

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

## Die Verfettung parietaler Thromben der Aorta und ihre Bedeutung für die Atherosklerose

Von

D. SINAPIUS und R. D. GUNKEL

Mit 6 Textabbildungen

(Eingegangen am 23. November 1963)

Seit DUGUID mit seinen Anhängern mehr als 100 Jahre nach ROKITANSKY erneut die These vertritt, atherosklerotische Beete könnten aus parietalen Thromben hervorgehen, ist auch die Verfettung solcher Thromben wissenschaftlich aktuell geworden. Nach DUGUID unterliegen Thromben manchmal einer fettigen Umwandlung, deren Erscheinungsbild mit Verfettungen bei Atherosklerose identisch sei. Diese Formulierung fordert zu einer kritischen Nachprüfung heraus, weil DUGUID keine Einzelheiten mitteilt und früher nur ZINSERLING über die Verfettung eines Aortenthrombus berichtet hat. CRAWFORD und LEVENE, MORE, MOVAT und HAUST, WEISS, JAHIEL und LONG weisen nur kurz auf sudanophile Substanzen in Aortenthromben hin. Eine Untersuchung der Fette in parietalen Thromben der Aorta schien uns daher notwendig.

### Material

84 Thromben von 27 Aorten mit Atherosklerose verschiedenen Grades vom flachen beetförmigen Intimaödem bis zur fortgeschrittenen ulcerösen Atherosklerose. Gefrierschnitte, auch nach Extraktion in Methanol-Chloroform 3:1. — Färbungen und Reaktionen s. Text.

### Beobachtungen und Ergebnisse

#### *I. Fette in gemischten Thromben (Thr.)*

(29 nicht organisierte, relativ frische und neun in Organisation begriffene Thr.)

In jedem *nicht organisierten gemischten Thr.* lassen sich wenigstens einzelne kleine Fetttropfchen nachweisen. Die Verfettung ist aber gering, nur gelegentlich herdförmig etwas stärker und trägt vorwiegend cellulären Charakter. Außerdem lassen sich die Fette der Thrombocyten durch schwache diffuse Sudanophilie bei Färbungen mit kolloidalem Sudan-Schwarz B darstellen. Nach grober Schätzung ist die celluläre Verfettung bei 14 Thr. dieser Gruppe sehr gering, bei zehn Thr. gering bis mäßig stark und nur bei fünf Thr. herdförmig mittelstark bis stark.

Nach ihrer Menge und Lokalisation lassen sich folgende Formen der Verfettung unterscheiden:

1. Bei *geringer feinsttropfiger Leukocytenverfettung* enthalten einige, dann auch zahlreiche Leukocyten höchstens zehn sehr kleine Fetttropfchen, die sich leicht extrahieren lassen und weder UV-Reaktivität (Nachweis von Doppelbindungen) besitzen, noch mit basischen Farbstoffen oder durch die Cholesterinreaktion anfärben sind. Auch in den beiden leukocytenreichen Thr. ist nur ein Teil

der Leukocyten in dieser Weise verfettet. Nach Extraktion mit Methanol-Chloroform bleiben in diesen beiden Thr. sehr spärliche, bei Sudan-Schwarz B sudanophile Körnchen ohne Eigenfluoreszenz, Eigenfarbe und Basophilie zurück.

2. Herdförmig *verstärkte (resorptive) Leukocytenverfettung* (Abb. 1). Eine stärker ausgeprägte celluläre Verfettung tritt immer herdförmig und bevorzugt in bzw. am Rand thrombocytenreicher Teile auf. Fibrin- und erythrocytenreiche, plättchen- und leukocytenarme Thr. oder Thr.-Teile enthalten solche Herde nicht, sondern in der Regel nur spärliche disseminierte celluläre oder extracelluläre Tropfen. Dementsprechend sind die Herde je nach der örtlichen Zusammen-

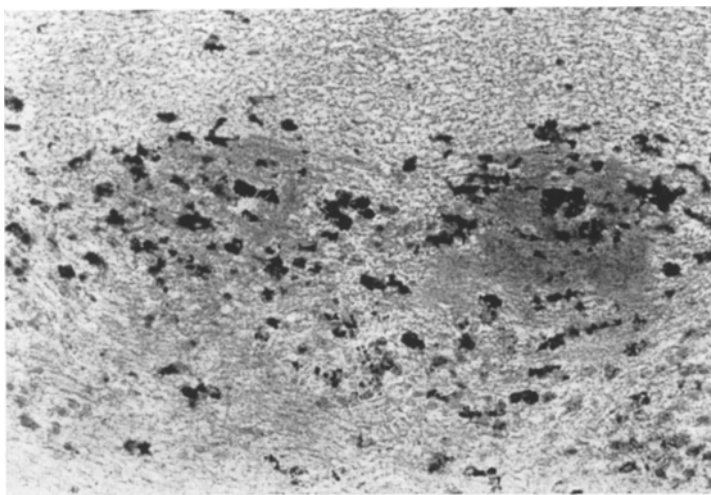


Abb. 1. Herdförmige resorptive Leukocytenverfettung in thrombocytenreichen Herden eines gemischten Thrombus (Fette der Thrombocyten im Bild diffus grauschwarz). Kolloid. Sudan-Schwarz B. 300fach

setzung des Thr. unterschiedlich, bald subendothelial, bald in der Tiefe, nicht selten auch an der Grenze zu tieferen (älteren) Thr.-Schichten lokalisiert. Sie können auch in thrombocytenreichen frischen gemischten Thr. trotz gleichzeitiger Anwesenheit von reichlich Leukocyten fehlen oder sehr gering ausgeprägt sein (zwei Beobachtungen). Leukocyten- und Thrombocytengehalt sind also für den Verfettungsgrad wesentlich, aber nicht allein entscheidend. Die celluläre (resorptive) Verfettung kann sogar bis zur beginnenden Organisation und Homogenisierung trotz reichlicher Leukocyten und Plättchen gering bleiben.

Bei diesem Verfettungstyp sind in den teilweise zerfallenden Leukocyten und monocytoiden Zellen oft über 30 kleine Tröpfchen dicht zusammengelagert, die den Zelleib bis in die Verzweigungen hinein ausfüllen. Auch der einzelne Tropfen ist etwas größer als bei Form 1. Typische Schaumzellen bilden sich aber nicht.

