

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

Die Bedeutung der Gerinnung und Thrombose für die Blutstillung.

Von

Prof. Dr. Kurt Apitz.

Mit 29 Abbildungen im Text.

(Eingegangen am 14. November 1941.)

Inhaltsverzeichnis.

Einführung: Die Grundlagen der neuen Lehre von der Blutstillung S. 540. — I. Die ungestörte, natürliche Blutstillung S. 550. — a) Lebendbeobachtungen S. 550. — Methodisches S. 550. — Ergebnisse: 1. Die passive Umformung des Gefäßrohrs durch Traumen S. 554. — 2. Die aktive Gestaltveränderung verletzter Blutgefäße S. 559. — 3. Die blutstillende Thrombose S. 562. — 4. Die örtlichen Kreislaufveränderungen S. 566. — Abschließende Würdigung der intravital erkennbaren Grundvorgänge der Blutstillung S. 574. — b) Histologische Untersuchungen S. 576. — Methodisches S. 576. — Ergebnisse: 1. Der thrombotische Verschluß von Venen und Arterien S. 578. — 2. Die blutstillende Gerinnung bei capillären Blutungen S. 583. — Ergebnisse des I. Teils S. 589. — II. Der Einfluß experimenteller Gerinnungsstörungen auf die Blutstillung S. 590. — Methodisches S. 592. — a) Der Blutungsverlauf bei heparinbehandelten Tieren S. 592. — b) Anatomisch-histologische Befunde S. 597. — 1. Die venöse und arterielle Blutstillung S. 598. — 2. Die Blutstillung an den Capillaren S. 602. — Ergebnisse des II. Teils S. 609. — Zusammenfassung S. 613. — Schrifttum S. 614.

Im Laufe der letzten Jahrzehnte haben sich die Anschauungen über die Blutstillung grundlegend geändert. Als ihr maßgeblicher Vorgang wurde etwa um die Jahrhundertwende die Verfestigung des Blutes als Gerinnung und Thrombose angesehen. Dagegen neigt man im neueren Schrifttum zu der Annahme, daß das Blut sich passiv verhält, und daß Gerinnungsvorgänge erst dann einsetzen, wenn die Blutung bereits durch andere Kräfte zum Stehen gebracht wurde. Als solche Kräfte werden außer der Kontraktion der Gefäße die Verklebung der Endothelien und eine Umlenkung des Kreislaufs genannt. Ist diese neue Lehre richtig, so muß dadurch nicht nur die Auffassung der Blutungsübel, sondern ebenso sehr das praktisch-ärztliche Handeln beeinflußt werden.

Das Beobachtungsgut, welches zu einer so vollständigen Umdeutung des Blutstillungsvorganges geführt hat, soll hier in einem kurzen Überblick daraufhin betrachtet werden, ob es eine ausreichende Grundlage für die neue Lehre abgibt. Es ist dreifacher Natur und umfaßt zunächst die Veränderungen, die der Chirurg mit freiem Auge an durchtrennten

Schlagadern sieht, sodann die Folgen, welche eine experimentelle Verletzung von kleinen Blutgefäßen bei Mensch und Tier bei mikroskopischer Beobachtung oder bei Einwirkung gerinnungshemmender Mittel hervorruft. Schließlich wurden bei Blutungsübeln Verhältnisse angetroffen, die von internistischer Seite gegen eine ausschlaggebende Bedeutung der Blutverfestigung für die Blutstillung angeführt wurden.

Es liegt in der Natur der Tätigkeit des Chirurgen, daß er schon jahrhundertelang einschlägige Beobachtungen machen konnte, als noch keine anderen Hilfsmittel außer der Betrachtung von Blutungen mit dem freien Auge zur Verfügung standen. Neben anderen Erklärungsversuchen, die nur historisches Interesse haben, standen sich von Anfang an die beiden Meinungen gegenüber, deren Gegensatz in erweiterter Form auch in der Fragestellung der vorliegenden Arbeit wiederkehrt: Die Lehre vom verschließenden Blutpfropf, die auf *Galen* zurückgeht und von *J. L. Petit* erneuert wurde, einerseits und die Herausstellung des spastischen Gefäßverschlusses durch *Morand*, *Kirkland*, *Pirogoj* und weitere Chirurgen andererseits. Für lange Zeit wurde dann die Pfropfbildung als der entscheidende Vorgang anerkannt, nachdem *Virchow* den Thrombosebegriff auf die Blutstillung übertragen und *Zahn*, *Pitres*, *Bizzozero*, sowie *Eberth* und *Schimmelbusch* (1) die gefäßverschließende Thrombose unter dem Mikroskop direkt beobachtet hatten. Dabei ist aber niemand so weit gegangen, die unterstützende Wirkung einer Gefäßkontraktion ganz zu leugnen.

Magnus und *Bier* haben dann in neuerer Zeit die vorwiegend thrombotische Natur der Blutstillung abgelehnt. Sie begründen dies an erster Stelle mit einfachen Versuchen an Schlagaderstämmen des Menschen. So unterband *Magnus* (1) gelegentlich von Amputationen große Schlagaderstämme, legte die Gefäße herzwärts auf eine große Strecke frei und unterband auch die hier abgehenden Äste. Dann zog sich der unten offen gelassene Gefäßschlauch zu einem festen Strang zusammen, aus dem sich nach Lösen der zuerst angelegten Unterbindung des Hauptstamms kein Blut entleerte. Ein Gerinnungspfropf war nicht nachzuweisen und damit bewiesen, daß unter den besonderen Bedingungen dieses Versuchs die Gefäßmuskulatur allein das Gefäß verschließen kann. *Bier* hat die Schenkelschlagader in der gewöhnlichen Weise nach dem Anlegen des *Esmarchschen* Schlauches durchschnitten, dann aber den Schlauch entfernt ohne eine Unterbindung vorzunehmen. Das Gefäß blutete nur ganz schwach. Bei starren, arteriosklerotischen Gefäßen hielt die Blutung unvermindert an.

Gegen die Übertragung derartiger Versuche auf die gesamte Blutstillung lassen sich zwei Einwendungen machen. Erstens werden durch die Unterbrechung der Blutströmung Bedingungen geschaffen, die es bei der natürlichen arteriellen Blutstillung nicht gibt. Die beobachtete Kontraktion erfolgte in den Versuchen *Biers* bei einem auf Null gesenkten

Blutdruck; auch die Beobachtungen von *Magnus* betreffen in Wirklichkeit das Verhalten strömungloser Arterien bei querer Durchtrennung. Hierdurch wird die Zusammenziehung in höchstem Maße begünstigt, und die Bildung eines echten Thrombus kann überhaupt nicht vor sich gehen. Tatsächlich sind ja auch quere Schußdurchtrennungen der Schenkelschlagader tödlich, wenn das Gefäß frei nach außen bluten kann (*Bier*). Aber selbst, wenn man sich hierüber hinwegsetzen wollte, wäre zweitens noch nachzuweisen, daß die Kontraktion nicht nur an großen Schlagaderstämmen, sondern auch an sonstigen Gefäßen die Blutstillung besorgt. So hat *Magnus* (2) denn auch seine Beobachtungen unter dem Mikroskop an kleinen Gefäßen fortgesetzt, worüber gleich zu sprechen sein wird. *Bier* nahm an, daß die Zusammenziehung nicht das einzige wirksame Moment ist, sondern daß außerdem die besonders bluthunggrigen Nachbargewebe das Blut aus dem verletzten Gefäß wegsaugen. Daß der Blutstrom auf solche Art abgelenkt wird, bemühte sich dann *Stegemann* im Tierversuch nachzuweisen.

Mit diesen Arbeiten komme ich auf die zweite Gruppe von Beweisstücken der neuen Lehre zu sprechen, die in Form experimenteller Lebendbeobachtungen vorliegen. Ich gehe dabei nicht noch einmal auf die schon angeführten älteren Arbeiten ein, aus denen die Bildung eines gefäßverschließenden Thrombus mit Sicherheit hervorging. Sie sind ja in der neuen Lehre so ausgelegt worden, daß der Thrombus sich eben bilde, weil der Blutstrom stocke und nicht umgekehrt. In den jetzt zu besprechenden Arbeiten sollten vasculäre Einflüsse aufgezeigt werden, welche die Blutströmung im verletzten Gefäß zum Stocken bringen, indem das Gefäß seine Weite ändert oder der Kreislauf umgestellt wird.

Magnus (2), *v. Bernuth* und *Heimberger* verletzten menschliche Hautcapillaren am Nagelfalz, *Magnus* (2) auch subepithiale Gefäße der Froschhaut. Der Blutstillungsvorgang wurde dann im auffallenden Licht unter dem Mikroskop beobachtet. Die quer durchtrennten Gefäße verschwanden ganz oder teilweise, woraus gefolgert wurde, daß sie sich durch Kontraktion verschlossen oder verengt haben. *Magnus* stützt sich bei dieser Auslegung auf die altbekannte Beobachtung, daß mechanisch gereizt, z. B. mit einer Nadel bestrichene Gefäße sich zusammenziehen. *Heimberger* (1, 2) hat umschriebene Aussparungen des Blutstroms an der Verletzungsstelle gesehen, die von Zeit zu Zeit als heller Fleck davonschwammen und dann neu entstanden. Er deutet sie als Kontraktionen, die abschwimmende Aufhellung als Plasmalücken, die durch die schnelle Lösung der Zusammenziehung entstanden. Merkwürdigerweise wird von *Heimberger* nicht die Möglichkeit erörtert, daß es sich um Plättchenthromben handeln kann. Hier fehlen Durchstechungsversuche unter Versuchsbedingungen, die eine bessere mikroskopische Beurteilung der Gefäßwand und des Inhalts gestatten, wodurch erst die angedeutete zweite Möglichkeit mit Sicherheit auszuschließen

wäre. Ähnlich ist bei *Magnus* (2) nicht die Unterscheidung des Spasmus von einem Vorgang durchgeführt, der 'gleichfalls zum „Verschwinden“ der Gefäße im Auflicht führen muß, nämlich vom sog. „Leerwaschen“. Auch dieser Vorgang, der auf reiner Plasmaströmung beruht, läßt sich nur im durchfallenden Licht erkennen, so daß also die an sich hochinteressanten Beobachtungen an Hautgefäßern kein ausreichendes Fundament für die neue Lehre abgeben.

Ein wichtiger, rein vasculärer Vorgang wurde von *F. Herzog* an durchschnittenen Haargefäßen des Froschmesenteriums aufgedeckt. Das schneidende Messer selbst preßt hier die Wundlippen des Gefäßrohrs aufeinander, so daß sie verkleben; dadurch wird die Blutung nicht eigentlich gestillt, sondern verhindert. In den wenigen Untersuchungen am Mesenterium des Warmblüters, die also unserer Forderung nach Beobachtung im durchfallenden Licht genügen, ist dieser Vorgang differentialdiagnostisch nicht genügend berücksichtigt. Wie aber der Verf. inzwischen aus eigenen Versuchen weiß, ist die Gefäßverklebung beim Warmblüter etwas Gewöhnliches. Ein verklebtes Gefäß kann leicht eine Kontraktion vortäuschen. Es fragt sich dann, was die von *Tannenberg* u. a. gesehenen Umgestaltungen der Gefäßstümpfe in Wirklichkeit waren, Verklebung oder Kontraktion. Nach *Tannenbergs* Beschreibung wird man eher an einen passiven Verschluß durch Verklebung denken; denn er spricht von einem „starken Kontraktionsring, der den Stumpf so vollständig verschloß, daß überhaupt keine Blutung erfolgte.“ Geraade die vollständige Verhütung der Blutung ist aber, wie noch gezeigt werden wird, das Kennzeichen der passiven Umformung des Gefäßes. *Herzog* hat als Einziger, der die Verklebung einwandfrei nachwies, trotz darauf gerichteter Aufmerksamkeit Kontraktionen an Capillaren „nie in eindeutiger Weise“ sehen können, während er ihr Vorkommen an Arterien und Venen auf Grund nicht näher beschriebener, einzelner Ergänzungsversuche annimmt. Mithin ergibt sich, daß die bisher vorliegenden Befunde an den durchströmten Gekrösegefäßen auch noch kein abschließendes Urteil ermöglichen, weil die Kontraktion von der gestaltlich ähnlichen, gefäßverschließenden Verklebung nicht genügend scharf gesondert wurde.

Stegemann hat angenommen, daß vor einer verletzten Gefäßstelle das Blut gewissermaßen ausweiche und sieht diesen Vorgang als wichtigste Teilerscheinung der von ihm so benannten „autonomen Umstellung des Kreislaufs“ an. Obwohl *Tannenberg* (mit *Herrmann* bzw. *Dassel*) gewichtige Einwände dagegen vorgebracht hat, werden die *Stegemannschen* Vorstellungen doch in vielen einschlägigen Arbeiten auch jetzt noch übernommen (z. B. von *W. Schultz* und *Herzog*), so daß ihre Grundlagen einer erneuten gründlichen Überprüfung bedürfen.

Ferner wurde die Gerinnung und Thrombose experimentell beeinträchtigt um ihren Anteil an der Blutstillung bestimmen zu können.

Unter dem Einfluß von Hirudin fanden *König* die Blutung aus der menschlichen Fingerkuppe, *Jürgens* und *Roskam* (2) die Blutungszeit bei Kaninchen deutlich verlängert. Trotzdem folgern diese Untersucher ebenso wie *Schultz* daraus, daß Hirudin seine Wirkung auf dem Wege über die Gefäßendothelien entfalte. *Jürgens* beruft sich als Begründung auf weitere Versuche, in welchen er auch die endotheliale Phagocytose von Tuscheteilchen durch Hirudin gehemmt fand, ferner ebenso wie *Roskam* auf die zeitlichen Verhältnisse; im allgemeinen nähert sich nämlich die Gerinnungszeit früher der Norm als das Blutstillungsvermögen. Beide Gründe sind aber nicht zwingend. Auch die Anlagerung von Tuscheteilchen und Bakterien könnte auf einer Eiweißfällung („Opsonisation“ *Roskams*) beruhen, die durch Hirudin ebenso verhindert sein könnte wie die Gerinnung. Ferner ist ein voller Parallelismus zwischen Gerinnungszeit und Blutungsneigung nicht zu verlangen, da die Spontangerinnungszeit kein zuverlässiger Anzeiger der innerkörperlichen Gerinnungsverhältnisse ist (vgl. S. 546 und 611). Eine jüngere Arbeit von *Brunn* zum gleichen Thema (unter der Leitung von *Jürgens* angefertigt) bringt als einzigen neuen Gesichtspunkt die Annahme einer gefäßerweiternden Wirkung des Hirudins, die allerdings blutungsfördernd wirken könnte, wenn sie auch bei den in Betracht kommenden niedrigen Hirudinkonzentrationen eintritt, was fraglich ist. *Jores* und *Detzel* haben je einen Versuch an einer Katze und einem Kaminchen mitgeteilt, in denen nur die stärkste Heparinisierung bei der Katze die Blutungszeit verlängerte. Das Ergebnis wurde richtig auf eine weitgehende Neutralisation des Heparins innerhalb der Gewebe bezogen.

Bei experimenteller Thrombopenie ist die Zusammensetzung des Thrombus verändert (*M. B. Schmidt, E. Müller*). *Roskam* fand dabei die Blutungszeit bei weitem nicht im gleichen Ausmaß wie bei menschlicher Thrombopenie verlängert, so daß er diesen Befund sogar als Beweis für die vorwiegend vasculäre Natur der Blutstillung ansieht; *Frank* hingegen schreibt, daß die experimentell gefundenen Werte *Roskams* recht gut mit den Befunden bei menschlicher Thrombopenie übereinstimmen und belegt diese Angaben zahlenmäßig.

So bedürfen die experimentellen Ergebnisse noch in vieler Hinsicht der Vervollständigung und Klärung. Irgendein eindeutiger Befund, welcher die Mitwirkung des Blutes beim Blutungsstillstand als entbehrlich oder unwesentlich dastun würde, ist jedenfalls auf diesem Wege nicht erbracht worden.

Schließlich hat man bei menschlichen Blutungsübeln klinische Beobachtungen gemacht, die ich nun als die dritte und letzte Gruppe der Beweismittel bespreche, welche zugunsten der neuen Lehre angeführt werden. Es wäre an sich natürlich sehr zu begrüßen, wenn die nähere Kenntnis der krankhaft gestörten Blutstillung einen besseren Einblick in den physiologischen Grundvorgang gewährte. Auf solche Weise hat

die Krankheitsforschung der Physiologie schon manchen großen Dienst erwiesen. Doch ist dazu erforderlich, daß das Zustandekommen der betreffenden Störung wirklich bis in Einzelheiten bekannt ist und richtig beurteilt wird. Diese Voraussetzungen sind hier aber tatsächlich nicht erfüllt, wie nun dargelegt werden soll. Dabei beschränke ich mich auf das Notwendigste und verweise bezüglich einer ausführlichen Darstellung und des Schrifttums auf einen Bericht über die Blutungsübel, welcher augenblicklich vom Verf. für die Ergebnisse der inneren Medizin vorbereitet wird.

Die beiden Krankheiten, die in diesem Zusammenhange angeführt werden, sind die Thrombopenie und die Hämophilie. Bei der einen kommt die veränderte Blutbeschaffenheit bekanntlich als Plättchenmangel, bei der anderen als verlängerte Gerinnungszeit zum Ausdruck.

Diese Mängel des Blutes lassen nun aber keinen befriedigenden Parallelismus zum klinischen Bilde der Krankheit erkennen. Bei der Thrombopenie schwankt die Bereitschaft zu Blutungen, z. B. der Haut, weitgehend unabhängig von der Plättchenzahl; so kann der Milzexstirpation trotz ausbleibenden Plättchenanstiegs eine erhebliche klinische Besserung folgen. Umgekehrt ist mehrfach beobachtet worden, daß Hämophile einer Blutung auch dann erliegen, wenn im Blutungsverlauf die Gerinnungszeit wieder normal oder sogar noch kürzer als normal geworden ist; Gerinnungs- und Blutungszeit sind hier also gelegentlich unabhängig voneinander. Angesichts solcher Vorkommnisse scheint auf den ersten Blick der Schluß berechtigt zu sein, daß die Blutbeschaffenheit für den Verlauf der Blutstillung nicht maßgebend ist. Anders aber bei näherer Betrachtung.

Was zunächst die Thrombopenie anlangt, so hat sich für das Verständnis ihres klinischen Bildes ein verbreiteter Irrtum besonders ungünstig ausgewirkt: es ist nämlich nicht scharf genug zwischen spontaner Blutung einerseits und mangelhafter Blutstillung andererseits unterschieden worden. Die Spontanblutung, dem Kliniker am häufigsten als Purpura der Haut erkennbar, setzt eine Undichtigkeit der Gefäße voraus, und kann niemals allein durch Störungen der Gerinnung oder der Plättchenfunktion bewirkt werden; sie ist Ausdruck eines erkrankten Gefäßendothels. Die gestörte Blutstillung dagegen wirkt sich erst aus, wenn — aus beliebiger Ursache — der Zusammenhang der Endotheldecke schon durchbrochen wurde; dann versagen die normalen Hilfsmittel des Körpers, um die entstandene Lücke zu schließen. Beide Störungen zusammen bilden die Blutungsübel oder hämorrhagischen Diathesen. Nach einem an anderer Stelle begründeten Vorschlag des Verf. kann man die erste Gruppe von Störungen als angiopathische, die zweite als dysthrombotische bezeichnen. Vergleicht man die Blutung etwa mit einer Feuersbrunst, so entspricht den angiopathischen Formen der Blutungsübel die Ursache des Feuers, z. B. Brandstiftung, den

dysthrombotischen aber seine mangelhafte Bekämpfung, etwa ein Versagen der Feuerwehr.

Bei der Thrombopenie sind nun gewöhnlich beide Störungen miteinander verbunden, wobei jedoch ihr Anteil am Zustandekommen der Blutungen ganz verschieden groß sein kann, auch im Verlaufe ein- und desselben Krankheitsfalles. Alle Versuche, dieses Leiden in eine unitarische Auffassung hineinzuzwängen, sind zum Scheitern verurteilt. Das gilt einerseits für die Lehre *Franks*, daß Spontanblutungen aus dem Versagen einer hypothetischen, capillardichtenden Plättchenfunktion hervorgehen können; andererseits steht aber auch die rein vasculäre Auffassung der Thrombopenie, wie sie etwa *Roskam* (2) vertritt, mit der Tatsache im Widerspruch, daß diese Gruppe von Blutern eben Thrombopeniker sind. Bei richtiger Auffassung der Krankheit, welche auch mehr und mehr anerkannt wird, billigt man ihr eine doppelte Wurzel zu, nämlich eine Schädigung des Endothels mit nachfolgender Purpura und die Verminderung der Plättchenzahl mit erschwerter Blutstillung.

Trifft diese Deutung zu, so ist gar nicht zu erwarten, daß Plättchenzahl und Blutungsneigung sich gleichsinnig verhalten; denn die klinisch bemerkte „Blutungsneigung“ umfaßt ja nicht nur die von der Blutbeschaffenheit abhängige Blutstillung, sondern besonders auch die Purpura der Haut und Schleimhäute infolge Endothelschadens und kann daher nicht allein von der Plättchenzahl abhängen. Ist aber der reine Fall einer Thrombopenie ohne Endothelschaden gegeben, so geht die Blutungszeit dem Grade der Plättchenverminderung streng parallel, wie *Roskam* (1) selbst experimentell gezeigt hat. Die menschliche Thrombopenie ist also gerade wegen ihrer Doppelnatur denkbar ungeeignet, Aufschlüsse über den Zusammenhang zwischen rein hämatischer Funktionsstörung und der dadurch bewirkten Blutungsneigung zu geben. Hinsichtlich der Einzelheiten sei auf die in Vorbereitung befindliche Darstellung der Blutungsübel des Verf. in den *Erg. d. Inn. Med.* verwiesen.

Das Mißverhältnis zwischen Gerinnungszeit und klinischem Verlauf, das bei der Hämophilie vorkommen soll, läßt sich jedoch auf diese Weise nicht erklären, da sie nicht mit einem Endothelschaden verknüpft ist. Hier hängt für unser Problem alles davon ab, ob denn überhaupt die spezifische Gerinnungsstörung bei Hämophilie durch die Gerinnungszeit zuverlässig erfaßt wird. Noch bis vor kurzem wären Zweifel daran wohl auf allgemeinen Widerspruch gestoßen. Heute verfügt man durch die neuen Erkenntnisse auf dem Gebiet der K-Avitaminose jedoch über guten Grund zu derartigen Zweifeln. Die Bestimmung der Spontangerinnungszeit, wie sie bei einer der gebräuchlichsten Methoden (nach *Bürker*) vorgenommen wird, ist nach *Fanconi* „eine ziemlich grobe ungenaue Methode; sie ist das Produkt sämtlicher am Gerinnungsvorgang

beteiligten Faktoren; sie kann normal sein, auch wenn eine beträchtliche Hypoprothrombinämie besteht.“ Der enorme Fortschritt auf dem Gebiet der Prothrombinmangelkrankheiten ist daher neben der Entdeckung des K-Vitamins durch *Dam* ebensosehr der Einführung einer quantitativen Prothrombinbestimmung durch *Quick* zu verdanken. Während vordem die Natur der Melaena, die Existenz eines hämorragischen Syndroms der Neugeborenen und deren physiologischer Prothrombinmangel entweder nicht erkannt oder umstritten waren, ist ihre wahre Natur klar geworden, sobald man an Stelle der summarischen Gerinnungszeit das Verhalten des verantwortlichen Einzelfaktors quantitativ erfassen konnte. Nun ergab sich, daß auch bei normaler Gerinnungszeit doch schwerste klinische Zustandsbilder, wie z. B. die Melaena neonatorum, auf Prothrombinmangel beruhen können. Wie z. B. *Willi* mitteilt, waren auch diese Fälle der Heilwirkung des K-Vitamins zugänglich.

Die Hypoprothrombinämien haben also zwei Einsichten vermittelt, die für unsere Frage wichtig sind. Erstens bieten sie ein Beispiel für gleichsinniges Verhalten zwischen veränderter Blutbeschaffenheit und dadurch bewirkter Störung der Blutstillung. Mit der therapeutischen Beseitigung der einen verschwindet auch die andere. Zweitens aber erscheint nunmehr der Wert der Gerinnungszeit als Methode der Gerinnungsanalyse in einem neuen Lichte. Erst durch die gesonderte Bestimmung des mangelnden Gerinnungsfaktors, hier des Prothrombins, und nicht durch die Berücksichtigung der Gerinnungszeit wurde dieser Parallelismus aufgedeckt. Bei der Hämophilie aber ist die Forschung bei weitem noch nicht so weit vorgedrungen. Noch ist bei ihr die einzige zuverlässige, quantitative Methode die Messung der Spontangerinnungszeit. Immerhin haben sich neuerdings Einblicke eröffnet, die in unserem Zusammenhange von Bedeutung sind.

Dam und *Vendt* haben gefunden, daß heparinhaltiges, hämophiles Plasma bei Zusatz kleiner Mengen von Gewebsextrakt (Thrombokinase) bedeutend langsamer gerinnt als normales. Man kann das auch so ausdrücken, daß man sagt, Bluterplasma ist weniger empfindlich gegen Thrombokinase. Es steht zu hoffen, daß aus dieser leicht faßbaren Abnormalität eine quantitative Methode entwickelt wird, welche dann — anders als die Gerinnungszeit — die spezifische Störung der Bluter zu messen erlaubt.

Nach diesen Befunden kann es zwei Gründe haben, wenn die Gerinnungszeit mancher Bluter zur Norm zurückkehrt, während sie eine schwere Blutung haben. Entweder gleicht sich in dieser Zeit ihre Grundstörung tatsächlich aus; dann dürfte man den Fortgang der Blutung nicht mehr als Folge der Gerinnungsanomalie erklären, sondern müßte dafür andere, z. B. vasculäre Einflüsse heranziehen. Oder aber die Grundstörung bleibt unverändert, und die Verkürzung der Gerinnungszeit beruht auf einer Vermehrung gerinnungsaktiver Stoffe im Blut.

Hierzu ist nun wirklich bei schweren Blutungen regelmäßig ein Anlaß gegeben, indem die Gewebssäfte den Ausfall an Flüssigkeit ersetzen. Darauf beruht es auch, daß nach Blutungen (*Dyckerhoff und Marx*) die Gerinnungszeit wesentlich verkürzt ist. Ein solcher Vorgang würde zwar im Reagenzglase günstigere Verhältnisse für den Gerinnungseintritt schaffen, könnte aber im Gebiet der blutenden Wunde doch wirkungslos bleiben; denn hier ist Thrombokinase von untergehenden Zellen reichlich genug vorhanden. Dem Blute würde lediglich eine vermehrte bzw. normale Empfindlichkeit des Blutes für die *Wirkung* der Thrombokinase helfen können, welche dann die schnelle Bildung eines festen Gerinnsels erlaubte. Wenn die Bestimmung der Gerinnungszeit einmal erst in der angedeuteten Weise durch die Messung des spezifischen Gerinnungsdefektes bei Hämophilie ersetzt werden kann, wird man zwischen diesen beiden Möglichkeiten entscheiden können. Aus den angeführten Gründen hat die letztere mehr Wahrscheinlichkeit für sich.

Mit diesen Ausführungen soll gezeigt werden, wie wenig Einblick die Hämophilie in das Zustandekommen der normalen Blutstillung gewährt. Selbst wenn man davon absieht, sie heute schon *zugunsten* der thrombotischen Natur der Blutstillung anzuführen, glaube ich doch gezeigt zu haben, daß die bei ihr beobachteten Mißstimmigkeiten zwischen Gerinnungszeit und Blutungsneigung nicht *gegen* diese Natur der Blutstillung sprechen und allein auf den methodischen Mängeln der Bestimmung der Spontangerinnungszeit beruhen können.

Man hat ferner gegen die Bedeutung humoraler Einflüsse bei Thrombopenie und Hämophilie ins Feld geführt [*Roskam (2)*], daß die Blutungen aus experimentell gesetzten Schnittwunden an verschiedenen Körperstellen in unberechenbarer Weise ganz verschieden lange bluten können. Hierzu genügt es zu sagen, daß es auch an der Haut schwer ist, völlig identische Verletzungen mit Eröffnung gleichwertiger Gefäße zu schaffen. Wie groß aber der Einfluß der Verletzungsart und ihres Sitzes auf den Blutungsverlauf sein kann, wird gerade aus den hier vorgelegten Versuchsergebnissen zu entnehmen sein.

Will man sich abschließend die Frage beantworten, welche Rückschlüsse das besprochene klinische Beobachtungsgut auf das Wesen der normalen Blutstillung erlaubt, so kann man in ihm keine brauchbare Stütze für die neue Lehre von der Blutstillung sehen: Es gibt eine Störung, bei welcher Gerinnungsdefekt und Blutungsneigung gleichsinnig verlaufen, nämlich die Hypoprothrombinämie, eine weitere, bei der wegen der komplizierenden Angiopathie sich beim Menschen nicht erkennen läßt, wie die Blutungsneigung vom Plättchenmangel bestimmt wird, das ist die Thrombopenie. Bei der Hämophilie schließlich fehlen noch die methodischen Möglichkeiten, um die Abhängigkeit der Blutung vom *spezifischen* Gerinnungsdefekt genau überprüfen zu können.

Die „vasculäre“ Theorie der Blutstillung wurde hier in kritischem Sinne besprochen, ihre Grundlagen nicht als ausreichend angesehen. Es ist trotzdem nicht zu leugnen, daß sie durch manche der erörterten Befunde wenigstens für einen Teil der Blutstillungsvorgänge nahegelegt wurde. Mit dieser Einstellung hat der Verfasser das Gebiet in einem früheren Referat über die pathologische Physiologie der Blutgerinnung dargestellt und wurde auch jetzt noch an die vorliegende Untersuchung herangegangen. Es erschien nur erforderlich, die noch offenen Lücken der experimentellen Prüfung zu schließen und den Geltungsbereich der vasculären gegen die thrombotische Blutstillung schärfer abzugrenzen. Die Versuche ergaben jedoch alsbald, daß Gerinnung und Thrombose doch im Sinne der alten Lehre die eigentlichen Träger der Blutstillung sind, soweit die hier geprüften mittleren und kleinen Blutgefäße in Betracht kommen. Durch weiteren Ausbau dieser Studien konnten für die bisher anders gedeuteten Befunde einfache Erklärungen gefunden werden, indem einige bisher wenig beachtete passive Umgestaltungen der Gefäße und Reaktionsweisen des Gefäßinhalts entsprechend gewürdigt wurden.

