

(Aus dem Pathologischen Institut Tübingen [früherer Direktor: Prof. Dr. A. Dietrich].)

Reaktive Thrombose im Tierversuch¹.

Von

A. Dietrich.

Mit 7 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 18. Dezember 1940.)

Beobachtungen von Thrombosen nach Kriegsverletzungen waren es, die in mir die Überzeugung reifen ließen, daß die vorwiegend mechanistische Betrachtungsweise der Thrombenentstehung, wie sie damals besonders von *Aschoff* und seinen Mitarbeitern, aber auch von *Beneke* und anderen vertreten wurde, nicht zu befriedigen vermag. Ich hatte dabei auf die Notwendigkeit einer scharfen Unterscheidung von örtlicher und fortschreitender Thrombose, die sowohl bei der Betrachtung menschlicher Thromben als auch bei Experimenten zur Thrombenbildung nicht genügend beachtet wurde, hingewiesen und dargelegt, daß es nicht genügt, einen Thrombus in irgendeinem größeren Gefäßstamm in Beziehung zu den örtlichen Strömungsverhältnissen zu setzen, sondern daß man sein Wurzelgebiet suchen müsse, in dem sich die Bedingungen seiner ersten Bildung erkennen lassen. Das gilt für die aufsteigenden Thrombosen wie auch für die Fernthrombosen, bei denen die aus einem Krankheitsherd fortwirkenden Einflüsse in einem davon entfernten Gefäßgebiet wirken.

Die Thrombose erschien nach diesen Untersuchungen nicht nur als eine Abscheidung von Bestandteilen des Blutes, vielmehr als ein *reaktiver Vorgang*, der ausgelöst wird durch eine Störung im Verhältnis von Blut und Gefäßwand, sei es, daß die Schädigung der Wand oder die Veränderung des Blutes stärker hervortritt oder im Zusammenwirken beider keine Entscheidung möglich ist. Die große Bedeutung toxisch-infektiöser Einflüsse, sei es im Wurzelgebiet des Thrombus oder in Fernwirkung von anderer Körperstelle, trat dabei ganz besonders eindringlich hervor.

Ich habe in jahrelang fortgesetzten, immer wieder veränderten Versuchen diese Auffassung über die Thrombenbildung weiter verfolgt und zu vertiefen gesucht. Ich bemühte mich dabei im Tierversuch Thromben zu erzielen, deren Entstehung und Aufbau mit menschlichen Thromben vergleichbar war und Rückschlüsse auf diese erlaubte. Daß einfache Kreislaufbehinderung durch die Abdrosselung eines Gefäßes nicht zur Thrombose führt, war schon lange bekannt. Schädigung der Gefäßwand, mechanisch oder durch Ätzung verschiedener Art, ruft örtliche

¹ Die Untersuchungen wurden durch Mittel der Deutschen Forschungsgemeinschaft gefördert.

Plättchenabscheidung und bei Strombehinderung auch rote Thromben hervor, die aber örtlich bleiben und die für menschliche Spontan-thrombosen wichtigste Eigentümlichkeit des Fortschreitens nicht darbieten. Auch die Versuche, durch unmittelbare Bakterieneinwirkung auf die Gefäßwand von außen oder auf dem Blutwege Thromben hervorzubringen, befriedigten nicht, wie ich früher bereits dargelegt habe. Weitere Einblicke gewährte aber die Beachtung der Stoffwechselbeziehungen zwischen Gefäßwand und Blut. Man hatte wohl schon früher von einem Austausch zwischen Gefäßwand und Blut gesprochen (Beneke), aber für die Thrombenbildung nur der gerinnungshemmenden Eigenschaft (Antithrombinbildung) des Gefäßendothels eine Bedeutung zuerkannt, die bei mechanischen oder sonstigen größeren Schädigungen wegfallen, auch vielleicht in Thrombinabgabe umgekehrt werden kann. Doch geht der Stoffaustausch zwischen Gefäßwand und Blut weiter.

Nicht nur die als reticuloendotheliales System (Aschoff) zusammengefaßten Capillargebiete sind befähigt, fein corpusculäre und kolloidal gelöste Stoffe aufzunehmen und zu verarbeiten, sondern bei Steigerung der Anforderungen nimmt das Endothel weiterer Gefäßgebiete an der Aufnahme und Speicherung teil. Nach geeigneter Vorbehandlung (Sensibilisierung) äußert sich die erhöhte Reaktionsfähigkeit in der Ausdehnung der Speicherung innerhalb des Gefäßsystems, ferner in Beschleunigung der Reaktion und in ausgesprochenen Veränderungen an der Innenhaut der Gefäße. Diese Aktivierung des Gefäßendothels ist besonders in vielfachen experimentellen Arbeiten von Siegmund in Form von Zellvermehrung sowie Zellablösung, vor allem in Bildung von homogenen Abscheidungen (hyalinen Fibrinknötchen) beschrieben und in gleicher Weise bei subakut und chronisch verlaufenden septischen Infektionen des Menschen nachgewiesen worden. Gleichartige Reaktionsbilder am Endokard ließen sich im Tierversuch und bei menschlichen Infektionen gewinnen (Siegmund, Dietrich); sie wurden weiterhin in ihrer Bedeutung für die Entstehung der Endokarditis verfolgt (A. u. W. Dietrich).

Eingehende Untersuchungen (Dietrich und Schröder) betrafen aber die Abstimmung des Gefäßendothels als Grundlage der Thrombenbildung. Nach intravenöser Vorbehandlung mit abgetöteten Bakterien, auch mit lebenden Keimen (*B. coli*), aber auch nach Einführung von artfremden eiweißartigen Stoffen, wie Kaseosan, läßt sich in einer abgebundenen Strecke der Halsvene des Kaninchens eine Mobilisierung des Gefäßendothels sowie Abscheidung und Ausfällung einer hyalinen Masse, die als homogenes Fibrin angesprochen werden kann, sowie Adsorption von eingebrachten Bakterien erzielen. In einer nur gedrosselten und gestauten Gefäßstrecke formen sich diese Ausscheidungen zu Wirbeln, von denen Schlieren ausgehen und Blutplättchen, Leukocyten sowie Bakterien einschließen. So werden rote und gemischte Thromben gebildet, die an

der verengten Stelle und in Klappenwinkeln beginnen und die gestaute Strecke ausfüllen können.