Der einzelne Fetttropfen reagiert bei der UVS- und der Cholesterinreaktion nach SCHULTZ schwach positiv, färbt sich mit Methylviolett (0,01%ige Lösung,  $pH$  2,7) manchmal schwach orthochromatisch und hinterläßt oft nach Extraktion mit Methanol-Chloroform 3:1 nicht extrahierbare sudanophile, ganz schwach UVS-positive, anderen Fettreaktionen gegenüber negative Körnchen (Ceroid-

körnchen) mit schwacher Eigenfluoreszenz und ohne sicher nachweisbare Eigenfarbe.

3. Neben den cellulären lassen sich stets nur spärliche *extracelluläre Fetttröpfchen* nachweisen, bevorzugt in plättchenreichen Teilen, gelegentlich auch in anderen Thr.-Teilen.

4. *Herdförmige subendotheliale Verfettung* (Abb. 2). Neun Thr. von fünf Aorten zeigen subendothelial teils umschriebene, teils ausgedehntere Herde mit erheblich verstärkter extracellulärer und auch cellulärer Verfettung sowohl in plättchen- und leukocytenreichen, als auch in überwiegend aus Fibrin und Erythrocyten bestehenden Schichten. Die Herde sind unscharf begrenzt und unterscheiden sich von der herdförmig verstärkten resorptiven Leukocytenverfettung

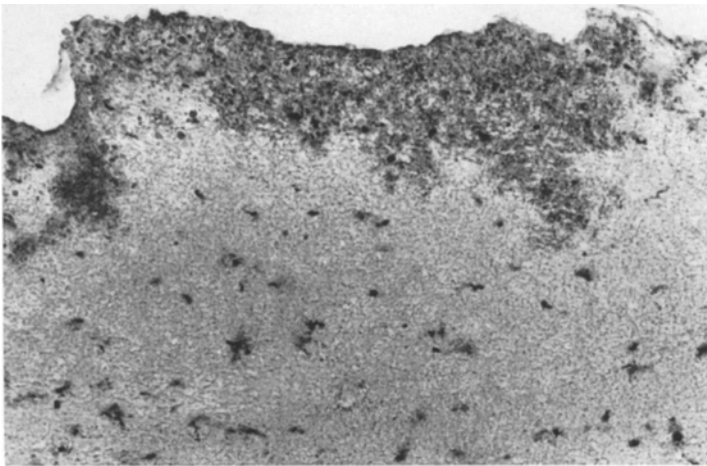


Abb. 2. Vorwiegend extracelluläre infiltrative Verfettung einer subendothelialen gemischten Thrombuschicht. In der Tiefe geringe disseminierte resorptive Leukocytenverfettung. Sudan III. 190fach

durch die stärkere Beteiligung extracellulärer Tropfen und staubförmiger Fetteilchen.

5. Herdförmiges vorwiegend *subendotheliales Ödem* (Abb. 3). Bei vier gemischten Thr. von vier Fällen (darunter drei Rezidive auf großen Thr. der Bauch- aorta) ist vorwiegend subendothelial oder wenig tiefer eine wabige oder homogene, von kleinen runden oder ovalen Lücken durchsetzte, diffus schwach sudanophile Masse angesammelt, die sich nach van Gieson blaßgelblich anfärbt. Der Fettgehalt dieses Ödems läßt sich am besten als diffuse Sudanophilie mit kolloidalem Sudan-Schwarz B darstellen. Es verhält sich gegenüber der UVS-, PAS-, PFAS- und der Fettsäurereaktion (MEYER-BRUNOT) negativ und läßt sich auch mit basischen Farbstoffen nicht anfärben. Nur in einer frischen gemischten Thr.-Schicht eines älteren mehrschichtigen Bauch- aorten-Thr. besitzt dieses Ödem eine erhebliche Ausdehnung und reicht weiter in die Tiefe. Hier haben sich am Rand des Ödemherdes einige Schaumzellen gebildet. Bei den übrigen Beobachtungen handelt es sich um kleinere Ödemherde.

6. An der Oberfläche lichtungsnaher frischer Schichten von zwei mehrschichtigen großen Bauch- aorten-Thr. buckeln sich, auch nach der Basis hin

*scharf begrenzt, Verfettungsherde* vor, die reichlich Schaumzellen, einzelne spindelnkernige proliferierende Zellen sowie diffuse und tropfenförmige extracelluläre Fette enthalten. Eine vollständige endotheliale Deckschicht dieser Herde ist nicht nachzuweisen, aber wegen der Empfindlichkeit des Endothels auch nicht auszuschließen.

Bei *neun in Organisation begriffenen* (also bereits etwas älteren) *gemischten Thr.* sind die gleichen Verfettungstypen nachzuweisen wie bei frischen. Flache Thr. über sklerotischen Schichten werden in erster Linie von der Intima, also der Thrombusbasis aus, gefäßlos durch Fibroblastenwucherung und zunehmende

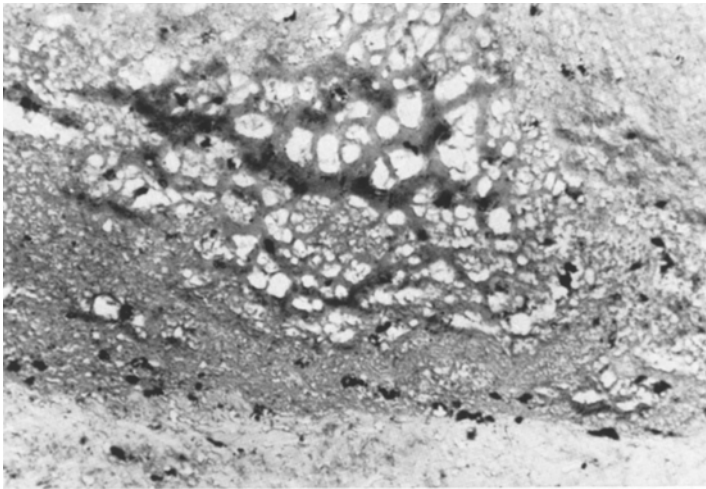


Abb. 3. Fettreiches Ödem in frischer oberflächlicher gemischter Thrombusschicht eines alten flächenhaften Bauchaoerthrombus. Beginnende cellulläre Fettresorption. Kolloid. Sudan-Schwarz B. 120fach

Faserbildung organisiert. Solange sich diese Organisation auf die Thr.-Basis beschränkt, kann die herdförmige (resorptive) Leukocytenverfettung außerhalb der Organisationszone in plättchenreichen Teilen noch zunehmen. Abb. 1 zeigt eine starke auf die Thrombocytenherde beschränkte cellulläre Verfettung in einer tiefen, aber noch nicht organisierten Schicht, dagegen unverändert spärliche cellulläre und extracelluläre Fetttropfen in oberflächennahen, vorwiegend aus Fibrin und Erythrocyten bestehenden Thr.-Anteilen. Die Verfettungsherde enthalten jetzt auch vermehrt extracelluläre Fetttropfen, die aber durch ihre dichte örtliche Zusammenlagerung und eine der cellullären Verfettung entsprechende Anordnung erkennen lassen, daß sie als Reste resorptiver Verfettung aus zerfallenen Leukocyten stammen.