Während in den bisherigen Arbeiten dieses Gebietes meist nur im auffallenden Licht beobachtet und als Folge davon nur die Gefäßgebiete des Integuments geprüft wurden, wenn man von den Froschversuchen Herzogs und den wenigen Versuchen am Warmblütermesenterium absieht, betreffen die hier vorliegenden Versuche ein wesentlich weiteres Gebiet. Neben der Vitalbeobachtung im durchfallenden Licht wurde die histologische Bearbeitung herangezogen, um die Vorgänge in den verschiedensten Körperteilen untersuchen zu können, wobei sich tatsächlich unerwartet große Unterschiede in der Art der Blutstillung ergaben. Außerdem wurde überprüft, welchen Einfluß die Anwendung gerinnungshemmender Mittel nicht nur auf den Blutstillungsvorgang im histologischen Bild, sondern auch auf die Schwere und den eventuell tödlichen Ausgang der Blutung hat.

Im folgenden werden — als I. Teil — die Ergebnisse am gerinnungsnormalen Versuchstier besprochen. Die intravitalen Beobachtungen wurden am klassischen Objekt, dem Kaninchemesenterium, angestellt und nehmen einen breiten Raum ein. Die histologische Untersuchung der Blutstillung bringt Ergänzungen am gleichen Objekt und neue Befunde an anderen Geweben. Im II. Teil wird der Blutungsverlauf an heparinisierten Versuchstieren geschildert. Je nach der Dosierung ergeben sich dabei grundsätzlich wichtige Unterschiede nicht nur in der Blutungsstärke, sondern außerdem im histologischen Bild. Eine überraschend starke Heparindosierung ist notwendig um die innerkörperliche Gerinnung und besonders Thrombose vollständig zu unterdrücken; wie dadurch gleichzeitig das Blutstillungsvermögen aufgehoben ist, wird im II. Teil beschrieben. Ferner werden die Auswirkungen einer nur mäßig

starken Heparinbehandlung auf die Blutstillung behandelt, die unter anderem aus zwei Gründen von besonderem Interesse sind. Einmal werden dabei die normalen Blutstillungsvorgänge nicht nur abgeschwächt, sondern auch artlich abgewandelt. Zum anderen sind derartige Versuche für die Pathologie der menschlichen Blutungsübel von Interesse, weil auch diese ja gewöhnlich nicht mit einer völligen Aufhebung der Gerinnbarkeit des Blutes einhergehen, sondern nur mit verzögter Spontangerinnung. Jeder Teil für sich aber ist eine Stütze der hier vertretenen und ausführlich begründeten Anschauung, daß Blutungen im wesentlichen durch Verfestigung des Blutes gestillt werden.

I. Die ungestörte natürliche Blutstillung.

a) Lebendbeobachtungen.

Methodische Vorbemerkungen. Für die Absichten der vorliegenden Untersuchung mußten die bisherigen Verfahren der intravitalen Kreislaufbeobachtung etwas ausgebaut und besonders auch auf entsprechende mikrochirurgische Geräte Wert gelegt werden. Um späteren Untersuchern zeitraubende und mühsame methodische Vorarbeiten zu ersparen, soll im folgenden die angewandte Methodik kurz geschildert werden.

Die sonst übliche Technik, den vorgelagerten Darm durch eine Tropffvorrichtung mit körperwarmer Salzlösung zu überspülen, läßt sich nicht anwenden, wenn die Entstehung von Thromben an durchschnittenen Gefäßen beobachtet werden soll. Der Flüssigkeitsstrom reißt, wie man leicht mikroskopisch feststellen kann, dauernd Plättchengruppen und einzelne Plättchen vom heranwachsenden Thrombus ab. Läßt man dagegen die Thrombose im stehenden Wasser ablaufen, so verläuft sie ungestört; ein kurzes Überspülen mit Salzlösung genügt dann meistens, um eine schon gestillte Blutung wieder in Gang zu bringen, wenn der Gefäßverschluß noch nicht lange zurück liegt. Andererseits ist für die Abläufe im Gefäßinnern, welche sich z. B. nach Durchstechungen abspielen, die Überspülung belanglos und kann ruhig angewandt werden. Daher wurde eine Bewässerungsanlage gebaut, welche die bisher übliche Vorrichtung zum Bespülen des Versuchsobjektes enthält, die aber dann während der Schnittversuche entfernt bzw. abgeleitet werden kann. Als neue zweite Einrichtung ist ein körperwarmes Wasserbad angebracht, in welchem Darm und Mesenterium ruhen. Auf diese Art und Weise wird auch eine viel gleichmäßigeren Warmhaltung des gesamten vorgelagerten Gewebes gewährleistet, als allein durch Überspülung möglich ist.

Abb. 1 gibt die hier verwendete Einrichtung wieder, die sich natürlich je nach den Versuchsabsichten weitgehend abwandeln läßt: Aus der nicht erwärmteten Vorratsflasche *a* tropft so viel physiologische Kochsalzlösung durch den Trichter *b* in den Kolben *c*, daß der Flüssigkeitsspiegel hier dauernd auf ungefähr gleicher Höhe bleibt. Mit dem Bunsenbrenner *d* wird hier die Temperatur auf der erforderlichen Höhe (je nach Zimmertemperatur, etwa 65—80° C) gehalten und am Thermometer *e* kontrolliert. Aus dem Kolben führen zwei getrennte Leitungen. Die erste dient der Bewässerung durch eine Tropffvorrichtung. Der Wärmeverlust durch Abstrahlen ist auch bei kurzer Schlauchleitung erheblich, so daß im Endstück ein weiterer Thermometer *f* eingebaut ist. Die Tropfgeschwindigkeit wird mit dem Hahn *g* eingestellt und muß vergrößert werden, wenn die Temperatur steigen, verkleinert, wenn sie fallen soll. Die Pipette *h* wird mit Hilfe eines feinen Gummischlauches so an das Beobachtungsfeld herangeleitet, daß das Hantieren mit dem Mikroskop nicht beeinträchtigt wird. Die zweite Leitung (*k*), welche das Wasserbad

bedient, trägt eine einfache Vorrichtung, um die Geschwindigkeit des Zutropfens erkennen und mit dem Hahn *n* regulieren zu können: Die Pipette *l* ragt mit dem Endstück in einen vom Hahn *m* aus mit Luft gefüllten Abschnitt eines T-Rohres. Da der Wärmeverlust im Wasserbad bedeutend größer als an der Tropfpipette ist, muß mit dem regulierbaren Mikrobrenner *p* zusätzliche Wärme zugeführt werden. Hierzu dient das Messingrohr *o*, welches überdies als guter Wärmeleiter das Wasserbad, in das es ein Stück weit hineingezogen ist, mit beheizt. Der

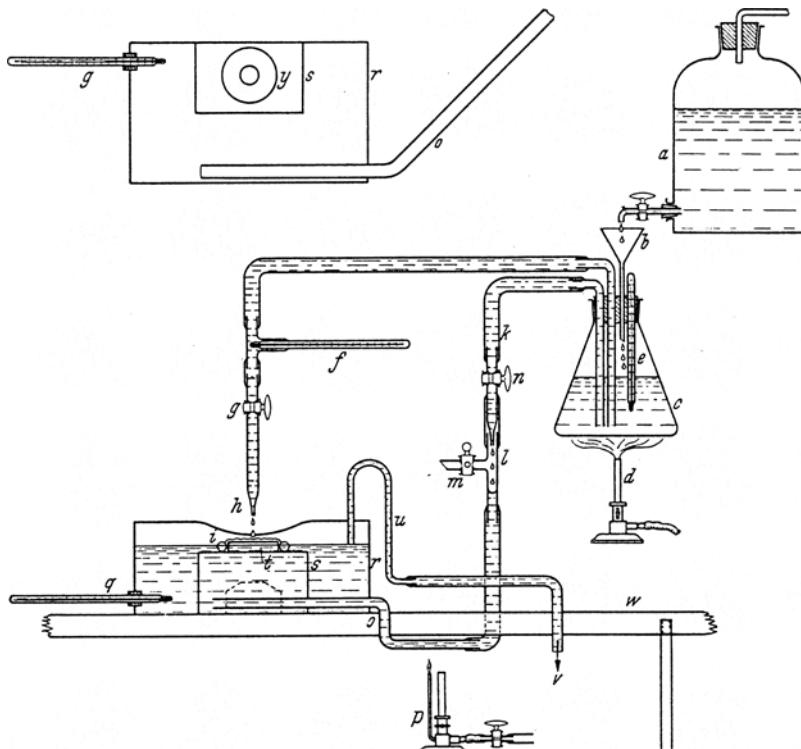


Abb. 1. Einrichtung für Lebendbeobachtungen am Kaninchenmesenterium; Beobachtung entweder im stehenden Wasser des Wasserbades oder zusätzlich unter körperwarmer Berieselung. Einzelheiten im Text.

Schlauch *k* ist jenseits des Tisches *w*, auf dem das Kaninchen liegt, am Rohr *o* befestigt; hier, also weit vom Beobachter entfernt, steht auch der Brenner *p*. Das Rohr ist dann unter dem Tisch durchgeführt und tritt im Winkel, der in der oberen Grundrisskizze erkennbar ist, an das Wasserbad heran. Die Wanne *r* ist in der Abb. 1 maßstabsgerecht im Grund- und Aufiß wiedergegeben. Sie hat eine Grundfläche von $12,3 \times 7,4$ cm und eine Höhe von 4,6 cm. Ein wesentlich kleinerer rechteckiger Tisch *s*, der mit einer Glasplatte bedeckt ist, beherbergt in seinem Inneren den Kondensor *y*. Auf der Glasplatte liegt ein Glasblock *t*, der verschieblich ist, und über den Darm und Mesenterium *i* gezogen werden. Die Temperatur des Wasserbads wird am Thermometer *q* abgelesen und durch Verstellen der Flamme *p* reguliert. Die Höhe des Wasserspiegels wird von der Lage des verstellbaren Rohres *u* bestimmt, welches durch den Schlauch *v* mit der Wasserstrahlpumpe verbunden ist.

Die Abmessungen des Gerätes müssen naturgemäß auf das verwendete Mikroskop, dessen Objekttisch abgenommen wird, und auf zusätzliche Apparate, wie den Mikromanipulator, abgestimmt sein. Das Mikroskop stand auf der Grundplatte des Zeißschen Mikromanipulators, war hier aber nicht verschraubt. Als Lichtquelle diente die Punktlichtmikroskopierlampe von Zeiß. Durch Einlegen einer Zentralblende in den Kondensor oder schiefere Belichtung erhält man die kontrastreichsten Bilder. Die Gefäßkaliber werden mit dem Okularmikrometer bestimmt.

Die Herstellung der mikrochirurgischen Instrumente erfordert Geduld und Übung. Als Messerchen dienen nach zahlreichen andersartigen Erprobungen Nähnadeln, die nach der Methode von *Groll* geschliffen waren. Für Durchstechungen

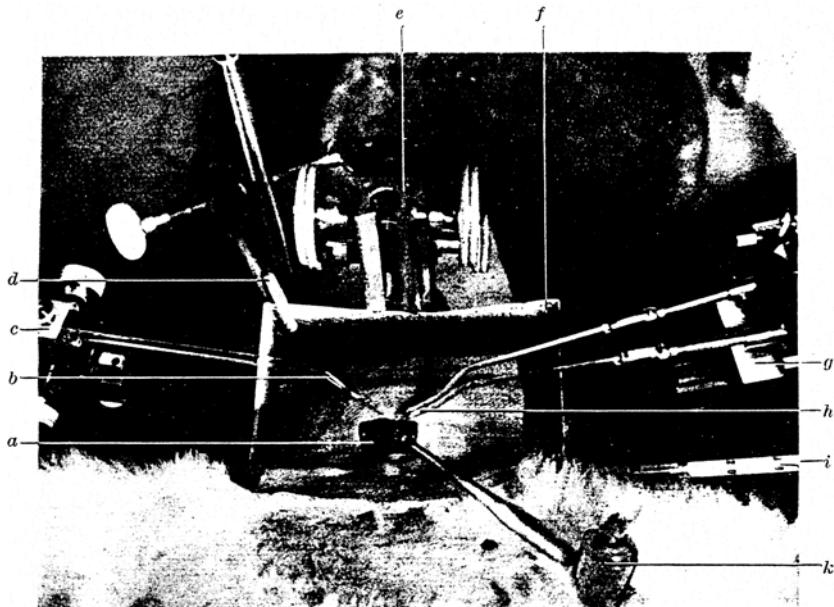


Abb. 2. Die Apparatur für Durchstechungsversuche an Gefäßen des Kaninchenmesenteriums.
Einzelheiten im Text.

wurden Glasnadeln benutzt, die nach den bewährten Methoden der experimentellen Embryologie hergestellt wurden. Sie müssen gerade sein und konisch, nicht haarartig auslaufen, dabei aber doch eine äußerst feine Spitze besitzen. Unter Hunderten selbst ausgezogener Nadeln waren meist nur wenige, welche diesen Ansprüchen genügten.

Die Eingriffe wurden mit Hilfe des Zeißschen Mikromanipulators nach *Janse* und *Peterfi* vorgenommen. Sehr wertvoll war dabei der neue doppelte Nadelhalter, in den zwei gleichgestaltete, an den Enden etwas abgerundete Nadeln eingeführt wurden. Mit ihrer Hilfe lässt sich das zur Operation bestimmte Gefäß gegen den unterliegenden Glasblock befestigen, natürlich ohne die Strömung zu beeinträchtigen. Die Schnitte sollen nicht mit dem Mikromanipulator, sondern mit freier Hand ausgeführt werden. Nur so gelingt ein leichtes, flottes Durchziehen des Messers durch das Gefäß. Die langsame Pressung durch den Schraubentrieb des Mikromanipulators, den übrigens *Magnus* als erster zu derartigen Versuchen benutzte, führte regelmäßig zur Quetschung des Gefäßes mit den noch zu bessprechenden, irreführenden Folgen.

Die Versuchsanordnung bei Gefäßdurchstechungen gibt Abb. 2 wieder. Der Darmabschnitt ist auf die Glasplatte gelagert; er wird durch ein gefenstertes Tuch abgedeckt, das nur den gewünschten Mesenterialbezirk *a* frei läßt. Das rechts vom Beobachter befindliche Mipu-Stativ *c* trägt die Nadel *b*. Hiermit wird das Gefäß durchgestochen, das zwischen den beiden Haltenadeln *h* ausgespannt ist. Sie stecken im doppelten Nadelhalter, der durch ein selbstgefertigtes Zwischenstück *g* mit dem linken Stativ verbunden ist. Das Metallrohr *d* führt zur Wasserstrahlpumpe, *e* ist das Mikroskopstativ, dessen Tubus übrigens auf dem Widerstand der Lampe vorgewärmt wird, *f* die Wanne des Wasserbades, *i* sein Thermometer, *k* die Tropffpipette, die jedoch gewöhnlich durch Vermittlung eines kleinen Gummischlauches von der anderen Seite herangebracht wurde, um den Objektivwechsel beim Mikroskopieren nicht zu stören. Die Eingriffe wurden bei 80facher Vergrößerung ausgeführt, sodann bald nach Auflegen eines Deckglases bei 400facher Vergrößerung weiter beobachtet, falls nicht das Verhalten eines größeren Kreislaufgebietes studiert werden sollte.

Als Versuchstiere dienten kleine Kaninchen von 1000—1500 g, die pro Kilogramm Körbergewicht gewöhnlich 3,0 g Urethan subcutan erhielten. Die Eröffnung der Bauchhöhle wurde meistens bei zusätzlicher Äthernarkose ausgeführt (eine offene Flammen!). Zahlreiche Skizzen und fortlaufendes Protokoll während des Versuches. Leider lassen sich die beobachteten Vorgänge nicht photographisch festhalten, weil das Objektiv stark beweglich und nur wenig hell beleuchtet ist. Vielleicht wird das Phasenkontrastverfahren hier neue Möglichkeiten der Wiedergabe eröffnen. In den folgenden Abb. 3 bis einschließlich 7 werden eigene Zeichnungen, jeweils ganz bestimmte, durch Skizzen festgehaltene Einzelergebnisse veranschaulichen, die als typisch gelten können. Sie sind schematisiert nur insoferne, als Unwesentliches weggelassen und die Gefäßwand durch einen parallelen doppelten Linienzug dargestellt wird, der in Wirklichkeit in seiner äußeren Begrenzung unregelmäßiger verläuft. Lediglich Abb. 8 ist ein reines Schema.

Ergebnisse.

Wenn ein Blutgefäß verletzt wird, laufen verschiedenartige Vorgänge ab, die sowohl die Gestalt der Wand wie die Beschaffenheit des Inhalts betreffen. Um diese Geschehnisse übersichtlich darstellen zu können, werden sie im folgenden in 4 Grundvorgänge aufgeteilt, die alles Wesentliche umfassen: Die aktive und die passive Umformung der Gefäßwand, die Thrombose und die örtliche Kreislaufumstellung. Es ist wohl kaum nötig zu betonen, daß damit nicht der selbständige Charakter dieser Teilerscheinungen der Blutstillung behauptet wird; vielmehr stehen sie untereinander in inniger Verbindung, wie im einzelnen noch zu besprechen sein wird.

Es mag auf den ersten Blick befremden, daß Reaktionen des allgemeinen Kreislaufs nicht mit angeführt und besprochen werden. Zur Begründung ist darauf zu verweisen, daß die Versuche nur relativ geringfügige Traumen gerinnungsnormaler Versuchstiere darstellen. Während nun beim gerinnungsgestörten Tier schon kleine Verletzungen und natürlich beim Normaltier grobe Gefäßtraumen auf dem Wege über Blutdrucksenkung und Anämie im Blutungsverlauf erheblich beeinflußt werden können, trifft das hier nicht zu. Die feinen Allgemeinreaktionen,

welche bei Durchtrennung mikroskopisch feiner Mesenterialgefäß denkbar sind, werden sicher bei weitem überdeckt von den größeren Wirkungen der Narkose und des Operationstraumas. Doch selbst diese dürften irgendeinen bestimmenden Einfluß auch nicht ausüben; denn wie die anschließend geschilderten, unter anderen Bedingungen gewonnenen histologischen Ergebnisse am Normaltier ergeben, ist das hier entworfene Bild der normalen Blutstillung unabhängig von solchen Einflüssen, wie sie durch die Versuchsanordnung gegeben sind.

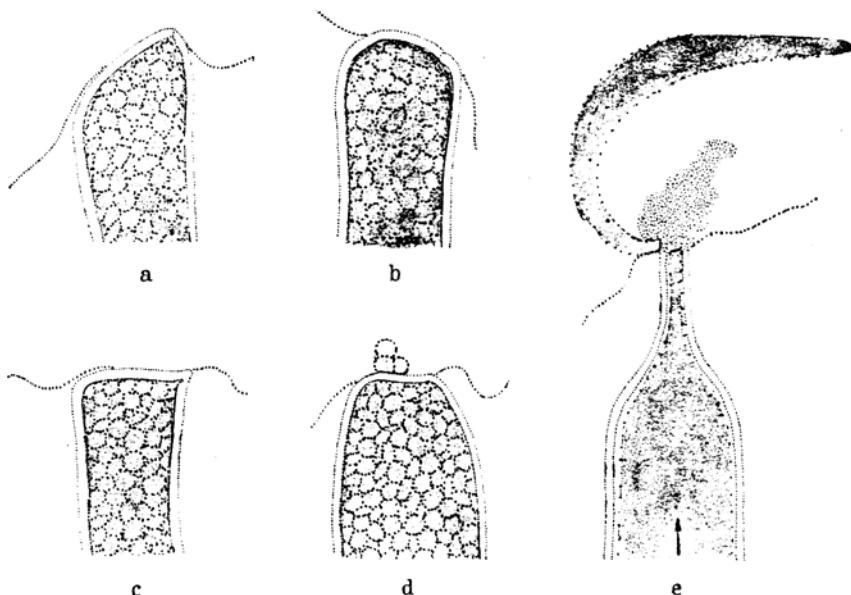


Abb. 3a—e. Verschiedenartige Formen des Gefäßverschlusses durch Verklebung. Die rechts und links abgehenden Linien stellen den Schnitttrand im Mesenterium dar. In a und b ist die Verlösungsstelle der Wundlippen zu sehen. In d haften außen einige, wohl durch Fibrin befestigte Erythrocyten an, die im Moment der Durchschneidung austreten. In e nachträgliche Lösung der Verklebung mit Blutung und thrombotischem Pfropf.

1. Die passive Uniformierung des Gefäßrohrs durch Traumen. Wer jemals den Kreislauf am durchströmten Mesenterium beobachtet hat, weiß auch, wie leicht Blutungen entstehen, wenn das Mesenterium unvorsichtig gezerrt, gespannt oder mit Geräten berührt wird. Um so mehr ist man überrascht, daß es gar nicht leicht ist, durch eine Schnittwunde die feinen Gefäße des Mesenteriums zum Bluten zu bringen. Besonders beim Gebrauch grober oder stumpfer Instrumente oder bei einer zu langsam, mit starkem Druck verbundenen Schnittführung werden die Gefäße durchtrennt ohne zu bluten; höchstens können im Moment des Durchschneidens einige Erythrocyten austreten, denen keine weiteren folgen. Stellt man solche Gefäßstücke mit starker Vergrößerung ein, so findet man am häufigsten eine Form, die etwa dem Bodenstück eines

Reagenzglases entspricht. Neben dieser in Abb. 3 b und 7 dargestellten gewöhnlichen Form kommen auch mehr kantige Gefäßabschlüsse vor, von denen einige Beispiele in Abb. 3 (a, c, d) wiedergegeben sind. Hier glaubt man die Richtung des schneidenden Messers wieder zu erkennen. Die einmal entstandene Form bleibt über lange Zeit unverändert bestehen. Nur in einem Teil der Fälle kann man die Nahtstelle sehen, wo die beiden Wundlippen vereinigt sind. Dies geschieht nicht, indem sich Endothelflächen aneinanderlegen, sondern durch Aneinanderfügen der gesamten, durch den Schnitt durchtrennten Gefäßwandschichten. Auch bei Capillaren ist die gleiche Form des Stumpfes anzutreffen wie bei den Venen und Arterien, deren Durchschneidungsstellen in Abb. 3 und 7 dargestellt sind.

Über die absolute Häufigkeit des Ereignisses Angaben zu machen, erübrigt sich. Man hat es in der Hand, den Blindverschluß ohne Blutung durch entsprechende Wahl der Geräte und der Schnittführung häufiger oder seltener zu erhalten, wenn auch bei der einzelnen Schnittführung eine sichere Voraussage über den Ausgang nicht möglich ist. Insbesondere erlebt man selbst bei großer Übung und mit gutem Messer in mehr als der Hälfte der durchschnittenen Venen und Arterien das Ausbleiben der Blutung. Bei Capillaren ist das sogar die Regel und zugleich der Grund, warum Mesenterialbeobachtungen zur Natur der capillären Blutstillung nur wenig beitragen können. *Herzog* hat den hier geschilderten Vorgang denn auch an den Haargefäßen des Froschmesenteriums entdeckt und als Verklebung aufgefaßt. Mit zunehmender Gefäßgröße wird die Verklebung seltener; doch verkleben noch die Milzhilusgefäße der Ratte und die großen Mesenterialgefäße der Maus auch bei vorsichtiger Schnittführung in etwa einem Drittel der Fälle.

Die eben beschriebene, eigenartige Erscheinung kann auf verschiedene Weise gedeutet werden. Sie ist zweifellos in früheren Arbeiten irrtümlich für Kontraktion gehalten worden: *Jürgens* andererseits führt sie im Anschluß an *Roskam* (2) auf einen verklebenden Eiweißniederschlag auf dem Endothel zurück; ich selbst glaube jedoch zeigen zu können, daß es sich um eine einfache mechanische Zusammenpressung verletzter Zellen handelt. Einige feinere Besonderheiten des Vorganges sind in diesem Zusammenhange von Wichtigkeit.

Gegen die Annahme einer Kontraktion läßt sich zunächst die Gestalt des Stumpfes anführen. Man sollte wenigstens in einem Teil der Verschlüsse bei kontrahierten Gefäßen *konische* Endstücke erwarten, da ja die Kontraktion eines Gefäßes gewöhnlich nicht scharf umschrieben bleibt. Tatsächlich habe ich nur einmal ein flaschenhalsförmiges Endstück gesehen. Es bestand in dieser Form (Abb. 3e) sogleich nach Anlegung des Schnittes; seine Lichtung war zunächst verklebt, öffnete sich aber nach einigen Minuten und wurde sodann thrombotisch verschlossen. Auch in diesem vereinzelten Falle sprechen also die übrigen Umstände

gegen aktive Zusammenziehung. Im selben Sinne läßt sich die ungeheure Geschwindigkeit anführen, mit welcher der Verschluß erfolgt. Daß die glatte Gefäßmuskulatur sich nur langsam zusammenzieht, ist allgemein bekannt. Wenn *Tannenberg* davon spricht, daß sich starke Kontraktionsringe so schnell bildeten, daß überhaupt keine Blutung erfolgte, so muß er schon annehmen, die Kontraktion eile gewissermaßen dem schneidenden Messer noch voraus. Eine solche Annahme steht aber in unvereinbarem Widerspruch zur allgemeinen Reaktionsweise gereizter Blutgefäß. Weiter ist in diesem Zusammenhange eine häufigere Beobachtung wichtig. Ein Gefäß kann zunächst durch Verklebung vollständig verschlossen sein, sich aber im Laufe der folgenden Minuten ein wenig öffnen und dann eine Blutung hervorschießen lassen. Niemals erfolgt nun die Blutstillung dadurch, daß sich etwa die so entstandene Lücke erneut verengern würde. Vielmehr muß nun ein blutstillender Thrombus entstehen, wie das z. B. im Falle der Abb. 3e dargestellt ist. Es ist aber nicht einzusehen, warum das Kontraktionsvermögen eines Gefäßstumpfes nur auf die Zeit des Messerschnittes beschränkt sein sollte. Wie die später mitgeteilten histologischen Befunde ergeben (vgl. S. 582), ist der distale, verklebte Stumpfteil überdies durch den Druck des Instrumentes nekrobiotisch geworden, also nicht mehr kontraktionsfähig.

Herzog hat als Ursache der Verklebung eine vermehrte Klebrigkeit der geschädigten Endothelien angenommen, die man sich etwa als eine Auflockerung des Protoplasmas vorstellen könne. Aus seiner eigenen Beschreibung geht aber in Übereinstimmung mit dem hier Mitgeteilten hervor, daß sich die Verletzungsstellen nicht durch eine flächige Aneinanderlagerung der Endothelien verschließen. Vielmehr werden die Schnittstellen selbst vereinigt, bei größeren Gefäßen also auch die Muscularis. Da liegt es wohl am nächsten, das protoplasmatische Eiweiß selbst als Träger der Klebrigkeit anzusehen, nachdem es an der Durchtrennungsstelle seiner schützenden Lipoidhülle beraubt ist.

Roskam und nach ihm *Jürgens* haben zwar den Vorgang der Verklebung nicht selbst gesehen, aber doch eine weitere Vorstellung über sein Zustandekommen entwickelt, die hier zu erörtern ist. Nach *Roskam* (2) werden die Endothelflächen „opsonisiert“, d. h. durch einen Eiweißniederschlag aus dem Blutplasma klebrig gemacht. Gegen eine derartige Annahme sind zunächst wieder die zeitlichen Verhältnisse anzuführen; der Niederschlag müßte, falls die Blutung wie gewöhnlich ausbleibt, auf den Wundlippen der Gefäße erfolgen, ohne daß vorher Blut das Gefäß verlassen hat! Kommt aber eine noch so kleine Blutung zustande, so wird man sich vergebens fragen, welche Kraft denn nun die klebrig gewordenen, durch den Blutstrom getrennten Endothelien aneinanderbringen soll. *Jürgens* führt die blutungsfördernde Wirkung des Hirudins neben seinem Einfluß auf das Gerinnungssystem auf die Hemmung dieser hypothetischen Opsonisierung der Endothelien

zurück. Er glaubt, seine Ansicht damit begründen zu können, daß durch Hirudin auch die Phagozytose von Tuscheteilchen und Bakterien durch Endothelien gehemmt wird. Unsere Kenntnisse über die innere Beziehung dieser ganz verschiedenartigen Vorgänge reichen jedoch bei weitem nicht aus, um darauf weitgehende Theorien aufzubauen. Wie schon vorwegnehmend bemerkt werden kann, tritt die Verklebung in der beschriebenen Weise auch bei solchen Tieren ein, die mit Heparin oder Hirudin in großen Mengen behandelt wurden.

Den besprochenen Anschauungen liegt der Wunsch zugrunde, den so wirkungsvollen Verschluß durch Verklebung als eine Leistung (Funktion) der Gefäßwand, insbesondere des Endothels, anzusehen. Demgegenüber führen aber die hier mitgeteilten Ergebnisse dazu, das Gefäßrohr dabei lediglich als ein passiv umgestaltetes, gewissermaßen plastisches Gebilde anzusehen. Schon eine einfache Beobachtung bei Laboratoriumsarbeiten muß eigentlich diesen Gedanken nahelegen: Durchtrennt man einen dünnen, nicht zu trockenen Gummischlauch mit der Schere, so verkleben zunächst die Schnittstellen an jedem Schlauchende und werden erst nach einem Massieren und Bearbeiten wegsam. Auf die rein mechanische Wirkung des schneidenden Messers weist ferner der schon erwähnte Umstand, daß Zerreißungen leicht und recht regelmäßig zur Blutung führen; hier werden eben die Gefäße nicht quer zur Längsachse gepreßt wie beim Durchschneiden.

Bei mikroskopisch kleinen Objekten, die überdies wie die Mesenterialgefäße in einen zähen kollagenen Faserfilz eingebettet sind, tritt die trennende Wirkung des Messers gegenüber der pressenden stark zurück. Auch sorgfältig hergestellte Instrumente sind hier im Verhältnis so breit und plump, als müßte sich ein Chirurg mit Beilen und Meißeln behelfen, anstatt Skalpelle zu benützen. Von dieser unerwünschten Seite des mikrurgischen Schneidens kann man sich auf folgendem Wege überzeugen. Wenn man das etwa $5-10\text{ }\mu$ breite Ende einer Glasnadel mit dem Mikromanipulator quer auf ein kleineres Gefäß drückt, und die Nadel dann abhebt, ohne das Gefäß zu eröffnen, erhält man regelmäßig das in Abb. 4a dargestellte Bild. Es entspricht völlig der gewöhnlichen Verklebung beim Schneiden; nur berühren sich natürlich die beiden Stümpfe. Auch bei lang fortgesetzter Beobachtung ändert sich an diesem Bild, das sofort beim Abnehmen der Nadel besteht, nichts mehr. Die Lichtung bleibt quer verschlossen. Hieraus geht hervor, daß die Verklebung durch die pressende Wirkung schmaler Instrumente erfolgt.

