

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität Berlin
[Direktor: Prof. Dr. *R. Rössle*.])

Thrombophilie und Polycythämie.

Von

Heinrich Lüdeke,
Assistent am Institut.

Mit 2 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 3. Mai 1934.)

In der vorliegenden Arbeit sollen 4 Fälle von Thrombophilie mitgeteilt werden, die Herr Professor *Rössle* während seiner Tätigkeit in Jena, Basel und Berlin gesammelt hat. Eine besondere Untersuchung dieser Fälle schien deshalb angezeigt, weil länger dauernde Kreislaufschwäche und Strömungsbehinderung, Gefäßwandveränderungen und Infektionen in diesen Fällen nicht vorhanden waren, so daß die Entstehung der rezidivierenden, sehr ausgedehnten und ungewöhnlich lokalisierten Thrombosen nicht auf die gewöhnliche Art und Weise erklärt werden konnte.

Mangels anderer Erklärungen mußte man annehmen, daß bei diesen Personen eine pathologische Disposition zur Thrombenbildung vorlag. Diese pathologische Disposition bestimmter Personen zu rezidivierender, ausgedehnter und ungewöhnlich lokalisierter Thrombenbildung bezeichnen wir als *Thrombophilie*. Bei der Bearbeitung der vorliegenden Fälle ergab sich eine Beziehung zwischen der Thrombophilie und der Polycythämie, auf die schon hier hingewiesen werden soll.

Die Thrombophilie als pathologische Disposition soll im obigen Sinne streng gefaßt werden. So können z. B. solche Fälle, wo ausgedehnte Thrombosen in unmittelbarem Anschluß an intravenöse Injektionen entstehen, wie sie *Aschoff* in einem Fall nach intravenöser Ätherinjektion vom Arm bis ins Herz fand, nicht als Thrombophilie bezeichnet werden, da hier keine Disposition vorlag, die im obigen Sinne als Thrombophilie gedeutet werden könnte, sondern lediglich durch einen äußeren Eingriff eine plötzliche Änderung im Kolloidzustand des Blutes eintrat.

Der Begriff der Thrombophilie wurde im Jahre 1909 von *Felix Mendel* nur auf Grund klinischer Befunde aufgestellt und so gefaßt, daß bei bestimmten Personen eine einmal eingedrungene Schädlichkeit — eine Infektion — die in Betracht kommende Schutzvorrichtung des Organismus, welche die Blutgerinnung hervorruft, in einen Zustand der Überempfindlichkeit versetzen soll. Auf gleiche oder ähnliche Reize soll diese Schutzvorrichtung dann später mit einer krankhaft gesteigerten Reaktion antworten und dadurch zu übermäßiger Thrombokinasebildung mit nachfolgenden Thrombosen Veranlassung geben.

Die *Mendels*che Auffassung der Thrombophilie ist von *Lubarsch*, *de la Camp* u. a. abgelehnt worden, während *Beneke* sie zwar für möglich, aber nicht genügend gestützt hält. Wir können uns ebenfalls der *Mendels*chen Auffassung der Thrombophilie, die in ihr den Ausdruck einer infektiös bedingten, hyperergischen Reaktion des Organismus im Sinne gesteigerter Thrombokinasebildung erblickt, aus verschiedenen Gründen nicht anschließen. Wenn auch zwischen Blutgerinnung und Thrombose enge Beziehungen bestehen, genetisch und im morphologischen Endprodukt gibt es doch grundsätzliche Unterschiede zwischen den beiden Vorgängen, die von *Dietrich* eingehend dargestellt worden sind, so daß man nicht das Recht hat, die Neigung zu Thrombosen lediglich durch eine Steigerung der Gerinnbarkeit des Blutes zu erklären. Ganz abgesehen davon, daß bei hochgradiger Steigerung der Gerinnbarkeit Thrombosen vermißt werden und umgekehrt, scheint es sich bei den seinerzeit von *Mendel* mitgeteilten Fällen, sowie den Fällen, die wir beobachteten konnten, immer um langsam entstandene Abscheidungsthromben gehandelt zu haben, bei deren Entstehung der Vorgang der Fibringerinnung nicht im Vordergrund steht. Eine primäre, schnell entstandene typische Gerinnungsthrombose oder ihre gefürchtetste Komplikation, die fulminante Lungenembolie, findet sich weder unter den von *Mendel* und in der übrigen Literatur mitgeteilten Fällen von Thrombophilie, noch haben wir sie an unserem Material beobachten können. Aus diesen Gründen allein erscheint *Mendels* Auffassung der Thrombophilie als Folge einer hochgradig gesteigerten Thrombokinasewirkung außerordentlich unwahrscheinlich. Weiterhin wird eine Infektion, die *Mendel* für entscheidend in der Entstehung der Thrombophilie hielt, schon bei der Entstehung aller anderen Thrombosen in vielen Fällen ganz vermißt (*Lubarsch* gibt als Mindestzahl für ein Material von 766 Fällen von Thrombose eine ursächliche Bedeutung der Infektion für nur 52,6% der Fälle zu); deshalb wird man die Infektion allein nicht als Ursache einer Thrombophilie ansehen dürfen.

Nur soweit kann man der von *Mendel* angenommenen infektiösen Ätiologie der Thrombophilie zustimmen, als man zugeben muß, daß ein Gefäßgebiet, das einmal eine Thrombose durchgemacht hat, bei einer neu eintretenden Allgemeininfektion und den hierbei auftretenden Allgemeinveränderungen durch die besonderen Gefäßwand- und Stromverhältnisse einen Prädispositionsort für die Entwicklung von Thrombosen darstellt.

In letzter Zeit ist von *Thiessen* die Frage der Thrombophilie auf Grund einer statistischen Arbeit über multiple Thrombosen behandelt worden. Die Ursache der Zunahme der multiplen Thrombosen sieht *Thiessen* in irgendwelchen besonderen Verhältnissen der Konstitution. Dagegen ist einzuwenden, daß allein die Tatsache multipler Thrombenbildung an verschiedenen Körperstellen, wenn daneben eine

ausreichende Anzahl anderer krankhafter und zur Thrombose disponierender Veränderungen vorhanden ist, noch nicht dazu berechtigt, dies als besondere Anomalie der Konstitution zu bewerten und mit dem Ausdruck Thrombophilie zu kennzeichnen. *Rössle*, den die Verfasserin als Vertreter der Auffassung einer konstitutionellen Bedingtheit der Thrombophilie zitiert, hat niemals von der Thrombophilie als Konstitutionsanomalie gesprochen, sondern hat ausdrücklich betont, daß gerade manche Herz- und Lungenarterien-Thrombosen auf die Vielheit der disponierenden Bedingungen hinweisen. Auch der zur Erklärung mancher unklarer Thrombosen von einigen anderen Untersuchern ausgesprochene Hinweis auf die ursächliche Bedeutung einer konstitutionellen Gefäßschwäche erscheint als Begründung einer konstitutionellen Thrombophilie unzulässig. Die zur Thrombose disponierenden Faktoren — z. B. Globulinzunahme (*Heusser*), Infektionen (*Dietrich*), lokale und allgemeine Stromverhältnisse — genügen meist zusammen mit der individuellen Disposition zur Erklärung des Einzelfalles. Scheinen sie einmal nicht auszureichen, so beweist das eher, daß man die äußere Gefährdung und die individuelle Disposition noch nicht genug in ihren Einzelheiten kennt, aber nicht, daß eine besonders geartete Gesamtkonstitution vorliegt. Schließlich aber lassen sich auch alle genannten Faktoren nicht im Rahmen einer selbst noch so weit gefaßten konstitutionellen Gefäßschwäche unterbringen.

Bei dem von uns bearbeiteten Material war in keinem Fall klinisch eine Infektion vorhanden. Aber gerade das scheinbare Fehlen aller derjenigen Bedingungen, unter denen wir sonst Thrombosen auftreten sehen, mußte dazu führen, in den vorliegenden Fällen auch nach feineren, morphologischen Veränderungen von Gefäßwand und Organen zu suchen, die für sich allein und im Zusammenhang mit dem übrigen klinischen und anatomischen Befund imstande sind, das Wesen der Thrombophilie zu erklären.

Eigene Fälle.

Fall 1. 51jährige Frau wird komatos in die Klinik eingeliefert. Früher angeblich Hypertonus, 180 mm Hg. Mehrfache sehr starke Nasenblutungen mit starker Blutverlust. Danach Dekompensation. *Blutbild*: 3 Millionen Rote, 60% Hämoglobin. Neurologischer Befund: Hyperreflexie an beiden Armen. Tod im Koma 12 Stunden nach der Einlieferung. Klinische Diagnose: Apoplektischer Insult.

Sektionsdiagnose (Berlin, Charité), S.-Nr. 691/30: *Thrombophilie*. Zahlreiche Thromben der verschiedensten Gefäßgebiete (Sinus sagittalis, piale Venen, rechte Vena jugularis sup., beide Sinus transversi, beide Venae femorales, fortgesetzt in die untere Hohlvene, Beckenvenen, Blasenplexus, linksseitige Wadenvenen, Lungenarterien. Größerer wandständiger Abscheidungsthrombus in der Bauchaorta bei geringer Arteriosklerose (geschlossenes Foramen ovale). Starke Blutstauung und Blutungen in Hirnrinde und subcorticalem Marklager im Gebiet thrombosierter Piavenen, anämischer Erweichungsherd im Marklager nahe der vorderen Zentralwindung. Chronische Hyperplasie der Milz (230 g), fleckige Hyper-

plasie des Knochenmarks im Femur und allgemeine Anämie. Terminale hypostatische Pneumonie beider Unterlappen in Entstehung. Chronische Nephrose mit herdförmigen Anämien. Blähung und geringes chronisches Emphysem, sowie Kollaps herde der übrigen Teile. Leichte Hämosiderose der Leber. Kalkherde in Bronchiallymphknoten. Starke Trübung des Myokards und geringe Hypertrophie der linken Kammerwand. Geringe Erosion der Portio, chronische Endometritis. Lipom der vorderen Bauchwand. Bakteriologischer Befund: Blut steril.

Auszug aus dem Protokoll. Leiche einer kleinen 51jährigen Frau im mittleren Ernährungszustand. Hautfarbe auffallend blaß. Unterhautfettgewebe und Muskulatur mäßig reichlich entwickelt. Keine Ödeme, keine Varicen, kein Decubitus. Das Herz etwa so groß wie die Faust der Leiche. Die Farbe des Herzmuskels, der nur an der linken Kammerwand wenig verdickt erscheint, ist hellbräunlich und etwas trübe. Endokard und Klappen o. B. Foramen ovale geschlossen, Kranzarterien zart. Innenwand der Brustaorta glatt und glänzend, frei von Lipoideinlagerungen. Beide Lungenunterlappen sind schwer, auf dem Schnitt dunkelrot mit einigen grauen, eben deutlichen Verdichtungsherdern von verringertem Luftgehalt. In beiden Lungenarterien feste, unelastische, geriffelte Blutpfröpfe, die bis in die kleinen Lungenarterienäste reichen. In einer rechten Lungenarterie ist die Ppropfbildung an einer Stelle fest mit der Gefäßwand verwachsen. Wand der Halsarterien überall zart gelbweiß. Im unteren Drittel der Vena jugularis ein diese vollständig verschließender Blutpropf von röthlichbrauner Farbe, der größtenteils ziemlich fest und bröckelig ist und an den sich nach oben ein gelbliches Gerinnsel anschließt. Milz deutlich vergrößert, Kapsel gespannt mit glatter Oberfläche, im ganzen dunkelbraunrot. Auf dem Schnitt unregelmäßig begrenzte dunkelblaurote Herde von festerer Beschaffenheit, die Pulpa im übrigen fest mit deutlicher Trabekelzeichnung. Milzvene frei. Bauchaorta richtig weit. In ihr, auf der Hinterwand 2 cm oberhalb der Öffnung der Arteria coeliaca beginnend, 12 cm nach abwärts reichend, sitzt ein fester, flacher Blutpropf, der in seiner ganzen Ausdehnung der Wand fest anhaftet (Abb. 1). Der kraniale Anteil des Propfes hat ungefähr Größe und Gestalt einer Mandel, ist etwa 4 mm dick und weist mit der Spitze gegen den Blutstrom. Weiter nach unten wird der Propf flacher und breiter und nimmt in Höhe des Abgangs der Arteria mesenterica sup. fast den ganzen Umfang der Wand ein, lediglich die Mündungen der Arteria coeliaca und Arteria mesenterica sup. freilassend, um weiter nach unten in zwei schmale Streifen auszulaufen, die 3 cm oberhalb der Teilungsstelle der Aorta enden. Die übrige Wand der Bauchaorta ist gelblichweiß, zart, mit ganz vereinzelt geringen Lipoidflecken und leichten Verdickungen der Intima. Die Vena cava inf. in ihrem unteren Teil ebenso wie beide Venae iliaca von geriffelten, unelastischen, größtenteils fest mit der Wand verwachsenen Blutpfröpfen ausgefüllt, die durch die



Abb. 1. Abscheidungsthrombus in der Bauchaorta (Fall 1).

linke Vena femoralis herab bis in die linken Wandvenen reichen. Rechts endet die Thrombenbildung in der Vena femoralis; rechts Wadenvenen frei. In den Schenkelarterien flüssiges Blut. *Femurmark* in den Epiphysenteilen und oberen und unteren Teilen des Schaftes bräunlichrot, im größeren Teil des Schaftes Fettmark. Schädelhaut, Knochen und Dura o. B. Sinus sagittalis und beide Sinus transversi enthalten trockene, geriffelte Blutpröpfe, die mehrfach leicht mit der Sinuswand verwachsen sind. Alle anderen Sinus der Schädelbasis enthalten nur wenig geronnenes Blut. Die pialen Venen der Hirnkonvexität in großer Ausdehnung durch feste, trockene Blutmassen verschlossen. Die weichen Hirnbäute sulzig gequollen mit hellbräunlich bis gelblich verfärbten Partien. Über der linken Hirnkonvexität ein deutlich begrenzter, handtellergroßer, blutig imbibierter Bezirk. An den Schnitten durch das fixierte Gehirn zeigt sich, daß die durch die Thrombosierung der pialen Gefäße hervorgerufene Blutstauung etwa 3 cm in die Hirnmasse hineinreicht. Große Teile des Rindengraues und des subcorticalen Marklagers sind von sehr zahlreichen Blutpunkten durchsetzt, die sich nicht wegwischen lassen. In der Gegend der linken vorderen Zentralwindung ein gelblicher, sulzig-matschiger Erweichungsherd im subcorticalen Marklager. Gefäße der Hirnbasis zart.

Mikroskopischer Befund. *Aorta.* Aufbau der Wand im großen und ganzen richtig, abgesehen von geringer mucoider Durchsetzung. In den äußeren Teilen der Media in Gegend der Vasa vasorum etwas zu viele Zellen mit spindeligen und rundlichen Kernen. Nirgendwo Unterbrechungen der elastischen Fasern; der Wand sitzt breitbasig ein gegen das Lumen halbkreisförmig begrenzter, recht alter Thrombus auf. An seiner freien Oberfläche ist er von einer einschichtigen Endothellage überzogen, von der einige frei in das Lumen ragende, im Hämatoxylin-Eosin-präparat rot gefärbte, kugelige Gebilde ausgehen (Fibrinklümchen). Der dem Gefäßlumen näherliegende jüngere Teil des Thrombus besteht aus feinfädig dicht verzweigten fibrinoiden Netzen, die sich bei Azanfärbung blauviolett färben, in deren Maschen regellos gut färbbare Erythrocyten liegen. Von der oberflächlichen Endothelschicht her wird dieser Anteil des Thrombus von endothelialen, spindelkernigen Zellen durchzogen, vereinzelt da und dort Wanderzellen. Der basale Anteil des Thrombus wird von alten, wechselnd breiten, homogenen Balken gebildet, entlang denen nur ganz vereinzelt endothiale Elemente von der Gefäßwand aus vorwuchern, die ab und zu kleine Gefäßräume begrenzen. Besonders in den ältesten Teilen des Thrombus sind diese alten Plättchenmassen und das zwischen ihnen liegende ganzspärliche Fibrin durch ein hyalines Granulationsgewebe ersetzt, das bei Versilberung nach *Foot* reichlich argyrophile Fasern enthält, die im Verlauf der alten Plättchenbalken und der substituierend einwuchernden Gefäße liegen.

