

(Aus dem Pathologischen Institut in Tübingen.)

Abstimmung des Gefäßendothels als Grundlage der Thrombenbildung.

Von

Prof. Dr. A. Dietrich und Dr. Kurt Schröder.

Mit 18 Textabbildungen.

(Eingegangen am 10. August 1929.)

Die Untersuchungen, die sich schon über eine Reihe von Jahren erstrecken, gingen von den Beobachtungen *Klemenziewicz'* über die erste Anlage der Thromben bei Kaltblütern aus. Bei irgendeiner Wandbeschädigung nach der schon von *Eberth* und *Schimmelbusch* benützten Versuchsanordnung beschreibt er die Bildung eines feinen gallertigen Wandbelags, an dem die Spindeln (Blutplättchen) des Amphibienblutes haften bleiben und sich anhäufen. Also bewirkt nicht nur die Stromverlangsamung ein Heraustreten der Blutplättchen aus dem Achsenstrom, sondern es tritt eine Änderung der Beziehung von Gefäßwand und Blut hinzu, um die Grundlage zu einem Ppropf an der Gefäßwand zu bilden. Schon *Klemenziewicz* deutet darauf hin, daß auch bei der Thrombose der Warmblüter ähnliche Verhältnisse bestehen müßten, und manche Beobachtungen, z. B. der hyalinen Thromben in kleinen Gefäßen des Gehirns sprachen für die Auffassung. Auch ließ sich zeigen, daß in einer abgebundenen, vom Blut befreiten Gefäßstrecke des Kaninchens die Gefäßwand eine Gerinnung eingebrachten Plasmas durch Abgabe von Koagulin (Thrombin und Kinase) bewirken kann (*Dietrich*).

Die Wechselwirkung von Gefäßwand und Blut hat auch *Beneke* anerkannt, indem er auf den morphologisch-chemischen Übergang von Blut und Gewebe hinweist. Mehr und mehr aber ist es eine gefestigte Vorstellung geworden, daß auch in den großen Gefäßstämmen die Innenhaut nicht nur eine Gleitfläche bildet, sondern im steten Austausch mit dem Blut steht. In den kleinen Gefäßen, die besonderer Ernährungsgefäß entbehren, geht der ganze Stoffaustausch von dem vorbeiströmenden Blute aus, in den größeren, selbst in der Aorta werden die inneren Schichten vom Gefäßinhalt versorgt, die Vasa vasorum dringen nur bis zur Media vor. Also ist Stoffaustausch, Aufnahme und Abgabe, nicht nur eine Eigenschaft der Capillaren, sondern in entsprechendem Maße

der Innenhaut aller Gefäße. Hierüber finden wir bei *Ritter* eine Reihe von Belegen.

Aber noch weiteren Eigentümlichkeiten des Gefäßendothels im Rahmen des inneren Stoffwechsels hat sich während der letzten Jahre die Aufmerksamkeit zugewandt. Nachdem das Reticuloendothel (*Aschoff*) in seiner besonderen Fähigkeit der Aufnahme und Verarbeitung im Blute kreisender Teilchen erkannt worden war, hat sich bald gezeigt, daß gesteigerte Anforderungen zu einer Ausdehnung der Aufsaugungsleistungen auf das Endothel anderer Gefäßgebiete führen. Das geschieht nicht nur durch zunehmende Speicherung von Vitalfarbstoffen, sondern von kolloidalen und größeren Teilchen aller Art. Bei geeigneter Vorbehandlung (Sensibilisierung) zeigt sich die erhöhte Reaktionsfähigkeit des Gefäßendothels nicht nur in der Ausdehnung der Speicherung innerhalb des Gefäßgebietes, sondern auch in der Beschleunigung der Reaktion und in bestimmten Veränderungen, die das Endothel eingeht.

An diesen von vielen Seiten geförderten Untersuchungen hatte am Kölner pathologischen Institut *Siegmund* hervorragenden Anteil, auf dessen zusammenfassende Arbeiten zu verweisen ist. Er beschreibt als Zeichen einer Aktivierung Zellvermehrung am Endothel, sowie Zellablösung, vor allem aber weist er auf das Vorkommen homogener Abscheidungen (hyaliner Fibrinknötchen) hin, die sich in den Venen der Leber, Milz und Lunge, aber auch in anderen Gefäßgebieten bilden. Sie entstehen nach seiner Darstellung durch Zerfall von Endothelzellen, in der Lunge auch von eingeschwemmten Monocyten, mit nachfolgender Fibrinabscheidung, aber eine unmittelbare Fibrinabscheidung am Endothel ist wohl nicht auszuschließen. Das Vorkommen gleicher Endothelreaktionen bei septischen Infektionen verschiedener Art konnte *Siegmund* ebenfalls in großer Verbreitung zeigen und ihre Übereinstimmung mit den gleichen Bildungen, die bei Fleckfieber und bei Typhus als Intimaknötchen bekannt waren, darlegen.

Gleichartige Bildungen am Endokard gelang es ebenfalls im Tierversuch zu erzeugen und sie fanden sich auch bei Scharlach und anderen Infektionen des Menschen. Sie stimmen mit den schon von *Königer* und *Baldassari* beschriebenen „Anfangsbildern der Endokarditis“ überein. Mit diesen Beziehungen zur Endokarditis hat sich *Dietrich* eingehender befaßt und gezeigt, daß das Haften von Keimen am Endokard von einer erhöhten Reaktionsbereitschaft abhängt, die sich zuerst an der Mitralis einstellt. Von der Wechselwirkung zwischen den zellulären Kräften des Endothels und den Mikroorganismen hängt die Möglichkeit der Keimvernichtung (Reaktionserfolg) oder der Erkrankung in ihren verschiedenen Graden (Endocarditis verrucosa oder ulcerosa) ab. Weiterhin zeigte aber ein eigenartiger Fall von Thrombopathie mit polypösen Auflagerungen am wandständigen Endokard (*Dietrich*), daß zwischen

den Vorgängen bei der Endokarditis und der Bildung von Thromben an einer Gefäßwand enge Beziehungen bestehen. Das bestärkte die Auffassung, daß die Thrombose ebensowenig ein mechanischer Vorgang der Abscheidung von Blutbestandteilen an der Gefäßwand ist, wie die Endokarditis durch rein mechanisches Haftenbleiben von Keimen an den Herzklappen zustande kommt. Auch nach den Erfahrungen an Kriegsverletzungen mußte die Thrombose als ein reaktiver Vorgang angesehen werden, der durch eine Änderung im Verhältnis von Blut und Gefäßwand ausgelöst wird, wobei die Behinderung der Blutströmung, der meist heute noch die Hauptrolle zugeteilt wird, als Begünstigung und formgestaltende Bedingung hinzukommt (*Dietrich*).

Dieser Auffassung weitere Stütze und Vertiefung zu geben, war das Ziel der folgenden Untersuchungen.

Die Versuche waren bereits dem Abschluß nahe, als eine größere Arbeit von *A. Ritter* erschien, die sich mit gleichen Gedankengängen befaßt. Sie geht in der Einleitung von der eben ausgesprochenen Auffassung der Thrombose als eines reaktiven Vorganges zwischen Blut und Gefäßwand aus, und will die Frage klären, welche Rolle dem Endothel bei der Entstehung der Thrombose zukommt. Die von ihm ausgeführten Versuche scheinen aber nicht geeignet, um für die Bedingungen menschlicher Thromben eine vergleichbare Grundlage abzugeben. Nachdem er wohl den Anteil des Endothels auch der größeren Venen, an der Speicherung von Farbstoffen und anderen Stoffen, z. B., Eisen dargelegt hat, unterwirft er die Gefäße recht groben Eingriffen, wie stärkerer bakterieller Infektion oder chemischer Schädigung (Sublimat, konzentrierte Kochsalzlösung), durch die örtliche Thromben schon lange bekannt sind. Eine genügende mikroskopische Untersuchung und Abbildung solcher Thromben, aus denen sich „ihre Zusammensetzung und die Art der Störung des physikalisch-chemischen Grenzverhältnisses von Endothel und Blut“ erkennen ließe, fehlen.

Unsere Versuche richteten ihr Augenmerk auf solche Endothelveränderungen, die durch *vorbereitende Behandlung* (Abstimmung, Sensibilisierung) hervorgerufen sind, und verfolgten ihre Bedeutung für das Zustandekommen von Ppropfbildungen unter weiteren geeigneten Bedingungen. Wenn wir aus derartigen Versuchen Rückschlüsse auf die spontanen Thrombosen des Menschen gewinnen wollen, vor allem nicht nur auf die örtlichen Ppropfbildungen, sondern die fortschreitenden Thrombosen, auf deren scharfe Unterscheidung immer wieder Nachdruck gelegt werden muß, so müssen gleiche Veränderungen erzeugt werden, wie sie sich auch in menschlichen Thrombosefällen oder bei solchen Erkrankungen, die erfahrungsgemäß zur Thrombenbildung neigen, finden.

Dem entspricht unsere Versuchsanordnung. Es sollen zuerst Versuche beschrieben werden, in denen die Reaktionen der Gefäßwand nach entsprechender Abstimmung (Sensibilisierung) auf eingebrachtes Material (Antigen) unabhängig von der Blutströmung beobachtet werden. Sodann wird in einer zweiten Versuchsreihe an vorbehandelten Tieren der Verlauf der Gefäßwandreaktion unter Bedingungen der behinderten Blutströmung ähnlich der menschlichen Thrombose verfolgt werden. Endlich werden die beim Menschen vorkommenden Endothelveränderungen dazu in Vergleich gesetzt.

Die Vorbehandlung der Kaninchen geschah mit abgetöteten Aufschwemmungen von *Bact. coli* (Colivaccine), für deren Herstellung wir dem Hygienischen Institut der Universität Köln (Prof. Dr. Reiner Müller) zu Dank verpflichtet sind. Den Tieren wurden steigende Mengen von 0,1—1,5 ccm in Abständen von 4 bis 6 Tagen in die Ohrvene eingespritzt; im ganzen 10—16 mal. In einigen Versuchen folgte noch eine Behandlung mit lebenden Kulturen, jedesmal frische, 24stündige Agarkultur, aufgeschwemmt in Ringerlösung. Die Menge stieg von $\frac{1}{4}$ —2, oder auch 4 Ösen in 4—5 Einspritzungen. Im ganzen dauerte die Vorbehandlung 6—8 Wochen. Zum Versuch, der 7—10 Tage nach der letzten Vorbehandlung erfolgte, wurden 24stündige lebende Colikulturen in Aufschwemmung von 1 Öse auf 1 ccm verwandt. Über besondere Abänderungen der Vorbehandlung und Nachbehandlung wird später berichtet werden.

