

Aus dem Anatomischen Institut und dem Gerontologischen Laboratorium
der University of Saskatchewan (Direktor: Prof. Dr. med. R. ALTSCHUL)

Über eine eigenartige Reaktion der Endothelzellen*

Von

RUDOLF ALTSCHUL

Mit 10 Textabbildungen

(Eingegangen am 15. Dezember 1956)

In dem Bestreben, möglichst alles, was über Endothel bekannt ist, zusammenzutragen und anderen zugänglich zu machen, habe ich vor kürzerer Zeit eine Monographie über diese Zellart veröffentlicht. Nach dem Erscheinen des Buches habe ich eine Endothelreaktion experimentell hervorgerufen, die der Aufmerksamkeit anderer Forscher entgangen zu sein scheint. Jedenfalls habe ich in der mir zugänglichen Literatur keine Beschreibung dieser Veränderungen gefunden. Auch findet sich kein ähnliches Verhalten bei anderen Zellarten. Aus diesen Gründen glaube ich, daß die folgenden Beobachtungen veröffentlicht zu werden verdienen.

Methode

Die Befunde der vorliegenden Arbeit wurden an der zentralen Arterie der Außenseite des Kaninchenohres („Löffel“) bei 20 Tieren erhoben. In anderen Gefäßen konnte die Reaktion in solcher Klarheit nicht gesehen werden, obwohl anzunehmen ist, daß eine Änderung der Technik diese Phänomene auch dort und bei anderen Tierarten wird hervorrufen und aufzeigen können.

Die zentrale Arterie des Kaninchenohres ist zwischen der Haut der Außenseite des Ohres und dessen Knorpelplatte fest eingefügt und kaum verschiebar. Wenn man dieses Gefäß nun an mehreren Stellen mit einer feinen Nadel ansticht, kommt es entweder zu keinen sichtbaren oder bloß zu geringen Blutungen. Dies mag zum Teil auf das feste Gefüge des umgebenden Gewebes, zum Teil auf kräftige Gefäßkontraktion zurückzuführen sein. Narkose oder Lokalanästhesie sind nicht notwendig. Besonders wenn scharfe Nadeln benutzt werden, zeigt das Verhalten der Tiere keine besondere Reaktion auf die Einstiche. Nach einer Zeitspanne, die in meinen Versuchen zwischen wenigen Minuten und 14 Tagen schwankte, werden die Tiere entweder durch intravenöse Luftinjektion oder durch intraperitoneale Injektion eines Barbitursäurederivates getötet, die Ohren abgeschnitten und in Formalin fixiert. 1—2 Tage später wird die Arterie auspräpariert, in 95 % igem Alkohol nachfixiert, dann in kürzere Segmente geschnitten und in der üblichen Weise in Paraffin eingebettet. Schnitte von 8 μ werden am besten mit der Feulgen-Schiff-Kernfärbung behandelt. Die einfacheren Hämatoxylin- oder Toluidin-Färbungen geben recht gute Übersichtspräparate, ohne jedoch die Klarheit der Feulgen-Schiff-Methode zu erreichen.

* Durchgeführt mit Unterstützung der Medical Division, National Research Council of Canada.

Die optimale Zeitspanne zur Beobachtung der zu schildernden Endothelveränderungen betrug 24 Std, doch traten auffällige Veränderungen auch schon wenige Minuten nach dem Anstechen auf, waren aber nicht mehr nach 36 Std zu sehen.

Da die Annahme nahelag, daß eine Querkontraktion der Arterie eine große, ja vielleicht die wesentlichste Rolle bei den Zellveränderungen spielen könnte, wurden 3 Tieren letale Dosen von Adrenalin intravenös gespritzt und die Ohrarterien, sowie andere Gefäßgebiete, untersucht. Bei anderen Versuchstieren wurde eine Kühlung der Ohrarterie mit Eiswürfeln unmittelbar vor dem Tode vorgenommen. Diese Behandlung ergab aber keine besonderen Befunde und es wird daher nicht weiter auf sie eingegangen.