Die durch Vorbehandlung (Sensibilisierung) gesteigerte Reaktionsbereitschaft des Gefäßendothels kann also bei hinzutretender Kreislaufbehinderung und erneuter Reaktionsauslösung die Entstehung von Thromben bewirken, die eine weitgehende Ähnlichkeit mit menschlichen Thromben darbieten. Durch den Nachweis von Endothelveränderungen in menschlichen Venen bei solchen Erkrankungen, die mit Thrombose einhergehen oder erfahrungsgemäß dazu neigen, vor allem von subakut oder chronisch verlaufenden septischen Erkrankungen verschiedener Art, wurde der Rückschluß gestützt, daß auch bei menschlichen Thrombosen eine ähnliche Reaktionsbereitschaft des Gefäßendothels den Anstoß zur Abscheidung von flüssigen und festen Bestandteilen des Blutes gibt, worauf die hinzutretende Kreislaufstörung die weitere Anlagerung begünstigt und die Formgestaltung des Thrombus bestimmt.

Diese Versuche habe ich in allen möglichen Abänderungen wiederholt, vor allem in der Absicht, einen fortschreitenden Thrombus über die abgedrosselte Venenstrecke hinaus zu erreichen, was aber nicht gelang. Nur einmal wurde eine spontane Lungenembolie erzielt. Auch versuchte ich für die Reaktionsbereitschaft der Gefäßinnenhaut einen Indicator in irgendeiner Blutreaktion zu finden, ebenfalls ohne Erfolg. Der wechselnde Ausfall auch bei Einhaltung gleicher Versuchsanordnung wies darauf hin, daß die Reaktion der Gefäßwand von Bedingungen abhängt, die sich noch nicht völlig beherrschen lassen.

Auf der Frankfurter Tagung der Deutschen Pathologischen Gesellschaft (1937) habe ich die Erscheinungen der Reaktion der Gefäßinnenhaut bei Vorbehandlung und Erfolgsinjektion in ihren Frühstadien vorgeführt, und zwar bei abgestimmter Reaktion gegenüber dem Stoff der Vorbehandlung (z. B. Pferdeserum gegen Pferdeserum oder Colibacillen gegenüber Coliextrakt), oder bei unabgestimmter Reaktion gegenüber andersartigem Antigen. Wie schon in den früheren Versuchen (*Dietrich und Schröder*) betont wurde, sind abgestimmte Überempfindlichkeit (Allergie im engeren Sinne) und unabgestimmte Reaktionssteigerungen an der Gefäßinnenhaut unter den gewählten Versuchsbedingungen nicht scharf zu trennen. Die Vorgänge der Quellung der Wandschichten, Auflockerung und Abhebung des Endothels, subendothiale Zellvermehrung und Leukozyteneinwanderung sowie Bildung von Abscheidungen und Anhaften (Adsorption) von Bakterien boten nur gradweise, keineswegs regelmäßig abgestufte Unterschiede. Die aus solchen Reaktionen bei herabgesetzter Strömung im gedrosselten Gefäß hervorgehenden Schlierenbildungen konnten, wie auch in früheren Versuchen, als erste Anlage von Thromben angesprochen werden. Bei den Versuchen ließ sich aber auch die Bedeutung anderer Einflüsse, z. B. von Cholesterinfütterung und von vitaminarmer Ernährung als steigernd auf den Reak-

tionsausfall erkennen und so auf die mögliche Rolle von Ernährungs- und Stoffwechsellagen bei dem oft launischen Versuchserfolg hinweisen.

Wurde in allen bisherigen Versuchen eine Steigerung der Reaktionsbereitschaft der Gefäßinnenhaut durch lange fortgesetzte und ansteigende Vorbehandlung zu erreichen versucht, z. B. mit 11maliger intravenöser Einspritzung von Colivaccine oder von 8—10maligen Kaseosangaben innerhalb von 3—8 Wochen, so lenkten gerade die Verhandlungen der Frankfurter Tagung das Augenmerk auf die kurzfristige Umstellung im *Shwartzmann-Sanarellischen Phänomen*. Die grundlegenden Versuche von *Shwartzmann* und *Sanarelli* sowie anschließende Untersuchungen von *Hanger, Horster* und *E. Müller* betrafen die Auslösung heftiger entzündlicher Reaktionen an der Haut oder an inneren Organen. Zuerst hat *Apitz* nach kurzfristiger Vorbehandlung mit Bakterienfiltrat und Reinfektion auf Vorgänge am Gefäßapparat hingewiesen, die den Befunden unserer früheren, vorstehend besprochenen Untersuchungen nahe kommen. So erhielt er Fibrinthromben und Venenknötchen in Leber und Milz, wie sie *Siegmund* beschrieben hatte, auch Endokardthromben bis zur ausgebildeten Endokarditis, über deren Entstehung seine Auffassung allerdings von unserer abweicht. Eingehend sind diese Veränderungen am Gefäßendothel der Leber, Milz und Niere sowie am Endokard nach zwei- oder dreimaliger Injektion von Colifiltraten, sodann auch von *Schindler* unter *Siegmund* beschrieben worden. Aus den Ergebnissen dieser Untersuchungen möchte ich besonders hervorheben, daß die durch einmalige Injektion von Bakterienfiltrat bewirkten Endothelumstimmungen bei wiederholten Einspritzungen reaktive Vorgänge auslösen können, die bis zu schwersten Zell- und Gewebestörungen führen.

