

Aus dem Pathologischen Institut der Universität Erlangen
(Direktor: Prof. Dr. ERICH MÜLLER)

Leitfähigkeitsmessungen bei Arteriosklerose und Thromboseproblem*

Von

ERICH MÜLLER

Mit 5 Textabbildungen

(Eingegangen am 25. Juni 1956)

Die Vorgänge beim Beginn einer arteriellen Abscheidungsthrombose sind nicht leicht zu deuten. Sieht man von entzündlich bedingten Arterienthrombosen ab, so sind es vorwiegend Arterien mittleren Kalikers und hier bevorzugt die Coronararterien, welche den Ort solcher arteriellen Thrombosen bilden, wobei meist entscheidende Beziehungen zu arseriosklerotischen Herdbildungen sich aufzeigen lassen. Es ist aber keinesfalls so, daß das Ausmaß einer sklerotischen Intimavorbuchtung und die dadurch bedingte Lichtungseinengung im Sinne einer feststehenden Größenordnung den Anlaß zu einer Thrombusbildung gibt. Strömungsmechanische Behinderungen dieser Genese sind nur *ein* Glied in der auslösenden Ursachenkette, und dazu vielleicht nicht einmal immer eine *conditio sine qua non*.

Wenn andererseits mit der steigenden Zahl der Blutplättchen, z. B. bei Polycythaemie, die Thromboseneigung zweifellos zunimmt, so ist auch hier allein von der Thrombocytenzahl aus keine grundsätzliche Feststellung zur Thrombusbildung zu gewinnen (JÜRGENS) — es gibt wohl gehäufte Thrombosen bei Thrombocyten, aber Thrombocytosen sind nicht notwendig arteriellen Thrombosen vorgeschaltet, wobei dieses Beispiel für weitere andere im Bereich der Gerinnungsstörungen gelten kann.

Wir gehen wohl nicht fehl in der Annahme, daß bei dem komplexen Vorgang der arteriellen Thrombusbildung — von allgemeinen Faktoren abgesehen — bald die akute Lumeneinengung im Sinne strömungsmechanischer Faktoren (durch Intimablutungen nach ZOLLINGER und PAPACHARALAMPOUS oder akute Intimavorquellungen nach eigenen Untersuchungen) bald freigesetzte Gewebsthrombokinase (bei arteritischen Prozessen oder bei zur Oberfläche durchbrechenden Intimablutungen), bald eine lokale Plättchenagglutination aus noch recht

* Herrn Prof. R. RÖSSELE zum 80. Geburtstag verehrungsvoll gewidmet.

unübersichtlichen Gründen im Zusammenspiel vieler Möglichkeiten den Vorrang hat. Unbestreitbar ist das enge Beziehungsverhältnis zwischen initialer Plättchenagglutination und einem in jedem Fall als gegeben vorauszusetzenden *Lokalisationsfaktor*, d. h. einem oder mehreren Faktoren, welche die arterielle Thrombusbildung gerade zu einem bestimmten Zeitpunkt und an einer bestimmten Stelle der Gefäßwand veranlassen. Hierüber sind unsere Kenntnisse noch sehr gering. Aus dem morphologischen Befunde der Intimaveränderungen allein ist das Wechselspiel zwischen gestörtem Gefäßaufbau und gestörter Funktion, soweit sie sich in der Plättchenniederschlagsbildung auf der Intima äußert, oft nicht genügend ersichtlich.

Für die Abscheidung eines Plättchenthrombus im arteriellen System müssen vor allem 2 Bedingungen erfüllt sein: 1. Es muß zum *Kontakt* der im schnellen Randstrome vorbeigleitenden Plättchen mit der Gefäßwand kommen; das ist bei allen die Intima zur Gefäßlichtung hin vorbuchtenden Prozessen entzündlicher oder arteriosklerotischer Natur im Wechsel der Durchströmungsgeschwindigkeit zweifellos häufig der Fall — sicher viel häufiger, als daß ein Plättchenthrombus sich bildet; das bedeutet aber, daß der Kontakt von Plättchen mit einer vorspringenden Gefäßwandstelle nicht zwangsläufig eine Thrombusbildung mit sich bringt (das beweist jede vorübergehende Gefäßkompression). 2. *Agglutination* und *Haftfähigkeit* von Plättchen an der Gefäßwand müssen gegeben sein; das ist mehr als Kontakt. Es scheint noch nicht genügend geklärt, wieweit und unter welchen besonderen Bedingungen es zur Haftung von Blutplättchen an der Gefäßwand kommt, wobei von der Seite der Gefäßwand die Beschaffenheit der Endothelgrenzschicht ebenso wie die Beschaffenheit des ganzen erkrankten Intimasegmentes — also auch der tieferen Gewebsschichten — gleichermaßen von Bedeutung sein können.

