftreten, bei denen er besondere Stoffwechselverhältnisse voraussetzt.

Riesenzellen sind aber in anderen Organen und Geweben kein Prädilektionsort der Fuscinbildung. Andererseits ist die Mehrkernigkeit der Endothelien keine wesentliche Voraussetzung für die Bildung von Cytoplasmaeinschlüssen. Vielkernige Endothelien sind z. B. in bestimmten Venen besonders häufig und trotzdem hier stets frei von Einschlüssen. Und Endotheleinschlüsse können örtlich gehäuft auch in einkernigen Endothelien auftreten.

Für die relative Häufigkeit farbloser Endotheleinschlüsse in vielkernigen Riesenzellen bietet sich eine andere Erklärung an: vielkernige Riesenzellen entstehen bei örtlicher Endothelregeneration, unter anderem auch bei der Überdeckung („Reendothelialisierung“) von Abscheidungsthromben. Resorption und Regeneration könnten daher miteinander verbunden sein.

6. Nach HORT wären das Endothelpigment durch Erythrocytenabbau und damit durch Resorption von Thrombusbestandteilen, die farblosen Einschlüsse dagegen durch eine Zellstoffwechselstörung, d. h. beide Formen auf grundlegend verschiedene Weise, entstanden.

Das oft gemeinsame Auftreten von Pigment und farblosen Einschlüssen spricht gegen diese Annahme. Gefäßabschnitte ohne Endothelpigment sind auch stets frei von farblosen Einschlüssen.

7. HORT führt für die Verwandtschaft zwischen Fuscinen und Endotheleinschlüssen auch die Eigenfluoreszenz an. Nach seinen Beobachtungen besitzen die Einschlüsse in der Regel eine schwache, seltener mittelstarke weißliche oder schwach gelbliche Eigenfluoreszenz.

Die Eigenfluoreszenz der Einschlüsse kann nicht bestätigt werden. Aber selbst wenn sie gelegentlich in der von HORT angegebenen Stärke und Farbe auftreten sollte, wäre dies kein wesentliches Beweismittel im Sinne der Verwandtschaft mit Fuscinen. Denn diesen kommt im allgemeinen eine lebhafte hellgelbe bis braunrote Eigenfluoreszenz zu (HAMPERL 1934, SACHS 1943).

Eine Verwandtschaft zwischen farblosen Endotheleinschlüssen und Fuscinen ist also unwahrscheinlich, die Entstehung jener durch Resorption von Mikrothromben (in erster Linie von Thrombocyten) dagegen gut begründet.

Ungeklärte Fragen. 1. Über das Schicksal der Endotheleinschlüsse lässt sich auf Grund der mikroskopischen Beobachtungen wenig aussagen. Im Greisenalter nimmt ihre Zahl vor allem über hyalinen Intimapartien eindeutig ab. Sie können also aus den Endothelien offenbar auch wieder verschwinden. Wie schnell dies geschieht, ist ungeklärt.

2. Farblose Einschlüsse und Endothelpigment als Resorptionserscheinung treten *nicht* bei *jeder* parietalen Thrombose auf. Auch im Prädilektionsbereich der Einschlüsse, in der Aorta thoracica, können Thromben ohne Bildung von Cytoplasmaeinschlüssen endothelüberkleidet werden. Bei parietalen Venenthromben ist dies sogar die Regel.

Am Venenendothel findet man nach eigenen bisher unveröffentlichten Beobachtungen bei Resorption und Überkleidung flacher wandständiger Thromben wohl ein diffus basophil gekörntes Cytoplasma, aber keine typischen Einschlüsse wie in der Aorta.

Für die Entstehung der Einschlüsse gerade in den herznahen Abschnitten des arteriellen Systems müssen also besondere örtliche Verhältnisse mitverantwortlich sein, die noch ungeklärt sind. Endotheleinschlüsse scheinen nur bei ganz flachen Thromben („Mikro-Thromben“) aufzutreten. Aber auch mit dieser Feststellung ist das Problem noch nicht befriedigend gelöst; denn gleichartige Venenthromben führen nicht zur Bildung typischer Endotheleinschlüsse.

3. Für die Entstehung der Einschlüsse als Resorptionsprodukt feiner Thromben sind letzten Endes Faktoren verantwortlich, die zur Abscheidung derartiger Thromben führen. Wodurch dieses Geschehen eingeleitet wird, ist ungeklärt. Offenbar handelt es sich um örtlich wirksame Faktoren, und es liegt nahe, an die mechanische Beanspruchung der herznahen Arterienabschnitte zu denken. Mikrothromben und Endotheleinschlüsse, aber auch Zeichen örtlicher Endothelregeneration sind über den Randwinkeln atherosklerotischer Herdbildungen, die durch ausgeprägte Gewebszerrungen und oft starke ödematöse Intimauflockerung

ausgezeichnet sind, besonders häufig. Vielleicht wird der Endothelverband an solchen, aber auch an anderen Stellen gelegentlich aufgelockert oder aufgerissen. Das im Erwachsenenalter sehr variable Endothelmuster der Aorta thoracica mit seiner ausgeprägten Riesenzellbildung spricht jedenfalls für eine häufige und lebhafte örtliche Regeneration des Endothels.

