

Aus dem Institut für gerichtliche Medizin der Universität Lund (Schweden)

## Experimentelle pulmonale Gewebstrümmerembolie

Von

GERHARD E. VOIGT

Mit 6 Textabbildungen

(Eingegangen am 10. November 1961)

Als Folge einer Gewebsertrümmerung durch stumpfe Gewalt kommt es bekanntlich sehr häufig zur Einschwemmung blutfremder Substanzen in eröffnete Gefäße, Verschleppung in die Lungenarterien und eventuell in den großen Kreislauf. Es handelt sich dabei in erster Linie um flüssiges Fett aber auch andere Gewebbestandteile wie Knochenmarkszellen bei Knochenbrüchen, Parenchymzellverbände bei Verletzungen parenchymatöser Organe oder Muskelfasern bei Muskelquetschungen (GIESE). Annehmbar gilt dies auch für kleine Bindegewebspartikel sowie Endothelverbände aus zerfetzten Gefäßen; doch ist deren Abgrenzung in histologischen Schnitten der Lungen (Sektionsmaterial) von solchen Endothelzellen und Faserstrukturen nicht möglich, die durch postmortale Veränderungen in das Innere der Gefäßlumina gelangt sind.

In einer sehr umfangreichen Literatur ist bislang nur erörtert worden, welche Wirkung die Embolisierung der Lungengefäße mit reinem Fett hat. Es erschien deshalb angebracht zu untersuchen, wie sich die Verschleppung von solchen Gewebspartikeln auswirkt, von denen angenommen werden kann, daß sie gemeinsam mit dem flüssigen Fett in einem Zertrümmerungsbezirk in eröffnete Gefäße gelangen können. Schädigungen durch stumpfe Gewaltwirkungen sind das subcutane Gewebe und die Skelettmuskulatur wohl am meisten ausgesetzt. Es wurde deshalb die Wirkung von Partikeln dieser Gewebe bei intravenöser Verabreichung im Tierversuch geprüft.

### *Material und Methode*

Als Versuchstiere dienten Kaninchen, denen homogenisiertes und in physiologischer Kochsalzlösung aufgeschwemmtes körpereigenes oder von anderen Kaninchen stammendes subcutanes Fett- und Bindegewebe oder außerdem Skelettmuskulatur intravenös injiziert wurden. Das Material wurde einige Stunden zuvor aus der Schenkelbeuge entfernt und in einem Homogenisator nach POTTER unter Zusatz von Kochsalzlösung und unter Kühlung sorgfältig zermahlen. Der in das Homogenisatorgefäß eingeschlifflene Kolben war an der Unterseite nicht mit Glaswarzen

versehen sondern ebenfalls geschliffen. Es gelang eine Zerkleinerung des Gewebes bis zu einem solchen Grade, daß in Ausstrichen noch kleine Faserfragmente von Bindegewebe und elastischen Fasern identifizierbar waren, sowie Trümmer von Zellkernen und in muskulaturhaltigem Material kleinste Partikel von Muskelzellen. Im übrigen wurde das Bild von kleinen Fettkügelchen und kleinsten Teilchen eines amorphen Materials beherrscht. Das dünnflüssige Homogenisat ließ sich ohne Schwierigkeiten durch eine Kanüle mit einem inneren Durchmesser von etwa 0,2 mm (Nr. 18) in die Spritze aspirieren.

Zur Erhaltung der Sterilität wurde auf umständliche Wägemanipulationen verzichtet, weshalb die eingewogenen Substanzmengen etwas unterschiedlich waren. In sämtlichen Versuchen wurde dem Homogenisat Fettgewebe beigegeben, da das später in den Lungen histologisch nachweisbare Fett ein guter Indicator dafür ist, wie sich das Material in den Lungen verteilt hatte. Die Flüssigkeit wurde sehr langsam in die Ohrvene injiziert (etwa 4 min).

A. 12 Kaninchen (Durchschnittsgewicht 2200 g) erhielten Homogenisate, die aus 4 ml physiologischer Kochsalzlösung und durchschnittlich 0,5 g Binde- und Fettgewebe bestanden. Zwei der Tiere wurden nach der Injektion von 0,07 bzw. 0,2 ml/kg Körpergewicht unruhig, bekamen sehr rasch danach eine schnappende Atmung, schlugen kräftig mit den Vorder- und Hinterläufen und verstarben 1 bzw. 6 min nach Abschluß der Injektionen. Die Tiere hatten körpereigenes Gewebe erhalten. Nach diesen Erfahrungen wurden die Injektionen jeweils dann abgebrochen, wenn die geringsten Anzeichen für Unruhe bemerkt wurden. Von den übrigen Tieren wurden jeweils zwei (von denen eines körpereigenes Gewebe und das andere solches von anderen Kaninchen erhalten hatte) am 1., 4., 8. und 14. Tag nach der Injektion durch Inhalation von  $H_2S$  getötet bzw. nach 3 Wochen.

Weitere 12 Tiere erhielten Homogenisate, die aus 4 ml physiologischer Kochsalzlösung und durchschnittlich 0,5 g Muskulatur und Fettgewebe bestanden. Zwei Tiere verstarben alsbald nach der Injektion von 0,3 bzw. 0,27 ml/kg Körpergewicht unter den gleichen Symptomen wie voranstehend geschildert. Ein weiteres Tier verstarb nach 24 Std. es hatte 0,2 ml/kg Körpergewicht erhalten. Die übrigen Tiere wurden nach Ablauf der gleichen Zeiten getötet wie die Tiere, die Homogenisate von Binde- und Fettgewebe erhalten hatten; auch das Vorgehen bei den Injektionen war das gleiche. Die injizierten Mengen lagen zwischen 0,09 und 0,2 ml/kg Körpergewicht.