In der Organisationszone enthalten auch proliferierende Fibroblasten wechselnde Mengen kleiner Fetttropfen bis in die Enden der zipfeligen Zellausläufer hinein. Im ganzen bleibt diese cellulläre Fibroblastenverfettung aber gering und schwindet mit zunehmend dichter Zellproliferation schließlich ganz. In fortgeschrittenen Stadien enthalten Organisationszonen nur noch sehr spärliche oder keine Fetttropfen.

## II. Reine Fibrinthromben

(19 flache hyaline Thr., davon 16 über dem Scheitel und 3 über dem seitlichen Rand nicht ulcerierter atherosklerotischer Beete)

Fünf frische, von Endothel überzogene Thr. ohne Zeichen der Organisation sind fast frei von sudanophilen Substanzen und zeigen auch bei Färbung mit kolloidalem Sudan-Schwarz B nur örtlich begrenzt eine sehr geringe feine staubförmige Fettablagerung. Der Kontrast gegenüber dem diffus sudanophilen frischen wabigen Ödem ist sehr deutlich. Auch bei neun Fibrin-Thr. mit Zeichen beginnender Organisation in Form proliferierender spindelkerniger Fibroblasten und geringer Kollagenfaserbildung bleibt das Fibrin regelmäßig ausgesprochen fettarm, höchstens herdförmig fein mit Neutralfetten bestäubt. Die Fibroblasten enthalten nur bei zwei Thr. spärliche kleine Fetttropfen und sind sonst fettfrei.

Bei Fibrin-Thr. mit fortgeschrittener Organisation (reichlich Fibroblasten und schmalstreifige kollagene Faserbündel) ist der Fettgehalt unverändert gering. Auch Färbungen mit kolloidalem Sudan-Schwarz B ergeben nur an umschriebenen Stellen eine etwas deutlichere feine diffuse Fettbestäubung.

Ein Thr. mit beginnender Organisation zeigt eine umschriebene diffus extracelluläre subendotheliale Fettbestäubung, ein weiterer einen kleinen subendothelialen Schaumzellherd.

## III. Ältere Schichten mehrschichtiger großer Thr. der Bauch- aorta

(Neun flächenhafte, mehrschichtige, fest adhärente wandständige Thr. der Bauch- aorta bei fortgeschrittener, teilweise schwerer ulceröser Atherosklerose)

An den alten, der Intima direkt aufsitzenden Thr.-Schichten lassen sich örtlich begrenzte, aber manchmal stärkere celluläre und extracelluläre Fettansammlungen im Innern, in lichtungsnahen Schichten (subendothelial) und an der Basis unterscheiden.

1. *Im Innern* der Schicht besteht meist eine im ganzen geringe unregelmäßig herdförmige kleintropfige celluläre Verfettung wie in frischen gemischten Thr., aber mit überwiegend kleineren und spärlicheren Tropfen. Die verfetteten Zellen haben kleine runde oder unregelmäßig eingebuchtete bzw. eingekerbte Kerne oder Kernreste. Örtlich sind kleine Fetttropfen wie bei cellulärer resorptiver Leukocytenverfettung dicht zusammengelagert, offensichtlich also nach Zelluntergang in der ursprünglichen Lage erhalten geblieben. Hinzu kommt eine geringe diffuse, ungleichmäßig verteilte kleintropfige extracelluläre Verfettung mit Übergängen zu feiner diffuser Fettbestäubung ohne besondere Prädilektionsstellen.

Die buchtigen Spalten und Lücken im Innern des Thr. tragen mindestens zur Hälfte sudanophile Randsäume aus feinsten dicht zusammengelagerten Tröpfchen oder staubförmigen Fetteilchen.

2. In den *lichtungsnahen Schichten* kommen herdförmig verstärkte Verfettungen als subendotheliales fetthaltiges Ödem, als streifenförmige diffuse Fettansammlungen und in Form subendothelialer Schaumzellherde vor. — Subendothelial, gelegentlich auch etwas tiefer, kann sich diffus sudanophiles Ödem, wie unter Ziffer I/5 bei frischen gemischten Thr. beschrieben, ansammeln. Bei

zwei Fällen ist dieses Ödem stark ausgeprägt, bei vier weiteren Fällen geringer, bei einem Fall nicht nachweisbar. Die Ödemherde liegen relativ lichtungsnahe, sonst verschieden, teils an den Seiten oder am Scheitel, teils an der Basis in der Nähe basaler seitlicher Spalten zwischen Thr. und Intima, aber niemals sklerotischen Schichten der Intima benachbart. Auch unmittelbar subendothelial finden sich kleinere Ödemherde. In größeren oberflächennahen ovalen oder runden Spalten und Lücken füllen gelegentlich wandständige oder unregelmäßig fleckförmige homogene Massen, offenbar kondensierte Ödemreste, mit stärkerer Sudanophilie einen Teil der Lichtung aus. In der Nähe der Ödemherde

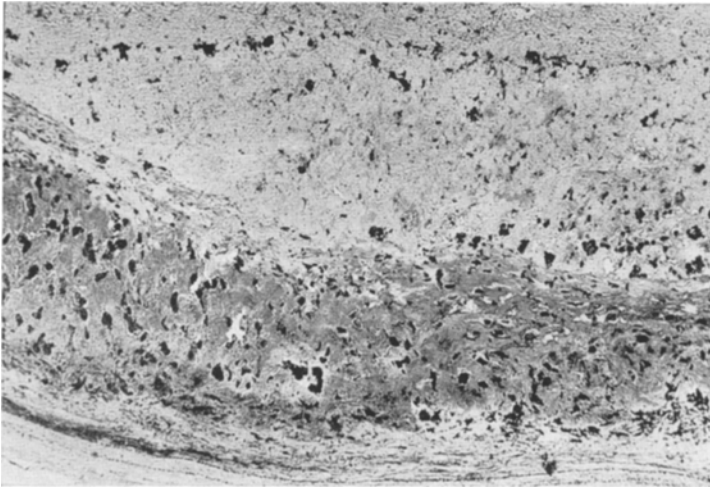


Abb. 4. Begrenzte basale Verfettung eines großen mehrschichtigen Bauchaortenthrombus über ulceriertem atheromatösem Intimaherd (ganz unten: Media; darüber: fettige Intimanekrose; obere Hälfte: zahlreiche Schaumzellen in teilweise verfetteter basaler Thrombusschicht). Sudan III. 30fach

kommen kleinere Schaumzellherde vor, die neben typischen mittelgroßen Schaumzellen auch Zellen mit kleinen Fetttropfen enthalten.

