

Aus dem Pathologischen Institut des Kantonsspitals St. Gallen
(Direktor: PD Prof. Dr. H. U. ZOLLINGER)

Histologische Altersbestimmung von Thrombosen und Embolien

Von

WALTER IRNIGER

Mit 3 Textabbildungen

(Eingegangen am 15. August 1962)

Die Altersbestimmung von Thrombosen und Embolien umfaßt wesentliche theoretische Probleme. Der besseren Übersicht wegen haben wir deshalb die Angaben aus dem Schrifttum in die Besprechung unserer eigenen Untersuchungen eingebaut.

Die Obliterations- und Organisationsvorgänge waren schon früh Gegenstand genauerer Untersuchungen. (Geschichtliche Einzelheiten s. BUESS 1955.) Von PETIT (1738) stammen nicht nur bedeutungsvolle Untersuchungen über das Wesen der Blutgerinnung, er stellte Tierversuche an über den Heilungsprozeß angeschnittener Arterien und über die Organisation des darin enthaltenen Thrombus. Ähnliche Versuche, jedoch auf genauerer anatomischer Grundlage, unternahm JONES (1813). STILLING (1834) gelang die Beobachtung der Einwanderung neuer Blutgefäße in den Thrombus; wie später WEBER (1864) postulierte er auf Grund histologischer Untersuchungen die bindegewebsbildende Fähigkeit der im Thrombus eingeschlossenen weißen Blutkörperchen. DUDUKALOFF (1872) wiederum glaubte, daß die ganze Thrombusorganisation von aus der Adventitia eingewanderten Zellen bewerkstelligt werde.

Immer mehr aber rückte die hervorragende Rolle des Endothels in den Vordergrund. VIRCHOW (1854), BAUMGARTEN (1876) und WEIGERT (1889) sprachen zwar dem Endothel jede Fähigkeit Bindegewebe zu bilden ab. Nach ihnen verläuft der Organisationsvorgang in zwei Phasen: Kanalisation des Thrombus durch Gefäßprossen aus dem Endothel, später Einsprößung von Gefäßen aus den Vasa vasorum mit nachfolgendem Erscheinen von Fibroblasten. Die bindegewebsbildende Eigenschaft wurde dem Endothel auch von anderen Autoren, z.T. auf Grund von Tierversuchen, aberkannt (BUBNOFF 1867, MUSCATELLO 1903, MERKEL 1908). Erste Hinweise auf eine vom Endothel ausgehende Neubildung von Bindegewebe stammen von DURANTE (1872), während ZAHN (1875) dank Versuchen am Kaninchenohr den eindeutigen Beweis für diese These erbringen konnte. Bestätigende Beobachtungen liegen von späteren Untersuchern vor (SOKOLOFF 1893, HEYDE 1906, BORCHARDT 1926, MALYSCHEW 1929, WILLIAMS 1955). Einen weiteren Hinweis auf die fibroplastische Potenz des Endothels erbrachten SILBERBERG (1930) sowie HERZOG und SCHOPPER (1931) an Gewebskulturen. Die Frage nach der Herkunft des Organisationsgewebes ist somit weitgehend gelöst worden.

Wie die Wundheilung, so ist auch die Organisation von Thromben ein entzündlicher Prozeß. Der in den ersten Tagen ablaufenden Degenerations- (ROSTOCK 1950), Exsudations- (HOWES 1954) oder Latenzperiode (ZOLLINGER 1962) kommt allerdings bei der Thrombusorganisation nur geringe Bedeutung zu. Dafür steht die zweite und dritte Phase (Migration-Proliferation und Ausreifung, d.h. Faserbildung) mehr im Vordergrund. *In den unbelebten, vom Thrombus eingenommenen Raum stößt vom Rand her das ausreifende Organisationsgewebe kontinuierlich gegen das Zentrum vor.*

Auswahl und Methodik

Das Untersuchungsmaterial umfaßt im ganzen 143 Gefäße mit Thrombosen oder Embolien bekannten Alters (Tabelle). Sie entstammen alle dem Sektionsmaterial und Präparaten der Untersuchungsstation. Im Verlauf unserer Beobachtungen zeigte es sich, daß für eine zuverlässige Altersbestimmung des eigentlichen Organisationsvorganges nur Gefäße in Frage kommen, deren Lage im Gewebe — auch temporär — nicht verändert wurde. 75 Fälle konnten

daher nur teilweise (für die Untersuchung gewisser Einzelveränderungen) oder gar nicht verwertet werden (s. Tabelle). Die verbleibenden 68 Fälle wurden nach Organen getrennt untersucht und ergaben in den wichtigsten Zeitabschnitten eine chronologisch ziemlich lückenlose Reihe.

Die Befunde wurden quantitativ eingeschätzt und in großen Zügen (3 Häufigkeitsgrade) gegeneinander abgestuft.

Färbungen. Zellelemente: H-E; argyrophile Fasern: Tibor-Pap oder Gömöri; kollagene Elemente: van Gieson; elastische Fasern: Weigert; Hämosiderin: Berliner Blau.

Tabelle

	Untersucht und ausgewertet	Altersverteilung		Für uns brauch- bar
		Jüngster Fall	Ältester Fall	
Lungenembolien und -infarkte	29	1 Tag	4 Jahre	24
Pneumonektomie	10	47 Std	10 Monate	—*
Kleine Hautgefäße	7	8 Std	28 Tage	6
Große Extremitätengefäße	18	3½ Tage	3 Jahre	12
Embolektomien	6	26 Std	10 Tage	—*
Coronargefäße	11	11 Std	8 Monate	10
Herz-Parietalthrombosen	9	5 Std	2 Jahre	—*
Große Arterien und Venen	4	6 Std	32 Tage	—*
Hirnarterien	20	2 Tage	78 Tage	16
Carotisligatur	20	3¾ Std	9 Monate	—*
Innere Organe	9	26 Std	10 Tage	—*
Total	143			68

Zusammenstellung des untersuchten und ausgewerteten, sowie des davon für die Beobachtung des Organisationsvorganges brauchbaren Materials. Bei den mit * bezeichneten Gefäßen konnte nur die Veränderung des Thrombus verwertet werden, da der Organisationsvorgang aus verschiedenen Gründen gestört war: Die Gefäße von Pneumonektomien, Embolektomien, Carotisligaturen und inneren Organen wurden wegen zu starker Traumatisierung der Gefäßwandschichten (vor allem des Endothels) und der dadurch verzögerten oder ganz ausbleibenden Organisation ausgeschieden. Die geringe Zahl und die unregelmäßige zeitliche Verteilung der Fälle von großen Arterien und Venen war Grund genug für deren Ausscheiden. Die Herzparietalthrombosen wurden teils wegen nicht absolut sicher feststehendem Alter, teils wegen zu großer zeitlicher Lücken zwischen den einzelnen Fällen eliminiert.

Einige aus anderen, sonst auswertbaren Organen stammende Schnitte mußten teils wegen ungenügender Zahl der vorhandenen Schnittstufen, teils wegen fehlender Färbungen unberücksichtigt bleiben.

Befunde

In diesem Kapitel werden die Befunde einzeln besprochen, eine zusammenfassende Darstellung findet sich im Kapitel „Auswertung“. Verschiedene Autoren, die in den Einleitungen der Besprechung einzelner Elemente genannt werden, arbeiteten tierexperimentell. Ihre Resultate sind also nur unter Vorbehalt mit unseren Befunden vergleichbar. Besonders originelle Tierversuche über Thrombusentstehung und -organisation stammen von EBERTH und SCHIMMELBUSCH (1886), ARNOLD (1893), DIETRICH (1912), HIRSCH und LOEWE (1946), BERMAN et al. (1956), LITVAK und VINEBERG (1959), ROSENBERG et al. (1959), ROBERTSON et al. (1959). Da ihre Arbeiten jedoch kaum genauere Zeitangaben enthalten, kann wegen unserer speziellen Fragestellung nicht näher darauf eingegangen werden.

1. Thrombus. Da die Altersveränderungen des Thrombus an sich nicht organabhängig sind, haben wir die einzelnen Befunde aus dem Thrombusinneren nicht nach Organen geordnet. Bei Embolien gelten die Veränderungen des roten Schwanzthrombus.

Nur wenige Elemente des Thrombus zeigen chronologisch zuverlässige Veränderungen. Außerdem kommt diesen für unsere Problemstellung nur in den

ersten paar Tagen eine gewisse Bedeutung zu. Vom 3.—8. Tag an übernimmt das einsprossende Organisationsgewebe die Hauptrolle in der Charakterisierung des Alterungsvorganges.