Arteria femoralis. Die Intima zeigt eine gleichmäßig lockere, beetartige Verdickung, die von einer einschichtigen Endothellage überzogen ist. Bei Elastica-färbung finden sich in dieser Verdickung der Intima sehr reichlich dünne, scheinbar junge elastische Fasern, die da und dort von der aufgesplitteten inneren elastischen Membran der Media auszugehen scheinen.

Vena femoralis. Älterer, der Wand fest aufsitzender Plättchenfibrinthrombus, der in seinen basalen, der Gefäßwand aufsitzenden Teilen schon Organisationsvorgänge mit Einwuchern von jungen, weiten, stark mit roten Blutzellen gefüllten Capillaren und Auflösung des alten Plättchenfibringrundstockes erkennen läßt. In zwei der äußeren Wand der Vene anliegenden Lymphknoten überall deutliche frische Proliferationen und Abschilferung von Reticulumzellen mit Erythrophagie. In den Sinus mehrfach Riesenzellen vom Typ der Megakaryocyten. In den Sinus viele eosinophile Leukocyten, zum Teil auch einkernige eosinophile Zellen vom Typ der histiogenen Eosinophilen.

Vena cava inf. Typischer älterer Abscheidungsthrombus, in den basalen Teilen schon stark organisiert mit Auflösung der alten Plättchenbalken und

Einwuchern stark gefüllter Capillaren von der Gefäßwand her. An einer anderen Stelle ist die Intima beetartig verdickt durch eine erheblich ältere, bereits fertig organisierte thrombotische Auflagerung, in der man vereinzelt noch Reste der alten Thrombusmasse erkennt. Hier in der Gefäßwand ist die Elastica fast ganz aufgelöst, da und dort vereinzelte Wanderzellen.

Vena jugularis. Fast das ganze Lumen ist ausgefüllt durch einen geschichteten Plättchenfibrin thrombus, der stellenweise geringe Mengen von Leukocyten enthält. Der älteste Teil des Thrombus sitzt im Klappen-Gefäßwandwinkel. Hier ist von

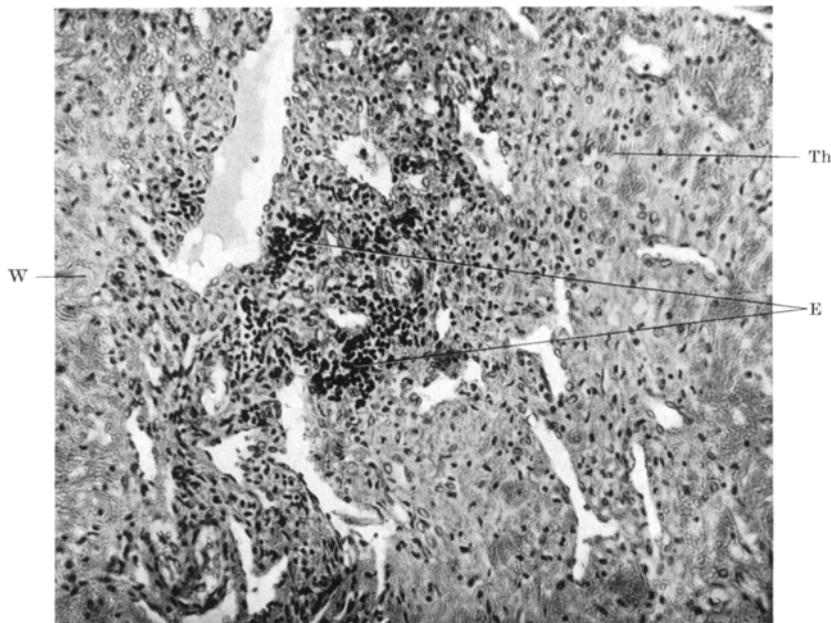


Abb. 2. Blutbildungsherde in organisierterem Thrombus der Vena jugularis (Fall 1). W alte Gefäßwand, E Blutbildungsherde mit Erythroblasten im ältesten Teil des Thrombus. Th jüngerer Teil des Thrombus. Zeiss Apochr. Objekt 20×, Okular 6, Auszug 50 cm.

der Gefäßwand her junges, gefäßreiches Granulationsgewebe eingedrungen, in dem sich schon reichlich argyrophile Fasern finden und das den ursprünglichen Thrombus fast vollständig ersetzt hat. Lediglich auf seiner Oberfläche sitzt noch jüngeres Fibrin. Die Gefäßwand ist etwas zu zellreich, besonders in der Umgebung der Vasa vasorum. Vereinzelt eosinophile Zellen. Besonders im Bereich des älteren Thrombusabschnittes zum Teil an der Klappenbasis und weiterhin meist in der Gegend der alten Venenwand bestehen in dem jungen Organisationsgranulom *Blutbildungsherde*, wobei allerdings fast nur die Erythropoese vorhanden ist: Man erkennt deutlich Erythroblasten, daneben sämtliche Stufen der Kern- und Protoplasmaentwicklung mit vielen karyorhektischen Figuren bis zum Normozyten. Vereinzelt auch typisch granulierte Myelocyten. An diesen Stellen reichlich Hämosiderinablagerungen. Zum Teil liegen solche Herde wie bei der embryonalen Form der Blutbildung in und um junge Capillaren (Abb. 2).

Milz. Die Follikel sind stark verkleinert, das Reticulum der Pulpa etwas verbreitert und leicht körnig gequollen, bei mäßiger Vermehrung der festen, starker

Vermehrung der freien Pulpazellen. Die Sinusendothelien überall gequollen und teilweise in Abstoßung begriffen; in den Sinus- und Pulparäumen bei fleckweise wechselnder Blutfüllung Plasmazellen in Herden und Zügen. In den Pulparäumen viele kleine, in der Form stark veränderte rote Blutzellen.

Knochenmark. Starke Hyperämie, sehr reichlich Erythroblasten mit allen Zwischenstufen bis zum fertigen Normocyten. Dazwischen große Mengen von Myeloblasten und besonders reichlich eosinophile Myelocyten. Häufig Phagocytosebilder, besonders von roten Blutkörperchen. Die Megakaryocyten an Zahl sehr stark vermehrt (5170 pro Kubikmillimeter; Zählmethode Frey, s. S. 228). Nicht selten sind die Formen, die der Gefäßwand anliegen, man sieht sehr viel junge Megakaryocyten, die Kerne sonst von gewöhnlicher Gestalt. Da und dort Einschlüsse im Protoplasma. Neben diesen Knochenmarkselementen finden sich sehr große, runde Zellen, vielleicht Urzellen.

Lymphknoten (paraaortal). Die Rindenfollikel sind etwas aufgelockert, die Reticulumzellen besonders in der Umgebung der Sinus leicht geschwollen und abschilfernd. Überall starke Erythrophagie durch abgelöste Reticuloendothelien.

Leber. Mäßige Blutstauung und Verfettung zentraler Läppchenenteile, sowie geringfügige Schwellung der Leberzellen in der Läppchenperipherie bei erhaltener grober Struktur. Schwellung der Sternzellen. In den Capillaren reichlich Leukozyten, sowie vereinzelt offenbar verschleppte Erythroblasten.

Niere. Leichte, trübe Schwellung der Hauptstücke. In der Rinde stellenweise leichte Verbreiterung des Interstitiums, sonst o. B.

Gehirn. An der Hirnkonvexität sind größere und kleinere Venen der weichen Hirnhäute bis tief in die Furchen hineinreichend maximal mit zusammengesinterten Erythrocytenmassen ausgefüllt, die von wechselnd breiten, verzweigten Fibrinsträngen durchzogen werden. In diesen Fibrinsträngen und an ihrem Rande wenig Kerntrümmer und gelapptkernige Leukocyten. In den Maschen der weichen Hirnhäute an mehreren Stellen reichlich außerhalb der Gefäße gelegene rote Blutzellen, mit vereinzelt Leukocyten untermischt. In einer kleinen Arteria der Arachnoidea eine der Intima und inneren Teilen der Media angehörige, ins Lumen vorspringende polsterartige Verdickung, die vom Endothel überzogen ist. Die Elastica am Grunde aufgesplittet. Sicher handelt es sich um einen alten Thrombus. Die kleinen Gefäße in Hirnrinde und oberen Markschichten prall mit Blut überfüllt, mit Blutungen und geringer Zerstörung der perivasculär gelegenen Hirnsubstanz. Noch nirgendwo Proliferationen der Mikroglia und Verarbeitung von Blutfarbstoff.

Fall 2. 52jährige Haushälterin. Klinikaufnahme am 30. 5. 23, gestorben am 7. 6. 23. *Klinische Angaben:* Chronische Verstopfung, sonst bis vor 4 Wochen gesund; seither müde. Vor 4 Tagen wurde ein Herzleiden diagnostiziert. Vor 2 Tagen Bauchschmerzen mit Erbrechen, was vom behandelnden Arzt auf Gallensteine zurückgeführt wurde. *Status:* Kräftige Kranke, gutes Fettpolster. Schleimhäute leicht ikterisch. Keine Ödeme, leichte Varicen links. Lippen trocken, etwas cyanotisch. Herz: unsicheres, systolisches Geräusch. Druckempfindlichkeit in Oberbauchmitte. *Blutbild* nicht bekannt. 31. 5. Ikterus etwas stärker. Bilirubin im Blut direkt positiv. Arhythmia perpetua. Am folgenden Tage Ikterus abgeblättert, Herzaktion regelmäßig. Am 3. 6. leichter Schlaganfall mit Aphasie, rechtsseitiger Armlähmung und Parese des rechten Beines, letztere geht bald zurück. 5. 6. Blasen- und Darmlähmung, zunehmendes Ödem des rechten Beines. Gesicht verfallen, stark cyanotisch. 6. 6. Tod.

Sektionsdiagnose (S.-Nr. 330/23 Basel): *Thrombophilie*, nach kryptogenetischem, ikterischem Anfall. Thrombose der linken Arteria fossae Sylvii samt allen Ästen ohne Hirnerweichung. Thrombose der linken Arteria carotis und linken Arteria thyreoidea sup. mit Infarkt im oberen Schilddrüsenpol. Totale Thrombose der ganzen Arteria tienalis mit zweifachem älterem anämischen Infarkt

und alter Totalinfarzierung der übrigen Milz. Beginnende Milzerweichung. Perisplenitische Umwicklung der Milz mit dem Netz. Obturierende Thrombose der rechten Vena femoralis samt Ästen bis in den Stamm der Vena cava inf. in Höhe der Nierenarterien. Multiple Thromben der Beckenvenen. Starke Entartung und Erschlaffung des Herzens. Fett durchwachsung der rechten Kammerwand. Subendokardiale Blutungen. Mäßiges, fleckiges, terminales Lungenödem. Myomatose des Uterus. Pigmentierung von Darmfollikeln. Fettsucht.

Mikroskopischer Befund. Arteria lienalis. Gemischter, der Wand nirgends anhaftender Thrombus, der an einzelnen Stellen geringe Mengen Leukocyten enthält. Die Wand ist unverändert. Ein anderes Stück der Milzarterie zeigt mäßige leukocytäre Infiltration der Media mit Ödem der Gefäßwand.

Milzarterie. Im Hilus mit schwachen Intima infiltrierungen und geringfügigen, anscheinend freiliegenden Thromben. Die Milzarterie zeigt nur die gewöhnliche hyaline Degeneration. Außerdem anämischer Milzinfarkt.

Arteria femoralis und *Arteria fossae Sylvii* ohne entzündliche Veränderungen der Wand.

Nierenarterienäste innerhalb der Niere o. B. Niere soweit zu beurteilen desgleichen (faul wegen verspäteter Fixation). Hauptnierenast frei von Infiltrationen.

Schilddrüse. Der Infarkt erweist sich als vollständig durchblutet und nekrotisch, wodurch das Kolloid verschwindet und in den Randteilen Leukocyten angelockt sind.

Leber. Ohne Veränderungen des Parenchyms, in ihr kein Ikerus. In den Capillaren zahlreiche veränderte rote Blutzellen, Splitter und Schüppchen von solchen zum Teil phagocytiert von Sternzellen. Bei Fettfärbung viel, besonders fein verteiltes Fett, weniger grobtropfiges ausschließlich in Parenchymzellen. Leberarterien o. B.

Knochenmark. Hyperplastisches Mark. Starke diffuse und herdförmige Erythropoese mit sehr vielen Erythroblasten und allen Entkernungsformen bis zum Normozyten. Reichlich Myelocyten, sowie mäßig viele junge Leukocyten, reichlich eosinophile Myelocyten. Sehr starke Vermehrung der Megakaryocyten (3760 pro Kubikmillimeter), besonders der thrombocytären Formen mit großen hellen Kernen, die vielfach kleineren Gefäßen anliegen. Mehrfach auch fast nackte Megakaryocytenkerne.

Fall 3. 42jähriger Lehrer wird Ende Januar 1920 in die Medizinische Klinik Jena aufgenommen. Seit dem 20. Lebensjahr zeitweise Schmerzen im Leib unabhängig von der Lebensweise. Nachts waren die Schmerzen verschwunden. Seit August 1919 Schmerz heftiger und stärker bis zu 8 Tagen anhaltend, Leib dann gebläht, Stuhl tagelang angehalten, keine Winde, kann nicht essen und fühlt sich sehr elend. In der schmerzfreien Zeit alle Nahrung vertragen. Seit einem Vierteljahr ununterbrochene Schmerzen an verschiedenen Stellen (Unterleib und Magen-Grube). Schmerzen zeitweise krampfartig verstärkt, schneidend, bis zur Brust hinaufziehend, dabei Blähungsgefühl. Stuhl nur künstlich hervorzurufen. Schmerzen im Liegen stärker.

Befund: Kräftiger Mann, reichliches Fettpolster. Abdomen überall weich. Leber und Milz nicht vergrößert. Linke Unterbauchgegend druckempfindlich. Nervensystem o. B. Plattfußanlagen, Wadenschmerzen. Probefrühstück: Freie HCl negativ; Gesamtacidität 18.

Blutbild. 6,05 Millionen Erythrocyten, Hämoglobin 70%, Leukocyten 8600. Im Stuhl: Blut positiv. 15. 3. Linker Unterschenkel geschwollen, schmerhaft und derb anzufühlen. 18. 3. Die Schwellung ist stärker geworden. Vena saphena links als harter Strang fühlbar. 12. 4. Bein schwoll ab. Linke Leistengegend derb geschwollen, schmerhaft (klinische Diagnose: Thrombose der linken Vena iliaca). 13. 4. Haut der linken Seite bis zur Wirbelsäule infiltriert. Umfang des Beines 10 cm oberhalb der Kniestie: links 48 cm, rechts 40 cm. 17. 4. Schwellung

zurückgegangen. 19. 4. Starke Schmerzen im Leib, im rechten Unterbauch kontrahierte Darmschlingen fühlbar. 20. 4. In die chirurgische Klinik verlegt. Sofortige Operation: In den Bauchdecken thrombosierte Äste der Venae epigastricae. Mittlerer Dünndarm abschnittweise blutigrot infarziert. Zugehöriges Mesenterium sulzig gequollen, mit Blutungen und durchschimmernden thrombosierten Venen. Vena cava als dicker Strang fühlbar. Keine Darmresektion wegen schlechten Allgemeinzustandes. Tod abends 8 Uhr.