Häufiger als Ödem ist eine starke *herdförmige* diffuse bis kleintropfige extracelluläre Verfettung in lichtungsnahen Schichten, am stärksten entlang seitlicher Spalten an der Thr.-Basis. Dabei bilden sich ausgeprägte subendotheliale Verfettungstreifen bevorzugt in der Nähe örtlicher Ödemherde aus. Die Fibrinfärbbarkeit dieser Herde ist deutlich abgeschwächt, der Farbton nach van Gieson blaß gelbbraunlich.

3. Auch an der *Thr.-Basis*, an der Kontaktfläche zwischen Thr. und Intima, kommen stärkere Verfettungen vor, wenn der Thr. auf einem atheromatösen (ulcerierten) Herd sitzt. Auch hier handelt es sich um örtlich begrenzte, kombiniert celluläre und extracelluläre Verfettungen, die sich von der Intima auf die basalen Anteile des Thr. und zwar höchstens auf die Hälfte der gesamten Schichtdicke ausdehnen (Abb. 4). Über einer sklerotischen und plattenförmig verkalkten Intima fehlt diese Verfettung oder ist sehr geringfügig. Sie bleibt selbst dann aus, wenn nur eine dünne bindegewebige Zwischenschicht aus wenigen kollagenen Faserlagen zwischen atheromatöser Intima und Thr.-Basis besteht. — Diese begrenzte basale Thr.-Verfettung ist durch zahlreiche *Schaumzellen* besonders gekennzeichnet, die zugleich mit einer diffusen oder tropfenförmig extracellulären

Fettansammlung auftreten (Abb. 5). Die Schaumzellen liegen in entsprechenden ovalen oder runden Höhlen an der Thr.-Basis. Ihre Tropfen reagieren meist *sehr intensiv* bei der UVS- und der Cholesterinreaktion, sind also reich an Doppelbindungen und Cholesterin(estern). Bei einem Thr. dieser Gruppe zeigen die Schaumzellen dagegen eine ausgesprochen schwache Färbung bei beiden Reaktionen, enthalten aber sehr reichlich nicht extrahierbare sudanophile Körnchen (Ceroid). Viele Zellen sind in der Grenzschicht der basalen Thr.-Verfettung mit Ceroid vollgestopft, das lebhaftere Eigenfluoreszenz, eine schwache gelbbraunliche Eigenfarbe und eine kräftige Basophilie (Methylenblaubindung bis etwa  $pH\ 2,5$ )

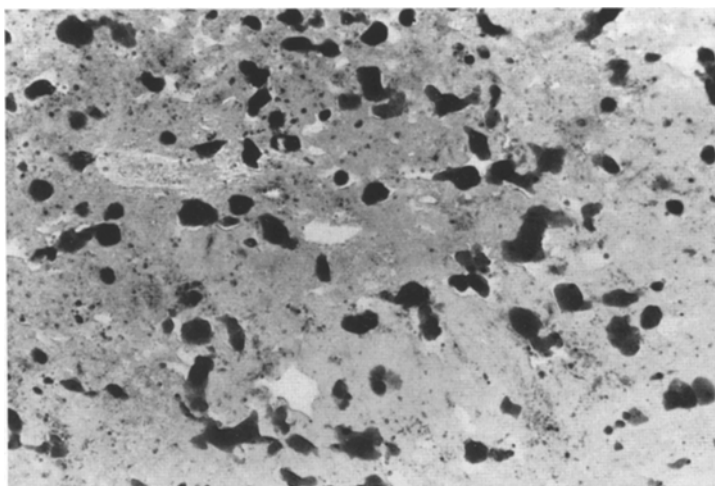


Abb. 5. Dichte Schaumzellansammlung in runden oder ovalen Höhlen einer alten homogenen Thrombusschicht als Basis eines großen Bauchaaortenthrombus. Sudan III. 120fach

aufweist. Schaumzellen mit kräftiger UVS-Reaktion (leuchtend dunkelrote Färbung) enthalten wenig, solche mit schwacher Reaktion dagegen in der Regel viel Ceroid. Übergangsstufen kommen vor. Bei einem Fall liegen disseminierte ceroidreiche Schaumzellen innerhalb einer sklerotischen kollagenfaserreichen Basisschicht. — Bei stark ausgeprägter basaler Schaumzellverfettung bildet sich manchmal eine geschlossene, parallel zur Basis ausgerichtete Schaumzellreihe, die die ganze basale Thr.-Verfettung nach dem lichtungsnahen Thr.-Anteil hin begrenzt.

#### *IV. Progrediente Verfettung fibrinreicher Thr. im ulcerierten atheromatösen Beet bei schwerer Atherosklerose (Abb. 6)*

(Elf Beete der Brust- und Bauchaorta von sieben Fällen mit schwerer ulceröser Atherosklerose)

Gemeinsame histologische Kennzeichen aller Beete dieser Gruppe sind: teils kräftige, teils abgeschwächte Fibrinfärbbarkeit mindestens herdförmig, manchmal bis zur Media in die Tiefe reichend; fortgeschrittene, aber örtlich wechselnd starke celluläre und extracelluläre Verfettung; zahlreiche Cholesterinkristalle bevorzugt auch in den lichtungsnahen Schichten bis zur Oberfläche; in der Tiefe sehr geringer, in der lichtungsnahen Hälfte meist ganz fehlender Faser- und Fibrillengehalt.

1. *Fibrinfärbbarkeit.* Die Herkunft der verfetteten Masse aus fibrinreichen Abscheidungsthromben ergibt sich aus der manchmal gleichmäßig kräftigen Gelbbraunfärbung nach van Gieson. Bei starker diffuser Verfettung ist dieser Farbton erheblich abgeblaßt (blaßgelb), teilweise ganz aufgehoben oder nur inselförmig in unregelmäßigen Resten erhalten. Bei mittelstarker diffuser Verfettung kann die Fibrinfärbbarkeit unverändert sein. Ihre Abschwächung bzw.

Aufhebung nimmt in der Regel mit der Verfettung nach der Tiefe hin (mediawärts) zu.