B. 6 Tiere erhielten je 2ml der Abgüsse von zentrifugierten (10 min 3500 U/min) Homogenisaten aus Binde- und Fettgewebe (0,5 g/4 ml physiologischer Kochsalzlösung). Hierzu wurde teils körpereigenes, teils körperfremdes Material verwendet. Auf die Injektion partikelfreien Muskelextraktes wurde verzichtet, da derartige Versuche bereits von THIES und LINDNER vorgenommen worden sind. Die Tötung erfolgte 4,8 bzw. 14 Tage nach der Injektion.

C. 6 Kaninchen erhielten Homogenisate aus Binde- und Fettgewebe (1 g/4 ml physiologischer Kochsalzlösung) und weitere 6 Kaninchen Homogenisate von Muskulatur und Fettgewebe (1 g/4 ml physiologischer Kochsalzlösung), die vor der Injektion im Wasserbad 15 min auf 60° C erhitzt worden waren. Die injizierte Menge des binde- und fettgewebshaltigen Materials lag zwischen 0,2 und 0,3 ml/kg Körpergewicht, die des muskulaturhaltigen Homogenisates zwischen 0,25 und 0,35 ml. Die Tiere wurden 1, 4 oder 8 Tage nach der Injektion getötet.

D. Außerdem wurden 6 Kontrolltiere untersucht, denen jeweils 0,5 ml sterile physiologische Kochsalzlösung injiziert worden war. Die Tötung erfolgte nach 4 bzw. 8 Tagen. Die Tiere waren unter den gleichen äußeren Bedingungen gehalten worden wie die übrigen Versuchstiere.

*Ergebnisse*

## A. Injektion nicht erhitzten Homogenisates.

Wie bereits angeführt, verstarben 4 Tiere sofort nach der Injektion. Die Lungen erschienen bei der Sektion gebläht und zeigten einzelne subpleurale Blutungen. Histologisch ließen sich atelektatische Bezirke und in anderen Abschnitten ein Lungenödem nachweisen sowie Blutungen in die Lungenalveolen. Die Endothelien der mittleren und größeren Arterien waren teilweise aufgerichtet. In den Lumina der Arterien sind gelegentlich kleinere auffallende Leukocytenanhäufungen zu sehen. Nach der Fettfärbung fallen hier und da, gleichmäßig über die Schnitte verteilt, kleine Fettkügelchen in den Capillaren auf. Außerdem sieht man nach der v. Gieson-Färbung kleine, rotgefärbte amorphe Partikel (homogenisiertes Gewebe) in einzelnen Arterien und Capillaren. Im übrigen ist es nicht möglich, Teile des embolisierenden Materials zu finden, insbesondere Kerne und Kerntrümmer oder Fragmente von Muskelzellen. Bei einem der Tiere, das ein muskulaturhaltiges Homogenisat erhalten hatte und gleich verstorben war, ließ sich bei der sofort nach dem Tode durchgeführten Sektion im rechten Vorhof des Herzens ein großes Blutgerinnsel nachweisen, in dem histologisch ein grobes Fibringerüst vorhanden war.

Einen Tag nach der Injektion einer nicht sofort tödlichen Menge des Materials sind bei den Tieren, die ein muskulaturhaltiges Homogenisat erhalten hatten, in zahlreichen Ästen der Lungenarterien deutliche Thromben zu beobachten, die aus einem Fibringerüst, Thrombocytenhaufen, Erythrocyten und Leukocyten bestehen. An einzelnen Stellen sieht man, wie die Blutplättchen um kleine, in der v. Gieson-Färbung rot gefärbte Partikel (homogenisiertes Gewebe) gelagert sind. In den Thromben sind außerdem mitunter kleine Fragmente quergestreifter Muskulatur zu erkennen.

Bei den Tieren, die eine Injektion von homogenisiertem Binde- und Fettgewebe erhalten hatten, waren nur vereinzelt kleine Thromben in den Arterien zu beobachten, während sich in kleineren Arterien und Capillaren vielfach ein homogenes, in der v. Gieson-Färbung rot gefärbtes, PAS-positives Material vorfand, in dessen Umgebung häufig Ansammlungen von Leukocyten waren.

Die Lungenalveolen waren bei sämtlichen Tieren teils atelektatisch, teils enthielten sie bezirksweise Ödemflüssigkeit stellenweise aber auch Erythrocyten.

Vier Tage nach der Injektion muskulaturhaltigen Materials hat eine Organisation der in vielen Lungenarterien befindlichen Thromben begonnen. Es läßt sich in ihnen bereits eine beginnende Hyalinisierung feststellen. Sie haften meist nur einer Wandseite der im Querschnitt

getroffenen Gefäße an, von der aus Fibroblasten und Angioblasten einsprossen. Der frei in das Gefäßlumen hineinragende Teil der Thromben ist von Endothel überzogen. An anderen Stellen sieht man, einer