APITZ hat unter dem Eindruck des Nachweises von Profibrin angenommen, daß bei der initialen Plättchenagglutination eines Thrombus dem Profibrin eine besondere Bedeutung für den Agglutinationsvorgang zukomme. Erst der „Allgemeinfaktor“ einer veränderten Blutbeschaffenheit im Sinne gesteigerter Profibrinbildung lasse an Stellen von Gefäßwandveränderungen, die keine Spezifität besitzen, eine Thrombose entstehen. Diese Meinung ist nicht unwidersprochen geblieben. Nach JÜRGENS entsteht die Plättchenagglutination nicht grundsätzlich durch Haftung am ausgefallenen Profibrin oder Fibrin, sondern, wie sich unter Antithrombinwirkung an elektronenmikroskopischen Bildern von agglutinierten Thrombocyten zeigen läßt, unabhängig von jeglicher Profibrinbildung, und zwar durch „Veränderungen der Plättchenoberflächen und den Ausgleich elektrischer Potentiale.“

Sehr bemerkenswert sind in diesem Zusammenhang Feststellungen von WRIGHT. Seine Untersuchungen gingen von der Möglichkeit einer physiologischen Bedeutung elektrischer Kräfte für die gegenseitige Abstoßung der Fibrinmoleküle und aller anderen Bestandteile des Blutes und für die Verhinderung einer Adhäsion an die Gefäßwand aus. Eine feste Oberfläche im Kontakt mit einer Lösung ist im allgemeinen elektrisch geladen; die elektrische Oberflächenaufladung ist nach WRIGHT vermutlich das Ergebnis einer selektiven Adsorption gewisser Ionen aus der Lösung, und sie ist gewöhnlich eine elektrisch negative. WRIGHT fand, daß es innerhalb gewisser Grenzen eine Reihe von Antikoagulantien gibt, welche die negativen Aufladungen einer Gefäßwand verstärken und damit die Abstoßung begünstigen; dieses kann als eine Steigerung der Fähigkeit der normalen Gefäßwand betrachtet werden, „die Komponenten des Blutes abzustoßen und auf diese Weise die einleitenden Schritte zur Gerinnung zu verhindern“. Heparin erweist sich z. B. als ein stark aufgeladenes Anion und wandert im elektrischen Feld auf die Anode zu, es vergrößert die negative Oberflächenaufladung sehr beträchtlich und vermindert die Adhäsionsneigung. Hier sind bioelektrische Untersuchungen von SAWYER und PATE anzuführen. Sie gingen von der Feststellung aus, daß die Aortenintima negativ, die Adventitia positiv geladen ist. Bei Intimaverletzungen entstehen elektrische Potentialveränderungen unter Umkehr der normalen Polarität mit nachfolgender Thrombusbildung. Auch die künstlich veranlaßte Umkehr der Polarität allein durch einen in physiologischen Grenzen liegenden, durch die Gefäßwand geführten elektrischen Strom führt an dieser Stelle zur Thrombusbildung; auf diese Art künstlich geschaffene Thrombosen unterscheiden sich histologisch nach den Angaben von SAWYER und PATE nicht von Spontanthromben. Unter diesen Befunden bekommt der Einfluß der Gefäßoberfläche einerseits auf die Verhinderung wie auch andererseits auf die Bildung eines Abscheidungsthrombus einen neuen Aspekt. Es gibt auf diese Weise für die „insuffiziente“ Plättchen-thrombose an Gefäßschnittwunden bei Tieren, welche unter Heparinwirkung stehen (APITZ), durchaus eine physikalische Erklärungsmöglichkeit, da das Heparin als negatives Anion die agglutinationsfördernde Bildung eines positiven Verletzungspotentials zu paralysieren vermag.