1. Versuchsreihe. Verhalten des Endothels in einer abgebundenen Gefäßstrecke.

Diese Versuche schließen sich den früheren Untersuchungen an, die den Einfluß der Gefäßwand auf eingebrachtes Plasma prüften. Die Vena jugularis wurde vorsichtig abgebunden mit Unterbindung der Seitenäste und der hinteren Halsvene. Sodann wurde von der vorderen Vene die Gefäßstrecke mit Ringerlösung durchspült und die Coliaufschwemmung eingebracht. Trotz sorgfältiger Abbindung der Gefäßstrecke ließ sich meist der Eintritt von Blut aus irgendwelchen kleinen Ästchen nicht vermeiden. Immerhin blieb die Colivaccine längere Zeit in inniger Berührung mit der Gefäßwand.

Versuch 7. Vorbehandelt mit Colivaccine 14 mal, steigend von 0,2—2,0 ccm, darauf Colikultur 6 mal von $\frac{1}{4}$ —6 Ösen. Versuch 6 Tage nach der letzten Einspritzung. Durchspülung und Einführung von lebender Coliaufschwemmung. Herausnehmen des Gefäßes, Härtung in Formol, Paraffineinbettung oder Gelatine mit Gefrierschnitt.

2 Stunden nach der Einführung war der Inhalt der Gefäßstrecke flüssig, bluthaltig. Die Schnittpräparate lassen eine starke Zusammenballung der Colibakterien in dem Gefäßinhalt erkennen, zugleich liegen einige Klümpchen innig dem Endothel der Gefäßwand an; ob bereits Bakterien von Endothelzellen aufgenommen sind, läßt sich nicht entscheiden. Eine Reaktion der Gefäßwand ist in keiner Weise zu erkennen. Hierbei ist zu bemerken, daß im Vergleichsversuch am unvorbehandelten Kaninchen (z. B. Nr. 8) wohl auch eine leichte Zusammenballung von Colibacillen eintritt, entsprechend einem Agglutinationsvermögen des Kaninchenserums gegen Coli bis etwa $1/80$, aber selbst 5 Stunden nachher viel geringfügiger bleibt.

Versuch 6. Das Kaninchen war ebenfalls 14mal mit Colivaccine und 5mal mit lebenden Kulturen intravenös behandelt worden. Am 8. Tage nach der letzten Einspritzung wurde Abbindung und Durchspülung der Gefäßstrecke vorgenommen. 5 Stunden später erschienen die Gefäße äußerlich nicht wesentlich verändert, der Inhalt war rötlich, von etwas gallertiger Beschaffenheit.

Präparate von der abgebundenen Strecke, teils nach Gefrierschnitten, teils nach Paraffineinbettung boten eine wesentlich stärkere Agglutination der Bakterien, die offenbar als zusammenhängende Flocken in die tieferen Teile der Strecke gesunken waren. Querschnitte der oberen Abschnitte ließen einzelne kleine Häufchen an der Wand erkennen, auch Klümpchen in enger Berührung mit dem Endothel. Man bemerkte weiterhin in der Wand kleine Zellanhäufungen, vorwiegend von gelapptkernigen Leukozyten mit Kernverzerrungen, die auf einen Durchtritt durch die Gefäßwand nach innen deuten. Auch die Endothelzellen sind offenbar vergrößert, die inneren Wandschichten aufgelockert. Stellenweise bilden diese

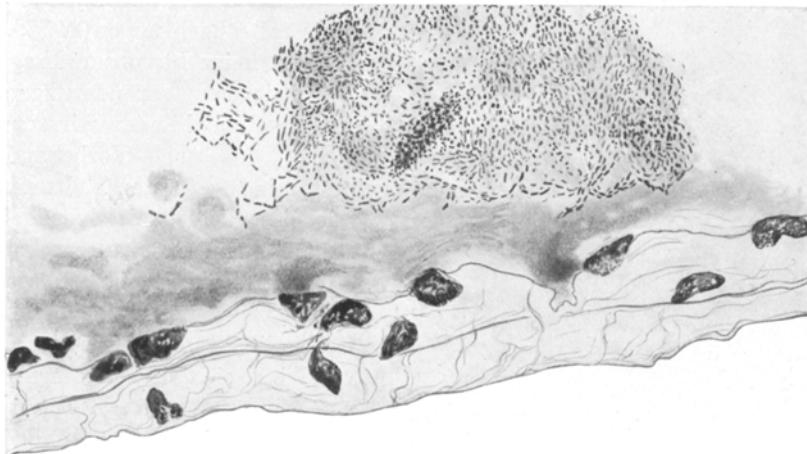


Abb. 1. Abströmen vom Endothel. Zusammenballung der Colibac. Vers. 6. 5 Std. n. Einbringen der Bakt.

Zellhäufchen kleine Ausstrahlungen von einem Punkt. Zum Teil liegen die Zellen in einer feinen homogenen Masse. Eine solche tritt an den unteren Abschnitten noch deutlicher hervor als Ausströmung von der Wand, die sich mit Kresylviolett bläulich färbt, auch eine feine Faserbildung erkennen lässt (Abb. 1). Wir haben zweifellos Bildungen vor uns, die dem homogenen Fibrinhäutchen von *Klemensiewicz* entsprechen. Ob reine Ausscheidung von der Wand vorliegt oder Ausfällung einer gallertigen Phase durch Zusammenwirken einer Ausscheidung des Endothels mit dem Blutplasma, lässt sich nicht entscheiden. Nach meinen früheren Versuchen dürfte die letzte Möglichkeit viel für sich haben. Bakterienklümpchen sind stellenweise in den Ausscheidungen zu erkennen.

In weiteren Schnitten legt sich nun die Hauptmasse der verklumpten Bakterien der Wand an und bildet einen breiten Saum. Auf einem großen Teil des Gefäßumfanges ist aber die zellige Reaktion in großartiger Weise gesteigert. Die ganze Wand ist aufgelockert und die Innenfläche von zelligen Vorsprüngen gebildet, die von dem verklumpten Bakteriensaum überzogen werden, wie Hautpapillen von der Epidermis (Abb. 2). Es liegt keine Schrumpfung und Faltenbildung vor, vielmehr kann man die Fasern der Media in glattem zirkulären Ver-

lauf verfolgen. Bei starker Entfärbung der Bakterien erkennt man, daß sie in einer homogenen Masse eingeschlossen sind.

Versuch 9. Kaninchen nur mit Colivaccine vorbehandelt von 0,2—2,0 ccm, im ganzen 11 mal. 8 Tage nach der letzten Injektion Abbindung einer Gefäßstrecke, Durchspülung, Injektion von Coliaufschwemmung, Entnahme nach 3 Stunden. Der Inhalt der Vene ist flüssig, bluthaltig; die Wand erscheint etwas trüb. In diesem Versuch gab ein Längsschnitt durch das Gefäß, der die Klappen am Übergang des vorderen Astes in den Hauptstamm traf, die anschaulichsten Bilder. Vor und hinter der Klappe sind die Bakterien an der Wand zu einem breiten Streifen verklumpt und man erkennt, besonders am Übergang zur Klappe, daß eine homogene Masse die Bakterien einschließt (Abb. 3). Eine zellige Reaktion der Wand ist an dieser Stelle nicht zu erkennen, an anderen Schnitten erscheint das Endothel aufgelockert und gequollen.

Wir beschränken uns bei dieser Versuchsreihe mit der Feststellung der Veränderungen in den ersten Stunden nach der Erfolgsinjektion.

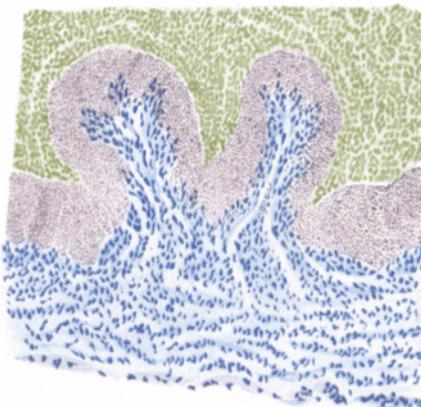


Abb. 2. Adsorption der Colibakt. am Endothel.
5 Std. n. Injektion in abgebundene Strecke. Vers. 6.

Weitere Beobachtungen (24 Std.) ergaben keine für unsere Frage wesentlichen Veränderungen. Als Ergebnis können wir feststellen, daß nach Vorbehandlung mit abgetöteten Kulturen, teilweise auch mit lebenden Kulturen in einer ausgeschalteten Gefäßstrecke eine lebhafte Reaktion gegenüber eingebrachten Colibakterien eintritt. Es vereinigen sich hierbei humorale und zelluläre Vorgänge. Im Anfang steht eine starke Agglutination der Bakterien, teilweise schon nach 2 Stunden mit stellenweiser Anlagerung an das

Endothel. Danach erfolgt die Abscheidung und Ausfällung einer gallertigen Phase am Endothel, die als Fibrin angesprochen werden kann und Adsorption der zusammengeklumpten Bakterien an der Wand. Hinzu tritt die Mobilisierung des Gefäßendothels und lebhafte Leukozytendurchwanderung in das Innere. Daß in Kontrollversuchen am unvorbehandelten Tier diese Erscheinungen, abgesehen von geringer Agglutination, nicht bestehen, sei als selbstverständlich nur kurz erwähnt.

Wir können in der homogenen Abscheidung einen Vorgang sehen, der mit der Bildung des homogenen Fibrinhäutchens nach Klemenziewicz zu vergleichen ist und entsprechend der schon früher vertretenen Vorstellung (Dietrich) im Zusammenwirken von Gefäßendothel und Inhalt zustande kommt. Die Adsorption der verklumpten Bakterien erscheint

mit dieser Abscheidung eng verknüpft. Hierbei soll zunächst unentschieden bleiben, welcher Anteil der Absonderung und welcher der Ausfällung einer gallertigen Phase zukommt. Bei der Leukocytenansammlung kommt ein Haftenbleiben aus dem Gefäßinhalt nicht in Frage, da keine Strömung besteht und die eingedrungene Blutmenge zu klein ist für die starke Leukocytendurchsetzung der Gefäßwand. Die Herkunft der Leukocyten soll vorerst nicht erörtert werden.

Im ganzen können wir diese lebhafte Reaktion einer sensibilisierten Gefäßwand auf den gleichartigen Reizstoff (Antigen) der Hautreaktion bei dem *Arthusschen* Versuch an die Seite stellen, dem auch das zeitliche Intervall von Vorbehandlung und Erfolgseinspritzung entspricht. Auch hierbei kommt es schon in kürzester Zeit zu humoraler und zelliger Reaktion von großer Lebhaftigkeit.