Sektionsdiagnose (S.-Nr. 155/20 Jena): *Thrombophilie*. Multiple Abscheidungs-thromben der Mesenterialvenen im Gebiet des mittleren Dünndarmes mit hämor-rhagischer Nekrose und Durchwanderungsperitonitis des Darms. Zeichen vor- genommener Laparotomie mit Vorlagerung nekrotischer Darmteile. Thrombose von Pfortader und Lebervenenästen. Größerer Thrombus der unteren Hohlvene. Autochthone Thromben von Lungenarterien (klinisch auch Thrombose der Vena saphena und Venae epigastricae inf.). Erweichte Milzschwellung. Hoch-gradige fettige trübe Entartung und Dissoziation der Leber. Starke trübe Ent- artung des Herzmuskels und der Nieren. Lungenödem. Fetsucht.

Auszug aus dem Protokoll. Leiche eines kräftig gebauten Mannes in Totenstarre mit gut entwickelter Muskulatur, reichlichem Fettpolster. Herz so groß wie die Faust der Leiche, ursprünglich kräftig, jetzt schlaff und besonders rechts schlecht zusammengezogen. Klappen und Kranzgefäße o. B. Weißliche Flecken in der Intima der aufsteigenden Aorta. Myokard hochgradig getrübt und blaß. Blut und Saftgehalt der Lungenunterlappen erheblich vermehrt. Luftgehalt vermindert. In den Lungenarterien beiderseits bröckelige, helle Blutpfropfe, die in großer Aus-dehnung fest mit der Intima verwachsen sind. Hauptstamm der Lungenarterien frei von Pfröpfen. Leber von gewöhnlicher Form, ziemlich groß, locker, Oberfläche glatt. Grobe Gallenwege frei. Auf dem Schnitt ist die Leber stark gelbfleckig und trübe. Helle feste Blutpfropfe sitzen in großer Ausdehnung sowohl in Pfortaderästen als auch in Lebervenen. Stamm der Pfortader frei. Milz geschwollen, schlaff; Pulpa hellrot, schwollend und stark abstreifbar. Follikel und Trabekel nicht sichtbar. *Mikroskopischer Befund* liegt nicht vor.

Fall 4. 36jährige Hausfrau. Familienanamnese: Vater starb an Hämorrhoidal-blutungen, eine Schwester an Bauchwassersucht. Eigene Anamnese: Als Kind Masern, mit 6 Jahren Diphtherie. Periode o. B. Entbindung vor 11 Jahren normal. Chronische Verstopfung. Vor 3 Jahren Uterussexstirpation wegen Gewächs. Seit einigen Monaten Schmerzen im Leib, nach den beiden Seiten und dem Rücken ausstrahlend. Vor 4 Tagen Schwellung des Leibes. Aufnahme in die Klinik.

1. 7. 22. Punktion von 6 Liter Ascites. Bei der Operation am 4. 8. wieder Ascites. Netz nach Art der *Talmaschen* Operation mit der vorderen Bauchwand verwachsen. Darm sehr blutreich. Leber stark vergrößert, hart und fest. Ober-fläche glatt und bunt. Diagnose: *Hypertrophische Lebercirrhose*. Auch nach der Operation Entleerung größerer Mengen Ascites in den Verband. Tod unter zunehmender Herzschwäche.

Sektionsdiagnose (S.-Nr. 281/22 Jena): Unklarer Fall. *Plethora*. Allgemeine Cyanose, eigenartige allgemeine Stase und Thrombose in Pfortaderästen und Lebervenen innerhalb der Leber mit hochgradiger Cyanose des Magen-Darmkanals und der stark vergrößerten Milz (384 g). Hochgradige akute Tracheobronchitis in Form intensiver Rötung mit diffuser capillärer Blutung in die Schleimhaut. Zeichen vorgenommener Probelaparotomie (etwa 24 Stunden ante mortem wegen Verdacht auf Carcinom). Alter operativer Defekt des Uterus und der Adnexe (nach Angabe vor Jahren wegen Gewächs). Ganz frischer hämorrhagischer Infarkt der Lunge, Lungenblähung. Kleiner Kalkherd im rechten subbronchialen Lymphknoten.

Auszug aus dem Protokoll. Leiche einer mittelgroßen, gut genährten Frau in beginnender Totenstarre. Über der Mittellinie des Bauches eine 18 cm lange,

frische, durch *Michelsche Klammern* verschlossene Operationswunde. Die Lippen blau verfärbt. Die Darmschlingen sind kontrahiert, ihre Gefäße prall mit Blut gefüllt. In der leeren Brusthöhle sammelt sich nach Herausnahme der Brustorgane eine auffällige Menge dickflüssigen Blutes, das zum Teil sofort geronnen ist. Schleimhaut der Luftröhre überaus stark und gleichmäßig gerötet. Das Herz etwa so groß wie die Leichenfaust. Klappenapparat und Endokard zart, unverändert. Kranzgefäße o. B. Foramen ovale geschlossen. Das Herzfleisch nur wenig getrübt und fleckig entblutet. Auf der Hinterseite des linken Ventrikels zahlreiche spritzerförmige Blutungen unter dem Epikard, desgleichen subpleural an beiden Lungenunterlappen und vereinzelt in der Pleura des linken Lungenoberlappens. Lungen: Oberlappen mit starkem Blut- und Luftgehalt. In der Basis des rechten Oberlappens flächenhafte Blutungen ins Lungengewebe. Daneben ein kirschgroßer Infarkt. In der zugehörigen Lungenarterie ein fester Blutpfropf. Sonst sind die Lungenschlagader leer. Die Milz erheblich vergrößert. Auf der Kapsel eine strahlige Narbe. Die Schnittfläche ist düster-rot, die Konsistenz sehr fest, Zeichnung von Follikeln und Trabekeln undeutlich. Große Gallenwege durchgängig. Die Leber von feingehöckerter Oberfläche mit einzelnen größeren Einkerbungen. Auf der Schnittfläche im Zentrum der Läppchen meist eine scharf abgegrenzte Gelbfärbung. Dabei ist der Blutgehalt vermehrt. Hier und da erkennt man ein gesunkenes Lebergewebe, in welchem die Zeichnung der Läppchen undeutlich ist. Die Gallenblase mäßig gefüllt mit dunkelgrüner, stark fadenziehender Galle. Eine große Anzahl von Pfortaderästen und Lebervenen ist durch feste Blutpfröpfe verschlossen. Beide Nieren mittelgroß, sehr blutreich. Schleimhaut des Magens stark durchblutet, die Dünndarmschleimhaut reichlich mit Schleim belegt. Auf der Höhe der Falten stellenweise feinste Blutungen, im übrigen ist die Schleimhaut außerordentlich blutreich. Inneres Genitale fehlt; alte Operationsnarbe, an der ein unterer Netzzipfel fest verwachsen ist. In den Blutleitern der Schädel- und Hirnbasis viel geronnenes Blut, die weichen Hämä über der Konvexität sulzig und stellenweise milchig getrübt. Hirnsubstanz feucht. Übriges Gehirn o. B.

Mikroskopischer Befund. *Trachea.* Perakute Tracheitis nach Äthernarkose mit völliger Abstoßung des Epithels und schwerster Blutung in die Schleimhaut.

Milz: Stauungsinduration. *Knochenmark:* Überwiegend Fettmark. *Lunge:* Infarkt, keine Herzfehlerzellen. *Schilddrüse:* Kleines Adenom. *Niere o. B.*

Leber: In Lebervenen und Pfortaderästen frische, teilweise aber auch entschieden ältere Thromben, letztere zum größten Teil schon bindegewebig organisiert mit Kanalisationsvorgängen. Die Gefäßwände von Lebervenen und Pfortaderästen ziemlich dick von reichlich weiten *Vasa vasorum* durchzogen¹.

Besprechung der mitgeteilten Fälle.

Greifen wir das Wesentliche der vorstehend mitgeteilten Fälle heraus: Es handelte sich um Personen mittleren Alters, die an den Folgen ihrer durch Thrombosen bedingten Kreislaufstörungen starben. Die genaue Untersuchung hat gezeigt, daß weder allgemeine noch lokale Infektionen die Thrombosen verschuldet haben können, noch lassen sich Wandveränderungen an den Gefäßen nachweisen, denen für die Entstehung der Thromben irgendwie ursächliche Bedeutung zugemessen werden könnte. Eine hochgradige Kreislaufschwäche kann man für die Ent-

¹ Bezuglich des genaueren Befundes wird auf *W. Inthorn:* Endophlebitis hepatica obliterans unter dem Bilde rheumatischer Wandveränderungen. Inaug.-Diss. Berlin 1932; hingewiesen.

stehung der Thromben aber auch nicht verantwortlich machen, denn aus der Anamnese geht in allen Fällen klar hervor, daß die Patienten bis kurz vor der Aufnahme in die Klinik noch scheinbar ganz gesund und leistungsfähig waren. Daß die Thrombosen erst während des Krankenlagers entstanden sind, ist auch mit Sicherheit auszuschließen, da die Patienten wegen ihrer durch die Thrombosen bedingten Kreislaufstörungen und ihren mittelbaren und unmittelbaren Folgeerscheinungen erst die Klinik aufsuchten. Außerdem weist neben der Anamnese vor allem der anatomische Befund auf das teilweise recht erhebliche Alter der ausgedehnten Abscheidungsthromben hin. Bei Berücksichtigung der drei bekannten für die Thrombenentstehung wichtigsten Faktoren blieb für die Klärung unserer Fälle nur noch die Frage nach einer veränderten Blutbeschaffenheit offen. Eine Zusammenstellung derjenigen Befunde, die auf eine mögliche Änderung des Blutes hinwiesen, zeigt folgendes:

Fall 1. *Klinisch.* Mehrfache sehr starke Nasenblutungen. Blutbild: Rote 3 Millionen, Hämoglobin 60 %, Hypertonus.

Anatomisch. Hyperplasie des Femurmarks in den Epiphysen und fleckige Hyperplasie im Schaft. Stärkste Vermehrung der Megakaryocyten. Heterotope Blutbildungsherde mit Erythropoese in organisiertem Thrombus der Vena jugularis.

Fall 2. *Klinisch.* Vorübergehender Ikterus. Blutbild nicht bekannt. *Anatomisch:* Starke Vermehrung der Megakaryocyten im Femurmark bei fleckiger Hyperplasie. Phagocytose von Erythrocytenträmmern in der Leber.

Fall 3. *Klinisch.* Blutbild: Rote 6,05 Millionen; Hämoglobin 70 %.

Fall 4. *Klinisch* —. *Anatomisch:* Rote Plethora, Milz 384 g.

Der auffälligste anatomische Befund war für uns die starke Vermehrung der Megakaryocyten im untersuchten Femurmark der ersten beiden Fälle. Da die Beurteilung der Megakaryocytenvermehrung, solange sie nur auf einer Schätzung beruht, nicht zuverlässig ist, habe ich, um mir ein klares Bild hierüber zu verschaffen, die von *Frey* angegebene Methode zur Zählung der Megakaryocyten in Schnittpräparaten des Knochenmarks benutzt. Bei der Übung dieser Methode an 48 beliebigen Fällen unseres Sektionsmaterials kam ich zu Zahlen, die bezüglich ihrer Größenordnung und Feststellung eines Durchschnittswertes mit den von *Frey* gefundenen Zahlen gut übereinstimmten.

Die Technik der Auszählung wurde nach den Angaben von *Frey* folgendermaßen ausgeführt: Mark von der Grenze des oberen und mittleren Femurdrittels, Paraffinschnitte 5—10 μ dick. Zur Feststellung der Anzahl der Megakaryocyten im Kubikmillimeter wird der Raum berechnet, den man beim Auszählen von 100 Gesichtsfeldern überblickt. Dieser Raum macht ziemlich genau den 11. Teil eines Kubikmillimeters aus. 10×10 Gesichtsfelder Leitz Ok. 3. Objektiv 6 entsprechen auf dem Kreuztisch einer Fläche von $3,5 \times 3,5$ mm = 12,25 qmm. Bei einer mittleren Schnittdicke von 7,5 μ ergibt das einen Raum von $12,25 \times 7,5/1000 = 0,0918$ cmm, also sind in 1 cmm 1 : 0,0918 = 10,89, aufgerundet 11mal soviel Megakaryocyten vorhanden als man pro Fall in 100 Gesichtsfeldern auszählt. Nach *Freys* Erfahrungen, wie wir bestätigen können, ist die Zahl der Megakaryocyten im menschlichen Femurmark enormen Schwankungen unterworfen; es stehen sich Werte von 4 und 6450 Megakaryocyten pro Kubikmillimeter gegenüber. Die geringste Anzahl von 4 hat *Frey* in einem Fall von Anaemia

perniciosa gefunden. Wir fanden die geringste Anzahl von 11 Megakaryocyten im Kubikmillimeter bei einer 35jährigen Frau, bei der neben einer hochgradigen Kyphoskoliose eine alte Lues bestand und die während einer Morphiumentziehungs-kur an primärem arteriomesenterialem Darmverschluß starb. Die in anderen Fällen von Thrombosen gefundenen Zahlen gingen in keinem Fall über 1560 Megakaryocyten im Kubikmillimeter hinaus.

Nun fanden wir in unserem Fall 1 und 2 die Zahlen von 5170 und 3760 Megakaryocyten im Kubikmillimeter, die unter Zugrundelegung der von *Frey* angenommenen Normalzahl von 200 Megakaryocyten im Kubikmillimeter eine Vermehrung auf das 26fache bzw. 19fache darstellen. Die höchste von *Frey* beobachtete Zahl von 6450 fand sich bei einem Fall von Polycythaemie, der auch von *Askanazy* erwähnt wird. Auch ohne daß Zählungen angestellt wurden, ist eine auffällige Vermehrung der Megakaryocyten im Knochenmark bei Polycythaemie gefunden worden (soweit Mitteilungen im Schrifttum zu finden sind) von *Hutchinson-Miller, Löw-Popper*, von *Petri* in 2 Fällen, *Roch-Epstein, Schreyer* und *Zypkin*.

Daß Hyperplasie und Vermehrung der Megakaryocyten in unserem Fall 1 lediglich als regeneratorische Hyperplasie infolge der häufig erlittenen Nasenblutungen anzusehen ist, glaube ich nicht. Wenn auch *Ogata* im Tierversuch bei der posthämorrhagischen Anämie eine starke Vermehrung der Megakaryocyten im Knochenmark vorfand, deren parallele Zunahme mit den im Blut angetroffenen Plättchenzahlen festgestellt wurde, so kann man das trotzdem nicht auf die Verhältnisse beim Menschen übertragen. Denn einmal liegen beim Tier (z. B. bei Meerschweinchen und Kaninchen) hinsichtlich der Zahl und Ausbreitung der Megakaryocyten im Knochenmark und Milz schon unter physiologischen Bedingungen ganz andere Verhältnisse vor (*Gerlach*), andererseits geht aber auch die Stärke der Vermehrung der Megakaryocyten in unseren Fällen weit über das Maß hinaus, was man sonst beim Menschen bei posthämorrhagischen, kachektischen oder infektiös bedingten Anämien finden kann.

Nach der *Wrightschen* Auffassung bezüglich der Abkunft der Plättchen von den Megakaryocyten würde die Megakaryocytose des Knochenmarks nur auf die Wahrscheinlichkeit einer Thrombocytose des Blutes hinweisen, welch letztere auch fast immer bei der Polycythaemie vorhanden ist (*Gutzeit, Hittmair, Naegeli, Zadek*). Sieht man von den wenigen bisher bekannten Fällen von isolierter Thrombocytose — für die aber pathologisch-anatomische Knochenmarksbefunde nicht vorliegen —, sowie von Lymphogranulomatose und myeloischen Leukämien ab, so ist bis heute eine derartig auffällige Vermehrung der Megakaryocyten im Knochenmark nur in Verbindung mit einem polycythämischen Blutbild bekanntgeworden. Jedoch scheint die hochgradige Megakaryocyt-vermehrung nicht unbedingt ein integrierender Bestandteil der Polycythaemia vera zu sein, da sie nicht in jedem Falle gefunden wurde,

was von *Zadek* auf Grund vergleichender Knochenmarksuntersuchungen im Sternalpunktat und im Mark der Leiche erwähnt wird. Auch in Fällen von pancythämischer Myelose mit polycythämischem Blutbild, wie sie von *Kraus-Schiller*, *de Oliveira* und *Minot-Bukmann* beschrieben wurden, war die Megakaryocytose im Knochenmark und myeloischen Organherden auffällig. Bei dem von *Epstein-Groedel* beschriebenen Fall von vasculärer Schrumpfmilz bestand anfänglich Polycythaemie und Thrombocytenvermehrung, später bloß noch Thrombocythaemie. Hier fand sich im Knochenmark hochgradigste Vermehrung der allerdings meist atypisch kleinen Megakaryocyten.