Es lag nahe, die gleiche Vorbehandlung mit Bakterienfiltrat und kurzfristige Reinfektion von Filtrat oder Bakterienaufschwemmung in der Versuchsanordnung meiner früheren Thrombenversuche nachzuprüfen. Diese Untersuchungen sind bereits vor 1½ Jahren ausgeführt worden. Über sie wurde in einem Vortrag (Juli 1939) kurz berichtet, aber die beabsichtigte Fortsetzung und weitere Ausarbeitung wurde durch die Zeitumstände verhindert. Auch auf eine geplante zusammenfassende Befragung meiner gesamten Untersuchungen unter Berücksichtigung des Schrifttums der letzten Jahre mußte ich verzichten und so will ich nur die letzten Ergebnisse beschreiben.

a) *Allgemeine Versuchsanordnung.*

Bei ausgewachsenen Kaninchen wurde eine örtliche Kreislaufhemmung dadurch gesetzt, daß eine Vena jugularis durch einen Fascienstreifen leicht verlagert und eingeengt wurde, so daß eine deutliche Stauung bis in die beiden zuführenden Venen entstand. In die Randvene des gleichen Ohres erfolgte die vorbereitende Injektion von Bakterienaufschwemmung oder Bakterienfiltrat, die im gestauten Venenteil die Möglichkeit einer örtlichen Auswirkung (Sensibilisierung) fand. Die nachfolgende Erfolgsinjektion (24—48 Stunden) wurde meist in die Randvene

des anderen Ohres gegeben oder zum Teil auch in das gleiche Ohr ausgeführt. Die verschiedenen Abweichungen der Anordnung sind in den Einzelbeispielen angegeben. Die Filtrate wurden zum Teil von 24stündigen Bouillonkulturen durch *Berkefeld*-Filter, zum Teil von Abschwemmungen 24stündiger Agarplatten mit Tyrode-lösung gewonnen. Die Bakterienabschwemmungen wurden mit einer Öse von 24stündiger Kultur in 10 ccm Tyrodelösung hergestellt.

b) Beschreibung der Einzelversuche.

1. Versuche mit Colibacillen und Colifiltrat. Die Kaninchen erhielten nach Abdrosselung der linken Halsvene 1,0 Coliaufschwemmung in die Randvene des linken Ohres. Nach 20—24 Stunden wurde die Halswunde geöffnet und die gestaute Vene in der Regel frei von Thromben gefunden; zum Teil ist in den Protokollen erwähnt „ein ganz kleines bewegliches Pfröpfchen vor der Abschnürung“, aber niemals ein die ganze Strecke ausfüllender Thrombus. Darauf folgte die Einspritzung von Colifiltrat in die rechte Ohrvene, die in der Mehrzahl der Versuche nach 48 Stunden wiederholt wurde. Diese Kaninchen, die nach Abdrosselung und Coliinfektion 72 Stunden in Beobachtung blieben, boten die regelmäßigen und ausgeprägtesten Befunde.

Beispiel: Versuch 1. Coli und Filtrat je einmal. Kan. 2350 g. Drosselung der linken Jugularvene, in linke Ohrvene 1,0 Coliaufschwemmung. Nach 24 Stunden ist das Wundgebiet trocken, die Vene prall gefüllt, kein Thrombus festzustellen. 1,0 Colifiltrat in rechte Ohrvene. Nach 48 Stunden vom Versuchsbeginn wird das Kaninchen in Narkose getötet. Die linke Halsvene ist in dem gestauten Teil bis zur Gabelung von einem festen roten Thrombus ausgefüllt. Die zuführenden großen Äste sind frei.

Schnittpräparate nach Celloidin-Einbettung zeigen in dem thrombosierten Venenstück eine Auflockerung der inneren Wandschichten. Das Endothel ist stellenweise durch eine feine, homogene, mit Kresylviolett bläulich gefärbte Masse abgehoben; Leukozyten liegen unter dem Endothel und haften ihm an. Von solchen Stellen gehen Schlieren aus, die in der roten Blutsäule Wirbel bilden; in ihnen sind Leukozyten und zusammengeballte Blutplättchen eingelagert. In der Leber finden sich kleine Infiltrathäufchen. Die Milz bietet kleine homogene Fibrin thromben in den Sinus.

Es bestehen somit kennzeichnende Reaktionen des *Shwartzmann-Sanarellischen* Versuches in Verbindung mit einer Thrombose in dem abgedrosselten Venenabschnitt. Die Venenwand lässt dabei eine Reaktion erkennen, die der in Leber und Milz gleich ist und von der das Gerüst der Thrombose ausgeht.

Beispiel: Versuch 4. Vorbehandlung mit Colibacillen, darauf Colifiltrat 2 mal im Abstand von 24 Stunden, Drosselung der linken Jugularvene, darauf 1,0 Coliaufschwemmung in die linke Ohrvene. Nach 24 Stunden ist nur ein kleiner beweglicher Pfröpf an der Einmündung des vorderen Astes festzustellen, die übrige



Abb. 1. Wirbelbildung und Schlieren an der Venenwand.
Coli + Filtrat 2 mal. Versuch 4.

Vene ist prall mit flüssigem Blut gefüllt. Nach 48 Stunden wiederum 1,0 Colifiltrat in die rechte Ohrvene. Nach 72 Stunden ist die gestaute Strecke der linken Vene bis zur Gabelung mit einem Thrombus ausgefüllt. Die Lungen sind rot gesprenkelt, in beiden Unterlappen einige größere keilförmige Blutungen.

Mikroskopisch lässt die gedrosselte Venenstrecke Wirbel und Schlieren erkennen, die an der Wand haften (Abb. 1). Das Endothel ist stellenweise abgehoben mit anhaftenden Leukozytenwirbeln; Blutplättchen und Leukozyten sind in den Schlieren eingeschlossen. Die Leber bietet in den Venen reichliche Fibrinknötchen (Abb. 2), in den Capillaren kleine Zellhäufchen mit Aktivierung der Sternzellen. Auch die Milz enthält Fibrinthromben in den Sinus, auch reichliche Phagocytosen von Blutplättchen. In den Lungen bestehen kleine Blutungen bis zu kleinen hämorrhagischen Infarkten. Rote Thromben in Arterien lassen sich nicht sicher als Emboli erkennen.

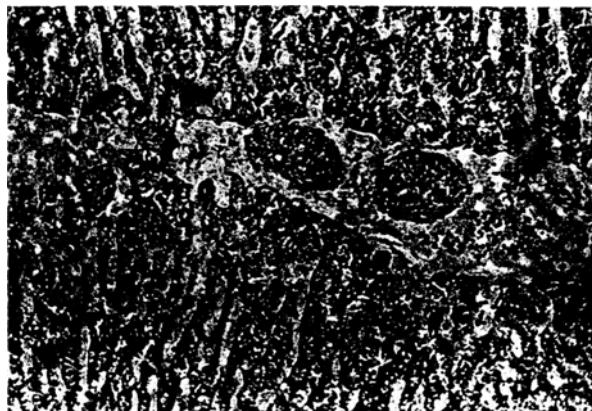


Abb. 2. Fibrinknötchen in Lebervenen. Derselbe Versuch.