2. *Versuchsreihe*. Die 2. Versuchsreihe suchte zu verfolgen, wie sich diese Reaktionen zwischen Gefäßwand und eingebrachtem Antigen

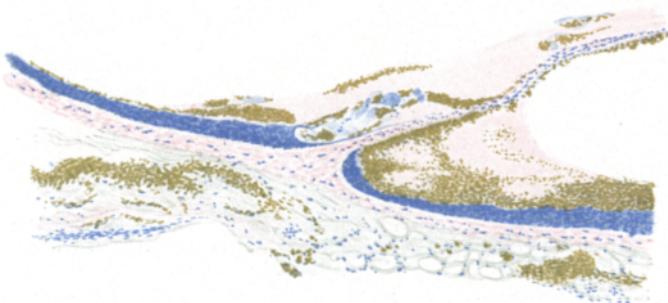


Abb. 3. Adsorption der Kolibakterien am Endothel vor und hinter der Klappe. 3 Std. nach Injektion. Vers. 9.

bei strömendem Blut verhalten. Notwendig war hierbei, gemäß allen Erfahrungen bei Thromboseversuchen, eine verlangsamte Blutströmung. Wir erzielten sie dadurch, daß unter dem Hauptstamm der Vena jugularis, etwa 2 cm hinter der Gefäßgabel, ein in der Nachbarschaft losgelöster Muskelfascienstreifen hindurchgezogen und so an der Halsfascie vernäht wurde, daß eine Verlagerung des Gefäßes mit Drosselung, aber ohne vollständige Abschnürung zustande kam. Vor allem war durch dieses Verfahren eine Schädigung der Gefäßwand, selbst ein Fremdkörperreiz, wie durch Seidenfaden oder Gummischnürchen, vermieden. Die vorgesetzte Gefäßstrecke wurde deutlich gestaut, es traten die Klappen an der Einmündung der Hauptäste sichtbar hervor. Die Einspritzung der Bakterien bei der Erfolgsinjektion geschah in die Ohrrandvene; man konnte das Einströmen der Aufschwemmung in den abgeklemmten Gefäßteil gut erkennen. Hervorgehoben sei, daß die Vorbehandlung der Kaninchen mit abgetöteten Kulturen (*Coli-*

vaccine) und teilweise mit lebenden Bacillen die gleiche war. Bei der Erfolgseinspritzung war dagegen die Menge der Keime, die mit der Gefäßwand in Berührung kamen, eine sehr viel geringere. Es wurden meist nur 2 Ösen Colikultur in die Ohrvene eingespritzt, da größere Mengen das Allgemeinbefinden der Tiere gefährdeten. Einige Male wurden die Einspritzungen wiederholt. Von dieser Menge blieb natürlich wieder nur ein Teil in der gestauten Strecke haften. Also mußte die Reaktion geringfügiger sein und von den besonderen Strömungsverhältnissen der gestauten Strecke beeinflußt werden. Nach Abschluß der Versuche wurde die ganze Gefäßstrecke mit Unterbindung aller Äste herausgenommen, fixiert und meist in Celloidin eingebettet. Stromwirbel vor der Gefäßverengerung und an den Klappen gaben Bedingungen, wie

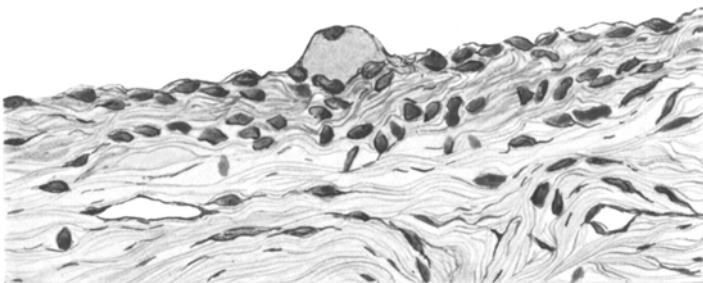


Abb. 4. Homogener Tropfen am Endothel. Kan. behandelt mit Colivaccine und -Kultur. 24 Std. nach Abklemmung und Injektion. Vers. 12.

sie für das Auftreten und die Formgestaltung von Thromben als bestimmende Einflüsse bekannt sind, diese Stellen waren daher besonders zu beachten.

Die Befunde können nicht in einer zeitlichen Reihenfolge besprochen werden, da meist in einem Versuch verschiedene Grade der Veränderung nebeneinander bestanden und die Zusammenhänge wieder aus anderen Versuchen ergänzt werden mußten. Wir beschreiben daher die beobachteten Veränderungen nach der Stärke ihrer Ausbildung und fügen einige Versuchsbeispiele zu näherer Erläuterung bei.

Als ersten Ausdruck der Reaktion sehen wir bei einem sensibilisierten Tier in der gedrosselten Gefäßstrecke *Auflockerungen des Endothels*, Verklumpung von Kernen und Zellansammlungen unter dem Endothel auftreten, vorwiegend gelapptkernige Leukocyten. Die Veränderungen finden sich nur fleckweise, offenbar dort, wo Keime infolge der Strömungsverhältnisse mit der Wand in nähtere Berührung kamen, aber es könnte sich auch um bestimmte Reaktionsorte handeln. Diese Epithelveränderungen fanden sich bei dem frühesten Abschluß eines Versuches nach 8 Stunden, aber auch noch nach 2 Tagen.

Der weitere Befund, dem wir besondere Beachtung schenken müssen, ist die *Abscheidung einer homogenen Masse*, wie wir sie im ersten Teil beschrieben haben. Diese tritt ebenfalls fleckweise auf. Nach 8 Stunden sahen wir sie als einen feinen hyalinen Saum, in einem anderen Fall als einen homogenen Tropfen, der einer aufgelockerten Endothelstelle aufsitzt (Abb. 4). Auf der Höhe der Kuppe liegt ein Zellkern, ohne daß es sich entscheiden läßt, ob er einer abgehobenen Endothelzelle oder einer haftengebliebenen Blutzelle angehört.

Sowie diese homogenen Abscheidungen größer werden, formen sie sich namentlich dort, wo Stromwirbel ihre Wirkung entfalten. Wir

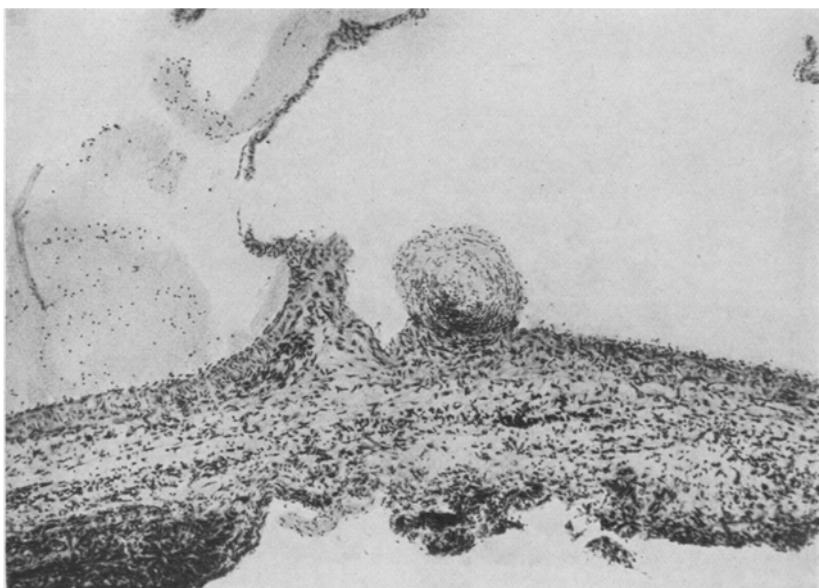


Abb. 5. Fibrinwirbel im Klappenwinkel an zellig durchsetzter Intima haftend. Vorbehandlung mit Colivaccine., Inj. B. coli. 48 Std. Vers. 13.

können daher zumeist im Klappenwinkel, in dem auch die Auslösung der Reaktion durch die Wirbelbildung begünstigt wird, die Ausbildung der Veränderungen am besten verfolgen (Abb. 10). In einigen Präparaten sind es kaum erkennbare zusammengerollte Schlieren, in anderen lassen eingeschlossene Zellen den *wirbelartigen, homogenen Ppropf* schärfer hervortreten (Abb. 5).

Der Zellreichtum im Ppropf ist ebenso beachtenswert, wie der erhebliche Zellgehalt an der Ansatzstelle dieser Bildungen, den man in vielen Präparaten bereits 24 Stunden nach Versuchsbeginn erkennt. Nachdem wir aber in der ersten Versuchsreihe bereits 5 Stunden nach

der Erfolgseinspritzung eine so gewaltige Auflockerung und zellige Durchsetzung der Gefäßwand gesehen haben, wird uns diese örtliche zellige Reaktion nicht wundernehmen. Bei einer Versuchsdauer von 48 Stunden erscheint ein derartiges Pfröpfchen bereits deutlich abgegrenzt, von einem flachen Zellbelag überzogen und von regelmäßigen Zellreihen durchsetzt (Abb. 6). Es haftet auch an einer dichteren Zellanhäufung der Wand, ist aber von Fibrin gebildet, enthält keine Gewebsfaser.

Wir sind sicherlich berechtigt, diese Pfröpfbildung den homogenen Abscheidungen am sensibilisierten Endothel gleichzusetzen, die wir

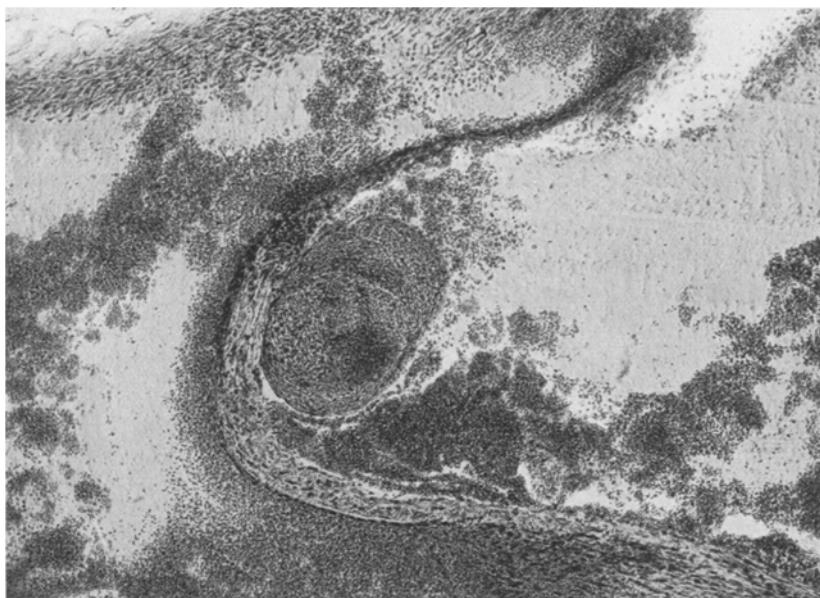


Abb. 6. Zellreicher Fibrinwirbel (beginnende Organisation) im Klappenwinkel. Vorbehandlung mit Colibakterien, Inj. 3 Tage. Vers. 11.

in der ersten Versuchsreihe beschrieben haben. Sie sind den anderen Bedingungen gemäß an umschriebenen und begünstigten Stellen entstanden und durch die Strömungsverhältnisse geformt worden. Anderseits entsprechen diese Gebilde den Fibrinknötchen, die man nach irgendwelcher längerer Vorbehandlung mit Bakterien oder Eiweiß in den verschiedensten Gefäßgebieten findet (*Siegmund*). Wir haben diese oben bereits besprochen, sowie auf ihre Übereinstimmung mit Venenknötchen bei menschlichen Infektionen hingewiesen.