Für die pathologisch-anatomische Diagnose der Polycythaemie erscheint das wichtig, da die anderen als typisch angesehenen Merkmale wie Plethora, Milzvergrößerung, rotes Mark der Röhrenknochen nicht immer voll ausgeprägt sind, oder sogar ganz fehlen. So sind z. B. einwandfreie Fälle von Polycythaemie beschrieben, deren Blutmenge vermindert war (s. S. 243) und außerdem kann auch nach schweren, dem Tode vorausgehenden Schleimhautblutungen bei der Sektion eine schwere Anämie vorliegen (Fall *Pulfer*). Weiterhin ist das Mark der Röhrenknochen durchaus nicht immer in ganzer Ausdehnung rot und die vermehrte Erythropoese, die bei der Polycythaemie im wesentlichen in den platten Knochen abläuft (*Zadek*), geht dabei im Femur nicht unbedingt über das Maß hinaus, das man im hyperplastischen Mark von Blutungsanämien oder nichtmyelogenen Anämien mit vermehrtem Blutuntergang findet, wobei noch bemerkt werden soll, daß bei den letztgenannten Formen, besonders der *Anaemia perniciosa*, hochgradige Verminderung der Megakaryocyten gefunden wird (*Askanazy*). Über die Ätiologie der Polycythaemie besagt die Megakaryocytenvermehrung natürlich nichts, sondern bedeutet lediglich einen Hinweis auf die enge Verbindung zwischen der Hyperaktivität von Erythropoese und Thrombopoese.

Auf Grund des für Polycythaemie pathognomonischen Befundes der hochgradigen Megakaryocytenvermehrung im Mark der ersten beiden Fälle haben wir unsere 4 Fälle noch einmal daraufhin angesehen, ob sich Anzeichen dafür finden, daß Polycythaemien bzw. Erythrocytosen vorgelegen haben könnten. Im Fall 3 und 4, wo ich nicht mehr die Möglichkeit hatte, das Knochenmark zu untersuchen, zeigt der klinische Befund im Fall 3 eine Erythrocytose von 6,05 Millionen und beim 4. Fall ist im Sektionsbefund Plethora und Milzvergrößerung angegeben. Die im ersten Fall bei der kurz vor dem Tode erfolgten Krankenhausaufnahme festgestellte Anämie ist sicher als Folge der häufigen und sehr starken Blutungen aus der Nasenschleimhaut aufzufassen. Schwerste Blutungen aus den Schleimhäuten kommen bei Polycythaemie recht häufig vor. Hierauf wird von *Naegeli*, *Hirschfeld* und *Zadek* aufmerksam gemacht. Ferner finden sich diesbezügliche Mitteilungen noch bei *Monroe-Teacher*,

Schreyer, Preiss, Türk, Lutembacher, Köster und Schütze. Lucas fand in einer Literaturübersicht über 190 Fälle von Polycythämie in 27% Schleimhautblutungen vermerkt. Diese Schleimhautblutungen wurden in gleicher Weise sowohl bei Polycythämie, die dem Bild der Polycythaemia vera zugehören, als auch bei der von *Geisböck* beschriebenen Form mit Hochdruck beobachtet. Übereinstimmend wird die Blutung von allen Untersuchern unter diesen Umständen auf die pralle Überfüllung der Schleimhautcapillaren bezogen.

Als ganz besonders eigentümlicher Befund mußte nun im Fall 1 die heterotope Erythropoese in dem in Organisation befindlichen Thrombus der Vena jugularis auffallen. Ein gleicher Befund von Erythropoese in einem alten Thrombus ist meines Wissens auch im Schrifttum noch nicht mitgeteilt. Die unscharfe Begrenzung der Blutbildungsherde in dem jungen Granulationsgewebe, die Anordnung der Erythroblasten nach Art der embryonalen Blutbildung, der reguläre Ablauf aller Stufen der Entkernung und Protoplasmaentwicklung spricht für die autochthone Entstehung des Blutbildungsherdes. *Naegeli*, der sich in der Frage der myeloischen Metaplasie in knochenmarksfernen Organen gegen die Möglichkeit der Kolonisation eingeschwemmter Zellen ausgesprochen hat, meint, daß die Entstehung derartiger Herde aus undifferenziert gebliebenen oder rückdifferenzierten Mesenchymzellen abzuleiten sei. Man muß dann die myeloische Metaplasie in knochenmarksfernen Organen für einen biologischen Atavismus halten, indem Reticuloendothelien und Gefäßwandzellen unter Umständen die Fähigkeit entwickeln, nach Rückdifferenzierung wie in embryonalen Stadien Blutzellen an Ort und Stelle zu bilden. Es liegt auch für unseren Fall nahe, der *Naegelischen* Erklärung zu folgen. Da das Wesen der Polycythämie bei einer Fehlregulation des Erythrocytenhaushaltes in einer gesteigerten Erythropoese besteht, die in den meisten Fällen auch das Gebiet des normalerweise blutbildenden Marks überschreitet, ist in unseren Fällen die heterotope Blutbildung aus der generellen Disposition des Polycythämiekranken zur gesteigerten Blutbildung durchaus verständlich. Nebenbei mag noch als lokaler Anlaß die unmittelbare Nachbarschaft der abgestorbenen Blutmassen des Thrombus mitgewirkt haben. Ein ähnlicher Befund von extramedullärer Blutbildung bei Polycythämie ist von *Petri* mitgeteilt worden (s. Literaturübersicht): Außer Plethora und Milzvergrößerung fand sich mikroskopisch im perisuprarenalen Fettgewebe in der Nähe alter Blutungen ausgedehnte Erythropoese, weniger Leukopoese. Ferner wurden Blutbildungsherde in knochenmarksfernen Organen bei Polycythaemia vera beobachtet von *Hirschfeld* und *Hutchinson-Miller* in der Milz, sowie von *Hamilton-Morse* in Lymphknoten.

Dann beschrieben *Minot-Bukmann* und *Freifeld* Polycythämien, deren histologische Untersuchung myeloische Herde mit und ohne Erythropoese

Übersicht über 26 Fälle von Thrombophilie bei

Nr.	Autor, Jahr	Alter, Ge- schlecht	Beschrieben als	Thrombosen, Embolien, Infarkte	Blutbefund		
					Hb. %	Rote Plätt- chen	
1	Askanazy 1926	63 ♀	Polycythämie	Bei Erythromelalgie oberflächliche Geschwürsbildung am Fuß. Thrombose von Unterschenkelvenen, Lungeninfarkte	100	6,0	ver- mehrt
2	Brandberg 1920	45 ♂	Polycythämie und Pfortader-thrombose	Alte einengende Thrombose im Pfortaderstamm, jüngere Thrombose der V. mesent. sup. und ihrer Äste. Wandständige Thrombose der V. lienalis	112	8,02	
3	Berk 1932	56 ♀	Thrombose der Leber-venen nach Thrombose in der V. cava inf.	Sehr alte wandständige Thrombose in der V. cava inf., obturierende, etwas jüngere Thrombose der V. hepatica sin. Thrombose der Vv. hepaticae dextr.	115	7,2	—
4	Hutchinson- Miller 1906	45 ♂	Polycythämie	Thrombose der Piavnen, Lungeninfarkte, Milz- infarkte	—	8,0	—
5	Jacobi I 1929	59 ♂	Polycythämie	Seit Jahren rezidivierende Thrombose beider Schenkelvenen, Thrombose der Hautvenen an Schenkelbeuge, Gesäß und Genitale, Thrombose der V. mesent. sup. und V. haemorrhoidalis sup.	—	—	—
6	Jacobi II 1929	50 ♂	Polycythämie	Thrombose der V. mesent. sup. und ihrer Äste bis in die V. portae. Milzinfarkt	—	—	—
7	Kratzeisen 1923	38 ♂	Polycythämie mit Pfortader-thrombose	Alte kanalisierte Thrombose von intrahepatischen Ästen der V. portae, jüngere Thrombose der V. lienalis, Vv. mesent. Großer Thrombus der Bauchaorta. Milzinfarkt	—	5,9 bis 6,2	—

¹ Weitere 22 nur klinisch beobachtete Fälle von Thrombophilie bei Polycythämie

Polycythämie mit anatomischem Befund¹.

Tod an	Sektionsbefund	Femurmark	Anamnese, klinische Befunde
?	Rote Plethora. Milz 450 g. Alte Erweichungsherde im Gehirn. Herzhypertrophie links. Blutüberfüllung der Niere. s. Thrombosen	Im unteren Drittel Fettmark. Stärkste Vermehrung der Megakaryocyten, reichlich eosinophile Zellen	Erythromelalgie. Seit 1 Jahr wegen Polycythämie in Behandlung
Hämorrhagische Infarzierung von Dünndarmschlingen	Milz 1200 g, stellenweise Fibroadenie, Narben der Oberfläche. Keine primären Wandveränderungen in den thrombosierten Gefäßen	Rot, hyperplastisch	Seit 6 Jahren Schmerzen im Oberbauch. Milzvergrößerung. Seit 3 Jahren Polycythämie festgestellt. Bei vorübergehendem Absinken der Erythrocytenzahl beschwerdefrei
Lebervenenthrombose	Milz 26×13×7. s. Thrombosen. Blutmenge nicht angegeben	Keine Angaben	Seit 1 Jahr Durchfälle. Seit einigen Monaten Zunahme des Bauchumfangs. Leibscherzen, Ascites, Ödeme. Zuletzt Ikterus
Thrombose der Piavenen, Erweichungsherde im Gehirn	Rote Plethora. Infarkte der vergrößerten Milz (1050 g). Lungeninfarkte. Thrombose der Piavenen. Erweichungsherde im Gehirn	Rot, hyperplastisch. Starke Vermehrung der Megakaryocyten, viele eosinophile Zellen	Seit langem starke Kopfschmerzen. Plötzliche Rindenblindheit
Hämorrhagische Infarzierung fast des ganzen Darms	Rote Plethora (1,5 Liter Blut aus dem Herzlager). Milzvergrößerung s. Thrombosen	Rot, hyperplastisch	Vor 8 Jahren nach Stoß gegen den Unterschenkel Anschwellung und Schmerzhafteigkeit des Beins. Seitdem rezidivierende Thrombosen an beiden Beinen
Hämorrhagische Infarzierung des oberen Jejunum	Rote Plethora. Blutüberfüllung aller Organe. Infarkt der vergrößerten Milz (1080 g)	—	Maler. Nie Anzeichen einer Bleivergiftung bemerkt. Klinische Diagnose: Ileus oder Perforationsperitonitis
Hämorrhagische Infarzierung von Darmschlingen	Rote Plethora s. Thrombosen	Rot, hyperplastisch	Seit 7 Jahren Oberbauchbeschwerden bei Polycythämie. Splenektomie: Infarkt der vergrößerten Milz (1500 g). Bei der Operation Milzvenenthrombose festgestellt. R.R. normal. Rückgang der R.-Zahl. Später Wiederanstieg. Zahnfleischblutungen. Tod 6 Monate nach der Operation

sind im Anschluß an die Tabelle im Text eingefügt.

Nr.	Autor, Jahr	Alter, Ge- schlecht	Beschrieben als	Thrombosen, Embolien, Infarkte	Blutbefund		
					Hb. %	Rote Plätt- chen	
8	<i>Löw-Popper</i> 1908	♀	Polycythämie	Thrombose der linken Art. carotis communis bis in die Art. fossae Sylvii	—	9,3	—
9	<i>Lommel</i> 1905	42 ♂	Polycythämie mit Pfortaderthrombose	Ältere und frischere Thrombosen der V. portae	—	8,56	—
10	<i>Marcus</i> 1930	32 ♂	Embolektomie, Hyperglobulie	Im Verlauf von 3 Monaten 3mal Embolien der Art. iliaca und femoralis. Nach 2 Jahren Embolie der Art. mesent. sup. Thrombus der Brustaorta	—	7,5	220 000
11	<i>Mouroc-Teacher</i> 1913	40 ♂	Polycythämie mit Hypertonie	Thrombosen der Art. coronaria, linke Herzspitze, Art. mesent. sup., Art. lienalis, V. lienalis, V. portae. Milzinfarkt. Lungeninfarkte	—	6,4	—
12	<i>Nicolai</i> 1933	63 ♀	Polycythämie	Ausgedehnte sehr alte kanalisierte Thrombosen in den Lungenarterien	105	6,1	—
13	<i>Petri</i> 1925	56 ♂	Polycythämie	Thrombose des Sinus sagittalis, „Endarteritis obliterans“ der Art. fossae Sylvii	—	10,0	—
14	<i>Sauer</i> 1924	42 ♀	Polycythämie	Alte Thrombose der V. portae bis in feine intrahepatische Äste, frischere Thrombose der V. mesent. sup. und ihrer Äste. Milzinfarkt. Lungeninfarkt	90	6,5	—
15	<i>Schmidt, G.</i> 1926	54 ♂	Polycythämie	Embolischer Verschluß der Art. mesent. sup. Thrombose der V. iliaca int. Infarkte in Lungen, Nieren, Milz	100	13,8	—

Tod an	Sektionsbefund	Femurmark	Anamnese, klinische Befunde
Erweichungs-herde in innerer Kapsel, Schläfen-lappen, blutige Erweichung der Brücke	Rote Plethora. Milz 900 g s. Thrombosen	Rot, hyperplastisch. Megakaryocyten + + + (20-30 in einem Gesichtsfeld); eosinophile Zellen + +	Seit einiger Zeit heftige Kopfschmerzen. 14 Tage vor der Spitalaufnahme Hemiplegie rechts, seit 1 Tag bewußtlos
Thrombose der V. portae	Rote Plethora s. Thrombosen	-	Maurer. R.R. 120. Große harte Milz. Seit 3 Jahren Schwindel, Blutandrang zum Kopf und kolikartige Leibschmerzen
Embolie der Art. mesent. sup. mit Gangrän des Dünndarms	Nach persönlicher schriftlicher Mitteilung des Autors: Abscheidungsthrombus auf der unveränderten Intima im Arcus aortae	-	Vor 4 Jahren Malaria. Einmal Embolektomie aus der Art. iliaca. Zweite Embolie spontan überwunden. Die dritte Embolie der Art. iliaca löst sich spontan bei operativer Freilegung der Arterie
s. Thrombosen	Rote Plethora. Sehr alte Pfortaderthrombose nahe der Mündung der V. mesent. sup. Kollaterale Erweiterung der Netzvenen	-	Vor 17 Jahren einseitig erblindet. R.R. um 200. Livide Verfärbung der linken Großzehe. Aufnahme wegen Hämatemesis
Hirnblutung	Rote Plethora; im Herz-lager 2,5 Liter Blut (Leiche 36 kg). Milz 240 g. Pachymeningitis haemorrhagica int. mit Blutung ins Hirn. Im Gehirn perivasculäre Blutungen	Rot, hyperplastisch. Keine Vermehrung besonderer Zellformen	Hochgradige capilläre Hyperämie in allen Organen und besonders starke Ausweitung der Nierenkapillaren. Im Duodenum alte Ulcusnarben und frische Erosionen
Erweichungs-herd der Stammganglien	Rote Plethora. Milz 475 g. Extramedulläre Blutbildung im perisuprarenalen Fettgewebe	Rotes Mark der Epiphysenabschnitte. Megakaryocyten + + +, eosinophile Zellen + +	Seit 2 Jahren Kopfschmerzen und Schwindelanfälle. Schläfe Hemiplegie links. Wa.R. +. Sternalpunktion: reichlich Normoblasten
Hämorrhagische Infarzierung des Dünndarms	Rote Plethora. Operativer Defekt der Milz	-	Aufnahme wegen Beschwerden von Seiten des Milztumors. Splenektomie: Milz 1140 g mit multiplen Infarkten. Danach Anstieg der Roten auf 10 Mill. Seit 15 Jahren Bewußtseinstörungen, Depressionen, Kopfschmerzen, Extremitätsenschmerzen. Blutmenge: 11,65 Liter (Kongorotmethode). 85% Zellvolumen: 15% Plasmavolumen. Viscosität auf das 2½fache erhöht
Gangrän des Dünndarms	Milz etwa 700 g. Gangrän der Dünndarmwand. Schlaffes dilatiertes Herz	Fettmark! mit kleinen roten Inseln	