Die *roten Blutkörperchen* sind nach WILLIAMS (1956) im 24 Std alten Thrombus bereits teilweise hämolysiert, zusammengeballt und in eine hämoglobin-positive Masse eingebettet. Eine Zusammenballung finden wir im zentralen Thrombusanteil einer vor $3\frac{3}{4}$ Std ligierten Carotis. Ein 5 Std alter Parietalthrombus zeigt im ganzen ein lockeres Bild, aber doch schon deutliche Zusammenballungen. In einem 11stündigen Coronarthrombus sind die Erythrocyten bis weit in die Peripherie kompakt verbacken. Bei einer Carotisthrombose finden wir nach 20 Std die peripheren Anteile noch locker, während in einem 28 Std alten Coronarthrombus alle roten Blutkörperchen bis an den Rand hinaus miteinander verklebt sind. Eine Zusammenballung der Erythrocyten dürfte sofort nach der Entstehung des Thrombus beginnen und zwar in seinen zentralen Anteilen. Nach 12 Std beginnt der Prozeß auf die Peripherie überzugreifen, nach 1— $1\frac{1}{2}$ Tagen können die roten Blutkörperchen im ganzen Thrombus zu kompakten Paketen verbacken sein. Bleibt ein blutdurchflossenes Restlumen bestehen, verzögern sich die Erscheinungen in deren unmittelbarer Umgebung.

MOELLER (1923) beschreibt die Erythrocyten als nach dem 4. Tag schattenartig geschrumpft, während sie BUBNOFF (1867) bis zu dem nach dem 6. Tag beginnenden Zerfall erkennen konnte. Wir selber haben auf eine Beurteilung von Hämolyse und Schrumpfung der roten Blutkörperchen wegen zu großer Schwierigkeiten der Interpretation verzichtet. LUBNITZKY (1885) beobachtete ein Zugrundegehen der *weißen Blutzellen* von der 12. Stunde an. WILLIAMS (1955) sah pyknotische Polynukleäre im 4 Tage-Stadium, während die Monocyten unverändert blieben oder sogar eine Vergrößerung zeigten. MOELLER (1923) läßt den Kernzerfall am 4. Tag beginnen. Erste Anzeichen von Pyknosen weißer Blutzellen fanden wir in einer 11 Std alten Coronarthrombose. Im Schwanzthrombus einer 48stündigen Lungenembolie konnten wir einige spärliche Pyknosen feststellen, während in einer vor 48 Std ligierten Carotis bereits mäßig viel sehr deutlich pyknotische Leukocyten zu sehen sind. Der 3 Tage alte Thrombus in einem sehr kleinen Hautgefäß zeigte ersten Beginn von Pyknosen; in einem sechstägigen schmalen Coronarthrombus konnten wir nur einige wenige Pyknosen nachweisen. Vergrößerung und Aufhellung von *Monocytenkernen* bildeten ziemlich regelmäßige Befunde, einzig in kleinen Hautgefäßen konnten wir sie nie nachweisen. Einzelne erste Exemplare fanden wir in 2 Tage alten Schwanzthromben von Hirn- und Lungenembolien. Zahlreicher traten sie auf in einer ebenfalls 2 Tage alten Coronarthrombose. In größerer Menge stellten wir sie in sozusagen allen untersuchten Schnitten zwischen dem 4. und 7. Tag fest. Nachher nimmt ihre Zahl ab und jenseits des 20. Tages verschwinden sie völlig. Erstes Auftreten von pyknotischen Leukocyten wird nach 11 Std beobachtet, dann erfolgt langsame Zunahme, die aber je nach Organ und Gefäßlumen starken Schwankungen unterliegt. Vergrößerung und Aufhellung der Monocytenkerne sind auffallend regelmäßige Befunde, welche vom 2. Tag an beobachtet werden, zwischen 4. und 7. Tag ein Maximum erreichen und vom 15. Tag an wieder fast völlig verschwinden.

Die *Blutplättchen* sind nach WILLIAMS (1955) und MOELLER (1923) übereinstimmend bis zum 4. Tag erkennbar. Später finden sie sich als hyaline Masse im

Thrombus. Den ersten Beginn der Plättchen-Hyalinisierung setzen ERPENBECK und NÖTZEL (1961) auf den 3. Tag fest. Vom 5. Tag an nimmt der Hyalinisierungsprozeß deutlich zu (WILLIAMS 1955, ERPENBECK und NÖTZEL 1961). Ein „feines Fibrinreticulum mit eingemauerten Zellen“ nach 48 Std beschreiben MARIN und STEFANINI (1960). WILLIAMS (1956) stellt eine Zunahme der Fibrinstreifen vom 5.—7. Tag fest, während er in 14 Tage alten Schnitten Fibrin nur noch in den zentralen Thrombusanteilen findet. In einer 2 Tage alten Lungenembolie können wir die Thrombozyten noch eindeutig erkennen. Anzeichen ihres Zerfalls und der Hyalinisierung läßt ein 48stündiger Coronarthrombus sowie eine knapp 3 Tage alte Carotisthrombose erkennen. Ein 3 Tage alter Thrombus in einem kleinen Hautgefäß zeigt deutliche zentrale Hyalinisierung. Ein feines Fibrinreticulum können wir in fast allen Fällen von Anfang an sehen, eine erste Fibrinschollenbildung nach 30 Std in einem Carotisthrombus. Der Thrombozytenzerfall beginnt am 2. Tag. Bis zum 4. Tag sind jedoch in fast allen Thromben noch Stellen mit intakten Blutplättchen zu finden. Erste Andeutung von Hyalinisierung finden wir am 2. Tag. Eine allmähliche Zunahme kann bis zur totalen Hyalinisierung gehen (z.B. alte Lungenembolie). Die Veränderungen des Fibrinnetzes zeigen ein viel zu buntes und unregelmäßiges Bild, als daß sie zuverlässig beurteilt werden könnten. Dem Auftreten von Fibrinschollen kommt daher keine für die Altersbestimmung wichtige Rolle zu. Immerhin sei darauf hingewiesen, daß auch das Fibrin in den Hyalinisierungsprozeß einbezogen wird.

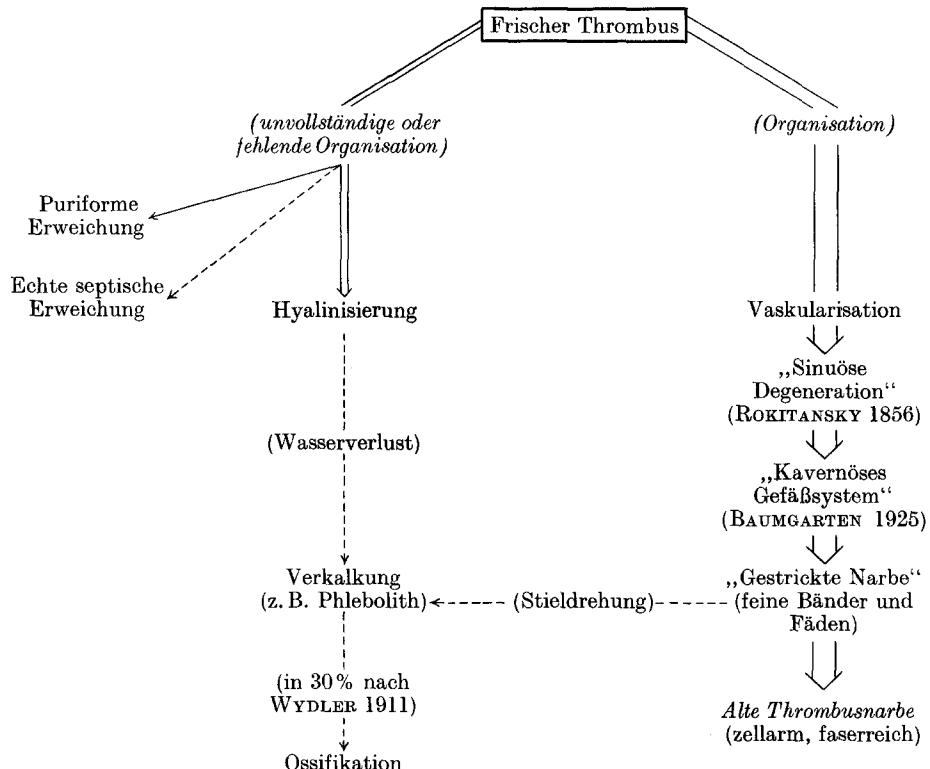
DIETRICH (1932) sah den Thrombus vom 3./4. Tag an der Gefäßwand anhaften. Für MARIN und STEFANINI (1960) beginnt die Adhäsion am 4., für WESSLER u. Mitarb. (1961) am 5. Tag. Mit dem allerersten Beginn von Thrombusentstehung und Wandhaftung haben sich folgende Autoren besonders eingehend befaßt: EBERTH und SCHIMMELBUSCH (1886), DIETRICH (1921), SIEGMUND (1925), DIETRICH und SCHRÖDER (1930), McGOVERN (1955) und WITTE (1960). Wir selber beobachteten die erste eindeutige Haftung an der Gefäßwand in einem 5 Std alten Parietalthrombus. In späteren Stadien haben wir kaum je einen Schnitt gefunden, der nicht an mindestens einer Stelle deutliche Haftung des Thrombus an der Gefäßwand gezeigt hätte. Da jede Thrombose per definitionem von allem Anfang an mindestens einer Stelle der Gefäßwand adhärent ist und es vom Zufall abhängt ob gerade diese Stelle im Schnitt getroffen wird, muß die Beurteilung der Wandhaftung als unzuverlässiges Kriterium bezeichnet werden.