Also können wir in den homogenen Abscheidungen und Wirbelbildungen den Ausdruck einer gesteigerten (hyperergischen Reaktion) zwischen Gefäßwand und Blut erblicken, die bei entsprechenden

Strömungsverhältnissen unter örtlicher Einwirkung eines Reizstoffes (Antigens) nach gleichartiger Vorbereitung (Sensibilisierung) des Körpers eintritt.

Zu der Darstellung, die *Siegmund* von der Entstehung derartiger Knötchen gegeben hat, besteht insofern ein Gegensatz, als nach unseren Versuchen nicht eine zellige Keimverarbeitung und Endothelwucherung, die weiterhin zerfällt, der Fibrinabscheidung vorausgeht. Vielmehr konnten wir die Abscheidung des homogenen Fibrins sowohl an der abgebundenen Gefäßstrecke der ersten Versuchsreihe wie im strö-



Abb. 7. Abströmen des Fibrins von der Klappe. Vorbehandlung mit Colivaccine., Einspritzung von Staphylokokken. 9 Std. Vers. 22.

menden Blut an nur aufgelockertem Endothel als die erste Erscheinung feststellen, der die zellige Reaktion der Gefäßwand und zellige Einschlüsse in die Pfröpfchen folgen.

Durch diese zelluläre Reaktion der Gefäßwand, die vom Endothel selbst und von vielkernigen Wanderzellen gebildet wird, kommt es zu rascher zelliger Durchsetzung und Abgrenzung der Abscheidungen. Nach Erfahrungen an den gleichen Bildungen anderer Gefäßgebiete (*Siegmund*) kann man mit rascher Organisation und Resorption rechnen. Das würde den Reaktionserfolg anzeigen.

In den gleichen Präparaten oder in anderen Versuchsreihen treten jedoch andere Erscheinungen zu den umschriebenen Wirbeln hinzu.

Wir sehen ein Abströmen der homogenen Masse von der Wand in Form von *Schlieren*, die sich im Gefäßinhalt verlieren. Vielfach gehen solche von einer Klappe oder anderen Wandstelle wie ein Strauchwerk aus, oder wie die Wolken, die sich etwa bei dem Lösen eines Farbstoffkörnchens in einer Flüssigkeit bilden (Abb. 7). Aber sie setzen sich auch an ein umschriebenes homogenes Pfröpfchen oder an einen ausgesprochenen Wirbel an. Man sieht auch Bilder von losgelösten homogenen, zell-durchsetzten Wirbeln, die noch durch Schlieren mit der Gefäßwand zusammenhängen. Derartige Bildungen werden nun von der Blutströmung geformt, vor allem vor dem Stromhindernis, das durch die Abdrosselung gebildet wird. Wenn jetzt Blutplättchen und Leukocyten daran haften und verklumpen, sowie rote Blutkörperchen eingeschlossen werden, so haben wir das Bild eines wirbelartigen, gemischten Thrombus (Abb. 8).

Wir haben alle möglichen Ausbildungen solcher Thromben gesehen, von lockeren Wirbeln, die äußerlich noch nicht als Thromben erkennbar waren, bis zu gefleckten Pfröpfen, die schon durch die Gefäßwand hervortraten. Derartige Pfröpfe hingen auf Serienschnitten regelmäßig mit einer homogenen Abscheidung an der Gefäßwand zusammen.

Beispiele:

1. Das erste Beispiel läßt an einer vollständig unterbundenen Gefäßstrecke, die aber durch kleinere Äste noch eine gewisse Strömung hatte, frühe Stadien erkennen.

Mittelgroßes Kaninchen (Versuch 19) 16 mal mit Colivaccine von 0,1—1,5 ccm intravénös behandelt, zusammen 11 Wochen. 8 Tage nach der letzten Einspritzung Unterbindung der Vena jugularis, Injektion von 2 Ösen Coli in die Ohrvene. Das Blutserum agglutinierte Colibacillen 1:800. Gefäß prall gefüllt, feste Bestandteile äußerlich nicht zu erkennen.

In den beiden zuführenden Venen lassen sich am Endothel Kernvermehrung, sowie Austritt von Leukocyten nachweisen, ferner homogene Abscheidungen, die schlierenartig abströmen. Besonders an einer Venenklappe ist ein solches strahlenartiges Abströmen mit Einschluß reichlicher Leukocyten auffallend. Diese Schlieren formen sich zu Wirbeln, in denen rote Blutkörperchen zu dichteren Massen eingeschlossen sind. Im unteren Hauptteil der Vene ist ein derartiger Wirbel noch anschaulicher ausgebildet. Er geht von einem homogenen Wandbelag aus, der gleichsam in den Wirbel abströmt. In den Schlieren sind aber noch kleinere Ballen mit Leukocytenhäufchen eingelagert (Abb. 8). Letztere schließen kleine Trümmer und Splitter ein, die wohl veränderte Bakterien darstellen.

2. In einem weiteren Beispiel war die Vorbehandlung mit Vaccine und lebenden Bakterien hochgetrieben, sodann durch wiederholte Erfolgseinspritzungen die Veränderungen gesteigert.

Kaninchen (Versuch 11), 11 mal mit Colivaccine von 0,2—2,0 ccm, darauf 4 mal mit Colikultur von $\frac{1}{4}$ —2 Ösen behandelt, insgesamt 10 Wochen. 11 Tage nach der letzten Einspritzung Verlagerung und Abdrosselung der Vena jugularis durch Fascienstreifen. Einspritzen von Coliaufschwemmung (1 Öse), Wiederholung nach 3 und 9 Stunden, 24 und 30 Stunden, insgesamt 5 mal, Beendigung des Versuchs 48 Stunden nach der Verlagerung. Die Vena jugularis ist gestaut,

man bemerkt einen grießkorngroßen gefleckten Ppropf vor der Verengerung. Längsschnitte durch das Gefäß nach Celloidineinbettung.

An vielen Wandstellen bestehen Endothelauflockerungen, auch Durchwanderung von Leukocyten, ferner feine homogene Säume. In dem Klappenwinkel der zuführenden Venen ist dieser Saum besonders ausgeprägt, man sieht darin auch wirbelartige Anordnung unter Einschluß einiger Zellen. Das Klappengewebe selbst ist zellig durchsetzt, woran Endothelzellen und Leukocyten beteiligt sind. An anderen Wandstellen sitzen ebenfalls kleine homogene Pfröpfchen mit eingeschlossenen Leukocyten, auch krümeligen Trümmern, die sich mit Kresylviolett färben (Bakterienträümmer?). Freie Bakterien sind nicht zu erkennen. In der anderen Vene ist im Klappenwinkel ein größerer Wirbel ausgebildet, der reichlich Kerentrümmer (zerfallene Leukocyten, Bakterienreste?) enthält, auch Leukocyten und einkernige Zellen nach den Wirbelzügen gelagert (Abb. 6). Nach außen besteht eine ziemlich scharfe Abgrenzung durch einen flachen Zellbelag. Auch diese Bildung haftet an einer Wandstelle mit stärkerer zelliger Durchsetzung. Vor der Abschnürungsstelle des Hauptstammes ist eine homogene Anlagerung innig mit der Wand verbunden; von ihr gehen Schlieren und Streifen aus, die einen großen Wirbel bilden mit eingeschlossenen, zusammengeklumpten roten Blutkörperchen, auch Häufchen von Leukocyten. Diese Wirbel stellen den schon von außen erkennbaren, kleinen, gefleckten Thrombus dar.

Bei der Untersuchung der inneren Organe finden sich in Lebervenen kleine Fibrinknötzchen, ferner homogene Abscheidungen in Capillarbezirken und kleine Gruppen nekrotischer Leberzellen. In den Lungengefäßen lassen sich homogene Fibrinplättchenthromben nachweisen. Am Endokard sind Zellauflockerungen und subendotheliale Leukocytenansammlungen zu erkennen.

Bei Vergleichsversuchen an Stalltieren ohne Vorbehandlung ist zu berücksichtigen, daß Kaninchen gegen Colibacillen meist schon erheblich reagieren. Man findet eine Agglutination im Kaninchenserum oft bis zur Verdünnung von 1:400, auch im strömenden Blut tritt eine Agglutination der Colibacillen ein. In einer abgedrosselten Gefäßstrecke werden kleine rote Thromben beobachtet, die zusammengeballte Leukocyten und Fibrin in Wirbeln enthalten. Jedoch haben wir in zahlreichen Versuchen keine derartigen Endothelreaktionen, sowie umschriebene homogene Abscheidungen feststellen können, auch keine derartigen gemischten Thromben, wie sie abgebildet wurden.

Um das weitere Schicksal dieser Bildungen zu verfolgen, wurden einige Versuche über viele Tage beobachtet unter fortgesetzten kleinen Einspritzungen von Coliaufschwemmung, um erneute Ablagerungen anzuregen.

3. Beispiel (Versuch 16b): Kaninchen 10 mal mit Colivaccine von 0,3—1,0 ccm vorbehandelt, 8 Tage nach der letzten Einspritzung Agglutination 1:1600; Abdrosselung der Vene, Einspritzung von $\frac{1}{2}$ Öse Colikultur an aufeinanderfolgenden Tagen, im ganzen 8 mal innerhalb von 13 Tagen. Das Tier verliert an Gewicht von 2350 auf 1900 g; scheint sonst munter.

