

Defektregeneration des Venenendothels nach experimenteller Quetschung

Untersuchungen an der Vena jugularis externa des Kaninchens*

D. SINAPIUS

Pathologisches Institut der Universität Göttingen
(Direktor: Prof. Dr. J. LINZBACH)

Eingegangen am 25. Juli 1966

Über die experimentelle Endothelregeneration liegen einige neuere Arbeiten vor (EFSKIND, 1941; POOLE, SANDERS und FLOREY, 1958; SCHEVTSCHENKO, 1952; COTTON, HARWOOD und WARTMAN, 1961; GOTTLOB und ZINNER, 1962), die in wichtigen Fragen nicht übereinstimmen. Während früher das erhaltene Endothel der Umgebung als wichtigster Ursprung der Defektregeneration angesehen wurde, werden neuerdings auch Blutzellen (Monocyten) diskutiert (BUCK, 1961; WYLIE, KERR and DAVIES, 1951). SCHEVTSCHENKO (1952) sowie COTTON, HARWOOD und WARTMAN (1961) haben eine rasche, EFSKIND (1941) sowie POOLE, SANDERS und FLOREY (1958) dagegen eine sehr langsame Wiederherstellung eines geschlossenen Endothels über mechanischen Läsionen beobachtet. Unter gleichen Bedingungen wurden im Experiment bisher nur Mitosen beschrieben, nach experimenteller Maceration (SINAPIUS und RITTMAYER, 1966) dagegen Zeichen amitotischen Wachstums.

Mit Experimenten, bei denen mechanische Endotheldefekte durch Quetschung von außen, also ohne Eröffnung des Gefäßes, an der Vena jugularis des Kaninchens erzeugt wurden, haben wir diese Widersprüche aufzulösen versucht. Hierzu wurden Celloidinhäutchenpräparate lichtmikroskopisch untersucht und auch quantitative Methoden berücksichtigt (Kerngrößenmessungen, Bestimmung der Kern-Plasma-Reaktion). Die Untersuchungen beschränkten sich auf Frühstadien der Endothelregeneration bis zum 7. Tage nach der Läsion.

Material und Untersuchungsergebnisse

Bei 9 Kaninchen mit einem Durchschnittsgewicht von 1500 g wurde in Äthernarkose die Vena jugularis ext. durch Paramedianschnitt freigelegt und die Gefäßwand in einem höchstens 1 cm² großen Bereich durch fünfmaliges Anlegen einer Klemme an der gleichen Stelle gequetscht. Das geschädigte Venenstück wurde 1—7 Tage später reseziert. Da die Tiere überleben, wurde die Schädigung 6—8 Wochen später bei 8 Kaninchen an der anderen Seite wiederholt und wiederum das geschädigte Stück nach wechselnden Zeiten reseziert. Es wurden also insgesamt 17 Versuche durchgeführt.

Das resezierte 2—3 cm lange Venenstück wurde nach Spülung in Ringerlösung sofort auf einem Korken aufgespannt. Zur Darstellung der Silberlinien wurden die Präparate dann für etwa 10 sec in eine 0,5%ige Silbernitratlösung getaucht und erneut kurz in Ringerlösung abgespült. Sodann wurden Häutchenpräparate nach der Celloidinmethode (Modifikation des Verfahrens nach KOTSCHETOW, Einzelheiten s. SINAPIUS, 1952) angefertigt. Die Präparate wurden mit Harris-Hämatoxylin gefärbt.

* Herrn Prof. Dr. H. WURM zum 65. Geburtstag.

Die Resektion erfolgte zweimal sofort, viermal nach 24 Std, viermal nach 48 Std, zweimal nach 3 Tagen, zweimal nach 4 Tagen, einmal nach 5, nach 6 und nach 7 Tagen.

Zur Bestimmung der Kernflächengrößen wurden die Endothelkerne bei 1450facher Vergrößerung auf die Tischplatte projiziert und nachgezeichnet. Mit dem Teilchengrößenanalysator der Fa. Carl Zeiss wurden sodann die meist ovalen Kerne durch eine verstellbare Blende zu Kreisen integriert, deren Durchmesser bestimmt und gleichzeitig in Größenklassen zusammengefaßt. Aus den Durchmessern wurden die Kreisflächen berechnet.

In ähnlicher Weise wurde die Kern-Plasma-Relation durch Messung und Addition der Kernflächengrößen eines vorgegebenen Endothelbezirks bestimmt.