Man darf also annehmen, daß die Verklebung ein passiver Vorgang ist, der am abgestorbenen ebenso wie am lebenden Gewebe ablaufen würde. Im strengen Sinne des Wortes ist der Vorgang nicht einmal blutstillend. Da er gewöhnlich die Eröffnung des Gefäßes und damit die Blutung gar nicht zustande kommen läßt, ist er vielmehr blutungsverhindernd. In manchen Geweben scheinen Blutungen durch den

Verklebungsvorgang so gut wie völlig verhindert zu werden, worüber später noch zu sprechen sein wird, wenn der Blutungsverlauf in seiner Abhängigkeit von dem jeweils verletzten Gewebe erörtert wird.

Ohne die Kenntnis der Verklebung von Schnittwunden wären gewisse weitere Beobachtungen schwer verständlich, die bei Stichversuchen gemacht werden. Auch auf das Anstechen eines Gefäßes hin erfolgt nicht



Abb. 4 a und b. Passive Gefäßumformungen durch Nadeldruck. In a quere Verklebung mit Verschluß der Lichtung, herbeigeführt durch Senken einer quer auf das Gefäß gelegten Nadel (bei 3); 1 und 5 sind die abgelenkten Blutströme, 2 und 4 die leergewaschenen Stümpfe. In b „Spornbildung“ infolge Nadelstichs schräg von oben. Die sanduhrförmig eingeengte Strömung muß neben dem Sporn eine faltenartige Erhebung des Endothelrohrs überwinden. Die Lage der Nadelspitze vor dem Stich ist eingezzeichnet.

regelmäßig eine Blutung durch den Stichkanal. In einem Teil der Fälle bleibt stattdessen unmittelbar nach Zurückziehen der Nadel ein in seiner Form stark verändertes Gefäß zurück, das auf den ersten Blick kontrahiert zu sein scheint. Ein derartiges Bild gibt Abb. 4 b wieder. An der Stelle und in der Richtung des Einstichs ragt eine Art Sporn in die Lichtung hinein, der ein bis drei Viertel des Gefäßdurchmessers einnehmen kann. Der Blutstrom wird durch ihn auf eine schmale Bahn zusammen gedrängt, die überdies durch eine wallartige Erhebung der Wand weiter verengt wird. Häufig bleiben Leukocyten am Sporn hängen, rollen

dann aber schließlich doch weiter. In keinem Fall entwickelte sich über dem Sporn eine Thrombose. Das kann als ein sicheres Zeichen dafür gelten, daß die Nadel gar nicht die Gefäßlichtung durchquert hat, sondern das Gefäß tangential traf. Zu dieser Folgerung paßt auch die Beobachtung, daß man eine solche Spornbildung gewöhnlich dann bekommt, wenn man die Nadel nicht horizontal, sondern schräg von oben durch das Gefäß zu führen versucht.

Bei dieser Art der Nadelführung wird nun — ähnlich wie in Abb. 4a — ein erheblicher Druck von oben ausgeübt. Nur betrifft er nicht die ganze Lichtung, sondern lediglich die Stelle des Nadelansatzes. Es stellt sich dementsprechend eine Teilverklebung ein, als die man die ganze Bildung ansehen muß. Gegen die Deutung als Kontraktion spricht zunächst wieder die sofortige Entstehung, noch solange die Nadel im Gefäß liegt, außerdem die Einseitigkeit der Einschnürung, ferner das unveränderte Bestehenbleiben des Sporns über die Zeit von 20—30 Min. Beobachtungsdauer, schließlich eben das Ergebnis des in Abb. 4a dargestellten Quetschversuches.

In einem einzigen Falle wurde der Sporn nicht an der Ein-, sondern an der Ausschustelle des Gefäßes gebildet. Außerdem fiel in einigen Fällen eine feine Faltung und Raffung des angrenzenden Mesenteriums auf. Es wäre zu erwägen, ob die stehende Nadel manchmal kollagene Fäserchen durch den Stichkanal führt, die dann wie eine Naht die Gefäßwand zusammenraffen. Sollte das vorkommen, so kann es aber nur für einen Teil der Fälle Gültigkeit haben; denn die Lagebeziehung des Sporns zur Stelle des stärksten Druckes ist doch zu eindeutig. Auf jeden Fall wären aber auch bei derart bewirkten Raffungen die Gefäßwandumformungen nur eine mechanisch bewirkte Folge der Verletzung.

2. Die aktive Gestaltveränderung verletzter Blutgefäße. Bei jedem Durchschneiden oder Anstechen von Blutgefäßen wurde sorgfältig auf das Vorkommen einer Kontraktion geachtet, die ja in der neuen Blutstillungslehre eine hervorragende Stelle einnimmt. Das Ergebnis, über das im folgenden zu berichten ist, läßt sich dahin zusammenfassen, daß Zusammenziehungen weder regelmäßig noch wirkungsvoll genug sind, um einen bemerkenswerten Anteil an der Blutstillung zu haben, soweit die hier untersuchten Gefäßkaliber in Betracht kommen. Mit dieser Feststellung, die im Gegensatz zu den Deutungen anderer Beobachter steht, erwächst eine doppelte Aufgabe. Einmal ist zu zeigen, was die von anderen als Kontraktion gedeuteten Formveränderungen in Wirklichkeit waren. Neben der Verklebung sind besonders Thrombose und Plasmaströmung (im auffallenden Licht) für Kontraktion gehalten worden, wie in den entsprechenden Abschnitten dargetan wird. Zweitens ist dann aber — und das ist der Gegenstand dieses Abschnittes — der tatsächliche Umfang aktiver Zusammenziehung an verletzten Gefäßen

hinsichtlich Stärke, Verlauf und Regelmäßigkeit des Eintretens neu zu kennzeichnen.

Daran soll hier nicht der geringste Zweifel gelassen werden, daß verletzte Gefäße sich tatsächlich aktiv zusammenziehen, daneben allerdings auch erweitern oder gleich weit bleiben können. Unter 3 verschiedenen Bedingungen wurden Kontraktionen bemerkt: Bei der mechanischen Reizung ohne Eröffnung der Lichtung, beim Eindringen einer Nadel in die Gefäßlichtung und bei der queren Durchtrennung.

Daß sich kleinere Blutgefäße auf Berührung hin zusammenziehen, ist bekannt. Im Verlauf der vorliegenden Untersuchung wurden derartige Beobachtungen in einem großen Teil der Durchschneidungen gemacht, die an mehreren Hundert Milzhilusgefäßen der Ratte, großen Mesenterialgefäßen der Maus usw. ausgeführt wurden. Laufen Vene und Arterie dicht nebeneinander, so wird beim Durchschneiden des einen Gefäßes das andere gewöhnlich auch mit dem Instrument berührt oder gezerrt. Eine so gereizte Arterie zieht sich gewöhnlich deutlich, eine Vene weniger merklich zusammen. Ein wirklich vollständiger Arterienverschluß dürfte aber auch bei den stärksten Kontraktionen nicht vorkommen. Durchschneidet man nämlich ein solches, anscheinend leergepreßtes Gefäß, so kann es doch recht lebhaft bluten. Die Verengerung reicht weit über den gereizten Bezirk hinaus, ohne daß aber eine deutliche Beziehung ihrer Ausdehnung zum nächsten Gefäßabgang festzustellen wäre. Sie entsteht innerhalb von 1—2 Min. und beginnt sich gewöhnlich im Laufe der folgenden 10—20 Min. zu lösen. Etwas schneller entstehen und vergehen kleine sanduhrförmige Kontraktionen, die bei scharf umschriebener Reizung mit einer Nadelspitze zu sehen sein können, besonders an kleinen Schlagadern des Kaninchenmesenteriums. Bezuglich der Capillaren kann hier auf die bei *Krogh* und *Heimberger* (2) besprochenen Befunde verwiesen werden. Danach erweitern sich die Haargefäße, wenn sie leicht, und kontrahieren sich, wenn sie stark gereizt werden. Schließlich sei noch erwähnt, daß auch für die größten Körperschlagadern des Menschen nachgewiesen ist, daß eine Kontusion ohne Eröffnung des Gefäßes zu einem mehrstündigen Krampf führen kann (z. B. *Kroh*, *Küttner* und *Baruch*). Doch ist dieses Vorkommnis außerordentlich selten im Verhältnis zu den vielen stumpfen Traumen, denen die Gefäße bei Kriegsverwundungen ausgesetzt sind.

Der Gedanke lag nahe, daß der maximale mechanische Reiz, den eine Gefäßdurchtrennung darstellt, auch zu starken Kontraktionen führen würde. Allerdings könnte man sich ebensogut vorstellen, daß eher die Dauer als die Stärke des Reizes die Kontraktion begünstige. Oder man könnte annehmen, daß bei der queren Durchtrennung des Gefäßes zugleich Leitungsbahnen unterbrochen werden, von deren Vorhandensein das Auftreten des Gefäßkrampfes abhängig ist. Man sieht also, daß die Frage der direkten experimentellen Prüfung bedarf und

nicht wegen einer bloßen Analogie rein theoretisch zugunsten des blutstillenden Spasmus entschieden werden kann.

Durchschneidet man Venen oder Arterien des Kaninchenmesenteriums, so ist in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle keinerlei deutliche Verengerung nachzuweisen. Eine genaue Prozentzahl der sicher kontraktionsfreien Stümpfe läßt sich allerdings schwer angeben, weil die subjektive Beobachtung und auch die Meßmethoden zu grob sind, um feinere und langsame Zusammenziehungen in allen Fällen mit Sicherheit zu erkennen. Doch kommt es in unserem Zusammenhange auf derart feine Reaktionen, die an der Grenze der Feststellbarkeit liegen, auch gar nicht an. Gröbere Kontraktionen, die sich auf die Blutungsstärke auswirken könnten, waren nur in einigen Fällen nachzuweisen und erreichten auch dann nur eine Abnahme der Lichtung bis zu etwa $\frac{3}{4}$ des ursprünglichen Durchmessers. Sie traten als ziemlich gleichmäßige Verengung des äußeren Stumpfteiles in Erscheinung und gingen ganz allmählich über ein leicht konisches Zwischenstück in die normale Gefäßweite über. Diese aktive Umgestaltung von der passiven Verklebung abzugrenzen, war daher nicht schwierig. An Capillaren waren — ebenso wie in *Herzogs* Versuchen am Froschmesenterium — Kontraktionen niemals eindeutig erkennbar. In einigen Fällen fiel an Venen und Arterien nicht eine Verengung, sondern eine leichte, aber deutliche zylindrische Erweiterung des Stumpfes auf.

Die manchmal beobachtete Kontraktion stand in keiner zeitlichen Beziehung zur Blutstillung. Würde diese durch Kontraktion verursacht sein, so sollte man ein langsames Versiegen der Blutung erwarten. In Wirklichkeit aber hören, wie im einzelnen noch besprochen wird, die Blutungen schlagartig auf, um dann meist in ruckartigen Rezidiven wiederzukehren. Von entsprechenden Schwankungen der Gefäßweite ist natürlich nichts zu sehen.

Die Stichverletzungen bieten eine besonders günstige Gelegenheit, um etwa vorkommende Kontraktionen zu erkennen. Das Gefäßrohr ist erhalten, das Trauma heftig und auf einen scharf umschriebenen Bezirk beschränkt. Trotzdem wurde nur in einem Bruchteil der Durchstechungen, wenn auch im ganzen wohl etwas häufiger als bei Durchschneidungen, Kontraktion nachgewiesen. Sie besteht dann, ähnlich wie bei der Reizung mit stumpfer Nadel, in einer scharf begrenzten sanduhrförmigen Zusammenziehung. Anfänglich bereitete deren Abgrenzung von der schon beschriebenen Spornbildung etwas Schwierigkeit. Doch stellte sich dann heraus, daß die Kontraktion immer vom ganzen Umfange her erfolgt, die passive Spornbildung aber nur von einer Seite her. Auch ist der Sporn meist spitz, die Vorsprünge der Kontraktion jedoch ein wenig rundlich. Die stärksten derartigen Gefäßkrämpfe verengten die Lichtung bis auf etwa $\frac{2}{3}$ oder $\frac{3}{4}$ der ursprünglichen Weite.

Einen vollständigen spastischen Verschluß sieht man nach Stichwunden nie.

So sind die Gefäßkrämpfe nach Traumen durch zwei Züge gekennzeichnet, welche sie gleich ungeeignet machen, bei der Blutstillung eine wesentliche Rolle zu spielen, nämlich erstens durch ihr unregelmäßiges, man kann sagen: unvorhersehbares Eintreten und zweitens durch ihre bei weitem unzureichende Drosselung des Blutstroms. Irgendein ursächlicher oder zeitlicher Zusammenhang zwischen Kontraktion und Blutstillung ist nicht zu erkennen. Wie nun die völlig anderslautenden Ergebnisse früherer Untersucher zustande gekommen sind, werden die folgenden Beobachtungen lehren.

3. Die blutstillende Thrombose. Die Blutstillung an den durchschnittenen Mesenterialgefäßen wird beherrscht von der Abscheidungsthrombose. Sie tritt in jedem Falle ein, in dem die Blutung nicht überhaupt durch Verklebung verhindert wird.

Die Schnelligkeit und Stärke der Thrombusbildung und damit auch die Wirksamkeit der durch den Thrombus vermittelten Blutstillung hängen in gewissem Umfange von der Weite des betreffenden Gefäßes und von dem darin herrschenden Blutdruck ab. Im übrigen aber wiederholt sich immer der gleiche Grundvorgang. Wenn aus eben durchtrennten Gefäßen die Blutung im Strahle austritt, werden die Anfänge der Thrombose nur an kleineren Gefäßen nicht ganz vom ausgetretenen Blut überdeckt. An ihnen sieht man ohne weiteres Hilfsmittel, an größeren Gefäßen erst mit Hilfe eines kurzen Abspritzens der Stumpfgegend mit der Pipette, daß schon in den ersten 20—30 Sek. sich ein rundlicher grauer Ppropf heranbildet. Er liegt gewöhnlich ziemlich genau vor der Lichtung. Bei kleinen Arteriolen kann er bereits in dieser kurzen Zeit die Größe des Gefäßdurchmessers oder etwas mehr erreichen und die Blutung zum Stillstand bringen. Im allgemeinen aber, und besonders bei den größeren Arterien des Mesenterialfensters, verändert die noch fortdauernde Blutung mit dem Heranwachsen auf diese Größe innerhalb der ersten 30—60 Sek. zunächst nur ihren Charakter. Während das Blut zuerst in der geraden Verlängerung der Gefäßachse hervorsprudelte, tritt es jetzt im Winkel dazu aus. Im extremen Fall, von dem ein Beispiel in Abb. 3e vorliegt, tritt der Blutungsstrahl zwischen Wundlippe und Thrombus hervor und bildet infolgedessen in seinem Anfangsteil einen rechten Winkel zum Gefäß. Der weitere Verlauf der Blutungsstraße wird sodann lediglich durch die Strömungsverhältnisse im Wasserbad bestimmt.

Häufiger aber macht sich der heranwachsende Thrombus zunächst dadurch bemerkbar, daß er die Blutung in mehrere, auseinanderweichende Strahlen zerlegt. Diese werden schmäler, und man erkennt, daß sie den Thrombus an verschiedenen Stellen verlassen. So entsteht das in Abb. 5 wiedergegebene Bild. Dann beginnt ein wechselvolles Spiel; die

eine oder andere der Teilblutungen hört auf. Vermutlich steigt hierdurch der Druck im Gefäßstumpf so sehr, daß andere schwache Stellen des Thrombus erneut nachgeben. Fast gleichzeitig spritzt infolgedessen das Blut an einer anderen Stelle hervor. Bei günstiger Beleuchtung kann man zuweilen beobachten, wie die im Thrombus verlaufenden Blutsträßen dabei gewissermaßen verlagert werden, wobei gleichzeitig starke Massenverschiebungen in dem grauen Ppropf vor sich gehen.

Dieser sprunghaft wechselnde Blutaustritt aus der Thrombusmasse dauert gewöhnlich höchstens einige Minuten. Dann stockt die Blutung ziemlich plötzlich, um aber meistens nach $\frac{1}{2}$ bis 2 oder 3 Min. von neuem zu beginnen. So wechseln nun blutungsfreie Intervalle mit Blutungen, die ein- oder mehrstrahlig sein können; jede dieser Phasen kann Bruchteile einer Minute oder mehrere Minuten dauern. Schließlich werden die Intervalle immer länger, die Blutungsstöße unbedeutend. Oft kann noch nach 5—10 oder mehr Minuten ein Blutungsrückfall eintreten. Daher sind genaue Zeiten für die gewöhnliche Blutungsdauer kaum anzugeben. An den kleinsten Arteriolen genügt häufig weniger als 1 Min. zur Blutstillung, an den größeren Gefäßen muß man meist mit 10 bis 20 Min. bis zum endgültigen Stillstand rechnen. Merkwürdigerweise ist dabei kein sicherer Unterschied in der Blutungsdauer an Arterien und Venen zu bemerken. Auf Grund zahlreicher Beobachtungen darf man wohl behaupten, daß die Wachstumsgeschwindigkeit des Thrombus — welche natürlich nicht exakt meßbar ist — im ganzen von der in der Zeiteinheit ausströmenden Blutmenge abhängt. Infolgedessen wird die Vene langsamer verschlossen als die Arterie; bei ihr genügt aber der einmal gebildete Ppropf wohl früher zur endgültigen Blutstillung, weil der andrängende Blutdruck geringer ist. So erklärt es sich, daß im

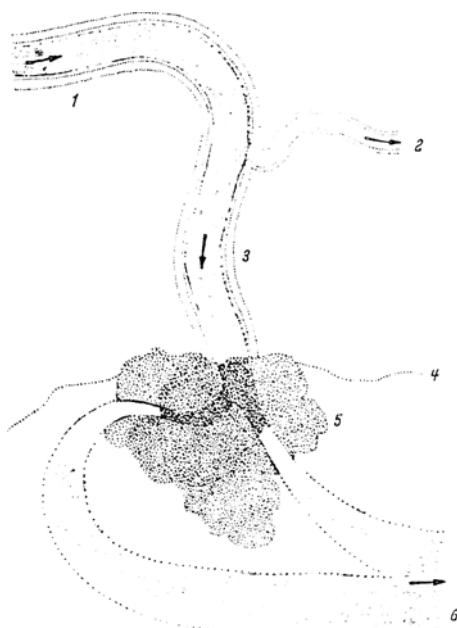


Abb. 5. Thrombotische Blutstillung nach Durchschneidung einer Arterie. 1 Gefäßstamm, 2 Nebenast, der während der Blutung leer gewaschen ist, während des Blutungsstillstands aber das Blut aus 1 ableitet, wogegen der Stumpf 3 dann leer gewaschen wird. 4 Schwelllinie im Mesenterium, 5 Thrombus, 6 die im Wasserbad abfließende Blutung.

ganzen die beiden Gefäßarten in der Blutstillung doch etwa gleichgestellt sind. An Capillaren hat man nur sehr selten Gelegenheit, die thrombotische Blutstillung zu beobachten, weil der Blutaustritt ja gewöhnlich durch Verklebung verhindert wird. Kommt eine Blutung zustande, so wird sie nicht anders als an kleinen Venen gestillt. Etwa vorkommende Gerinnungsvorgänge bleiben bei der intravitalen Beobachtung unerkannt. Immerhin ließen in einigen Fällen Erythrocyten, die mit dem Gefäßstumpf verklebt waren, an etwas Derartiges denken. Hierüber werden jedoch die histologischen Untersuchungen der capillären Blutstillung deutlicheren Aufschluß geben.

Der Thrombus besteht aus geballten Plättchenmassen, die bei starker Vergrößerung fein gekörnt erscheinen. Eingelagerte Erythrocyten sind recht häufig, Leukocyten dagegen nur selten zu erkennen. Mit jedem Blutungsrezidiv wächst auch der Thrombus, selbst wenn es nur 10 bis 15 Sek. gedauert hat. Der Plättchenpropf läßt keinen Fortsatz in die Gefäßlichtung hinein erkennen, sondern ist an den Wundlippen des Gefäßstumpfes befestigt. Hier findet er einen erstaunlich festen Halt, wie man beim Versuch, ihn mit einer Nadel abzulösen, feststellen muß. Dabei kommt es übrigens nur zu überraschend kurz dauernden Blutungsrückfällen. Ähnliche, meist kurze Rückfälle werden durch andere, leichte Beeinflussungen herbeigeführt, so z. B. recht regelmäßig durch Überprüfen mit beliebig temperierter Kochsalzlösung. Auflegen des Deckglases, Einstellen mit starker Optik usw. Von vornherein gehemmt wird die Thrombose durch starke Flüssigkeitsströme, welche dann Teile des heranwachsenden Thrombus davon führen. Dies war ja der Grund, die Durchschneidungsversuche im stehenden Wasser und nicht bei Bevrieselung vorzunehmen.

Auch wenn Venen und Arterien nicht durchschnitten, sondern nur mit einer feinen Nadel angestochen werden, können Thromben entstehen. Die Nadel wird senkrecht zur Gefäßachse und am besten parallel zum Objekttisch eingeführt; daß beim Stich von oben komplizierende, passive Gefäßwandveränderungen eintreten, wurde schon geschildert. Während des Stiches wird das Gefäß ein wenig gezerrt; es entleert sich dadurch an der Stichstelle, und die Nadel durchstößt dann wohl immer auch die gegenüberliegende Gefäßwand. Es ist also Ein- und Ausstichstelle zu unterscheiden.

Das einzige, sichere Zeichen des geglückten Stiches ist eine Blutung aus den Stichkanälen heraus. Fehlt sie, so darf trotzdem wohl in vielen Fällen damit gerechnet werden, daß die Nadel die Gefäßlichtung durchquert hat, weil sich auch ohne Blutung anschließend eine intravasculäre Thrombose entwickeln kann. Bei den blutenden Stichen aber ist eine Thrombusbildung in die Gefäßlichtung hinein die Regel.

Tritt eine Blutung auf, so dauert sie im allgemeinen nur kurz. Sie verläßt eigentlich spritzerförmig den Stichkanal, sobald die Nadel

herausgezogen wird; sie ist meist stärker an der Ein- als an der Ausstichstelle. Der Stillstand ist ganz unvermittelt. Ist die Zahl der ausgetretenen Erythrocyten nicht zu klein, so erkennt man an der Stelle, wo das Blut aus der Gefäßwand heraustrat, einen feinen grauen Ppropf. Bei geringen Blutungen hat sich der Verschluß vermutlich innerhalb des Defektes in der Gefäßwand entwickelt und ist eben nur wegen der schweren optischen Zugänglichkeit dieses Gebietes nicht auszumachen. Ebenso wie bei Durchschneidungen kommen stoßartige, stets kurz-dauernde Blutungsrückfälle vor.

Das Hauptinteresse der Stichverletzungen liegt aber in den Vorgängen, welche sie im Gefäßinneren auslösen. Aus älteren histologischen Untersuchungen ist schon bekannt, daß der blutstillende Ppropf, welcher Stichwunden an größeren Venen verschließt, nicht nur nach außen, sondern auch in die Lichtung hinein wächst [z. B. *Eberth* und *Schimmelbusch* (2), *M. B. Schmidt*]. Dadurch bekommt der Ppropf erst den notwendigen Halt, und wird bei größeren Traumen nicht gleich wieder vom Blutdruck aus der Gefäßwand herausgedrückt. Bei den intravital beobachteten feinsten Stichen, steht nun das nach innen gerichtete Wachstum des Verschlußpropfes weit im Vordergrund. Häufiger wird es auch dann beobachtet, wenn gar keine Blutung nach außen erfolgte. In diesen Fällen ist der Thrombus also an der verletzten Intima und nicht eigentlich im Stichkanal verwurzelt.

Gewöhnlich schon innerhalb der ersten Minute nach dem Stich bildet sich an der Einstichstelle, häufig zugleich am Ort des Ausstichs, eine graue, wandständige Erhebung, die sich schnell in die Lichtung hinein vergrößert. Sind zwei gegenüberliegende Thromben vorhanden, so berühren sie sich bald. Innerhalb kürzester Zeit, z. B. in 10—30 Sek., ist dann ein quer durch die Lichtung reichender zylindrischer Ppropf entstanden, der gewöhnlich die Länge von $1\frac{1}{2}$ —2 Gefäßdurchmessern erreicht. Hieran findet derandrängende Blutstrom natürlich ein starkes Hindernis. Es wird dadurch sanduhrförmig eingeengt, oder nur einige perl schnurartige Ketten von Erythrocyten rücken langsam durch die grauen Massen durch. oder schließlich kann die Strömung auch ganz stoeken. Der letztere Zustand ist in Abb. 6a wiedergegeben, wo zugleich die häufig deutlich erkennbare Einlagerung von Leukocyten in den graugekörnten Ppropf zu sehen ist.

Ein unvollständiger Verschluß der Lichtung bleibt nie, ein vollständiger sehr selten unverändert bestehen. Am häufigsten wird die Auflagerung ganz weggerissen und bildet sich gar nicht oder nur als kleinerer (und dann ziemlich dauerhafter) Wandbelag von neuem. Im kleineren Teil der Fälle sieht man einen dauernden Wechsel zwischen Abrissen und neuer Bildung von thrombotischen Massen. Dieses Spiel kann einige Minuten dauern, wurde einmal aber auch 19 Min. lang beobachtet. Der Wechsel kann verschieden schnell sein. Vermutlich werden neue

Thromben schneller aufgebaut bei starker Strömung und engen Gefäßen, langsamer in träge durchströmten, weiten Venen. In günstigen Fällen kann man innerhalb 1 Min. bis zu 4mal Entstehung und Abriß der grauen Massen sehen. Der Abriß kann vollständig sein; gleich danach wieder werden am gleichen Gefäß nur Bruchstücke losgelöst. Das letztere Vorkommen ist in Abb. 6b festgehalten, die auch zeigt, wie der

Blutstrom sich den Lücken im Thrombus anpaßt. Wenn die Wandverletzung besonders schwer ist, kommt es übrigens auch vor, daß der Blutstrom den Widerstand des Thrombus schließlich nicht mehr überwindet und endgültig stockt.

Die Wirkung von Nadelstichen auf Capillaren und kleine Venen der menschlichen Haut wurde von Heimberger (1, 2, 4) mit dem in der Einführung besprochenen Ergebnis untersucht, daß sich eine Aufhellung bilde, die durch Kontraktion der Wand verursacht sei. Schlagartig können die Aussparungen verschwinden; gleichzeitig schwimmt mit dem Blutstrom eine „helle Lücke“ davon, und das Spiel beginnt wieder von neuem. Die helle Lücke soll nach Heimberger dadurch entstehen, daß in den Raum, der bei plötzlicher Lösung der Kontraktion frei wird, Plasma ohne Blutkörperchen hineingerissen wird. Diese „Plasmalücke“ schwimme dann als

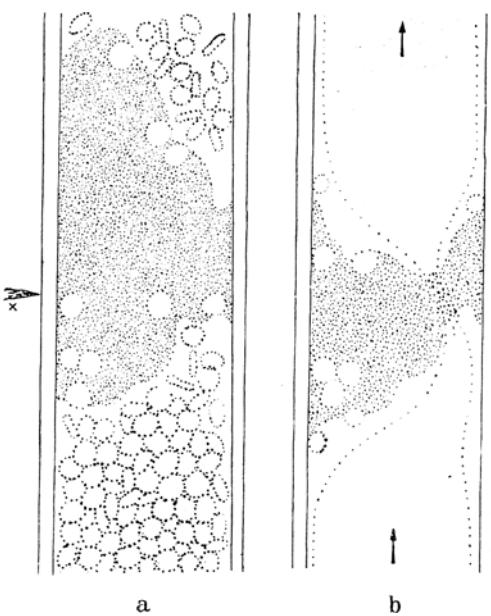


Abb. 6a und b. Intravasculäre Thrombose nach querer Durchstechung einer Vene. Mit x ist die Lage der Nadel vor Ausführung des Stiches bezeichnet. In a ist die Lichtung vollständig verlegt, die Strömung unterbrochen; in b ist eine großer Teil des Thrombus abgerissen, die Strömung wieder in Gang gekommen.

Ganzes davon. Auch wenn man alle anderen Einwände beiseite läßt, wie die Unwahrscheinlichkeit der akuten Aufhebung von Kontraktionen oder des Ansaugens reinen Plasmas unter diesen Bedingungen, so genügen schon die eben geschilderten Befunde im durchfallenden Licht um Heimbergers Befunde richtig zu deuten. Das Auflicht gibt eben gar keine Möglichkeit, zu unterscheiden, ob eine Aufhellung des roten Achsenstroms durch Plättchenthromben, reine Plasmastromung oder Wandkontraktion verursacht ist. Im Durchlicht aber erlaubt die körnige Struktur des Thrombus und die klare Erkennbarkeit der Gefäßwand hierüber ein sicheres Urteil. Heimberger (3) hat diesen Mangel selbst empfunden und wenigstens teilweise dadurch auszugleichen versucht, daß er durch Farbstoffinjektionen die Gefäßwand *in vivo* darzustellen unternahm. Bei den hergehörigen Versuchsergebnissen Heimbergers haben derartige Hilfsmittel jedoch keine Anwendung gefunden.

4. Die örtlichen Kreislaufveränderungen. Die Kreislaufverhältnisse in einem undicht gewordenen Gefäßbezirk genau zu untersuchen, ist aus

mehreren Gründen wichtig. Einmal gelangt man so zu einem Urteil über die von *Bier* und *Stegemann* vertretene Meinung, die Blutstillung komme zu einem wesentlichen Teil dadurch zustande, daß die Blutströmung vom Verletzungsrand abgelenkt wird. Ferner werden bei den Kreislaufstudien Veränderungen des Gefäßinhalts aufgedeckt, besonders in Form des sog. Leerwassers, die im Auflicht nicht von Kontraktionen zu unterscheiden sind. Schließlich ergibt sich auch eine Beziehung zwischen der Art der Strömung und dem Aufbau des gefäßverschließenden Pflasters.