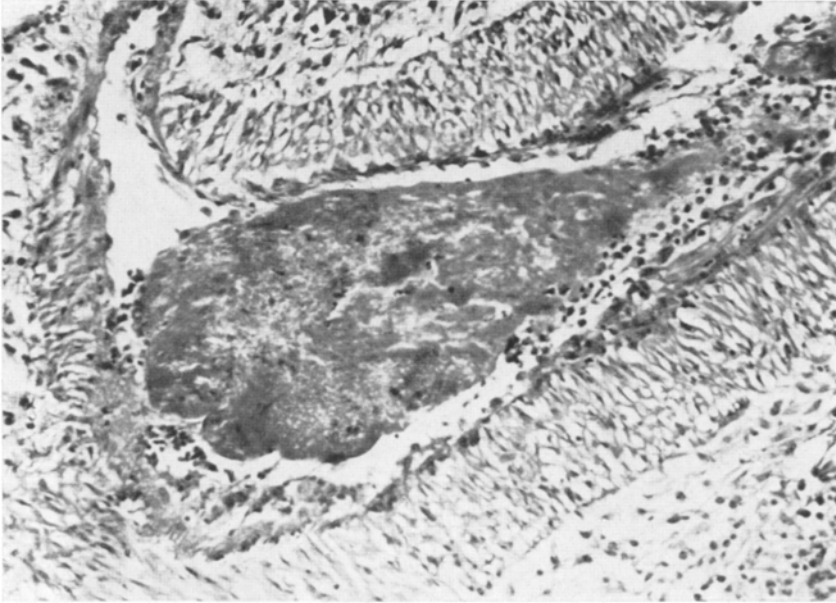


Abb. 1. Thrombus in einer Lungenarterie 4 Tage nach der Injektion eines Muskulatur und Bindegewebe enthaltenden Homogenisates. (H-E)

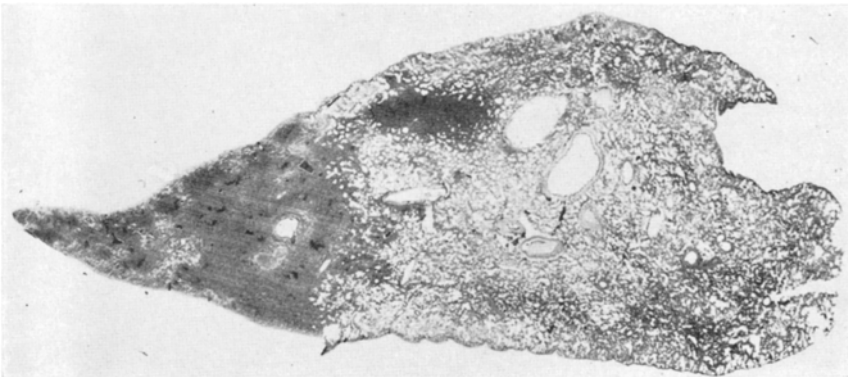


Abb. 2. Hämorrhagischer Lungeninfarkt 4 Tage nach Injektion eines Muskulatur und Fettgewebe enthaltenden Homogenisates. (H-E)

Seite der Gefäßwandung anliegend, aus einem Mesenchymschwamm bestehende von Endothel überzogene Bildungen, die polypös oder polsterartig von einer Seite der Gefäßwandung aus in die Gefäßlumina

hineinragen und diese mitunter völlig ausfüllen. Im Inneren dieser Bildungen trifft man mitunter auf kleine in der v. Gieson-Färbung rote

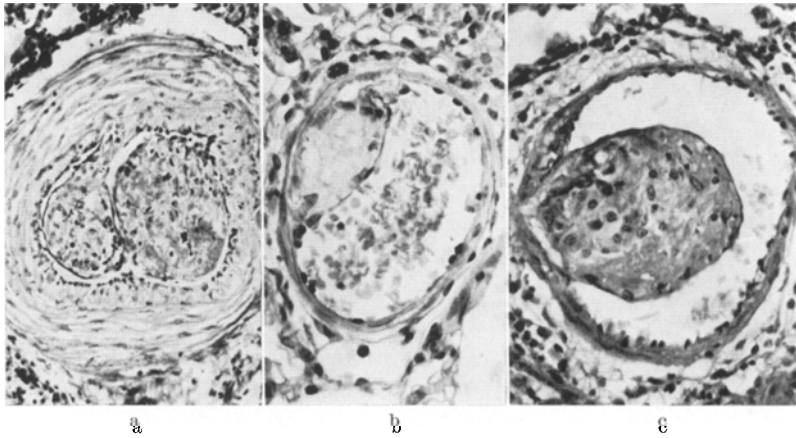


Abb. 3a—c. Polypöse bzw. polsterartige endothelüberzogene, aus einem Mesenchym-schwamm bestehende Bildungen in Lungenarterien 4 Tage nach Injektion homogenisierten Fettgewebes und Muskulatur (a und b) bzw. Binde- und Fettgewebes (c). (H-E)