Beobachtungen und Ergebnisse

1. Unmittelbar nach der Quetschung

Die Quetschung hat einen 5 mal 7 mm großen unvollständigen Endotheldefekt mit zahlreichen inselförmigen Resten des Endothels hervorgerufen. An diesen Endothelresten sieht man bei Vorversilberung kein vollständiges Silberliniennetz, sondern nur Silberlinien-Bruchstücke, herdförmig eine schwache diffuse Braunfärbung und unregelmäßig gestaltete, scharf begrenzte, kräftig braune Fleckchen des Cytoplasmas. — Über dem Defekt hat sich ein überwiegend sehr dünner, aus Plättchen und (herdförmig) Erythrocyten bestehender Thrombus gebildet, der sich an vielen Stellen auch auf das angrenzende intakte Endothel ausdehnt. Nur über dem Zentrum liegt ein etwas dickerer 0,5 mal 0,5 mm großer fibrinreicher Thrombusanteil mit Leukocyten. Am Thrombus haften einige monocytoide Zellen mit dunklen runden Kernen und schmalem, schwach basophilem Cytoplasmasaum. An den Endothelresten im Bereich des Defektes sind die Zellkerne vielfach deutlich verkleinert (pyknotisch). Der Mittelwert von 100 Kernflächen dieser Herde beträgt $65 \mu^2$ gegenüber etwa $82 \mu^2$ am übrigen Endothel.

Am Rand des Defektes zeigt die Vorversilberung wie im Zentrum bröckelige Linien und eine diffuse oder fleckförmige Braunfärbung des Cytoplasmas. Auch hier sind die Kerne herdförmig erheblich verkleinert und färben sich kräftiger an. Einige Kerne sind eingekerbt, eingedellt oder vacuolig aufgehellet. Auch weit vom Defekt entfernt finden sich kleine Herde mit pyknotischen Kernen und ohne Silberlinien.

2. 24 Std nach der Läsion (4 Präparate) (Abb. 1—2)

An allen Präparaten liegen überwiegend flache thrombocytenreiche, herdförmig etwas dickere und fibrinreichere Thromben über den 3 mal 4 mm bis 5 mal 7 mm großen Defekten und greifen teilweise auch auf benachbartes intaktes Endothel über.

Die Präparate zeigen am Rand der Defekte und inselförmig erhaltener Endothelreste einen etwa 0,5—0,7 mm breiten Proliferationssaum aus offen gelagerten und nur brückenförmig cytoplasmatisch verbundenen langspindelligen Zellen mit teilweise fadenförmig ausgezogenem Cytoplasma, das sich in der Kernumgebung etwas kräftiger anfärbt (Abb. 1). Diesem Saum haften reichlich gelapptkernige Leukocyten und eine dünne schleierähnliche Schicht aus Thrombocyten an. Die Vorversilberung ergibt nur spärliche Silberlinienbruchstücke und blaßbraune Flecke. Auch in einem mindestens 2 mm breiten nach außen anschließenden Saum sind nur unregelmäßige körnige und fleckförmige Silberniederschläge zu sehen. Der Proliferationssaum enthält vereinzelt Mitosen. Die Kernflächen sind

am ganzen Präparat bereits in diesem Frühstadium der Regeneration von $82 \mu^2$ auf $141 \mu^2$, d. h. um etwa 70 %, vergrößert (Mittelwert von 200 Kernflächengrößen eines Präparates). Einige Kerne erreichen mit $165 \mu^2$ die doppelte Flächengröße.



Abb. 1. Proliferationsaum am Rand des erhaltenen Endothels (links) 24 Std nach Erzeugung eines Defektes (rechts) durch Quetschung. Proliferation spindelförmiger Endothelien mit lang ausgezogenem Cytoplasma. Rechts oben Fibrin-Plättchen-Thrombus. — V. jug. ext. des Kaninchens. Celloidinhäutchenpräparat. Vorversilberung, Hämatoxylin. — 120fach

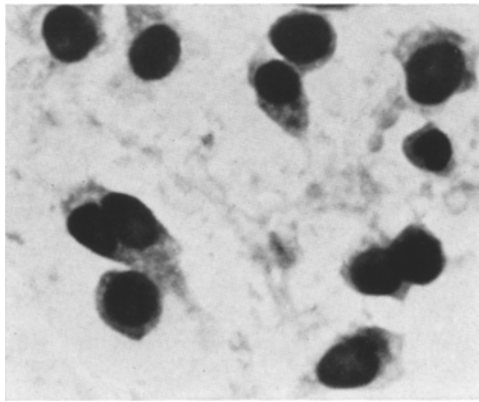


Abb. 2. Monocytenähnliche Zellen, 24 Std nach der Quetschung am Thrombus über dem Defekt haftend. — V. jug. ext. des Kaninchens. Celloidinhäutchenpräparat. Hämatoxylin. 970fach

Ein 0,5 mal 0,5 mm großer Bezirk zeigt 15 doppelkernige Endothelien. In der erweiterten Randzone enthalten zahlreiche Kerne 2—3 große Nucleolen mit Durchmesser bis $2,5 \mu$. An mehreren Stellen haften dem Thrombus zahlreiche monocytenähnliche Zellen an.

An einem Präparat sind in der Proliferationsrandzone Gruppen vielkerniger Endothelien eingeschlossen, deren größte 9 unregelmäßig im Cytoplasma verteilte Kerne aufweist und die durch scharfe Silberlinien abgegrenzt ist. Die meisten Kerne dieser Riesenzelle enthalten 2—4 vergrößerte Nucleolen.