Im folgenden sollen zunächst die Auswirkungen der *Blutung*, dann diejenigen des *Gefäßverschlusses* auf die Blutbewegung und den Inhalt der angrenzenden Strombahn erörtert werden. Dabei ist zu beachten, daß nicht nur venöse und arterielle Blutung, sondern auch diejenige aus dem proximalen Stumpf von der aus dem distalen, also insgesamt 4 verschiedenenartige Blutungsquellen zu unterscheiden sind. Der proximale Stumpf der Arterie ist dabei die stärkste Quelle der Blutung und

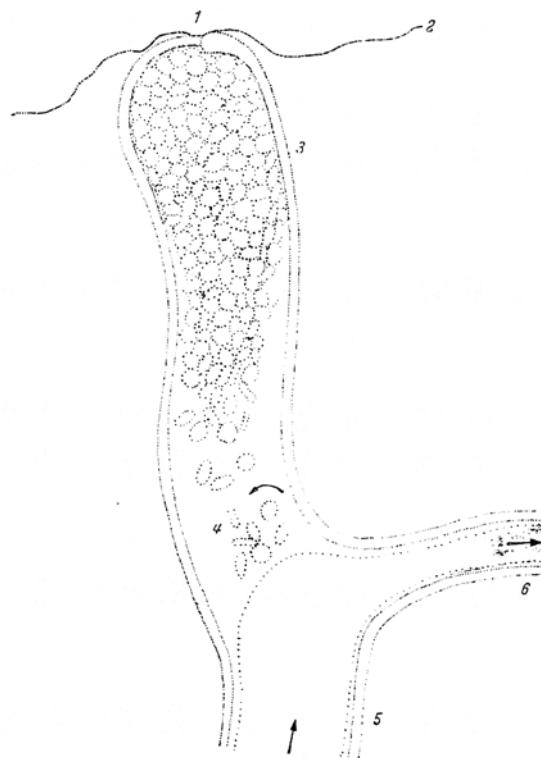


Abb. 7. Die Kreislaufverhältnisse an einem durch Verklebung verschlossenen Venenstumpf. 1 Verklebungsstelle, 2 Schnitt im Mesenterium, 3 stockende, leicht pulsierende Blutmasse im Stumpf, 4 leergewaschener Abschnitt mit wirbelartig bewegten Erythrocyten, 5 Hauptgefäß, Ableitung des Blutstromes durch den Nebenast 6.

bietet die bedeutendsten Umstellungen des Kreislaufs. Das austretende Blut behält hier während der Blutung naturgemäß seine ursprüngliche Richtung bei, bewegt sich aber viel schneller als vorher, da der Widerstand des zugehörigen Capillargebietes wegfällt. Wenn das durchschnittenen Gefäß nur der Nebenast eines wesentlich größeren Gefäßstammes ist, wie das im Schema 1a der Abb. 8 gezeichnet ist, so wird die Blutung aus dem Stamm gespeist, ohne daß sicher nachweisbare Kreislaufstörungen im unverletzten Hauptast zu bemerken wären.

Dagegen wird die Strömung im unverletzten Nebenast sichtbar verändert, wenn das größere Gefäß (oder ein etwa gleichkalibriges) einer solchen Gabelung durchschnitten wird. Diesen Fall gibt Schema 2a in Abb. 8 wieder, wobei die häufigste Form aus mehreren verwandten

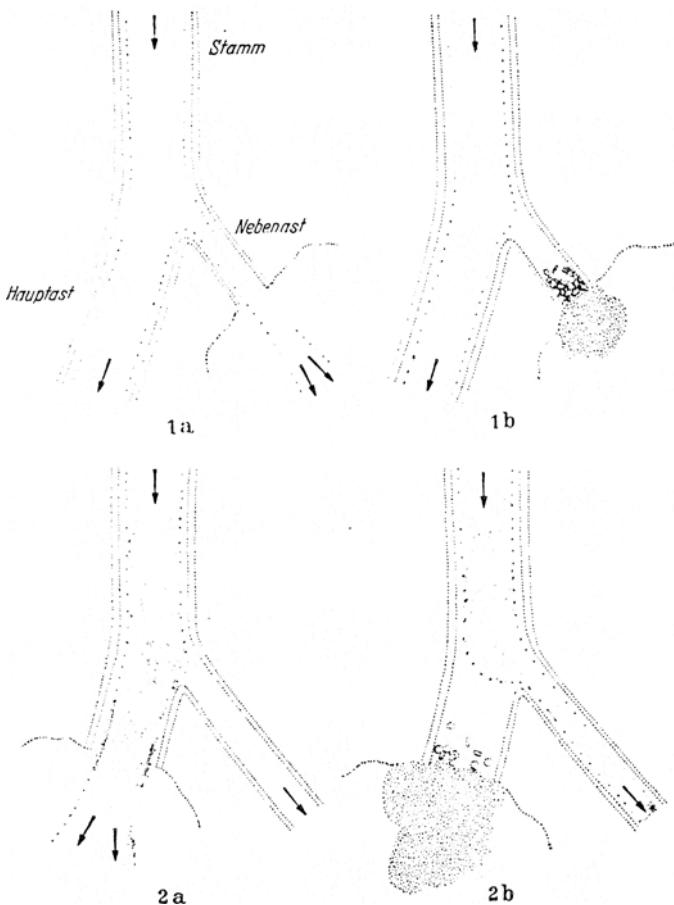


Abb. 8. Schematische Darstellung der Kreislaufverhältnisse nach Gefäßdurchschneidung. Links (a) während der Blutung, rechts (b) nach thrombotischem Gefäßverschluß. Oben (1) bei Durchschneidung des Neben-, unten (2) des Hauptastes.

Störungen ausgewählt ist. Sie besteht in reiner Plasmaströmung des Nebenastes, als Strömung erkennbar am gelegentlichen schnellen Hindurchschwimmen einiger abgesprengter Erythrocyten durch das Gefäß. Aus früheren Kreislaufbeobachtungen ist bekannt, daß „Leerwaschen“ dann eintreten kann, wenn die Strömung eines abgehenden Astes verlangsamt, im Stammgefäß aber nicht verändert wird; so hat Krogh es bei umschriebener Kontraktion des Nebenastes, Tannenberg bei Tätigkeit

seiner abschnürenden „Pförtnerzellen“ beobachtet. Leerwaschen erfolgt also, wenn der plasmatische Randstrom des Stammgefäßes allein schon genügt, um das abgehende Gefäß zu speisen. Da es hierbei nur auf das Verhältnis der beiden Stromgeschwindigkeiten ankommt, hat die Strombeschleunigung im Hauptgefäß die gleiche Wirkung wie eine Stromverlangsamung im Nebenast; der erstere Vorgang verursacht bei der Blutung, der letztere bei den genannten, von anderer Seite mitgeteilten Beispielen das Leerwaschen.

Obwohl die Strömung im leergewaschenen Nebenast wahrscheinlich nicht verlangsamt ist, wird es in seinem Versorgungsgebiet infolge des Erythrocytenmangels doch zur Anoxämie kommen. Ebenso wird die Sauerstoffversorgung auch in jenen Fällen verschlechtert sein, wo es zwar nicht zum vollen Bild des Leerwaschens, aber doch zu einer wesentlich plasmareicheren Strömung kommt als normal. In seltenen Fällen kehrt sich sogar die Strömungsrichtung im Nebenast um, vermutlich immer dann, wenn er arterielle oder arteriovenöse Anastomosen besitzt. Auch dann ist mit Anoxämie im Capillargebiet des Nebenastes zu rechnen. So kann also tatsächlich die Eröffnung eines Blutgefäßes die Strömung auch in seinem unverletzten Partner an der nächsten Gefäßgabelung schwer beeinträchtigen und zur Anoxämie der Nachbargewebe führen. Diese Annahme liegt aber gerade den Vorstellungen zugrunde, welche *Bier* und *Stegemann* über das Wesen der Blutstillung entwickelt haben. Man muß sich nur wundern, daß *Stegemann* bei seinen darauf gerichteten Studien am Mesenterium die eben dargelegten Verhältnisse nicht vermerkt und als Stütze seiner Meinung verwertet hat. *Bier* nahm an, daß das Capillarbett der anoxämischen („bluthungrigen“) Nachbargewebe sich erweitert und zu einer Kreislaufreaktion führt, die als Absaugen des Blutes von der Verletzungsstelle in die Nachbarschaft in Erscheinung tritt. Die beiden rechten Schemata der Abb. 8 deuten an, daß mit dem Augenblick des Blutungsstillstandes die Strömung in die vorher schlechter durchbluteten Nachbargewebe abgelenkt wird. Nun ist also die Frage, ob das Blut durch den thrombotischen Verschluß verdrängt oder aber im Sinne *Biers* von der Nachbarschaft „angesaugt“ wird.

Wenn eine Blutung in manchen Fällen zur Anoxämie der Nachbargewebe führt, so wird sich das betroffene Capillarbett zweifellos erweitern. Es erscheint nur sehr fraglich, ob eine derartige vermehrte Strömung in Seitenästen schon in Zeit von 20—60 Sek., also bis viele der arteriolären Blutungen zum Stillstand kommen, sich bereits einstellen und auswirken kann.

Würde eine schnelle und vollständige Capillarerweiterung die Strömung im Nachbargefäß wesentlich verstärken, so müßte dort mit der Zeit auch das Phänomen des Leerwaschens verschwinden; denn die plasmatische Randströmung des Hauptastes würde dann nicht mehr genügen,

um den beschleunigt durchströmten Nebenast zu speisen. Verfolgt man aber die Strömungsverhältnisse während wiederholter Blutungsrückfälle, so stellt sich mit jeder neuen Blutung der alte Zustand des Leerwaschens im Nebenast, wie er z. B. in Abb. 5 dargestellt ist, wieder her. Daraus läßt sich ablesen, daß sich auch in längeren Zeitabschnitten die Strömungsgeschwindigkeiten im verletzten und unverletzten Ast einander nicht bemerkenswert angeleichen.

Aber selbst, wenn durch Capillarerweiterung im Nachbargebiet dort ein gleichniedriger Kreislaufwiderstand wie im verletzten Gefäß herrschen würde, so könnte das im höchsten Falle eine Verminderung der Blutungsstärke auf die Hälfte zur Folge haben; denn sowohl das verletzte wie das unverletzte Gefäß würde dann unter gleichen Druckverhältnissen durchströmt. Dabei sind die beiden Gefäße noch als gleich groß angenommen; tatsächlich tritt das Leerwaschen mit der möglichen Folge der Anoxämie gewöhnlich nur in den bedeutend kleineren Nebenästen eines verletzten Stamms auf.

Ferner ist darauf hinzuweisen, daß ein Absaugen des Blutes in sauerstoffhungige Nachbargewebe bei der Stillung *venöser* Blutungen naturgemäß überhaupt keine Rolle spielen kann. Auch für den distalen Arterienstumpf dürfte die Hauptquelle der Blutung in Venen und Capillaren zu suchen sein, wenn arterielle Anastomosen fehlen. Daher bleibt nur ein Spezialfall sehr eingeschränkter Art, auf den die *Bier-Stegemannsche* Hypothese überhaupt anwendbar ist, nämlich die Blutung aus dem Hauptast einer Gefäßgabel mit Leerwaschen des Nebenastes. Und gerade bei diesem Spezialfall machen es weder die Beobachtungen des Kreislaufs noch das Verhältnis der Gefäßkaliber wahrscheinlich, daß eine anoxämisch bedingte Hyperämie des Nachbargewebes in merklicher Form zur Blutstillung beitragen würde. Als wissenschaftlicher Gewinn dieser ganzen Erörterung ist lediglich festzustellen, daß am Rand von Blutungen gelegentlich mit anoxämischen Schäden zu rechnen ist. Hierdurch erklären sich vielleicht die schmalen Nekrosezonen, die man z. B. am Rand von Nieren- und Leberrupturen sehen kann; jedenfalls braucht man also zu ihrem Verständnis nicht auf eine dyshorische Schädigung durch das ergossene Blut zurückzugreifen.

Nur wenige Worte sind über die Kreislaufverhältnisse zu sagen, welche an verletzten Venen und am distalen Arterienstumpf angetroffen werden. Am distalen Venenstumpf ergießt sich das Blut nach außen, ohne daß eine Beschleunigung der Strömung, die in geringem Maße zu erwarten ist, sich bei der Beobachtung einwandfrei sicherstellen ließe. In den meist vorhandenen venösen Anastomosen kommt es zu den bekannten Umkehrungen der Strömung, für welche das blutende Gefäß zunächst zum Ziele wird; mit dem Augenblicke des wirksamen Gefäßverschlusses stellt sich der Kreislauf wiederum neu ein und umgeht das Hindernis, welches nun das verletzte Gefäß bietet. An proximalen

Venenstümpfen herrschen im allgemeinen gleichfalls die eben geschilderten Verhältnisse, natürlich nachdem sich die Strömung im Augenblick der Blutung umgekehrt hat. Während die venöse Blutung aus beiden Stümpfen etwa gleich stark ist, verläuft sie am distalen Arterienstumpf gewöhnlich doch bedeutend leichter und kürzer als am proximalen. Doch werden diese Verhältnisse stets von der Mikroarchitektonik des betreffenden Gefäßbaumes abhängen.

Nach diesem Überblick über den örtlichen Kreislauf während der Blutung sollen jetzt die Veränderungen besprochen werden, welche sich im Stumpf des verletzten Gefäßes nach Verschluß seines freien Endes abspielen. Dabei macht es keinen Unterschied, ob proximales oder distales Stück, Vene oder Arterie, betrachtet werden. Die einfachsten Bedingungen trifft man in Stümpfen an, die schlagartig und vollständig durch Verklebung geschlossen werden. Ein solches Beispiel ist in Abb. 7 wiedergegeben. Zunächst haben die Erythrocyten dann die bekannte ungeordnete Lagerung stockenden Blutes. Sodann bemerkst man, daß sie ganz langsam und mit Unterbrechungen sich der Abgangsstelle des Gefäßes nähern. Dabei bleibt aber die Lichtung in ihrer ursprünglichen Weite bestehen. Folglich entleert sich nicht, wie manche meinten, der Gefäßstumpf, sondern in seinem Inhalt werden die roten Blutkörperchen langsam durch Plasma ersetzt. Dieser Vorgang ist am deutlichsten in dem mit 4 bezeichneten Gefäßabschnitt in Abb. 7 zu erkennen. Hier wölbt sich der rote Achsenstrom des Hauptstammes ein wenig in den Stumpf vor, ehe er in den ableitenden Nebenast einbiegt. An der Stelle seiner stärksten Krümmung springen dauernd einzelne Erythrocyten heraus und mischen sich hier mit einer kleinen Gruppe von Blutkörperchen, die kreisende Bewegungen (im Sinne der Pfeilrichtung) ausführen. Ein Teil von diesen wird sodann wieder in den roten Achsenstrom aufgenommen. Bei diesem dauernden Wechsel ist besonders im Beginne des Leerwaschens nicht zahlenmäßig zu verfolgen, ob mehr Zellen den Stumpf verlassen, als in ihn eintreten. Doch muß dies so sein, da man anders nicht erklären könnte, wie der Anfangsteil des Gefäßes schließlich fast nur noch Plasma enthält. Der Rest des Stumpfes enthält dann locker verteilte, das äußerste Ende oft dichter gelagerte Erythrocyten. An ihnen bemerkst man öfter pulsierende Bewegungen, die in Richtung auf die Verklebungsstelle schwächer werden. Je kürzer der Stumpf, um so vollständiger wird sein Inhalt durch Plasma ersetzt.

Auch wenn ein Stumpf nicht verklebt, sondern thrombotisch verschlossen wird, spielen sich ähnliche Veränderungen seines Inhaltes ab. Jedoch kommen sie auf die eben geschilderte Weise nur zustande, wenn der Blutungsstillstand schlagartig erfolgt, also mit vergleichbarer Geschwindigkeit wie die mechanische Verklebung während des verletzenden Schnittes. Wenn andererseits der Abfall der Blutungsstärke nur eine

oder wenige Sekunden benötigt, so ist dadurch in einer kurzen Übergangsphase zwischen Blutung und Strömungsstillstand eine Grundbedingung zur Plasmaströmung gegeben, nämlich Stromverlangsamung bei unveränderter Geschwindigkeit im übergeordneten Gefäß. In solchen Fällen sieht man bereits das Plasma am Abgang des verletzten Gefäßes in den Stumpf eintreten, wenn aus der Verletzungsstelle der ursprüngliche rote Inhalt des Stumpfes als letztes ausgepreßt wird. Es kann sogar dazu kommen, daß der letzte Abschnitt der „Blutung“ infolgedessen rein plasmatisch ist; auf die Bedeutung dieses Vorkommnisses und die Art seines Nachweises wird zurückzukommen sein.

Infolge Leerwaschens des blutenden Gefäßes direkt vor dem Blutungsstillstand kann also der Stumpf bei seinem vollständigen thrombotischen Verschluß bereits ganz oder fast ganz mit Plasma gefüllt sein. Es wird gewissermaßen das letzte Blut aus dem Stumpf durch Plasma verdrängt oder, wenn man so will, ausgepreßt. Der Unterschied gegenüber dem Leerwaschen nach Verklebung besteht darin, daß die Erythrocyten durch Plasma ersetzt werden, indem sie den Stumpf durch die Verletzungsstelle und nicht in der entgegengesetzten Richtung verlassen. Diese Erscheinung kann im durchfallenden Licht gar nicht verkannt werden; im auffallenden dagegen ist eine schwerwiegende Täuschung möglich. Da man hier nicht die Gefäßwand und nicht das Plasma, sondern nur die Erythrocyten sieht, läßt sich die „Verdrängung“ der Erythrocyten durch Plasma am Ende der Blutung gar nicht von einer durch Kontraktion bewirkten Entleerung des Gefäßes unterscheiden. In einigen Untersuchungen über Blutstillung wurde aber aus dem Verschwinden der Erythrocyten unter diesen Bedingungen gefolgert, daß das Gefäß habe sich durch Zusammenziehung verschlossen. Dieser Schluß, der vor allem den Studien von *Magnus* an der Haut des Menschen und des Frosches ihren Beweiswert für die vasculäre Natur der Blutstillung geben sollte, war zu jener Zeit zumindest naheliegend. Einmal war die hier beschriebene plasmatische Endphase der Blutung damals überhaupt nicht bekannt. Andererseits hat *Magnus* selbst eindrucksvolle Beobachtungen an großen und kleinen Gefäßen mitgeteilt, welche die Kontraktion als eine Reaktionsform, auch auf stumpfe Traumen ohne Gefäßeröffnung, wahrscheinlich machten. Nachdem nun aber im durchfallenden Licht die blutstillende Rolle der Kontraktion an kleinen Gefäßen als belanglos erkannt und andererseits das Vorkommen der reinen Plasmaströmung ins rechte Licht gerückt worden ist, müssen die seinerzeit gezogenen Schlußfolgerungen revidiert werden. Allerdings sind die vorliegenden Versuche am Kaninchen, die von *Magnus* aber am Frosch angestellt. Und einige kurze Angaben im Schrifttum (*Herzog, Klemensiewicz*) deuten darauf hin, daß beim Kaltblüter die kleinen Arterien vielleicht stärkere Kontraktionen aus gleichem Anlaß erleiden als beim Warmblüter. Aber gerade die eingehenden Studien, welche *Herzog* an

Froschcapillaren im durchfallenden Licht angestellt hat, haben keine brauchbare Unterlage für vasokonstriktorische Blutstillung ergeben. Es besteht also höchstens die Möglichkeit, daß neben der Unzweckmäßigkeit der Verwendung auffallenden Lichtes auch noch die Wahl eines Versuchstieres, das anders als der Mensch reagiert, dazu beigetragen hat, der Zusammenziehung von Arteriolen eine Rolle bei der Blutstillung zuzuweisen, die sie tatsächlich nicht spielt.

Die an sich sehr instruktiven Versuche von *Magnus* an den Capillaren des menschlichen Nagelfalzes können bei dieser Sachlage auch nicht als Beweis der blutstillenden Vasokonstriktion angesehen werden. Übrigens schränkt *Magnus* selbst an einer Stelle (3) den Rückschluß auf Kontraktion etwas ein, wenn er schreibt: „Nach dem Stillstand der Blutung ist also die Capillare nicht thrombosiert, sondern sie ist bis zum Verschwinden der Lichtung kontrahiert. *Jedenfalls enthält sie keine Erythrocyten mehr*¹, und sie nimmt auch keine wieder auf, sie bleibt verschwunden.“ Nach den hier eingehend wiedergegebenen Befunden im durchfallenden Licht liegt der thrombotische Verschluß eben nicht in, sondern vor der Gefäßlichtung; die Capillare ist im Auflicht „optisch leer“, nicht weil sie kontrahiert wäre, sondern weil sie Plasma enthält.

Gibt einerseits die plasmatische Endphase der Blutung die richtige Erklärung dafür, daß man die Gefäße im Auflicht mit Eintritt des Blutungsstillstandes verschwinden sieht, so ist ihre Kenntnis darüber hinaus wichtig, um die jeweilige Zusammensetzung des gefäßverschließenden Pfropfes besser zu verstehen. Es wurde schon angedeutet, daß bei besonders langsamem Versickern der Blutung nicht nur der Stumpf sich mit Plasma füllt, sondern daß dann auch der letzte Abschnitt der Blutung in Wirklichkeit ein Plasmaaustritt ist. Der Nachweis dieser Erscheinung ist leicht zu führen, wenn einzelne Erythrocyten in dem Plasmastrom mitschwimmen. Man sieht sie dann im Plasma durch den Stumpf herabschwimmen und anscheinend unbehindert durch Lücken im Thrombus in die Bespülungsflüssigkeit austreten. Hinzu kommt als weitere Quelle des Plasmaaustritts aus dem Thrombus der Beginn eines jeden Blutungsrückfalls; denn hierbei muß ja zunächst das den Stumpf füllende Plasma sich entleeren. Bei verletzten Capillaren schließlich ist das Leerwaschen so gewöhnlich, daß hier in besonders starkem Maße mit „unsichtbarer“, d. h. plasmatischer Blutung zu rechnen ist.

Um die Bedeutung der plasmatischen Blutungsphase richtig zu würdigen, muß man sich erinnern, daß die Blutplättchen bei geordneter Strömung im roten Achsenfaden schwimmen (*Eberth* und *Schimmelbusch*). Sie gelangen infolgedessen nicht in die Plasmasströmung, wie die darauf gerichtete Beobachtung auch bestätigt. Der Beitrag, den die plasmatische Blutungsphase zum Aufbau des Gefäßverschlusses beitragen kann, ist also ausschließlich in der Abscheidung von Fibrin zu

¹ Von mir in Schrägschrift.

suchen. Da nun Fibrin während der Lebendbeobachtung nicht mit Sicherheit zu erkennen und besonders innerhalb des Thrombus nicht nachzuweisen ist, muß hier die histologische Methode zu Hilfe kommen. Es kann vorweggenommen werden, daß die Lage des Fibrins im Thrombus tatsächlich dafür spricht, daß es während der letzten Blutungsphase rings um die den Thrombus durchziehenden Blutkanäle abgeschieden worden ist. Die später zu erörternde maßgebliche Rolle der Fibringerinnung für die Blutstillung an Parenchymcapillaren hängt vielleicht auch mit der Neigung der Capillaren zum Leerwaschen zusammen. Doch hiermit betreten wir bereits ein Gebiet, wo sich Lebendbeobachtung und histologische Methode ergänzen müssen.

Die Kreislaufstörungen nach Stichverletzungen sind wesentlich einfacher als diejenigen nach Schnitten. Die beschleunigte Strömung mit ihren Folgen fällt hier weg, da es ja keine wesentliche Blutung nach außen gibt. Der dauernde Wechsel von Aufbau und Abriß des intravasculären Thrombus führt zu entsprechenden Änderungen in der Strömung. Während des vollständigen oder fast vollständigen Verschlusses kann es zum Leerwaschen der zuführenden Strombahn kommen. Meist ist aber der Wechsel in der Thrombusgröße zu schnell dafür. Die Strömung kommt oft zunächst in Form perlschnurartiger Erythrocytentendurchtritte in Gang, welche sich am Endothel entlang ziehen oder den Thrombus auf unregelmäßigen Wegen durchqueren. Diese Bilder hat Heimberger (2) auch an angestochenen menschlichen Hautcapillaren gesehen und abgebildet, aber auf eine Faltung des Endothels durch Kontraktion bezogen. Wenn sich der intravasculäre Thrombus löst, kann er gelegentlich wie ein Embolus wirken, wird aber in Venen schließlich doch langsam von der nachfolgenden Blutsäule weitergeschoben.

Abschließende Würdigung der intravital erkennbaren Grundvorgänge der Blutstillung. Soweit die vorliegende Arbeit zu den neueren Anschauungen über die Blutstillung Stellung nimmt, mußte sie sich weniger mit dem abgeschlossenen Bild des Blutungsstillstandes im mikroskopischen Präparat als mit den lebendigen Abläufen befassen. Wenn wirklich die Funktion der Gefäße und nicht ihr Inhalt die Blutung zum Stehen bringt, ist eine Methodik erforderlich, die den funktionellen Vorgang selbst und nicht nur das schließliche Produkt erfaßt. Die hier mitgeteilten Lebendbeobachtungen wurden so zum Anlaß sich mit den wichtigsten Grundlagen der neuen Lehre auseinanderzusetzen, wonach die Blutstillung *nicht* in maßgeblicher Weise vom Blute besorgt werden soll. Die Befunde früherer Untersucher, welche im Sinne der Gefäß- oder Kreislauffunktion ausgelegt wurden, haben eine andere, einfache Deutung erfahren, welche mit der thrombotischen Natur der Blutstillung in guter Übereinstimmung steht. Damit ist der kritische Teil der vorliegenden Arbeit im wesentlichen abgeschlossen. Zugleich sind die wichtigeren Vorgänge der Blut-

stillung — allerdings mit Ausnahme der capillären Parenchymblutungen — jetzt bereits klar erkennbar und lassen sich mit folgenden Sätzen umreißen:

Von den 4 Grundvorgängen, welche hier unterschieden wurden, ist einzig die *Thrombose* zur Blutstillung unentbehrlich. In kürzester Zeit bildet sich ein echter, aber extravasculär gelegener Abscheidungs-thrombus, der die Gefäßwunde wirkungsvoll verschließt. Venen und Arterien unterscheiden sich dabei weder in der Art des Verschlusses noch wesentlich in der zur Blutstillung benötigten Zeit. Die Blutung steht nicht durch ein langsames Versiegen, sondern verläuft intermittierend, wobei der zeitliche Abstand der Rückfälle immer größer wird. Rückfälle können auch durch Beschädigung des Thrombus und sonstige störende Eingriffe herbeigeführt werden. An Stichverletzungen kann sich intravasculäre Thrombose anschließen.

Die örtliche *Kreislaufumstellung* wird verursacht durch die erhöhte Stromgeschwindigkeit während der Blutung, und durch die verminderte nach Verschluß der Gefäßwunde. Die besonderen Verhältnisse in proximalen Arterienstümpfen können während der Blutung eine reine Plasmaströmung in kleinen Nebenästen des zum verletzten Gefäß gehörigen Hauptstamms zur Folge haben. Die dadurch bedingte Anoxämie und eventuelle Capillarerweiterung führt jedoch nicht zu einer merklichen Ablenkung des Blutstroms in die Nachbargewebe, die aus hämodynamischen Gründen ohnehin die Blutung nie stärker als um 50% vermindern könnte. Für die Mehrzahl der Blutungen fehlt überdies die Möglichkeit einer Ablenkung in anoxämische Nachbargewebe, da die Ernährung derselben nicht behindert ist. Die Umleitung des Blutes um ein verletztes Gefäß ist also immer die Folge und nie die Ursache des Blutungsstillstandes. In vollständig oder nahezu verschlossenen Gefäßstümpfen wird der Gefäßinhalt großenteils durch Blutplasma ersetzt. Im Zusammenhang hiermit haben Blutungen häufig eine „plasmatische Endphase“, bei welcher die Gelegenheit zur Fibrinablagerung in verstärktem Maße, dagegen nicht mehr die Möglichkeit der Plättchenabscheidung gegeben ist.

Die *Kontraktion* verletzter Blutgefäße tritt höchst unregelmäßig ein und ist zu schwach ausgeprägt, um wesentlich zur Blutstillung beitragen zu können. Ein konstriktorischer Verschluß verletzter Gefäße wurde nie beobachtet.

Die mechanische *Verklebung* der Gefäßwand ist direkt durch das verletzende Instrument verursacht. Die Wandschichten werden miteinander verfilzt und zusammengepreßt, ohne daß irgendeine Niederschlagsbildung oder endotheliale Funktion dazu erforderlich wäre. Sie beruht darauf, daß an mikroskopisch kleinen Objekten die pressende Wirkung der Messerschneide die trennende bei weitem überwiegt. Der Nachweis dafür läßt sich durch Anpressen von Glasnadeln an Gefäße führen, was auch Verklebung im Gefolge hat. Bei ungeeigneter Aus-

führung von Stichen kann gleichfalls Verklebung eintreten, die dann als Spornbildung in der Gefäßlichtung sichtbar wird. Eine einmal gelöste Verklebung stellt sich nicht wieder ein. Die Verklebung stellt also nicht bestehende Blutungen, sondern verhindert überhaupt das Undichten werden von Gefäßen, was besonders bei Capillaren, die in ein zähes, faserhaltiges Grundgewebe eingelagert sind, große praktische Auswirkungen hat. Es ist daher nicht richtig, die Verklebung als eine blutstillende Endothelfunktion zu bezeichnen. In Wirklichkeit ist diese einzige vasculäre Veränderung, welche mit Erfolg gegen Blutungen aus kleinen Gefäßen gerichtet ist, eine blutungsverhindernde, besondere Form der Beschädigung der Gefäßwand.

b) Histologische Untersuchungen.

Die intravitale Mikroskopie im durchfallenden Licht gewährt die Möglichkeit, Lebensäußerungen der Gefäßwand und Kreislaufumstellungen gleichzeitig mit Veränderungen des Kreislaufs beobachten zu können. Daß diese Untersuchungsmethode uns in die Lage setzt, die rein funktionellen Abläufe gleichzeitig mit gestaltlich faßbaren zu verfolgen, verleiht ihr den besonderen Wert. Andererseits darf man nicht übersehen, daß manche Vorgänge trotzdem auch der intravitalen Beobachtung entzogen bleiben. So ist sie nur auf einen kleinen Sektor der verschiedenartigen Gefäßarchitekturen des Körpers, hier nur auf die membranartig angeordneten weitmaschigen Gefäße des Mesenteriums anwendbar. Erst die histologische Methode eröffnet dann einen Einblick in die blutstillenden Vorgänge nach Verletzungen parenchymatöser Organe. Auch eine gewisse Größe der Gefäße ist der intravitalen Untersuchung wiederum hinderlich. Schließlich läßt sich abgeschiedenes Fibrin während des Lebens ebensowenig fassen, wie die feinere Struktur der Thromben.

So erhält man erst dann ein vollständiges Bild der Blutstillung, wenn die vorstehend mitgeteilten intravitalen durch histologische Befunde ergänzt werden. Es ist erstaunlich genug, daß bis jetzt im Schrifttum nichts über die mikroskopischen Befunde bei den ersten Stadien capillärer Parenchymblutungen zu finden ist. Diese Lücke zu füllen ist die eine Aufgabe dieses Abschnittes. Weiterhin wurde der feinere Bau der blutstillenden Verschlußpfröpfe untersucht, welche sich an mikroskopisch sichtbaren Gefäßen nach ihrer Durchschneidung entwickeln. Da dieser letztere Teil an das eben Besprochene anknüpft, wird er vorausgestellt, und dann erst auf das histologische Bild der capillären parenchymatösen Blutung eingegangen.