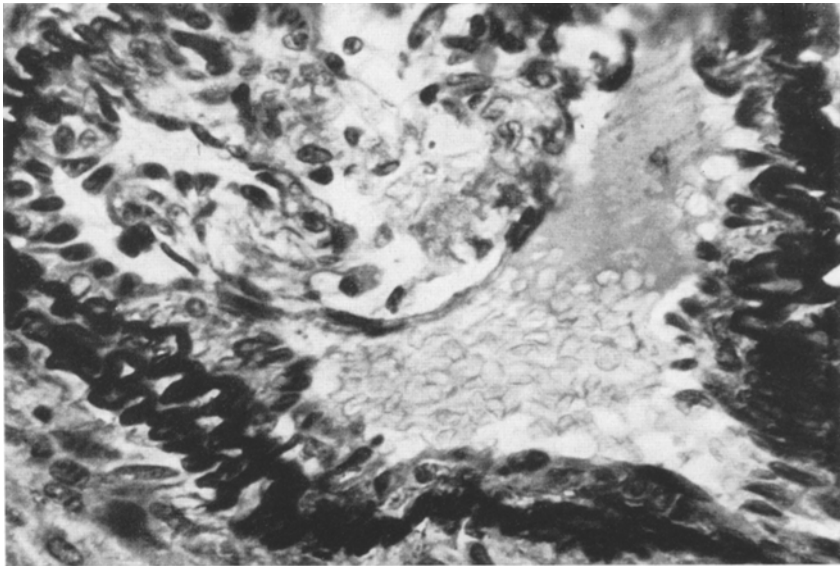


Abb. 4. Polypöse Bildung in einer Lungenarterie 8 Tage nach Injektion eines binde- und fettgewebshaltigen Homogenisates. Links im Bild eine Faltenbildung, die den Eindruck einer beginnenden Rekanalisation erweckt. (Elastica-van Gieson)

Partikel, sowie manchmal auch auf etwas Fett. Der Thrombosierung größerer Arterienäste entsprechend, finden sich mehrfach in den Lungen große hämorrhagische Infarkte.

Tiere, die ein fett- und bindegewebshaltiges Material erhalten hatten, lassen an vielen Stellen polypöse oder polsterartige, endothelüberzogene Bildungen in den verschiedenen Arterienverzweigungen aber auch in Capillaren erkennen, die aus einem mehr oder weniger zellreichen Mesenchym bestehen und vielfach kleine Fetttropfen oder kleine in der v. Gieson-Färbung rote Partikel enthalten. Die Bildungen haften meist nur einer Wandseite der im Querschnitt getroffenen Gefäße an und füllen mitunter deren Lumina fast vollständig aus. Dagegen sind bei diesen Tieren nur an einzelnen Stellen sichere in Organisation befindliche Thromben zu sehen.

Im weiteren Verlauf (8 Tage bis 3 Wochen nach der Injektion) fällt bei sämtlichen Tieren in einigen Arterien eine weitgehende Verlegung der Lichtung mit Narbengewebe auf. An anderen Stellen durchziehen feine Septen deren Lumina. In größeren Arterien läßt sich eine beginnende Rekanalisierung des Narbengewebes beobachten, wobei man mitunter den Eindruck hat, als ob dies die Folge einer Oberflächenfältelung ist (vgl. DUGUID). Mitunter wölben sich auch bei diesen Tieren polsterartige oder polypöse aus einem Mesenchymschwamm bestehende, endothelüberzogene rundliche Bildungen in die Gefäßlumina hinein. In diesem Gewebe findet man weiterhin Fibroblasten und Angioblasten. Schließlich beobachtet man an einzelnen Stellen bereits ein endothelüberzogenes Narbengewebe, das im wesentlichen aus Histiocyten und Fibrocyten aufgebaut ist, und in dessen Umgebung die *Elastica interna* mitunter verdickt ist.

Besonders hervorzuheben ist die in allen Stadien auftretende ödematöse Auflockerung der Arterienmedia, die mitunter sehr hochgradig sein kann. Beim Vorliegen von Thromben sieht man häufig deutliche perivaskuläre Infiltrate, die vorwiegend aus Lymphocyten bestehen. Allerdings ist die Beurteilung etwas schwierig, da hier bereits normal beim Kaninchen manchmal Infiltrate vorhanden sein können.

In den anderen inneren Organen (Leber, Niere, Pankreas, Gehirn) konnten bei sämtlichen Tieren keine Emboli und keine Infarkte beobachtet werden.

#### B. Injektion von Abgüssen von zentrifugiertem Homogenisat.

Makroskopisch waren die Lungen in allen Fällen völlig unauffällig. Histologisch zeigten sich bei sämtlichen Tieren Fetttropfchen in einigen Capillaren, aber auch in einzelnen kleineren Arterienästen. Bei einem der Tiere (8 Tage Überlebenszeit) konnte bei der Durchmusterung einer großen Anzahl von Schnitten in einigen wenigen Arterien gleiche polypöse oder polsterartige Bildungen nachgewiesen werden, wie sie bei den Tieren der Versuchstiere A gefunden wurden. An einzelnen Stellen durchzogen feine Septen die Arterienlumina.

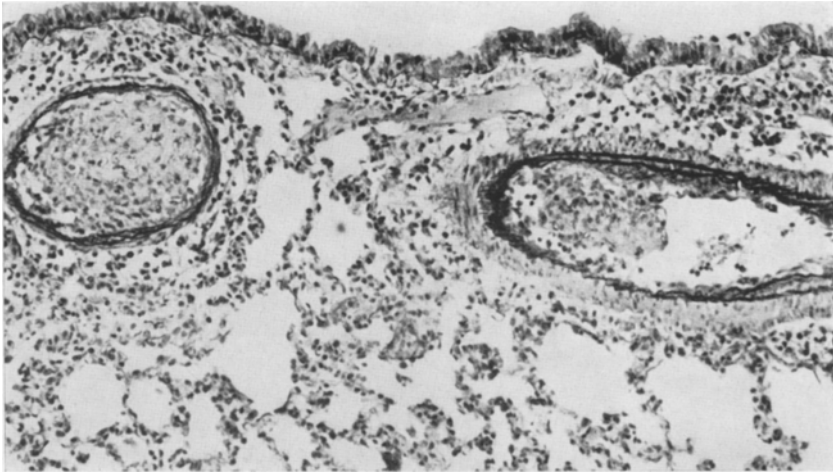


Abb. 5. Embolisierendes Material aus homogenisiertem Fettgewebe und Muskulatur in Lungenarterien. Das Homogenisat ist vor der Injektion auf 60° C erhitzt worden. (24 Std nach der Injektion). (Elastica-van Gieson)