Am und im Thrombus über dem Defekt haften große Mengen monocytenähnlicher Zellen mit einem, selten mit zwei dichten, ziemlich dunkel gefärbten Kernen. Diese Kerne liegen vielfach etwas exzentrisch, sind überwiegend rund, seltener oval, vereinzelt eingekerbt. Der Mittelwert von 100 Kernflächengrößen beträgt $61 \mu^2$. Das Cytoplasma dieser Zellen ist teilweise unregelmäßig zipfelig oder fädig ausgezogen, manchmal am Rande unregelmäßig gezackt (Abb. 2).

3. 48 Std nach der Läsion (4 Präparate) (Abb. 3—5)

Alle Präparate zeigen einen bis 1 mm breiten Proliferationsssaum mit Zeichen mitotischen und amitotischen Wachstums. An 3 Präparaten ist die Zahl der Mitosen relativ gering, während Zeichen amitotischen Wachstums (Kerneinschnürungen, großkernige und vielkernige Endothelien) im Vordergrund stehen.

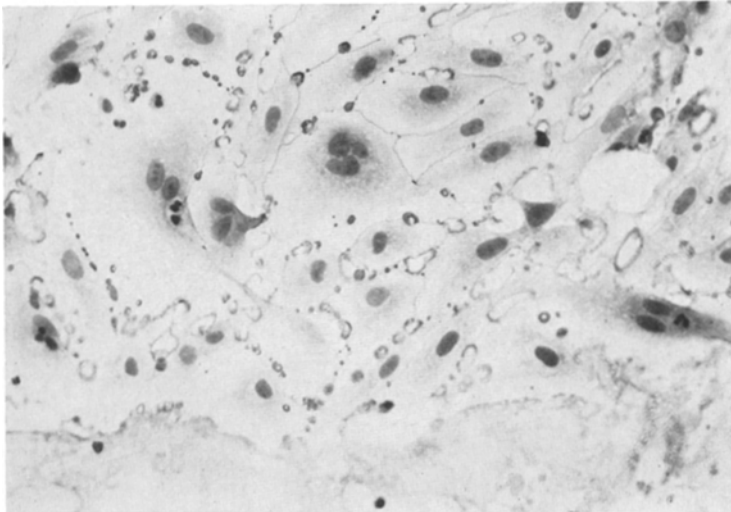


Abb. 3. Großkernige und mehrkernige Endothelien, teilweise mit großer Cytoplasmafläche, im Proliferationsrandsaum des Regenerates 48 Std nach der Quetschung. Unten: Rand des Defektes mit dünner Thrombocyten-schicht. — V. jug. ext. des Kaninchens. Celloidinhäutchenpräparat. Vorversilberung. Hämatoxylin. 245fach

Am 4. Präparat ist dagegen die Zahl der Mitosen groß und das amitotische Wachstum gering ausgeprägt. In allen Proliferationszonen sind die Kernkörperchen vermehrt und vergrößert. Auch die Kernflächen bleiben vergrößert; der Mittelwert von 200 Kernen eines Präparates beträgt $137 \mu^2$, die größte Kernfläche wird mit $200 \mu^2$ gemessen. 2 Präparate enthalten zahlreiche zwei- bis dreikernige und einzelne fünf- bis sechskernige Endothelien. Die Kernflächengrößen dieser Riesenzellen sind teilweise verdoppelt.

Am inneren Proliferationsrand liegen oft Riesenzellen mit einer Flächenausdehnung zwischen 2000 und $8000 \mu^2$ und 1—3 ebenfalls vergrößerten Kernen. (Normale Zellfläche: etwa $1200 \mu^2$) (Abb. 3). Da die Cytoplasmafläche stärker zugenommen hat als die Gesamtflächenausdehnung der in diesen Zellen enthaltenen Kerne, ergibt sich eine Verschiebung der Kern-Plasma-Flächenrelation von $1:12$ — $1:16$ (Normalbefund) auf $1:20$ — $1:30$ (Riesenzellen). Die Kernflächen zahlreicher Kerne sind gleichzeitig zwei bis dreimal größer als der normale Mittelwert. Der größte Kern dieser Riesenzellen besitzt eine Fläche von $305 \mu^2$. Im

gleichen Bezirk sind einige große Endothelkerne teils unregelmäßig, teils in Kleeblattform eingeschnürt (Abb. 4).

An einem Präparat ist ein 3 mal 4 mm großer Defekt etwa zur Hälfte geschlossen. Die Proliferationszone enthält hier mehr als 20 Mitosen (Abb. 5). In einer

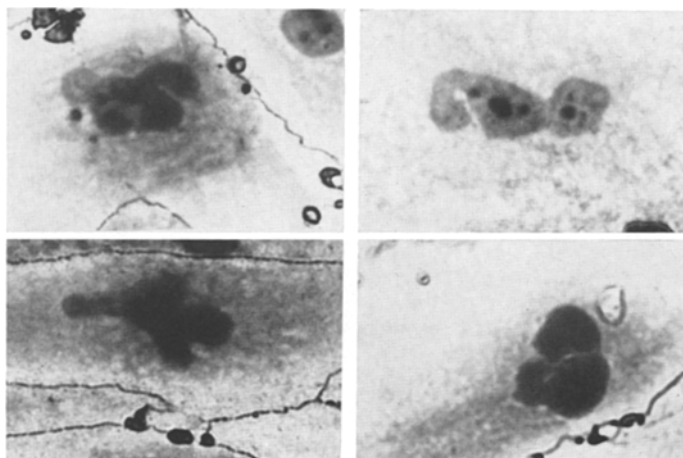


Abb. 4. Amitotische Teilungsfiguren großkerniger Endothelien in der Proliferationszone des Regenerates 48 Std nach der Quetschung. Links unten kleeblattförmige Einschnürung. V. jug. ext. des Kaninchens. Celloidininhäutchenpräparat. Vorversilberung. Hämatoxylin. 1000fach