Befunde dieser Art geben uns bei der Strukturanalyse arteriosklerotischer Intimaherde zu denken. Von Überlegungen über die Bedeutung der Wasserstoffionenkonzentration ausgehend und um dem „Chemismus“ frischerer und älterer, fibrös verkalkter oder atheromatös veränderter Skleroseherde näherzukommen, hatte v. KOBYLETZKI an unserem Institut elektrische Leitfähigkeitsmessungen angestellt. Sie

waren veranlaßt von der Frage, wieweit Strukturbesonderheiten der arteriosklerotischen Herde über das Morphologische hinaus faßbar seien. Hierfür schien die Funktion der elektrischen Leitfähigkeit als Prüfungstest geeignet.

Mit einer an anderer Stelle ausführlich beschriebenen Methode (v. KOBYLETZKI) wurden die Leitfähigkeitsmessungen an Aorten verschiedenster Altersstufen vorgenommen, wobei der reziproke Wert des gemessenen elektrischen Widerstandes die Größe der Leitfähigkeit ergibt.

Untersucht wurden insgesamt 123 Aorten von Sektionsfällen. Die Messungen fanden etwa 25 Std post mortem statt. Die Aorta wurde vom anhängenden Fett- und Bindegewebe sowie den abzweigenden Gefäßen befreit, dann der Länge nach aufgeschnitten und — Intima nach oben — auf Löschkarton ausgebreitet. Die Oberfläche der Intima wurde mit einem Rollenlöscher abgetrocknet und die Messungen an mittleren Partien der absteigenden Aorta, mindestens 5 mm von Gefäßabgängen entfernt, innerhalb der nächsten 45 min vorgenommen. Spätestens 10 sec, nachdem die Meßelektrode mit leichtem Druck auf das Gewebe aufgesetzt worden war, wurde der entsprechende Widerstandswert ermittelt. Die Platinflächen der Elektroden wurden nach der Messung mit Aqua dest. gereinigt. Zum Vergleich kamen jeweils die Ergebnisse nur solcher Messungen, die nicht länger als 10 min auseinander lagen, da bei größeren Zeitabständen infolge der Austrocknung die Leitfähigkeit stark abnimmt und damit eine hinreichende Vergleichsgenauigkeit nicht mehr gewährleistet ist.

Bei jeder Aorta wurden gesunde Gefäßbezirke mit arteriosklerotisch veränderten Bereichen verglichen. Es sind hier wohl Abweichungen der Meßwerte der gesunden Aortenpartien verschiedener Einzelfälle untereinander, weniger dagegen Schwankungen beim Einzelfall an verschiedenen Meßstellen ein und derselben Aorta festzustellen. Auf Grund der individuellen Schwankungen wurden die Abweichungen der Leitfähigkeitswerte von sklerotisch verändertem Gewebe auf den jeweiligen Mittelwert von 10 Meßstellen der unveränderten Bezirke der gleichen Aorta bezogen. Die Streuung der Leitfähigkeitswerte erkrankter Gewebspartien war überraschend groß. Es ließ sich weiter feststellen, daß große Leitfähigkeitsschwankungen nur an arteriosklerotisch verändertem Gewebe auftreten. Diese bewegten sich sowohl in Richtung einer Steigerung der Leitfähigkeit (Widerstandsherabsetzung) als auch einer Verminderung der Leitfähigkeit (Widerstandserhöhung) in bezug auf die gefundenen Mittelwerte.

Die Feststellung, daß arteriosklerotisch veränderte Intimazonen Leitfähigkeitsabweichungen im Sinne eines erhöhten oder erniedrigten Widerstandes zeigten, führte zu dem weiteren Schritt, in der Suche nach den Gründen Gewebsstellen mit extrem hoher und umgekehrt extrem erniedrigter Leitfähigkeit auf ihre histologischen Strukturbesonderheiten hin nach Formolfixierung zu untersuchen. Tabelle I zeigt die Ab-

Tabelle 1. *Histologische Befunde verschiedenartiger Intimaveränderungen von 25 untersuchten Aorten in Beziehung zu den Leitfähigkeitsprüfungen.* (Nach v. KOBYLETZKI)