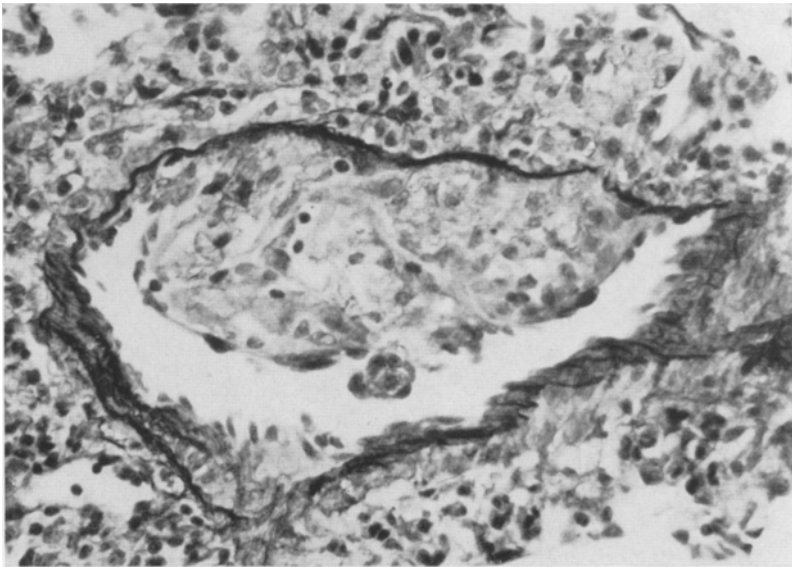


Abb. 6. Polsterartiger, endothelüberzogener Mesenchymschwamm in einer Lungenarterie 4 Tage nach der Injektion eines gewebsthromboplastin-inaktivierten Homogenisates aus Muskulatur und Fettgewebe. Im Inneren der Bildung war etwas Fett nachzuweisen. (Elastica-van Gieson)

Bei den anderen Tieren konnten derartige Veränderungen nicht festgestellt werden.

Die Anwesenheit von Fett im Gefäßsystem der Lungen bei sämtlichen Tieren dieser Versuchsserie läßt erkennen, daß die Abgüsse nicht partikelfrei waren. Die Gefäßveränderungen bei dem einen Tiere sind somit höchstwahrscheinlich auf die Wirkung kleiner injizierter Gewebeteilchen zurückzuführen. Hervorgehoben sei hier besonders, daß Fett, nach dem Ergebnis der Versuche bei allen anderen Tieren dieser Serie zu urteilen, allein nicht in der Lage ist, Gefäßveränderungen herbeizuführen. Die anderen Organe waren frei von Gefäßveränderungen oder Infarkten.

C. Injektion von Homogenisat, das 15 min auf 60° C erhitzt worden war.

Die intravenöse Injektion des Materials in den voranstehend angegebenen Mengen wurde ohne Beschwerden vertragen. Es sei besonders darauf hingewiesen, daß es sich dabei teilweise um größere Dosen handelte als bei den Versuchen mit nicht inaktiviertem Homogenisat.

Bei der Sektion konnten an den Lungen keine morphologischen Veränderungen festgestellt werden. Histologisch zeigte sich folgendes:

In keinem Falle, also auch nicht nach Injektion inaktivierten, muskulaturhaltigen Materials, konnten in den Lungengefäßen Thromben gefunden werden. Dagegen waren nach Applikation des muskulaturhaltigen Homogenisates nach einem Tag in vielen kleineren und größeren Arterien deren Lumina häufig völlig oder teilweise ausfüllende, offenbar aus dem verabreichten Material bestehende Emboli zu beobachten, die bereits eine beginnende Organisation erkennen ließen und in deren Umgebung vielfach Anhäufungen polymorphkerniger Leukocyten zu sehen waren.

In den späteren Stadien fanden sich außer bei zwei Tieren, die ein fett- und bindegewebshaltiges Material erhalten hatten, stets die gleichen polypösen oder polsterartigen einer Wandseite der Arterien anhaftenden Bildungen, wie sie bei den Tieren der Versuchsserie A beschrieben wurden. Auch histologisch hat bei keinem der Tiere ein Lungeninfarkt festgestellt werden können. Die anderen Organe zeigten keine Besonderheiten.

D. Injektion von physiologischer Kochsalzlösung:

Gefäßveränderungen in den Lungen und den anderen untersuchten Organen wurden nicht gefunden.

### *Diskussion*

Die intravenöse Injektion von sehr kleinen Mengen homogenisierten Binde- und Fettgewebes sowie von Muskulatur kann innerhalb weniger Minuten den Tod der Versuchstiere (Kaninchen) herbeiführen. Es muß daran gedacht werden, daß es sich um die Folge einer einfachen mechanischen Verlegung der Lungenarterien mit dem injizierten embolisierenden Material handelt. Aus folgenden Gründen ist es jedoch recht fraglich,