In der Vena jugularis ist äußerlich kein Thrombus nachzuweisen. Mikroskopisch findet sich in einem Klappenwinkel ein größerer Knoten von wirbelartigem Aufbau, dessen äußere Schichten regelmäßige Zellreihen und beginnende Faserbildung erkennen lassen, daneben findet sich ein frischer Plättchenthrombus an der Wand. Am unteren Venenende, vor der Verengerung sitzt ein ebenfalls organisierter Ppropf, dessen Grundlage noch den Bau eines Fibrinknötzchens erkennen läßt. Von ihm gehen faserige Züge mit Leukocyteneinlagerungen und Fibrinresten aus, die weiterhin die ganze Gefäßlichtung verschließen. Auch hier

finden sich oberhalb frische Plättchenabscheidungen an einer Endothelstelle, die den Rest eines Fibrinwirbels darstellen. Auch in den kleinen Venen des Ohres, in die die wiederholten Einspritzungen vorgenommen waren, fanden sich bei diesem Versuch zahlreiche kleine homogene Thromben, teils frisch, teils organisiert.

Wir sehen in dieser Versuchsreihe vom ersten Beginn einer Reaktion des Gefäßendothels, die teils in zelliger Auflockerung und Leukocytenansammlung, teils in Abscheidung einer homogenen, als Fibrin anzusprechenden Masse besteht, eine fortlaufende Reihe bis zu Pfröpfbildungen von geschichtetem Bau, die viele Eigentümlichkeiten mensch-

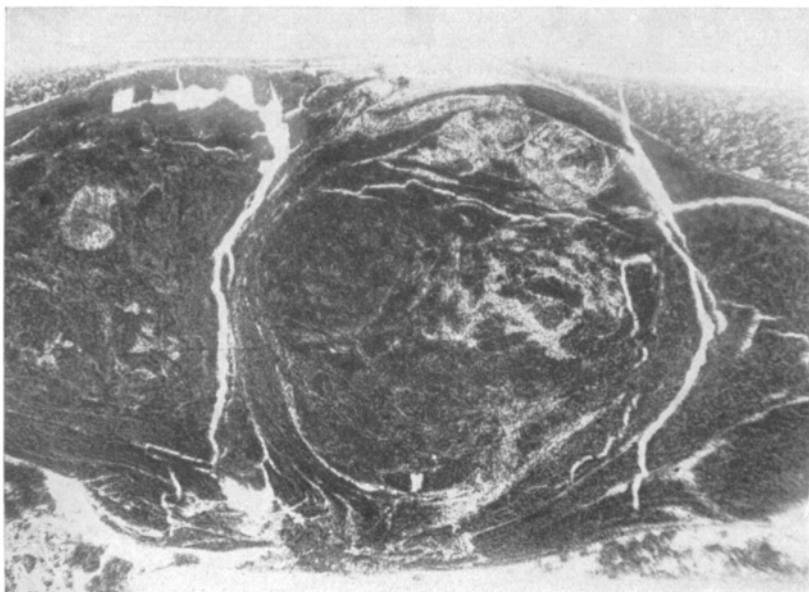


Abb. 8. Wirbelartig geformter roter Thrombus, ausgehend von homogenem Wandbelag, mit Ein- schluß kleiner Wirbel. Vers. 11.

licher Thromben aufweisen. Dazu gehört der bevorzugte Sitz der Fibrinknötchen im Klappenwinkel und vor dem Hindernis, wobei nicht nur die formende Wirkung der Stromwirbel, sondern auch die innigere Be- rührung des gestauten Blutes mit dem Endothel und eine stärkere Reak- tionsfähigkeit, die vielleicht schon mit diesen bestimmten Endothel- bezirken (Reaktionsorten) zusammenhängt, in Frage kommt. Durch Anhaften von Leukocyten, Blutplättchen und Einlagerung von roten Blutkörperchen in abströmende Schlieren werden die Pfröpfe nach den Strömungsverhältnissen geformt.

Es erhob sich die Frage, ob die erhöhte Reaktionsfähigkeit (Sensibili- sierung) der Gefäßwand, die wir durch die Vorbehandlung mit Coli-

vaccine und Bakterien erreichten, eine abgestimmte (spezifische) ist, oder auch gegenüber andersartigen Reaktionsstoffen (Antigenen) besteht.

Zunächst wurden nach Vorbehandlung mit Coli zur Erfolgseinspritzung Staphylokokken benutzt und ganz gleichartige Veränderungen erzielt.

4. Beispiel (Versuch 22): Kaninchen 2900 g, 9 malige Vorbehandlung mit Coli-vaccine von 0,1—1,0 ccm. 7 Tage nach der letzten Einspritzung 2 Ösen einer 24stündigen Kultur von *Staphylococcus aureus* in die Ohrvene, nach Verlagerung und Drosselung der Jugularvene. Das Blut zeigt vor dem Versuch eine Agglu-



Abb. 9. Mehrfache hyaline Wirbel mit Bakterieneinschlüssen. Vorbehandlung mit Caseosan. Inj. von *B. coli*. 24 Std. Vers. 26.

tination 1:600 gegen Coli, 1:100 gegen Staphylokokken, eine Blutsenkung von 15 Stunden (nicht beschleunigt).

In der gestauten Gefäßstrecke ließen sich auch hier Fibrinhöcker an einer Wandstelle mit stärkerer zelliger Durchsetzung nachweisen, von denen Schlieren in die Blutsäule einströmen. Von einem solchen Höcker gehen Ausströmungen besonders anschaulich in eine fester zusammengeballte, wirbelartig geformte rote Pflropfmasse über; sie haben Blutplättchen und Leukocyten eingeschlossen und dadurch ein gebändertes Aussehen angenommen. An anderer Stelle setzen sich die von Fibrinstreifen zusammengehaltenen roten Blutkörperchen in breitem Streifen an einen Fibrinpflropf an, der von einer stärkeren Zellanhäufung der Wand ausgeht. Endlich ist der Befund an einer Klappe bemerkenswert, von der homogene Massen mit anhaftenden Leukocyten breit abströmen (Abb. 7).

Weiterhin konnten wir aber zeigen, daß eine gesteigerte Reaktionsfähigkeit der Venenwand auch durch indifferente Eiweißstoffe erzeugt

werden kann, wie dies ja auch an dem reticuloendothelialen System im engeren Sinne der Fall ist.

Wir benützten zur Vorbehandlung Caseosan, steigend von 0,2—2,0. Die Erfolgseinspritzung mit Caseosan ergab im gestauten Venengebiet Schlieren von homogener Substanz, wie in den vorangehenden Versuchen, an der Klappe aber auch eine umschriebene hyaline Abscheidung mit Wirbelbildung. Einen besonders bemerkenswerten Erfolg hatte aber die Einführung von Colibakterien nach Caseosanvorbehandlung. Vor den Klappen des abgedrosselten Venenteiles waren hyaline Abscheidungen mit wirbelartig geordneten Einschlüssen von Colibacillen mehrfach hintereinander angeordnet (Abb. 9). In einem Klappensinkel hatte sich ein hyaliner Ppropf mit Leukocyteneinschlüssen in einer Größe ausgebildet, wie in keinem der voraufgegangenen Versuche. Vor der Venensperre aber formten die von solchen Fibrinwirbeln abgehenden Schlieren einen frischen roten Thrombus.

5. Beispiel (Versuch 26): Kaninchen 1900 g, 8malige Vorbehandlung mit Caseosan von 0,1—2,0 ccm. Blutsenkungszeit nach Beendigung 7 Stunden, Agglutination gegen Coli 1:200. Am 5. Tag nach der letzten Einspritzung Verlagerung und Einengung der Jugularvene, 2 Ösen Colikultur in die Ohrvene. Nach 24 Stunden Entnahme, Thrombus äußerlich nicht erkennbar.

Im oberen Teil des abgeschnürten Venenstückes findet sich vor einer Klappe eine Reihe von 5 hyalinen, runden Abscheidungen, die verklumpte Massen im Inneren erkennen lassen, bei Immersionsbetrachtung aus zusammengeballten Stäbchen bestehend (Abb. 9). Im Klappensinkel fällt ein größerer hyaliner, der Wand breit ansitzender Ppropf auf, der Leukocyten in wirbelartiger Anordnung einschließt und Schlieren abgibt (Abb. 10). Diese Schlieren gehen in eine Zusammenballung roter Blutkörperchen über. Im unteren Teil des Venengebietes kann man noch einige kleinere derartige Abscheidungen sehen, auch Stellen mit einem homogenen Wandbelag, der noch nicht geformt ist. Ein derartiger Ppropf, der verklumpte und zerfallene Colibakterien einschließt, geht mit einer lang-ausgezogenen Abströmung in eine wirbelartige Häufung roter Blutkörperchen über, die wiederum mehrere Zusammenballungen homogener Massen mit Leukocyten enthält (Abb. 11). Vor der Verengerung ist unter Einlagerung von Blutzäpfchen im Zusammenhang damit ein dichterer Ppropf gebildet.

Aus den Ergebnissen dieser Versuchsreihe geht hervor, daß man durch geeignete Vorbehandlung (Sensibilisierung) am Endothel der größeren Gefäße eine gesteigerte Reaktionsbereitschaft erzeugen kann, wie sie zuerst am Reticuloendothel zu beobachten ist, dann aber auch auf das Endothel kleinerer Gefäße anderer Stromgebiete sich ausbreitet (s. Siegmund).

Die Reaktionsbereitschaft kommt ebenso wie an einer vollständig abgebundenen Gefäßstrecke zur Entfaltung auch bei verlangsamter Blutströmung. Sie tritt nach Vorbehandlung mit abgetöteten und lebenden Bakterien gegenüber den gleichen Keimen ein, aber auch gegenüber anderen Bakterien. Vor allem aber läßt sich mit einem

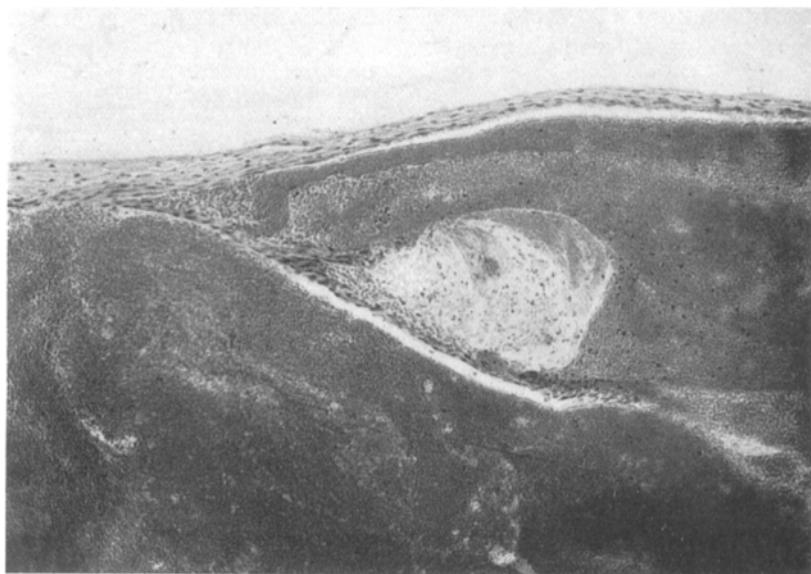


Abb. 10. Homogene Abscheidung mit beginnender Wirbelbildung an der Klappe. Vorbehandlung mit Caseosan. Inj. Coli. 24 Std. Vers. 26.