2. *Cholesterinkristalle.* Ein besonders typisches Kennzeichen aller Beete dieser Gruppe ist die große Zahl von Cholesterinkristallen, die oft in dichten Büscheln auch in sonst fettarmen bzw. fast fettfreien lichtungsnahen Schichten bis zur Oberfläche hin liegen (Abb. 6). Am Rand der langen Spalten der Kristalle finden sich oft ein oder mehrere sehr kleine dunkle Kerne und unregelmäßig unterbrochene Ansammlungen körnigen sudanophilen nicht extrahierbaren Materials (Ceroids).

3. Die übrige Verfettung tritt bevorzugt als diffuse oder feinstropfige Sudanophilie oder in Form cellulärer oder extracellulärer in Gruppen zusammengeordneter *Fettropfen* auf. Bei der cellulären Verfettung dominiert Schaumzellbildung in runden oder ovalen Höhlen entweder disseminiert bis zur Oberfläche hin oder als dichte Grenzschicht zwischen lichtungsnahem fettarmem oder fettfreiem Fibrin und der stark verfetteten Tiefenschicht. Ein Teil der Schaumzellen ist kräftig UV-reaktiv und enthält dann nur spärliche kleine Ceroidkörnchen, ein anderer dagegen schwach oder gar nicht UV-reaktiv und ist dann mit Ceroidkörnchen vollgestopft. In der Tiefe sieht man große extracelluläre Tropfen oder Tropfengruppen als Rest nekrotischer Schaumzellen. Bei einem Fall hat sich außerdem in Spalten der tieferen Schichten wie bei mehrschichtigen Bauchaaorten-Thr. ein stark sudanophiles, am Rand kondensiertes homogenes Material angesammelt.



Abb. 6. Progrediente Verfettung eines vorwiegend fibrinhaltigen Thrombus im ulcerierten Beet. — Untere Hälfte: Media und fettige Intimanekrose; obere Hälfte: Thrombus mit Schaumzellen und zahlreichen Cholesterinkristallen; oberflächlich frischer dünner gemischter Thrombus. Sudan III. 30fach

4. *Fasergehalt.* Am seitlichen Rand der Herde findet sich fast immer eine dünne kollagenfaserige Schicht, die einen Teil der verfetteten Thrombusteile nach der Lichtung hin abdeckt. Auch etwas tiefer seitlich sind gelegentlich unter-



brochene kollagene Faserbündel erhalten, die teilweise mit ihren Ausläufern lichtungswärts hochziehen. Die mediane Basalschicht enthält leicht gewellte, unregelmäßig angeordnete zarte elastische Fasern und Silberfibrillen, spärlicher auch kurze kollagene Fasern. Kollagenfärbbare (nach van Gieson rote) Randsäume weisen gelegentlich auch die länglichen Spalten der tiefer gelegenen Cholesterinkristalle auf. Die lichtungsnähe Hälfte der Beete ist meist faserfrei.

### Besprechung

Wandständige Thromben der Aorta galten früher nur als Teilerscheinung und Komplikation fortgeschrittener Arteriosklerose, sind aber nach neueren Beobachtungen (CLARK, GRAEF und CHASIS, DUGUID, CRAWFORD und LEVENE, HAUST, MORE und MOVAT) auch ohne Ulcerationen häufig und bei etwa 35—50 % nicht ausgewählter Aorten nachzuweisen (eigene Beobachtungen an 19 von 52 Aorten). Sie bestehen nach DUGUID ausschließlich aus Fibrin, nach unseren Beobachtungen aber nicht selten auch aus gemischten Abscheidungen, die später homogenisiert werden und dann reine Fibrinthromben vortäuschen können. Meist handelt es sich auch bei frischen, flachen, fibrinreichen Thromben um Rezidive, die auf einer bereits in Organisation begriffenen älteren Schicht sitzen.

Als wichtigste Sekundärveränderungen von Thromben sind in der allgemeinen Pathologie *Organisation und Auflösung* bekannt. Die bindegewebige Organisation haben CLARK et al., DUGUID, CRAWFORD und LEVENE eingehend beschrieben. Sie ist nach eigenen Beobachtungen unterschiedlich stark ausgeprägt, bei kappenförmigen Fibrinthromben häufig und erheblich, in alten herdförmig verkalkten mehrschichtigen Bauchaorten-Thromben dagegen oft erstaunlich geringfügig. Der bei Venenthromben auch experimentell nachgewiesene humoral-fibrinolytische Abbau (SANDRITTER und BERGERHOF) scheint bei aortalen Parietalthromben zumindest keine wesentliche Rolle zu spielen. Ob und wie weit Fibrinolyse bei progredienten Verfettungen mitwirkt, wird noch zu erörtern sein. Leukocythäre proteolytische Auflösung kommt in den meist leukocytenarmen fibrinreichen Aortenthromben nicht in Betracht und ist auch in leukocytenreichen Abscheidungen nicht sicher nachzuweisen. Daher hat schon BENEKE mit Recht betont, die puriforme Schmelzung fehle in arteriellen Thromben fast ganz.

Nicht die Auflösung, sondern die *Verfettung* tritt als wichtige Sekundärveränderung neben die Organisation parietaler Aortenthromben. Thromben jeder Zusammensetzung und verschiedenen Alters können zumindest örtlich beträchtlich cellulär und extracellulär verfetten. Ausmaß, Lokalisation und Einzelheiten dieser Verfettung sind aber so variabel, daß sie einer Aufgliederung und jeweils besonderen Erklärung bedürfen.

Unter formalen Gesichtspunkten ist eine primäre von einer sekundären Thrombusverfettung zu unterscheiden: primäre Verfettung durch Sichtbarwerden der im Thrombus enthaltenen Fette einschließlich der cellulären Resorption (1.), sekundäre in erster Linie durch Infiltration von außen her (2.).

1. Die *primäre Verfettung* tritt oft schon in frischen Thromben (ohne Zeichen der Organisation) auf, trägt überwiegend cellulär resorptiven Charakter und ist meist kleintropfig, geringfügig und örtlich begrenzt. Örtliche Unterschiede lassen sich wenigstens zum Teil durch die jeweilige Zusammensetzung der Thromben und den davon abhängigen Fettgehalt erklären. Thrombocyten sind z.B. relativ

fettreich (MAURI) und daher mit kolloidalem Sudan-Schwarz B diffus färbbar. Die primäre Verfettung bevorzugt daher thromboeytenreiche und gleichzeitig Leukocyten enthaltende Teile, während sie in frischen fibrin- und erythrocytenreichen Schichten sehr gering ist oder fehlt. Allerdings kann sie auch in plättchenreichen Bälkchen trotz ausreichender Leukocytenmengen aus nicht durchschau-baren Gründen ausbleiben.