Nr.	Autor, Jahr	Alter, Ge- schlecht	Beschrieben als	Thrombosen, Embolien, Infarkte	Blutbefund		
					Hb. %	Rote Plätt- chen	Plätt- chen
16	Schneider 1918	56 ♂	Polycythämie	Thrombose der Nieren- venen, Milzinfarkte	150	8,5	—
17	Schreyer I 1921	57 ♂	Polycythämie mit Pulmonal- arterien- erweiterung	Obliterierende Thrombo- arteriitis der Unterschen- kelarterien. Gangrän eines Fußes. Thrombose von Milzgefäßen	130	9,43	—
18	Schreyer II 1921	57 ♂	Polycythämie mit Pulmonal- arterien- erweiterung	Alte obliterierende Throm- bose der linken Art. femoralis	150	8,9	—
19	Versé 1910	29 ♂	Pfortader- thrombose	Alte obturierende Throm- bose des Pfortaderstam- mes bis in feinere intra- hepatische Äste. Throm- bose der V. lienalis. Alte wandständige Thrombose der V. mesent. und ihrer Äste und V. colica media. Milzinfarkte	130	7,0 bis 5,6	—
20	Westenhoeffer 1907	28 ♂	Polycythämie	Thrombose der Piavenen	—	—	—
21	Zypkin 1914	38 ♂	Erythrämie	Thrombose der linken Art. fossae Sylvii; Milzinfarkt	113	8,3	—
22	Lüdeke I 1934	51 ♀	Thrombophilie bei Polycythämie	Thrombosen der Piavenen, Sinus sagittalis, Sinus transversus, V. jugularis dextr., V. femoralis, V. cava inf., Lungenarterien. Thrombus der Bauchaorta	60	3,0	—
23	Lüdeke II 1934	52 ♀	Thrombophilie bei Polycythämie	Thrombosen der V. femo- ralis dextr., V. cava inf., Beckenvenen, Throm- bosen der Art. lienalis, Art. carotis sin. bis in die Art. fossae Sylvii; Art. thyreo- idea sup. sin. Totalinfarkt der Milz	—	—	—

Tod an	Sektionsbefund	Femurmark	Anamnese, klinische Befunde
Tod nach Resektion des Colon ase.	Rote Plethora. Milz 1210 g. Herzhypertrophie links. Leichte „Cirrhose“ der Leber. 2 größere Ulcera ventriculi	Rot, hyperplastisch. Megakaryocyten + + + Eosinophile, Myelocyten, Normoblasten + +	Seit langer Zeit Bauchschmerzen und Obstipation R.R. 165. Blut im Stuhl
Lymphangitis. Allgemeininfektion	Rote Plethora. Milz 690 g. Arteriosklerose, Erweiterung und Wandverdünnung der Art. pulmonalis. Ulcus duodeni	Rot, keine Vermehrung besonderer Zellformen	Geschlängelte überfüllte Venen im Augenhintergrund. R.R. 150. Häufig Blutungen aus der Nasenschleimhaut, Schwindelanfälle, kalte Extremitäten
Erweichungsherd im Gehirn	Rote Plethora. Blutüberfüllung aller Organe. Milz 930 g. Erweiterung der Art. pulmonalis. Arteriosklerose der Aorta	Massenhaft Megakaryocyten	Vor 33 Jahren Malaria, die später ausheilte. Seit langem sehr reizbar. Vor 2 Jahren stärkste Blutung nach Zahnektomie. Apoplektischer Insult und vorübergehende Sprachstörung. R.R. 185
Hämorrhagische Infarzierung von Ileum-schlingen	Milz 26,5 × 22 × 8 cm. Mikroskopisch Bindegewebsvermehrung. Kollateralenbildung im Ligamentum hepatoduodenale sowie durch Magen- und Ösophagusvenen. Blutmenge nicht angegeben	Keine Angaben	Seit 3 Jahren wechselnd kolikartige Leibscherzen, Obstipation, Schlaflosigkeit. 2 Jahre vor dem Tod Hb. 130. Rote 7 Mill. Kurz vor dem Tode Rote 5,6 Mill. Blutige Durchfälle
Blutung in den Seitenventrikel	Rote Plethora	Rot Hyperplasie	Seit einigen Monaten rheumatoide Beschwerden und Kopfschmerzen
Blutige Erweichungsherde der linken Hirnhemisphäre	Rote Plethora. Multiple Infarkte der Milz (1400 g). Hirnarteriosklerose, Coronarsklerose, Herzmuskel-schwielen	Rot, hyperplastisch. Megakaryocyten + + + Normoblasten + +	Bauer. Potator. Albuminurie. Überfüllte und geschlängelte Venen im Augenhintergrund. Hemiplegie mit amnestischer Aplasie
Erweichungsherd im linken Scheitellappen	Siehe Protokoll	Gemischtes Mark Megakaryocyten + + + Eosinophile + + Normoblasten + +	Anämie nach mehrfachen sehr starken Nasenblutungen. R.R. 180. Komatös in die Klinik eingeliefert
Multiple Thrombosen	Siehe Protokoll	Megakaryocyten + + + Erythroblasten + + Eosinophile + +	Chronische Obstipation. Seit 4 Wochen müde. Vorübergehender leichter Ikerus. Seit 4 Tagen wechselnde Hemiplegie rechts

Nr.	Autor, Jahr	Alter, Ge- schlecht	Beschrieben als	Thrombosen, Embolien, Infarkte	Blutbefund		
					Hb. %	Rote Zellen	Plätt- chen
24	<i>Lüdeke III</i> 1934	42 ♂	Thrombophilie bei Polycythämie	Thrombosen der V. portae und ihrer Äste, Vv. mes- ent., Vv. hepaticae. Thrombosen der V. saphena, Vv. epigastricae, V. cava inf.; Lungenarterien	70	6,02	--
25	<i>Lüdeke IV</i> 1934	36 ♀	Thrombophilie bei Polycythämie	Thrombosen der V. portae und ihrer Äste, Thrombosen der Vv. hepaticae	--	--	--
26	<i>Pulfer</i> 1932	33 ♂	Erythrämie	Thrombose der Netzvenen zwischen Magen und Colon	--	8,5 bis 1,25	--

in allen Organen zeigte, und *Freifeld* hat an die in ihrem Fall beobachtete Anhäufung der Megakaryocyten in den Lungencapillaren sogar eine besondere Theorie über die Genese der Polycythämie geknüpft. Derartige Fälle dürfen aber nicht mehr zu der gewöhnlichen Polycythämie gerechnet werden, sondern gehören zu den Myelosen, da sie den für die Diagnose der Myelose wesentlichsten Befund der Herdbildung in verschiedenen Organen zeigten. *Kraus-Schiller* und *de Oliveira* haben daher ähnliche Fälle von Myelosen mit hohen Erythrocytenwerten als pancythämische Myelose bzw. Panmyelose bezeichnet.

Hier muß noch kurz der Befund gestreift werden, der an einem Lymphknoten neben der Vena femoralis in unserem Fall 1 erhoben wurde: die Riesenzellen, die zum Teil Ähnlichkeit mit Knochenmarksriesenzellen aufwiesen, dürften kaum im Lymphknoten gebildet sein, da auch sonst hier jegliche myeloische Metaplasie fehlte. Wahrscheinlich sind sie auf dem Blutweg eingeschwemmt, was nach Angaben von *Naegeli*, *Löw-Popper* und *Zypkin*, die bei Polycythämie im strömenden Blut Megakaryocyten fanden, durchaus möglich ist. Der starke Gehalt des Knochenmarks und anderer Gewebe an eosinophilen Zellen und Erythropagie in Lymphknoten wie in unserem Fall 1 ist ebenfalls mehrfach bei Polycythämie beobachtet (*Askanazy*, *Naegeli*, *Petri*, *Zadek*).

Daß in unseren Fällen von Thrombophilie eine Blutveränderung im Sinne einer Polycythämie bestanden hatte, war auf Grund der vorstehend erörterten Befunde genügend wahrscheinlich. Bevor aber die Frage beantwortet werden konnte, ob in unseren Fällen die Polycythämie als wesentlichste Ursache der Thrombophilie anzusehen war, habe ich die Kasuistik

Tod an	Sektionsbefund	Femurmark	Anamnese, klinische Befunde
Hämorragische Infarzierung des Darms	Siehe Protokoll	—	Seit 6 Jahren kolikartige Leibscherzen. Obstipation. Während des Klinikaufenthaltes rezidivierende Thrombosen von Bein- und Hautvenen. Probelaoperation in extremis
Thrombosen der Vv. hepaticae	Rote Plethora. Milz 384 g. Siehe Protokoll	Fettmark	Chronische Obstipation. Plötzlich Ascites. Probelaoperation
Gehäuften Magenblutungen	Hochgradige Anämie. Milz 2100 g. Thrombose von gastro-epiploischen Gefäßen	—	Nikotinabusus. Seit Jahren bestehende Erythrämie; mehrfache Röntgenbestrahlungen. Bei der Aufnahme Ikterus. Bil. im Blut direkt +. Zunehmende Anämie durch heftigste Hämatemesis

der Polycythämie und der sog. Spontanthrombosen daraufhin durchgesehen, ob bereits häufiger bei bestehender Polycythämie Thrombophilie beobachtet wurde. (Siehe vorstehende Tabelle und nachfolgende Übersicht.)

Übersicht über 22 nur klinisch beobachtete Fälle von Thrombophilie bei Polycythämie.

1. *Bauer, J.* 1920: 22jährige Frau. „Spontane Thrombose“ der Vena axillaris. *Blutbefund:* Rote 4,96 Millionen, Plättchen 390—1 300 000. Vater der Patientin erlitt nach einer geringen Anstrengung (Kofferheben) ebenfalls eine Thrombose der Vena axillaris. Bei der gesunden Schwester der Patientin wurden 390 000 Plättchen gefunden.

2. *Bauer, J.* 1920: 45jähriger Mann. „Spontane Thrombose“ der Unterschenkelvenen. *Blutbefund:* Rote 8,8 Millionen, Plättchen 580 000. Sonst durchaus gesunder Patient, bei dem sich außer der Polycythämie keinerlei Anlaß für die Entstehung der Thrombosen finden ließ.

3. *Bauer, J.* 1920: 34jähriger Mann. Rezidivierende Thrombosen der oberflächlichen und tiefen Unterschenkelvenen. *Blutbefund:* Rote 5,52 Millionen, Plättchen 380 000. Unklare Spleno-Hepatomegalie seit 3 Jahren. Lupus erythematodes.

4. *Belz-Kaufmann* 1924: Rezidivierende Thrombosen der tiefen Arterien rechts, Vena jugularis sin., oberflächliche und tiefe Beinvenen. *Blutbefund:* Hämoglobin 140%, Rote 8,1 Millionen. Vermehrung der Gesamtblutmenge durch Zunahme des Gesamtvolumen der Erythrocyten. Verminderung der Plasmasamtmenge und Hyperproteinämie infolge Wasserverarmung des Blutes.

5. *Barber* 1932: 37jährige Frau. Rezidivierende Thrombosen der oberflächlichen und tiefen Beinvenen, später Thrombosen der Vena subclavia und Vena jugularis dextr.; vor 2 Jahren fragliche Hirngefäßthrombose. *Blutbefund:* Hämoglobin 110%, Rote 5,76 Millionen, Plättchen 250 000. Vor über 2 Jahren heftigste Kopfschmerzen. Während 5 Tagen bewußtlos. Seither immer müde. Vor 2 Jahren heftigster Schmerz im Leib; anschließend Thrombosen der Beinvenen.

6. *Blum* 1926: 38jährige Frau. Thrombose der Arteria lienalis, Milzinfarkt (Operationsbefund). *Blutbefund*: Rote 7,6 Millionen, Plättchen vermehrt. Im Blut zahlreiche atypische Riesenplättchen. Milz 2000 g. Nach der Splenektomie keine Anzeichen einer Hyposplenie.

7. *Gutzeit* 1925: Ältere Frau. Seit Jahren rezidivierende Thrombosen der verschiedensten Gefäßgebiete. Oberflächliche Gangrän am Fuß. *Blutbefund*: Rote 10–11 Millionen. Seit mehreren Jahren bestehende Polycythaemie, die mit Röntgenbestrahlungen und Phenylhydrazin behandelt wurde.

8. *Campbell-Morgan* 1930: 26jähriger Mann. Thrombose der Vena subclavia dextr., fragliche Hirnvenen- und Coronarthrombose. *Blutbefund*: Rote 5,4 Millionen. Nach einer schweren Bronchitis zeitweise Atemnot. Mehrfach sehr starke Kopfschmerzen und vorübergehende konzentrische Gesichtsfeldbeschränkungen. Im Elektrokardiogramm negative Nachschwankung.

9. *Herzberg* 1926: 30jähriger Mann. Seit 8 Jahren unablässig rezidivierende Thrombosen der oberflächlichen und tiefen Arm- und Beinvenen. *Blutbefund*: Rote 6,5 Millionen. Jude. Seit 12 Jahren Nicotinabusus. Blutdruck normal. Wa.R. negativ. Blutgerinnung normal. Häufig Kältegefühl in den Extremitäten. Im exzidierten Teil der Vena saphena Organisations- und Kanalisationsvorgänge verschiedenen Alters.

10. *Holländer* 1924: 48jähriger Mann. Obliterierende Thrombose der Unterschenkelarterien. *Blutbefund*: Rote 6–12 Millionen. Im amputierten Unterschenkel Thrombosen der Arterien. Gefäßwand mikroskopisch unverändert bei geringer Arteriosklerose in größeren Arterien. Bei seit Jahren bestehender Polycythaemie mehrfache Stumpfnachamputationen.

11. *Horton* 1931: 21jähriger Mann. „Spontane Thrombose“ der Vena axillaris. *Blutbefund*: Rote 6,7 Millionen.

12. *Horton-Brown* 1929: 55jähriger Mann. Thrombose der Arteria poplitea dextra mit Gangrän der Großzehe. Thrombose der Hautvenen am Fuß, Hautvenenthrombose am rechten Arm nach Venaectio; Milzinfarkt. *Blutbefund*: Rote 5,25 Millionen. Erhebliche Milzvergrößerung. Gesamtbltvolumen: 8260 ccm = 131 ccm pro Kilogramm Körpergewicht (normal 85 ccm). Viscosität 10 (normal 4,5). Blutdruck 130/86. Im Amputationsstumpf vollständiger Verschluß der Arteria poplitea durch sehr alte, teilweise kanalisierte Thrombose.

13. *Löhr* 1929: 33jährige Frau. Thrombose der Vena axillaris nach geringer Anstrengung. *Blutbefund*: Rote 5,5 Millionen.

14. *Löhr* 1929: 20jähriger Mann. Thrombose der tiefen Armvenen, die nach geringer körperlicher Anstrengung entstanden war. *Blutbefund*: Rote 6,9 Millionen.

15. *Löhr* 1929: 38jähriger Mann. Seit 7 Jahren rezidivierende Thrombosen der tiefen Beinvenen. Einmal Thrombose der Armvenen und der Hautvenen am Rumpf. *Blutbefund*: Hämoglobin 111%, Rote 8,3 Millionen. Vor 7 Jahren erste Thrombose am rechten Oberschenkel. Vor 6 Jahren wurde eine Polycythaemie festgestellt (Rote 5,8 Millionen).