Präpara- rate Nr.	Ödem	Fibrose	Hyalinose	Nekrose	Fett und Lipoide	Calcium	
1	○	++	○○	○○○	++	+++	+++
2	○○	○	○	+	○	+++	○ +
3	○○	○	○	+	+++	○	+++
4	○	○○	○	++	+++	○○	+++
5	○○	○			+++	+++	+++
6	○		+		++	++	+
7	○○	○ +	○	+	++	++	+
8	○○○	○○○	○○○		++	○	++
9	○○○	○○	○		+++	○	+++
10	○○○	○	○		○+++	○○	+++
11	○○	+		+	++	+++	++
12	○○	○○○	○	+	++	++	+++
13	○	○○○ +	○○	+	++	○	++
14	○	○○	○		○+++	○	+++
15	○	○○	○		++	○	++
16	○○	○○	○		○+++	○	+++
17	○○○	○○ +	○	+	++	++	++
18	○○	○○ +	○		++	○	++
19	○○○	○ +	○	+	+++	+++	++
20	○○○	○○	○		+++	○	++
21	○○	○○○	○		++	○	++
22	○○○	+	○○○ +	○	+	○	+
23	○○	○○ +	○		+	○	+
24	○○	+	○○ +	○○	++	○	+
25	○	○○ +	○○		+++	++	++

○ = erkranktes Gewebe mit mindestens um 1500 Ω verringertem Widerstand; + = erkranktes Gewebe mit mindestens um 1500 Ω erhöhtem Widerstand.

hängigkeit des die Leitfähigkeit beeinflussenden Widerstandes von charakteristischen Gewebsbeschaffenheiten oder Ablagerungszuständen im Intimaherd. Wie aus der Tabelle ersichtlich ist, sind die Beziehungen zwischen dem morphologischen Aufbau der arteriosklerotisch erkrankten Gefäßwandstelle und der relativen Niederfrequenzleitfähigkeit keine willkürlichen. Methodisch wurde zwar von den geänderten, zum geprüften Mittelwert der jeweils untersuchten Aorta nach oben oder unten abweichenden Leitfähigkeitswerten arteriosklerotischer Veränderungen ausgehend die morphologische Untersuchung angeschlossen; in der Beurteilung können wir aber vom morphologischen Befund her rückschließend beim Verquellungsödem beginnend über Fibrose und Hyalinose eine Erhöhung der Leitfähigkeit erwarten, während ausgeprägte Nekrose mit Lipoidose (Atheromherde) und Calcinose eine Herabsetzung der Leitfähigkeit zeigen.

Zur Dokumentation der tabellenmäßig registrierten Befunde sei eine morphologische Untersuchungsreihe herausgegriffen. Die Abb. 1—5

einer der untersuchten Aorten zeigen typische Abweichungen vom Mittelwert des Widerstandes, der an makroskopisch unveränderten Stellen der gleichen Aorta mit 3500Ω bestimmt wurde. Die reinen Formen der Intimaveränderungen ergaben die stärksten Abweichungen; morphologische Mischformen lassen erwartungsgemäß einen gewissen

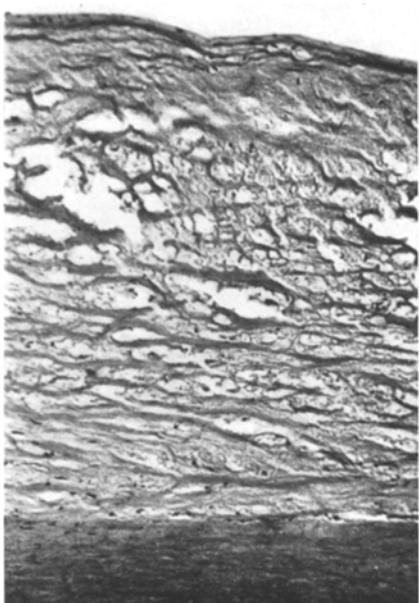


Abb. 1



Abb. 2

Abb. 1—5. Verschiedenartige arteriosklerotische Herde einer Aorta mit teils erhöhter, teils erniedrigter Leitfähigkeit (mittlerer Widerstand der gesunden Wandstellen: 3500Ω)

Abb. 1. Starke ödematöse Aufquellung: 2300Ω

Abb. 2. Hyaline Fibrose: 2200Ω

Ausgleich erkennen, wie Abb. 3 zeigt: der Effekt der Widerstandsverminderung (= Leitfähigkeitserhöhung) durch Intimaquellung wird hier offensichtlich zum Teil aufgehoben durch die widerstandserhöhende Lipoidkalkablagerung. Einheitliche Aussagen über Leitfähigkeitsmöglichkeiten arteriosklerotisch erkrankter Intimazonen sind nur bei relativ einheitlichen Gewebsveränderungen möglich. In den morphologischen Mischbildern werden Plus- und Minusabweichungen sich zum Teil aufheben.