Beispiel: Versuch 14 gibt ein anschauliches Übersichtsbild über einen Thrombus mit Wirbelbildung vor der Drosselung. Kaninchen 2700 g, Drosselung der linken Jugularvene. In die linke Ohrvene 0,5 Coliaufschwemmung, nach 24 und 48 Stunden je 1,0 Colifiltrat in die rechte Ohrvene. Nach 72 Stunden wird das Tier tot im Stall gefunden, offenbar aber frisch verendet. Das Wundgebiet ist nur etwas fibrinös belegt, der Hauptteil der linken Jugularvene ist bis zur Gabelung von einem Thrombus ausgefüllt. In beiden Lungen befinden sich kleine Blutungen, aber keine größeren Infarkte, die Gefäße sind frei. Im rechten Herzen liegt ein festes rotes Gerinnsel, dessen intravitale Entstehung nicht sicher ist.

Mikroskopisch zeigt der Thrombus einen großen Wirbel vor der Einschnürung, zusammengesetzt aus Fibrinschlieren mit Einlagerung von Leukozyten (Abb. 3). Die Gefäßwand ist aufgelockert: man sieht Endothelabhebungen und Leukozytenaustritt, auch homogene Fibrintropfen unter dem abgehobenen Endothel. Von mehreren Wandstellen strömen Schlieren ab, besonders gehen solche von der Klappe an der Einmündung des vorderen Venenastes aus. Die Leber bietet homogene Fibrinthromben, auch kleine Nekrosen, die Milz ebenfalls reichliche Fibrinabscheidungen, auch in den Lungenvenen finden sich kleine Fibrinthromben. Die Arterien enthalten keine Pfröpfe.

Beispiel: Versuch 17. Colibacillen und Filtrat 2mal. Dieser Versuch sei wegen des ausgesprochen wirbelartigen Aufbaues des Thrombus angeführt.

Kaninchen 3000 g. Drosselung der linken Jugularvene, Coliaufschwemmung 0,5 in die linke Ohrvene. Nach 24 Stunden ist die Vene gestaut, sie enthält sicher keinen Thrombus. 1,0 Colifiltrat in die rechte Ohrvene, nach weiteren 24 Stunden nochmals die gleiche Menge in das rechte Ohr. Nach 72 Stunden ist der gestaute Venenabschnitt bis zur Gabelung fest thrombosiert. Die Lungen bieten rote Sprengelzung und einen roten Infarkt im Unterlappen. Das mikroskopische Präparat der Vene zeigt sie ausgefüllt von einem roten Thrombus mit Schlieren und Wirbeln von Fibrin und Leukocyten, die von der Wand abströmen. Besonders schöne Wirbel liegen in einem Klappenwinkel des vorderen Venenastes, auch erkennt man das Abströmen der Schlieren von einer Klappe (vgl. Abb. 4). Die Leber enthält reichliche homogene Fibrin-thromben in Venen, auch Nekrosen in den Läppchen mit hyaliner Verquellung der Leberzellen. Ebenso zeigt die Milz ausgedehnte homogene Fibrinausfällungen und Nekrosen. Das Knochenmark enthält viele nackte Riesenzellkerne und verkleinerte Riesenzellen, auch solche mit Leukocyteneinlagerung; Leukocyten sind spärlich gut erhalten, daneben bestehen viele Kernbröckel und Trümmer, auch homogene Fibrinmassen und Plättchenhaufen. In den Lungen finden sich auch Fibrin-thromben in kleinen Gefäßen und Blutungen, keine Bakterienembolie.

Gleichartige Befunde wurden noch in einer Reihe weiterer Versuche erhoben mit Schwankungen in der Größe der Thromben und in der Ausdehnung der Reaktion in Leber, Milz und Knochenmark. Die Veränderungen der Leber schwanken von mäßiger Vergrößerung und Ablösung der Sternzellen bis zu reichlichen Fibrin-thromben in den Venen und bis zu Nekrosen in den Läppchen. Die Veränderungen der Milz gehen im ganzen parallel. Das Knochenmark zeigt die Stadien des Reizmarkes bis zu schwerer Markschädigung. Ebenfalls war kein bestimmtes Verhältnis der Veränderungen der Organe des RE-Systems zu der Mächtigkeit der Thrombenbildung in den gestauten Halsvenen zu ermitteln. Ein Versuch muß aber noch näher beschrieben werden. Er gab den größten Thrombus, der wohl bisher überhaupt im Tierversuch erzielt wurde, auch entspricht seine Beschaffenheit am weitgehendsten einem fortgesetzten Thrombus in menschlichen Gefäßen.

Beispiel: Versuch 15. Kaninchen 400 g. Drosselung der linken Jugularvene, 0,5 Coliaufschwemmung in die linke Ohrvene. Nach 24 Stunden 1,0 Colifiltrat in das rechte Ohr. Nach 48 Stunden wurde nach Öffnung der Wunde eine Thrombose der gestauten Vene bis in die Äste hinein festgestellt. Das Wundgebiet war nur leicht fibrinös belegt. Die Drosselung wurde gelöst und nochmals 1,0 Filtrat in das rechte Ohr gegeben. Nach 72 Stunden vom Versuchsbeginn enthielt das



Abb. 3. Thrombus in dem abgetroffenen Venenstück der Halsvene bis in den Anfang der zuführenden Äste. Wirbelbildung an den Klappen beim Zusammenfluß. Coli + Filtrat. Versuch 14.

Wundgebiet etwas klares Exsudat, keinen wesentlichen Belag. Der fleckig durchscheinende Thrombus reicht von der Drosselung über den erweiterten Hauptteil der Vene hinaus in beide Äste. Die Länge beträgt 8 cm gegen den vorderen, 5 cm gegen den hinteren Ast. Ein kleiner Seitenast ist ebenfalls thrombosiert. Der abführende Teil der Vene ist jedoch frei geblieben (Abb. 4). Die Lungen sind rot gesprenkelt, in beiden Unterlappen findet sich ein roter Infarkt. Der Thrombus dieses Versuches wurde nicht mikroskopisch untersucht, um ihn im ganzen zu erhalten.



Abb. 4. Wirbelbildung und abströmende Schlieren von einer Venenklappe an der Einmündung der vorderen Vene. Vorbehandlung Pferdeserum, darauf Coli + Filtrat 2mal. Versuch 6.