Zusammenfassung

1. Die Entstehung von Cytoplasmaeinschlüssen im Endothel der Aorta und großer Arterien wurde an größerem Material untersucht.
2. Die Einschlüsse sind überwiegend farblos. Nur ein kleiner Teil besitzt Pigmentcharakter und ist als eisenhaltiges Pigment dem Hämosiderin zumindest sehr ähnlich.
3. Farblose Einschlüsse sind oft feinkörnig, bestehen überwiegend aus Proteinen, sind basophil, PAS-positiv und variieren in ihrer Menge, Lage und Verteilungsform erheblich. Sie treten oft in örtlich begrenzten Herden auf. Prädilektionsort sind die herznahen Abschnitte der Aorta und der großen Halsarterien. In anderen großen Arterien (z. B. A. renalis, A. femoralis) sind sie sehr selten. Farblose Einschlüsse wurden frühestens im 2. Lebensjahrzehnt beobachtet, erreichen an den Prädilektionsstellen im 6. Lebensjahrzehnt mit 476 einschlußhaltigen Zellen pro Quadratzentimeter Fläche die größte Menge und nehmen im Greisenalter an Zahl wieder erheblich ab.
4. Das Endothelpigment entsteht mit Sicherheit durch Abbau der Erythrocyten feiner Abscheidungsthromben. Die farblosen Einschlüsse sind mit Wahrscheinlichkeit Resorptionsprodukt feiner nur mit Häutchenmethoden faßbarer Abscheidungsthromben, vor allem der darin enthaltenen Thrombocyten. Die für diese Annahme sprechenden Gründe werden dargelegt, die noch ungeklärten Fragen abschließend diskutiert.

Summary

1. The development of cytoplasmic inclusions was studied in the endothelium of the aorta and main arteries in a large number of cases.
2. The inclusions are predominately colorless. Only a small proportion of them has the appearance of a pigment, and as an iron-containing pigment is at least very similar to hemosiderin.
3. The colorless inclusions are frequently finely granular, consist predominately of protein, are basophilic, PAS-positive, and vary to a remarkable degree as far as their number, location, and their distribution are concerned. They frequently appear in scattered foci. Sites of predilection are the proximal portion of the aorta near the heart, and the main cervical arteries. They are very rare in other large arteries, i. e., A. renalis, A. femoralis. Colorless inclusions have not been observed before the 2nd decade of life. They occur in the greatest number in the sites of predilection during the 6th decade of life, with as many as 476 inclusion-containing cells/cm². The inclusions decrease significantly in number in old age.
4. The endothelial pigment with certainty develops from the absorption of the erythrocytes incorporated in small thrombi. The colorless inclusions probably

are the resorption products of small thrombi, representing above all the included thrombocytes, and are detectable only by means of the membrane ("Häutchen") technic. Reasons supporting this assumption are cited, and the questions remaining unanswered are discussed.

Literatur

- BAKER, I. R.: The histochemical recognition of lipine. *Quart. J. micr. Sci.* **87**, 441 (1946). — CAIN, A. J.: An examination of BAKER's acid haematein test for phospholipines. *Quart. J. micr. Sci.* **88**, 467 (1947). — GEDIGK, P.: Formale Genese der Eisenpigmente. *Virchows Arch. path. Anat.* **326**, 172 (1955). — Histochemische Methoden. In: *Biochemisches Taschenbuch*, S. 855ff. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1956. — GEDIGK, P., u. G. STRAUSS: Histochemie des Hämosiderins. *Virchows Arch. path. Anat.* **324**, 373 (1953). — GOESSNER, W.: Histochemischer Nachweis einer organischen Trägersubstanz im Hämosiderinpigment. *Virchows Arch. path. Anat.* **323**, 685 (1952). — HAMPEL, H.: Die Fluoreszenzmikroskopie menschlicher Gewebe. *Virchows Arch. path. Anat.* **292**, 1 (1934). — HORT, W.: Untersuchungen an den Granula der Großen Einschlußendothelien der Aorta. *Virchows Arch. path. Anat.* **326**, 362 (1955). — HUECK, W.: Pigmentstudien. *Beitr. path. Anat.* **54**, 68 (1912). — KAMENSKAJA, N. L.: Die Morphologie des Endothels der Brustaorta des Menschen. *Dokl. Akad. Nauk. SSSR.*, N. S. **83**, 741 (1952). — LINZBACH, A. J.: Untersuchungen über die Grenzschicht zwischen Blut und Gefäßwand. *Verh. Dtsch. Ges. Path.* 34. Tagg 1950, S. 252. — Vergleichende phasenmikroskopische Untersuchungen am Deckepithel der Leberkapsel und am Aortenendothel. *Z. Zellforsch.* **37**, 554 (1952). — ROMEIS, B.: Mikroskopische Technik. München: Leibniz 1948. — SACHS, H. W.: Über die autogenen Pigmente, besonders das Lipofuscin und seine Abgrenzung von Melanin. *Beitr. path. Anat.* **108**, 267 (1943). — SINAPIUS, D.: Über das Aortenendothel. *Virchows Arch. path. Anat.* **322**, 662 (1952). — Zur Morphologie des Endothels bei Arteriosklerose. *Verh. Dtsch. Ges. Path.* 41. Tagg 1958, S. 96. — Über das Endothel der Venen. *Z. Zellforsch.* **47**, 560 (1958).

Privat-Dozent Dr. D. SINAPIUS, Pathologisches Institut der Universität
Göttingen, Gosslerstr. 10