ob dies wirklich zutrifft: Die injizierte Substanz verteilt sich, nach dem Auftreten des darin enthaltenen Fettes in den Lungen zu urteilen, ziemlich gleichmäßig bis in die Capillaren hinein und kann somit kaum in toto eine Verlegung größerer Arterienäste herbeiführen. Denn nur das wäre bei der geringen verabfolgten Substanzmenge lebensgefährdend. Es kann fernerhin angeführt werden, daß die Injektion von Homogenisaten, die zuvor auf 60° C erhitzt worden waren, auch in größeren Mengen nicht zum Tode der Tiere oder zu Anzeichen der Unruhe oder anderen klinischen Erscheinung geführt hat, wie dies nach Injektion nicht erhitzten Materials konstatiert wurde. Bei der Erhitzung wird nach QUICK, STAPP und HUSSEY das Gewebsthromboplastin inaktiviert. Es ist hiernach naheliegend anzunehmen, daß der sofortige Tod der Tiere nach Injektion des nicht inaktivierten Materials eher durch eine intravasale Blutkoagulation im kleinen Kreislauf als Folge der Gewebsthromboplastin-Wirkung und der dadurch hervorgerufenen Zirkulationsbehinderung in den Lungen herbeigeführt wird. Für diese Annahme sprechen hauptsächlich das sofort aufgetretene Lungenödem und die Blutungen in die Lungenalveolen. Der mikroskopische Nachweis der vermuteten intravasalen Gerinnselbildung in den Lungen trifft allerdings auf Schwierigkeiten. Auch aus dem Ergebnis der Untersuchung auf Fibrin läßt sich kein sicherer Schluß ziehen, da sowohl in intravital als auch in postmortal entstandenen Blutkoageln mit den üblichen histologischen Färbemethoden Fibrin nachgewiesen werden kann [PAS-Reaktion, optisches Verhalten im Polarisationsmikroskop, sog. Fibrinfärbung nach MALLORY oder WEIGERT (BUSANY-CASPARI)] (LILLIE).

24 Std nach Injektion einer nicht sofort letalen Dosis des homogenisierten, nicht erhitzten Materials lassen sich sichere Thromben in den Lungenarterien nachweisen. Das ist besonders bei den Tieren der Fall, die ein muskulaturhaltiges Material erhalten hatten, während die Injektion eines Homogenisates aus Binde- und Fettgewebe nur in bescheidenerem Umfang zu einer Thrombusbildung führt. Die Thromben können bei Verlegung größerer Arterienäste Anlaß zu hämorrhagischen Lungeninfarkten geben. — Es ist nach dem Ergebnis der Versuche gleichgültig, ob zur Herstellung der Homogenisate körpereigenes Gewebe oder solches von anderen Kaninchen verwendet wird. Für die Thrombusbildung dürfte das im injizierten Material enthaltene Gewebsthromboplastin verantwortlich zu machen sein. Das ergibt sich daraus, daß eine Thrombusbildung nach Injektion von inaktivierten Homogenisaten ausbleibt. Wesentlich dürfte in erster Linie nicht das bei der mechanischen Zerkleinerung des Materials eventuell in Lösung gehende Gewebsthromboplastin sein, da die Injektion partikelarmen Substrates nicht zu einer Thrombusbildung führt. Zu dem gleichen Resultat ist PARK hinsichtlich partikelfreien Leber- und Nierenextraktes

gekommen, während THIES und LINDNER nur nach Injektion größerer Mengen von Muskelpreßsft eine Thrombusbildung beobachten konnten. Wahrscheinlich befindet sich das Gewebsthromboplastin auch nach Zerkleinerung des Materials zum größten Teil noch an oder in den Partikeln und entfaltet in deren Umgebung seine Wirksamkeit. Dies stimmt mit den Beobachtungen von ASTRUP, ALBRECHTSEN, CLASSEN und RASMUSSEN überein, wonach das Thromboplastin erheblich fest an das Gewebe verankert sein kann. Es kann bei der voranstehend geschilderten Versuchsanordnung nicht gesagt werden, welchen Gewebestbestandteilen im einzelnen überhaupt und welchen die größte wirksame Thromboplastinaktivität zukommt, d. h. welche Partikel nach der Einschwemmung ins Gefäßsystem in besonderem Maße Anlaß zu einer Thrombusbildung geben können. Die Entscheidung hierüber erscheint zunächst auch unerheblich. Immerhin muß die Verschleppung von kleinsten Teilchen von Skelettmuskulatur als besonders gefährlich angesehen werden.

In den Versuchen ist also, besonders was muskulaturhaltiges Material anbelangt, das gleiche Ergebnis erzielt worden, wie es BARNARD, INKLEY, GILLESPIE und KOLETZKY nach Injektion von Gewebsthromboplastin erhalten haben, das aus Hirnschubstanz hergestellt war, bzw. McLETCHE nach Applizierung von Thromboplastin und Stypven. In allen Fällen, einschließlich der hier beschriebenen, sind die Thromben rasch organisiert worden.

Außerdem kommt es bei den Tieren einige Zeit nach der Injektion des Materials zu reaktiven Veränderungen in den Arterien, die nicht nur als eine Organisation von Thromben gedeutet werden können, zumal dies auch bei einigen Tieren beobachtet wurde, die ein gewebsthromboplastin-inaktiviertes Material erhalten hatten. Es zeigt sich das Auftreten eines endothelüberzogenen, polypösen oder polsterartigen mesenchymalen Gewebes, das rekanalisiert und allmählich in die Intima inkorporiert wird. Es handelt sich hierbei offenbar um einen Organisationsvorgang an den in die Lungenarterien verschleppten und hier verweilenden Gewebepartikeln, da in den Bildungen in Frühstadien mitunter kleine Fetttröpfchen und kleine in der v. Gieson-Färbung rote Partikel enthalten sind. Die histologischen Bilder entsprechen denen, wie sie HARRISON; HEARD; WARTMAN, JENNINGS und HUDSON; BARNARD; BÜCHNER und KÖNN nach Injektion kleiner Blutkoagel oder Fibrinbügelchen erhalten haben.