16. *Low-Cook* 1931: 22jähriger indischer Schiffsheizer. Rezidivierende Thrombosen der Hautvenen an allen Extremitäten. Thrombose von tiefen Unterschenkelvenen. *Blutbefund*: Hämoglobin 103%, Rote 6,4 Millionen. Vor 3 Jahren Gonorrhöe. Im Stuhl Eier von Ankylostomum und Trichocephalus.

17. *Low-Cook* 1931: 26jähriger malayischer Matrose. Rezidivierende Thrombosen der oberflächlichen und tiefen Unterschenkelvenen, Vena saphena, Hautvenen am rechten Unterbauch, Thrombose der Vena iliaca externa. Fragliche Thrombose im Mesentericagebiet. *Blutbefund*: Hämoglobin 90%, Rote 5,2 Millionen. Früher Malaria, Dysenterie, Gonorrhöe. Im Stuhl Ankylostomumeier. Während des Klinikaufenthaltes zweimal plötzlicher heftigster Schmerz im Leib, dabei Spannung in beiden Fossae iliaceae.

18. Müller, J. 1925: 30jähriger Mann. Rezidivierende Thrombosen von oberflächlichem und tiefen Arm- und Beinvenen, Pylephlebitis, Milzinfarkt, Lungeninfarkte. Fragliche Thrombose von Hirngefäßen. *Blutbefund*: Hämoglobin 100%, Rote 7,5 Millionen. Seit 7 Jahren Thrombosen. Häufig Schwindelanfälle, Stauung der Netzhautvenen; vorübergehende Lähmung des rechten Armes.

19. Naville-Brütsch 1919: 33jährige Frau. Ausgedehnte Thrombose von gastroepiploischen Gefäßen (Operationsbefund). *Blutbefund*: Hämoglobin 100%, Rote 6,5 Millionen. Seit dem 19. Lebensjahr gelegentlich halbseitige choreatische Bewegungen. Mit 23 Jahren nach Anstrengung komplett Hemiplegie rechts. Im Spital mehrfach Hemichorea rechts. Epileptoide Krämpfe mit Bewußtseinverlust. Erythroze von Haut und Schleimhäuten. Plötzlich Leibschermerzen, Erbrechen. Probelaپarotomie: Großer buckeliger Milztumor.

20. Preiss 1904: 48jähriger Mann. Thrombose der Vena iliaca und Vena cava inf. *Blutbefund*: Hämoglobin 125%, Rote 6,75 Millionen. Vor 3½ Jahren nach einem Erysipel des rechten Armes Erscheinungen einer Iliacathrombose und später Entwicklung eines für Thrombose der Vena cava inf. typischen Kolateralkreislaufes. Blutdruck 145 mm Hg. Zahnfleischblutungen. Milzvergrößerung.

21. Roch-Epstein 1929: 46jährige Frau. Nacheinander Thrombose der Vena subclavia dextr., Vena brachialis, Vena jugularis, Vena femoralis sin., Venae surales dextr. *Blutbefund*: Hämoglobin 120%, Rote 6,25 Millionen, Plättchen 315 000. Patientin wird mit bedrohlichen Oberbauchbeschwerden eingeliefert, die sich später wieder zurückbilden und auf Grund der später aufgetretenen anderen Thrombosen als Thrombosen der gastroepiploischen Gefäße aufgefaßt werden. Die Polycythämie wird erst später bemerkt. Sternalpunction: Typisches Bild der Polycythämie (Prof. Askanazy). Viscosität des Blutes 7 (normal 4—4,5).

22. Senator 1911: Mann. Seit Jahren Polycythämie. (Keine Zahlenangaben über den Blutbefund mitgeteilt.) Seit Jahren rezidivierende Thrombosen der Beinvenen.

Ferner erwähnt Lubarsch in einer Zusammenstellung der seltenen Milzvenenthrombosen an den Berliner Prosekturen in einem Fall (17jähriger Mann) Thrombose der varicös erweiterten Milzvene bei Polycythämie und in je zwei anderen Fällen (49jährige und 53jährige Frau) Thrombose von Pfortader und Milzvene bei Polycythämie.

In der vorstehenden Tabelle sind einige Fälle angeführt, deren Blutbild keine besonders starke Vermehrung der Erythrocyten zeigt (z. B. Campbell-Morgan: 5,4 Millionen). Ich glaube aber doch mit Rücksicht auf die sonst so häufig sicherstellte polycythämische Ätiologie der Thrombenbildung und auf Grund der für Polycythämie recht typischen neurologischen Symptome, daß hier in der wenn auch mäßigen Polycythämie die pathologische Disposition zur Thrombenbildung zu sehen ist. Daß dies durchaus möglich ist, läßt sich aus den von Horton-Brown für ihren Fall gemachten Angaben ablesen, wo bei 5,25 Millionen Rote die Viscosität auf das Doppelte erhöht war. Dabei war die Gesamtblutmenge beträchtlich erhöht (131 cmm pro Kilo Körpergewicht, statt normal 85 cmm). Dann muß noch erwähnt werden, daß bei den Fällen Brandberg, Kratziesen, Sauer und Versé auch an eine andere Erklärungsmöglichkeit für die Kombination Pfortaderthrombose + Polycythämie gedacht werden könnte. Man könnte die Pfortaderthrombose als das primäre Ereignis ansehen. Die Polycythämie wäre dann sekundär infolge der Milzschädigung durch venöse Stauung als splenogener Regulationsschaden im Erythrocytenhaushalt aufzufassen. In Analogie zu den nach Splenektomie und bei Milztuberkulose beobachteten Polycythämiefällen müßte man die Entstehung dieser Fälle durch eine HypospLENIE und dadurch bedingten Wegfall der hormonalen Knochenmarkshemmung erklären, wie es Hirschfeld für sekundär aufgetretene Polycythämien bei primären Milzschäden für möglich hält. Das mikroskopische

Bild in diesen Fällen war nicht einheitlich. Am ehesten noch das einer allgemeinen oder begrenzten Bindegewebsvermehrung und stellenweise auch Fibroadenie. Das Gewebsbild der Milz erscheint daher im wesentlichen ein Merkmal der alten venösen Stauung infolge der Thrombose zu sein, zeigt aber scheinbar keine Beziehung zur Polycythämie, da der gleiche Befund bei der meist mit starker Anämie einhergehenden gewöhnlichen Pfortaderthrombose der übliche ist. Zusammen mit den übrigen Fällen, wo die Polycythämie in den verschiedensten Körpergebieten, ja sogar in 3 Fällen in der unveränderten Aorta zu Thrombosen geführt hat, halte ich es doch für wahrscheinlicher, daß die primär vorhandene Polycythämie zur Thrombenbildung in der Pfortader disponiert hat.

Die Übersicht über die Fälle des Schrifttums zeigt recht eindrucksvoll wie häufig Thrombosen und speziell ungewöhnlich lokalisierte und rezidivierende bei Polycythämie bzw. Erythrocytose vorkommen. Dazu ist aber noch zu sagen, daß bisher etwa nur 50 Fälle von Polycythämie mit Sektionsbefund veröffentlicht worden sind und daß bei den etwa 60 Fällen von kryptogenetischen „Spontanthrombosen“ (Literatur bei Cottalorda und Löhr) nur in 14 Fällen vollständige Blutbilder angegeben sind, von denen 10 eine deutliche Polycythämie zeigen.

Allein schon aus der Häufigkeit des Zusammentreffens der beiden verhältnismäßig seltenen Erkrankungen muß darauf geschlossen werden, daß ein pathogenetischer Zusammenhang zwischen Polycythämie und Thrombophilie besteht. Im folgenden wird gezeigt, daß die zur Thrombose disponierenden Faktoren bei der Polycythämie durch die immer vorhandene hochgradige Stromverlangsamung und den Plättchenreichtum im besonders trügen Randstrom des Blutes gegeben sind und nicht in einer Änderung der Gerinnungsfähigkeit gesehen werden dürfen. Der Anteil, der der Stromverlangsamung für die Entstehung von Thrombosen beim Menschen zugebilligt wird, ist bisher nur auf Grund von Überlegungen beabdet worden und wird von verschiedenen Autoren sehr unterschiedlich bewertet. Experimentelle Untersuchungen, die etwa dem Grad der Stromverlangsamung in den am häufigsten von Thrombosen betroffenen Gefäßgebieten untersucht hätten, fehlen bisher aus begreiflichen Gründen. Nun können wir uns über die Art der bei Polycythämie auftretenden Veränderungen der Blutströmung auf Grund verschiedener klinischer Messungen von Viscosität und Stromzeiten ein verhältnismäßig gutes Bild machen. Bevor die Frage beantwortet wird, wie man sich im einzelnen die Thrombophilie des Polycythämiekranken vorstellen soll, sollen die grundlegenden Veränderungen der Polycythämie nur soweit kurz erwähnt werden, wie sie für unsere Fragestellung von Bedeutung sind.

1. *Vermehrung der Zahl der Erythrocyten* (R-Zahl) im Kubikmillimeter über 5,5 Millionen ist nicht allein entscheidend, da eine Vermehrung des Gesamtvolumens der Roten auch ohne wesentliche Vermehrung der Zellzahl im Kubikmillimeter infolge Größenzunahme der einzelnen Roten auftreten kann. Es sind Werte von 14 Millionen beobachtet. Von mehreren Autoren sind bei gleichzeitiger Zählung in verschiedenen Gebieten des Körpers Differenzen bis zu 3 Millionen gefunden worden (Gutzeit, Singer, Thaysen). Innerhalb weniger Tage werden bei denselben

Kranken auch starke Differenzen von mehreren Millionen gefunden (*Thaysen*). Temperaturänderungen vermögen die R-Zahl weitgehend zu ändern.

2. *Das Volumen der einzelnen Erythrocyten* wurde in einer Anzahl von Polycythaemiefällen vergrößert gefunden bis auf etwa $120 \mu^3$, während in einigen anderen Fällen subnormale Werte gefunden wurden (*Hartwich-May, Seyderhelm*).

3. *Die Vermehrung der Megakaryocyten im Knochenmark* ist als pathognomisch anzusehen (s. o. S. 229). Vermehrung der Blutplättchen ist fast immer festgestellt worden (*Hittmair, Naegeli, Zadek*). *Gutzeit* fand unter 5 Fällen Zahlen zwischen 240 000 und 650 000 im Blut. Ob *Lamperts* Methode der Plättchenzählung, die bekanntlich kleine Thrombocytenformen berücksichtigt und Normalwerte bis 700 000 ergibt, bei der Polycythaemia auch besondere Vermehrungen aufdeckt, ist mir bisher nicht bekannt geworden.

4. *Der Hämatokritwert* — normal um 44% — kann bis auf 90% erhöht sein. *Seyderhelm* erklärt eine Erhöhung über 60% als typisch für Polycythaemia vera. Doch fanden *Hitzenberger-Tuchfeld* auch bei einem Fall von Pulmonalstenose bei 8 Liter Gesamtblutmenge einen Wert von 80%. Die manchmal recht erheblichen Differenzen zwischen Höhe des Hämatokritwertes und der Rotenzahl erklären sich häufig aus der wechselnden Größe der Erythrocyten.

5. *Die Viscosität* des polycythaemischen Blutes als Ausdruck der vermehrten inneren Reibung ist immer erheblich erhöht und wächst mit steigender R-Zahl (*Hess*). Die Messungen am *Hessschen Viscosimeter* haben mit der speziell für polycythaemisches Blut angegebenen Korrektionsvorrichtung vielfach Erhöhungen auf das 2—3fache der normalen Werte gezeigt (z. B. *Brown-Giffin* an 14 Fällen von Polycythaemia vera).

6. *Die Gesamtblutmenge* bei der Polycythaemia ist meist vermehrt (normal 82—85 ccm pro Kilogramm Körpergewicht). Es wurde Vermehrung bis auf 209 ccm pro Kilogramm beobachtet (*Brown-Giffin*). Gesamtblutmengen von 10—14 Litern sind häufiger festgestellt worden (*Brown-Giffin, Klein-Nonnenbruch, Seyderhelm*). Jedoch kommen auch Polycythaemien mit Verminderung der Gesamtblutmenge vor (*Hitzenberger-Tuchfeld*: 3080 ccm; *Hartwich-May*: 2867 ccm). Dabei bleibt für die Diagnose der Polycythaemia vera entscheidend, daß das Gesamtvolumen der vorhandenen Erythrocyten relativ und absolut erhöht sein muß. Erhöhung des Blutdrucks tritt bei den typischen Polycythaemien trotz enormer Vermehrung der Blutmenge und Viscositätszunahme nicht ein (*Brown-Giffin* und *Peacock*). *Brown-Giffin* wollen eine direkte Abhängigkeit der Milzvergrößerung von der steigenden Blutmenge beobachtet haben.

7. *Die Verteilung der erhöhten Blutmenge* tritt nach den eingehenden Untersuchungen der letztgenannten Autoren in Abhängigkeit von dem Anpassungsvermögen der Gefäße zuerst an den inneren Organen und namentlich in den stark erweiterungsfähigen Gefäßen des Pfortaderquellgebietes ein, das nach den von *Hürthle* am Hund angestellten Untersuchungen ohne Einrechnung der Leberstrombahn etwa 25% der Gesamtblutmenge aufnehmen kann. Bei weiterer Zunahme der Blutmenge und Fortschreiten der Erkrankung beteiligen sich auch die feinen Venen und Capillaren der Haut und anderer Gebiete an der Speicherung der vermehrten Blutmenge. Neben der häufigen „Erythrose“ der Haut ist prallste Füllung und starke Schlängelung der Venen des Augenhintergrundes bei den meisten Polycythaemiekranken beobachtet (*Lutembacher, Brown-Giffin* u. a.) und weist darauf hin, daß auch das Gefäßsystem des Gehirns genau so überfüllt wird wie der übrige Kreislauf, worauf auch von *Böttner* und *K. Mendel* die starke Erhöhung des spinalen Liquordrucks (bis 530 mm Wasser) bezogen wird. Übrigens wurde von *Böttner* bei Blutentzug erhebliche Abnahme des Liquordrucks beobachtet. Die im Schrifttum häufig vermerkten vorübergehenden Gesichtsfeldverdunkelungen und schnell verschwindenden apoplektiformen Insulte (*Köster, Naville-Briutsch* und meniéartigen Erscheinungen (*Koch-Rothmann*) werden von den meisten

Autoren auf die Überfüllung der Gefäße, die Stromträgheit und auch auf Hirngefäßthrombosen bezogen (*Alexander*). Diese Verhältnisse erklären weiterhin die oben besprochene Häufigkeit der spontanen Schleimhautblutungen, sowie im Verein mit der häufig verminderten Gerinnungsfähigkeit und mangelnden Retraktion des Blutkuchens die Heftigkeit der Blutungen bei Operationen und nach Zahnextraktionen, wie sie von *Tschirnitz*, *Naville-Brütsch*, *Schreyer* u. a. berichtet worden sind. Daß auch der Tonus der Hautgefäß für die Verteilung der Erythrocyten in verschiedenen Körpergebieten eine Rolle spielen kann, zeigen u. a. die Patienten von *Engelking*, *Erggelet* und *Zeller*, die ganz blaß waren, und wird auch besonders von *Singer* hervorgehoben, der in einem Fall in den dunkelroten Hautgebieten 7—8 Millionen Rote fand, während die Zählung aus blassen Körperpartien nur Werte von 4,8—6,1 Millionen ergab. Eine Reihe von Polycythaemiefällen des Schrifttums, die mit Symptomen von Ileus bzw. Perforationsperitonitis infolge Thrombosen der Mesenteralvenen ins Krankenhaus kamen, waren infolge des Peritonealshocks blaß und erst das Blutbild zeigte sofort oder im späteren Verlauf die Polycythaemie (*Naville-Brütsch*), die aber auch in einigen anderen Fällen erst am Sektionstisch erkannt wurde (*Jacobi*).

8. Die Gerinnungszeit bei Polycythaemie ist, falls nicht durch Röntgenbestrahlung, Infektionen oder Kreislaufdekompenstationen eine Änderung der Bluteiweißkörper veranlaßt war, verlängert (*Gutzeit*) und verkürzt (*Hirschfeld*) gefunden worden.