Neben der resorptiven ist auch eine *Leukocytenverfettung* durch Sichtbarwerden der leukocyteneigenen Lipide anzunehmen. Quantitativ ist diese Fettphanerose aber unbedeutend, ihre Abgrenzung von der Fettresorption nicht immer möglich.

Der resorptive Charakter der meist herdförmigen Leukocytenverfettung wird durch den gleichzeitigen *Ceroidgehalt* unterstrichen. Ceroid als nicht extrahierbare sudanophile Substanz gilt als Produkt der Fettresorption (GEDIGK) und weist darauf hin, daß die betroffenen Zellen Fette aus ihrer Umgebung aufgenommen haben. Die bei resorptiver Leukocytenverfettung gebildeten spärlichen und kleinen Ceroidkörnchen verhalten sich histochemisch etwa wie entsprechende Körnchen in Schaumzellen bei Lipoidose und Atherosklerose (SINAPIUS und GUNKEL).

Über die *Zusammensetzung der Fetttropfen* bei primärer resorptiver Verfettung läßt sich auf Grund der histochemischen Untersuchung nur wenig aussagen. Ihre schwache UV-Reaktivität zeigt einen nur mäßigen Gehalt an ungesättigten Fettsäuren, die schwach positive Cholesterinreaktion einen begrenzten Cholesteringehalt an. Da sich die Tropfen nicht eindeutig basophil verhalten, scheinen saure Lipide zumindest keinen wesentlichen Bestandteil zu bilden, Neutralfette also zu überwiegen.

Gegenüber der cellulären (resorptiven) Verfettung spielt die primär *extracelluläre Fettphanerose* in Thromben jeder Zusammensetzung, vor allem aber in DUGUIDs Fibrinthromben, eine sehr geringe Rolle. In älteren Thromben ist wahrscheinlich eine begrenzte Zunahme sudanophiler Substanzen durch Phanerose möglich, aber nicht sicher von sekundären Verfettungen abzugrenzen. In gemischten Thromben kann eine echte Vermehrung extracellulärer Fette durch Freiwerden resorbierter Fetttropfen aus zerfallenen Leukocyten vorgetäuscht werden. Für eine postmortal autolytische Fettphanerose im Thrombus hat sich kein Anhalt ergeben.

Der *zeitliche Ablauf* der primären Thrombusverfettung ist schwer zu beurteilen. Die geringfügige Fettphanerose in Leukocyten scheint sich relativ rasch zu entwickeln, weil sie auch in frischen Thromben selten vollständig fehlt. Die Fettresorption kommt dagegen wahrscheinlich langsamer in Gang und erreicht daher erst bei beginnender Organisation einen stärkeren Grad. Die primäre Thrombusverfettung bleibt also auch in älteren Thromben meist gering und neigt nicht zur Progredienz.

2. Stärkere Fettansammlungen, die sich auch teilweise qualitativ anders verhalten, können nicht allein durch Sichtbarwerden und Resorption thrombus-eigener Fette erklärt werden, sondern müssen auf andere Weise entstanden sein. Da die Fette nur im Thrombus metabolisch neugebildet oder von außen hineingelangt sein könnten, ist die *Verfettung als sekundär* zu bezeichnen. Fettneubildung würde die Anwesenheit und Mitwirkung intakter Zellen im Thrombus voraussetzen. Die stärksten sekundären Verfettungen entwickeln sich aber gerade in zellfreien und überwiegend fibrinhaltigen Thromben und können daher nicht

durch Neubildung, sondern nur durch Infiltration von außen her erklärt werden. Auch ZINSERLING führt die Verfettung seines Aortenthrombus auf Fettinfiltration zurück. Diese per exclusionem abgeleitete Entstehungsweise läßt sich auch morphologisch belegen. Drei Beobachtungen sind in dieser Hinsicht wichtig: die bevorzugt subendotheliale Lokalisation, die Ansammlung fetthaltigen Ödems und die Abhängigkeit vom Fettgehalt der Thrombusbasis.

Fetthaltige Bestandteile des strömenden Blutes können offenbar in die *oberflächlichen Thrombusschichten* gelangen und sich hier örtlich ansammeln. Auf diese Weise, vielleicht auch durch Adsorption fetthaltigen Plasmagels an der Oberfläche, bilden sich manchmal Schaumzellherde, die der Lipoidose der Aorta ähneln. — Das Ergebnis der Infiltration läßt sich gelegentlich auch als *fettreiches Ödem* im Thrombus direkt beobachten, dessen Morphologie und Histochemie weitgehend mit dem des stets fetthaltigen Intimaödems übereinstimmt. In beiden Fällen handelt es sich um ein Plasmagel, das sich infolge seines relativ hohen Eiweißgehalts auch am Gefrierschnitt weitgehend erhält und dessen Fettgehalt am besten durch Sudan-Schwarz B sichtbar gemacht wird. In beiden Fällen folgt dem Ödem auch häufig die Resorption durch Schaumzellen (Lipophagen).

Über den *Entstehungsmechanismus* lassen sich ebenso wie beim Intimaödem auch beim Thrombusödem nur Vermutungen anstellen. Die Gewebsschnitte erlauben wegen der Empfindlichkeit und Hinfälligkeit des Endothels vor allem keine zuverlässigen Aussagen über die Vollständigkeit der bedeckenden Zellschicht. Daher bleibt offen, ob umschriebene Einrisse des Endothels vorausgehen. Für eine mechanische Entstehung sprechen die oft gleichzeitig beobachteten Spalten und Einrisse am Scheitel und an der seitlichen Thrombusbasis. Mechanische Läsionen sind wahrscheinlich vor allem bei flach polypösen dickeren Aortenthromben als Folge ihrer geringen Dehnbarkeit, der Pulsation und der direkten Einwirkung des Blutstromes häufig. Ob auch andere Faktoren die Entstehung fetthaltigen Thrombusödems begünstigen, so etwa die Höhe des Blutdrucks und die Beschaffenheit des strömenden Blutes (etwa dessen Fettgehalt), bleibt offen. Infiltrative Verfettungen vom Blutstrom aus sind nach unseren Beobachtungen auch an alten mehrschichtigen Bauchaorten-Thromben meist örtlich begrenzt und unregelmäßig herdförmig, bevorzugt subendothelial, lokalisiert. Da in diesen Verfettungsherden die Fibrinfärbbarkeit oft abnimmt und manchmal vermehrt Hohlräume mit fetthaltigem Ödem auftreten, ist eine begrenzte fibrinolytische Wirkung des Ödems wahrscheinlich. Zur vollständigen Auflösung oder zum fettigen Zerfall dieser subendothelialen Herde kommt es aber nicht.