In den vorstehenden Beispielen sind bereits kleine Blutungen in den Lungen bis zu kleinen hämorrhagischen Infarkten angeführt, wie sie bereits von *Apitz* und *Beischer* beschrieben sind. Es ließen sich auch in den größeren dieser Infarkte keine Embolien nachweisen. Sie sind daher wohl nur durch prästatische Kreislaufstörungen in kleineren oder größeren Gefäßbezirken der Lungen zu erklären, die vielleicht auch mit dem Auftreten der Fibrinthromben in kleinen Lungenvenen zusammenhängen. Eine unmittelbare Abhängigkeit der Blutungen von den Fibrinthromben besteht jedoch nicht. In einem Versuch aber kam ein Befund zur Beobachtung, der eine ausgesprochene Lungenembolie darstellt.

Beispiel: Versuch 13. Kaninchen 2900 g. Drosselung der linken Jugularvene, 0,5 Coliaufschwemmung in linke Ohrvene. Nach 24 Stunden 1,0 Colifiltrat in

das rechte Ohr. Nach 48 Stunden findet sich im Wundgebiet nur ein geringer fibrinöser Belag. Die Vene ist nur wenig gestaut, nicht thrombosiert. Bei der sofort nach dem Tod in Chloroformnarkose vorgenommenen Eröffnung der Brusthöhle findet sich ein großer roter Keil im Unterlappen der linken Lunge. In der Lungenarterie sitzt ein 1 cm langer roter Ppropf, der an der Wand nicht haftet (Abb. 6). Er zerbricht beim Herausheben in zwei Stücke. Die rechte Lunge läßt in einem Ast der Arterie des Unterlappens einen weiteren kleinen Ppropf erkennen, ohne Infarctierung des Lungengewebes.

Die mikroskopische Untersuchung ergibt ebenfalls keinen Thrombus in dem abgedrosselten Venenteil. Die Wand vor der Drosselung ist jedoch aufgelockert und das Endothel von Leukozyten abgehoben. Die linke Lunge mit dem großen Embolus wird als ganzes Präparat erhalten, der rechte Unterlappen aber nach Einbettung mikroskopisch untersucht. Der in der kleinen Arterie vor einer Teilung steckende Ppropf ist von roten Blutkörperchen gebildet, die durch Fibrinschlieren unter Einschluß von Leukozyten zusammengehalten sind (Abb. 7). Der Ppropf ist in dem Gefäß, ohne mit der Wand in Beziehung zu stehen, eingepreßt, das obere Ende ist stumpf, das untere läuft etwas ausgezogen in einen vorwiegend aus Fibrin und Leukozyten bestehenden Teil aus. Von den übrigen Organen bietet die Leber vergrößerte Sternzellen, vereinzelte kleine Zellhäufchen in Capillaren, auch Fibrinthromben in den Venen. Die Milz enthält reichlich Leukozyten und phagocytierte Blutplättchen sowie reichliche homogene Fibrinabscheidungen.

Nach seinem ganzen Verhalten ist der Ppropf in der linken Lungenarterie als ein *Embolus* anzusprechen. Das Stück im rechten Unterlappen ist mit großer Wahrscheinlichkeit ein abgesprengter oder vielleicht etwas später verschleppter Teil. Der Bau dieses Stücks gleicht aber völlig einem der vorgehend beschriebenen Thromben, die unter gleichen Versuchsbedingungen in den abgedrosselten Venen vorgefunden wurden. Ein Beweis dafür, daß der große Embolus aus der abgedrosselten linken Jugularvene stammt, läßt sich nicht erbringen; aber die Venenwand bietet die gleichen Veränderungen, wie wir sie bei thrombosierten Venen festgestellt haben. Es hat daher die Annahme eine große Wahrscheinlichkeit, daß der Thrombus aus diesem Venenteil abgelöst und in die Lungenarterie verschleppt wurde. Die Abdrosselung der Vene mit einem Fascienstreifen läßt bei Lageänderung sehr wohl eine Lockerung zu, so daß ein weicher Thrombus durch den erweiterten Schnürring



Abb. 5. Großer gemischter Thrombus oberhalb Abdrosselung der Halsvene, 18 mm lang.
Coli + Filtrat 2mal. Versuch 15.

hindurchschlüpfen kann; das Aufspannen des Kaninchens und Abwehrbewegungen bei Beginn der Narkose bieten die Möglichkeit dazu.

Es geht daher wohl nicht zu weit, dieses Versuchsergebnis als Beispiel einer experimentellen Lungenembolie aufzufassen, die weitgehende Ähnlichkeit mit menschlichen Lungenemboliefällen im Anschluß an spontane Thrombosen bietet. Ich darf darauf hinweisen, daß in früheren Versuchsreihen schon einmal eine Lungenembolie beobachtet wurde, die unter ähnlichen Verhältnissen eintrat und als tödliche Embolie angesehen werden mußte.

Sie betraf ein mit Kaseosan lange vorbehandeltes Kaninchen, das zweimalige Einspritzungen von abgetöteten Staphylokokken erhalten hatte (siehe Abb. 12, S. 38, Thrombose 1932).

Der Erfolg dieses Versuches mit Coliaufschwemmung und einmaliger Colifiltrateinspritzung blieb vereinzelt. Bei mannigfachen Variationen bot erst die zweimalige Filtratinjektion nach vorausgegangener Behandlung mit Coliaufschwemmung und Drosselung einen nahezu regelmäßigen Befund von Thrombose im abgedrosselten Venenteil. Kontrollversuche mit Einführung von



Abb. 6. Embolie in die linke Lungenarterie.
Coli + Filtrat 2 mal. Versuch 13.

Colibacillen allein in ein abgedrosseltes Gebiet hatten in diesen Versuchsreihen ebensowenig ein Ergebnis wie Versuche mit ein- und mehrmaliger Einspritzung von Filtrat. Örtliche Infektion und Fernwirkung von Filtrat gehören offenbar zusammen, um die Wandreaktion auszulösen. Aber auch nicht alle Colistämme und Filtrate sind in gleicher Weise wirksam. Ein Wechsel des Colistammes hatte eine Reihe von Fehlversuchen zur Folge, die erst wieder nach Züchtung eines neuen toxischen Stammes aufhörten.