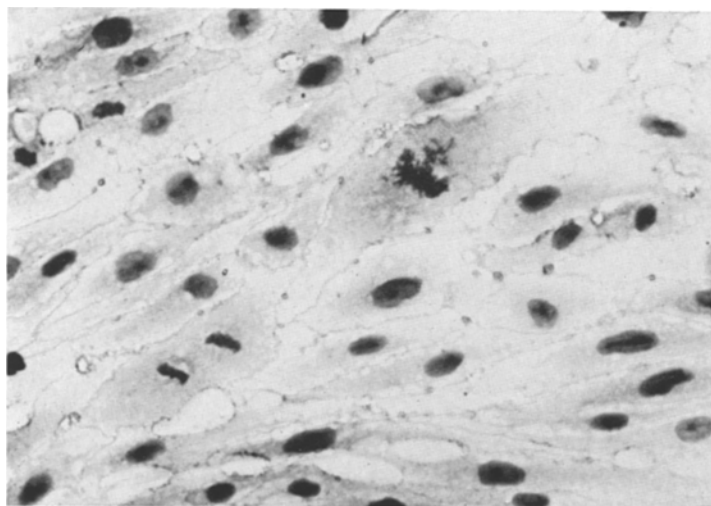


Abb. 5. Zwei Mitosen proliferierender Endothelien im Regenerat 48 Std nach der Quetschung. Teilweise noch offene Lagerung. Unvollständige Silberlinien. — V. jug. ext. des Kaninchens. Celloidininhäutchenpräparat. Vorversilberung. Hämatoxylin. 480fach

bereits wieder vollständig von Endothel überdeckten Ecke der Läsion sind die Zellflächen bei annähernd normaler Kerngröße erheblich kleiner, d.h. die Kern-Plasma-Relation ist zugunsten der Kerne verschoben. In der weiteren Umgebung des Schädigungsherdes sind über sonst intaktem und vollständigem Endothel körnige Versilberungseffekte unregelmäßig fleckförmig verteilt.

4. Nach 3 Tagen (2 Präparate) (Abb. 6)

Beide Präparate zeigen breite Proliferationsherde an den Defekträndern, einige Mitosen und vereinzelt Amitosen. Im Zellverband sind einige große Endothelkerne mit verdoppelter Flächengröße und ein Kern mit vierfacher Flächengröße verstreut. Die starke Basophilie des perinucleären Cytoplasmas besteht unvermindert.

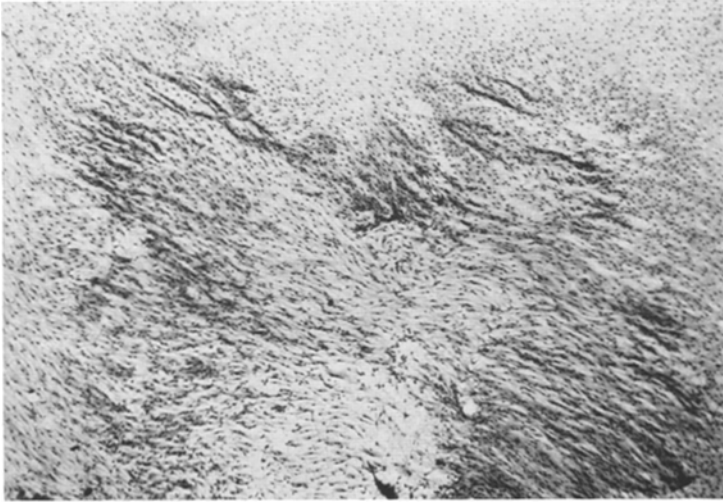


Abb. 6. 3 Tage nach der Quetschung ein 5×3 mm großer Defekt fast vollständig von Endothelien überkleidet. Am Rand vielfach Längsreihen der Endothelien. — V. jug. ext. des Kaninchens. Celloidinhäutchenpräparat. Vorversilberung, Hämatoxylin. 30fach

Bei Präparat 34 ist ein 5 mal 3 mm großer Defekt fast vollständig von Endothel überdeckt. Die langspindelligen Zellen sind z.T. noch offen gelagert und zeigen ein entsprechend unvollständiges Silberliniennetz. An vielen Stellen sind schmale streifenförmige Fibrinabscheidungen vollständig von dicht gelagerten, länglichen, teilweise spindelnkernigen Endothelien bedeckt, die in der Längsrichtung der Fibrinstreifen axial geordnet sind. Das Silberliniennetz ist fast vollständig und nur an wenigen Stellen bröckelig aufgelöst. Die Linien ziehen oft über Endothelkerne hinweg.