9. Die Sauerstoffsättigung des Blutes und die arteriovenöse Sauerstoffdifferenz wurde von *Klein-Nonnenbruch* u. a. normal gefunden. Die bei der hochgradig verlangsamten Strömung zu erwartende Übersäuerung des Blutes nach Durchströmung der Capillaren tritt aber nach *Klein-Nonnenbruch* nicht ein, da die Pufferwirkung des vermehrten Hämoglobins der Dissoziation des Oxyhämoglobins beim Eintritt von Säuren entgegenwirkt.

Von den vorstehend erwähnten Veränderungen wird für unsere Frage nach dem Zusammenhang zwischen Thrombophilie und Polycythaemie neben der Plättchenvermehrung vor allem die an die Zellvermehrung gebundene Viscositätssteigerung und die Vergrößerung des Gesamtquerschnittes der Strombahn von Bedeutung sein. Viscositätssteigerung führt in Anbetracht der Gültigkeit des *Poiseuilleschen* Gesetzes für die Betrachtung der Strömungsverhältnisse des Blutes (*Hess*) zu einer erheblichen Verflachung des Druckgefäßes. Die Ausdeutung des Gesetzes zeigt, daß Zunahme der Viscosität Stromverlangsamung zur Folge haben muß. Weiterhin zeigt das Gesetz für unseren Fall, daß Erweiterung des Querschnitts der Strombahn bei Gleichbleiben der anderen Faktoren Verlangsamung der Durchflußzeit bzw. Minderung der Stromgeschwindigkeit nach sich zieht.

Die klinischen Untersuchungen verschiedener Autoren an Polycythaemiekranken bestätigen diese Befunde in jeder Hinsicht. *Koch*, der mit Hilfe der Fluoresceinmethode Gesunde, Herzleidende und Blutkranke untersuchte, fand als normalen Durchschnittswert der Stromzeit für die Strecke von rechter zu linker Armvene etwa 20 Sek. In 2 Fällen von Polycythaemie ermittelte er Werte von 28 Sek. und 49 Sek. *Klein-Nonnenbruch* fanden mit der gleichen Methode in einem Polycythaemiefall 80 Sek. *Brown-Giffin* benutzten die Histaminmethode für die Stromzeitmessung an der Strecke Fuß-Gesicht bzw. Arm-Gesicht

und fanden in 14 Fällen von Polycythämie Verlangsamung der Stromzeiten auf das 5—10fache der Normalwerte. Wenn auch der Grad der beobachteten Verlangsamungen der Stromgeschwindigkeit an verschiedenen untersuchten Strecken unterschiedlich ist, übereinstimmend ist bei Polycythämie immer hochgradige Verlangsamung auf das $1\frac{1}{2}$ bis 10fache der untersuchten Stromzeiten gefunden worden. Wichtig ist noch zu bemerken, daß die mitgeteilten Werte teilweise erheblich über den bei schwersten Kreislaufdekompenstationen gefundenen Zahlen liegen. Übrigens bemerkt man die Trägheit des Blutstroms bei Polycythämie am eindruckvollsten beim Aderlaß. Selbst durch die weitesten Änitzkanülen tropft das Blut so langsam ab, häufig ohne in der Kanüle zu gerinnen, daß schon mehrfach bei derartigen Kranken die Arteria radialis geöffnet werden mußte.

Mit Rücksicht auf die Geschwindigkeitsdifferenzen, mit denen bei der im Gefäßsystem vorhandenen laminären Strömung peripherie und axiale Flüssigkeitsschichten fortbewegt werden, haben die oben angeführten Stromzeiten nur für die maximale Achsenstromgeschwindigkeit Gültigkeit. Der Randstrom fließt also noch erheblichträger dahin, als man es bei bloßer Betrachtung der für die Verringerung der Maximalgeschwindigkeit angegebenen Zahlen erwartet. In gleicher Weise gelten diese für den schnell zirkulierenden Teil des Blutes gültigen Befunde auch nicht für den sowieso langsam durchströmten Teil der Strombahn, wie z. B. das Quellgebiet der Pfortader.

Nun gilt für strömende Flüssigkeiten, die Körper von verschiedenen spezifischen Gewichten mit sich führen, das Gesetz, daß die spezifisch leichteren Teile aus dem schnellen Achsenstrom in den langsameren Randstrom gegen die Wand des Strombetts herangedrückt werden (*Tigerstedt, Denecke*). Im Blut treiben also die spezifisch leichteren Leukocyten und Blutplättchen im Randstrom, wie das ja auch experimentell häufig beobachtet worden ist. Für die Polycythämie und die Neigung zur Thrombenbildung ist das insofern von größter Bedeutung, als in der äußerst trügen Randströmung, besonders aber an den Stellen der Wirbel- und Walzenbildungen (*Aschoff*) sich die vermehrten Plättchenmengen besonders stark anhäufen und genügend Zeit haben, um mit der Gefäßwand an diesen Stellen in Berührung zu kommen. Das ist solange bedeutungslos, als die elektronegative Ladung der Plättchen erhalten bleibt und damit die Stabilität der Plättchensuspension gewahrt ist.

Eine Verklebung der Plättchen untereinander kann erst dann eintreten, wenn ihre Oberflächen aus irgendeinem Grunde klebriger werden bzw. die abstoßenden Kräfte zwischen den Plättchen nicht mehr überwiegen. Nach den Untersuchungen von *Höber, Heusser, Stuber-Lang, Starlinger, Sametnik* ist die Stabilität der Zellsuspension des Blutes eine Funktion ihrer konstanten elektronegativen Ladung. Letztere wird

durch den relativen Überschuß des bei der aktuellen Blutreaktion von p_{H} 7,35 stark dissoziierten und an und für sich wenig zur Flockung neigenden Albumins garantiert. Eine Verringerung der Zellladung und somit eine Neigung zur Verklebung tritt bei Verschiebung der quantitativen Verhältnisse der Bluteiweißkörper zugunsten einer Zunahme von Globulin und Fibrinogen ein (z. B. bei Infektionen, in der Schwangerschaft, nach Operationen, bei Dekompensation). Die theoretische Begründung dieses auch experimentell gesicherten Vorgangs ist von den Genannten eingehend dargestellt worden und die Bedeutung der Zunahme der grob dispersen Eiweißphasen des Plasmas für das Zusammenkleben der Blutzellen wird allgemein anerkannt (*Dietrich*). Wichtig ist noch die Tatsache, daß schon geringe Verschiebungen des p_{H} im Blut im Sinne einer Azidose ebenfalls zur Entladung und zum Zusammenkleben der Plättchen führen (*Stuber-Lang, Starlinger-Sametnik*), und daß die Blutplättchen, die unter allen Blutelementen die geringste Ladungsquantität zeigen, bei derartigen Milieuveränderungen am schnellsten ihre Ladung zu verlieren scheinen und daher auch zuerst zusammenkleben.

Für die Polycythämie mit der besonders tragen und plättchenreichen Randströmung ist die Möglichkeit zur Verklebung und schnellem Anwachsen der Plättchenaggregate unter allen Umständen, die zur Verminderung der Zellladung führen, in höchstem Maße gegeben. Tatsächlich finden diese Verhältnisse auch ihre Bestätigung in den alten amorphen und im wesentlichen aus Plättchenmassen aufgebauten Thromben in unseren Fällen, an die sich erst später sekundäre Gerinnungsthrombosen im den stroma auf gelegenen Gefäßabschnitten angeschlossen haben. Daß die langsam entstandene und der Wand fest aufsitzende Abscheidungsthrombose die typische Thromboseform der polycythämisch bedingten Thrombophilie darstellt, wird auch aus einer diesbezüglichen Wertung der oben zusammengestellten Fälle ersichtlich. In keinem einzigen Fall ist die für die schnell entstandene Gerinnungsthrombose typische Komplikation der fulminanten Embolie verzeichnet. (Nur *Gross* hat bei einem Polycythämiekranken nach einem geringfügigen chirurgischen Eingriff paradoxe Embolie beobachtet.)

Übersicht über die Lokalisation der Thrombosen bei Polycythämie.

1. Bei 26 obduzierten Fällen waren von Thrombosen bzw. Embolien betroffen: Vena femoralis und ihr Quellgebiet 6mal, Vena cava inf. und Venae renales 7mal, Vena jugularis 1mal, Lungenarterien 3mal, Lungennarzakte 5mal, Hirnvenen und Sinus 4mal, Venae mesentericae 8mal, Vena lienalis 4mal, Vena portae und Venae hepaticae 10mal, Arteria femoralis und Arteria iliaca 3mal, linke Herzkammer und Kranzarterien 1mal, Aorta 3mal, Arteria mesenterica sup. 3mal, Arteria lienalis 4mal, Milzinfarkte 10mal, Carotis und Hirnarterien 4mal. Ferner fanden sich Erweichungsherde: im Gehirn 7mal, Blutungen aus den Schleimhäuten 5mal, Sehstörungen und apoplektische Insulte 5mal. Dazu kommen noch die von

Lubarsch erwähnten Fälle, so daß sich die Milzvenenthrombosen auf 7 und die Pfortaderthrombosen auf 12 erhöhen.

2. Bei 22 nur klinisch beobachteten Fällen waren von Thrombosen bzw. Embolien betroffen: Tiefe Beinvenen 11mal (davon 7 rezidivierend), oberflächliche Beinvenen 12mal (8 rezidivierend), Venae iliaca 2mal, Vena cava inf. 1mal, tiefe Armvenen 11mal (3 rezidivierend), oberflächliche Armvenen 5mal (3 rezidivierend), Hautvenen am Rumpf 2mal, Pfortader- und Milzgefäß 2mal, Milzinfarkte 3mal, Lungeninfarkte 1mal, Venae jugulares 3mal, Beinarterien 2mal. Ferner wurden beobachtet apoplektische Insulte 3mal, Sehstörungen 1mal, Blutungen aus den Schleimhäuten 1mal, arterielle Durchblutungsstörungen an den Extremitäten 4mal.

Vorstehende Zusammenstellung der Lokalisation der thrombotischen bzw. embolischen Gefäßverschlüsse bei Polycythämie zeigt in Analogie zu unseren Fällen eine auffällige Bevorzugung der großen Venen und Arterien des Oberbauches und der Hirngefäße bei den Fällen, die zur Sektion gekommen sind. Dagegen sind bei den nur klinisch beobachteten Kranken neben einigen sicheren und anderen zweifelhaften Angaben über Thrombosen im Oberbauch die Thrombosen in Arm- und Beinvenen stark in der Überzahl. Für die Venen des Pfortadergebietes läßt sich die besonders große Neigung zur Thrombenbildung auf die bereits oben erwähnte Tatsache beziehen, daß in diesem schon physiologischerweise langsam durchströmten Gefäßabschnitten bei Polycythämie die Blutströmung besonders träge wird, da hier, abgesehen von den Folgen der Viscositätszunahme, die im Dienst der Speicherung der vermehrten Blutmenge eingetretene Querschnittsvergrößerung besonders stark werden kann. Ob darüber hinaus in diesen Gebieten noch lokal begrenzte und besonders hochgradige Zellanhäufungen eintreten können, die dann die bereits vorhandenen und zur Thrombenbildung disponierenden Faktoren noch weiter verstärken, was ja auf Grund der bei Polycythämie gefundenen regionären Differenzen der R-Zahl denkbar wäre, ist nicht bekannt. Für die Thrombosen der Arteria mesenterica und Arteria lienalis sowie der Hirngefäße ist eine einheitliche Erklärung kaum zu geben. Daß es sich, abgesehen von den Fällen *Marcus*, *Monroe-Teacher* und *Schmidt*, in denen arterielle Embolie sicher erscheint, immer nur um embolische Thrombosen gehandelt hat, ist nicht wahrscheinlich, da im Herzen keinerlei Thromben gefunden wurden. Am ehesten lassen sich noch die Thrombosen der Hirngefäße so erklären, daß es an ihnen, wie sie auch anderen Überbeanspruchungen am ehesten unterliegen, bei Mangel an ausgleichenden Regulationsmöglichkeiten im zugehörigen Capillargebiet durch die stark vermehrte und viscösere Blutmenge am ehesten zu Schädigungen kommen muß. Daß dies klinisch häufig in Gestalt von vorübergehenden apoplektischen Insulten, zentralen Sehstörungen, psychischen Veränderungen und subjektiven Beschwerden in Erscheinung tritt, geht aus dem Schrifttum hervor (zusammenfassende Darstellungen über die neurologischen Komplikationen der Polycythämie bei *Naville-Brütsch*, *Mendel*). Für die Fälle von Polycythämie mit Hochdruck, in denen wohl fast immer

Arteriolosklerose bzw. Arteriosklerose bestand, ist das auch von *Gaisböck* erwähnt worden, der unter den zuerst von ihm veröffentlichten 18 Fällen des nach ihm benannten Typus der Polycythämie in 6 Fällen apoplektische Insulte anamnestisch feststellte bzw. selbst beobachtete. Auch an den Arterien der Extremitäten, besonders der Unterschenkel, sind die objektiven Durchblutungsstörungen bei der Polycythämie nicht selten (s. Tabelle). Dies ist von *Brown-Giffin* in einer besonderen Arbeit untersucht worden, die unter 100 Fällen von Polycythämie, ohne Berücksichtigung derjenigen Patienten, die irgendwelche Venentrombosen zeigten, in 27 Fällen Erkrankungen bzw. nur auf die Beinarterien bezogene wesentliche Beschwerden feststellten. Die Differenz in der Häufigkeit der Thrombenlokalisierung in verschiedenen Gefäßgebieten zwischen den pathologisch-anatomisch und nur klinisch beobachteten Fällen von Polycythämie erklärt sich aus der Lokalisation selbst und für die rein klinisch beobachteten Fälle aus der Schwierigkeit der klinischen Diagnose der intraabdominellen und cerebralen Gefäßverschlüsse.

In der Literatur der „Spontanthrombosen“ haben bisher nur *Bauer*, *Brandberg*, *Löhr*, *Lommel*, *Marcus* und *Müller* in ihren Fällen auf die Thrombocytose bzw. Polycythämie als möglicherweise wichtiges pathogenetisches Moment für die Thrombenentstehung aufmerksam gemacht, ohne jedoch näher auf die Zusammenhänge einzugehen. In den Monographien und Handbuchdarstellungen der Polycythaemia vera ist nur von *Kaufmann* und *Naegeli* darauf hingewiesen worden, daß Zirkulationsstörungen in den Hirngefäßen bei Polycythämie eine häufige Todesursache seien und *Hirschfeld*, *Sternberg* und *Zadek* erwähnen, daß Thrombosen vorkommen. Dagegen geben *Brown-Giffin* nach Bearbeitung von 100 in den letzten 18 Jahren an der Mayo-Klinik behandelten Fällen an, daß die meisten Fälle von Polycythämie Thrombosen haben, wenn sie das erstmal zum Arzt kommen.

Die auf Grund unserer Befunde des Literaturstudiums und der Betrachtung der bei Polycythämie vorliegenden Veränderungen von Blut und Blutströmung gewonnene theoretische Anschauung über die Ursachen der Thrombophilie erscheint auch durch die Lokalisation der Thrombosen in diesen Fällen weitgehend gesichert. *Die vielfach hochgradige Vermehrung der Blutplättchen, ihre Anhäufung in dem besonders tragen Randstrom und vor allem die durch die Viscositätsvermehrung und Vergrößerung der Blutmenge bedingte und in einigen Gefäßgebieten besonders hochgradige Verlangsamung des Blutstroms disponieren in höchstem Maße zur Thrombenbildung und erklären gleichzeitig die besondere Thrombosebereitschaft bestimmter Kreislaufgebiete.* Ausgelöst wird dann der Vorgang der Abscheidung durch lokale Veränderungen der Gefäßwand bzw. durch irgendwelche allgemeine Störungen, wie z. B. Infekte oder Kreislaufdekompensation, die auf dem Umweg über eine reaktive Vermehrung von Globulin, Fibrinogen oder bereits durch eine geringe Azidose zur

Verminderung der elektronegativen Ladung von Blutzellen und Gefäßwand führen. Die Ladungsverminderung ermöglicht dann den Plättchen und Erythrocyten eine Zusammenballung und gleichzeitig ihre Befestigung an der Gefäßwand.

