

## Bausteine zur lebensrettenden Therapie der venösen Luftembolie.

Von

Prof. Dr. E. v. Balogh, Budapest.

Mit 1 Abbildung im Text.

(Eingegangen am 22. November 1940.)

Viel menschliches Leben ist schon das Opfer des erschütternd katastrophalen Ereignisses der massiven venösen Luftembolie (v. L.) geworden. Wir verstehen darunter das Eindringen von Luft in die venöse Strombahn, die Blockierung der betroffenen Gefäßverzweigungen durch die zum Teil herzsystolisch, zum Teil druckpassiv weiterbeförderten kleinen Luftblasen, worauf die den plötzlichen und unaufhaltsamen tödlichen Ausgang signalisierenden Symptome in Erscheinung treten. Als Patholog-Anatomen, die durch unser tag-tägliches Zusammentreffen mit Mors imperator gewissermaßen abgehärtet und abgestumpft sind, geraten selbst wir unter den erschütternden Eindruck dieses fatalen, blitzschnell verlaufenden Vorganges. Unsere klassische, alte Methodik: die Mosaiken der bei der klinischen Obduktionen gewonnenen Einzelbeobachtungen ihren chronologischen Erscheinungsformen nach lückenlos zu rekonstruieren, hat uns bei der Lösung dieses Problems im Stich gelassen. Nicht weil dieses pathologische Geschehen etwa ganz neuerdings oder nur sehr selten zur Beobachtung gekommen wäre. Historische Belege weisen darauf hin, daß dies schon zu Zeiten von Hippokrates nach ominösen Aderlässen usw. vorgekommen sein muß. In den letzten zwei Jahrhunderten häuften sich die mannigfaltigsten kasuistischen Mitteilungen der Spezialärzte von allen Seiten. Es kamen dann noch seit *Bichat* (1800) bis heute die immer und immer interessanteren tierexperimentellen Forschungsberichte dazu, welche unlängst selbst die modernsten biologischen Methoden verwertend, wie z. B. die Elektrokardiographie (*Stepp* und *Parade* im Jahre 1928, *Egedy-Dudits-Radnai*: 1933, *Walder*: 1939, *Meesen*: 1940); die Capillarmikroskopie (*Villaret* und *Cachera*: 1938); die serienmäßigen Röntgenaufnahmen mit der Blutkontrastfüllmethode, die *Stumpfsche* Flächenkymographie (*Kerber*: 1938); die Röntgenschmalfilmkinematographie (*Böhme*: 1938 und 1940); die Modellversuche (*Haselhorst*, *Dudits*: 1932); die Glasperlenembolie (*Meesen*: 1940) usw., statt der verschiedenen unglücklichen spekulativen Erklärungen (wie z. B. *Pfanners* Schaumtheorie, *Lenggenhagers* Meniskentheorie, usw.) zu der funktionellen Pathologie der kolossal verwickelten

Streitfrage schon wertvolle Bausteine geliefert haben. Aber mit den Worten von *K. Szekely*: „Von diesen Schlußfolgerungen bis zu einer lückenlosen Kausalfolge aller kasuistischen Einzelheiten blieb noch ein sehr weiter Weg“. Über eine kausal begründete, erfolgreiche experimentelle Therapie war bis zum Jahre 1939 gar keine Rede. *Hoffheinz* sprach sich nach der Aufzählung der völlig pessimistischen Auffassungen nur für die einzig günstigen Aussichten der in der Fernhaltung des Luft-eintrittes bestehenden Prävention aus.

Auf Grund eines menschlichen Sektionsfalles, bei welchem die Röntgenogramme des nach der Unterbindung der großen Gefäße in toto herausgenommenen Herzens, nach Vergleichen mit angiographischen Kontrollbildern verwertet wurden, gewann ich den Anlaß, den Funktionsmechanismus des bei Überdruckatmung freigelegten Kaninchenherzens während des Verlaufes der tödlichen Luftembolie einer direkten Beobachtung zu unterziehen. Diese Lebendbeobachtungen wurden dann durch Schmalfilmaufnahmen erfolgreich unterstützt.