Methodisches. Eine weitere Absicht dieser Versuche war es, ein normales Vergleichsmaterial zu gewinnen für die im II. Teil besprochenen Versuche an gerinnungsgestörten Tieren. Infolgedessen ist das technische Vorgehen bei den normalen Tieren großenteils durch ihre spätere Verwendung als Kontrollen bestimmt. So wurde der Zeitpunkt, zu welchem die verletzten Tiere getötet wurden, so gewählt,

dass die Versuchsdauer annähernd mit derjenigen bei den heparinbehandelten, sich verblutenden Versuchstieren übereinstimmt, jedenfalls im allgemeinen nicht kürzer war. Auch wurde etwa 5—10 Min. vor dem Eingriff den Mäusen und Ratten eine ebenso große Menge physiologischer Kochsalzlösung eingespritzt, wie sie in den späteren Versuchen die Heparintiere erhielten. Wenn Körperhöhlen eröffnet oder größere Gewebsschnitte angelegt wurden, erfolgte der Eingriff in Äthernarkose.

Die Versuche an Mäusen, Ratten und Kaninchen werden im folgenden zusammenfassend besprochen, da sich irgendein grundsätzlicher Unterschied ihres Verhaltens nicht ergeben hat. Verletzte Blutgefäße wurden in vollständige Schnittserien zerlegt, sonstige Traumen in verschiedenen Höhen untersucht. Zur Färbung bewährte sich am besten die Dreifachfärbung nach *Masson*, welche Plättchen und Fibrin deutlich darstellt. Bei der Sektion wurden die Stärke des Blutverlustes, seine Folgen an den Organen und das makroskopische Aussehen der Wunden beachtet.

Zahlreiche orientierende Versuche wurden ausgeführt, um die am besten geeigneten Verletzungsarten ausfindig zu machen. Die betreffenden Gefäße und Gewebe sollten operativ leicht zugänglich sein und ihre Verletzungen beim Normaltier nicht zu lebensbedrohenden Blutungen führen; die verletzten Gefäße müssen sich — mit Hilfe des binokularen Mikroskops — gut isolieren und für die histologische Aufarbeitung herrichten lassen; bei Gefäßdurchschneidungen soll es möglich sein, gleichwertige venöse und arterielle Blutungen zu erzeugen. Diesen Bedingungen genügte bei der *Maus* die Durchschneidung der großen mesenterialen Gefäße, bei der *Ratte* der Gefäße des *Milzhilus*, beim *Kaninchen* von *subcutanen* Venen und Arterien der Bauchhaut. Capilläre Blutungen wurden an verschiedenen Geweben hervorgerufen. Am besten bewährte sich ein Flachschnitt an der Leber, durch welchen ein etwa 12—15 qmm großes Stück der Kapsel abgetragen wurde. Außerdem wurden senkrechte Schnitte und Risse der Leber, verschiedenartige Durchtrennungen der Milz, Flachschnitte der Zungenschleimhaut, Schnitte durch Fettgewebe und an der Haut angelegt.

Kurz erwähnt sei eine Reihe andersartiger Gefäßverletzungen, die den oben genannten Bedingungen nicht genügten. So sind die Milzgefäße der Maus derart in Fettgewebe eingelagert, daß sie präparatorisch schwer zugänglich sind; die Entfernung der ganzen Mäusemilz ohne Unterbindungen führt bei einem Teil der normalen Tiere zum Verblutungstod. Die Schenkelgefäße der Maus bluten ganz verschieden und unberechenbar, je nach der Lage, welche die Weichteile zur Gefäßwunde einnehmen. Die gleiche Schwierigkeit besteht bei den Hilusgefäßen der Niere und bei Stichverletzungen der unteren Hohlvene, deren Aufarbeitung zu Serienschnitten überdies umständlicher als bei kleineren, gut isolierbaren Gefäßen ist. Die technisch einfachste Operation, nämlich das Abschneiden von Ohr oder Schwanz bei der *Maus*, hat sich aus anderen Gründen, die später besprochen werden, nicht bewährt.

Die Mesenterialgefäße der Maus und Milzhilusgefäße der Ratte werden im durchfallenden Licht unter dem Greenough-Mikroskop operiert, die subcutanen Gefäße des Kaninchens mit dem gleichen Beobachtungsverfahren im auffallenden Licht. Beim Kaninchen wurde auf der einen Seite eine Vene, auf der anderen eine Arterie durchtrennt. Bei den kleinen Versuchstieren wurden entweder nur Venen oder nur Arterien durchschnitten, wobei die Zahl der Gefäße entsprechend den Heparinversuchen gewechselt wurde um Kontrollen zu gewinnen. Nicht selten bleibt die Blutung nach der Durchschneidung aus, weil sich die Gefäßwunde durch Verklebung schließt. Auch solche Gefäße wurden mikroskopisch untersucht, um diese Veränderung histologisch kennenzulernen, und weil die Blutung sich infolge Lösens der Verklebung später doch noch einstellen kann.

Ergebnisse.

1. Der thrombotische Verschluß von Venen und Arterien.

Im folgenden wird auf die ermüdende Aufzählung von Einzelbefunden verzichtet und stattdessen der thrombotische Gefäßverschluß zusammenfassend geschildert, so wie er sich an zahlreichen queren Gefäßdurchtrennungen vorfand. Auch die feineren histologischen Züge wiederholen sich in gleicher Art bei verschiedenen Gefäß- und Tierarten.

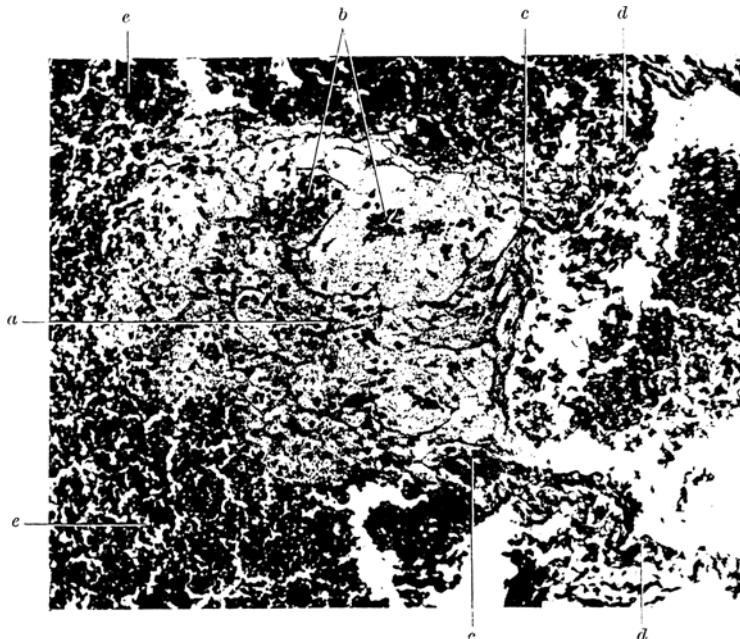


Abb. 9. Kaninchen mit normaler Blutgerinnung. Subcutane Vene der Bauchhaut, 2 Std. 35 Min. nach der Durchschneidung entnommen. Der Thrombus (*a*) setzt sich aus gekrümmten Plättchenmassen und dunkel gefärbten Fibrinstreifen zusammen und schließt einige Erythrozytenhaufen (*b*) ein; er ist am Durchschneidungsrand (*c*) der Vene (*d*) verankert. In der Gefäßlichtung nur Blut, kein Thrombus. Außerhalb eine größere Blutung (*e*). (Masson, 200mal.)

Den Verschluß einer subeutanen Bauchvene des Kaninchens gibt Abb. 9 als Typ der venösen Blutstillung wieder. Der Thrombus ist ringsum an der Schnittwunde der Gefäßwand verwurzelt. Er verschließt das verletzte Gefäß wie ein Deckel, aber nicht wie ein Flaschenkork; denn das Innere des Gefäßstumpfes enthält lediglich Blut. Ausnahmsweise kann von dem Deckel aus ein längerer Zapfen locker agglutinierter Plättchen weiter in die Gefäßlichtung hineinreichen. Zur Hauptsache ist der Verschlußpfropf aus feinkörnigen Plättchenmassen aufgebaut, die ja schon während des Lebens seine sichere Erkennung erlaubten. Mehrere Gruppen von Erythrocyten sind als Reste jener

Blutstraßen eingesprengt, welche sich vor dem Aufhören der Blutung durch den Thrombus hindurchwinden. Unerkannt blieben während des Lebens die beim Normaltier stets vorhandenen Einlagerungen von Fibrin. Sie durchziehen den Ppropf als Röhren und Lamellen und verstärken ihn wohl ähnlich wie die Balken einen Fachwerkbau. Die Grenze gegen das im Gefäß befindliche Blut wird oft durch eine deutliche fibrinöse Lamelle gebildet.

Der arterielle Verschluß gleicht dem venösen in allen wesentlichen Zügen; auch hier bleibt die Lichtung frei, von gelegentlichen zapfen-

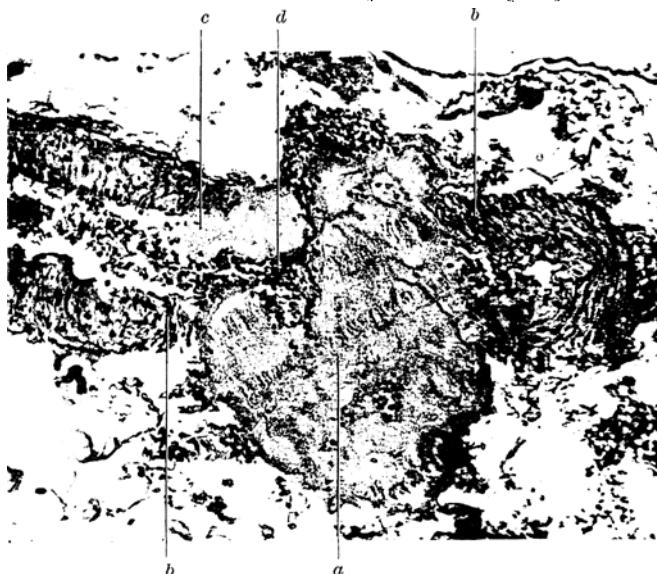


Abb. 10. Kaninchen mit normaler Gerinnbarkeit des Blutes. Subcutane Arterie der Bauchhaut, 35 Min. nach der Durchschneidung entnommen. Ein dichter Thrombus (*a*) verbindet callusartig die beiden Arterienstümpfe (*b*), an denen keine Kontraktion zu bemerken ist. Mit Ausnahme eines kleinen Zapfens (bei *c*) ist die Thrombose extravasular und nur an den Wundlippen befestigt. Bei *d* ist eine der durch den Thrombus führenden Blutstrassen getroffen. (Masson, 170mal.)

förmigen Hervorragungen aus dem Thrombus abgesehen. Abb. 10 ist ein Beispiel arterieller Blutstillung und zeigt eine Besonderheit, die an Arterien vielleicht etwas häufiger als an Venen vorkommt. Der proximale und distale Verschlusspfropf sind hier miteinander verbunden und überbrücken die Schnittstelle wie ein Callus. Dieses Vorkommen wird sich bei besonders großen Thromben und bei geringer Entfernung der Stümpfe einstellen. Leukocyten sind ebenso wenig wie an der Vene ein wesentlicher Bestandteil der Ablagerungen.

Aus den histologischen Schnitten lässt sich auch einiges darüber ablesen, wie der eben geschilderte Bau der Thromben entsteht. Innerhalb des eigentlichen Thrombus lassen sich einzelne Plättchen nicht

mehr abgrenzen. Vielmehr bilden sie hier fädig-netzige, manchmal etwas wolkige Massen, die durch eine partielle Verschmelzung der Bausteine zustande kommen, also weder ein Agglutinat im gewöhnlichen Sinne des Wortes noch auch homogen sind. Die so entstandenen Strukturen sind auf vielen der beigegebenen Abbildungen deutlich, soweit sie bei starker Vergrößerung hergestellt sind. Dabei gibt es auch eigenartliche streifenförmige Verdichtungen (z. B. in Abb. 28), selbst wenn kein Fibrin eingelagert wird.

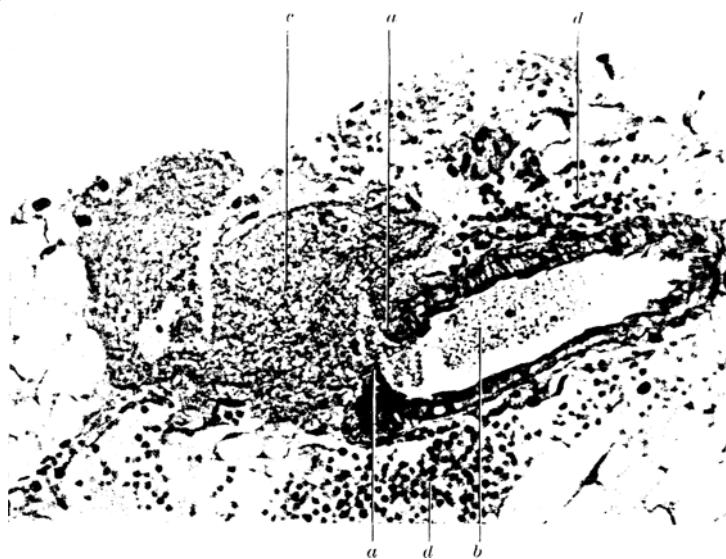


Abb. 11. Maus, mit einer mittleren Heparindosis behandelt. Verblutung nach 15 Min. Durchschnittene Mesenterialarterie. Die Wundlippen (*a*) des Gefäßes sind durch Quetschung einander genähert. Innerhalb der Lüftung kein Thrombus, sondern einzeln liegende Plättchen (*b*), die erst im Wundkanal und außen zur netzartig strukturierten Thrombusmasse (*c*) verschmelzen. Bei *d* extravasierte Blutkörperchen. (Masson, 340 mal.)

Die Entstehung dieser Strukturen kann man am besten bei Heparintierchen verfolgen, bei denen die Thrombusgenese stark verlangsamt und daher noch beim Eintritt des Verblutungstodes in der Entwicklung anzutreffen ist. Frühere Untersucher haben diese Umwandlung der Plättchenmassen an den allerersten Stadien der künstlich unterbrochenen Thrombose bei Normaltieren angetroffen und die gleichen Bilder wie bei den hier herangezogenen Heparintierchen gefunden [z. B. Lubnitsky, Apitz (1)]. Wie in Abb. 11 und 21 zu erkennen ist, findet man am noch wachsenden Thrombus das Grenzgebiet zum Inhalt des Stumpfes hin von lockeren Massen erfüllt, an denen jedes einzelne Plättchen gut abzugrenzen und die Struktur noch nicht verdichtet ist. Dies ist also das ursprüngliche und echte Agglutinat, aus dem sich erst durch sekundäre Umwandlung die thrombotische Struktur bildet. Das Zusammenfließen

der Plättchen im Thrombus war schon *Bizzozero* (S. 294) und *Hayem* bekannt; *Wright* und *Minot*, die dem Vorgang eine eigene experimentelle Studie gewidmet haben, bezeichnen ihn irrtümlich als viscöse Metamorphose, mit jenem Ausdruck, den *Eberth* und *Schimmelbusch* für das Klebrigwerden, also die erworbene Agglutinationstendenz der Plättchen geprägt haben.

Der Vorgang der Verschmelzung der Plättchen dürfte eine doppelte Ursache haben. Einerseits wurde schon früher [*Apitz* (1)] darauf hingewiesen, daß die formende Kraft des Blutstroms offenbar das lockere Schwammwerk des Agglutinats zusammenpreßt. Seine hier abgebildete Lage zwischen Blut und Thrombus würde sich auch in diesem Sinne verwerten lassen, ebenso der Umstand, daß nur aus dem strömenden Blut die verschmolzenen thrombotischen Massen hervorgehen. Außerdem aber tragen die einander nahegebrachten Plättchen sicher selbst zur Verschniegelung bei. Es sei daran erinnert, daß ihre schnelle Desorganisation mit Umformungen einhergeht, die man als Myelinfiguren deuten kann [Näheres bei *Apitz* (2)]. Damit ist die Möglichkeit zum Zusammenfließen des veränderten Hyaloplasmas gegeben. Ist diese Deutung richtig, so beruht also die Umwandlung der agglutinierten Plättchen auf der Verschmelzung ihres Hyaloplasmas nach einer durch den Blutstrom bewirkten Annäherung.

Man muß annehmen, daß das primäre Plättchenagglutinat, ebenso wie die agglutinierten Erythrocyten bei beschleunigter Blutsenkung, nur geringe Festigkeit hat und durch mechanische Eingriffe wieder aufgeteilt werden kann. Der fertige Thrombus aber ist zäh und widerstandsfähig. Er hält nicht nur dem arteriellen Blutdruck stand, sondern ist auch künstlich mit der Nadel nur schwer zu zerupfen, so daß es kaum einmal gelingt, eine Blutung am lebenden Tier durch Abreißen des Verschlußthrombus wieder für längere Zeit in Gang zu bringen. So sind die Plättchen nicht nur die leicht agglutinablen Bausteine des blutstillenden Pflasters, sondern liefern durch Umwandlung ihrer Außen- schicht auch den Mörtel, der die Bausteine zu einer festen Masse verbindet. Bedenkt man noch ihre chemische Funktion, welche durch Abgabe von Thrombokinase, Profibrinbildung und damit erneute Plättchenanlagerung veranlaßt, so kann man ihre Eignung zum Blutstillungsgeschäft nur bewundern.

Noch einen weiteren Einblick in die Morphogenese der Thromben gewähren die Schnittpräparate. Beachtet man genauer die Lagerung des Fibrins, so findet man es vorwiegend als röhrenförmige Auskleidung der Blutstraßen, welche den Pflaster in den späteren Phasen der Blutung durchziehen, zum Teil auch als Ausfüllung solcher Kanäle (Abb. 10 und 21). Bei der Besprechung der „plasmatischen Endphase“ der Blutung wurde schon erwähnt, daß während des Hindurchströmens plättchenfreien Plasmas wahrscheinlich Fibrin abgelagert wird. Nun findet sich

das Fibrin tatsächlich an den Orten, wo die letzten Austritte von Blut oder Plasma erfolgen. Dadurch wird die Annahme gestützt, daß die Fibrinablagerung durch die besondere Beschaffenheit der terminal hindurchströmenden Flüssigkeit, nämlich ihre Plättchenarmut, verursacht ist.

Über Gestalt und Entstehungsweise der Thromben vermag also die histologische Untersuchung manches auszusagen, was während des Lebens nicht zu erkennen war. Dagegen vermittelt sie über die Rolle der Gefäße bei der Blutstillung keine neuen Erkenntnisse, bestätigt aber das schon am lebenden Tier Festgestellte. Man soll sich im allgemeinen hüten, aus der Weite eines Gefäßes im Gewebsschnitt Rückschlüsse auf die Weite während des Lebens zu ziehen. Hier jedoch liegen die Verhältnisse wesentlich günstiger.

Der gefäßverschließende Ppropf ist so fest mit der Durchtrennungsstelle verbunden, daß diese auch während der histologischen Verarbeitung in derjenigen Weite verharren muß, die sie während des Lebens hatte. Am Ende des Stumpfes bleibt also die ursprüngliche Weite des Gefäßes erhalten. Wie nun z. B. besonders deutlich Abb. 12 zeigt, ist von einer Kontraktion des Stumpfes die Rede; im Gegenteil öffnet er sich hier sogar becherförmig nach außen. Auch an den Abb. 9 und 10 vermißt man eine Zusammenziehung des Stumpfes.

Abb. 12. Gerinnungsnormale Maus. Mesenterialarterie, 2 Std. 45 Min. nach der Durchschneidung entnommen. Der Thrombus (*a*) reicht nicht in die Gefäßlichtung. Das Gefäß erweitert sich nach der Durchschneidungsstelle (*b*) sogar ein wenig und enthält Blut. Unten (*c*) extravasierte Erythrocyten. (Masson. 310mal.)

Der Gefäßverschluß durch Verklebung ist histologisch schwer von kleinen Kunstprodukten, wie Einrissen im Präparat, zu unterscheiden und scheint zu einem nicht unbeträchtlichen Teil durch die Verfilzung der kollagenen Fasern der Adventitia bewirkt zu werden. Sicher nachgewiesen ist die Verletzungsstelle dann, wenn die Media in ihrem Bereich pyknotische Kerne und starke Azidophilie der glatten Muskelzellen zeigt. Sie wird also in ihrem äußersten Abschnitt durch den Druck des Instrumentes unfähig zur Kontraktion. Dagegen kann die partielle Verklebung noch gut im Schnittpräparat zu sehen sein, da auch hier der Stumpf in seiner intravital bestehenden Form durch den Thrombus fixiert ist. So erkennt man in Abb. 11 die Verengerung im Bereich der durch Quetschung geschädigten, wohl sicher nicht mehr kontraktionsfähigen Wundlippen des Stumpfes.



2. Die blutstillende Gerinnung bei capillären Blutungen.

Die Auskünfte, welche die Studien am durchströmten Mesenterium über die capilläre Blutstillung gegeben haben, waren recht spärlich. Meist kam es infolge Verklebung nicht zur Blutung. Trat eine solche ein, so war nur manchmal eine thrombotische Natur des Verschlusses sicherzustellen; in anderen Fällen ließen gewisse Anzeichen an Gerinnungsvorgänge denken, die aber während des Lebens nicht zu erkennen sind. Schließlich sind die Mittelstücke zwischen Arterien und Venen im Mesenterium meist wesentlich weiter als sonstige Parenchymcapillaren;

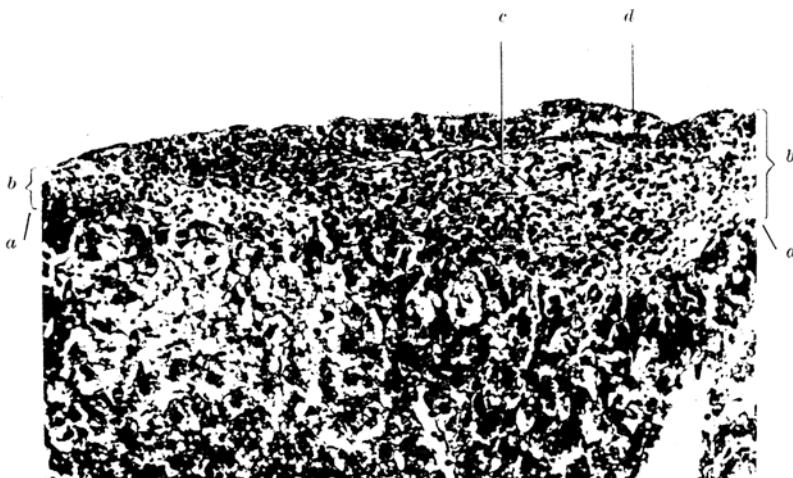


Abb. 13. Gerinnungsnormale Ratte. Leber flach angeschnitten, Versuchstier nach 2 Std. 17 Min. getötet. Das bei *a* durchrennte Lebergewebe ist von einem Blutschorf (*b*) bedeckt, In diesem sieht man ein zartes Fibrinnetz (*c*) und eine abdeckende Fibrinlage (*d*). (Masson, 200mal.)

auch unterscheiden sich ihre Wunden von denen, die an parenchymatösen Capillaren angelegt werden, durch den Mangel gleichzeitiger Zerstörung von Parenchymzellen. Hiermit ist wiederum ein geringeres Freiwerden von Thrombokinase im Mesenterium verbunden. All diese Umstände lassen die Durchschneidungen mesenterialer Capillaren nicht als voll geeignete Modellversuche für Parenchymblutungen erscheinen und fordern dringend ergänzende histologische Untersuchungen.

Eine fast rein capilläre und doch ausgedehnte Blutung entsteht beim flachen Anschneiden der Leberoberfläche. Die Blutung ist zunächst lebhaft, steht aber offenbar schnell, da man bei der späteren Sektion der Versuchstiere keine wesentlichen Blutmengen in der freien Bauchhöhle findet, ja meistens sogar Mühe hat hier Blut nachzuweisen. Die frühesten histologischen Befunde stammen von Mäusen, die nach 12, und von Ratten, die nach 30 Min. getötet wurden. Bei der Sektion war immer ein rötlicher Schorf zu sehen, welcher die Leberwunde

bedeckte und bei Druck auf das blutreiche Organ kein Blut mehr durchtreten ließ.

Das zugehörige histologische Bild wird durch die Abb. 13 und 14 veranschaulicht. Die durch den Schnitt eröffneten Capillaren werden durch einen teppichartigen Belag von geronnenem Blut abgedeckt. Zwischen den meist zahlreichen Erythrocyten liegt ein feines Fibrinnetz, das sich gewöhnlich gegen die freie Oberfläche hin noch ein wenig verdichtet. Die Dicke des Blutschorfes wechselt sehr; doch wurde er in

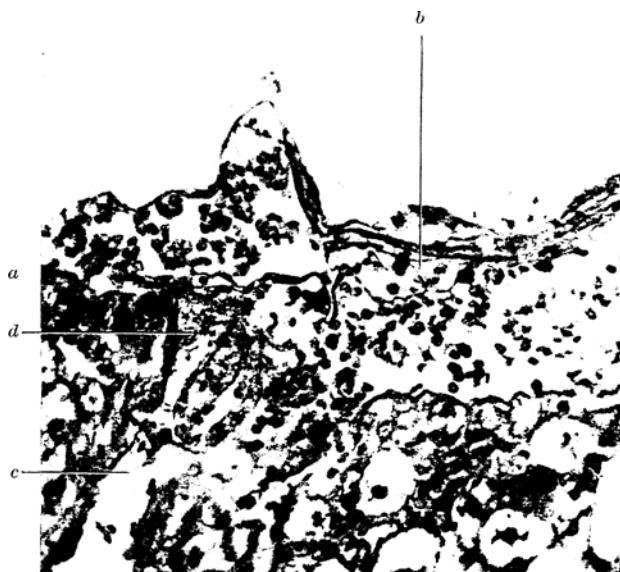


Abb. 14. Gerinnungsnormales Kaninchen. Leber flach angeschnitten, 35 Min. vor Töten des Versuchstieres. Die Schnittwunde (*a—a*) ist von einem Blutschorf mit balkigem und feinnetzigem Fibrin (*b*) abgedeckt. Wo die Vene (*c*) durchschnitten ist, hat sich außerdem ein kleiner verschließender Plättchenpropf (*d*) gebildet. (Masson, 400mal.)

keinem Falle gänzlich oder auch nur über größere Wundstrecken vermißt. Die Lichtungen der Capillarstümpfe enthalten nur Erythrocyten, jedoch — entgegen der allgemeinen Vorstellung — keinerlei Plättchenagglutinate, ebensowenig Fibrinabscheidungen.

Der morphologisch nachweisbare Anteil der Blutplättchen am Verschluß derartiger Wunden ist äußerst gering. Gelegentlich findet man innerhalb des Blutschorfs einen oder mehrere kleine Plättchenhaufen eingestreut, gewöhnlich etwas entfernt von der eigentlichen Verletzungsstelle. Außerdem können sich an den Durchschnittsstellen kleiner Venen Plättchenpropfe vorfinden, wie das in Abb. 14 zu erkennen ist. Damit ist natürlich nicht gesagt, daß die Plättchen auch in *chemischer* Hinsicht an der capillären Blutstillung keinen wesentlichen Anteil haben. Es wäre denkbar, daß sie das Zustandekommen des Gerinnsels durch

schnellen Zerfall und Abgabe von Thrombokinase fördern. Immerhin ist gerade an letzterem Stoff im Bereich von Parenchymwunden sicher kein Mangel; man muß nur erwägen, daß in faserigen, zellarmen Geweben, z. B. in Schnittwunden der Cutis, durch die Verletzung sehr wenig Kinase frei wird, so daß hier vielleicht die schnell zerfallenden Plättchen durch die Einleitung der Gerinnung eine chemische Wirkung ausüben. Jedenfalls sind sie aber als *Bausteine* bei jeder Art der capillären Blutstillung sicher entbehrlich.

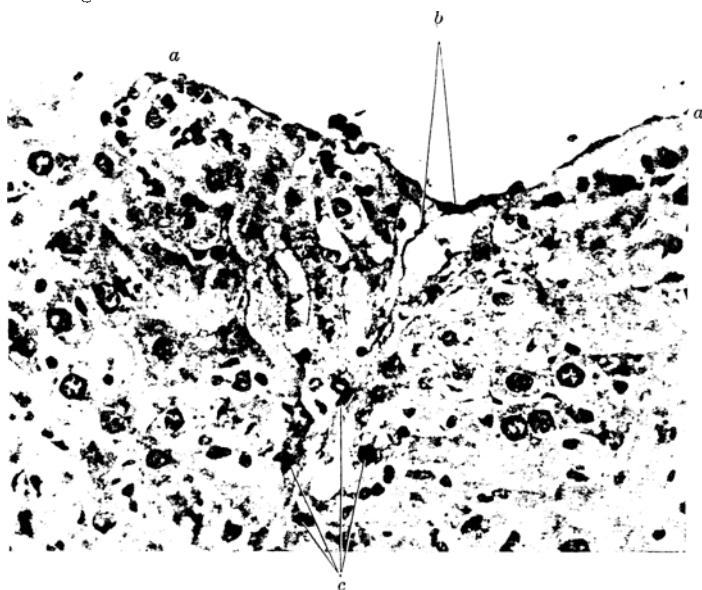


Abb. 15. Gerinnungsnormale Maus. Senkrechter Leberschnitt, 20 Min. vor Töten des Versuchstieres angelegt. Die Durchtrennungsstelle der Leberkapsel (a) ist durch fädiges Fibrin (b) überbrückt. In der Tiefe haben sich die Wundflächen wieder aneinander gelegt. Man erkennt die Lage des Schnittes an der verschiedenen Richtung der Leberzellbalken und an einigen pyknotischen Leberzellkernen (c). (Fibrinfärbung nach Weigert, 410mal.)

Die Rolle der verschmolzenen Plättchenmassen wird also bei capillären Parenchymblutungen von dem abgeschiedenen Fibrin übernommen; gemeinsam ist beiden Vorgängen der extravasculäre Sitz der Blutverfestigung. An weiteren verschiedenartigen Capillarverletzungen wurde grundätzlich das gleiche Verhalten wie bei Leberflachschnitten angetroffen; nur tritt hier neben der abdeckenden noch eine andere Wirkung des Fibrins häufiger in Erscheinung, welche der Blutstillung auch nützlich ist, nämlich seine Eigenschaft, als eine Art Gewebsleim Wundflächen untereinander oder mit Nachbargeweben zu verbinden.