5. Nach 4, 5, 6 und 7 Tagen

An allen Präparaten ist das Endothel vollständig wiederhergestellt. Im Bereich des Regenerates sind die Zellen bei annähernd normaler Kerngröße erheblich kleiner als am übrigen Präparat: die Kerne liegen dicht, der Cytoplasmasaum ist relativ schmal, die Kern-Plasma-Relation ist zugunsten der Kerne verschoben (Abb. 7, Tabelle). Hinzu kommen Kernpolymorphie, vielkernige Endothelien und auffallend zahlreiche Cytoplasmavacuolen. Das Regenerat läßt sich durch diese Veränderungen gut abgrenzen. Das Silberliniennetz ist auch nach 7 Tagen noch nicht ganz vollständig.

Bei Präparat 35 (4 Tage) liegen örtlich zahlreiche vielkernige Endothelien mit 3—10 Kernen in einem geschlossenen Herd beieinander; ihr Cytoplasma ist ganz von Vacuolen durchsetzt. — Nach 5 und 7 Tagen sieht man nicht mehr

im frischen Regenerat, sondern weit außerhalb verstreut einige Mitosen und auch Zeichen amitotischen Wachstums. — Im Bereich der Regenerate haben sich zahlreiche kleine polypöse Exrescenzen aus teilweise organisiertem, aber noch gut erkennbarem thrombotischem Material (überwiegend Fibrin) und einem vollständigen Endothelüberzug gebildet.

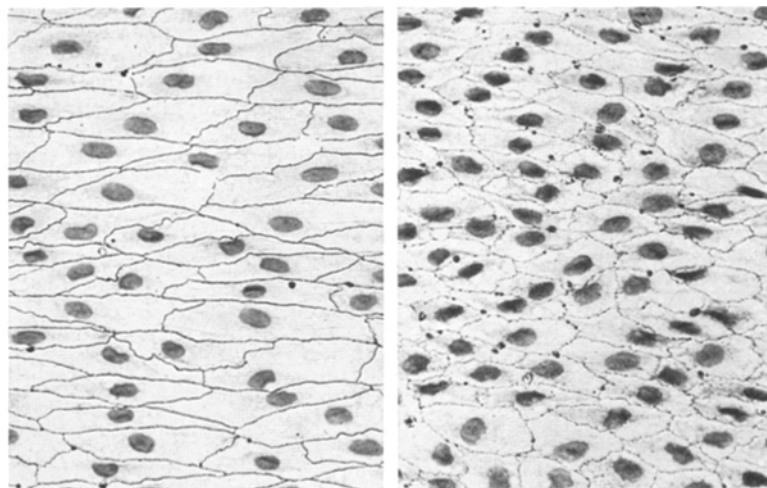


Abb. 7. Rechts: im vollständigen Regenerat 5 Tage nach der Quetschung erhöhte Kernzahl pro Flächeneinheit. Links: Kontrollbefund außerhalb des Regenerates. — V. jug. ext. des Kaninchens. Celloidinhäutchenpräparat. Vorversilberung. Hämatoxylin. 300fach

Tabelle. *Zellflächen, Kernflächen und Kern-Plasma-Flächenrelation der Regenerate bei fortgeschrittener Regeneration*

Zeit nach Läsion	Lokalisation	Zellfläche Mittelwert μ^2	Kernfläche Mittelwert μ^2	Kern-Plasma- Flächenrelation
5 Tage	Regenerat	457	66	1:6
5 Tage	übriges Endothel	1242	79	1:15
6 Tage	Regenerat	510	81	1:5
6 Tage	übriges Endothel	870	90	1:9
7 Tage	Regenerat	399	57	1:6
7 Tage	übriges Endothel	1146	106	1:10

Diskussion

Das Gefäßendothel läßt sich im Experiment durch Quetschung von außen oder durch Abschaben aus dem eröffneten Gefäß örtlich entfernen. Die letztere Methode wurde bisher bevorzugt (POOLE, SANDERS und FLOREY, 1958; COTTON, HARWOOD und WARTMAN, 1961), ist aber unnötig kompliziert und mit dem Nachteil verbunden, daß körperfremdes Material in die Lichtung eingeführt werden muß. Auch ohne Eröffnung des Gefäßes lassen sich größere Endotheldefekte erzeugen, wenn eine Quetschung an gleicher Stelle mehrmals wiederholt wird. Einmalige Quetschungen reichen hierfür nicht aus. Auch die von GOTTLOB und ZINNER (1962) als „hartes“ Trauma angegebene Ligatur garantiert keine vollständige Entfernung des Endothels.

GOTTLOB und ZINNER haben außerdem die Branchen einer Klemme mit Gummi überzogen und dadurch absichtlich eine vollständige Entfernung des Endothels durch einmalige Quetschung vermieden („weiches Trauma“). Unter Regeneration verstehen die Autoren nicht nur regeneratisches Wachstum, sondern auch Strukturänderungen und Erholung des erhaltenen Endothels nach örtlicher Schädigung.