2. Weitere Versuche. Eine Versuchsreihe wurde angestellt mit Kaninchen, die dreimal mit Pferdeserum (Behringwerke) vorbehandelt waren. Nach Drosselung der Vene und Einspritzung von Coliaufschwemmung in die Ohrvene wurde Pferdeserum zweimal in die rechte Ohrvene eingeführt. Es trat ein leichter Shock ein. Die Vene enthielt 24 Stunden später einen festen Thrombus in der abgedrosselten Strecke. Bei einem gleich vorbehandelten Kaninchen brachte nach Drosselung

und Colieinspritzung die zweimalige Einführung von Colifiltrat in das rechte Ohr den gleich Erfolg. Es hatte also die vorherige Sensibilisierung mit Pferdeserum keinen weiteren Einfluß auf den Ausfall der Versuche gegenüber der kurzfristigen Anwendung von Colieextrakt (Abb. 4).

Zur Ergänzung führte ich noch einige Versuche mit *Streptococcus viridans* und einem in gleicher Weise gewonnenen Extrakt desselben Stammes aus. Auch hierbei wurde mit gleicher Versuchsanordnung eine Thrombose der abgedrosselten Venenstrecke erzielt. Streptokokkenaufschwemmung allein hatte kein Ergebnis. Die Veränderungen in Leber und Milz sowie im Knochenmark entsprachen den Coliversuchen, allerdings in geringerer Ausbildung.

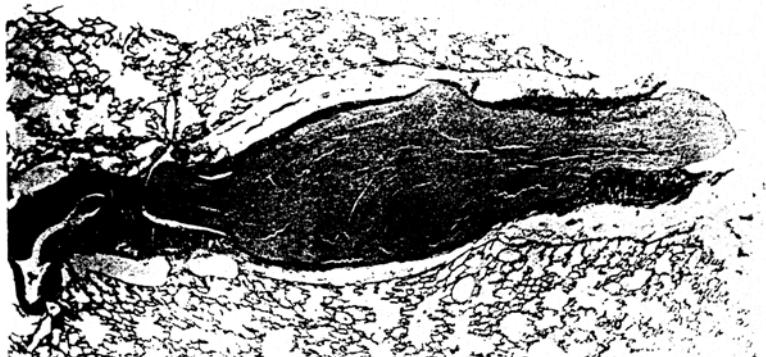


Abb. 7. Embolus in einer Arterie des rechten Unterlappens. Derselbe Versuch.

Zusammenfassende Besprechung.

In den vorstehenden Versuchen wurde durch Einspritzung von Colibacillen in eine gestaute Gefäßstrecke eine leichte Infektion gesetzt, die allein zusammen mit Kreislaufbehinderung in Kontrollversuchen zu keiner Thrombose führte, auch keine mikroskopisch nachweisbare Wandreaktion auslöste. Eine nachfolgende Behandlung mit Colifiltrat, einmalig und mehrmals (24 und 48 Stunden) hatte dagegen eine lebhafte Reaktion zur Folge, die sich vorwiegend an der Innenschicht der Gefäßwand abspielte. Sie besteht in Auflockerung der inneren Zellschichten, Abhebung des Endothels und Einlagerung von Leukocyten unter dem Endothel. Vor allem kommt am Endothel eine feine homogene Masse zur Abscheidung, die stellenweise auch das Endothel abhebt. Diese Masse bildet Wirbel an der Wand oder an den Klappen und strömt in feinen Schlieren von der Wand ab. In den Schlieren und Wirbeln sind zusammengeballte Blutplättchen sowie Leukocyten eingelagert, rote Blutkörperchen werden in die Wirbel einbezogen und so Pfröpfe gebildet, die das angestaute Venenstück ausfüllen.

Die Größe dieser gemischten Thromben wechselt, aber sie werden mit einer Regelmäßigkeit erzielt, wie sie in früheren Versuchsreihen mit

langer Vorbehandlung nicht erreicht wurde. In einzelnen Fällen, besonders in dem abgebildeten Beispiel einer Gefäßausfüllung von 8 cm Länge, ist die Anforderung eines ausgedehnten Thrombus in einer Weise erfüllt, wie sie bis jetzt mit keiner Versuchsanordnung geglückt ist. Der Befund entspricht allerdings nicht dem genauen Bild eines fortschreitenden Thrombus in menschlichen Gefäßen, da er sich von der Drosselungsstelle rückläufig in die zuführenden Venen erstreckt und sich nicht herwärts weiter ausgebreitet hat. Aber es liegt auch kein einfacher roter Stauungsthrombus vor, wie er etwa hinter einer Abbindung, z. B. der Vena femoralis, entsteht. Vielmehr läßt schon die fleckige Zeichnung den Aufbau aus wirbelartigen Abscheidungen erkennen, den auch die kleineren Gefäßausgüsse darbieten. Offenbar hat eine nahezu gleichzeitige Reaktion auf einer größeren Strecke der Gefäßinnenwand den Thrombus geformt, wie das auch bei größeren Thromben des Menschen neben dem Fortschreiten von einem peripheren Wurzelgebiet vorkommt.

Als Schlußstein der Versuchsreihe kann das Auftreten einer Lungenembolie betrachtet werden, deren intravitale Entstehung aus dem Eintritt eines großen infarzierten Lungenabschnittes hervorgeht. Ihre Herkunft aus dem gedrosselten Venenabschnitt ist nicht mit Sicherheit zu erweisen, aber doch mit großer Wahrscheinlichkeit aus den vorhandenen Wandreaktionen abzuleiten.