Die in der Literatur beschriebenen (BAUMGARTEN 1925) späteren Altersveränderungen des Thrombus haben wir in Schema 1 zusammengestellt.

2. Endothel. Dem Endothel kommt qualitativ im Organisationsprozeß zentrale Bedeutung zu (s. Kapitel „Auswertung“). Die für unsere Untersuchungen wichtigen und brauchbaren Endothelveränderungen stehen nur etwa eine Woche lang im Vordergrund.

Eine *Schwellung der Endothelzellen* und ein *Intimaödem* beobachteten CORNIL und RANVIER (1884) am 1./2. Tag, ZOLLINGER und HENSLER (1958) nach 2, ERPENBECK und NÖTZEL (1961) nach 3 Tagen. Wir erhoben diese Befunde fast durchwegs in allen jüngsten Fällen der einzelnen Organreihen. Dies trifft zu für Carotisthrombose nach Ligatur ($3\frac{3}{4}$ Std), Herzparietalthrombose (5 Std), Lungenembolie (1 Tag), Hirnembolie (2 Tage), sowie für Haut- und Extremitätengefäß (8 Std, bzw. 3 Tage). Während der ersten 1—3 Wochen fanden wir diese

Schwellung, weniger das Ödem in fast allen Präparaten. Die Schwellung der Endothelzellen beginnt somit nach wenigen Stunden und hält während 1–3 Wochen an (aktivierter Zustand?). ZOLLINGER und HENSLER (1958) fanden Endothelnekrosen bei Lungenembolien schon nach einigen Stunden, BAECKELAND (1959) bei experimenteller Femoralvenenthrombose am Kaninchen nach 3 Tagen. Ausgedehnte Endothelnekrosen sah außerdem IMPALLOMENI (1956) an frischen menschlichen Venen-Operationspräparaten von Thrombophlebitis. Wir stellen



Schema 1. Verschiedene Schicksale und spätere Altersveränderungen des Thrombus nach BAUMGARTEN (1925). Die Breite der Pfeile entspricht ungefähr der relativen Häufigkeit der einzelnen Vorgänge.

die ersten Endothelnekrosen in einer Carotis 20 Std nach Ligatur fest. Bei Lungenembolie finden wir sie nach 1, bei Coronarthrombose und Hirnembolie nach 2 Tagen. Endothelnekrosen sind für eine Zeitbestimmung nicht geeignet, da sie nur in einem Teil der Fälle aus der gleichen zeitlichen Periode zu finden sind.

Das erste Auftreten der *Endothelsprosse* bezeichnet den eigentlichen Beginn des Organisationsvorganges. Diese wachsen meist den Fibrinstreifen entlang in den Thrombus hinein. Endothelzellen beginnen nach CORNIL und RANVIER (1884) am 1./2., nach DIETRICH (1932) am 2./3. und nach CAMERON (1952) vom 3. Tag an abzusprossen. Frühestes Auftreten von Endothelsprossen beobachten wir nach 2 Tagen bei einer Lungenembolie. Es folgen: Carotisthrombose nach 60 Std, Haut- und Extremitätengefäße nach 3 bzw. $3\frac{1}{2}$ Tagen, Hirnembolie nach 4 und Coronarthrombose nach 6 Tagen. Endothelsprossen — je nach Organ nach 2 bis 6 Tagen in Erscheinung tretend — sind ein für die Altersbestimmung sehr zuver-

lässiger Befund; einerseits wegen der Regelmäßigkeit des Auftretens, andererseits wegen der eindeutigen Beurteilbarkeit.

Bei Versuchen an der Ohrvene des Kaninchens sah WILLIAMS (1955) nach 48 Std einen vollständigen *Endothelüberzug* der freien Thrombusoberfläche, denselben Befund erhoben MARIN und STEFANINI (1960) bei Femoralvenenthrombose am Kaninchen vom 4. Tag an, während die Befunde beim Menschen nach unseren Beobachtungen leicht retardiert zu sein scheinen. Bei einer Lungenembolie und in einer Thrombose der A. femoralis ist ein Endothelüberzug nach $3\frac{1}{2}$ Tagen, bei Hirnembolie nach 5, bei Coronarthrombose nach 6 und in einer kleinen Hautvene nach 16 Tagen zu beobachten. Eine Überkleidung der freien Thrombusoberfläche mit Endothel kann vom 3.—4. Tag an beobachtet werden, wobei der Endothelüberzug vom freien Thrombusende her allfällige Restlumina überzieht.

MOELLER (1923) sah *Endothelproliferationen* vor dem 4. Tag. Interessant sind Vergleiche mit physiologischen Endothelproliferationen im involutiven Ductus Botalli und im postpuerperalen Uterus (WILLIAMS 1956). Eigentliche Endothelwucherungen treten nach DURANTE (1872) bei Versuchen an Hunden zwischen 6. und 8. Tag, nach BAUMGARTEN (1925) ab 10. Tag auf. Wir haben gelegentlich beobachtete Wucherungen nicht berücksichtigt, da diese vor allem bei Gefäßen auftreten, deren Integrität gestört wurde (Tierversuche, Operationen).

3. Exsudatzellen. Bei der Heilung von Hautwunden kommt den Exsudatzellen eine gewisse Bedeutung für die Altersbestimmung zu (MAXIMOW 1902, KRAUSE 1927, FRICK 1954, ALLGÖWER 1956, ZOLLINGER 1962). Für unsere Untersuchungen spielen sie jedoch keine Rolle: Ihr Auftreten ist inkonstant, und oft ist schwer zu entscheiden, ob sie primär im Organisationsgewebe vorhanden waren oder ob sie sekundär durch Thrombuslücken eingeschwemmt wurden.

4. Histiocyten und Hämosiderin. Aus dem Eisen, das im Thrombus beim Zerfall und Abbau der Erythrocyten frei wird, bilden die Histiocyten Hämosiderin. Wegen seines regelmäßigen Auftretens und seiner unverkennbaren färberischen Eigenschaften spielt es als Zeitbestimmungsfaktor auch in der Wundheilung eine große Rolle. KRAUSE (1927) fand positive Berliner Blau-Reaktion in Hautwunden beim Pferd nach 48 und beim Rind nach 72 Std. In einer Leukotomienarbe sah TANNER (1951) erstes Auftreten von Hämosiderin nach 4 Tagen, 8 Std. Bei der Thrombusorganisation stellte MOELLER (1923) in Lungenembolien nach 4 Tagen und BAUMGARTEN (1876) in Endothelwucherungen (Kaninchenversuche) nach 12 Tagen Eisenpigment fest. Allgemein wird als Latenzzeit bis zum Sichtbarwerden des ersten Hämosiderins 5 Tage angenommen. Wir sehen Hämosiderinspeicherung von oft beträchtlichem Ausmaß auch in der Adventitia oder in den übrigen Wandschichten von thrombosierten Gefäßen. Aus praktischen Gründen haben wir jedoch nur das im Gefäßinneren auftretende Eisenpigment berücksichtigt. Erste Hämosiderinspeicherung finden wir in einer 4 Tage alten Lungen- bzw. 10 Tage alten Hirnembolie, einer $9\frac{1}{2}$ Tage alten Thrombose der Vena brachialis, einer 12tägigen Coronarthrombose und einer 16 Tage alten Thrombose einer kleinen Hautarterie. Erstes Auftreten wird also je nach Organ zwischen 5. und 16. Tag beobachtet. Längeres Ausbleiben ist gleichbedeutend mit fehlender Organisation. Die Menge des Hämosiderins nimmt im Verlauf der ersten 2 Monate ziemlich stark zu, bleibt dann konstant, um im Verlauf der Jahre wieder etwas abzunehmen (s. auch MOELLER 1923).