Einzelheiten über die Art der Untersuchungen und über die Grundlagen der relativen Niederfrequenzleitfähigkeit biologischer Medien finden sich in der Dr.-Dissertation von v. KOBYLETZKI. Sie betreffen

die Frage des elektrolytischen Leitungsstromes und des kapazitiven Verschiebungsstromes sowie Aussagen über den Zusammenhang zwischen Leitfähigkeit und Gewebsdicke, ferner — auf Grund quantitativer Untersuchungen — zwischen Leitfähigkeit und Wassergehalt, Lipoidgehalt, Gesamtaschegehalt und Calciumgehalt. Es ergaben sich signifikante positive Korrelationen zwischen Leitfähigkeit und Wassergehalt (Frisch- und Trockengewichtsbestimmung an 664 Proben), negative zwischen

Abb. 3. Intimaverquellung mit mäßiger medianaher Verfettung und Ca-Niederschlagsbildung: 2850Ω

Abb. 4. Großer Intimaherd mit erheblichen Lipoid- und Calciumniederschlägen: 4650Ω

Abb. 5. Atheromatöser Herd: 5700Ω



Abb. 3



Abb. 4



Abb. 5

Lipoid-, Asche- und gesteigertem Calciumgehalt (Ausgangsmaterial: Trockengewebe, Ätherextraktion im Soxhlet, Veraschung in Quarztiegeln bei 820°, Ca-Bestimmung der Asche nephelometrisch, an je 120 Proben).

Morphologischer und chemischer Gewebsaufbau arteriosklerotischer Intimaherde sind also weitgehend bestimmt für die elektrische Leitfähigkeit dieser Gefäßbereiche. Die Träger der Leitfähigkeit im biologischen Milieu, also auch im Gewebe, sind Ionen; ihre stoffwechselbedingte Konzentration und Ladung ergeben unter gewöhnlichen Bedingungen elektrische Fließgleichgewichte, welche den einzelnen Gewebstrukturen eigentümlich sind. So beruht auch die Stabilität kolloidalen Lösungen auf der elektrischen Ladung der Kolloidteilchen. Treten im Gewebe Störungen dieser Gleichgewichte auf, wie sie beispielsweise SAWYER und PATE bei Intimaverletzungen oder durch Anlegung eines elektrischen Feldes erzielten, dann kann eine Potentialveränderung eintreten. Elektrokinetische Erscheinungen sind seit längerem bei der Blutkörperchenenkungsgeschwindigkeit bekannt, wo sie durch Veränderung der Ladung infolge geänderter Plasmaweißmischung auftreten. Es ist weiter erwiesen, daß durch Elektrolytzusätze sich die Ladung von Oberflächen oder festen Teilchen umkehren läßt. Ein solcher Vorgang kann auch beim Zell- oder Gewebstode eintreten, wo durch Permeabilitätssteigerung aus den Zellen Elektrolyte frei gegeben werden, wie dieses v. MURALT an der Muskulatur nachwies. Hierdurch nimmt die äußere Leitfähigkeit, d. h. die Leitfähigkeit der Flüssigkeit in den Zwischenräumen des Muskelgewebes, zu, denn die Leitfähigkeit steigt mit der wachsenden Zahl der Ionen in einer Lösung. Aus geänderten Leitfähigkeitswerten kann aber auch auf Änderung elektrischer Ladungen an größerer Oberflächen (Intimagrenzschicht) geschlossen werden.

Es läßt sich nachweisen, daß die akuten arteriellen Thrombosen des Coronarsystems häufig bei Intimaverquellungsherden und akuten Verquellungsnekrosen auftreten (E. MÜLLER). Das mechanische Moment der Raumbeengung und Zirkulationsdrosselung allein kann nicht immer maßgebend für eine arterielle Thrombusbildung sein; das beweist die Erfahrung an gleich stark stenosierenden, unverquollenen Coronarherden gleicher Größenordnung *ohne* Thrombusbildung. Es ist besonders die Intimaquellung und die verquellende Nekrose, d. h. offensichtlich das frühe mit starker Wasserbindung einhergehende Stadium des Gewebstodes, welches engere Beziehungen zur arteriellen Thrombusbildung zeigt. Es sind dieses gleichzeitig die morphologischen Formen der arteriosklerotischen Gefäßwandveränderungen, welche die stärkste Erhöhung der relativen Leitfähigkeit zeigten, während mit sklerosierenden, nur langsam sich ändernden Vorgängen (erkenntlich am zunehmenden Asche- und Lipidgehalt) parallel zur Leitfähigkeitsabnahme auch die

akute Thrombosegefahr abnimmt, wie Untersuchungen bei Coronar-thrombosen höherer Lebensstufen zeigen.