Es läßt sich damit eine Versuchsreihe als abgeschlossen betrachten mit dem Ergebnis der Erzeugung einer Thrombose in einem größeren Gefäßgebiet, die zur vergleichenden Betrachtung mit menschlicher Spontanthrombose anregen muß. Gegenüber den früheren Versuchen, in denen nach langfristiger Vorbehandlung mit Bakterien und eiweißartigen Substanzen gleichartige, wenn auch nicht so regelmäßige und ausgeprägte Ergebnisse erzielt wurden, hatten Aschoff und seine Schüler (Loucadu u. a.) den Einwand erhoben, daß die beim Kaninchen erzeugten Veränderungen, die sie bei mangelnder Übereinstimmung der Versuchsanordnung auch nicht in überzeugender Weise erhalten konnten, mit menschlicher Spontanthrombose nichts zu tun haben. Thrombose ist ein Blutphänomen, kein Endothelphänomen (Aschoff). Ich habe nun niemals behauptet, daß die Entstehung einer Thrombose „aus der Sensibilisierung des Endothels *allein* (bei Aschoff gesperrt) erklärt werden könne“. Nur wollte ich das Augenmerk auf die Wechselwirkungen zwischen Gefäßendothel und Blut lenken, die unter bestimmten Bedingungen verändert werden können, so daß wieder unter bestimmten Kreislaufverhältnissen eine Abscheidung an der Gefäßinnenfläche und das Festhaften körperlicher Bestandteile des Blutes begünstigt werden kann. Dem Satz von Aschoff, daß eine veränderte Endothelreaktion nicht die Bildung des Gesamtthrombus erklären könne, stelle ich den Satz gegenüber, daß die bisher vorherrschende Erklärung der Thrombenbildung aus Kreislaufhemmung und erhöhter Agglutinationsneigung der

Blutplättchen ebensowenig die Bildung eines Thrombus an *bestimmten* Stellen eines Gefäßes ausreichend zu erklären vermag. Ich habe das schon wiederholt begründet und möchte jetzt nicht näher darauf eingehen.

Andere Einwendungen wurden von *Apitz* erhoben. So hatte er in früheren Versuchen die Bildung von homogenen Fibrinabscheidungen an der Innenhaut von Gefäßen bestritten, doch seine Untersuchungen über das Profibrin ließen ihn die Möglichkeit zugeben, daß eine Ausfällung von Profibrin das Endothel eines Gefäßes überziehen und so die Plättchenagglutination an der Wand festhalten könne. Der Nachweis einer solchen Adsorptionsschicht sei aber mit den derzeitigen histologischen Methoden nicht zu erfassen. Wir kommen uns also sehr nahe, wenn die Abscheidung einer homogenen Schicht, die in Schlieren abströmt, in den von mir angestellten Versuchen und abgebildeten Präparaten anerkannt wird. Um die genaue Begriffsbestimmung des Fibrins will ich nicht streiten. Man kann die Benennung nicht auf das mit der *Weigertschen* Färbung darstellbare faserige Gerinnungsprodukt beschränken; die Färbung ist ja keine chemische Reaktion, zudem außerordentlich launisch, sie erfaßt vor allem die der fädigen Ausscheidung vorangehenden Stufen der Ausfällung nicht. So fasse ich mit *Apitz* übereinstimmend unter Fibrin alle Phasen der Blutplasmagerinnung zusammen, die von dem zunächst noch nicht ausfallenden Profibrin bis zur fädigen Endstufe gehen. Die Abscheidung einer solchen homogenen Stufe an der Gefäßwand bei bestimmter Vorbehandlung und unter begünstigender Kreislaufhemmung ist morphologisch zu verfolgen und als Anfangsstadium eines gemischten Thrombus zu erkennen. So begrüße ich als Annäherung der Auffassungen den Satz von *Apitz*, daß „auch eine Veränderung des Endothels deshalb nicht wegzudenken ist, weil die Plättchen ja sonst nicht an der Wand haften würden“, und weiterhin bekennt sich *Apitz* auch zu der Annahme, „daß eine ebensolche oberflächliche Fibrinfällung, welche die Plättchen untereinander verbindet, auch das Endothel des befallenen Gefäßes überzieht und so die Plättchenagglutinate an der Wand festhält, wobei dieser Fibrinüberzug natürlich so wenig mikroskopisch sichtbar zu sein braucht, wie derjenige der Plättchen“. Ebenso erkennt er die Möglichkeit an, daß die Gefäßwand zum Fermentbildner werden kann. Das sind Beziehungen des Endothels, die ich in meinen Versuchen näher verfolgen wollte. Nur glaube ich, gezeigt zu haben, daß die homogene Fibrinbildung an der Gefäßinnenwand heute sehr wohl mikroskopisch sichtbar zu machen ist und ihr Anteil an den ersten Stadien der Thrombenbildung in Form von abströmenden Schlieren und Wirbeln sich gut erkennen läßt.

Von der experimentellen Thrombose zur menschlichen Spontanthrombose ist noch ein weiter Schritt, das verkenne ich durchaus nicht. Aber die gebotene Zurückhaltung gilt für alle früheren Versuche, aus

denen man auf die maßgebende Rolle der Kreislaufhemmung schloß, in noch höherem Grade. Wie schon bemerkt, ist noch bei keiner Versuchsanordnung eine so weitgehende Übereinstimmung mit menschlicher Spontanthrombose erzielt worden, wie ich sie in den vorstehenden Beispielen zeigen konnte bis zum Eintritt einer spontanen Lungenembolie. Sensibilisierung und Erfolgsinjektion, ebenso die Gefäßdrosselung sind aber sowohl in den früheren langfristigen als auch in den jetzigen Versuchen grobe Eingriffe im Verhältnis zu den Störungen, die z. B. einer postoperativen Thrombose vorausgehen. Der Schluß auf die menschliche Thrombose geht daher auch nicht dahin, eine völlige Gleichheit der Vorbedingungen und des morphologischen Verhaltens zu behaupten. Vielmehr entnehme ich nur den Hinweis, der Wechselwirkung von Gefäßwand und Blut als einem wichtigen Faktor für Änderungen der Blutbeschaffenheit Beachtung zu schenken. Aber es gibt auch in menschlichen Gefäßen Wandreaktionen, die mit den im Tierversuch erhaltenen weitgehend übereinstimmen. Sie finden sich bei Erkrankungen, bei denen eine Thrombose besteht oder erfahrungsgemäß häufig ist, z. B. bei Typhus, Polyarthritis, chronischer Sepsis. Man kann besonders in den Wadenvenen, auf deren Bedeutung als Wurzelgebiet von Thromben auch Rössle hingewiesen hat, solche Wandreaktionen in Form homogener Fibrinthromben bis zu kleinen gemischten Thromben bei methodischer Untersuchung finden und in einzelnen Fällen auch die Fortsetzung in größere Thromben feststellen.

Das Zustandekommen einer Thrombose darf nicht unter einem einseitigen Gesichtswinkel betrachtet werden, das habe ich immer betont, wie es jetzt auch Apitz tut, weder von der Kreislaufstörung aus, noch von der Blutbeschaffenheit als Gerinnungsproblem, noch von der Wandbeschädigung in rein mechanischem Sinne.