Dieses Hilfsmittel der capillären Blutstillung sieht man am deutlichsten an senkrechten, wenig tiefen Einschnitten in die Leber. In Abb. 15 ist zu erkennen, wie sich die beiden glatten Schnittflächen so vollkommen

aneinanderheften, daß sich kein Blut zwischen sie ergießen kann. Man könnte daran denken, daß sie durch eine vermehrte Haftfähigkeit des verletzten Protoplasmas miteinander verbunden werden, also durch einen ähnlichen Vorgang wie bei der passiven Verklebung während der Gefäßdurchschneidung. Das ist aber nicht der Fall. Fehlt nämlich die Fibringerinnung infolge Heparinbehandlung des Versuchstieres, so bleibt auch die Wundverklebung aus (Abb. 26 und 27). Von dem Klebemittel, dem Fibrin, sieht man in jedem Schnitt nur wenige Fäden, welche an der durchtrennten Kapsel die Verbindung herstellen. Nebenbei sei erwähnt, daß die Fibrinausscheidung so zugleich die beste Wundheilung gewährleistet.

Gegen Wunden, die mit Rasierklingen erzeugt sind, könnte man einwenden, daß sie unnatürlich glatte Begrenzungen haben. Dadurch könnten die Möglichkeiten zum Haften der Plättchen oder zur Abgabe der Thrombokinase schlechter sein als an den rauheren natürlichen Verletzungsflächen. Um diese Möglichkeit auszuschließen wurden vorsichtig nicht zu tiefe Einrisse der Leber gesetzt. Sie boten jedoch das gleiche Bild wie die Schnittwunden.

Ferner wurde bei Mäusen die Milz quer durchschnitten, so daß etwa gleichgroße Hälften entstanden. Die Gefäße treten bekanntlich segmentär an die Nagermilz heran. Durchschneidet man möglichst in der Mitte zwischen zwei Gefäßeintritten, so werden wenig größere Gefäße und hauptsächlich Sinus bzw. Capillaren eröffnet. Auch quere Durchreißungen an entsprechender Stelle wurden untersucht. Keine der so behandelten Mäuse verblutete sich (vgl. Tabelle 3). Die Blutstillung erfolgt offenbar schnell, da der Blutverlust gering ist. Histologisch werden die an den Leberflachschnitten geschilderten Ergebnisse bestätigt. Ein gewisser Unterschied besteht lediglich in der noch schwächeren Entwicklung des Blutschorfs. Die beiden Hauptzüge der capillären Blutstillung, welche hier betont wurden, nämlich der Mangel abdeckender Plättchenagglutinate und das Freibleiben der Gefäßlichtungen, sind auch an Milzwunden vorhanden.

Gelegentlich legen sich die beiden Milzhälften so vollkommen aneinander, daß die ursprüngliche Form des Organs wieder hergestellt ist. Bei anderen Tieren „leimt“ das Fibrin die Wundflächen mit verschiedenen Nachbarorganen zusammen, so z. B. mit dem Pankreas oder Darm. Diese Verklebungstendenz ist so groß, daß z. B. an der Leber die abgetragenen Kapselstückchen sich genau auf die ursprüngliche Stelle zu legen pflegen, wenn sie nicht sorgfältig entfernt werden, ähnlich auch abgetragene Stücke der Zungenschleimhaut usw.

Falls nun eine Parenchymwunde auf diese Weise abgedeckt wird, können sich Taschen bilden, deren Ränder bereits durch Fibrin befestigt sind, und in die sich noch Blut hinein ergießt. Das Capillarblut wird hier also in einer künstlichen Strombahn weitergeführt, die auf der

einen Seite vom angeschnittenen, auf der anderen vom abdeckenden Gewebe begrenzt wird. Im Beispiel der Abb. 16 sieht man dieses Vorkommnis zwischen Milzschnittfläche und abdeckendem Pankreas. Das gleiche Verhalten zeigen Taschen, die sich zwischen Zungen- und Leberschnittfläche und den darübergeklebten abgetragenen Stücken bilden.

Merkwürdigerweise findet man in solchen Taschen eine regelrechte Plättchenthrombose. Wie Abb. 16 zeigt, lagern sich die Plättchenmassen besonders über dem verletzten Gewebe ab. Doch hat diese Form der Blutverfestigung eben nichts mehr mit dem eigentlichen Vorgang der Blutstillung zu tun und ist insoferne auch keine Ausnahme der hier

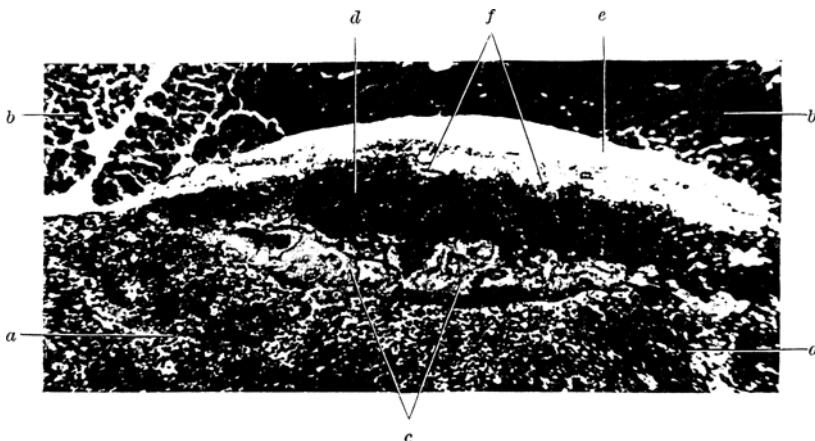


Abb. 16. Gerinnungsnormale Maus, 1 Std. 21 Min. nach querer Durchschnidung der Milz getötet. Das durchschnittene Milzgewebe (a) wird mit Hilfe von Fibringerinnung durch das herangezogene Pankreasgewebe (b) abgedeckt. Zwischen beiden entsteht so ein spaltförmiger Hohlräum, der (bei c) durch Schrumpfen während der Einbettung noch künstlich erweitert ist. In diesem Raum liegt Blut (d), aus dem sich auf der Milz (bei e) und in geringem Maße auch auf dem Pankreas (bei f) typische Abscheidungsthromben abgehoben haben. (Masson, 100mal.)

aufgestellten Regel, daß sich Plättchenthromben nur als Verschluß größerer Gefäße und nicht von Capillaren finden. Tatsächlich entspricht eine solche durchströmte Tasche etwa einer weiten Vene, deren Wand durch Quetschung oder Anstechen in eine kleine Wundfläche verwandelt wurde. Aus zahlreichen Beobachtungen, auch aus den vorausgehend geschilderten intravitalen Untersuchungen ist bekannt, daß sich an einer mechanisch oder chemisch beschädigten Venenwand eine Abscheidungsthrombose entwickelt. Wenn man diese auch über den Parenchymverletzungen antrifft, so ist dies also eine sekundäre Reaktion vorbeiströmenden, aber nicht die eigentliche blutstillende Verfestigung des ausströmenden Blutes.

Auf besondere Weise wird die Blutstillung unterstützt, wenn man an der Zunge Flachschnitte setzt, die etwa die gleiche Größe wie die an der Leber haben. Auch hier bildet sich der abdeckende Schorf, der

nur weniger Blutkörperchen enthält als über den Leberflachschnitten (Abb. 17). Hinzu kommt aber, daß sich die Wundfläche infolge einer Kontraktion der angrenzenden Muskulatur sichtlich verkleinert und trichterförmig zusammenzieht, wie das z. B. Abb. 24 erkennen läßt. Auf diese Weise wird die Blutstillung wesentlich gefördert und von Gerinnungsstörungen weitgehend unabhängig, wie später besprochen wird.

Von den Hilfsvorgängen der Blutstillung, welche bei den Durchsehneidungen von Venen und Arterien beobachtet wurden, ist bei den

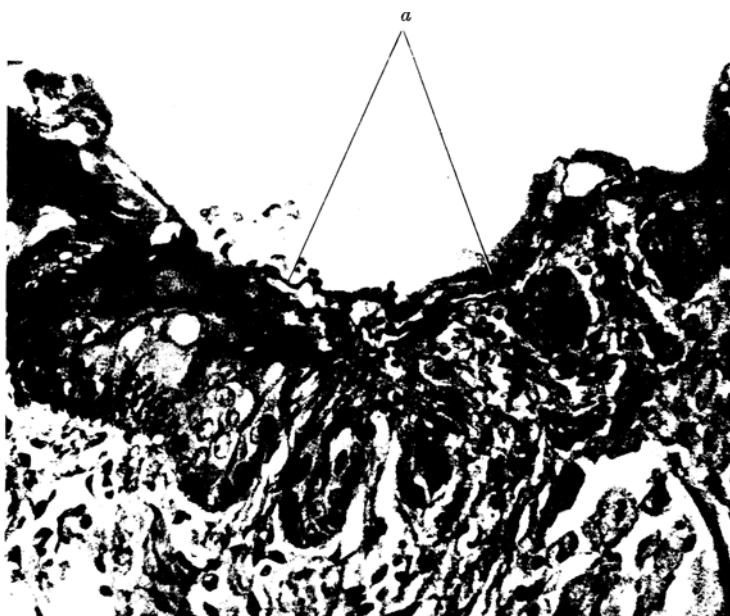


Abb. 17. Gerinnungsnormale Ratte. Flachschnitt der Zunge, 20 Min. vor dem Töten des Versuchstieres angelegt. Abdeckender Fibrienschorf (a). (Masson, 400mal.)

bisher besprochenen Capillarblutungen nichts zu erkennen. So kommt z. B. an der Leber eine direkte Verklebung der Endothelien sicher nicht vor. Andere Gewebe, an denen gleichfalls versucht wurde größere capilläre Blutungen zu erzeugen, verhalten sich anders. So gelingt es gewöhnlich nicht, bei Ratten, Mäusen oder Kaninchen Hautblutungen durch Rasiermesserschnitte zu erzeugen. Schon Jürgens (1) bemerkte, daß er an der Kaninchenhaut Gefäße eröffnen mußte, um überhaupt Blutungen zu erhalten. Ähnlich verhält sich das Fettgewebe am Samenstrang der Maus, an dem makroskopisch nach Verletzungen kein Blutschorf zu sehen ist. Histologisch lassen diese Wundflächen in der Regel jederlei abdeckende Gerinnungsbildung vermissen. Die Schnitte erlauben kein sicheres Urteil darüber, ob die Capillaren durch Verklebung verschlossen sind. Jedoch ist ein anderer Vorgang, der blutungsverhindernd

wirken könnte, ja nicht bekannt. Überdies muß man nach den früheren Ausführungen eine Verklebung an faserreichen Geweben geradezu erwarten. Die Fasern bereiten dem schneidenden Messer jenen zähen Widerstand, der die quetschende und pressende Wirkung so begünstigt. Übrigens bedeutet die Endothelverklebung an Hautwunden einen glücklichen Ausweg. Zu einer schnellen Gerinnung wären die in der Cutis freiwerdenden Kinasemengen wohl zu gering, und andererseits würde zur Plättchenthrombose der Zustrom von Blut und damit Plättchen wohl etwas zu langsam sein. Vielleicht liegt es an diesen Umständen, daß die menschlichen Hautschnitte, welche ja leichter bluten als bei den Nagern, eine verhältnismäßig langsame Blutstillung haben.

So ergeben die histologischen Untersuchungen, daß capilläre Parenchymblutungen im wesentlichen durch extravasculäre Gerinnung zum Stillstand kommen. Unterstützt wird hier die Blutstillung durch direkte Verklebung der Wundflächen untereinander und mit Nachbarorganen, wobei das Fibrin als Gewebsleim wirkt. An der Zunge kann eine Muskelkontraktion, an der Haut und am Fettgewebe die passive Gefäßverklebung den wesentlichen Anteil der Gefäßabdichtung besorgen.

Ergebnisse des I. Teils.

Mit den vorausgehenden Schlußsätzen und der Zusammenfassung der intravitalen Beobachtungen (auf S. 574) sind auch die wichtigeren Einzelbefunde aufgeführt worden. So genügt es hier, als Hauptergebnis zwei Feststellungen herauszuhoben. Erstens wurde zur neueren Lehre von der Blutstillung, welche ihre wesentlich „vasculäre“ Natur behauptet, Stellung genommen. An Capillaren wie an den operativ zugänglichen Venen und Arterien wurde nichts festgestellt, was als blutstillende Gefäßfunktion angesehen werden könnte. Allerdings soll das Urteil über die großen Schlagaderblutungen des Menschen und großer Versuchstiere noch zurückgestellt werden. Die Frage, wie hier — also bei einem Spezialfall — die Gefäße zur Blutstillung beitragen, wird an anderer Stelle [Apitz (3)] ausführlich erörtert. Für mittlere und kleine Gefäße jedenfalls ist eine vasculäre Blutstillung abzulehnen.

Der Eintritt von Blutungen kann zwar durch eine passive, mechanisch bewirkte Gefäßverklebung verhütet werden. Doch ist dieser Vorgang so wenig Ausdruck einer Gefäßfunktion, wie man die Einkeilung einer Schenkelhalsfraktur als Ausdruck einer Knochenfunktion anerkennen würde. Ist einmal eine Blutung eingetreten, so kommt sie in keinem Falle ohne Bildung eines aus dem Blute gebildeten Pfropfes oder Gerinnsels zum Stehen. Da also eine Abscheidung und Umwandlung des Gefäßinhaltes maßgeblich ist, ist an Stelle der zu Unrecht behaupteten vasculären die *hämatische* Natur der Blutstillung anzuerkennen.

Das zweite Hauptergebnis des I. Teils betrifft die genauere Natur der Blutverfestigung, welche die Blutungen zum Stehen bringt. Es hat

sich gezeigt, daß die capillären Parenchymblutungen durch einen einfachen fibrinhaltigen Blutschorf, die venösen und arteriellen aber durch einen echten, also aus Plättchen aufgebauten Abscheidungsthrombus gestillt werden. Im ganzen einschlägigen Schrifttum ist kein Hinweis auf eine derartige Zweitteilung zu finden. Soweit überhaupt eine hämatische Natur der Blutstillung angenommen wird, wie bei *Frank* und *Lenggenhager*, begegnet man gewöhnlich der Auffassung, auch die Capillaren würden durch Plättchen verschlossen, wobei außerdem, auch von *Jürgens*, angenommen wird, die Plättchen sammelten sich im Inneren der verletzten Gefäße an. In Wirklichkeit ist die blutstillende Ppropf- oder Schorfbildung immer extravasculär.

Diese beiden Hauptergebnisse des I. Teils sollen nun im II. Teil gesichert und weiter ausgebaut werden. Es soll nachgewiesen werden, daß sich durch Gerinnungsstörungen eine künstliche, eventuell tödliche Blutungsneigung verursachen läßt. Weiter soll untersucht werden, worauf die eigentümliche Abhängigkeit der Blutstillungsvorgänge von der Art der verletzten Gefäße beruht. Schließlich fragt es sich, ob auch die blutstillende Thrombose sich als besondere — nämlich agglutinierende — Form der Gerinnung darstellen läßt, im gleichen Sinne, wie das vom Verfasser (4) für die gewöhnliche intravasculäre Thrombose vertreten wird.

II. Der Einfluß experimenteller Gerinnungsstörungen auf die Blutstillung.

Wie sich gerinnungshemmende Stoffe auf die Blutstillung auswirken, wurde auf doppelte Art geprüft. In einem sozusagen „klinischen“ Teil wird im folgenden berichtet, wie sich die Blutungen der Heparintiere von denjenigen der Normaltiere unterscheiden. Besondere Beachtung fand die Frage, ob sich durch Heparin eine derart starke Blutungsneigung hervorrufen läßt, daß sonst harmlose Blutungen zum Tode an Verblutung führen. In dem anschließenden anatomischen Teil werden die gestaltlichen Veränderungen im Blutungsbereich makroskopisch und histologisch untersucht, wobei sich auch bemerkenswerte Beziehungen zwischen Stärke der Heparindosierung und Natur der Niederschlagsbildung ergeben.

Bei fast allen Versuchen wurde das *Heparin* angewandt um eine künstliche Blutungsneigung hervorzurufen. Einige Bemerkungen über die Wirkungsweise dieses Stoffes sind unumgänglich, um die Versuchsanordnung zu begründen und um ihre Unterschiede gegenüber menschlichen Blutungsübeln kenntlich zu machen. Als erster hat wohl *Mason* 1920 Heparin im Tierversuch zur Verhütung von intravasculärer Blutverfestigung angewandt. Um die nähere Erforschung seiner experimentellen Wirkung auf thrombotische Vorgänge haben *Best* und seine Mitarbeiter besondere Verdienste. Chemische Studien von *Charles* und

Scott sowie *Jorpes* haben dann zu Präparaten geführt, die hohe Wirksamkeit mit relativer Ungiftigkeit vereinen. Während *Shinoya* mit einem älteren Heparin die experimentelle Thrombose noch nicht verhüten konnte, gelingt das nunmehr leicht (z. B. *Best, Cowan* und *Maclean* sowie *Murray, Jaques, Perrett* und *Best*). Auch zur Prophylaxe der menschlichen Thrombose wird bekanntlich Heparin jetzt angewandt.

Innerhalb des Tierkörpers wird Heparin schnell unwirksam gemacht. An der verlängerten Gerinnungszeit entnommener Blutproben kann man die Dauer seiner Wirkung ablesen. Nach *Jaques* erreicht das eingespritzte Heparin erst nach etwa 10 Min. das Maximum seiner Wirkung. Der gleiche Untersucher stellte fest, daß in der Zeiteinheit eine konstante Menge Heparin aus dem Blutstrom verschwindet. Infolgedessen ist die Dauer seiner Wirkung etwa proportional der eingespritzten Menge. In *Jaques* Versuchen war die Gesamtwirkung nach einigen, im Höchstfalle nach 5 Stunden erschöpft, das Maximum der Gerinnungshemmung aber schon wesentlich früher überschritten. Bessere Ergebnisse hatte die Dauerinfusion des Stoffes. Hiervon kann für die Blutstillungsversuche aber hier kein Gebrauch gemacht werden, weil die Versuche vorwiegend an Mäusen durchgeführt werden mußten. Es hat sich nämlich herausgestellt, daß eine vollständige Aufhebung der blutstillenden Thrombose nur durch sehr große Heparingaben zu erzwingen ist. Die Heparinmengen, welche für solche Versuche an größeren Versuchstieren erforderlich wären, standen aber nicht zur Verfügung. Lediglich die Wirkung mittlerer Heparinmengen konnte auch an Ratten geprüft werden.

Die hier mitgeteilten Versuche dauern daher nur bis zu etwa 2 Stunden, und während dieser ganzen Zeit ist die Gerinnbarkeit des Blutes vollständig aufgehoben. In diesen zwei Punkten unterscheiden sie sich von den Verhältnissen bei den meisten menschlichen Blutungsübeln, wo die Blutungen über längere Zeit dauern und gewöhnlich nicht mit vollständiger Ungerinnbarkeit des Blutes einhergehen. Die oft geringfügigen Verletzungen, welche bei menschlichen Blutern, das Wort im weitesten Sinne verstanden, zum Verblutungstode führen können, tun dies im allgemeinen nur nach einer Tage oder Wochen dauernden Blutung. Um die gleiche Wirkung in Stundenfrist zu erzielen, mußten im Tierversuch schwerere Traumen gesetzt werden. Selbstverständlich wurden nur solche Traumen ausgewählt, die sich bei den vorausgehend geschilderten Versuchen als ungefährlich für Normaltiere erwiesen hatten. Daß sich aber bei geeigneter Versuchsanordnung durch Heparin auch ähnliche Formen der Blutungsneigung wie beim Menschen erzeugen lassen, geht aus den Beobachtungen von *Reinert* und *Winterstein* hervor, die bei wiederholter Heparingabe tödliche Verblutung aus geringen Traumen sahen. Bei langfristigen Versuchen ist es jedoch schwer, ein sicheres Urteil über die tatsächliche Stärke der Heparinwirkung während der ganzen Versuchsdauer zu gewinnen.

Von sonstigen gerinnungswidrigen Mitteln wurde nur das Hirudin in einigen Versuchen angewandt. Bei gleicher Dosierung war es dem Heparin in der thromboseverhütenden Wirkung deutlich unterlegen, so daß sich seine weitere Verwendung für die Blutstillungsversuche schon deshalb verbot. Überdies könnte gegen Hirudinversuche eingewandt werden, daß ihm von manchen Seiten eine direkte Einwirkung nicht nur auf die Gerinnung, sondern auch auf die Endothelien zugeschrieben wird (vgl. S. 544). Hierzu ist jedoch zu bemerken, daß Hirudin eine tödliche Verblutungsneigung hervorruft, obwohl die Gefäßverklebungen beim Durchschneiden nach Hirudingaben genau so wie bei Normaltieren beobachtet werden. Die Annahme von Jürgens, daß es durch mangelhafte Endothelverklebung die Blutungen begünstige, wird hierdurch widerlegt.

Methodisches. Etwa 3—10 Min. vor dem jeweiligen Eingriff wurde bei Mäusen oder Ratten eine gewisse Heparinmenge in die Schwanzvene eingespritzt. Zur Verwendung kam das Heparin der Firma Dr. Grübner. Die Verletzungen wurden in Äthernarkose vorgenommen, soweit überhaupt Betäubung erforderlich war. Die Tiere wurden dann beobachtet, besonders hinsichtlich des Blutverlustes nach außen und der Anzeichen der Anämie und des Kollapses. Sogleich nach Eintritt des Verblutungstodes wurde seziert und die Gefäß- und Gewebsstücke wie im I. Teil histologisch verarbeitet. Als *mittlere* Heparingabe wird es im folgenden bezeichnet, wenn die Mäuse 0,2 cem einer 0,5%igen Heparinlösung, Ratten 1,0 cem einer 1%igen Lösung pro 100 g Körpergewicht erhielten. Versuche mit *starker* Heparindosierung sind nur an Mäusen angestellt worden. In einer ersten Gruppe von 6 Tieren wurden 0,2 cem einer 2%igen, in den übrigen Versuchen 0,5—0,75 cem einer 3%igen Lösung gegeben. Die beiden Gruppen unterschieden sich nicht in der Blutungsstärke und nur leicht im histologischen Bild, so daß sie gemeinsam als stark behandelte Tiere besprochen werden können. Durch Kontrollversuche wurde festgestellt, daß die Mäuse auch nach den größten Heparinmengen noch mindestens 12 Stunden lebten, wenn sie keine blutende Verletzung hatten. Die Kontraktionsfähigkeit nach stumpfem Trauma wird durch Heparin nicht nachweisbar beeinträchtigt, wie die intravitale Beobachtung an den Mesenterialgefäßen der Maus und Milzhilusgefäß der Ratte ergibt. Der Einfluß der reinen Flüssigkeitszufuhr auf den Blutungsverlauf wurde kontrolliert, indem den normalen Vergleichstieren zu entsprechender Zeit die gleiche Menge Kochsalzlösung eingespritzt wurde. Insgesamt dienten 104 Mäuse und 25 Ratten zu den Heparin- und Kontrollversuchen, was einer wesentlich größeren Zahl von Gefäßdurchschneidungen und sonstigen Traumen entspricht.

a) *Der Blutungsverlauf bei heparinbehandelten Tieren.*

Wenn die Anschauung von der vorwiegend hämatischen Natur der Blutstillung richtig ist, muß man durch Heparinisierung der Versuchstiere eine künstliche Blutungsneigung herbeiführen können. Diese Nachprüfung der im I. Teil gezogenen Schlußfolgerungen wurde sowohl für arterielle und venöse wie für capilläre Blutungen durchgeführt, da beide ja auf verschiedene Weise gestillt werden. Im folgenden wird zunächst über die Ergebnisse der Gefäßdurchschneidungen, sodann wieder über den Verlauf der Parenchymblutungen bei heparinbehandelten Tieren berichtet.

In der Tabelle 1 ist zusammengestellt, welche Folgen die Durchschneidung der schon makroskopisch sichtbaren Mesenterialgefäß der Maus hat. Ebenso wie in Tabelle 2 und 3 ist jeweils von einer gleich behandelten Gruppe von Versuchstieren über dem Bruchstrich die Zahl der überlebenden, unter dem Bruchstrich die Zahl der verendeten Tiere angegeben. Man sieht in der ersten Rubrik, daß 15 Normaltiere mit einer Ausnahme die Durchschneidung von 1—3 mesenterialen Venen oder Arterien überstehen. Dagegen sind sämtliche 10 Versuchstiere, die starke Heparingaben erhielten, an Verblutung verendet. Von 18 Tieren mit mittelstarker Heparinbehandlung überleben 3, bei denen nur 1 Gefäß durchschnitten wurde. Leider liegen bei starker Heparinisierung keine entsprechenden Versuche mit Durchschneidung nur eines Gefäßes vor. Das Überleben der 3 Tiere bei mittelstarker Behandlung beruht nämlich höchstwahrscheinlich nicht auf wirksamer Blutstillung, sondern auf primärer Gefäßverklebung während des Durchschneidens. Ist das der Fall, so würde natürlich auch eine starke Heparinbehandlung in solchen Fällen nicht regelmäßig Verblutung herbeiführen. Je mehr Gefäße durchschnitten werden, um so geringer ist die Möglichkeit, daß infolge Verklebung überhaupt keine Blutung zu stande kommt.

Das in der Tabelle 1 niedergelegte Ergebnis ist noch in einer anderen Hinsicht bemerkenswert. Nach den Angaben des Schrifttums hätte man erwarten sollen, daß bei den Arterien mit ihrer stärkeren Muskelwand die ausbleibende Blutverfestigung wenigstens zum Teil durch Kontraktion ersetzt werden könnte. Dann müßten die Arteriendurchschneidungen heparinisierter Tiere seltener tödlich sein als die Venendurchschneidungen. Tatsächlich besteht aber kein nachweisbarer Unter-

Tabelle 1. Verblutungstod nach der Durchschneidung von Mesenterialgefäßen bei heparinbehandelten Mäusen.

Über dem Bruchstrich die überlebenden, unter dem Bruchstrich (halbfett) die durch Verblutung verendeten Mäuse.

Zahl und Art der durchschnittenen Gefäße	Normale Kontrollen	Mittlere Heparinmenge	Große Heparinmenge
1 Vene	2/0	1/1	—
2 Venen	2/0	0/6	0/3
3 Venen	3/1	0/2	0/2
1 Arterie	2/0	2/0	—
2 Arterien	2/0	0/4	0/5
3 Arterien	3/0	0/2	—
Zusammen	14/1	3/15	0/10

Tabelle 2. Verblutungstod nach der Durchschneidung von Gefäßen des Milzhilus bei heparinbehandelten Ratten. Über dem Bruchstrich die überlebenden, unter dem Bruchstrich (halbfett) die durch Verblutung verendeten Ratten.

Zahl und Art der durchschnittenen Gefäße	Normale Kontrollen	Mittlere Heparinmenge
1 Vene	2/0	1/1
2 Venen	2/0	1/1
2 Arterien	2/0	0/2
Zusammen	6/0	2/4

schied; denn es beruht ja nach dem eben Gesagten auf anderen Ursachen, daß einzelne Tiere die Durchschneidung nur *eines* Gefäßes überstehen. Überhaupt muß festgestellt werden, daß nicht nur in dieser Hinsicht, sondern auch bei der intravitalen Beobachtung und im histologischen Bild gerinnungsnormaler und gerinnungsgestörter Tiere Venen und Arterien niemals grundsätzliche Unterschiede gezeigt haben.

Ähnlich wie die Mesenterialgefäß der Maus verhalten sich die Milzhilusgefäße der Ratte bei entsprechend angelegten Versuchen. Die Heparingaben konnten hier nur mittelstark sein, und die Zahl der Versuchstiere war wesentlich kleiner. Aus Tabelle 2 ist zu entnehmen, daß 6 gerinnungsnormale Ratten die gleichen Eingriffe überstanden, welche bei 4 von 6 heparinisierten Tieren zum Verblutungstode führten. Soweit die kleine Zahl ein Urteil erlaubt, scheinen auch hier die Arteriendurchschneidungen nicht günstiger zu verlaufen als die der Venen.

Mit Hilfe der Gefäßdurchschneidungen läßt sich also eindeutig zeigen, daß die blutstillende Thrombose durch Heparin verhindert oder beeinträchtigt wird. Noch stärker wirkt sich die durch Heparin erzeugte Blutungsneigung bei Parenchymblutungen aus. In Tabelle 3 sind die

Tabelle 3. Verblutungstod nach verschiedenartigen Parenchymverletzungen bei heparinbehandelten Tieren.

Über dem Bruchstrich die überlebenden, unter dem Bruchstrich (halbfett) die durch Verblutung verendeten Versuchstiere.

Art der Verletzung	Normale Kontrolle	Mittlere Heparinmenge	Große Heparinmenge
Leberflächschnitte: Mäuse	3/0	0,7	0,7
Leberflächschnitte: Ratten	2/0	0,2	—
Senkrechter Leberschnitt oder -riß .	4/0	0,3	—
Senkrechter Milzschnitt oder -riß . .	4/0	0,3	—
Zusammen	13/0	0,15	0,7

Ergebnisse mehrerer derartiger Versuchsanordnungen in Gruppen zusammengefaßt. Während beim Normaltier *keine* der Leber- und Milzverletzungen zur Verblutung führt, sind ihr *sämtliche* heparinbehandelten Tiere erlegen¹. Auch Ratten verbluten sich dabei aus den verhältnismäßig kleinen Leberwunden, die nicht größer als bei Mäusen angelegt wurden. Bei den beiden so behandelten Heparintieren der Tabelle 3 trat der Tod nach 50 bzw. 69 Min. ein.

Vergleicht man kritisch die Häufigkeit tödlicher Verblutung bei mittlerer und bei starker Heparingabe, so ist kein sicherer Unterschied festzustellen. Es wurde schon besprochen, daß die günstigen Ausgänge nach der Durchschneidung nur eines Gefäßes (in Tabelle 1) wahr-

¹ Nicht aufgenommen wurden in die Zusammenstellung einige Ratten, die zwecks histologischer Untersuchung nach etwa 20 Min. getötet wurden, sowie 2 sterbend getötete heparinbehandelte Mäuse.

scheinlich auf Verklebung beruhen. Da an stark heparinisierten Tieren keine entsprechenden Versuche angestellt wurden, lassen sich diese Ergebnisse jedenfalls nicht als Beweis für leichteren Blutungsverlauf bei mittlerer Heparindosierung heranziehen. Neben der hier also nicht verwertbaren Häufigkeit des Verblutungstodes kann man die Wirksamkeit der jeweiligen Heparindosis aber noch auf anderem Wege vergleichen. Die Überlebensdauer der verbluteten Tiere wurde jeweils genau bestimmt. In Tabelle 4 sind einige diesbezügliche Werte zusammengestellt, und zwar sind hier die Gefäßdurchschneidungen an Mäusen (Tabelle 1) und die Leberflachschnitte an Mäusen (Tabelle 3, erste Zeile) verwertet. Bei den anderen Versuchsgruppen reicht die Zahl der Versuchstiere nicht zur Berechnung brauchbarer Durchschnittswerte aus.