Auch unsere Präparate zeigen neben vollständigen Defekten Endothelveränderungen, die GOTTLOB und ZINNER nach „weichem“ Trauma beschreiben, die aber bei uns durch „harte“ Einwirkungen hervorgerufen sind. Harte und weiche Traumen lassen sich offenbar weder methodisch noch an ihren Folgen eindeutig voneinander unterscheiden, d.h. Quetschungen ohne Gummiüberzug rufen auch Schädigungen des sonst erhaltenen Endothels, solche mit Gummiüberzug der Branchen sehr wahrscheinlich auch kleinere Defekte hervor. Letzten Endes kommt es darauf an, ob das Endothel örtlich vollständig entfernt oder ob das erhaltene Endothel durch Druckwirkung geschädigt wird. Durch örtlichen Endothelverlust wird eine reparative Regeneration ausgelöst (Defektregeneration). Durch reine Druckschädigung entstehen am erhaltenen Endothel regressive und progressive Veränderungen, die GOTTLOB und ZINNER beschrieben haben und die auch an unseren Präparaten zu sehen sind. Nach eigenen Beobachtungen können durch Druckschädigung auch herdförmige Pyknosen entstehen.

Über den Endotheldefekten liegen meist flache oder zumindest nur stellenweise etwas dickere Pariethalthromben. Der mechanische Endothelverlust allein bewirkt ebenso wenig wie die vollständige Endothelzerstörung nach Maceration (SINAPIUS und RITTMAYER, 1966) eine fortschreitende oder verschließende Thrombose. Form, Dicke und Oberflächenbeschaffenheit dieser flachen Thromben prägen das Endothelmuster des Regenerates. Über streifenförmigen Fibrinabscheidungen bilden sich z.B. Endothellängsreihen, wie sie GOTTLOB und ZINNER (1962) auch nach „weichem“ Trauma beobachtet haben.

Auch außerhalb der Defekte kommt es über mechanisch geschädigten, aber nicht abgeschilferten Endothelien zu Abscheidungen dünner Thrombocytenfilme oder von Mikrothromben aus Plättchen und wenigen Blutzellen von der Größe höchstens einer Endothelzelle (GOTTLOB und ZINNER, 1962). Derartige Mikrothromben werden meist auch durch fleckförmige Silberniederschläge markiert.

Als Ausgangspunkt der Endothelregeneration nach mechanisch erzeugten Defekten galt bisher meist das Endothel der Defektränder (POOLE, SANDERS und FLOREY, 1958; COTTON, HARWOOD und WARTMAN, 1961; SCHEVTSCHENKO, 1952). Bei der Regeneration nach doppelter Unterbindung (BUCK, 1961) und bei der Endothelüberkleidung von Gefäßprothesen (WYLIE, KERR und DAVIES, 1951) soll der Zellersatz dagegen von Monocyten ausgehen. Auch an unseren Präparaten haften an flachen Abscheidungsthromben über den Defekten und Defekträndern oft monocytenähnliche Zellen. Da deren Cytoplasma oft größer und unregelmäßiger gestaltet, die Kernform variabler ist, als bei typischen Monocyten, könnte es sich um abgeschilferte, dabei abgerundete und im Fibrinnetz hängengebliebene Endothelien handeln. Eine abschließende Beurteilung ist noch nicht möglich. Die Endothelregeneration geht von diesen Zellen sicher nicht aus, weil sie sich nicht zum geschlossenen Verband zusammenlagern und die Regeneration auch erfolgt, wenn sie vollständig fehlen. Als wichtigster wenn nicht gar einziger Ausgangspunkt der Regeneration läßt sich die Endothelproliferation von den Defekträn-

dern her in allen Stadien gut verfolgen. Ob auch subendotheliale Bindegewebszellen an der Defektheilung beteiligt sind, wie EFSKIND (1941) annimmt, bleibt offen, da es schwierig ist, diese Zellen von proliferierenden Endothelien zu unterscheiden. Denn die Endothelien der Defektränder wachsen wie Fibroblasten spindelförmig mit lang ausgezogenen Cytoplasmafortsätzen. Diese Proliferation beginnt schon in den ersten 24 Std nach der Schädigung, also etwas früher, als nach Maceration (48 Std). Die Regenerationsgeschwindigkeit läßt sich an der Breite des Randsaumes ablesen. Sie liegt zwischen 0,5 und 1 mm pro Tag und entspricht damit etwa den Angaben bei SCHEVTSCHENKO (1952). An den Arterien scheint sie, vielleicht wegen der stärkeren mechanischen Beanspruchung der Arterienwand, etwas geringer zu sein (nach COTTON, HARWOOD und WARTMAN, 1961, 0,5 mm pro Tag). Danach ist es schwer zu verstehen, daß bei POOLE, SANDERS und FLOREY (1958) 15–25 mm große Endotheldefekte der Bauchorta des Kaninchens noch nach mehr als 200 Tagen nicht geschlossen waren. Vielleicht war die Endothelüberkleidung durch wiederholte flache Abscheidungen verzögert oder der Spätdefekt durch unvollständige Häutchenpräparate vorgetäuscht.