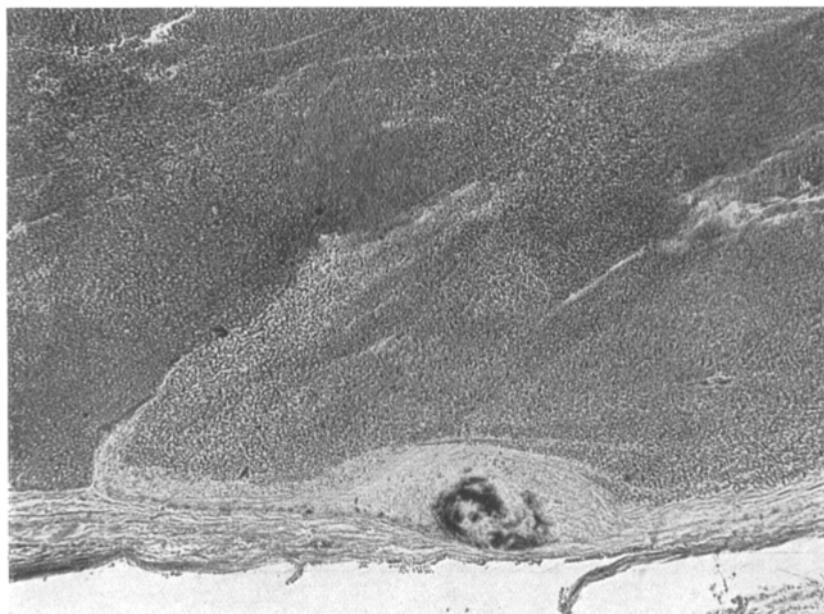


Abb. 11. Homogene Abscheidung mit Bakterienklumpen. Abströmende Schlieren. Vorbehandlung mit Caseosan. Inj. Coli. 24 Std.

unbelebten Stoff (Caseosan) eine hohe Reaktionsbereitschaft gegenüber eingebrachten Keimen hervorrufen.

Die Reaktion äußert sich zellulär in Auflockerung des Endothels, Zellvermehrung und Kernverklumpung, wozu eine Leukocytendurchsetzung, offenbar durch Einwanderung von außen her, hinzutritt.

Sodann aber erfolgt die Abscheidung eines homogenen Produktes, das als hyalines (gallertiges) Fibrin anzusehen ist. Diese Abscheidungen formen sich an Stellen von Stromwirbeln, besonders an den Klappen, zu rundlichen Propfbildungen, die vom Endothel überzogen und organisiert werden können. Es gehen aber auch davon Schlieren in das vorbeiströmende Blut über, an denen Blutplättchen, Leukocyten, auch rote Blutkörperchen haften bleiben. Dadurch kann vor dem Stromhindernis ein wirbelartig geformter, roter oder gemischter Thrombus gebildet werden.

Die Reaktion führt zu einem Haften der im Blute befindlichen Keime, die nach längerer Vorbehandlung bereits stark verklumpt (agglutiniert) werden. Sie finden sich in den frischen Wirbelbildungen teilweise mit Veränderungen, die auf eine Auflösung schließen lassen, in älteren sind sie nicht nachweisbar. Ebenso werden aber auch kolloidale Teilchen (Caseosan) angelagert (adsorbiert).

Die Gefäßreaktion stellt sich somit als eine vom Endothel ausgehende Resorptionsleistung dar, die durch fortgesetzte Anpassung gesteigert wird, nicht nur in einem bei der Vorbehandlung benützten Gefäßgebiet, sondern wohl allgemein im Gefäßsystem, auf der Seite der intravenösen Einspritzung nicht stärker als an den Venen der anderen Halsseite. Sie ist nicht abgestimmt (spezifisch), sondern auch durch andersartige reaktionsfähige Stoffe auszulösen.

Die Änderung in den Beziehungen zwischen Gefäßwand und Blut, deren Ausdruck diese Reaktion ist, stellt sich als ein Zustand der *Thrombenbereitschaft* dar, der in den Versuchen von kleinen hyalinen Pfröpfchen, die bisher schon in kleineren Gefäßen innerer Organe beobachtet waren, bis zu den Anfängen roter und gemischter Thromben führte.

3. Untersuchungsreihe. Das Ziel einer fortschreitenden Thrombose, die über das Gebiet der unmittelbaren Einwirkung auf das Endothel und der gesetzten Kreislaufbehinderung hinausgeht, ist nicht erreicht worden. Dazu werden die Bedingungen noch verändert und erweitert werden müssen. Wir gingen jedoch von Beobachtungen an menschlichen Gefäßen aus, die eine Reaktion zwischen Blut und Gefäßwand erkennen ließen. Wir erwähnten bereits die Endothelauflockerung und Zellvermehrung bei septischen Erkrankungen aller Art, die sowohl an kleinen Organgefäßen, als auch am Endokard zu finden sind, ferner die hyalinen Fibrinpfröpfchen, deren Übereinstimmung bei experimentellen Infektionen und bei menschlichen Erkrankungen ebenfalls *Siegmund* dargelegt hat.

Es waren aber noch mehr Beispiele derartiger Gefäßreaktionen vor allem in den größeren Venen, die häufig Sitz spontaner Thrombose zu sein pflegen, zu suchen und deren Beziehungen zu Thromben zu verfolgen.

Hierbei ist zu bedenken, daß die Endothelreaktionen im Tierversuch, auch nach den Erfahrungen von Siegmund, rasch vergänglich sind. Sie werden organisiert oder zerfallen. Wenn Thromben beim Menschen längere Zeit bestehen, lassen sich die ursprünglichen Wandveränderungen nicht mehr erwarten; sie werden zudem nicht an jeder Gefäßstelle auftreten. Auch werden die Befunde durch Leichenveränderungen beeinflußt; es sind daher nur frische, gut erhaltene Präparate verwendbar. Kurz, man wird nicht fordern können, daß in jedem Fall von Thrombose derartige Wandveränderungen in irgendeinem Schnitt einer Vene gefunden werden. Man muß in der Tat viele Fälle und zahlreiche Gefäßstellen durchsuchen, um befriedigende Präparate zu erhalten.

Untersucht wurden hauptsächlich Femoralvenen, vor allem im Bereich der Klappen des Schenkeldreiecks, auch Halsvenen und Hirnsinus. Sie stammten einerseits von Erkrankungen, bei denen eine Thrombose im gleichen Gefäßstamm oder in einem anderen Gefäßgebiet festgestellt war, andererseits aber von solchen akuten oder chronischen Infektionen, bei denen erfahrungsgemäß eine Thrombenneigung besteht. Es fanden sich hierbei folgende Veränderungen der Venenwand:

1. *Zellvermehrung am Gefäßendothel* nimmt manchmal größere Strecken der Gefäßwand ein, am ausgeprägtesten bei mehreren Fällen von Scharlach, bei dem auch Siegmund Gefäßendothelwucherung an kleinen und größeren Gefäßen der inneren Organe, sowie am Endokard weit verbreitet fand. Das Endothel erscheint dunkler, verbreitert, aus mehreren Zellagen bestehend. Bei stärkerer Vergrößerung erkennt man an Stelle des normalen, flachen Zellbelags mit hellen Kernen dichtstehende, große, vorspringende oder vieleckige Zellen mit basophilem Protoplasma und großen klumpigen Kernen. Diese Zellen liegen in einreihiger Schicht, aber streckenweise auch in breiten Polstern, die nach innen von flacheren Zellen begrenzt sind. Auch die Adventitiazellen der Vasa vasorum nehmen teilweise an der Vergrößerung und Zellvermehrung teil.

Beispiel (Abb. 12): Scharlachsepsis, Kind 5 Jahre alt. Haut in Abschuppung. Abscess der Tonsille, nekrotisierende Laryngitis und eitrige Mittelohrentzündung, Myokarditis und Scharlachnephritis.

In den Venen des Körpers, sowohl am Hals wie im Oberschenkel, finden sich ausgebreitete Auflockerungen des Endothels und Zellvermehrungen in kleineren Häufchen, aber auch in Polstern über ganze Strecken. Man erkennt vorwiegend einkernige Zellen, aber auch gelapptkernige. Eine Durchwanderung der Gefäßwand ist nicht festzustellen.

In einem Fall von Endokarditis, bei Typhus und einer Gelenktuberkulose des Knies, auch bei otogener Sepsis waren diese Kernreihen auf kleinere Stellen beschränkt.

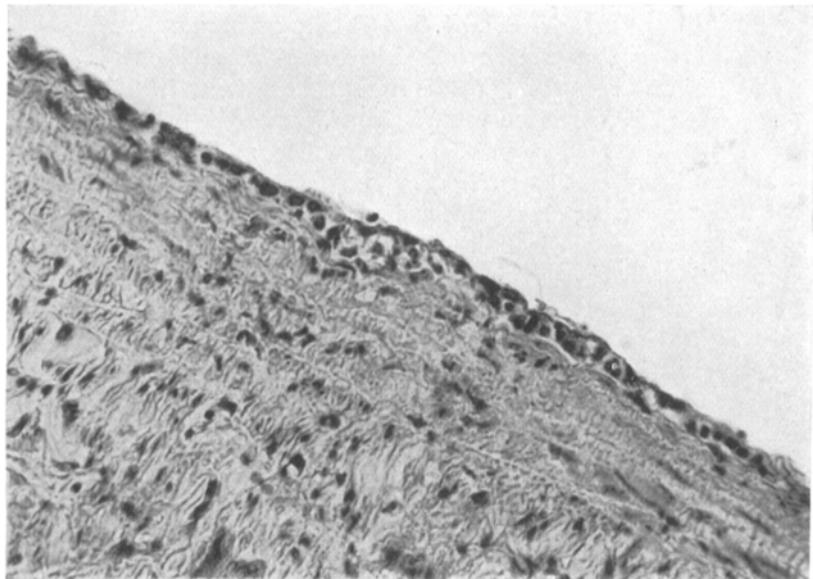


Abb. 12. Auflockerung der Intima und subendothiale Zellvermehrung. Vn. femoral. Scharlachsepsis.