5. Mesenchymzellen. In der Literatur wird der Mesenchymzelle (=Adventitiazelle = Reticulumzelle = Polyblast von MAXIMOW) als Mutterzelle einer großen Zahl wichtiger Elemente breiter Raum gewährt. Angaben über ihr zeitliches Verhalten oder gar über ihre Rolle bei der Thrombusorganisation konnten wir jedoch nirgends finden. In fast allen unseren Präparaten sind absprossende Mesenchymzellen in wechselnder Zahl zwischen dem 8. Tag und dem 6. Monat anzutreffen, und zwar sehen wir sie erstmals am 3. Tag bei einer Lungenembolie und in einer kleinen Hautarterie, am 5. Tag bei Hirnembolie und am 12. Tag bei Coronarthrombose. Später sind sie in sehr spärlicher Menge nur noch in ganz vereinzelten Fällen anzutreffen, jenseits des 8. Monats verschwinden sie überall. Ab 3.—12. Tag bis zum 3. Monat sind absprossende Mesenchymzellen in fast allen untersuchten Schnitten (2 Ausnahmen) zu finden. Vom 3. Monat an treten sie nur noch sporadisch auf, nach dem 8. Monat verschwinden sie völlig.

6. Fibroblasten. In Hautwunden lassen sich die Fibroblasten vom 2. Tag an beobachten (BUSSE 1893, MAXIMOW 1902, KRAUSE 1927, AREEY 1936, BEATTIE 1943, CAMERON 1952, FRICK 1954). In den Zellkulturen von ALLGÖWER (1956) teilten sie sich vom 3. Tag an, nahmen dann an Zahl stark zu, um 2 Wochen später wieder rapid zurückzugehen. Bei der Thrombusorganisation wird in der Literatur übereinstimmend der 5. Tag als Stichtag für ihr erstes Auftreten genannt (ZOLLINGER und HENSLER 1958, MARIN und STEFANINI 1960, ERPENBECK und NÖTZEL 1961). Wir finden vereinzelte Fibroblasten am Rand des Thrombus in unmittelbarer Nähe kleiner Endothelsprosse in einer 2 Tage alten Lungenembolie. Es folgen eine kleine Hautarterie nach 3, eine Hirnembolie nach 5, eine Coronarthrombose nach 6 und eine Femoralarterie nach 8 Tagen. Jenseits des 10. Tages finden wir die Fibroblasten in allen Gefäßen, sofern sie Zeichen der Organisation zeigen. Erste vereinzelte Fibroblasten erscheinen nach 2—3 Tagen, nach 10 Tagen sind sie in allen Organen zu finden. Ihre Zahl steigt im Verlauf des ersten Monats an, um dann wieder allmählich abzunehmen.

7. Argyrophile und kollagene Fasern. Das Vorhandensein von argyrophilen Fasern ist aus farbtechnischen und optischen Gründen (Silberniederschlag auch am Rand der Fibrinstreifen) häufig schwer einzuschätzen. Davon zeugen auch die zeitlich z.T. stark divergierenden Angaben in der Literatur. DUNPHY und UDUPA (1955) beobachteten bei der Wundheilung, daß die Zahl der versilberbaren Fasern am 5. Tag am höchsten war, um nach dem 12. Tag wieder rapid abzunehmen. In Blutgefäßkulturen sahen HERZOG und SCHOPPER (1931) nach 5—6 Tagen Silberfasern in Endothelproliferationen. TANNER (1951) setzt den Beginn der mesenchymalen Faserbildung bei der Heilung von Hirnläsionen auf den 8. Tag fest. Gestützt auf seine Untersuchungen an der Celloidinkammer an der Kaninchenauchwand, bezeichnet MAXIMOW (1902) den 9. Tag als Stichtag für den Beginn der Fibrillenbildung. Die für die Fibroplasie maßgebende Zeitspanne erblicken HOWES (1954) zwischen dem 4. und 13., FLOREY (1954) zwischen 4. und 18. Tag. Die Differenzierung kollagener Fibrillen zu distinkten Fasern erreicht nach KRAUSE (1927) am 40. Tag den Höhepunkt, laut ALLGÖWER (1956) besteht das Vollbild der Kollagenmicellen nach 6 Wochen. Zu erwähnen sind noch die interessanten Versuche von DOLJANSKY und ROULET (1933) über die Bildung kollagener Fibrillen direkt aus der Grundsubstanz ohne die Anwesenheit lebender Zellen. Wir haben aus Gründen der Einfachheit zwischen Fasern und Fibrillen

nicht unterschieden. Erste *silberpositive Fasern* finden wir in einer 4 Tage alten Lungenembolie. Es folgen am 7. Tag eine Hautarterie, nach $9\frac{1}{2}$ Tagen eine Extremitätenvene, am 10. Tag eine Hirnembolie und am 12. Tag eine Coronarthrombose. Jenseits des 12. Tages werden argyrophile Fasern in allen untersuchten Schnitten beobachtet. Während des 1. Monats erfolgt eine starke Zunahme, später ein leichter Rückgang. Die ersten *kollagenen Fasern* beobachteten wir bei einer Lungenembolie und einer kleinen Hautarterie am 7., in einer Extremitätenvene am 8., bei einer Hirnembolie am 10. und bei einer Coronarthrombose am 18. Tag. Vom 18. Tag an sind sie in allen Gefäßen zu sehen; das Faserbild wird im Verlauf des ersten Halbjahres immer dichter, um dann mehr oder weniger gleichzubleiben.

8. Elastische Fasern. Die elastischen Fasern erscheinen als Einzelgänger erst längere Zeit nach Ablauf der übrigen Reaktionen bei Wundheilung und Thrombusorganisation. Sie sind deshalb ein wichtiger Indikator für den Zeitraum jenseits des 2. Monats. Die Angaben über ihr erstes Auftreten gehen in der Literatur stark auseinander. KRAUSE (1927) beobachtete beim Rind erste elastische Fasern nach 4, CAMERON (1952) nach 6 Wochen. In Hautwunden setzt in späteren Stadien ein Rückgang der elastischen Elemente ein, laut FRICK (1954) nach 3—4, laut CAMERON (1952) nach 5—6 Monaten. Eine starke Abhängigkeit besteht zwischen mechanischer Beanspruchung und Zahl der elastischen Fasern (ZOLLINGER 1962). Angaben über Vorkommen und Verhalten elastischer Elemente in organisierten Thromben fehlen in der Literatur. Nach 2 Monaten finden wir erstmals ganz vereinzelte Fasern in elastin-gefärbten Präparaten einer Lungenembolie und einer Femoralvenenthrombose. Es folgen eine $2\frac{1}{2}$ Monate alte Hirnembolie und nach 6 Monaten eine Coronarthrombose. Der früheste Nachweis gelingt also bei 2—6 Monate alten Schnitten. Über 6 Monate alte Schnitte zeigen in jedem Fall elastische Fasern. Parallel zur Reifung des Organisationsgewebes nimmt ihre Zahl, vor allem auch in den Wandschichten von größeren neugebildeten Rekanalisationsgefäßern, weiter zu. Eine Abnahme nach Jahren konnten wir nicht feststellen.