Es ist durchaus denkbar, daß — ebenso wie bei Gefäßwunden ein Verletzungspotential entsteht — ein Aktionsstrom bei *akuter Aufquellung* hyaliner oder frisch nekrotisierender Intimaherde sich bildet, zumal Intimaeinrisse dabei auftreten können. Hier läge eine weitere Möglichkeit thromboseauslösender Faktoren vor — in manchen Fällen, die dem Verständnis Schwierigkeiten bereiten, vielleicht der letzte Stein des Anstoßes. Die akute Intimaverquellung schafft den Kontakt der Plättchen mit der Gefäßwand, eine gleichzeitige Potentialänderung der Intima wirkt agglutinationsfördernd. Das Zusammenwirken beider Faktoren, der strömungsbehindernden, kontaktfördernden Intimaverquellung mit einer Potentialveränderung im Bereich der Intima-aufquellung, bestimmen die Konstellation und den Zeitpunkt, d. h. sie wirken entscheidend mit, ob und wann es zu einer arteriellen Thrombose kommt. Wir sehen vorerst keine Möglichkeit, den Vorgang einer intravitalen Quellung in der Intima auf elektrische Potentialveränderungen hin direkt zu untersuchen. Wir glauben aber den Ergebnissen der auch postmortal noch möglichen Leitfähigkeitsmessung gewisse Hinweise für die Bedeutung physikalischer Faktoren, insbesondere geänderter elektrischer Abstoßung oder Anziehung, im verwickelten System der Abscheidungsthrombose entnehmen zu können.

Zusammenfassung

Messungen der relativen elektrischen Niederfrequenzleitfähigkeit in arteriosklerotisch veränderten Aortenbezirken ergaben signifikante positive Korrelationen zwischen Leitfähigkeit und Wassergehalt, negative dagegen zwischen Leitfähigkeit, Lipoide-, Asche- und stark vermehrtem Calciumgehalt. Parallel gehende histologische Untersuchungen zeigten, daß Intimaverquellungs herde und hyalin fibröse Intimaherde den Gebieten erhöhter Leitfähigkeit entsprechen, während in Nekrosezonen mit zunehmender Calciumniederschlagsbildung und Lipoidablagerung bis zu den atheromatösen Intimaherden die elektrische Leitfähigkeit den Kontrollwert unveränderter Gefäßabschnitte in steigendem Maße unterschreitet.

Zonen akuter Intimaverquellung und frischer nicht, verkalkter und lipoidärmer Quellungsnekrosen sind häufige Orte arterieller Thrombosen. Es sind dies gleichzeitig die Zonen besonders erhöhter elektrischer Leitfähigkeit. Die Möglichkeit elektrischer Potentialveränderungen in aufquellenden Intimaherden als eines plättchenhaftungs- und agglutinationsfördernden Faktors bei der Bildung arterieller Abscheidungsthrombosen wird erörtert.

Literatur

APITZ, K.: Kolloid Z. **85**, 196 (1938). — Virchows Arch. **308**, 540 (1942). — JÜRGENS, R.: Verh. dtsch. Ges. inn. Med. (58. Kongr.) **1952**, 492. — KOBYLETZKI, D. v.: Inaug.-Diss. Erlangen 1955. — MÜLLER, E.: Beitr. path. Anat. **110**, 103 (1949). — Verh. dtsch. Ges. Kreislaufforsch. (21. Tagg) **1955**, 3. — MURALT, A. v.: Erg. Physiol. **37**, 406 (1935). — SAWYER, P. N., and J. W. PATE: Amer. J. Physiol. **175**, 103, 108 (1953). — WRIGHT, J. S.: Circulation (New York) **5**, 161 (1952). — ZOLLINGER, H. U., u. N. PAPACHARALAMPOUS: Schweiz. med. Wschr. **1953**, 864.

Prof. Dr. ERICH MÜLLER,
Pathologisches Institut der Universität Erlangen