Als Kriterien der Defektregeneration sind bisher nur Mitosen und vielkernige Riesenzellen des Endothels beschrieben worden (EFSKIND, 1941; POOLE, SANDERS und FLOREY, 1958; COTTON, HARWOOD und WARTMAN, 1961). Damit sind aber Wachstum und Vermehrung des Endothels nach mechanischer Läsion nicht ausreichend gekennzeichnet. Das schon in den ersten 24 Std einsetzende Zellwachstum kommt in Kernvergrößerungen um mehr als 50% bei gleichbleibender Kern-Plasma-Relation, die RNS-Synthese in einer kräftigen perinucleären Basophilie zum Ausdruck. Gleichzeitig nimmt die Zahl und Größe der Nucleolen beträchtlich zu, wie es HACKENSELLNER und TÖPELMANN (1965) auch bei der Regeneration nach doppelter Unterbindung beschrieben haben. Oft wird während des Zellwachstums die Kern-Plasma-Relation zugunsten des Cytoplasmas verschoben. Die einzelne Endothelzelle bedeckt dann eine zwei bis dreimal größere Fläche, und die Schließung der Endothellücke wird in dieser Weise beschleunigt.

Kern- und Zellvermehrung erfolgen wie bei der Maceration (SINAPIUS und RITTMAYER, 1966) nicht nur auf mitotischem, sondern gleichzeitig auch auf amitotischem Wege. Die Zahl der Mitosen ist nicht so groß, wie nach Maceration und scheint erst nach etwa 3 Tagen ihr Maximum zu erreichen. Schon im Beginn der Regeneration machen sich auch Erscheinungen amitotischen Wachstums durch direkte Kernteilungen und durch vielkernige Riesenzellen bemerkbar. Der direkten Kernteilung geht wahrscheinlich immer eine endomitotische Polyploidisierung voraus. EFSKIND (1941) sowie POOLE, SANDERS und FLOREY (1958) führen vielkernige Endothelien auf Mitosen ohne nachfolgende Zellteilung zurück. Innerhalb vielkerniger Endothelien sind aber an unseren Präparaten niemals Mitosen zu sehen, und die beobachteten Mitosen scheinen stets von Zellteilungen gefolgt zu sein. Auch für eine Konfluenz aus Einzelzellen haben sich keine Anhaltspunkte ergeben. Oft läßt sich aus den Beobachtungen schließen, daß Vielkernige aus direkten Teilungen hervorgehen. Wir sehen die Mehrkernigkeit daher als Erscheinung amitotischen Wachstums an. Wie diese Zellen funktionell zu beurteilen sind, ist noch unklar. Im Hinblick auf eine rasche Schließung der Endothellücken sind sie vollwertig, weil die Zellen stets einen der Kernzahl entsprechend größeren Cytoplasmaleib besitzen und daher äquivalente Flächen bedecken.

Als Begleiterscheinung der Proliferation wird im Frühstadium oft der geschlossene Zusammenhang des Endothels aufgegeben und erst später wiederhergestellt. Das Endothel wächst also vom Rand her zunächst wie in der Gewebekultur aus und unterscheidet sich in diesem Stadium nicht von Fibroblasten.

Das Zellwachstum ist nach vollständiger Überkleidung des Defektes nicht abgeschlossen, sondern hält noch eine Zeit lang (an unseren Präparaten mindestens für 7 Tage) an. Diese überschießende Regeneration führt nicht zur Ausbildung von Endothelpolypen, sondern zu einer erheblichen Verschiebung der Kern-Plasma-Relation zugunsten der Kerne. Über dem alten Defekt liegen dann die Kerne besonders dicht. Der noch unbekannte Wachstumsreiz wirkt also auch nach der Heilung ohne erkennbaren Zweck noch fort. Polypöse Excrescenzen, die in diesem Stadium verstreut auftreten, sind nicht, wie GOTTLOB und ZINNER (1962) meinen, reine Endothelwucherungen, sondern gehen aus kleinen zöttchenförmigen Thromben hervor, die zellig organisiert und von Endothel überkleidet werden. Auch die flachen Thromben werden in dieser Weise incorporiert. Herdförmiges regeneratisches Wachstum ist auch am Endothel der Arterien und Venen des Menschen bekannt und ätiologisch noch nicht geklärt. Da das Endothel dieser Gefäße im Laufe des Lebens starken Dehnungs- und Scherkräften ausgesetzt ist, kann mit wiederholten mechanischen Defekten gerechnet werden; auf diesem Wege wäre die Auslösung einer Defektregeneration denkbar. GOTTLOB und ZINNER (1962) glauben dies nicht, weil sie bei der Defektheilung (nach „hartem“ Trauma) keine vielkernigen Riesenzellen beobachtet haben. Ihr Einwand wird hinfällig, nachdem die Mehrkernigkeit auch bei experimenteller Defektregeneration erwiesen ist. In diesem Punkt stimmen experimentelle und spontane Wachstumsherde überein, nicht aber hinsichtlich der Mitosehäufigkeit. Denn Mitosen sind beim Menschen äußerst selten (LINZBACH, 1952, 1955; SINAPIUS, 1952, 1958), im Beginn der Defektregeneration dagegen oft sehr zahlreich. Da im Experiment nach Abschluß der Regeneration noch amitotische Wachstumsherde ohne gleichzeitige Mitosen bestehen bleiben, könnte auch beim Menschen eine mitotische Phase vorausgegangen sein. Andererseits ist es auch denkbar, daß Mitosen beim Menschen altersabhängig seltener werden und daß sich das amitotische Wachstum damit in den Vordergrund drängt. Das Experiment erlaubt hier keine Entscheidung.