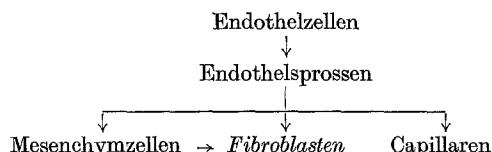
9. Capillaren und Gefäße. In Hautwunden sah HOWES (1954) Gefäßsprossen vom 3./4. Tag an, FRICK (1954) fand vollausgebildete Capillaren nach dem 4. Tag. FLOREY (1954), KRAUSE (1927), und ZOLLINGER (1962) setzten den 7. Tag für das Erscheinen erster Gefäßsprosse ein. CORNIL und RANVIER (1884) fanden bei Lungenembolien an der Berührungsstelle von Gefäßwand und Blutpfropf nach 4 Tagen junge Gefäße, in denen vom 6./7. Tag an Zirkulation nachzuweisen war. In der Endothelwucherung stellten DURANTE (1871) nach 4—6, BAUMGARTEN (1876) nach 12 Tagen Gefäße fest. Deutliche Capillarsprosse im Thrombus beobachteten ZOLLINGER und HENSLEE (1958) bei Lungenembolien am 11. Tag; WILLIAMS (1955) sah neue Gefäßkanäle bei Kaninchenversuchen nach 10 Tagen. Wir haben auf eine gesonderte Beurteilung von Gefäß- bzw. Capillarsprossen und eigentlichen Capillaren verzichtet, da sich die ersten histologisch von Endothelsprossen nicht unterscheiden lassen. Eindeutig *blutdurchflossene Capillaren* fanden wir vereinzelt in unmittelbarer Nachbarschaft des ursprünglichen Endothels bei einer $3\frac{1}{2}$ Tage alten Lungenembolie. Bei Hirnembolien und Coronarthrombosen konnten wir sie erstmals im 6 Tage-Stadium sehen. Nach dem 8. Tag finden wir sie eindeutig in allen Präparaten, nach 2—3 Wochen bietet sich oft das Bild eines

eigentlichen „Maschenwerkes“. Gefäße mit differenten Wandschichten stellen wir erstmals in einer 5 Wochen alten Lungenembolie fest. Diese zeigen aber ein derartig unregelmäßiges Vorkommen, daß sie für unsere Untersuchungen belanglos sind. Eine recht häufige Beobachtung bei älteren Stadien sind Gefäße, die von der *Adventitia* her einsprossen. Diese werden in unseren Untersuchungen aus den gleichen Gründen nicht berücksichtigt. Erste vollausgebildete Capillaren entstehen vom 3./4.—8. Tag. In vielen Fällen entsteht ein Capillar-Maschenwerk (frühestens ab 10.—20. Tag). Je älter der Thrombus, desto weitlumiger werden die Gefäße des Organisationsgewebes. Früheste Rekanalisation sehen wir bei einer 78 Tage alten Hirnembolie.

Auswertung

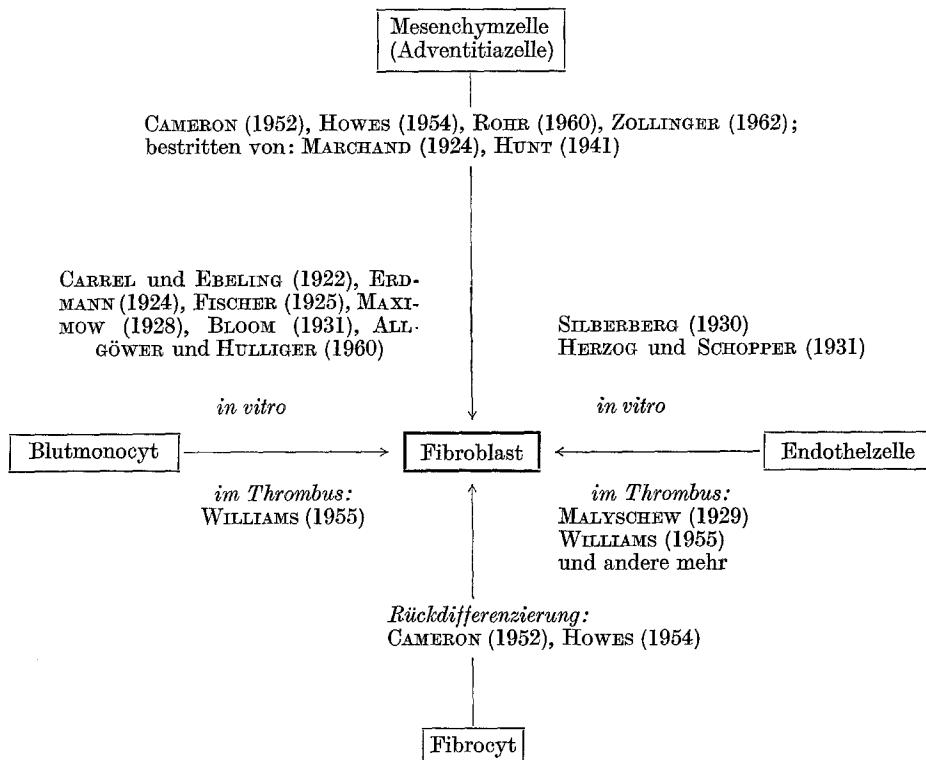
Im Zentrum unserer Betrachtungen stehen die zeitlichen Veränderungen des Thrombusorganisationsgewebes im Gefäßinneren. Daß sich dieses aus dem Endothel herleitet, glauben wir damit beweisen zu können, daß das Aussprossen von Endothelzellen in zahlreichen Schnitten direkt beobachtet werden kann und daß wir nie andere Gefäßwandelemente am Organisationsprozeß teilnehmen sehen. Gelegentlich aus der Adventitia oder aus den *Vasa vasorum* einsprossende Gefäße sehen wir erst Wochen oder Monate nach der Thrombusentstehung. Sie können somit höchstens auf die Reifung der Narbe im Gefäß einen Einfluß ausüben, niemals aber als Quelle des Organisationsgewebes in Frage kommen.

Obwohl wir in fast allen 2—15 Tage alten Blutpröpfen eine eindeutige Vergrößerung und Aufhellung der Monocytenkerne beobachteten (vgl. Abschnitt „Thrombus“, S. 221), konnten wir in keinem einzigen Schnitt eine Umwandlung derselben in Fibroblasten (WILLIAMS 1955) sehen oder auch nur vermuten, wie sie *in vitro* eindeutig beobachtet wurde (CARREL und EBELING 1922, ERDMANN 1924, FISCHER 1925, MAXIMOW 1928, BLOOM 1931, ALLGÖWER 1956). Treten Fibroblasten in unseren Präparaten auf, stehen sie immer in unmittelbarem Zusammenhang mit dem eingesprossenen Organisationsgewebe. Offenbar genügen die Ernährungsverhältnisse im Thrombusinneren für eine derartige Umwandlung nicht. Eine Umwandlung von Monocyten in Histiocyten (BLOOM 1931) konnten wir ebenfalls nicht beobachten. Unsere Ansicht über die Herkunft der Fibroblasten ist in Schema 2 dargestellt, die Ansichten verschiedener Autoren in Schema 3.



Schema 2. Die Endothelzelle als Ursprung des Organisationsgewebes. Die Fibroblasten entstehen nach unserer Meinung einerseits aus Mesenchymzellen, andererseits direkt aus Endothelsprossen

Unser Interesse gilt folglich in erster Linie den Vorgängen, die sich zwischen Endothel und Thrombus abspielen, und erst in zweiter Linie den Veränderungen des Thrombus an sich, da diese nur in den ersten paar Tagen für unsere Problemstellung Bedeutung haben.



Schema 3. *Die Herkunft der Fibroblasten. Zusammenstellung verschiedener Autorenansichten.*
Erklärungen siehe Text

Folgenden Elementen kommt bei der Altersschätzung die Hauptbedeutung zu (in chronologischer Reihenfolge):

1. Veränderungen des Thrombus an sich (Pyknosen der weißen Blutzellen, Plättchenzerfall, Hyalinisierung, Vergrößerung und Aufhellung von Monocytenkernen).
2. Endothelsprosse.
3. Mesenchymzellen.
4. Capillaren.
5. Kollagene Fasern.
6. Hämosiderin.
7. Elastische Fasern.

Exsudatzellen, Histiocyten und Silberfasern spielen aus bereits weiter oben erläuterten Gründen (s. Kapitel „Befunde“) eine untergeordnete Rolle. Fibroblasten und Fibrocyten nehmen an Zahl einigermaßen parallel zu den argyrophilen und kollagenen Fasern zu, wobei das Vorhandensein von kollagenen Fasern am einfachsten beurteilt werden kann. In Abb. 1 haben wir die wichtigsten Resultate unserer Untersuchungen graphisch dargestellt. Die Befunde wurden quantitativ eingeschätzt und in drei Häufigkeitsgraden gegeneinander abgestuft.