Ergebnisse

In mikroskopischen Längsschnitten vieler traumatisierter Ohrarterien und ihrer Ästchen findet man längliche Formationen in der inneren Auskleidung des Gefäßes, die die Kernfärbstoffe intensiv angenommen haben und meistens mehr ins Lumen hineinragen als benachbarte Endothelkerne, die sie in ihrer Länge auch weit übertreffen (Abb. 1). Besonders eindrucksvoll ist die Reaktion in der Mehrzahl jener Fälle, die 24 Std vor dem Tode angestochen worden waren. Bei stärkerer Vergrößerung sieht man, daß diese intensiv gefärbten Strukturen Einkerbungen aufweisen oder aus vielen kleinen Zellkernen zusammengesetzt erscheinen (Abb. 2). Letztere sind manchmal sogar spiralförmig oder korkzieherartig angeordnet. Öfters sieht man, daß diese Gebilde normal erscheinenden Endothelkernen aufgelagert sind, als wären sie über sie hinweggekrochen (Abb. 3). In anderen Gesichtsfeldern oder in anderen Schnitten sieht man Zellkerne aneinandergereiht, ohne daß dieselben in direktem Kontakt miteinander stehen (Abb. 4). Diese Einzelkerne sind deutlich kleiner als die benachbarten unveränderten oder wenigstens nicht deutlich veränderten Endothelkerne.

Nicht selten ragen einzelne Endothelkerne, häufiger Kernkonglomerate, gestielt in die Lichtung und man ist geneigt anzunehmen, daß, wäre der Tod des Tieres etwas später eingetreten, diese Kernformationen ins Lumen abgestoßen worden wären (Abb. 5). Wenn ich hier bloß von Kernen spreche, so besagt das nicht, daß das Cytoplasma unbeteiligt ist. Doch ist leicht einzusehen, daß infolge seiner schlechten Färbbarkeit und fehlenden Abgrenzbarkeit alle Vorgänge nur an den Kernen deutlich zu verfolgen sind.

Hier und da sieht man in der Gefäßauskleidung auch chromophile Gebilde, die überhaupt keine Struktur aufweisen und bloß in Analogie zu weniger fortgeschrittenen aber immerhin ähnlichen Kernkonglomeraten als durch Kernverschmelzung entstanden gedeutet werden müssen.

Da bei den vorhergehenden Untersuchungen die Frage auftauchte ob die Entstehung dieser Kernformationen auf eine durch Kontraktion des Gefäßes bedingte Kern- und Plasmaverschiebung zurückzuführen ist, wurden Querschnittsbilder eingehend studiert. Zwar ist eine Verkleine-

rung des Lumens in der angestochenen Arterie, wenigstens nach dem Tode, nicht deutlich durch Messungen feststellbar, doch scheint die starke Faltung der Elastica interna ein genügender Hinweis zu sein. Diese

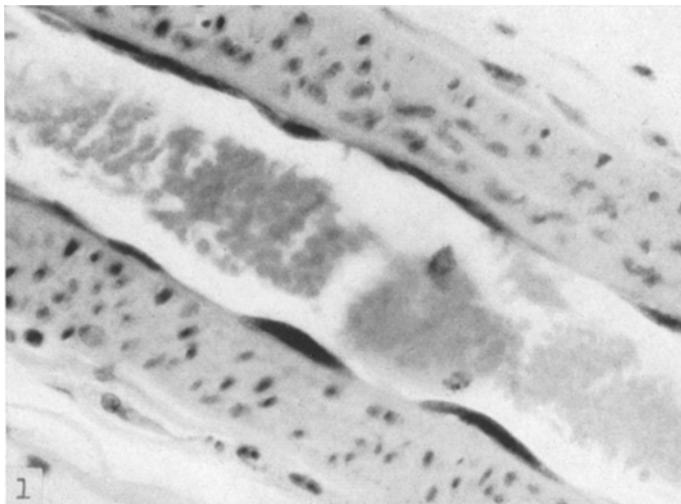


Abb. 1. (Abb. 1—7 stammen von Arterien, die 24 Std vor dem Tode durch Nadelstiche verletzt worden waren. Keine der Photographien ist retuschiert.) Eisen-Hämatoxylin. Vergr. 500mal

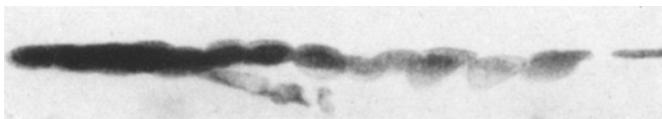


Abb. 2. Feulgen-Schiff-Färbung. Vergr. 750mal

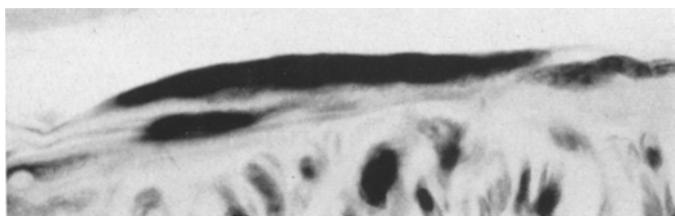


Abb. 3. Hämatoxylin-Eosin-Färbung. Vergr. 750mal

Vermutung, daß nämlich die Kernkonglomerate und die agglutinationsartige Lagerung kleiner Kerne auf ein durch Kontraktion des Gefäßes hervorgerufenes Gleiten von einander benachbarten Endothelzellen zurückzuführen sind, wird an den Querschnitten bestätigt (Abb. 6). Die