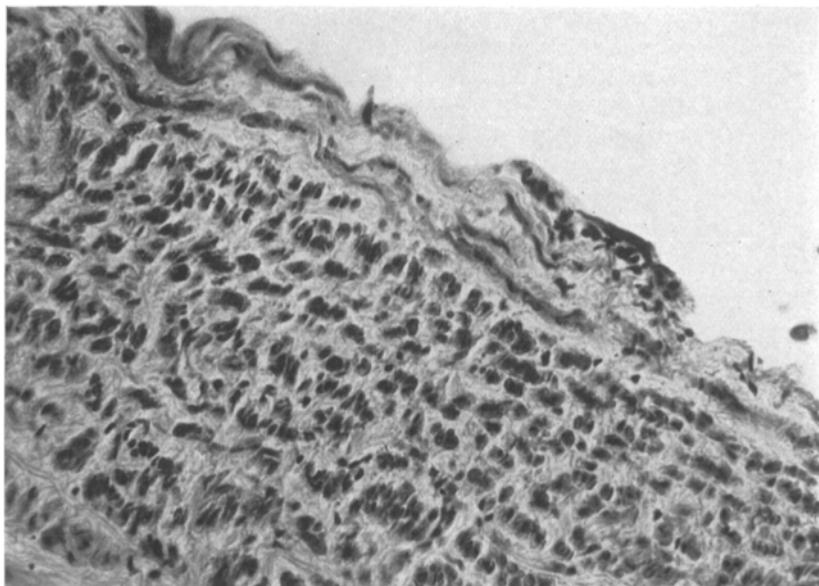


Abb. 13. Kernhöcker im Endothel. Vn. femoral. Endokarditis.

2. Häufiger war eine andere Endothelveränderung in fleckförmiger Verteilung zu beobachten. Sie besteht in Bildung kleiner *Zellhäufchen* oder *Kernklumpen*. Bei schwacher Vergrößerung fallen dunkle Stellen auf, die sich in 6–8 dicht beieinander liegende dunkle Kerne auflösen. Oder es liegen unmittelbar unter den gut erkennbaren flachen Endothelzellen Häufchen von runden, stark gefärbten Kernen in anscheinend gemeinsamem Protoplasma. Auch über das Endothel können solche Kerngruppen, die gelegentlich heller als die Endothelkerne gefärbt sind, hervorragen.

Beispiel (Abb. 13): 41 jähriger Mann, rezidivierende Endokarditis der Mitralklappen und Aortenklappen mit Auflagerungen am Septum des linken Ventrikels, Myokardschwielen, Stauungsorgane, Milzinfarkt, Niereninfarkt mit embolischer Herdnephritis, trübe Schwelleber mit Vergrößerung der Reticuloendothelien. Embolische Blutung im Gehirn und leichte Pachymeningitis. Herzblutkultur: Staphylokokken.

In den Venen finden sich keine Thromben, das Gefäßendothel lässt aber besonders in der Femoralis dunkle Kernhäufchen erkennen, daneben vergrößerte Endothelzellen mit helleren Kernen. Auch in einem Klappensinkel fällt eine stärkere Kernvermehrung auf. An einzelnen dieser Kernhöcker lassen sich ganz feine Niederschläge erkennen.

Im ganzen sahen wir derartige Kernhäufchen oder Klümpchen in 20 von 37 untersuchten Fällen, unter anderen bei Pneumokokkensepsis, rezidivierender Endokarditis, Scharlach, Paratyphus, Mykosis fungoides.

Einige Präparate ließen nun unmittelbar nebeneinander zahlreiche derartige Kernhäufchen oder Endothelverdickungen und kleine Plättchenthromben erkennen. Am anschaulichsten war dies bei einer chronischen Pneumokokkensepsis zu zeigen. Hier waren hinter einer Klappe, die an der Einmündung einer Nebenvene liegt, zahlreiche kleine Kernhäufchen zu sehen, teilweise über das Endothel vorragend, und darauf kleine flache Fibrinplättchenthromben. Im gleichen Fall waren noch an verschiedenen anderen Gefäßstellen, zum Teil an Klappenspitzen kleine flache, aus Plättchen und Fibrin bestehende Thromben erkennbar, die einzelne rote Blutkörperchen einschlossen. Schließlich saß in einer Klappentasche außer zwei kleinen Plättchenthromben an der Klappe selbst, ein kleiner gemischter, am Ansatz bereits von Zellsprossen durchwachsener Thrombus. Somit stehen hier die Zellhäufchen und Verklumpungen am Endothel in enger räumlicher Beziehung zu frischen Thrombenbildungen und lassen sich im Sinne unserer Versuche als begünstigende Endothelreaktionen deuten.

Diese Beziehungen traten in einem Fall von Typhus noch deutlicher zu Tage, der im Stadium von Geschwürsreinigung an Lungenembolie gestorben war. In einer Oberschenkelvene besteht eine ausgedehnte gemischte Thrombose. Die Leber enthielt zahlreiche kleine Nekroseherdchen. In einer kleineren, zum Hauptstamm führenden Vene des Oberschenkels liegen fleckweise Kernklümpchen dicht beieinander;

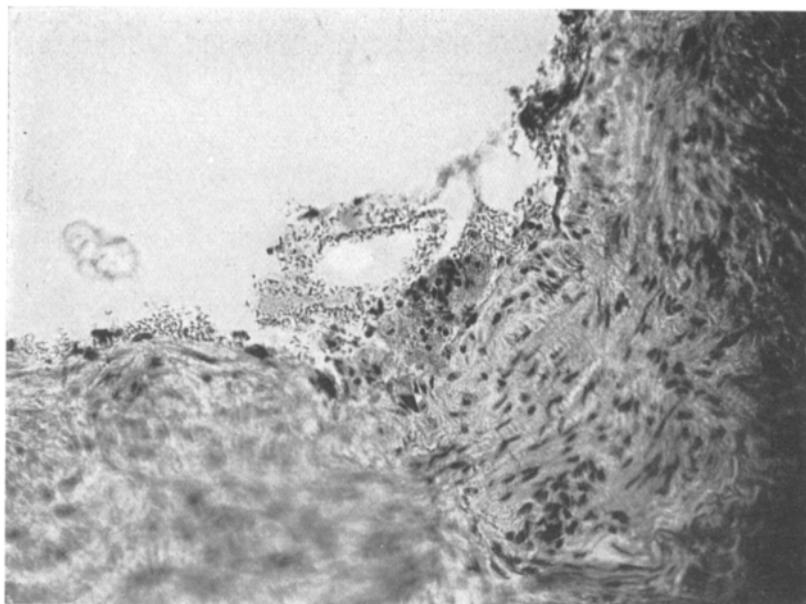


Abb. 14. Fibrinbelag mit Plättchenbeimischung an Venenwand mit Kernhäufchen. Typhus.



Abb. 15. Homogene Fibrinabscheidung an Venenklappe und Wand. Myokarditis n. Diphtherie.

an ihnen haften kleine Niederschläge, deren postmortale Entstehung allerdings nicht ausgeschlossen werden kann. Auch in dem anschließenden, von größeren Thromben freiem Teil der Oberschenkelvene sind solche Kernhäufchen anzutreffen, und daran haftet an einer Stelle ein lockeres Häufchen von Blutplättchen und Fibrin, das auch einige Leuko-

cyten einschließt, also ein frischer, kleiner, sicherlich schon intravitaler Thrombus (Abb. 14). Etwas weiter im gleichen Gefäß treffen wir auf einen kleinen Ppropf, der im Grunde einer Klappe bereits festhaftet; auch in seiner Nähe sind Kernklümpchen an der Wand zu erkennen.

Es geht der Schluß wohl nicht zu weit, hier verschiedene Grade der Reaktion nebeneinander anzunehmen, deren letztes Glied die ausgedehnte Thrombose ist, die zur Embolie führte.

3. Außer diesen Veränderungen am Endothel selbst konnten aber auch *Abscheidungen an der Innenfläche* von Venen festgestellt werden, die den hyalinen Bildungen des Tierversuchs glichen. In einem Fall von Diphtherie zeigten sich homogene Abscheidungen (Abb. 15) an zahlreichen Stellen der Gefäßwand wie ein Saum über eine Strecke weit angelagert, vor allem aber auch an einer Venenklappe.

Postmortale Gerinnungen dürften auszuschließen sein, da sich sonst nie etwas derartiges in Gefäßen fand. Bei einer Staphylokokkensepsis nach Panaritium bilden solche homogenen Massen über verdichteten dunklen Endothelkernen wolkige Auflagerungen mit anhaftenden Blutplättchen und roten Blutkörperchen (Abb. 16). Auch einzelne Kokken lassen sich in den Niederschlägen nachweisen. Der Befund gleicht weitgehend den Bildern bei Versuch 6.

Ähnliche Bilder von homogenen Abscheidungen bis zu kleinen Plättchenthromben am Endothel fanden sich auch bei einer Sepsis nach Scharlach. Bei dem 21jährigen Mann mit Abschuppung der Haut hatte eine eitrige Mittelohrentzündung zu Meningitis und Streptokokkensepsis geführt. Endothelreaktionen ließen sich an vielen Gefäßen nachweisen, auch am Endokard. An einer Klappe der Vena subclavia haf- teten wolkige, feinkörnige Massen, die einige rote und weiße Blutkörperchen einschlossen. In einer Venenklappe des Oberschenkels haftete aber ein schon makroskopisch sichtbares, kleines Knötchen in der Klappentasche. Dieses bestand aus Fibrin und Blutplättchen mit eingeschlossenen roten Blutkörperchen, einer kernreichen Endothelschicht innig aufsitzend.

In einem Fall von Typhus trug eine Venenklappe einen *homogenen Fibrinhöcker*, der abgesehen von seiner verhältnismäßigen Größe ganz den hyalinen Fibrinpfröpfen in den Lebervenen oder den größeren Fibrinwirbeln unserer Versuche entspricht (Abb. 17). Es bestanden aus-

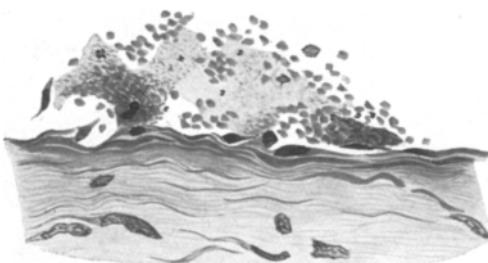


Abb. 16. Frischer Plättchenthrombus an verdichteten Endothelkernen. Sepsis n. Panaritium.

gedehnte Thrombosen in beiden Oberschenkeln; der Tod war durch Lungenembolie bedingt.

In anderen Fällen waren derartige Fibrinknötchen mit Thromben vergesellschaftet. Wir erwähnen eine unter dem klinischen Bild der Phlegmasia alba dolens verlaufene puerperale Sepsis. Bei der 43 jähr. Frau lag eine abgelaufene Endometritis vor mit Narbenbildung und reichlichen Thromben im Parametrium. Ein Hüftgelenk war vereitert und stand mit einem riesigen Dekubitalgeschwür in Zusammenhang.