Um dem Ungeübten eine erste und rasche Orientierung zu ermöglichen, haben wir den ganzen Organisationsvorgang in 6 Phasen eingeteilt (s. Abb. 2). Schwankungen innerhalb der einzelnen Phasen sind fast ausschließlich durch quantitative Unterschiede bedingt, diese wiederum sind abhängig von verschiedensten Fakto-

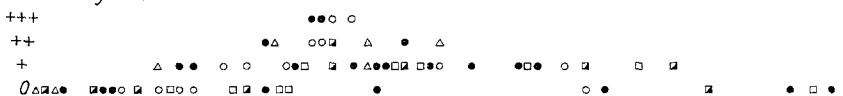
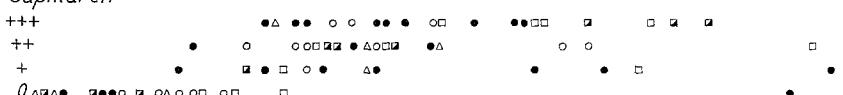
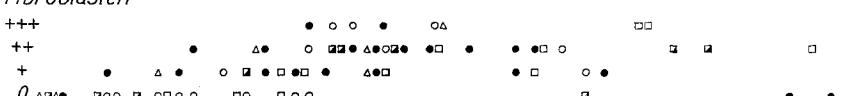
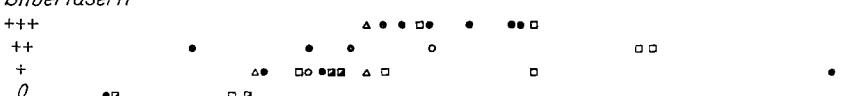
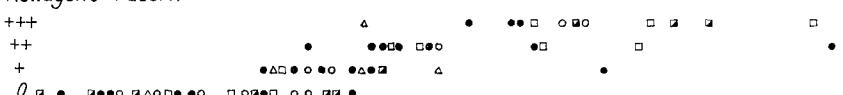
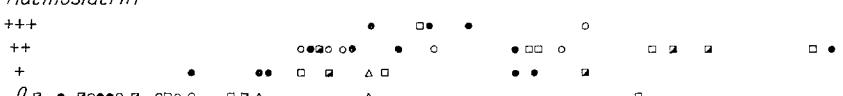
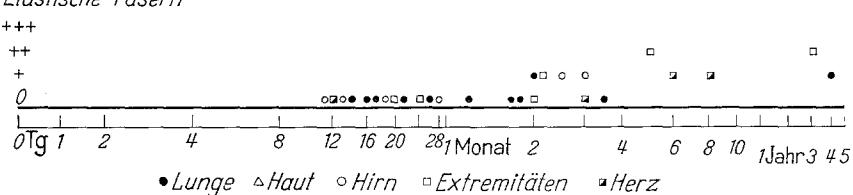
Vergrößerte Monocyten*Mesenchymzellen**Capillaren**Fibroblasten**Silberfasern**Kollagene Fasern**Haemosiderin**Elastische Fasern*

Abb. 1. Darstellung der Befunde aus den verwerteten Fällen

Anzahl der vorhandenen Einzelemente (abgestuft in Häufigkeitsgrade Null bis +++) in den verschiedenen alten Präparaten (Zeit logarithmisch). Das Herkunftsorgan ist durch verschiedene Signaturen (s. Legende) gekennzeichnet. Schon hier ist zu sehen, daß in fast allen Rubriken die Lunge die ersten positiven Befunde ergibt, wie dies in Abb. 3 noch deutlicher gemacht wird. Die Quantität der Veränderungen ist starken Streuungen unterworfen, während das qualitative Erscheinen von ziemlicher Regelmäßigkeit ist. Hämosiderin wird z.B. vom vierten Tag an eindeutig in allen Lungenpräparaten gefunden, wenn auch seine Quantität stark wechselt. Maßgebend für die Altersbestimmung ist der qualitative Befund. Die lebhaftesten Veränderungen aller Elemente außer den elastischen Fasern spielen sich innerhalb der ersten 3 Wochen ab. Somit ist die Schätzung des Alters innerhalb dieses Zeitraums mit größerer Genauigkeit möglich als später.

ren, auf die im nächsten Kapitel eingegangen wird. Qualitative Unterschiede treten innerhalb der einzelnen Phasen kaum auf, die Elemente erscheinen unbekümmert um verschiedene Faktoren immer auffallend genau in der für sie typischen Zeitspanne.

Faktoren, die den Organisationsvorgang beeinflussen

Schon BENEKE (1890, 1913) hat auf die unterschiedliche Schnelligkeit der Organisation von Thromben aufmerksam gemacht und nach Gründen dafür gesucht. *Thrombose oder Embolie*: Der Gefäßwand sehr dicht anliegende Emboli haben oft eine Nekrose des betroffenen Endothelabschnittes zur Folge, der Organisationsvorgang bleibt daher an diesen Stellen aus. Auch finden wir im Inneren von Emboli, je nach der Dauer ihres vorherigen Daseins als Thrombus oft mehr oder weniger starke vorbestehende Altersveränderungen (s. auch FREIMANN et al. 1961). Bei fast jeder Embolie bildet sich aber innert Stunden ein roter Schwanzthrombus, der dann immer „normalen“ Organisationsvorgang zeigt. Wir haben uns daher bei Embolienfällen nur mit dem Schwanzthrombus befaßt. *Subtotaler Gefäßverschluß* (Herzparietalthromben, Wandthromben großer Gefäße): Am weitesten fortgeschrittene Organisation findet sich an der Berührungsstelle von Thrombus, Endothel und blutdurchflossenen Lumen. Die freie Thrombusoberfläche ist meist schon sehr früh mit neuem Endothel überkleidet. Unser zahlenmäßig sehr spärliches Material zeigt aber so große Streuungen der Befunde, daß eine präzise Formel über den Einfluß eines Restlumens auf die Raschheit der Organisation nicht aufgestellt werden kann. *Einfluß der Organe*: In Abb. 3 sind alle Elemente, nach Organen gestrennt, am Zeitpunkt ihres ersten Erscheinens eingetragen. Es ist daraus nicht nur ersichtlich, daß die Zeitspanne bis zum ersten Auftreten organabhängig ist, sondern daß sich überdies die zeitliche Reihenfolge der Veränderungen in den Organen mehr oder weniger wiederholt. Was ist die Ursache dieser offensichtlichen Organabhängigkeit? In erster Linie denken wir an die Sauerstoffversorgung des Endothels. Die Lunge ist das bestdurchblutete Organ des menschlichen Körpers (Aa. pulmonales=Vasa publica und Aa. bronchiales=Vasa privata). Die von uns untersuchten Hautgefäßbe befinden sich alle in unmittelbarem Bereich heilender Hautwunden, also in einer Zone gesteigerter Durchblutung und hoher Sauerstoffspannung. Die am Ende der „Rangliste“ stehenden großen Extremitäten- und noch ausgesprochener die Coronargefäße zeigen fast durchwegs hochgradig verbreiterte Wandschichten (Arteriosklerose), so daß nach Verschluß eines solchen Gefäßes der Sauerstoff von den Vasa vasorum her nur noch mit größter Mühe zu den Endothelzellen gelangen kann (LINZBACH 1955). Damit ist bereits die Rolle der *Wanddicke* angetönt, sei sie bedingt durch Arteriosklerose (LEARY 1936, SINAPIUS 1957, MORE et al. 1957, HAUST et al. 1960) oder durch den Unterschied Arterie—Vene. Ohne Zweifel kommt der Stärke der Gefäßwand ein nicht unwesentlicher Einfluß zu. Dieser ist aber einerseits schwer mathematisch zu fassen und andererseits tritt er deutlich hinter dem Einfluß des Organs zurück. Die *Weite des Gefäßlumens* (BAUMGARTEN 1925) hat zweifellos einen Einfluß auf das Bildmuster der einzelnen Phasen (s. Abb. 2), d.h. auf das quantitative Verhalten der einzelnen Elemente. Das qualitative Vorhandensein in eng- und weitlumigen Gefäßen zeigt dagegen nur äußerst geringe Unterschiede, so daß auch der Einfluß des Lumens