Zusammenfassung

An der Vena jugularis externa des Kaninchens wurden durch Quetschung herdförmige bis 5 mal 7 mm große Endotheldefekte erzeugt. Das Endothel wurde an Celloidininhäutchenpräparaten 1—7 Tage später untersucht. Ausgangspunkt der Regeneration ist vor allem das Endothel der Defektränder. Die Regenerationsgeschwindigkeit beträgt etwa 0,5—1 mm pro Tag. Monocyten sind an der Regeneration nicht beteiligt. Die Mitwirkung subendothelialer Bindegewebszellen ist nicht ausgeschlossen. Das Frühstadium der Proliferation ist durch offene Lagerung der Zellen im Verband, durch allgemeine Kernvergrößerung, durch zusätzliche Cytoplasmavermehrung, durch Mitosen und durch Zeichen amitotischen Wachstums gekennzeichnet. Bereits 24 Std nach der Operation treten vielkernige Endothelien auf. Die Zellvermehrung hält noch an, nachdem der Defekt geschlossen ist und bewirkt eine Vermehrung der Kernzahl pro Flächeneinheit.

The Regeneration of Venous Endothelium after Experimental Crushing

Summary

Endothelium of the external jugular vein of the rabbit was removed from an area 5×7 mm by crushing this part of the vessel. Regeneration of the endothelium during the following 7 days was studied by means of the celloidin- „Häutchen“ preparation. The regeneration started from the endothelium at the borders of the defects and advanced about 0.5—1 mm daily. Monocytes did not take part in the regeneration. Subendothelial connective tissue cells in the regenerative process possibly participated. In the early stage of proliferation the regenerating endothelium formed a fenestrated „open layer“; nuclei were generally enlarged, the cytoplasm increased and in addition to mitotic growth, even amitosis occurred. Multinucleated endothelial cells appeared 24 hours after crushing the vessel. The increase in cells continued after the defect was closed. By this means an increased number of nuclei in a given area resulted.

Literatur

- BUCK, R. C.: Intimal thickening after ligation of arteries. An electron-microscopic study. *Circulat. Res.* **9**, 418—426 (1961).
- COTTON, R. E., T. R. HARWOOD, and W. B. WARTMAN: Regeneration of aortic endothelium. *J. Path. Bact.* **81**, 175—180 (1961).
- EFKIND, L.: Die Regenerationsverhältnisse im Intimaepithel nach Gefäß-Sutur. *Acta chir. scand.* **84**, 283—309 (1941).
- GOTTLÖB, R., u. G. ZINNER: Über die Regeneration geschädigter Endothelien nach hartem und weichem Trauma. *Virchows Arch. path. Anat.* **336**, 16—32 (1962).
- HACKENSELLNER, H. A., u. I. TÖPELMANN: Das Flächenbild des Endothels der doppelt ligierten Arteria carotis des Kaninchens. *Acta morph. Acad. Sci. hung.* **13**, 359—375 (1965).
- LINZBACH, A. J.: Vergleichende phasenmikroskopische Untersuchungen am Deckepithel der Leberkapsel und am Aortenendothel. *Z. Zellforsch.* **37**, 554—572 (1952).
- Quantitative Biologie und Morphologie des Wachstums. In: *Handbuch der allgemeinen Pathologie*, Bd. VI, Teil I. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1955.
- POOLE, J. C. F., A. G. SANDERS, and H. W. FLOREY: The regeneration of aortic endothelium. *J. Path. Bact.* **75**, 133—143 (1958).
- Further observations on the regeneration of aortic endothelium in the rabbit. *J. Path. Bact.* **77**, 637 (1959).
- SCHEVTSCHENKO, N. A.: Reaktive Veränderungen des Endothels der Halsvenen. *Dokl. Akad. Nauk. SSSR, N.S.* **83**, 473—476 (1952).
- SINAPIUS, D.: Über das Aortenendothel. *Virchows Arch. path. Anat.* **322**, 662—664 (1952).
- Über das Endothel der Venen. *Z. Zellforsch.* **47**, 560—630 (1958).
- , u. P. RITTMAYER: Experimentelle Mazeration und Regeneration des Venenendothels. Untersuchungen an der Vena jugularis externa des Kaninchens. Im Druck.
- WYLIE, E. J., E. KERR, and O. DAVIES: Experimental and clinical experiences with the use of fascia lata applied as a graft etc. *Surg. Gynec. Obst.* **93**, 257—272 (1951).

Professor Dr. D. SINAPIUS
Pathologisches Institut der Universität
34 Göttingen, Gosslerstr. 10