Sonst wurde die Kreislauffunktion mittels Phonendoskop, bzw. vielfach manometrisch, durch Blutumlaufbestimmungen usw. kontrolliert. Die in verschiedenen Zeitabschnitten angestellten, serienmäßigen, histologischen Untersuchungen des nach erprobten Methoden in toto fixierten Herzens (mit Hinsicht auf die Coronargefäße, Myokard, Papillarmuskeln, Herzganglien) und die mikroskopische, zum Teil in lückenlosen Serienschnitten ausgeführte Durchprüfung der Lungen (ihrer Gefäßsysteme bis auf die Haargefäße, der Bronchialwandganglien usw.) lieferten uns lehrreiche Aufschlüsse.

Die auf diese Weise durch direkte Beobachtung enthüllte kardio-vasculäre Funktionsstörung, worin meiner Auffassung nach das essentielle Wesen der funktionellen Pathologie der v. L. bei Kaninchen gipfelt, ist (wie ich es an der 31. Tagung der Deutschen Pathologischen Gesellschaft im Jahre 1938 darstellen konnte) aus mehrfachen extra- und intrakardialen Komponenten zusammengesetzt. Beide sind miteinander so innig verbunden, daß man ihre sondergehaltene Aufzählung nur zum Zweck einer didaktischen Übersicht zulassen kann.

Die extrakardialen, und zwar intrapulmonären Funktionsstörungen sind folgende: schon etwa drei Sekunden selbst nach erfolgter fraktionierter Luftinfusion oder auch nach Kontrolluntersuchungen der einen, von der v. L. durch Hilus-Ligatur geschützten Lunge, histologisch sichergestellte, d. h. rein peripherische, maximale spastische Kontraktionen der betroffenen, von uns nachgewiesenen Sperrvorrichtungen sowie kleineren Verzweigungen der Art. pulmonalis; die mikroskopisch nachweisbaren Zeichen der primären Reizung der stets dicht periarteriell gelegenen Bronchialwandganglien; semiotisch: Atemnot (Dyspnoë, Poly-pnoë), terminale Erstickungskrämpfe mit schnell darauffolgendem Aufhören der Atmung.

Die teils symptomatisch, teils histologisch feststellbaren intrakardialen Störungen entwickeln sich chronologisch in folgender Reihe: Tachykardie, „hyperergische“ Dilatation der r. Herzhälfte, mit Phonendoskop wahrnehmbares „Mühlengeräusch“ („Wasserradgeräusch“) infolge der relativen Tricuspidalinsuffizienz, zunehmende Erweiterung des r. Herzens, besonders des r. Herzohrs; manometrisch registrierbare, enorme Druckerhöhung im r. Ventrikel, demzufolge druckpassive (unmittelbar nach der beendigten Luftinfusion nach plötzlichem Durchschneiden der Medulla oblongata) histologisch nachweisbare Luftinvasion in die Thebesiusvenen des r. Herzens, diskoide Zerklüftungen der Muskelfasern, besonders der r. Vorhofwand und der r. Papillarmuskeln, druckpassive, retrograde Weiterbeförderung von Luftbläschen in die Coronarvenen; elektrokardiographisch: rechts betonte Coronarinsuffizienz (*Waldner*), relativ gesteigerte, mittels Methylenblau sichergestellte Reduktionsfähigkeit des Herzfleisches des r. Ventrikels, Zunahme der histologischen Läsionen des Myokards bis zu mikrofokalen disseminierten Nekrosen; histologische Zeichen der primären Reizung der Herzganglienzellen; präterminal: Kollaps des linken Ventrikels, negative Blutungsproben an den peripheren Arterien; agonale „anergische“ Dehnung der r. Herzhälfte; nach dem Aufhören der Atmung: noch vorhandene, jedoch mehr und mehr oberflächliche terminale Herzkontraktionen, Vorhofflimmern, Herzstillstand.

Es war leicht festzustellen, daß das Hauptgewicht nicht etwa auf den, dem endgültigen Stehenbleiben des Herzens vorangehenden Atmungsstillstand zu legen ist. So war es auch nicht möglich, durch eine beim Aussetzen der Atmung sofort eingeleitete, künstliche Überdruckatmung (mittels der *Meyerschen* Pumpe) das Leben der Tiere bedeutend zu verlängern, noch weniger ihre unaufhaltsam aussetzende Herztätigkeit zu verbessern.

Um die Richtigkeit dieser morphologisch und funktionell-pathologisch klargelegten Vorstellungen biologisch kontrollieren zu können, griffen wir zu experimentellen therapeutischen Versuchen, welche als Prüfsteine unserer Auffassungen dienen mußten.