Die Endresultate derartiger Prozesse können bekanntlich dem Bild einer sog. primären Pulmonalsklerose ähneln (INKLEY, GILLESPIE und KOLETZKY).

Wenn man die Resultate dieser Untersuchungen auf den Menschen übertragen will, ergibt sich, daß die Ursache eines raschen Todes nach

erheblichen, primär an sich nicht tödlichen Gewebszertrümmerungen durch stumpfe Gewalteinwirkung nicht nur im Schock oder einer eventuellen pulmonalen Fettembolie zu suchen ist, sondern vielleicht auch in einer, sich im kleinen Kreislauf auswirkenden, intravasalen Blutkoagulation als Folge der Einschwemmung kleinster Mengen gewebsthromboplastinhaltiger Gewebepartikel in eröffnete Blutgefäße. Erwähnenswert ist hierzu, daß KNISELY, ELIOT und BLOCH eine Blutkörperchenaggregation ("sludged blood") bereits in dem von einem Verletzungsgebiet abfließenden Blut beobachtet haben, was LÖFSTRÖM und ZEDERFELDT der Wirkung des aus dem verletzten Gewebe freigesetzten Thromboplastin zuschreiben.

Der histologische Nachweis eventuell kurz vor dem Tode entstandener Blutkoagel in den Lungenarterien im Sektionsmaterial ist kaum möglich. Auf ein derartiges Vorkommen deuten jedoch das bei diesen Todesfällen meist zu beobachtende Lungenödem oder Blutungen in die Lungenalveolen, die schwerlich auf eine reine, häufig nicht einmal hochgradige Fettembolie zurückgeführt werden können. Bei rasch tödlichen Fettembolien in Tierexperimenten (Injektion von flüssigem Fett) wird zudem ein Lungenödem meist vermißt (FEHR), BERGMANN, KOJO sowie HARMAN und RAGAZ haben es nach mehrstündiger Überlebenszeit der Tiere nach der Fettinjektion gesehen, HARRIS, PERRETT und MACLACHLIN nach Injektion von hydrolysiertem menschlichem Fett bei Kaninchen. Die intravenöse tödliche Dosis des zermahlenden subcutanen Gewebes und von Muskulatur kann bedeutend geringer sein als eine zum Tode führende, die Lungengefäße embolisch verstopfende reine Fettmenge, sofern man sich hier auf die Ergebnisse von Tierversuchen verlassen kann. Zur Tötung von Kaninchen durch intravenöse Injektion von flüssigem homologem Fett, das durch Ätherextraktion aus Fettgewebe gewonnen wurde, waren in eigenen Versuchen etwa 0,5—1,0 ml/kg Körpergewicht erforderlich (vgl. FEHR, ARMIN und GRANT, HARMAN und FLORIAN).

Bezüglich der vielfach ausgeführten Versuche mit Injektionen von flüssigem Fett muß allerdings angeführt werden, daß man die Ergebnisse nur schwerlich mit den Verhältnissen bei der humanen Fettembolie vergleichen kann, da die Methoden zur Isolierung von Fett bislang nicht zufriedenstellend sind. Bei den Extraktionen aus Fettgewebe muß mit chemischen Veränderungen und Verunreinigungen des Fettes gerechnet werden, so daß bei der intravenösen Injektion andere Reaktionen eintreten können, als bei der humanen Fettembolie. Das gilt natürlich ganz besonders auch für nicht homologes Fett, was bereits MERKEL hervorgehoben hat.

Es ist natürlich nicht möglich, auf Grund der vorliegenden Untersuchungen eine allgemein gültige tödliche Dosis des intravenös injizierten

homogenisierten Gewebes anzugeben. Sie hängt sicherlich von mehreren Faktoren ab, so besonders von der Zusammensetzung des Materials. Aus den Tierversuchen kann jedoch hergeleitet werden, daß die Verschleppung gewebsthromboplastinreicher Partikel auf dem Blutweg in die Lungen bereits in extrem kleinen Mengen lebensgefährdend ist. Hier kommt besonders Muskulatur, deren Thromboplastinaktivität von THIES und LINDNER untersucht worden ist, und wie einige orientierende Versuche gezeigt haben, auch Hirnsubstanz in Betracht, die nach entsprechenden Schäden ebenfalls in die Lungen transportiert werden kann (MERKEL).

Aus dem Ergebnis der voranstehend beschriebenen Versuche läßt sich fernerhin herleiten, daß die nach Verletzungen durch stumpfe Gewalteinwirkungen in den Lungenarterien nicht selten zu beobachtenden Thromben (oder Thromboemboli) möglicherweise ihre Entstehung auch der Einschwemmung von Gewebspartikeln ins Gefäßsystem verdanken können. Es braucht sich also nicht immer um mobilisierte, venöse Thromben zu handeln, wie sie sich in diesen Fällen bekanntlich häufig bilden und über deren Entstehungsweise KOLLER kürzlich zusammenfassend berichtet hat.

#### *Zusammenfassung*

Es wird untersucht, welche Wirkung die Verschleppung kleiner Partikel aus subcutanem Gewebe und Skelettmuskulatur auf dem Blutweg in die Lungen hat. Hierzu wurde in physiologischer Kochsalzlösung homogenisiertes Gewebe bei Kaninchen intravenös gespritzt. Die Injektion kleinster Mengen dieses Materials kann den sofortigen Tod der Versuchstiere herbeiführen, was vermutlich auf eine intravasale Blutgerinnung im kleinen Kreislauf als Folge der Aktivität des Gewebsthromboplastins zurückzuführen ist. Nach Injektion nichtletaler Dosen waren bereits nach 24 Std Thromben in den Lungenarterien zu beobachten, die ebenso wie die übrigen embolisierenden Partikel in den Lungenarterien rasch organisiert werden. Die dabei auftretenden histologischen Bilder werden beschrieben. Die Ergebnisse werden im Hinblick auf die traumatische pulmonale Fett- bzw. Gewebstrümmerembolie beim Menschen besprochen.