durch Kräuselung des Lumens gebildeten Furchen zeigen in der überwiegenden Mehrzahl einen leeren Zwischenraum und es ist leicht einzusehen, daß die in ihnen enthaltenen Endothelzellen durch seitlichen Druck auf die Kuppen der Längsfalten verdrängt wurden. „Leere“ weite Furchen, wie z. B. in Abb. 7, dürften auf ein postmortales Nachlassen der

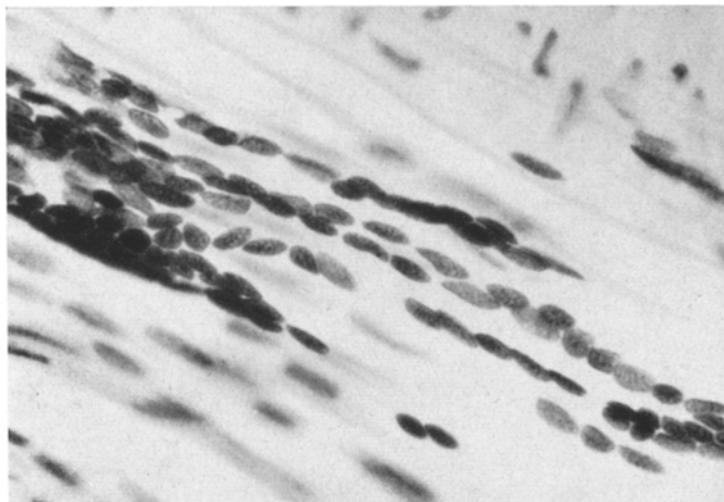


Abb. 4. Flachschnitt. Feulgen-Schiff-Färbung. Vergr. 750mal

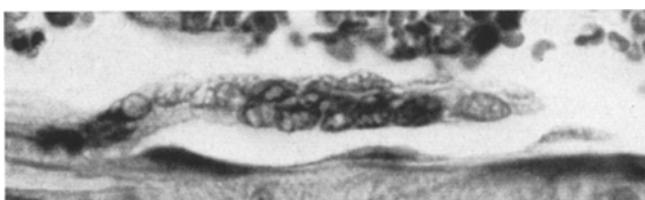


Abb. 5. Hämatoxylin-Eosin-Färbung. Vergr. 750mal

Kontraktion zurückzuführen sein, obwohl man nicht ausschließen kann, daß so weit verschobene Zellen, auch wenn noch während des Lebens die Kontraktion nachläßt, nicht ohne weiteres in ihre frühere Lage zurückkehren. Bei diesen Zellverschiebungen kommen öfters Zellüberlagerungen auf den Kuppen vor. Auch ist das Cytoplasma selbst nicht in den Furchen, häufig aber auf den Kuppen sichtbar.

Die Verletzung der Arterienwand hat keine unmittelbare Beziehung zu den Endothelveränderungen, denn diese fehlen in der unmittelbaren Umgebung der Einstichstellen, kommen dagegen häufig in unverletzten Seitenästchen vor (Abb. 1).

In Arterien der durch *Adrenalin* getöteten Tiere ist eine Lumenverkleinerung viel deutlicher festzustellen, wobei auch eine deutlichere Abschilferung der Endothelzellen und Entblößung der Innenwand vorkommt. Häufig liegen zahlreiche Endothelzellen im Lumen zwischen

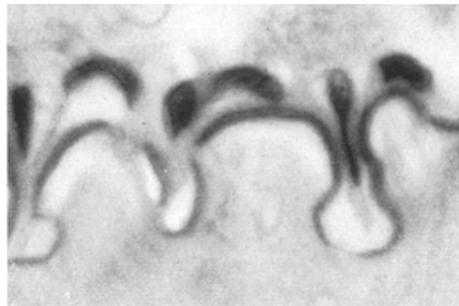


Abb. 6. Feulgen-Schiff-Färbung, mit VIERHOEFFS Elasticamethode nachbehandelt. Vergr. 1966mal (Ölimmersion). Endothelkerne scheinen durch die Kontraktion der Elastica interna aus den Furchen herausgepreßt zu werden

den Blutzellen, ein Befund, welcher jenem gleicht, den wohl jeder Pathologe schon erhoben hat, wenn er mit Präparaten zu tun hatte, die von spät sezierter Leichenmaterial stammten. Dagegen sind die Kernveränderungen selbst weniger deutlich als nach Anstechen.