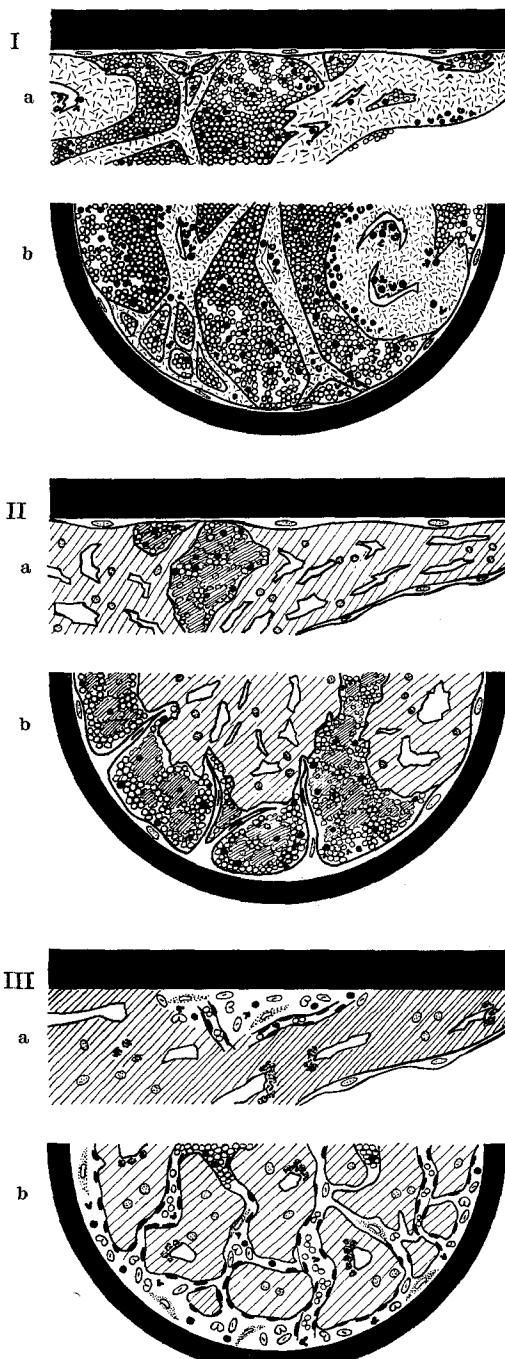


Abb. 2. Schematische Einteilung des Organisationsverlaufes in sechs Phasen

Jede Phase wird durch zwei extreme Möglichkeiten dargestellt: a) Ein längsgeschnittenes, weitlumiges Gefäß (z.B. eine Lungenarterie mit Schwanzthrombus einer Lungenembolie) und b) ein quer geschnittenes, kleinklumiges Gefäß (z.B. eine thrombosierte Hautarterie). In jeder Phase sind in a und b die gleichen qualitativen Elemente zu finden, während deren Quantität im kleineren Gefäß deutlich über-

Phase I: 2. Tag (1.—3. Tag). Zwischen Endothel und Thrombus fehlt jede Reaktion. Weiße Blutzellen sowie Fibrinstreifen mit Blutplättchen unverändert. Erythrocyten meist zentral dichtgepackt (zusammengeballt), peripher lockerer

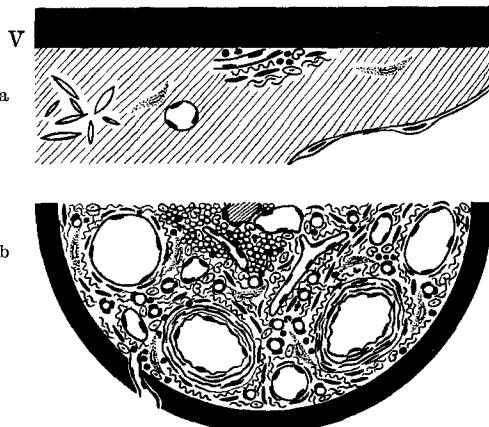
Phase II: 5. Tag (3.—8. Tag). Eindringen von Endothelsprossen. Freie Thrombusoberfläche kann bereits von Endothel überkleidet sein (in a). Beginn der Hyalinisierung, meist zentral. Eingeschlossene weiße Blutzellen pyknotisch, Monocytenkerne vergrößert und aufgehellt. Durch Schrumpfung des Thrombus können peripher Spalten und „sinuose“ Hohlräume entstehen, darin locker zusammengeballte Erythrocyten

Phase III: 10. Tag (4.—20. Tag). Erste Capillaren, Fibroblasten, Mesenchymzellen und hämosiderinspeichernde Histiocyt. Endothel unter Thrombus in a nekrotisch. Hyalinisierte Thrombus in b in einzelne größere Schollen aufgeteilt. Vereinzelter Kerntrümmer von weißen Blutzellen. Monocytenschwellung noch deutlich

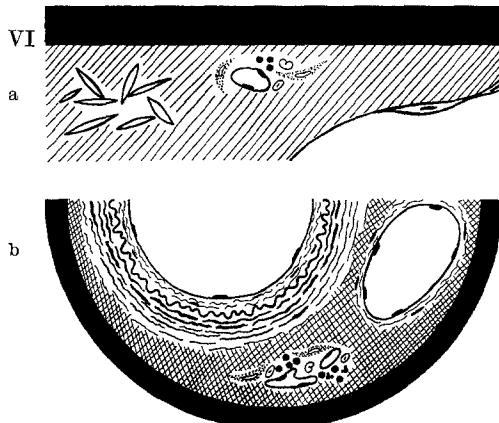
Phase IV: 3.—4. Woche (8 Tage bis 2 Monate). Beginn der Fibroplasie (argyrophile und kollagene Fasern). Zahlreiche Capillaren. In a diskrete, aber eindeutige Fibroplasie, Capillaren ev. nur vereinzelt. Im hyalinisierten Thrombus schattenartige Kerntrümmer von weißen Blutzellen. Nach dem 8.—17. Tag keine Monozytenschwellung mehr. In b Capillarmaschenwerk, am Rand ganz lockeres junges Bindegewebe, daneben endothelausgekleidete Randsinus. Im Inneren noch schollige Thrombusreste



Phase V: 6. Monat (2.—8. Monat). In a Organisation nur an einer einzigen kleinen Stelle nachzuweisen: Neben wenigen Zellelementen vereinzelte Capillaren, argyrophile und kollagene sowie einzelne elastische Fasern. Im vollständig hyalinisierten Thrombus ev. Gruppen von spindelförmigen Cholesterinkristallhöhlen. In b lokkeres gefäßreiches Bindegewebe. Vereinzelt größere Gefäße, in deren Wandschichte elastische Fasern. Selten aus der Adventitia einsprossende Gefäße. Zentral evtl. von frischem Blut durchflossene sinuose Räume, evtl. noch Thrombusreste



Phase VI: Alter als 6—12 Monate. a Mehr oder weniger gleiches Bild wie in Phase V, Thrombus stärker homogenisiert. Oberfläche evtl. nur teilweise von Endothel überkleidet. b Vollkommen rekanalisiert durch größere Gefäße, dazwischen straffes fascreiches und zellarmes Bindegewebe. Thrombusreste fehlen



wiegt. Auf diese Weise können im gleichen Zeitpunkt ganz verschiedene „Bildmuster“ in Erscheinung treten. Der Aspekt eines zu untersuchenden Gefäßes wird also je nach Organ und Art des Gefäßes in der entsprechenden Phase zwischen den beiden, absichtlich als Extreme gezeichneten Bildern liegen. *Maßgebend für eine zuverlässige Altersbestimmung ist nicht die Häufigkeit, sondern das qualitative Vorkommen der einzelnen Elemente*

gegenüber dem Organeinfluß als unbedeutend zurückgestellt werden muß. Verschiedene z.T. tierexperimentell arbeitende Autoren (MÜLLER 1957, PEKELHARING 1890, THOMA 1899, 1920, BAUMGARTEN 1925) messen dem Druck, bzw. der *Wandspannung* im thrombosierten Gefäß Wichtigkeit bei. Aber auch dieser Faktor kann für unsere Untersuchungen vernachlässigt werden. Die Wirkung von *Alter* und *Allgemeinzustand* auf Gewebsreaktionen jeglicher Art ist unbestritten (CARREL und LECOMTE DU NOÜY 1921, LECOMTE DU NOÜY 1939, FRICK 1954). Sicher spielen diese beiden Faktoren auch für die von uns beschriebenen Vorgänge eine Rolle, treten jedoch angesichts der großen Zahl anderer

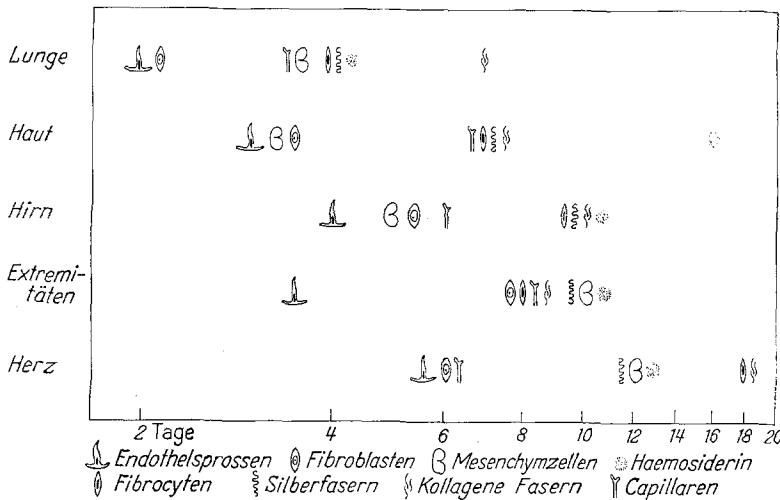


Abb. 3. Vergleich der verschiedenen Organe in bezug auf das erstmalige zeitliche Auftreten einzelner für die Altersbestimmung wichtiger Elemente