Auch *basale, also lichtungsferne Thrombusschichten* können stark verfetten, wenn sie direkt über ulcerierten atheromatösen Herden liegen und keine trennende bindegewebige Zwischenschicht besteht. Nicht die Schichtdicke und die Lichtungsferne, sondern die Beschaffenheit der Thrombusbasis ist in diesen Fällen entscheidend. Die Verfettung dehnt sich zunächst extracellulär von der atheromatösen Nekrose der Intima auf den basalen Thrombus aus, führt dann aber auch oft zur Fettresorption durch *Schaumzellen*. MEYER hat derartige Schaumzellen auch bei der Abheilung atheromatöser Geschwüre beobachtet und mit Recht von erhaltenen thrombuseigenen Blutzellen abgeleitet. Sie bilden bei der Thrombusverfettung reichlich *Ceroid*, das sich durch lebhaftere Eigenfluoreszenz und blaßgelbbraunliche Eigenfarbe von dem der primären Thrombusverfettung unterscheidet. Die Fette dieser Schaumzellen enthalten zunächst reichlich Doppelbindungen und Cholesterinester (lebhaft positive UVS- und Cholesterinreaktion!), was auf ihre Herkunft aus der atheromatösen Nekrose der Intima hinweist. Mit der Zunahme des Ceroidgehalts wird die UV-Reaktivität schwächer, die Zahl der reaktionsfähigen Doppelbindungen also durch Polymerisation

vermindert. Schließlich können die extrahierbaren Fette aus den Zellen weitgehend schwinden und durch grobkörniges Ceroid ersetzt werden. Schaumzellen mit diesen Eigenschaften sind ein besonderes Kennzeichen der sekundären Verfettung an der Thrombusbasis, kommen bei der primären Form nicht vor und können daher als Unterscheidungsmerkmal dienen. Thrombusverfettungen über ulcerierten atheromatösen Herden können sich auch in offensichtlich älteren Abscheidungen auf die basalen Schichten und damit auf einen geringen Gesamtanteil beschränken, wahrscheinlich stationär bleiben und mit bindegewebiger Organisation sogar wieder zurückbilden. In anderen Fällen erstrecken sie sich, wenn auch oft unregelmäßig herdförmig, auf den ganzen Thrombus, reichen also zumindest örtlich bis unter das Endothel. Sie füllen dann meist das ganze Bett einer Ulceration aus und enthalten neben diffusen und tropfenförmigen Fetten große Mengen von *Cholesterinkristallen*. Da die Kristalle am Rand ihrer Spalten oft einen Ceroidsaum, gelegentlich auch pyknotische Kerne und Reste von Fetttropfen aufweisen, bilden sie sich offenbar zumindest bevorzugt aus Schaumzellen. Ob sie im ersten Schub der thrombotischen Abscheidung auch aus der ulcerierten fettigen Nekrose durch örtliche Vermischung in den Thrombus hineingelangen können, läßt sich nicht entscheiden. Eine wesentliche Rolle spielt dieser Mechanismus wahrscheinlich nicht. Die subendotheliale Anhäufung von Cholesterinkristallen läßt freilich daran denken, daß diese Fette überhaupt nicht der fettigen Nekrose, sondern dem Blutstrom entstammen, also direkt infiltrativ in den Thrombus gelangt sind. Jedenfalls ist mit der Möglichkeit zu rechnen, daß Thromben in ulcerierten atheromatösen Beeten sowohl von der Basis als auch von der Lichtung her progredient verfetten. Die Gefahr eines vollständigen fettigen Zerfalls ist dann gegeben. Eine gleichzeitige humorale Fibrinolyse ist anzunehmen.

Für die *formale Entstehung atherosklerotischer Herde ist nur diese progrediente Form der sekundären Thrombusverfettung wichtig*, die herdförmige subendotheliale dagegen von untergeordneter, die primäre ohne selbständige Bedeutung. Progrediente Thrombusverfettungen entwickeln sich nach unseren Beobachtungen an der Aorta *nur* im ulcerierten Beet, sind also eine wichtige Sekundärveränderung, die ausschließlich in fortgeschrittenen Stadien der Aorten-Atherosklerose, besonders bei ausgesprochen nodösen Formen, vorkommt. Über ihre absolute Häufigkeit läßt sich noch nichts aussagen, weil eine zuverlässige Abgrenzung verfetteter Thromben von atheromatösen Intimaherden vorerst nicht in allen Fällen möglich ist. Sie sind aber keineswegs selten und können sekundär wieder von einer bindegewebigen Kappe überzogen, wahrscheinlich dann auch zumindest teilweise resorbiert und organisiert werden. Die formale Entstehung atherosklerotischer Beete wird dadurch erheblich kompliziert.

Nicht alle muralen Thromben über ulcerierten Herden verfetten progredient. Entscheidend ist hierfür wahrscheinlich neben der Dicke des Thrombus die Größenrelation zwischen Herd und Thrombus. Sind die Thromben wesentlich größer, als die ulcerierte Fläche, erstrecken sie sich damit seitlich auf sklerotische Schichten, wie z.B. große flächenhafte Bauchaortenthromben, dann kann die basale Verfettung begrenzt und stationär bleiben, ja sogar durch Resorption und Organisation von der Media aus zurückgebildet werden. Thromben im ulcerierten Beet, die sich nach den Seiten hin nicht oder nur wenig ausdehnen und keine wesentliche Schichtdicke (über die noch nichts Genaueres ausgesagt werden kann)

erreichen, neigen in besonderem Maße zur progredienten Verfettung. Die nach DUGUID häufigste Form parietaler Thromben, flache kappenförmige vorwiegend aus Fibrin bestehende Abscheidungen, verfetten entweder überhaupt nicht oder nur wenig, werden vielmehr bindegewebig organisiert. Primäre Verfettung und herdförmig begrenzte subendotheliale Verfettung der Thromben bilden sich mit der Organisation zurück. Organisation und Verfettung verhalten sich also auch im Thrombus antagonistisch. Organisierte Thromben können aber neuerlich verfetten.