Aus den geschilderten, in ihrem rasenden Tempo scharf voneinander gänzlich unisolierbaren Vorgängen das „Primum movens“ herauszufühlen, hat uns zuerst die sorgfältige, direkte Verfolgung der Filmaufnahmen von der Herztätigkeit (besonders nach ihren verlangsamten Projektionen, sowie nach kontinuierlicher Durchmusterung der Einzelbilder mittels Lupenvergrößerung) verholfen. Bei der wachsamten Betrachtung der Filmprojektionen wurde unsere Aufmerksamkeit durch die, sich schon 20—30 Sekunden nach der Infusion einer das Ventrikelvolumen übersteigenden Luftmenge einsetzende, hinaufkletternd schlängelnde und hochgradig aufgepeitschte „Peristaltik“ des Hauptstammes und des Conus der Art. pulmonalis unvermeidbar gefesselt. Etwa wie eine in

ihrem Schlupfwinkel die Flucht umsonst zu ergreifen versuchende Schlange oder mit anderem Vergleiche: dem sich schnell hin- und zurückbewegenden Kolben einer eingeheizten Dampfmaschine ähnlich mag dieser Mechanismus den Eindruck erwecken, daß es zum plötzlichen Entstehen einer Barrikade in dem kleinen Kreislauf gekommen sein mußte. Diese Barrikade konnte unserer Vorstellung nach durch die in lückenlosen Serienschnitten (etwa in 5600 mikroskopischen Präparaten) der Kaninchenlunge histologisch einwandfrei nachgewiesenen systematisch verteilten, vorerwähnten arteriellen, spastischen Vasokontraktionen veranschaulicht werden.

Es ergab sich also so natürlich und logisch als dringlichstes Gebot: prompt wirkende Spasmolytica zwecks sofortiger Entlastung des r. Herzens anzuwenden, bevor noch dessen Reservekräfte zur Erschöpfung geraten wären. Es bleibt ein unvergeßliches Erlebnis für meine Mitarbeiter und für mich, als wir die eindrucksvolle Wirkung des Amylnitrits auf das bei Überdruckatmung freigelegte Herz des luftembolierten Kaninchens direkt ins Auge fassen konnten. Die Verabreichung des Amylnitrits erfolgte tropfenweise durch direktes Einatmenlassen seiner 10% igen ätherischen Lösung. Neben den, von klinischer Seite vorgeschlagenen Behandlungsmethoden wie: Herzpunktion, Beckenhochlagerung und Überdruckatmung usw., sah ich — wie ich darüber im Jahre 1939 in der Berliner Akademie für ärztliche Fortbildung und heuer in der Dtsch. med. Wschr. (1940, Nr. 6, S. 149) schon berichtete — sehr gute Erfolge von Sauerstoffinjektion in das rechte Herz und besonders von körperwarmer adrenalinhaltiger ausgiebiger *Ringer*-Lösung in das linke Herz (zur Vorbeugung des leeren Zusammenfallens der linken Herzkammer und zur Aufbesserung des Coronarkreislaufes). Es ist außerordentlich eindrucksvoll, wenn man sieht, wie sogleich nach einer solchen Injektion in die linke Kammer des bei Überdruckatmung freigelegten Herzens, dasselbe trotz schwerster Insuffizienz zu einer normalen Tätigkeit zurückkehrt, und zwar bei sicher letalen, auch durch Amylnitrit nur vorübergehend beeinflussbaren Fällen von venöser Luftembolie.

Die verblüffend erfolgreiche Wirkung dieser kausal ergänzten, zusammengesetzten Amylnitrittherapie lieferte eine Rückberichtigung unserer ausgebauten Vorstellungen über das essentielle Wesen der funktionellen Pathologie der typischen komplikationsfreien (d. h. ohne das Bestehen von offenem Foramen ovale, arterio-venösen Anastomosen usw.) verlaufenden v. L. des Kaninchens.

Selbst die, in der venösen Strombahn vorhandene, beinahe abergläubisch gefürchtete massive Embolisation der sonst so harmlosen und für das Leben so unentbehrlich nötigen atmosphärischen Luft wurde durch unsere erfolgreichen therapeutischen Experimente in unserem Auge als absolut unabweisbares Todesurteil entkräftet.