Aus den Werten der Tabelle geht hervor, daß zwischen den Überlebenszeiten mittelstark und stark behandelter Tiere kein verwertbarer Unterschied besteht. Dagegen läßt sich (mit Hilfe der Kollerschen Tabellen) statistisch sichern, daß unter sonst gleichen Bedingungen die Verblutung aus Leberflachschnitten wesentlich schneller eintritt als aus Gefäßdurchschneidungen. Dieses an sich überraschende Ergebnis steht in einer gewissen Übereinstimmung mit der Erfahrung bei menschlichen Blutungsübeln, bei denen auch die capillären Blutungen denjenigen aus größeren Gefäßverletzungen an Gefährlichkeit nicht nachstehen. Während also nachweisbare Unterschiede in der Blutungsstärke durch die verschiedenen starke Heparindosierung nicht hervorgerufen werden, sind solche, wie anschließend erörtert wird, im histologischen Bild wohl vorhanden.

Durch die in den Tabellen niedergelegten Ergebnisse darf aber nicht der Eindruck erweckt werden, man brauche bei einem heparinbehandelten Tier nur eine Wunde zu setzen, so werde es sich verbluten. Daß dies bei weitem nicht immer der Fall ist, mögen einige Beispiele andersartiger Versuchsanordnungen zeigen. Dabei bekommt man gleichzeitig Einblick in einige bisher noch nicht erwähnte Vorgänge, welche der hämatischen Blutstillung zu Hilfe kommen bzw. die schlimmsten Folgen ihres Versagens verhüten können.

Tabelle 4. Die Dauer des Überlebens nach Anlegung des Traumas bei verschiedenen heparinbehandelten Versuchstieren.
Es bedeuten: n die jeweilige Zahl der Versuchstiere (Mäuse) in einer Gruppe, M die durchschnittliche Lebensdauer in Minuten (Mittelwert) in dieser Gruppe, σ die mittlere Abweichung des Mittelwertes.

Heparin-dosierung		Gefäß-durchschneidungen	Leber-flachschnitte
Mittel	n	15	7
	M	54,8	24,7
	σ	29,5	11,9
Stark	n	10	7
	M	52,4	26,0
	σ	26,0	13,5
Zusammen	n	25	14
	M	53,8	25,4
	σ	27,4	12,7

Bei normalen Mäusen blutet nach dem Abschneiden der äußeren Schwanzhälfte der Stumpf lebhaft für einige Minuten. Die Blutung steht dann aber bald vollständig. Der gleiche Eingriff wurde an 10 Mäusen nach starker bzw. mittlerer Heparinbehandlung vorgenommen. Obwohl die Blutungen erheblich länger dauerten und stärker waren als bei Normaltieren, ging keines der heparinisierten Tiere an Verblutung zu grunde. Dieses Ergebnis muß überraschen, da die durchtrennten Schwanzgefäße zusammen wahrscheinlich wesentlich mehr Blut führen, also auch austreten lassen, als einige Mesenterialgefäß; es wird aber verständlicher, wenn man die Folgen des akuten Blutverlustes für den Kreislauf berücksichtigt. Ob etwa außerdem eine regionäre, reflektorisch bedingte Drosselung der Blutzufuhr eine Rolle spielt, muß dahingestellt bleiben; die intravitale Beobachtung der Gefäßweite, welche an Gefäßen des Leibesinneren in dieser Hinsicht ein negatives Ergebnis hatte, läßt sich bei derartigen, äußeren Wunden leider nicht durchführen.

Bekanntlich sind beim akuten Verblutungstod die Organe nicht ausgeblutet, wenn natürlich auch blutärmer als normal; aber ihr Blutmangel ist der Organblässe bei länger dauernden Blutungen doch nicht vergleichbar. Der Tod erfolgt vielmehr infolge der mangelhaften Herzleistung, die mit der Verminderung des Schlagvolumens notwendig einhergeht. Hierdurch erklärt sich die oft lebensrettende Wirkung parenteraler Zufuhr von Flüssigkeit. Die Anoxämie der Gewebe beruht also weniger auf Erythrocytenmangel als auf kardialem Versagen. Dementsprechend ist auch die Blutverteilung im Körper. Die inneren Organe, insbesondere die Leber, enthalten cyanotisches, vor dem Herzen aufgestautes Blut; die Peripherie dagegen, insbesondere die Extremitäten, werden oft pulslos infolge des absinkenden Blutdrucks. Diese Verlagerung der restlichen Blutmasse in das Körperinnere wird bei Traumen weiter noch begünstigt durch echten Shock, indem sich das Capillarbett der inneren Organe erweitert. Überlegt man sich nun den Einfluß dieser Kreislaufverhältnisse auf den Blutungsverlauf, so kommt man zum Schluß, daß der Kollaps nach schwerer akuter Blutung bei Verletzungen an der Peripherie ganz andere Folgen als im Leibesinneren haben muß. Blutungen aus Extremitätengefäß können infolge des absinkenden Blutdruckes zum Stillstand kommen, solche der Leber z. B. müssen dann im Gegenteil gerade begünstigt werden. Die sonst blutungswidrigen Einflüsse des Kollapses werden also bei Leberflachschnitten eher die paradoxe Wirkung haben, daß durch die allgemeine Kreislaufreaktion noch die letzten Blutreserven an die Stelle der Verletzung herangeführt werden.

Sowohl bei Durchschneidungen der Mesenterialgefäß wie nach Leberflachschnitten und manchmal nach dem Abschneiden des Schwanzes entwickelt sich bei heparinisierten Tieren in der Regel das Bild eines schweren Kollapses. Die Mäuse liegen entkräftet, oft mit abgespreizten

Extremitäten im Glase. Die Ohren und sichtbaren Schleimhäute färben sich durch Blutleere weiß. Eine periphere Hypotonie und Anämie bewahrt offenbar die Tiere nach der Schwanzamputation vor der Verblutung. Wenn der Kreislauf sich schließlich durch Vermehrung der kreisenden Blutmenge erholt, ist auch die Heparinwirkung großenteils vergangen und damit die kritische Periode überwunden. Übrigens kann sich in der Zeit des Kollapses auch durch einfache Austrocknung des Blutes eine Art Schorf auf der Wunde bilden.

So stehen die Ergebnisse nach Schwanzdurchschneidung in einem gewissen Gegensatz zu den Folgen innerer Verletzungen und weisen nachdrücklich auf die Bedeutung der allgemeinen Kreislaufverhältnisse für den Blutungsverlauf hin. Die weit überwiegende Mehrzahl der unter natürlichen Bedingungen vorkommenden Verletzungen sind äußerer Art; dies berechtigt dazu, den Kollaps zu denjenigen Reaktionen des Körpers zu rechnen, welche die Blutstillung im allgemeinen fördern; aber es sollte nicht darüber hinwegtäuschen, daß innere (venöse und capilläre) Blutungen infolge des akuten Herzversagens bei schwerer Blutung nicht vermindert, sondern wahrscheinlich sogar verstärkt werden.

Auch nach dem Abschneiden eines Mäuseohres ist die Blutung der heparinisierten Tiere stärker und länger als die der normalen. Das Blut entleert sich nicht aus den Hautcapillaren, welche verkleben, sondern aus den feinen Gefäßästchen, die man schon mit freiem Auge sieht. Jedoch ist die Blutung rein mengenmäßig nicht stark genug, um innerhalb von Stunden nach der Heparingabe das Leben gefährden zu können. Ferner erwiesen sich Verletzungen der Nierenhilus- und der Schenkelgefäße als ungeeignet zum Studium der Heparinwirkung; die Gründe wurden schon auf S. 577 besprochen. Die abdichtende Wirkung anliegender Weichteile wird natürlich auch durch Gerinnungsstörungen nicht beeinträchtigt.

Mit Hilfe der zuletzt beschriebenen Versuchsanordnungen lassen sich also die Voraussetzungen besser unbeschreiben, welche erfüllt sein müssen, damit eine künstliche Verblutungsneigung kurzfristiger Art nachweisbar wird. Die betreffenden Traumen müssen genügend stark sein und doch bei Normaltieren nicht zur Verblutung führen; die verletzten Gefäße müssen auch während eines Kollapses ausreichend durchblutet werden; sie müssen sich frei entleeren können und nicht durch Weichteile abgedeckt sein. Sind diese Voraussetzungen erfüllt, so läßt sich bei heparin-behandelten Ratten und Mäusen mit großer Regelmäßigkeit der Verblutungstod durch sonst ungefährliche Traumen herbeiführen.

b) Anatomisch-histologische Befunde.

Trotz verschieden starker Heparinzufuhr haben sich im „klinischen“ Bild keine wesentlichen Abstufungen der Heparinwirkung nachweisen lassen. Vielmehr reichten alle angewandten Heparinmengen aus, um

bei geeigneten Traumen zur Verblutung zu führen. Man könnte dementsprechend erwarten, daß auch histologisch ein einfacher und übereinstimmender Befund erhoben würde, nämlich das Ausbleiben der Thrombose und Gerinnung. Tatsächlich aber sind die Rückwirkungen auf die Art und den Ablauf der Blutverfestigung viel komplizierter, wobei die Menge eingespritzten Heparins wesentlich ist. Zunächst werden wiederum die Folgen der arteriellen und venösen Gefäßverletzungen, dann die parenchymatösen Wunden besprochen.



Abb. 18. Maus, mit starker Heparindosis behandelt. Verblutungstd 36 Min. nach Durchschneidung von 2 Mesenterialvenen. Vollständiges Ausbleiben der Thrombose. Die Wundlippen (a) durch Quetschung einander genähert. Der Verlauf des Schnittes im Fettgewebe (b—b—b) gut erkennbar. Blut aus dem Gefäß bei der Präparation ausgelaufen. (Masson, 210mal.)

1. Die venöse und arterielle Blutstillung bei heparinbehandelten Tieren.

Die in Tabelle 1 aufgeführten, stark heparinisierten 10 Mäuse boten histologische Veränderungen an den Gefäßstümpfen, die im wesentlichen übereinstimmten und leicht zu beschreiben sind. Eine eigentliche Plättchenthrombose war nur in etwa der Hälfte der durchtrennten Gefäße vorhanden. Die Abscheidungen sind wenig ausgedehnt und liegen meist in einiger Entfernung von der weit klaffenden Gefäßöffnung. Oder sie haften dem Stumpf an, sind dann gewöhnlich weniger breit als das Gefäß selbst und lassen noch reichlich Raum für abströmendes Blut. Fibrin enthalten sie nie. Nur in einem Fall ein größerer gefäßverschließender Thrombus der gewöhnlichen Art. In der anderen Hälfte der Fälle sind

entweder keine oder lediglich kleinste Plättchenagglutinate nachzuweisen, die im Gebiet der Wundlippen liegen und erst bei Anwendung starker Vergrößerungen zu finden sind. Das gewöhnliche Aussehen solcher Stümpfe gibt Abb. 18 wieder. Eine postmortale Gefäßdurchschneidung am nicht fixierten Material würde kaum anders aussehen. Infolge seiner Ungerinnbarkeit fließt das Blut aus dem Gefäß ab, welches daher leer ist. Lediglich einige pyknotische Kerne oder einwandernde Leukocyten im Verletzungsbereich können dann zu erkennen geben, daß es sich um eine intravitale Veränderung handelt.



Abb. 19. Ratte, mit mittelgroßer Heparinmenge behandelt, nach 2 Std. verblutet. Nicht ganz vollständige Durchschneidung einer Milzvene. „Insuffiziente“ Plättchenthrombose. Auf den Wundlippen (a) sind Plättchenmassen (b) befestigt, die in der Mitte eine breite Straße offen lassen. Die begleitende Arterie ist c, das zugehörige Lymphgefäß d. (Masson, 170 mal.)

Ganz anders verhalten sich die Gefäßstümpfe bei *mittleren* Heparingaben. Hier werden thrombotische Ablagerungen irgendeiner Form immer gefunden. Im einzelnen bestehen sehr große Unterschiede des Baues. Ein gemeinsamer Zug dieser verschiedenartigen Umgestaltungen ergibt sich erst bei Berücksichtigung des Zeitfaktors.

Leicht verständlich und recht eindrucksvoll ist ein Befund, den ich als „insuffiziente Plättchenthrombose“ bezeichnen möchte, der aber nur in einem kleinen Teil der Fälle zu erheben ist. Ein solches Bild sieht man in Abb. 19. Die thrombotischen Massen sind auf den Wundlippen abgesetzt. Obwohl schon 2 Stunden seit der Verletzung vergangen sind, ist in der Mitte noch eine breite Straße freibleiben. Das Blut, zur Zeit der Präparation noch ungerinnbar, ist hier herausgeströmt, so daß die Lichtung jetzt leer ist.

Eine andere Form der insuffizienten Thrombose liegt in Abb. 20 vor. Einem 1000 g schweren Kaninchen wurden 5,0 ecm einer 1%igen Heparinlösung eingespritzt, das Tier 25 Min. nach der Gefäßdurchschneidung getötet. Locker vor der Gefäßmündung sitzt ein kleiner Plättchenpropf. Das Blut ist an ihm vorbeigeströmt und hat ein Säckchen gefüllt, dessen Wände vom angrenzenden Fett- und Bindegewebe gebildet werden. Dieses Säckchen ist teilweise mit einer dürrtigen Plättchenlage ausgekleidet. Hier wie bei allen anderen heparin-behandelten Tieren fällt auf, daß die gefäßverschließenden Thromben

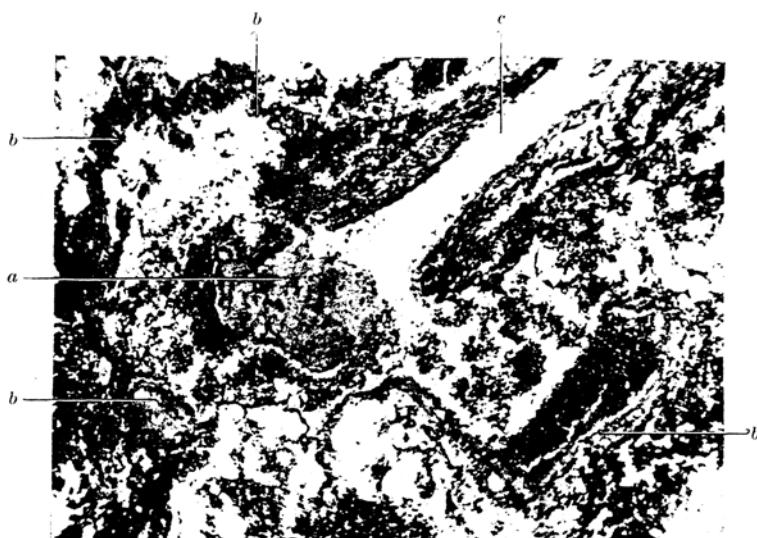


Abb. 20. Kaninchen, mit einer mittleren Heparindosis behandelt; subeutane Vene der Bauchhaut, 25 Min. vor dem Töten des Tieres durchschnitten. Insuffiziente Thrombose: Der Thrombus (a) ist nur an einer Wundlippe lose verankert. Das herausströmende Blut hat ein Säckchen gebildet, an dessen Wänden sich weitere Plättchenmassen (b) abscheiden. Am Gefäß (c) keine Kontraktion. (Masson, 85mal.)

wenig Fibrin enthalten; genauere Angaben über das Vorkommen des Fibrins sind nicht möglich, weil seine Menge auch bei normalen Tieren in recht wechselnder Weise am Aufbau des Thrombus teilhat.

In der Mehrzahl der Fälle aber sind die Thromben ebensogroß, ja zum Teil sogar deutlich größer als bei Normaltieren. Wenn die Blutungen aber nun trotzdem bei den betreffenden Tieren zum Tode geführt haben, so kann das nur zwei Gründe haben. Entweder ist der Thrombus zu spät herangewachsen, oder er vermochte den Austritt von Blut nicht genügend zu verhindern. Beides dürfte zutreffen, wie einige histologische Anzeichen verraten. Während die Thromben der Normaltiere nach entsprechenden Zeiten völlig dicht und im Bau abgeschlossen sind, findet man bei den Heparintieren noch das Bild der Blutung und der im Gang

befindlichen Plättchenabscheidung. Die Blutung ist kenntlich an den Blutkanälen, welche den Ppropf durchziehen und frei nach außen münden (Abb. 21). An der Grenze zwischen Thrombus und Gefäßinhalt findet man öfter locker agglutinierte Plättchen, die dem schon beschriebenen ersten Stadium der Thrombose entsprechen (Abb. 11 und 21). Sie müssen sich eben erst aus dem noch vorbeiströmenden Blut abgesetzt haben,

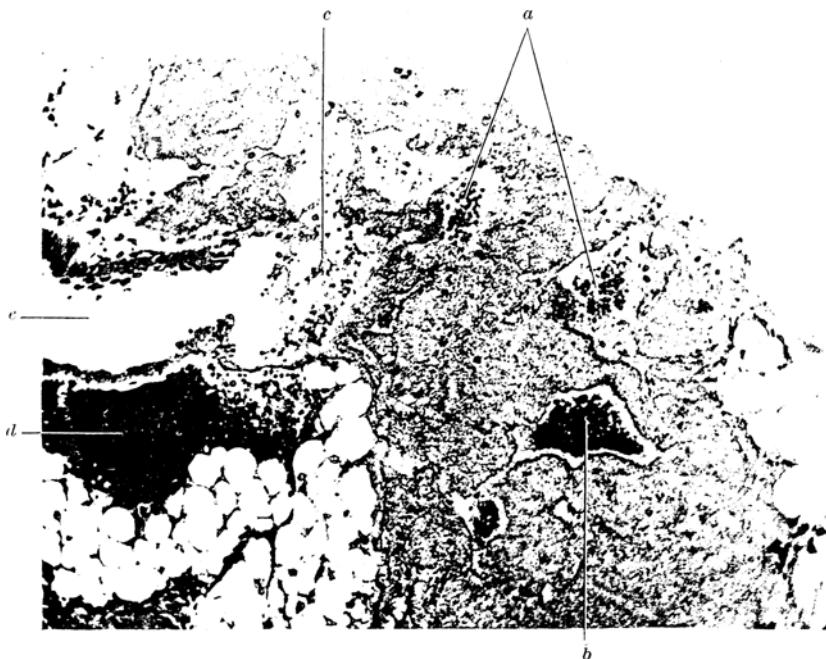


Abb. 21. Maus, mit einer mittelgroßen Heparinmenge behandelt, nach 30 Min. verblutet. Durchschnitte Mesenterialvene. Besonders üppige Plättchenthrombose, aber von zahlreichen, auf anderen Schnitten der Serie frei nach außen mündenden Blutstraßen (*a*) durchzogen. Am Rand der Blutstraßen, z. B. bei *b*, ist das Plättchenetzwerk verdichtet und mit etwas Fibrin durchtränkt. Bei *c*, schon außerhalb der Lichtung, lockeres, jüngstes Plättchenagglutinat, also Blutung und Thrombose noch im Gang befindlich. Bei *d* extravasierte Erythrocyten, *e* das durchschnittene Gefäß. (Masson, 170mal.)

nachdem sie noch nicht miteinander verschmolzen sind. Da die Abscheidungen (wie in Abb. 21) manchmal eine auffallende Größe erreichen, muß die trotzdem bestehende Blutungsneigung darauf beruhen, daß sie rein strukturell dem Blutstrom weniger Widerstand bieten als die entsprechenden Bildungen der Normaltiere. Hierfür ist histologisch kein erklärender Befund beizubringen; zu denken wäre unter anderem an ein mangelhaftes Aneinanderhaften der Plättchen infolge zu geringer Pro-fibrinbildung.

So läßt sich auch bei mittelstarken Heparingaben morphologisch eine ausreichende Erklärung für den Verblutungstod erbringen. Man

darf sich dabei nur nicht an die jeweiligen Endbilder halten, sondern muß aus dem histologischen Bild ablesen, ob sich die Thromben mit gehöriger Geschwindigkeit und zu ausreichender Funktionstüchtigkeit entwickelt haben. Beides ist nach Heparinbehandlung nicht der Fall. Durch Heparin wird — je nach der Dosierung — die blutstillende Plättchenabscheidung mithin entweder ganz bzw. großenteils verhindert oder in ihrer Entwicklung gehemmt.

2. Die Blutstillung an den Capillaren heparinbehandelter Tiere.

Nach Anlegung parenchymatöser Wunden ist der einfachste Befund wiederum bei solchen Versuchstieren zu erheben, die mit den größten

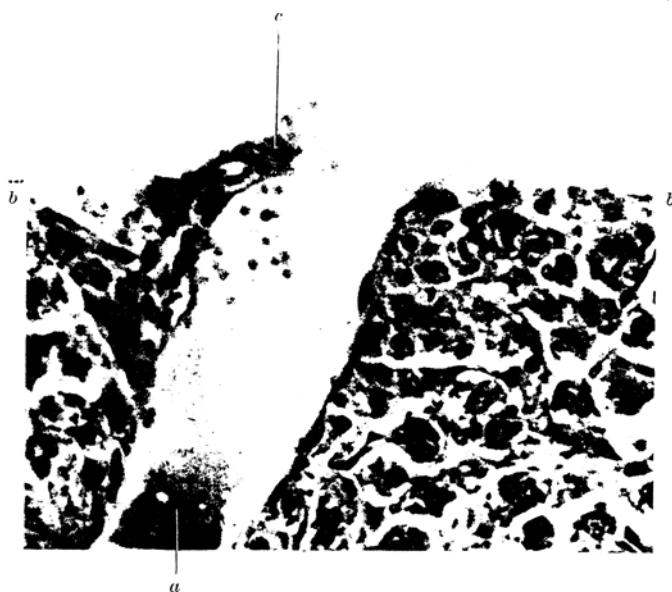


Abb. 22. Maus, mit starker Heparindosis behandelt. Verblutungstod 21 Min. nach Anlegen eines Leberflächenschnittes. Mündung einer Plasma (*a*) enthaltenden Vene in die Schnittfläche (*b*—*b*). Bei *c* ein kleinstes Plättchenagglutinat, sonst weder Gerinnung noch Thrombose. (Masson, 475mal.)

Heparindosen behandelt wurden. Die Abdeckung der Wundfläche durch Fibrin oder sonstige Abscheidungen bleibt hier vollständig aus. Daher verkleben auch bei senkrechten Schnittwunden die Verletzungsflächen nicht miteinander. Hingegen werden bei manchen dieser Tiere einzelne kleinste Plättchenagglutinate gefunden. Sie liegen entweder auf der Wunde oder der benachbarten Leberkapsel; infolge ihrer Kleinheit findet man die Gebilde gewöhnlich erst bei starker Vergrößerung. Die Veränderung kommt etwas häufiger bei denjenigen Tieren vor, die noch nicht die allergrößten Heparinmengen erhielten, aber doch schon zur stark behandelten Gruppe rechnen (vgl. S. 592).

Während im allgemeinen der Ort, an dem sich die Plättchenhaufen absetzen, keine besonders auffällige Beschaffenheit aufweist, sind sie in einigen Fällen doch an Stellen gefunden worden, die ihr Auftreten besser verständlich machen. Wie Abb. 22 erkennen läßt, können sich die Plättchen in geringer Zahl am Durchschneidungsrand von Venen finden, die bei der Anlegung des Leberflachschnittes mit durchtrennt wurden. Das entspricht der schon erwähnten Tatsache, daß bei Normaltieren etwa eröffnete größere Gefäße an Parenchymwunden durch kleine Plättchenthromben verschlossen werden können (vgl. Abb. 14). Es ist daher nicht überraschend, daß — ähnlich wie an den durchtrennten

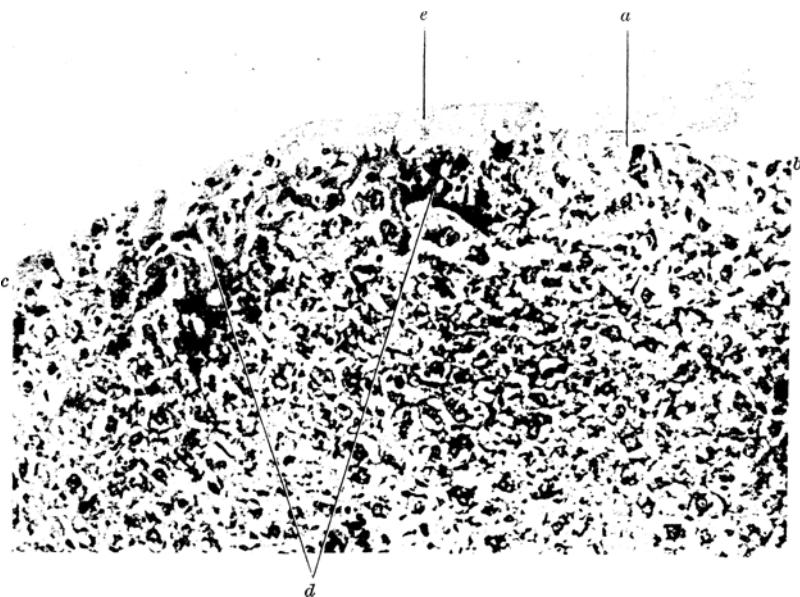


Abb. 23. Maus, mit starker Heparindosis behandelt. Verblutungstod 17 Min. nach Anlegen eines Leberflachschnittes. Von *a* nach *b* intakte Leberkapsel, von *a* nach *c* Schnittfläche. Stärkere Zellschädigung führt bei *d* zu Pyknose. Die geringe Plättchenthrombose (*e*) sitzt auf einer oberflächlich liegenden Gruppe geschädigter Leberzellen; hier wird also die Heparinwirkung durch vermehrte Abgabe von Thrombokinase durchbrochen. Sonst keine Gerinnung oder Thrombose an der Wunde. (Masson, 210mal.)

Mesenterialgefäß stark behandelter Mäuse — eine geringe, funktionell völlig unwirksame Andeutung dieses Verschlusses auch an Lebergefäßen zu finden ist.

Ein anderer Ort, an dem sich die Plättchen absetzen können, ist aus Abb. 23 zu entnehmen. Die Schädigung der Leberzellen ist nicht immer in der ganzen Ausdehnung des Schnittes gleichmäßig. Besonders dort, wo das Messer angesetzt und beim Durchtrennen der Kapsel wohl ein etwas stärkerer Druck ausgeübt wird, kommt es durch die Quetschung zu umschriebenen Nekrobiosen. Die Leberzellen haben hier pyknotische

Kerne und ein dichtes und dunkles Plasma. Wo nun die nekrotischen Zellen an der Oberfläche liegen, lagern sich dann die Plättchen in geringer Menge an.

In dieser Hinsicht ähnlich verhalten sich die Zungenwunden von Ratten, die zwar nur mittlere Heparindosen erhielten, aber bereits nach etwa 20 Min. getötet wurden. Auch hier findet man einzelne Plättchenhaufen an solchen Stellen, wo stärkerer Zelluntergang zu erwarten ist, während die Fibringerinnung wiederum völlig ausbleibt.

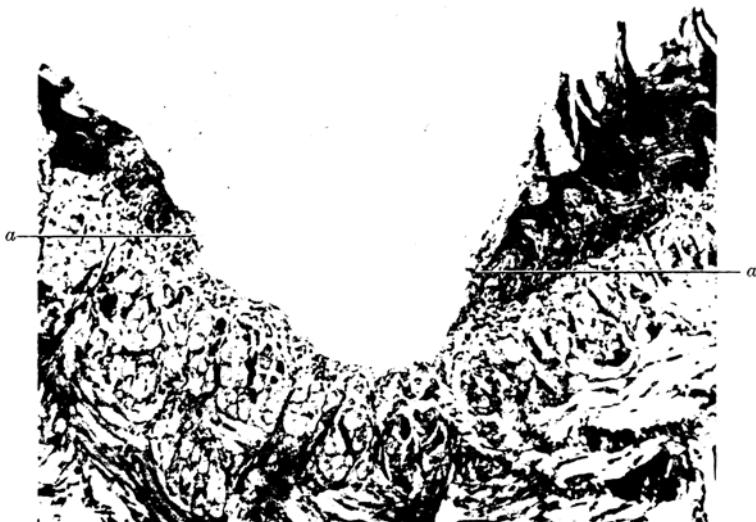


Abb. 24. Ratte, mit mittlerer Heparindosis behandelt, getötet 18 Min. nach Anlegen des abgebildeten Lungenflächenschnittes. Tiefe muldenförmige Einziehung der Schnittstelle infolge Muskelkontraktion. Kein Fibrinschorf; lediglich geringe Plättchenagglutinate bei *a* gerade an den Durchtrennungsstellen der basalen Epithelschicht. (Masson, 100mal.)

Im histologischen Schnitt der Abb. 24 liegen die kleinen Plättchenansammlungen gerade dort, wo das schneidende Messer die basale Epithelschicht durchquert hat. Weder in den höheren Epithelschichten noch im darunterliegenden Bindegewebe werden soviel Zellzerfallsprodukte frei werden wie gerade hier. In Abb. 25 sieht man besonders deutlich die Lagebeziehung zwischen geschädigten, frei zutage liegenden Epithelzellhaufen und den angelagerten Blutplättchen. Übrigens ist die Blutung der Zungenwunden trotz mangelhafter Abdeckung sehr gering, was wohl mit der blutstillenden Kontraktion der Zungenmuskulatur zusammenhängt.

Zwar handelt es sich bei den in Abb. 23—25 wiedergegebenen Beobachtungen um keine gesetzmäßigen Erscheinungen; jedoch tragen sie dazu bei, die an sich erstaunliche Tatsache aufzuklären, daß auch bei den hohen Heparingaben solcher Versuche überhaupt noch Plättchen-

agglutinate entstehen können. Aus mehreren Untersuchungen ist bekannt, daß die Heparinwirkung durch Thrombokinase aufgehoben wird (z. B. Ferguson, Jores und Detzel, Dam und Venndt). Da unter natürlichen Bedingungen Thrombokinase immer da entsteht, wo Zellen zerfallen, ist gerade an den nekrobiotischen Epithelgruppen mit einem Freiwerden dieses Auslösers der Gerinnung zu rechnen. Zwar dürfte die hierdurch in Gang gesetzte Profibrinbildung nur ganz geringfügig sein; aber sie wird eben durch die kleinen Plättchenhäufchen doch schon erkennbar.