DUGUIDs *eingangs zitierte These* zur Thrombusverfettung trifft also nur mit Einschränkungen zu. Thrombusverfettungen sind nicht mit Verfettungen bei Atherosklerose schlechthin identisch, was DUGUID mit seiner Formulierung wahrscheinlich auch nicht behaupten wollte. Denn auch die bindegewebige Intima und das Intimabeet können in jedem Stadium der Atherosklerose bis zum Zerfall progredient verfetten. Bei Frühstadien überwiegt die Intimaverfettung, sind Thrombusverfettungen ohne wesentliche Bedeutung. Erst bei fortgeschrittener Atherosklerose spielt die progrediente Thrombusverfettung eine Rolle und kann sogar im Vordergrund stehen.

### Zusammenfassung

Parietale Thromben der Aorta können zumindest örtlich erheblich verfetten (Beobachtungen an 84 Thr. von 27 Aorten). Bei *primärer* Verfettung gemischter Thr. werden thrombuseigene Fette vor allem als herdförmige resorptive Leukozytenverfettung, gering auch als extracelluläre Phanerose sichtbar; sie bleibt örtlich begrenzt, hängt vom Fettgehalt der Thr.-Teile ab, ist daher in plättchenreichen Herden am stärksten und schwindet mit bindegewebiger Organisation. Bei resorptiver Verfettung bildet sich celluläres Ceroid. Reine Fibrinthromben sind und bleiben über bindegewebiger Intima in der Regel fettarm und werden organisiert. — *Sekundäre* Thr.-Verfettung entwickelt sich infiltrativ vom Blutstrom oder von der atheromatösen Intima aus und bevorzugt daher subendotheliale und basale Schichten. Typische Formen lichtungsnahe Verfettung sind fettreiches Ödem, diffuse subendotheliale Verfettung und kleine oberflächliche Schaumzellherde. — *Basale* sekundäre Thr.-Verfettungen über ulcerierten atheromatösen Beeten können bei großen flächenhaften Thr. örtlich begrenzt bleiben und sind neben extracellulären diffusen Fettansammlungen durch Schaumzellen gekennzeichnet, die auch reichlich Ceroid bilden. *Progrediente* Verfettungen bis zum fettigen Zerfall kommen nur an örtlich begrenzten Thr. im ulcerierten Beet vor und sind durch zahlreiche Cholesterinkristalle auch in subendothelialen Schichten gekennzeichnet. Die progrediente Thr.-Verfettung spielt also nur bei fortgeschrittener Atherosklerose der Aorta als Sekundärveränderung, nicht aber in Frühstadien oder gar als Initialveränderung eine Rolle.

### Fatty Change in Parietal Thrombi of the Aorta and its Importance in Atherosclerosis

#### Summary

Parietal thrombi of the aorta may undergo considerable focal fatty change (as observed in 84 thrombi in 27 aortas). In *primary* fatty change of mixed thrombi intrinsic fats become visible, especially those resorbed locally from

leucocytes; also apparent but to a lesser degree are those from extracellular phanerosis. The primary fatty change remains localized, and is dependent upon the fat content of the components of the thrombus. Consequently, in platelet rich regions it is most severe and disappears with connective tissue organization. With resorptive fatty change cellular ceroid is formed. Pure fibrin thrombi located over intimal connective tissue are and usually remain poor in fat, and subsequently become organized. *Secondary* fatty change of thrombi develops infiltratively from the serum or from the atheromatous intima and therefore shows a predilection for the subendothelial and basal layers. Typical forms of fatty change near the lumen are edema rich in fat, diffuse subendothelial fatty change, and small superficial foci of foam cells. *Basal* secondary fatty change of thrombi over ulcerating atheromatous regions may remain locally demarcated in large superficial thrombi, and besides the diffuse extracellular accumulation of fat, are characterized by foam cells which also produce abundant ceroid. *Progressive* fatty change leading to ultimate fatty destruction occurs only in localized thrombi in ulcerated regions and are characterized by numerous cholesterol crystals in the subendothelial layers. Thus, the progressive fatty change of thrombi plays a role in advanced atherosclerosis of the aorta only as a secondary change, not however, in the early stages or as an initial change.

### Literatur

- BENEKE, R.: Die Thrombose. Im Handbuch der allgemeinen Pathologie (L. KREHL und F. MARCHAND), Bd. II, Abt. 2. Leipzig: Hirzel 1913.
- CLARK, E., I. GRAEF and H. CHASIS: Thrombosis of the aorta and coronary arteries, with special reference to the "fibrinoid" lesions. Arch. Path. **22**, 183—212 (1936).
- CRAWFORD, T., and C. I. LEVENE: The incorporation of fibrin in the aortic intima. J. Path. Bact. **64**, 523—528 (1952).
- DUGUID, J. B.: Thrombosis as a factor in the pathogenesis of aortic atherosclerosis. J. Path. Bact. **60**, 57—61 (1948).
- GEDIGK, P.: Zur Kenntnis lipogener Pigmente. Verh. dtsh. Ges. Path. **42**, 430—434 (1959).
- HAUST, M. D., R. H. MORE and H. Z. MOVAT: The mechanism of fibrosis in arteriosclerosis. Amer. J. Path. **35**, 265—273 (1959).
- MAURI, C.: Über Lipide und ihre Bedeutung in den Zellen der blutbildenden Systeme. In: Zyto- und Histochemie in der Hämatologie. Neuntes Freiburger Symposion. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1963.
- MEYER, W. W.: Beobachtungen über Abheilung arteriosklerotischer Geschwüre der Aorta. Virchows Arch. path. Anat. **319**, 44—71 (1950/51).
- MORE, R. M., H. Z. MOVAT and D. M. HAUST: Role of mural fibrin thrombi of the aorta in genesis of arteriosclerotic plaques. Report of two cases. Arch. Path. **63**, 612—620 (1957).
- ROKITANSKY, K. v.: Über einige der wichtigsten Krankheiten der Arterien. Wien 1852.
- SANDRITTER, W., u. H. D. BERGERHOF: Die Morphologie der fermentativen Auflösung von menschlichen Thromben. Frankfurt. Z. Path. **65**, 330—341 (1954).
- SINAPIUS, D., u. R. D. GUNKEL: Ceroid bei Lipoidose und Atherosklerose der Aorta. Morphologie und Histochemie. Frankfurt. Z. Path. (im Druck).
- WEISS, D. L., D. C. JAHIEL and E. LONG: Mural fibrin thrombosis of the descending aorta. Arch. Path. **60**, 201—211 (1955).
- ZINSERLING, W. D.: Untersuchungen über die Atherosklerose. II. Über die Verfettung der Thromben des Herzens und der Aorta. Virchows Arch. path. Anat. **258**, 165—175 (1925).