Wir müssen es aber offen und aufrichtig eingestehen, daß dieses von uns geschilderte, mit den weitgehendsten Möglichkeiten rechnende, zusammengesetzte pharmako-therapeutische Verfahren jedenfalls etwas kompliziertes an sich zu haben scheint.

Beim Lesen eines populären Zeitungsartikels über die experimentelle Wirkung der Ultratöne ist es mir unlängst ganz zufälligerweise eingefallen: es wäre doch dringend notwendig zu untersuchen, ob aus dem rückläufigen Mechanismus des wohlbekannten pathologischen Vorganges bei der Caissonkrankheit ein Nutzen zu ziehen wäre.

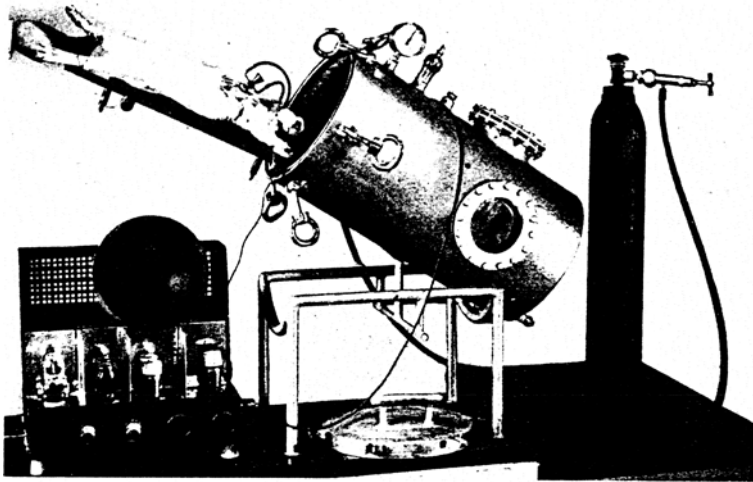


Abb. 1.

Für die Konstruktion der in Abb. 1 sichtbaren Überdruckkammer (im Autoklavformat mit Einschaltung von Schaufenster usw.) bin ich meinem Mitarbeiter, Herrn *Julius Bégai* zum besonderen Dank verpflichtet. Wir konnten darin mit entsprechender Einschaltung teils von komprimierter Luft, teils einer Oxygenbombe einen Überdruck von 2 Atm. äußerst fein dosiert leicht erreichen, welchen, ohne nennenswerte Störungen zu ertragen, unsere normalen Kaninchen sich ebenso fähig erwiesen, wie die Caissonarbeiter. Zwecks Verlängerung des bis zum Auftreten der Erstickungskrämpfe dauernden Intervalls wurde das luftembolisierte Tier während des ganzen Experiments in Beckenhochlagerung gehalten, damit wir zum Einlegen desselben in die Überdruckkammer und zur Montierung der letzteren ganz bequem ausreichende Zeit gewinnen. Wenn das Alarmsignal der drohenden Katastrophe: das ausgeprägte „Mühlengeräusch“ am Herzen mit dem Phonendoskop festzustellen war, wurde das Tier samt Operationsbank in die Überdruckkammer hineingeschlossen und dem vorsichtig und stufen-

weise bis zu 2 Atm. gesteigerten Überdruck auf ein paar Minuten ausgesetzt. Nur Dyspnoë und Polypnoë (bis 112 pro Minute) waren durch das Schaufenster bei ihm zu merken. Mit Zuhilfenahme der Herztonübertragung aus der Überdruckkammer (mittels Einschaltung eines an das Phonendoskop adoptierten Krystallmikrophons und doppelten Verstärkungs konstruktion etwa nach dem Herztonverstärkungssystem von *Scheminzky*<sup>1</sup> [1927]) gelang es uns die sukzessive Abnahme und Verschwinden des „Mühlengeräusches“ des Herzens vom Versuchstier mit Lautsprecher auf frappante Weise abzu hören und auf Schallplatte zu registrieren, wie ich das in der Gießener Medizinischen Gesellschaft am 5. November 1940 phonographisch vorweisen konnte.

Die Rückkehr bis zum normalen Luftdruck erfolgte in langsamem Tempo binnen 10—15 Minuten.

Die aus der Überdruckkammer vorsichtig befreiten Kaninchen verhielten sich vollkommen normal, ihre Atmung und Herzfrequenz zeigte normale Werte und mit Phonendoskop waren gar keine Zeichen weder des vor dem Überdruckversuch konstatierten Mühlengeräusches, noch von jeglicher Abnormität der Herzfunktion festzustellen und bis zum heutigen Tage blieben sämtliche Tiere ständig und vollkommen gesund.