#### **Literatur**

- ARMIN, J., and R. T. GRANT: Observations on gross pulmonary fat embolism in man and the rabbit. *Clin. Sci.* **10**, 441 (1951).
- ASTRUP, T., O. K. ALBRECHTSEN, M. CLASSEN and J. RASMUSSEN: Thromboplastic and fibrinolytic activity of the human aorta. *Circulat. Res.* **7**, 969 (1959).
- BARNARD, P. J.: Experimental fibrin thrombo-embolism of the lungs. *J. Path. Bact.* **65**, 129 (1953).
- Thrombo-embolic primary pulmonary arteriosclerosis. *Brit. Heart J.* **16**, 93 (1954).
- BERGMANN, G.: Zur Lehre der Fettembolie. *Habil.-Schrift.* Dorpat 1863.

- BÜCHNER, CH., u. G. KÖNN: Temporär chronisches Cor pulmonale im Tierexperiment nach rezidivierender Mikroembolie. *Beitr. path. Anat.* **121**, 170 (1959).
- BUSANY-CASPARI, W.: Fibrin und Fibrinoid. *Acta histochem. (Jena)* **4**, 304 (1957).
- DOMANIG, E.: Experimentelle Untersuchungen über die Fettembolie. *Dtsch. Z. Chir.* **236**, 693 (1932).
- DUGUID, J. B.: Thrombosis as a factor in the pathogenesis of coronary atherosclerosis. *J. Path. Bact.* **58**, 207 (1946).
- FEHR, A.: Untersuchungen über die Fettembolie. *Brun's Beitr. klin. Chir.* **174**, 25 (1942).
- GIESE, W.: Die Atemorgane. In E. KAUFMANN u. M. STAEMMLER, *Lehrbuch der speziellen pathologischen Anatomie*, Bd. II, Teil 3. Berlin: W. de Gruyter 1960.
- HARMAN, J. W., and F. J. RAGAZ: The pathogenesis of experimental fat embolism. *Amer. Path.* **26**, 551 (1950).
- HARRIS, R. J., T. S. PERRETTS and A. MACLACHLIN: Fat embolism. *Ann. Surg.* **110**, 1095 (1939).
- HARRISON, C. V.: Experimental pulmonary arteriosclerosis. *J. Path. Bact.* **60**, 289 (1948).
- HEARD, B. E.: An experimental study of thickening of the pulmonary arteries of rabbits produced by the organisation of fibrin. *J. Path. Bact.* **64**, 13 (1952).
- INKLEY, S. R., L. GILLESPIE and S. KOLETSKY: Pulmonary vascular changes after intravenous injection of thromboplastin in rabbits. *J. Lab. clin. Med.* **47**, 114 (1961).
- KNISELY, M. H., T. S. ELIOT and E. H. BLOCH: Sludged blood in traumatic shock. I. Microscopic observations of the precipitation and agglutination of blood flowing through vessels in crushed tissues. *A.M.A. Arch. Surg.* **51**, 220 (1945).
- KOJO: Studien über Fettembolie. Bern: F. Haupt 1922.
- KOLLER, F.: Die Pathogenese der Thrombose und ihre therapeutischen Konsequenzen. *Dtsch. med. Wschr.* **86**, 1793 (1961).
- LILLIE, R. D.: *Histopathologic technic and practical histochemistry*. New York and Toronto: Blakiston Comp. 1953.
- LÖFSTRÖM, B., and B. ZEDERFELDT: Effect of heparin on intravascular aggregation in induced hypothermia. *Acta chir. scand.* **116**, 163 (1958/59).
- MERKEL, H.: Beobachtungen über intravitale und postmortale Verschleppung von Hirnsubstanz innerhalb des Gefäßsystems. *Dtsch. Z. ges. gerichtl. Med.* **7**, 217 (1926).
- Zit. C. WEGELIN, Zur Lehre von der Fettembolie. *Schweiz. med. Wschr.* **4**, 133 (1923).
- MCLETCHIE, N. G. B.: The pathogenesis of atheroma. *Amer. J. Path.* **28**, 413 (1952).
- PARK, W. W.: Experimental trophoblastic embolism of the lungs. *J. Path. Bact.* **75**, 257 (1958).
- QUICK, A. J., W. F. STAPP and C. V. HUSSEY: The effect of heating on the thromboplastic activity of rabbit brain extract. A new test for the diagnosis of Hemophilia. *J. Lab. clin. Med.* **39**, 142 (1952).
- SCRIBA, J.: Untersuchungen über die Fettembolie. *Dtsch. Z. Chir.* **12**, 118 (1880).
- THIES, H. A., u. J. LINDNER: Tierexperimentelle Untersuchungen zur Pathologie und Histochemie der Blutgerinnung. Ber. 7. Tagg Dtsch. Ges. Bluttransf. Berlin 1958. *Bibl. haemat. (Basel)* **9**, 239 (1959).
- WARTMAN, W. B., R. B. JENNINGS and B. HUDSON: Experimental arterial disease. I. The reaction of the pulmonary artery to minute emboli of blood clot. *Circulation* **4**, 747 (1951).