In den Venen des Oberschenkels saßen ausgedehnte Thromben, auch in der Vena saphena und zahlreichen kleineren Venen. In freibleibenden Gefäßstrecken, auch in kleinen Seitenvenen waren neben Kernhäufchen

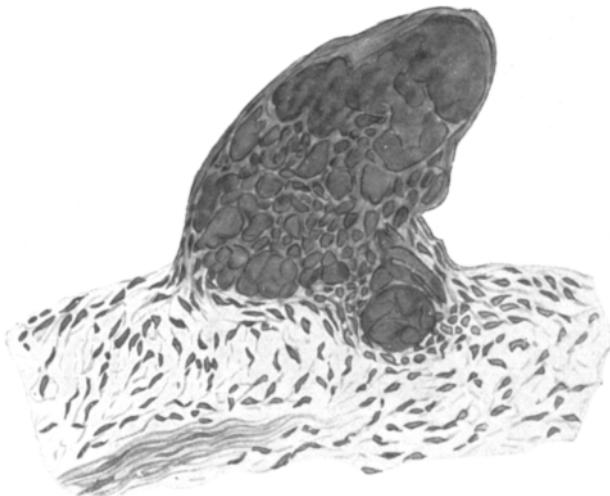


Abb. 17. Homogener Fibrinhöcker an Venenklappe. Typhus.

und kleinen Zellknötchen der Intima kleine Plättchenthromben. Besonders war es eine kleine Vene, in der eine Reihe von Plättchenthromben dicht hintereinander saß neben größeren Kernhäufchen an Wand und Klappe. Von einem aus einem Nebengefäß herausragenden kleinen Thrombus setzte sich ein ganz flacher Fibrinbelag mit Blutplättchen noch eine Strecke weit ins Hauptgefäß fort, gleichsam dem Thrombus vorauslaufend. So bildete überall eine am Endothel verlaufende Reaktion den Anfang der Thromben.

Endlich lässt sich noch eine chronische Pneumokokkensepsis anführen, bei der an einigen Wandstellen flache homogene Fibrinbeläge bestanden. An anderen Stellen hafteten kleine Plättchenthromben mit vereinzelten Kokken über Endothelhöckern, auch fanden sich umgrenzte homogene Fibrinknötchen.

Die ganze Reihe der Veränderungen, die wir beschrieben, war am anschaulichsten bei einer mit Lungenembolie tödlich geendeten Thrombose zu verfolgen, die sich an ein chronisches Geschwürsleiden des Magens anschloß.

Es bestand eine gemischte fortschreitende Thrombose in den Schenkel- und Beckenvenen. An einer von großen Thromben freien Strecke erkennt man an der Venenwand mehrere homogene Fibrinknoten mit wirbelartigem Bau. An diese setzt sich ein flacher Fibrinplättchenbelag mit Einschluß von roten Blutkörperchen an. An der Einmündung einer Seitenvene folgt unmittelbar ein vorwiegend roter Thrombus mit Bändern und Schlieren von Blutplättchen und Leukocyten. Die Spitze

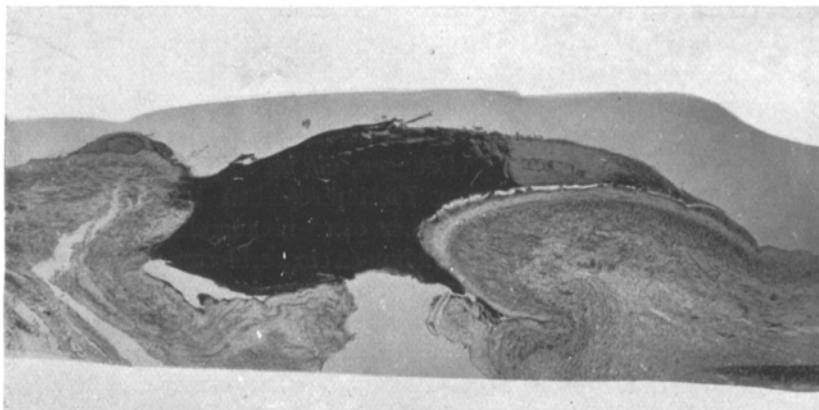


Abb. 18. Gemischter Thrombus im Anschluß an homogene Fibrinhöcker. Thrombopathie bei chron. Magengeschwür.

des Thrombus aber geht wieder in einen Fibrinplättchenthrombus über, der innig mit der Wand verbunden ist, und mehrere kleine homogene Fibrinhöcker bilden gleichsam Vorläufer davon an der Gefäßinnenfläche (Abb. 18). Das Alter aller dieser Höcker scheint verschieden, das deutet auf ihre in Scheiben erfolgende Entstehung. In einem Nebengeäß sind einige Fibrinkötchen durch ganz zarte Fibrinschlieren verbunden, zwischen denen wirbelartige Haufen roter Blutkörperchen gleichsam gefangen sind.

Haben wir in diesen Anfängen ganz gleiche Bildungen wie in unseren Versuchen, so können anschaulicher die Beziehungen dieser zu den ausgebildeten Thromben des Falles, der mit tödlicher Lungenembolie endete, wohl nicht dargestellt werden. Wir dürfen daher aus den Beobachtungen an menschlichen Erkrankungsfällen die Berechtigung entnehmen, aus den Ergebnissen unsrer Versuche Schlüsse zu ziehen auf

die Bedeutung der Reaktion zwischen Gefäßwand und Blut für die Grundlage der Thrombenbildung.

Zusammenfassung.

Durch intravenöse Vorbehandlung mit abgetöteten Bakterien (*B. coli*), auch lebenden Keimen, lässt sich im Tierversuch eine gesteigerte Reaktionsbereitschaft des Gefäßendothels gegenüber eingebrachten Keimen herbeiführen.

Diese äußert sich in einer vollständig abgebundenen Strecke der Halsvene, abgesehen von einer erhöhten Agglutination der Bakterien, in Abscheidung und Ausfällung einer gallertigen Phase am Endothel, die dem Fibrinhäutchen von *Klemensiewicz* entspricht und mit einer Adsorption der zusammengeklumpten Bakterien an der Wand verbunden ist. Dazu gesellt sich eine Mobilisierung des Gefäßendothels und Leukocytenauswanderung.

In einer abgedrosselten und angestauten Gefäßstrecke formen sich diese Abscheidungen an der Stelle von Stromwirbeln, besonders an den Klappen, zu rundlichen Propfbildungen, die im Beginn den von *Sieg mund* beschriebenen homogenen Fibrinpfröpfchen kleinerer Gefäßgebiete gleichen, weiterhin aber über diese hinausgehen. Die eingebrachten Keime werden in diesen Bildungen eingeschlossen und aufgelöst. Zum Teil werden derartige Pfröpfe rasch organisiert. Es gehen aber auch von den Pfröpfen selbst, ebenso von anderen Stellen der Gefäßwand oder der Klappe die homogenen Abscheidungen als Schlieren in das Blut über, an denen Blutplättchen, Leukocyten und rote Blutkörperchen haften bleiben und wirbelartig geformte rote oder gemischte Thromben bilden.

Diese Endothelreaktion lässt sich ebenso wie mit Bakterien auch mit Caseosan herbeiführen, sowohl gegenüber dem gleichen Stoff, als auch gegen Bakterien. Es liegt also keine abgestimmte (spezifische), sondern eine offenbar allgemeine, gegen eiweißartige Stoffe bestimmter Beschaffenheit gerichtete Resorptionsleistung vor, wie sie bei gleichartiger Versuchsordnung am gesamten aktiven Mesenchym zu erzeugen ist.

Die Reaktion besteht in einer Änderung der Beziehungen zwischen Gefäßwand und Blut und führt zu einem Zustand der Thrombenbereitschaft, der bei dem Hinzutreten einer begünstigenden Strombehinderung zu Propfbildungen führt, die menschlichen Thromben weitgehend gleichen.

Bei Untersuchung menschlicher Venen von solchen Erkrankungsfällen, die mit Thrombose einhergingen oder erfahrungsgemäß dazu neigen, vor allem von subakut oder chronisch verlaufenen septischen Erkrankungen verschiedener Art, waren Endothelveränderungen zu finden, die den Befunden der Tierversuche weitgehend gleich waren,

und es ließ sich zeigen, daß derartige Veränderungen der Gefäßwand mit der Bildung von Thromben im engen Zusammenhang stehen.

Somit bestärken die Versuche und Beobachtungen an menschlichen Gefäßen die Auffassung, daß eine Änderung der Beziehungen zwischen Blut und Gefäßwand die Grundlage einer Thrombose bildet. Diese Änderung kann durch eine gesteigerte Resorptionsleistung gegenüber Krankheitskeimen oder eiweißartigen Stoffen ausgelöst werden, die bei erneuten resorptiven Anforderungen der gleichen oder anderer Art zu Niederschlagsbildungen oder zelligen Reaktionen am Gefäßendothel führt. Die Endothelreaktion wird zur Thrombenbereitschaft bei hinzutretender Kreislaufstörung, die weitere Anlagerung begünstigt und Sitz und Form der Ppropfbildung bestimmt.

Schrifttum.

- ¹ Beneke, R., Die Thrombose. Marchand-Krehl, Handbuch der allgemeinen Pathologie **2** II (1913). — ² Dietrich, A., Die Thrombose nach Kriegsverletzungen. Jena 1920. — ³ Dietrich, A., Der erste Beginn der Thrombenbildung. Verh. dtsch. path. Ges. **18** (1921). — ⁴ Dietrich, A., Die Entwicklung der Lehre von der Thrombose seit Virchow. Virchows Arch. **235** (1921). — ⁵ Dietrich, A., Thrombopathie mit parietaler Herzthrombose. Virchows Arch. **254** (1921). — ⁶ Dietrich, A., Versuche über Herzkloppenentzündung. Z. exper. Med. **50** (1926). — ⁷ Dietrich, A., Endothelreaktion und Thrombose. Münch. med. Wschr. **1929**, Nr 7. — ⁸ Klemensiewicz, Die erste Anlage des Thrombus. Beitr. path. Anat. **63** (1916). — ⁹ Ritter, A., Endothel- und Thrombenbildung. Jena 1927; auch Dtsch. med. Wschr. **1928**, Nr 47. — ¹⁰ Siegmund, H., Untersuchungen über Immunität und Entzündung. Verh. dtsch. path. Ges. **19** (1923). — ¹¹ Siegmund, H., Über einige Reaktionen der Gefäßwände. Ebenda **20** (1925). — ¹² Siegmund, H., Über das Schicksal eingeschwemmter Reticuloendothelen in die Lungengefäß. Z. exper. Med. **15** (1926).
-