Abb. 7. Hämatoxylin-Eosin. Vergr. 1600mal. Beachte die „leere“ Furche und die Überlagerung der Endothelkerne

In Venen, selbst wenn sie angestochen worden waren, sieht man die beschriebenen Kernveränderungen nicht, obwohl in der Nähe der Verletzung zweikernige Endothelzellen keine Seltenheit sind, was wahrscheinlich als Ausdruck unvollendeter Amitose gedeutet werden kann.

Besprechung der Befunde

Aus den eben beschriebenen Befunden darf man schließen, daß in angestochenen Arterien des äußeren Ohres des Kaninchens, oder nach

letalaler Adrenalininjektion, eine beträchtliche Gefäßkontraktion erfolgt, die eine Kräuselung der Elastica interna bewirkt und Verschiebungen im Endothel veranlaßt (Abb. 8—10). Diese Verschiebungen sind nur an den Zellkernen deutlich festzustellen. Ein Zellkern, von verschiedenen großen Mengen von Zellplasma begleitet, rückt auf die Faltenkuppe und begegnet

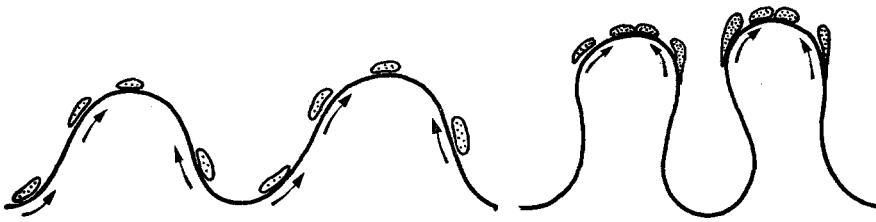


Abb. 8

Abb. 9

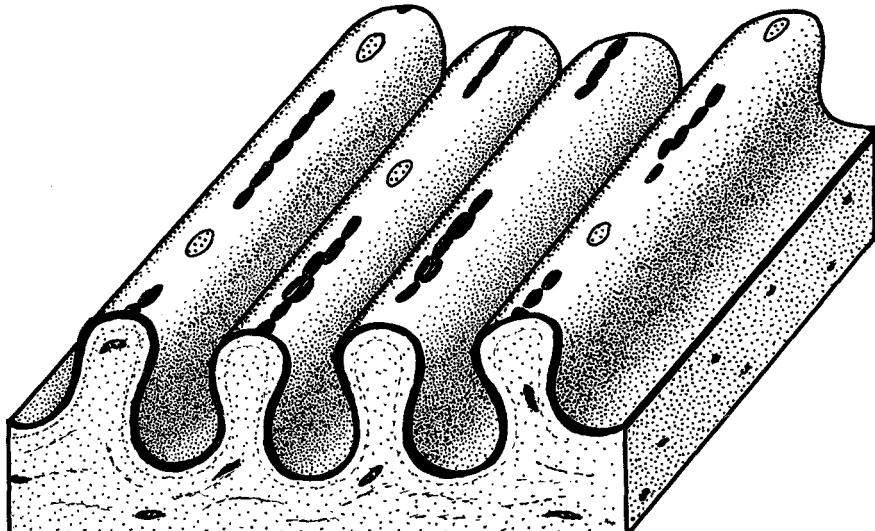


Abb. 10

Abb. 8—10. Schematische Darstellung der Verschiebung des Endothels als Folge der Gefäßkontraktion. Die dunkle Linie stellt die Elastica interna dar, die Pfeile geben die Richtung der Verschiebung der Endothelkerne an. In Abb. 10 sind die pyknotischen Kerne schwarz

einem Kern vom anderen Abhang der Falte oder einem ortsständigen Kern. Diese benachbarten Kerne lagern sich den Partnern an oder überlagern einander. Die alternierende Anordnung der Endothelzellen in normalen — nicht kontrahierten Arterien — läßt vermuten, daß es sich bei der Kernkonglomeration um eine Reihenbildung der Zellen handelt, bei der sich die Endothelkerne in den kontrahierten Arterien öfter mit den Polen als mit den Seiten aneinanderlegen. Vergleiche von Längsschnitten und Querschnitten bestätigen das. Die Kräfte, welche die An-

lagerung oder Überlagerung bewirken, sind anscheinend so stark, daß es oft zu einer teilweisen oder vollkommenen Kernverschmelzung kommt.