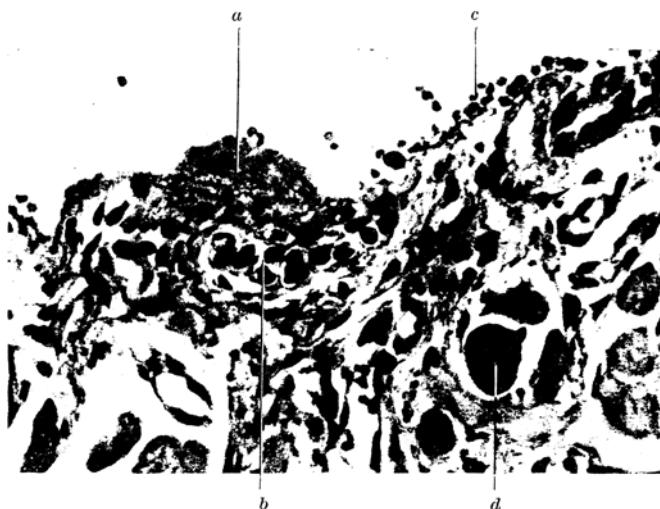


Abb. 25. Ratte, gleicher Versuch wie Abb. 24. Detailbild: Plättchenhaufen (*a*) sitzt genau im Bereich des durchschnittenen Epithelzellhaufens (*b*), der hier infolge stärkerer Thrombokinase-Abgabe die Heparinwirkung durchbricht. *c* Erythrocyten, *d* Muskulatur. (Masson, 475mal.)

So bilden diese Beobachtungen einen Hinweis auf die heparinneutralisierende Wirkung untergehender Zellen.

Die abdeckende Blutverfestigung kann auch bei solchen Versuchstieren fehlen, die nur unter mittelstarker Heparinwirkung standen, selbst wenn mehr als eine halbe Stunde seit dem Eingriff vergangen war. Abb. 26 zeigt dieses Vorkommnis nach einem senkrechten Leberschnitt. Neben der Gerinnung und Plättchenagglutination bleibt hier auch die Verklebung der Wundflächen aus, wodurch die blutende Fläche bedeutend größer als beim gerinnungsnormalen Tiere ist. Auch für eine spätere Wundheilung wären damit erhebliche Nachteile verbunden, wie ein Vergleich mit Abb. 15 ergibt.

Das bisher besprochene Fehlen der blutstillenden Abdeckung der Wunden ist auch schon makroskopisch erkennbar. So sieht man nach Leberflachschnitten bei normalen Tieren einen roten Schorf, bei senkrechten Leberschnitten einen feinen roten Streifen an der Wunde. Dagegen liegt bei allen stark und bei einigen mittelstark behandelten Tieren

die unveränderte Wundfläche frei zutage, aus der sich bei Druck auf die Leber reichlich Blut entleert. Bei der Mehrzahl der mit mittleren Heparindosen behandelten Tiere, besonders bei den Ratten, fiel nun aber ein grauer Belag auf, der sich von der Wunde membranartig auf die benachbarte Leberkapsel fortsetzte. Dieser zunächst unverständliche Befund klärte sich erst bei der histologischen Untersuchung auf.

Die gewöhnlichere Folge der mittelstarken Heparinbehandlung ist nämlich eine zusammenhängende örtliche Plättchenabscheidung, die

erhebliche Stärke erreichen kann. Dagegen bleibt die Gerinnung in Form der Schorfbildung auch hier ganz regelmäßig aus. In Abb. 27 ist nochmals ein Versuchsergebnis bei mittelgroßer Heparingabe und senkrechtem Leberschnitt wiedergegeben. Das Bild unterscheidet sich gegenüber Abb. 26 durch die wolkigen Plättchenmassen, welche sich vor der Durchtreunungsstelle der Leberkapsel abgelagert haben. Die entsprechende Veränderung über einem Leberflachschnitt zeigt Abb. 28. Der abgebildete Thrombus ist äußerst fibrinarm und reicht auch noch über den eigentlichen Verletzungsbereich hinaus. Während das letztere sehr häufig ist, lassen sich hinsichtlich des Fibrin gehaltes und der Größe der Abscheidungen nur schwer Regeln aufstellen.

Abb. 26. Maus, Eingriff und Heparinbehandlung wie Abb. 27. Verblutungstod nach 42 Min. Klaffender Schnitt mit vollständigem Ausbleiben der Gerinnung und Thrombose.
(Masson, 125mal.)

Meistens ist immerhin der ganze Verletzungsbereich durch Plättchen bedeckt; die Breite ihres Saums kann aber von etwa $20\text{ }\mu$ bis zu solchen Massen schwanken, wie sie im Falle der Abb. 29 vorhanden waren. Die Ratten neigten besonders zu stärkeren Plättchenthrombosen unter diesen Versuchsbedingungen, wohl weil sie das Trauma länger überlebten als die Mäuse. Fibrin ist auch um so eher zu erwarten, je größer der Thrombus ist. Es erscheint aber nie als reine Abschneidung auf der Wunde, sondern nur als Baubestandteil der Thromben, die dann ganz denjenigen gleichen, welche beim Verschluß durchschnitten größerer Gefäße entstehen.



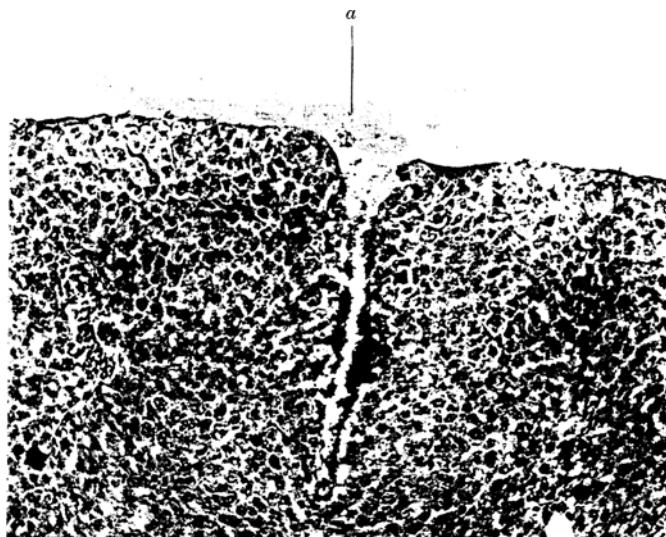


Abb. 27. Maus, mit einer mittleren Heparindosis behandelt. Verblutungstd. 22 Min. nach Anlegen des abgebildeten senkrechten Leberschnittes. An der Stelle der Kapseldurchtrennung wolkige Plättchenmassen (a), in der Tiefe des Schnittes Blut. Keine Verklebung der Wundflächen (vgl. Abb. 15). (Masson, 105mal.)

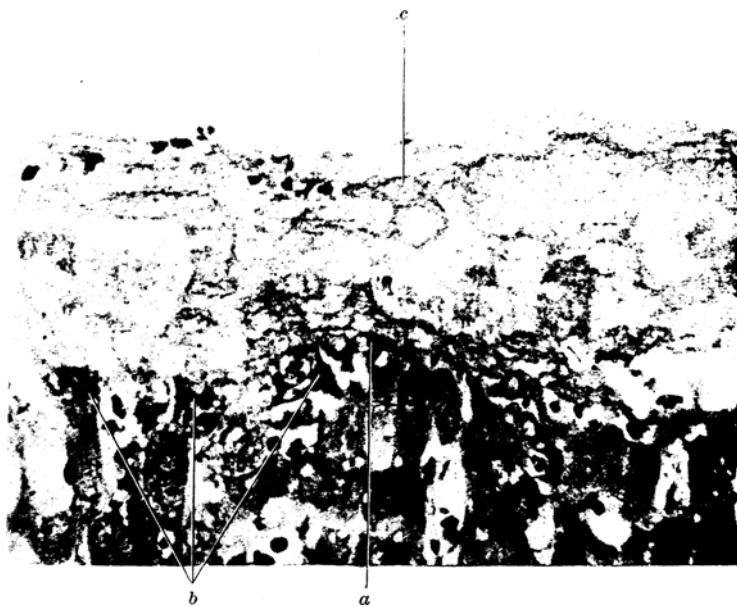


Abb. 28. Ratte, mit mittlerer Heparindosis behandelt. Verblutet 50 Min. nach Anlegen eines Leberflächenschnittes. Verhalten des Schnittrandes: Schnitt reicht von a nach links, intakte Leberkapsel von a nach rechts. Bei b pyknotische deformierte Kerne. Die abdeckende Plättchenthrombose (c) reicht rauchfahnensartig über das intakte Lebergewebe hinüber. (Masson, 475mal.)

Trotz den oft massigen Plättchenablagerungen darf man aus dem Verblutungstod in solchen Fällen nicht schließen, daß der thrombotische Verschluß dem Gerinnungsschorf an Parenchymwunden funktionell unterlegen sei. Ein solcher Schluß ist nicht ausreichend begründet, weil Thromben, welche unter Heparinwirkung entstehen, an sich schon funktionell minderwertig sind. Ähnlich wie an durchschnittenen Mesenterialgefäßen sieht man auch hier über Leberflachschnitten noch nach



Abb. 29. Ratte, mit einer mittleren Heparindosis behandelt. Verblutungstod 1 Std. 37 Min. nach Anlegen des abgebildeten Leberflachschnittes. Mächtige Plättchenthrombose (a), in der Fibrin als feines dunkles Linienwerk erscheint. Die Schnittwunde (b—b) vollständig abgedeckt, jedoch von einigen Blutsträßen (c) durchbrochen. Intakte Kapsel bei d. (Fibrinfärbung nach Weigert, 82mal.)

langer Zeit unverschlossene Blutkanäle den Thrombus durchqueren. Auch läßt sich nachweisen, daß die Abscheidungen sehr langsam entstehen. 2 heparinisierte Ratten wurden etwa 20 Min. nach Anlegen des Leberflachschnittes getötet und zeigten nur spärliche Ablagerungen über den Wunden, die keinesfalls schon eine wirksame Blutstillung besorgen konnten. Die spätere Massigkeit mancher Abscheidungen erklärt sich durch die lange Dauer und Stärke der Blutung. In bezug auf die langsame Entstehung und die funktionelle Insuffizienz der Thrombose über Parenchymwunden bestehen also ganz gleiche Verhältnisse wie bei den Gefäßdurchschneidungen unter Heparineinfluß.

Weitere Versuche bezogen sich auf Riß- und Schnittwunden der Milz und bestätigten die an der Leber und Zunge gewonnenen Erfahrungen.

Besprechung der Ergebnisse des II. Teils.

Die Befunde an heparinbehandelten Tieren stehen in vollem Einklange mit den Ergebnissen des I. Teils und bestätigen aufs nachdrücklichste die Lehre von der *hämatischen* Natur der Blutstillung. Sie lassen sich etwa folgendermaßen zusammenfassen:

Wenn die Gerinnbarkeit des Blutes durch Heparin herabgesetzt wird, können Traumen zum Verblutungstode führen, die bei Normaltieren ungefährlich sind. In solchen Fällen findet man als anatomische Erklärung des Todes häufig ein vollständiges Ausbleiben der gefäßverschließenden Blutverfestigung, falls sehr große Heparinmengen verabreicht wurden. Bei mittelstarker Heparindosierung entwickelt sich die blutstillende Thrombose an Arterien und Venen zu langsam und ist funktionell unzulänglich; an Parenchymwunden bildet sich dann kein Blutschorf, aber in einem Teil der Fälle eine funktionell unzulängliche Plättchenthrombose.

Die blutstillende Gerinnung konnte also durch geeignete Heparinmengen immer vollständig unterdrückt werden; die Thrombose dagegen unterblieb völlig nur bei etwa der Hälfte der besonders stark behandelten Tiere. Während das funktionelle Versagen der Blutstillung auch bei mittleren Heparindosen deutlich war, sind hier die anatomischen Befunde auf den ersten Blick verwirrend. Nach der gleichen Behandlung kann die Plättchenabscheidung ganz fehlen oder funktionell insuffizient sein oder nur zu langsam entstehen, bei schließlich manchmal übernormaler Größe, oder schließlich sogar an Parenchymwunden erscheinen, wo sie dann die beim Normaltier vorhandene Blutschorfbildung ersetzt. Die scheinbaren Unterschiede, welche hier also in der Beeinflussung der Gerinnung und der Thrombose durch Heparin bestehen, werden erst verständlich, wenn man die neueren Anschauungen und Ergebnisse über die Natur der Abscheidungsthrombose heranzieht; denn die blutstillende unterscheidet sich von jeder anderen blauen Thrombose nur durch ihren extravasculären Sitz. Sie muß also den gleichen Gesetzmäßigkeiten unterliegen wie die thrombotischen Abscheidungen, die sich im Tierversuch durch Verätzungen der Gefäßwand oder Verletzung der Intima hervorrufen lassen. Wie gerinnungshemmende Mittel auf die Entstehung solcher Thromben wirken, war lange Zeit umstritten. Die älteren Versuche von *Schimmelbusch*, *Schwalbe*, *Sahli*, *Loeb*, *Derewenko*, *Klemensiewicz* u. a. stimmten im Ergebnis nicht überein. Verschiedene Ursachen lassen sich dafür anführen. So war das anfangs verwendete Pepton, aber auch Hirudin sicher bei weitem nicht so stark wirksam wie die heute vorhandenen Heparinpräparate. Die Versuche an Vögeln und Kaltblütern sind wegen des anderen Gerinnungsmechanismus schwer mit

den Befunden an Säugern zu vergleichen. Die jeweilige Schädigung der Gefäßwand ist nach der Art und Stärke ihrer Wirkung schwer abzustufen; anders als die direkten Gefäßwandschäden sind wiederum die Versuche *Sahlis* mit der Einführung von Fremdkörpern in die Gefäßlichtung zu bewerten. Immerhin blieb die experimentelle Thrombose nur selten ganz unbeeinflußt, wenn die Gerinnungsfähigkeit des Blutes herabgesetzt war (z. B. *Loeb* bei Gänsen). Häufig wurde eine Herabsetzung, manchmal völlige Aufhebung (*Sahli*) der Plättchenagglutination erzielt. Die Deutungen waren so widersprechend, daß *Loeb* glaubte „einen Einfluß der Blutgerinnung auf die Thrombenbildung ausschließen zu können“, während andere in ihren Ergebnissen gerade den Beweis für einen solchen Zusammenhang erblickten (z. B. *Derevenko*).

Für diese widersprechenden Befunde gab der Verf. (1) die Erklärung, daß die Wirkung der gerinnungshemmenden Mittel durch örtliche Abgabe von Thrombokinase aus der geschädigten Gefäßwand in gewissem Maße neutralisiert werden könnte. In damaligen eigenen Versuchen mit Novirudin und Venenwandschädigungen durch Alkohol ergab sich „ein deutlicher Einfluß gerinnungshemmender Mittel auf die Thrombenbildung. Die während der Wirkung des Novirudins entstandenen Thromben sind wenig umfangreich und entsprechen in ihrem Bau dem Typus der jüngsten Stadien. Der Ausfall des Versuches 3 zeigt weiterhin, daß die Plättchen auch dann agglutinieren können, wenn vollständige Gerinnungsfreiheit für die Dauer der Durchströmung der Venen nachzuweisen ist. . . . Manche Umstände sprechen dafür, daß am Ort der Alkoholatzung die Novirudinwirkung in beschränktem Grade aufgehoben wird, indem die Zellmembranen und die Intima für die in den Zellen enthaltenen gerinnungsfördernden Stoffe durchlässig werden und sie ins Lumen gelangen lassen. Für diese Annahme spricht, daß die geringgradige Plättchenverklebung im Novirudinblut immer nur in unmittelbarer Nachbarschaft der Gefäßwand erfolgt. Weiterhin fällt auf, daß *Sahli*, bei dessen Methode der Fremdkörpereinführung die vermutete Abgabe gerinnungsfördernder Stoffe ins Plasma sicher vermieden werden kann, wirklich niemals Plättchenansammlungen nach Hirudininjektion erhielt.“ Wie die hier mitgeteilten Ergebnisse in noch stärkerem Maße zeigen, erklärt sich also das Auftreten von Plättchenthrombose in einem Blut, dessen Entnahmeproben nicht spontan gerinnen, durch die Abgabe gerinnungsaktiver Stoffe aus den verletzten Körperzellen. Die Hemmung der Thrombose durch Heparin wurde übrigens seitdem auch von *Best* und Mitarbeitern im Tierversuch nachgewiesen.

Die Annahme einer heparinneutralisierenden Wirkung der verwundeten Gewebe wird durch mehrere, hier mitgeteilte Befunde begründet. Erstens haben sich kleinere Plättchenansammlungen bei heparinbehandelten Tieren manchmal gerade dort gefunden, wo nekrotische Zellhaufen als reichliche Kinasequellen nachweisbar waren.

Zweitens kann sich im Bereich stärkerer Plättchenansammlungen die Neutralisation des Heparins bis zum Auftreten freien Fibrins steigern. Drittens sind auch die letzten Spuren der Thrombose durch erhöhte Heparinmengen zu unterdrücken. Viertens schließlich kann auf die *in vitro* nachgewiesene Neutralisation des Heparins durch Thrombokinase hingewiesen werden.

Es ist also nicht richtig, heparinbehandelte Tiere als „gerinnungsfrei“ zu bezeichnen. In Wirklichkeit sind nur die Mengen der Thrombokinase wesentlich größer geworden, die bei solchen Tieren zur Auslösung der Gerinnung erforderlich sind. Infolgedessen wird auch bei groben Traumen wenig Thrombin entstehen und die Gerinnung nur bis zur Bildung geringer Profibrinmengen fortschreiten. Diese genügen zwar nicht zur freien Ausfällung und Schorfbildung, aber vermögen doch eine mäßige Anzahl Thrombocyten zu agglutinieren. Dadurch tritt an die Stelle normaler Gerinnungsbildung eine Agglutination, und die Unterschiede in der Beeinflußbarkeit der blutstillenden Gerinnung und Thrombose werden als quantitative Abstufungen der jeweils vorhandenen Profibrinbildung verständlich. Auch die Blutstillungsversuche können also als Stütze der vom Verf. (2, 4) vertretenen Auffassung angesehen werden, daß die Plättchenthrombose eine besondere Form der Gerinnung sei. Überdies lehren die Versuchsergebnisse, daß die spontane Gerinnung entnommenen Blutes nur sehr unvollkommenen Aufschluß über die Gerinnungsverhältnisse im Körper gibt. Eine unendlich lange Gerinnungszeit im Reagensglas kann (z. B. im Falle der Hypoprothrombinämie) vollständiges Versagen auch der innerkörperlichen Gerinnung anzeigen; unter anderen Umständen, so bei Einspritzung gerinnungshemmender Stoffe, können sich im Körper Gerinnungsvorgänge, wenn auch abgeschwächter Art, abspielen, obwohl entnommene Blutproben im Reagensglase nicht spontan gerinnen. Daher ist auf dem Gebiete der Blutstillung, ähnlich wie das auf S. 547 für die Verhältnisse bei Hämophilie ausgeführt wurde, die Bestimmung der Spontangerinnungszeit entnommener Blutproben von geringem Wert. Sie gibt nur einen groben, übrigens nicht verlässlichen Anhalt für Störungen im Gerinnungssystem, die jeweils durch Einzelanalysen der Gerinnungsfaktoren und Berücksichtigung der innerkörperlichen Verhältnisse zu ergänzen sind.

Nachdem also die Heparinbehandlung zu einer Abschwächung, aber nicht völligen Aufhebung der Gerinnungsvorgänge führt, wird es auch verständlich, warum sie an Parenchymwunden einen Ersatz der Schorfbildung durch extravasculäre Thrombose bewirkt. Die Plättchenagglutination ist nämlich insoferne eine abgeschwächte Gerinnung, als sie bei viel geringeren Profibrinkonzentrationen eintritt als die freie Ausfällung des Fibrins. Zur Begründung möge hier der Hinweis genügen, daß noch vor der spontanen Gerinnung des Blutes sich seine Plättchen regelmäßig agglutinieren. Im einzelnen ist die Beziehung zwischen

Profibrin und Plättchenagglutination bei *Apitz* (2) neuerdings zusammenfassend dargestellt worden. Die Schorfbildung an Leberflachschnitten und anderen capillären Parenchymblutungen wird also durch Thrombose ersetzt, weil im heparinbehandelten Tierkörper die Thrombin- und damit Profibrinbildung hochgradig vermindert ist. Hinzu kommt noch, daß die unvergleichlich stärkere Blutung auch wesentlich mehr Blutplättchen an die Verletzungsstelle heranführt; diese verbrauchen das wenige, langsam entstehende Profibrin zu ihrer Agglutination, und so wird an der Wunde nie die kritische Profibrinkonzentration erreicht, welche zur freien Fibrinfällung führt.

Die Agglutination der Plättchen ist also derjenige Rest der Blutstillungsvorgänge, welcher bei einem Teil der heparinbehandelten Tiere in funktionell minderwertiger Form noch beobachtet werden kann. Daß sie weniger leicht unterdrückt werden kann als die Bildung eines Blutschorfes, erklärt sich einerseits durch ihren geringeren Bedarf an Profibrin, andererseits durch die nur abschwächende, nicht aufhebende Wirkung des Heparins auf die innerkörperliche Gerinnung. So entspricht bei genauerer Betrachtung dem funktionellen Versagen der Blutstillung bei gerinnungsgestörten Tieren auch anatomisch eine Minderleistung.

Die Abhängigkeit der Gerinnung und Thrombose von der jeweils vorhandenen Thrombin- bzw. Profibrinkonzentration gibt nun auch den Schlüssel zum Verständnis der eigentümlichen Doppelnatur der hämatischen Blutstillung; denn den beiden Blutstillungsarten entsprechen völlig verschiedene Bedingungen für die Gerinnung an den betreffenden Wunden. Werden Venen oder Arterien durchtrennt, so ist die durchschnittene Gefäßwand eine späliche Quelle für Thrombokinase; überdies wird aber das eben entstehende Thrombin dauernd in stärkstem Maße durch das hervorstürzende Blut verdünnt. So kommt es nur zur abgeschwächten Gerinnung in Form der Plättchenagglutination über den Wundrändern, wobei der reichliche Zustrom von Plättchen aus dem verletzten Gefäß natürlich begünstigend wirkt.

Wenn hingegen die Capillaren parenchymatöser Gewebe eröffnet werden, so geben die mitverletzten Parenchymzellen reichliche Mengen von Thrombokinase ab; die dadurch gebildete Thrombinmenge wird infolge schwächerer Blutung in viel geringerem Maße verdünnt als an Venen und Arterienwunden. Die Zahl der herangebrachten Plättchen ist entsprechend geringer. Dadurch sind an derartigen Wunden infolge hoher Profibrinkonzentration auch die Voraussetzungen zur freien Gerinnung in Form eines Blutschorfes gegeben.

So bestimmen also Thrombinkonzentration und Plättchenangebot durch ihr gegensätzliches Verhalten den verschiedenartigen Charakter der capillären und der arteriell-venösen Blutstillung. Die Blutplättchen können bei der capillären Blutstillung höchstens eine chemische Funktion

ausüben, indem sie durch ihren Zerfall an Parenchymwunden Thrombokinase freimachen; doch ist auch diese ihre Tätigkeit entbehrlich, weil hier ja kein Mangel an Thrombokinase besteht. Hingegen haben sie bei der arteriellen und venösen Blutstillung eine dreifache Funktion: Sie sind die Bausteine des Verschlußpropfes; sie verleihen ihm durch ihre Verschmelzung die notwendige Festigkeit um dem Blutdruck zu widerstehen; und sie gewährleisten das weitere Wachsen des Thrombus durch Abgabe von Thrombokinase, nachdem sie die Wundlippen bedeckt haben. So sind die Blutplättchen für die Aufgabe der thrombotischen Blutstillung auf das wunderbarste vorbereitet; trotzdem können sie ihre blutstillende Funktion nicht ausüben, wenn der Grundvorgang aller Blutstillung, nämlich die Gerinnung, gestört ist.

Zusammenfassung.

Am Schluß der betreffenden Abschnitte wurden bereits die Einzelergebnisse dieser experimentellen Untersuchung zusammengefaßt. Hier seien nur die beiden Hauptbefunde hervorgehoben, welche für die Lehre von der Blutstillung grundsätzliche Bedeutung haben:

1. Durch intravitale Beobachtung, histologische Untersuchung, experimentelle Beeinflussung der Blutgerinnung und Würdigung des Schrifttums wird der Nachweis geführt, daß die natürliche Blutstillung eine Funktion der Blutgerinnung und nicht, wie in den letzten Jahrzehnten vorwiegend angenommen wurde, gefäßabhängiger Natur ist. Die Blutung kann durch passive Umformung der Gefäßwand verhindert und durch Abfall des Blutdruckes zum vorübergehenden Stillstand gebracht werden; der blutstillende Verschluß klaffender Gefäßlichtungen wird jedoch allein vom Gefäßinhalt besorgt.

2. Eine genauere Analyse der hämatischen Blutstillung und ihrer Hilfsvorgänge ergibt als wichtigsten neuen Befund, daß die Blutverfestigung dabei nur an Venen und Arterien in der Form einer extravasculären Plättchenabscheidung, bei capillären Parenchymblutungen hingegen durch freie Fibrinfällung in Form eines Blutschorfes besorgt wird.

Die Blutungen aus den großen Körperschlagaderstämmen wurden in der vorliegenden Untersuchung nicht mit behandelt. Jedoch wird im Rahmen einer Gesamtdarstellung der Blutstillungslehre [Apitz (3)] gezeigt werden, daß hier die aktiven Umformungen der Gefäßwand zwar einen größeren Einfluß auf den Blutungsverlauf haben, aber doch gegenüber der Blutverfestigung an Bedeutung zurücktreten.

Schrifttum.

Apitz: (1) Zbl. Path. 50, 9 (1930). — (2) Erg. inn. Med. 61, 54 (1941). — (3) Erg. inn. Med. In Vorbereitung. — (4) Klin. Wschr. 1938 II, 1785. — v. Bernuth: Dtsch. Arch. klin. Med. 152, 321 (1926). — Best, Cowan and Maclean: J. of Physiol. 92,

20 (1938). — *Bier*: (1) *Zbl. Chir.* **1924** I, 2. — (2) *Virchows Arch.* **291**, 757 (1933). — *Bizzozero*: *Virchows Arch.* **90**, 261 (1882). — *Charles and Scott*: *Biochem. J.* **30**, 1927 (1936). — *Dam and Venndt*: *Lancet* **1940**, 70. — *Derewenko*: *Beitr. path. Anat.* **48**, 123 (1910). — *Dyckerhoff u. Marx*: *Biochem. Z.* **307**, 35 (1940). — *Eberth u. Schimmelbusch*: (1) *Virchows Arch.* **103**, 39 (1886). — (2) *Virchows Arch.* **105**, 331 (1886). — *Fanconi*: *Die Störungen der Blutgerinnung beim Kinde*. Leipzig: Georg Thieme 1941. — *Ferguson*: *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **42**, 33 (1933). — *Fiechter u. Willi*: *Zit. nach Fanconi*. — *Groll*: *Arch. mikrosk. Anat.* **100**, 385 (1924). — *Hayem*: *Recherches sur l'Anatomie normale etc.*, p. 118 ff. Paris: Masson 1878. — *Heimberger*: (1) *Klin. Wschr.* **1925** II, 1301. — (2) *Z. exper. Med.* **46**, 519 (1925). — (3) *Z. exper. Med.* **55**, 17 (1927). — (4) *Z. exper. Med.* **48**, 179 (1926). — *Herzog*: *Pflügers Arch.* **207**, 476 (1925). — *Jacques*: *Amer. J. Physiol.* **125**, 98 (1939). — *Jores u. Detzel*: *Klin. Wschr.* **1940** I, 641. — *Jürgens*: (1) *Z. exper. Med.* **63**, 74 (1928). — (2) *Z. klin. Med.* **123**, 649 (1933). — *Klemensiewicz*: *Beitr. path. Anat.* **63**, 321 (1917). — *König*: *Klin. Wschr.* **1922** II, 2376. — *Krogh*: *Anatomie und Physiologie der Capillaren*. Berlin: Springer 1929. — *Kroh*: (1) *Brun's Beitr.* **97**, 345 (1915). — (2) *Brun's Beitr.* **108**, 61 (1917). — *Küttner u. Baruch*: *Brun's Beitr.* **120**, 1 (1920). — *Lenggenhager*: *Münch. med. Wschr.* **1935** II, 2067. — *Loeb*: *Virchows Arch.* **185**, 160 (1906). — *Lubnitzky*: *Arch. f. exper. Path.* **19**, 185 (1885). — *Magnus*: (1) *Arch. klin. Chir.* **125**, 612 (1923). — (2) *Arch. klin. Chir.* **130**, 237 (1924). — (3) *Med. Klin.* **1924** II, 29. — *Mason*: *Surg. etc.* **39**, 421 (1924). — *Müller*: *Beitr. path. Anat.* **86**, 273 (1931). — *Murray, Jaques, Perrett and Best*: *Surgery* **2**, 163 (1937). — *Pitres*: *Arch. de physiol.* **3**, 230 (1876). — *Reinert u. Winterstein*: *Arch. internat. Pharmacodynamie* **62**, 47 (1939). — *Roskam*: (1) *C. r. Soc. Biol. Paris* **84**, 844 (1921). — (2) *Arch. internat. Physiol.* **20**, 241 (1922). — *Sahli*: *Zbl. inn. Med.* **15**, 497 (1894). — *Schmidt, M. B.*: *Verh. dtsch. path. Ges.* **25**, 10 (1930). — *Schultz*: (1) *Klin. Wschr.* **1922** II, 2002. — (2) *Slg Abh. Verdagskrkh.* **8**, H. 6. — *Handbuch der allgemeinen Hämatologie*, Bd. II/1, S. 645. Berlin 1933. — *Schwalbe*: *Beitr. path. Anat.* **7** (Suppl.), 52 (1905). — *Shinoya*: *J. of exper. Med.* **46**, 19 (1927). — *Stegemann*: (1) *Klin. Wschr.* **1924** I, 1163. — (2) *Dtsch. Z. Chir.* **188**, 313 (1924). — (3) *Brun's Beitr.* **127**, 657 (1922). — *Schimmelbusch*: *Über Thrombose im gerinnungsunfähigen Blute*. Diss. Halle 1886. — *Tannenberg*: *Verh. dtsch. path. Ges.* **22**, 301 (1927). — *Tannenberg u. Herrmann*: *Arch. klin. Chir.* **147**, 721 (1927). — *Tannenberg u. Dassel*: *Arch. klin. Chir.* **147**, 730 (1927). — *Wright and Minot*: *J. of exper. Med.* **26**, 395 (1917).