Der Verallgemeinerung „die Hauptursache der Thrombose ist in Veränderungen des Blutes zu suchen“ (Apitz) vermag ich ebensowenig zuzustimmen wie der früheren von Aschoff u. a. als überragend betonte Rolle der Kreislaufstörung, aber ebenso möchte ich nicht einer einseitigen Gefäßwandreaktion bezichtigt werden. Die besonders starke Ausbildung eines Faktors kann einen anderen zurücktreten lassen. Daraus ergibt sich die Mannigfaltigkeit im Auftreten und in der Zusammensetzung der menschlichen Thrombose.

Nichts ist bedenklicher als einen biologischen Vorgang, wie ihn die Thrombose darstellt, schematisch einzuteilen, wie es neuerdings wieder W. Koch mit der scharfen Scheidung von statischer und septischer Thrombose versucht hat. Die Beteiligung infektiöser Einflüsse an dem Zustandekommen einer Thrombose beschränkt sich nicht auf die unmittelbare Bakterieneinwirkung bei der in der Wand fortschreitenden Thrombophlebitis, wie es W. Koch darstellt. Ich habe mich bemüht, eine erweiterte Fassung des Infektionsbegriffes in die Lehre der Thrombose

einzuführen und finde auch in den Abhandlungen von *Gelinsky* und *W. Koch* keine ausreichenden Beweise dafür, daß bei den zur Embolie führenden Thrombosen infektiöse Einwirkungen keine Rolle spielen und ein Wurzelgebiet nicht in Betracht kommt. Man darf sich allerdings nicht damit begnügen, den Hauptthrombus in der Femoralvene oder einem anderen großen Gefäßstamm zu betrachten, sondern muß das Venengebiet, vor allem die Klappen und die bevorzugten Orte erster Thrombenbildung, wie die Wadenvenen und Beckenvenen genau untersuchen. Man findet in solchen Gebieten nicht nur frische Thromben, sondern ältere Wandreaktionen neben frischen Ablagerungen. Wenn sich von ihnen auch nicht die Thrombose bis in den Hauptstamm unmittelbar fortsetzt, so sind doch sie ein Anzeichen der Reaktionsbereitschaft der Gefäßinnenhaut, die für die Entstehung der neuen Thrombose eine Vorbedingung darstellt. Rasche Fermentbildung spielt in den frischen roten Thromben, die abgeschleudert werden, sicher eine wesentliche Rolle, aber auch daran kann die reaktionsbereite Wand mitbeteiligt sein.

Zusammenfassung.

In Fortsetzung früherer Versuche über Thrombenbildung nach Vorbehandlung (Sensibilisierung) und Auslösung reaktiver Vorgänge an der Gefäßwand durch infektiöse Einflüsse wurde die kurzfristige Einwirkung von Bakterienfiltraten nach dem Vorbild des *Shwartzmann-Sanarellischen* Phänomens untersucht.

Am wirksamsten erwies sich die Injektion von Coliaufschwemmung in eine abgedrosselte Halsvene des Kaninchens, darauf die einmalige oder zweimalige Einspritzung von Colifiltrat in eine Vene des anderen Ohres. Mit großer Regelmäßigkeit kam es hierbei zu Thromben, die das Venenstück bis zu den zuführenden Ästen ausfüllten, vereinzelt sich auch in diese hinein fortsetzten. In einem Fall wurde ein gemischter Thrombus von 8 cm Länge erzielt und in mehreren Versuchen wurden Lungenembolien beobachtet.

Die histologische Untersuchung zeigte eine Reaktion der Gefäßwand in Form von Endothelabhebungen und Leukocytendurchwanderung, ferner die Bildung homogener Abscheidungen, die als Schlieren, besonders von den Klappen, in das Blut abströmen und in Form von Wirbeln, unter Einschluß von Leukocyten und Blutplättchen die ausfüllenden Thromben formen. Diese homogenen Fibrinabscheidungen der Gefäßwand entsprechen den zugleich im *Shwartzmann-Sanarellischen* Versuch in Leber, Milz und Knochenmark vorkommenden homogenen Fibrin-thromben.

Diese Versuche stellen aufs neue unter Beweis, daß dem Austausch zwischen Gefäßwand und Blut eine große Bedeutung zukommt und eine gesteigerte Reaktionsbereitschaft, wie sie durch bestimmte, auch

kurzfristige infektiöse Einflüsse ausgelöst werden kann, die Grundlage von Thromben abzugeben vermag, die eine Ähnlichkeit mit menschlichen Thromben darbieten, wie sie noch mit keiner anderen Versuchs-anordnung erzielt wurde.

Wenn sich die Ergebnisse aber auch nicht ohne weiteres auf die menschlichen Thrombosen übertragen lassen, so weisen sie noch ein-dringlicher als frühere Versuche auf die Notwendigkeit hin, dem Ver-hältnis von Gefäßwand und Blut bei der Entstehung der Thrombosen mehr Beachtung zu schenken. Durch die Auffassung der Thrombose als eines reaktiven Lebensvorganges wird sie dem Verständnis in der Vielfältigkeit ihrer Erscheinungen näher gebracht als in der einseitigen Betonung von Kreislaufbehinderung oder von Veränderungen der Blut-beschaffenheit.

Schrifttum.

- Apitz*: Virchows Arch. **293**, 1. — *Z. exper. Med.* **94** (1934). — *Kolloid-Z.* **85** (1938). — *Klin. Wschr.* **1938** II. — *Aschoff*: Verh. dtsch. Ges. Kreislaufforschg **7** (1934). — *Beischer*: Beitr. path. Anat. **94** (1935). — *Berger, H. Schmidt, H. Kalb-ileisch*: Verh. dtsch. path. Ges. **30** (1937). — *Dietrich, A.*: Thrombose. Berlin: Julius Springer 1932. — *Verh. dtsch. path. Ges.* **30** (1937). — *Verh. dtsch. Ges. Kreislaufforschg* **7** (1934). — *Gelinsky*: Beitr. path. Anat. **104** (1940). — *Koch, W.*: Dtsch. med. Wschr. **1940** II. — *Schindler*: Diss. Kiel 1938. — *Siegmund*: Verh. dtsch. path. Ges. **30** (1937).
-