Erythrocytose und Thrombosebereitschaft.

Symptomatische Polycythämien sind bis jetzt beschrieben bei Milztuberkulose und nach Splenektomie (Literatur bei *Hirschfeld-Mühsam*, bei Tumoren in Gegend der Milz und ihrer Gefäße (*Gruhn, Naegele*), bei Lebercirrhose (*Türk*), nach Leuchtgasvergiftung (*Ziegler*), bei Narkolepsie (*Salus*) und bei endokrinen Störungen (*Bingel*) und speziell noch bei basophilen Adenomen des Hypophysenvorderlappens (Literatur bei *Hubble*). Darunter sind eine ganze Reihe von Fällen, die das Bild der Polycythaemia vera dauernd oder vorübergehend gezeigt haben, so daß es naheliegt, die Polycythämie überhaupt nur als eine Störung der Erythropoese mit Überproduktion aufzufassen, ohne daß damit die Möglichkeit von primär myelogenen Polycythämien angezweifelt werden soll. Über pathologisch-anatomische Befunde in derartigen Fällen ist aber bisher so wenig bekannt, daß sich über eine mögliche Thrombophilie bei derartigen Fällen nichts sagen läßt.

Nach unserer Ansicht müßten ferner auch anderweitig bedingte Erythrocytosen eine gewisse, wenn auch nicht so hochgradige Thrombosebereitschaft wie die Polycythämie zeigen. Bei sekundärer Erythrocytose wäre dann bloß die Viscositätserhöhung für die Stromverlangsamung von Bedeutung, während der Einfluß von Plättchenvermehrung und vermehrter Gesamtblutmenge hier wegfallen. Daß sekundäre Erythrocytose infolge Austrocknung die Thrombenentstehung fördern kann, scheinen uns 2 Fälle zu bestätigen, die wegen des ungewöhnlichen Befundes kurz mitgeteilt werden sollen.

Bei 2 Kindern von 17 bzw. 10 Monaten fanden sich bei der Sektion ausgedehnte, im wesentlichen aus Plättchenmassen bestehende Pfröpfe in Lungenarterienästen erster und zweiter Ordnung, deren Herkunft im ersten Falle ungeklärt blieb, im zweiten Fall aber wohl sicher auf eine bei der Sektion gefundene größere Abscheidungsthrombose im Sinus sagittalis zurückgeführt werden mußte. Beide Kinder waren einige Zeit nach plastischen Operationen zwecks Deckung einer Ektopia vesicae an Ernährungsstörungen mit schweren Durchfällen erkrankt. Im ersten Falle war die Ernährungsstörung wohl im Verein mit der Lungenembolie die unmittelbare Todesursache, während im zweiten Falle vor Eintritt der Lungenembolie noch eine schwere aszendierende Pyelonephritis zu der Ernährungsstörung hinzugetreten war. Obwohl beide Kinder äußerlich hochgradig anämisch waren, zeigte das Blutbild Rotezahlen von 5—5,2 Millionen als Folge der Wasserverluste. Aus dem gleichen Grunde erklärte sich die bei beiden Kindern gefundene Hyperproteinämie von 8,5—10 % des Blutplasmas (Refraktionswerte normal bei Kindern 5,9—6,9 %) (*Naegele*).

Ob derartige allgemeine sekundäre Erythrocytosen, wie sie z. B. bei Tuberkulose mit und ohne pleuritische Schwarten und bei Pylorusstenose bei häufigem großem Erbrechen trotz großer Blutungen aus der Magenschleimhaut auftreten, häufiger nach Art der Polycythämie zur Thrombenbildung disponieren, möchte ich dahingestellt sein lassen. Man wird diese Fälle nur klinisch durch Zählung der Erythrocyten und Feststellung des Hämatokritwertes erkennen können. Auf dem Sektions-

tisch sind sie aus begreiflichen Gründen nicht nachweisbar, da wir hier nur eine sehr grobe Schätzung der vorhandenen Blutmenge anstellen können und, abgesehen von schwersten Anämien, die qualitative Zusammensetzung des Blutes in keiner Weise beurteilen können. Das gleiche gilt für die lokal begrenzten Erythrocytosen, wie sie von *Reckzeh* bei einem die Vena cava sup. komprimierenden Bronchialcarcinom in der oberen Körperhälfte und von *Toenissen* bei Hemiplegien auf der gelähmten Seite beobachtet wurden. Ob derartige lokale Erythrocytosen bei Bettlägerigen z. B. im Gebiet der Vena femoralis und der Beckenvenen vorkommen und neben den anderen Anlässen noch einen zusätzlichen Einfluß auf die Thrombenentstehung gewinnen können, ist mir nicht bekannt, wäre aber immerhin vorstellbar.

Schlußsätze.

1. Als Thrombophilie bezeichnen wir die pathologische Disposition bestimmter Personen zu wiederkehrenden, gehäuften und ungewöhnlich lokalisierten Thrombenbildungen.

2. Es werden 4 Fälle von Thrombophilie beschrieben. Auf Grund der zahlenmäßig erfaßten Vermehrung der Megakaryocyten im Knochenmark von 2 Fällen wird zusammen mit dem übrigen klinischen und anatomischen Befund für alle 4 Fälle der Nachweis erbracht, daß es sich um Polycythämien gehandelt hat.

3. Es wird eine Übersicht über die im Schrifttum der Polycythämie niedergelegte Häufigkeit von wiederkehrenden, ausgedehnten und ungewöhnlich lokalisierten Thrombosen gegeben. Meistens trat der Tod wie in den von uns beobachteten Fällen durch Thrombose im Pfortadergebiet oder durch thrombotisch bedingte Störung in der Blutversorgung des Gehirns ein.

4. Bei den im Schrifttum als „Spontanthrombosen“, „sog. traumatische Thrombose“ und „Thrombophlebitis migrans“ beschriebenen Fällen (etwa 60) ist nur in 14 Fällen ein Blutbild mitgeteilt. 10 von diesen 14 Fällen weisen beträchtliche Polycythämien auf.

5. Die Neigung der Polycythämie zur Thrombenbildung erklärt sich aus:

a) der meist bei Polycythämie vorhandenen Thrombocytose, die mit der starken Vermehrung der Knochenmarksriesenzellen gut übereinstimmt.

b) Der hochgradigen Verlangsamung der Strömungsgeschwindigkeit des Blutes.

6. Die Verlangsamung der Strömungsgeschwindigkeit bei Polycythämie ist bedingt

a) durch die mit steigender Zellzahl zunehmende Viscosität;

b) durch die mit zunehmender Blutmenge eintretende Erweiterung des Gesamtquerschnittes der Strombahn, wobei die Gesamtblutmenge

keinerlei konstante zahlenmäßige Abhängigkeit von der durch Zählung festgestellten Erythrocytenzahl zeigt.

7. Die Lokalisation der Thrombosen erklärt sich aus den klinisch festgestellten und theoretisch zu erwartenden Veränderungen der Strömungsverhältnisse. Doch können auch andere gleichwie bedingte Störungen in der Beziehung Gefäßwand-Blut den letzten auslösenden Anlaß zur Thrombenbildung abgeben.

8. *Polycythaemia* stellt eine überragende pathologische Disposition zur Thrombenbildung — namentlich für die langsam entstehende Abscheidungs-thrombose — dar.

Schrifttum.

- Alexander*: Berl. klin. Wschr. **1911**, 1904. Verh.-Ber. — *Aschoff*: Beitr. path. Anat. **52**, 205 (1912). — *Aschoff*, v. *Beck*, de la *Camp*, *Krönig*: Beiträge zur Thrombosenfrage. Leipzig 1912. — *Askanazy*: Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie, Bd. I/1. Berlin 1926. — *Barber*: Brit. med. J. **1932 I**, 281. — *Bauer*, J.: Z. angew. Anat. **5** (1920). — *Belz-Kaufmann*: Klin. Wschr. **1924**, 1855. — *Beneke*: Handbuch der allgemeinen Pathologie von *Marchand-Krehl*, Bd. II/2, S. 268. 1913. — *Berk*: Beitr. path. Anat. **90**, 509 (1932). — *Bingel*: Dtsch. med. Wschr. **1924**, 330. — *Blum*: Wien. klin. Wschr. **1926**, Nr 9. — *Böttner*: Dtsch. Arch. klin. Med. **132** (1920). — *Brandberg*: Acta path. scand. (Københ.) **3**, 521 (1926). — *Brown-Giffin*: Arch. int. Med. **46 II** (1930). — Amer. J. med. Sci. **171**, 157 (1926). — *Campbell-Morgan*: Guy's Hops. Rep. **80** (1930). — *Cottalorda*: Lyon chir. **29**, 169 (1932). — *Denecke*: Handbuch der allgemeinen Hämatologie, Bd. I/1, S. 251. Berlin 1932. — *Dietrich*, A.: Die Thrombose. Berlin 1932. — *Elschnig-Nonnenbruch*: Klin. Mbl. Augenheilk. **88**, 433 (1932). — *Engelking*: Dtsch. med. Wschr. **1920**, 1140. — *Epstein-Groedel*: Virchows Arch. **292**, 233 (1934). — *Erggelet*: Berl. klin. Wschr. **1916**, Nr 34, 947. — *Freyfeld*: Virchows Arch. **282**, 723 (1932). — *Frey*, H. C.: Frankf. Z. Path. **36**, 419 (1928). — *Gaisböck*: Dtsch. Arch. klin. Med. **83** (1905). — *Gerlach*: Virchows Arch. **270**, 205 (1928). — *Gross*: Klin. Wschr. **1928**, 1581. Verh.-Ber. — *Gruhn*: Fol. haemat. (Lpz.) **49**, 268 (1933). — *Gutzeit*: Klin. Wschr. **1925**, 675. Verh.-Ber. — Dtsch. Arch. klin. Med. **141**, 30 (1925). — *Hamilton-Morse*: Bonston med. J. **27**. Juni 1912. — *Hartwich-May*: Z. exper. med. **51**, 497 (1926). — *Herzberg*: Beitr. klin. Chir. **137**, 29 (1926). — *Heusser*: Dtsch. Z. Chir. **210** (1928). — *Hess*: Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, Bd. VII/2, S. 888 f. Berlin 1927. — *Hirschfeld*: Med. Klin. **1906**, 588. — Handbuch der Krankheiten des Blutes von *Schittenhelm*, Bd. 2, Kap. Polycythaemia. Berlin 1925. — *Hirschfeld-MühSAM*: Neue dtsch. Chir. **46** (1930). — *Hittmair*: Handbuch der allgemeinen Hämatologie, Bd. I/1, S. 532. Berlin 1932. — *Hitzenberger-Tuchfeld*: Klin. Wschr. **1929**, 1083. — *Höber*: Physikalische Chemie der Zelle und Gewebe. Leipzig 1925. — *Holländer*: Klin. Wschr. **1924**, 760. Verh.-Ber. — *Horton*: J. amer. med. Assoc. **96**, 2194 (1931). — *Horton-Brown*: Med. Clin. N. Amer. Mai **1929**. — *Hubble*: Lancet **1933 II**, 113. — *Hürthle*: Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, Bd. VII/2, S. 1485. Berlin 1927. — *Hutchinson-Miller*: Lancet **1906 I**, 744. — *Jacobi*: Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. **41**, 555 (1929). — *Kaufmann*: Lehrbuch der speziellen pathologischen Anatomie. 1922. — *Klein-Nonnenbruch*: Med. Klin. **1932**, 264. — *Koch*: Dtsch. Arch. klin. Med. **140**, 39 (1922). — *Koch-Rothmann*: Med. Klin. **1933**, 320. — *Köster*: Münch. med. Wschr. **1906**, 1056. — *Kratzeisen*: Virchows Arch. **244** (1923). — *Kraus-Schiller*: Fol. haemat. (Lpz.) **46**, 410 (1932). — *Lampert*: Die physikalische Seite des Blutgerinnungsproblems und ihre praktische Bedeutung. Leipzig 1931. —

Löhr: Dtsch. Z. Chir. **214**, 263 (1929). — *Lommel*: Münch. med. Wschr. **1905**, 2541. — *Löw-Popper*: Wien. klin. Wschr. **1908**, 357. — *Low-Cook*: Lancet **1931** I, 584. — *Lubarsch*: Berl. klin. Wschr. **1918**, Nr 10a. — Jkurse ärztl. Fortbildg **1916**, 18. — Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie, Bd. I/2, S. 432. Berlin 1927. — *Lucas*: Arch. int. Med. **10**, 597 (1912). — *Lutembacher*: L'érythémie. Paris: Masson & Co. 1914. — *Marcus*: Dtsch. Z. Chir. **224**, 186 (1930). — *Mendel, F.*: Münch. med. Wschr. **1909**, 2149. — *Mendel, K.*: Zbl. Neur. **41**, 513 (1925). — *Minot-Bukmann*: Amer. J. med. Sci. **1923**. — *Monroe-Teacher*: Lancet 12. April **1913** I. — *Müller, J.*: Münch. med. Wschr. **1925**, 1859. Verh.-Ber. — *Naegeli*: Blutkrankheiten und Blutdiagnostik. Berlin 1931. — *Naville-Brütsch*: Arch. Suisse Neur. **4**, 88 (1919). — *Nicolai*: Zbl. Path. **59**, Nr 3 (1933). — *Ogata*: Beitr. path. Anat. **52**, 192 (1912). — *Oliveira, de*: Virchows Arch. **292**, 204 (1934). — *Peacock*: Proc. staff. meet. Mayo Clin. **4**, 286 (1929). — *Petri*: Zbl. Path. **35**, 520 (1924/25). — *Preiss*: Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. **13** (1904). — *Pulfer*: Med. Klin. **1932**, 80. — *Reckzeh*: Z. klin. Med. **57** (1905). — *Roch-Epstein*: Rev. méd. Suisse rom. **49** (1929). — *Rössle*: Handbuch der ärztlichen Erfahrungen im Weltkrieg. VIII. Thrombose. — *Sauer*: Dtsch. med. Wschr. **1924**, 1461. — *Schmidt*: Med. Klin. **1926**, 1758. — *Schneider*: Münch. med. Wschr. **1918**, 689. Verh.-Ber. — *Schreyer*: Dtsch. Arch. klin. Med. **148**, H. 3/4 (1925). — *Schütze*: Med. Klin. **1923**, 458. — *Salus*: Dtsch. Arch. klin. Med. **175**, 214 (1933). — *Senator*: Polycythämie und Plethora. Berlin 1911. — *Seyderhelm*: Klin. Wschr. **1927**, 1833. — *Singer*: Dtsch. Arch. klin. Med. **175**, 355 (1933). — *Starlinger-Sametnik*: Klin. Wschr. **1927**, 1269. — *Sternberg*: Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie, Bd. I/I, S. 37 f. — *Stüber-Lang*: Die Physiologie und Pathologie der Blutgerinnung. Berlin 1930. — *Thaysen*: Fol. haemat. (Lpz.) **28**, 234 (1922). — *Thiessen*: Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. **43**, 220 (1933). — *Tigerstedt*: Die Physiologie des Kreislaufs, S. 268. Berlin 1922. — *Toenissen*: Inaug.-Diss. Erlangen 1881. — *Tschirschnitz*: Inaug.-Diss. Berlin 1932. — *Türk*: Wien. klin. Wschr. **1904**, 153, 189. — *Versé*: Beitr. path. Anat. **48**, 528 (1910). — *Westenhoeffer*: Dtsch. med. Wschr. **1907**, 1446. Verh.-Ber. — *Zadek*: Erg. Med. **10**, 355 f. (1927). — *Zeller*: Berl. klin. Wschr. **1918**, 1219. — *Ziegler*: Z. exper. Med. **42** (1924). — *Zypkin*: Virchows Arch. **239** (1922).