Bei all diesen Vorgängen werden die Einzelkerne viel kleiner. Derzeit ist keine endgültige Erklärung für diese Reduktion des Kernvolumens möglich, doch ist anzunehmen, daß die Kompression einen Flüssigkeitsaustritt aus dem Kern verursacht und auf diese Weise auch die intensive Kernfärbung erklärlieh macht.

Was mit dem Cytoplasma geschieht, ist aus den meisten Präparaten kaum ersichtlich. In Querschnitten ist es auf den Faltenkuppen gewöhnlich ziemlich deutlich, in den Furchen selbst nicht sichtbar, was auf eine Verschiebung der Hauptmasse hinweist. Unklar bleibt, was mit dem Cytoplasma geschieht, das vor der Kernverschiebung zwischen den Kernen gelegen war. In den Fällen, in denen die Kerne mehr oder weniger vollkommen aneinanderstoßen, muß es zu einer praktisch vollkommenen Verdrängung kommen. Noch weniger Klarheit besteht über das Schicksal der Zellgrenzen. Dagegen ist das Vorwölben der Kernkonglomerate in die Lichtung leicht verständlich.

Nicht festzustellen ist, ob die geschrumpften und „verbackenen“ Endothelzellen nach Abklingen der Kontraktion wieder normal werden können oder ob sie alle schließlich abgestoßen werden. In letzterem Falle muß wohl eine ernstere Beeinträchtigung des Gefäßes angenommen werden, welche zu sekundären Schädigungen führen dürfte, die vor allem die Permeabilitätsverhältnisse beeinflussen sollten. Wieweit benachbarte Zellen für den Verlust der abgestoßenen Elemente aufkommen, kann derzeit nicht festgestellt werden. Bekanntlich hört mitotische Teilung der Endothelzellen nach, oder sogar schon vor Abschluß des Gefäßwachstums auf. Beim Erwachsenen kommt mitotische Teilung bloß in neu auswachsenden Capillaren und in unterbundenen Gefäßen vor, in beiden Fällen also dort, wo entweder noch keine oder schon keine Blutströmung mehr besteht. Falls es also nach Abschilferung zu einer Vermehrung der verbliebenen Endothelzellen kommt, muß wohl angenommen werden, daß dies durch Amitose geschieht.

Es mag dahingestellt bleiben, ob eine so starke Gefäßkontraktion auch unter anderen Umständen, in anderen Gefäßgebieten, bei anderen Tierarten und beim Menschen vorkommt, und, falls dies der Fall ist, ob nach ihrem Abklingen das Gefäßendothel für eine längere Zeit als pathologisch angesehen werden muß. Daß es beim Menschen während verschiedener Krankheiten zu einer Abstoßung von Endothelzellen in den Blutstrom kommt, ist wiederholt berichtet worden. Eine Abschilferung kann auch beim Menschen experimentell hervorgerufen werden. Wegen diesbezüglicher Literaturangaben verweise ich auf meine Monographie.

Zusammenfassung

Wenn man die zentrale Arterie an der Außenfläche des Ohres bei Kaninchen durch Anstechen verletzt, so kommt es sehr bald zu Veränderungen am Endothel, die 24 Std nach der Verletzung am deutlichsten sind: Kerne der Endothelzellen bilden längliche Konglomerate, einfachere

Anlagerungen oder wenigstens deutliche Annäherungen. Einzelne Kerne oder Kernkonglomerate erscheinen gestielt oder wölben sich in die Lichtung vor, was zu einer Abstoßung ins Lumen führen dürfte. Im Vergleich zu benachbarten, unveränderten Kernen, sind diese Kerne bedeutend kleiner, wofür ein Flüssigkeitsverlust verantwortlich sein dürfte.

Intravenöse Adrenalininjektionen erzeugen ähnliche Bilder, wogegen Abkühlen mit Eiswürfeln keine derartige Reaktion hervorruft. An Venen des äußeren Ohres konnte die Reaktion nicht hervorgerufen werden.

Die beschriebenen Zellveränderungen, demonstrierbar vor allem an den Kernverschiebungen, werden auf eine starke Gefäßkontraktion zurückgeführt.

Literatur

ALTSCHUL, R.: Endothelium. Its development, morphology, function and pathology. New York: Macmillan & Co. 1954.

Prof. Dr. RUDOLF ALTSCHUL, University, Saskatoon, Kanada