Aus diesem Experiment von der Einfachheit des Kolumbus-Eies ist es ersichtlich, daß es noch selbst nach dem Auftreten der bedrohlichen Herzsymptome der massiven, sonst sicher letalen venösen Luftembolie an der Möglichkeit eines erfolgreichen präventiven Eingreifens im Tierexperiment gar nicht fehlt und die sich schon manifestierende, todbringende Katastrophe ohne die Darreichung jeglicher Pharmaca, mit entsprechender Überdruckeinrichtung äußerst einfach abgelenkt und gänzlich überwunden werden kann.

Der auslösende Faktor: die in die venöse Strombahn eingedrungene Luft stand also als ein rein physikalischer Reiz vor uns, welcher seine Wirkung nach unseren mannigfaltigen Kontrollversuchen — rein peripherisch ausüben mußte.

Als Erfolgsorgan konnte auf Grund unserer histologischen Befunde, die mit den verankerten Luftbläschen behafteten Ramifikationstellen der kleineren Äste der Lungenschlagader und besonders die Sperrvorrichtungen der letzteren in Betracht kommen. Diese auch in der Kaninchenlunge von uns nachgewiesenen arteriellen „Kurzschlüsse“ dürfen keinesfalls nach der englischen Terminologie einfach als Intima verdickungen (Intima-thickening) aufgefaßt werden. Seit den Untersuchungen von *P. Masson* (1937) wissen wir es, daß sie mit einem reichlichen, aus afferenten und efferenten Fasern bestehenden Nervengeflecht ausgestattet sind und verdienen eher die von diesem Autor vorgeschlagene Benennung „glomus neuro-vasculaire“.

<sup>1</sup> *Scheminzky*: *Abderhaldens Handbuch der biologischen Arbeitsmethoden*, Abt. III, Teil A/2, S. 1223.

Da wir in unseren serienmäßigen Lungenschnittpräparaten auch an den von einzeln zerstreuten Luftbläschen weit stromabwärts gelegenen und solchen sicher freigebliebenen arteriellen Verzweigungen zahlreiche spastische Kontraktionen auffinden konnten und noch dazu der aus der r. Herzhöhle frisch entnommene Blutschaum in einer Menge von 1,5—2 cm sich nach intravenöser Injektion bei normalen Tieren als wirkungslos erwies, tauchte in uns der Gedanke auf, nach einer etwaigen angiospastischen Wirkung des Preßsaftes des womöglich blutfreien und mit Sand zerriebenen Lungengewebes der an v. L. verendeten Tiere nachzuforschen. Ein solcher frischer, mittels *Seitz*-Filter und nach scharfem Abzentrifugieren gereinigter Preßsaft hat nach intravenöser Injektion auf erstaunliche Weise normale Tiere unter den klassischen Symptomen der v. L. schlagartig getötet<sup>1</sup>. Selbst die enorme Dehnung der r. Herzhälfte zeigte sich hierbei völlig übereinstimmend und die histologische Untersuchung der Lungen ergab die spastischen Kontraktionen der pulmonären arteriellen Verzweigungen. Außerdem war diese Wirkung mit reiner, knapp vor dem Eintritt der katastrophalen Syndrome verabreichten Amylnitritbehandlung vollständig zu beseitigen.

Damit konnten wir nach den aufgezählten Bausteinen vielleicht hiemit mit einem Schlußstein dienen, indem es uns geglückt ist aufzuklären, daß auf die Wirkung der verankerten Luftbläschen aus den betroffenen pulmonären arteriellen Gefäßwandungen, und zwar höchstwahrscheinlich aus ihren entsprechenden Nervenendapparaten etwa auf die Analogie des Entstehungsmechanismus der von *Gaddum*, *Dale*, *W. B. Cannon*, *K. Lissák* usw. beschriebenen „adrenergischen“ Substanzen angiospasmergische Stoffe freigemacht werden, welche auf Grund ihrer autakoiden Wirkung das Zustandekommen der intrapulmonären arteriellen spastischen Vasokontraktionen uns verständlicher machen. — Diese „spasmergischen“ Stoffe der Kaninchenlunge wirken auf die Pupillen von normalen Tieren verengernd und rufen lebhaftige Peristaltik und spastische Kontraktionsringe an überlebenden Darmschlingen hervor. Ihre weitere biologische Auswertung möchte ich mir noch vorbehalten.

Wenn ich auf unsere, an Hand ausgedehnter Experimente, an etwa 170 Tieren gewonnenen Erfahrungen zurückblicke, welche durch menschliche anatomische Fälle ergänzt wurden, so werde ich vielleicht keiner falschen Meinung Ausdruck geben, wenn ich für die beinahe lückenlose Klarlegung und erfolgreiche therapeutische Ausarbeitung des behandelten, seit *Bichat*, d. h. seit etwa 140 Jahren so verwickelt gebliebenen Problems der v. L. von Kaninchen in erster Reihe den auf konsequente Weise angewandten direkten Beobachtungen zu danken mich verpflichtet fühle. Letztere heißen für uns Ärzte und Naturforscher allem Anschein

<sup>1</sup> Siehe Sitzungsbericht des Budapester königl. Ärzterevereins. 26. Januar 1940.

nach eben so viel, wie der Erdboden für *Antheus* geheißen hat. Mögen diese experimentellen Feststellungen als verwertbare Bausteine zu einer aussichtsvollen klinischen Therapie erfolgreiche Dienste leisten<sup>1</sup>.

### Literatur.

*Balogh, E. v.*: Verh. dtsh. path. Ges. 1938, 371—385. — Verh. ungar. path. Ges. 1939, 26. — Veröff. Berl. Akad. ärztl. Fortbildg Nr. 6, S. 181—200. (Vortrag, gehalten am 30. November 1939 in Berlin.) — Sitzgsber. Budapest. Ärzterverein, 26. Jan. 1940. — Dtsch. med. Wschr. 1940 I, 149. — Orv. Hetil. (ung.) 1940, Nr 6, 60. — Sitzung Gießener med. Ges., 5. Nov. 1940. — *Bichat*: Zit. nach *S. Hoffheinz*. — *Böhme*: Fortschr. Röntgenstr. 57, 1, 59 (1938) u. Magy. Röntgen Közl. 1939, Nr 7, 8, 89 (ung.). — *Cannon, W. B.* and *A. Rosenblueth*: Autonomic neuro-effector systems. New York 1937. — *Dale*: J. of Physiol. 73, 54 (1931). — *Dudits*: Z. exper. Med. 87, 220. — Verh. ung. path. Ges. 1932. — *Egedy-Dudits-Radnai*: Z. exper. Med. 92, 324 (1933). — *Guldbum*: J. of Physiol. 73, 54 (1931). — *Haselhorst*: Zit. nach *S. Hoffheinz*. — *Hoffheinz, S.*: Neue Deutsche Chirurgie, Bd. 55. 1933. — *Kerber*: Fortschr. Röntgenstr. 57, 5, 439 (1938). — *Lenggenhager*: Münch. med. Wschr. 1936 II, 1099. — *Lissák*: Magy. orv. Arch. 40, 406 (1939). (Lit.). — *Luco, I. V.* and *K. Lissák*: Amer. J. Physiol. 124, 271 (1938). — *Masson, P.*: Les Glomus neurovasculaires. Paris: Hermann & Cie 1937. — *Meessen*: Arch. Kreislaufforsch. 6, 117 (1940). — *Pfanner*: Münch. med. Wschr. 1936 I, 591. — *Stepp, W. u. G. W. Parade*: Münch. med. Wschr. 1928 II, 1869. — *Székelly, K.*: Dtsch. Z. gerichtl. Med. 25, 82 (1935). — *Villaret et Cachera*: Bull. Soc. méd. Hôp. Paris 1938, No 22, 1093. — *Walder*: Beitr. path. Anat. 102, 485 (1939).

<sup>1</sup> *Nachtrag bei der Korrektur.* Die auf der Seite 368 erwähnten Versuche wurden zu Sommer- und Frühherbstzeiten ausgeführt. Letzthin, im Winter konstatierten wir eine Zunahme des Histamingehaltes von normalen Kaninchenlungen, deren Preßsaft normale Tiere unter den Zeichen von Bronchialkrampf, pulmonärer Vasodilatation, Erweiterung des rechten Herzens tötete, worauf wir noch anderswo ausführlicher zurückkommen werden.