In der Lunge setzt der Organisationsvorgang am frühesten ein. (Trotzdem wird gerade z.B. bei der massiven Lungenembolie schlussendlich meist nur ein äußerst kleiner Teil des gesamten Blutpropfes organisiert, während seine große Masse hyalinisiert. Siehe auch CEELEN 1931.) Mit durchschnittlichem Abstand von je 2—4 Tagen folgen der Lunge die kleinen Hautgefäß, die Hirn- und Extremitätengefäß. Den am langsamsten einsetzenden Organisationsprozeß finden wir in den Coronarien. Die Abbildung macht nicht nur deutlich, daß die Zeitspanne bis zum ersten Erscheinen der Einzelveränderungen organabhängig ist, sondern daß auch ihre zeitliche Reihenfolge in allen Organen einigermaßen gleichbleibt

— fast durchwegs gefäßbedingter — Einflüsse (s. oben) in den Hintergrund. Die *Antikoagulantien* haben experimentell belegte fibrinolytische Wirkung auf ganz junge Thromben, sowie einen fördernden Einfluß auf die Rekanalisation (WESSLER und CONELLY 1953, WRIGHT und KUBIK 1953, BAECKELAND 1959). Auf den Ablauf des eigentlichen Organisationsvorganges scheinen sie keinerlei Einfluß zu haben. Bei *Operationen* wird die Lage der Gefäße zu ihrer Umgebung meist geändert, *Vasa vasorum* werden durchgerissen usw. Solche Gefäße zeigen oft ein Ausbleiben jeder Organisation wegen ausgedehnter Nekrosen der Wandschichten. Die verschiedenen Einzeleinflüsse lassen sich somit reduzieren auf den eindeutigen und ohne Formeln faßbaren Einfluß des Organs.

Anleitung für das praktische Vorgehen bei der histologischen Altersbestimmung von Thrombosen

1. Zahl der anzufertigenden Schnitte (Gefäßwand immer mitschneiden, Thrombus allein ist nicht zu beurteilen).

Bei *Thrombosen* 2—6 verschiedene Gefäßquerschnitte (Stufen).

Bei *Embolien* entweder Längsschnitt durch Embolus und roten Schwanzthrombus (sehr gute Übersicht) oder 1 Querschnitt durch Embolus und 2—6 Querschnitte durch roten Schwanzthrombus.

2. Färbungen. Immer H-E, van Gieson, Eisen. Wenn Präparat älter als 2 Monate, zusätzlich Elastin.

3. Vorgehen bei der histologischen Beurteilung:

a) Eisenschnitt betrachten zur ersten Orientierung über die Lokalisation vitaler Elemente (frühestens ab 4.—10. Tag positive Färbung zu erwarten).

b) In den verschiedenen Schnitten entlang der Gefäßwand die am weitesten fortgeschrittene (d.h. die älteste) Stelle — und sei sie noch so klein! — aufsuchen und beurteilen nach Qualität und Quantität der vorhandenen Elemente.

c) Besondere Vorsicht verlangen die gar nicht seltenen schubweise verlaufenden Prozesse.

Zusammenfassung

143 Thrombosen und Embolien bekannten Alters aus verschiedenen menschlichen Organen wurden histologisch auf den zeitlichen Ablauf der Altersveränderungen von Thrombus und Organisationsvorgang untersucht. Es wurde eine zeitliche Unterteilung in 6 Phasen vorgenommen. Die Raschheit des Alterungsablaufes ist von verschiedenen Faktoren abhängig: in erster Linie vom Organ. Während die Quantität der auftretenden Elemente sehr großen Schwankungen unterworfen ist, zeigt ihr qualitatives Erscheinen große Regelmäßigkeit. Besonders wichtig sind: gewisse Frühveränderungen im Thrombusinneren, Endothelsprosse, Mesenchymzellen, Capillaren, Hämosiderin, kollagene und elastische Fasern.

Das Organisationsgewebe leitet sich von Endothelsprossen her. Die graphischen Darstellungen der Ergebnisse erlauben eine rasche und für die Praxis genügend genaue Altersbestimmung von Thrombosen und Embolien.

Histologic Age Determination of Thrombi and Emboli

Summary

A study directed to determining the changes and organizing processes related to time, was made on 143 thrombi. A sub-classification into 6 phases with respect to time was made. The speed of the aging process is dependent on various factors, but chiefly from the organ. Whereas the quantity of elements occurring demonstrates very large variation, the qualitative appearance is very stable. Of special importance are the following: certain early changes in the inner part of the thrombus, the sprouting of endothelium, mesenchymal cells, capillaries, hemosiderin, collagenous and elastic fibers.

Organizing tissues is derived from the endothelial spouts. The graphic presentation of the results permit: a quick and sufficiently exact method for the practitioner to determine the age of thrombi and emboli.

Literatur¹

ALLGÖWER, M.: The cellular basis of wound repair. Springfield (Ill.): Ch. C. Thomas 1956.
ARNOLD, J.: Über die Geschicke der Leukocyten bei der Fremdkörperembolie. Virchows Arch. path. Anat. **133**, 1 (1893).

¹ Das Literaturverzeichnis wurde auf Weisung der Redaktion stark gekürzt. Zitierte und hier nicht aufgeführte Arbeiten aus dem Gebiet der Thrombusorganisation s. BAUMGARTEN (1925), aus dem Gebiet der Cytologie und Wundheilung s. ZOLLINGER (1962).

- BAECKELAND, E.: Study of recanalization under anticoagulant treatment of arteries thrombosed experimentally. *Thrombos. Diathes. haemorrh.* (Stuttg.) **3**, 386 (1959).
- BAUMGARTEN, P.: Über die sog. Organisation des Thrombus. *Zbl. med. Wiss.* **34**, 593 (1876). — Entzündung, Thrombose, Embolie und Metastase im Lichte neuerer Forschung. München: J. F. Lehmann 1925.
- BEATTIE, I. M., and W. E. DICKSON: A textbook of pathology. London: Heinemann 1943.
- BERMANN, J. K., D. C. FIELDS, H. JUDY, V. MORI and R. J. PARKER: Gradual vascular occlusion. *Surgery* **39**, 399 (1956).
- BORCHARDT, H.: Endarterielle Gefäßneubildung. *Virchows Arch. path. Anat.* **259**, 273 (1926).
- BUESS, H.: Marksteine in der Entwicklung der Lehre von der Thrombose und Embolie. *Gesnerus* (Aarau) **12**, 157 (1955).
- BUSS, O.: Über die Heilung aseptischer Schnittwunden der menschlichen Haut. *Virchows Arch. path. Anat.* **134**, 401 (1893).
- CAMERON, G. R.: Pathology of the cell. London u. Edinburgh: Oliver and Boyd 1952.
- CARREL, A., and A. H. EBELING: Pure cultures of large mononuclear leucocytes. *J. exp. Med.* **36**, 365 (1922).
- CEELEN, W.: Die Kreislaufstörungen der Lunge. In HENKE-LUBARSCHS Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, Bd. III/3. Berlin: Springer 1931.
- DIETRICH, A.: Thrombose, ihre Grundlagen und ihre Bedeutung. In ASCHOFF-ELIAS-EPPLINGER-STERNBERG-WENCKEBACH, Pathologie und Klinik in Einzeldarstellungen, Bd. IV, Berlin u. Wien: Springer 1932.
- , u. K. SCHROEDER: Abstimmung des Gefäßendothels als Grundlage der Thrombenbildung. *Virchows Arch. path. Anat.* **274**, 425 (1930).
- DURANTE, T.: Untersuchungen über die Organisation des Thrombus. *Wien. med. Jb.* **2**, 143 (1872).
- EBERTH, J. C., u. C. SCHIMMELBUSCH: Experimentelle Untersuchungen über Thrombose. *Virchows Arch. path. Anat.* **103**, 39 (1886); **105**, 331 (1886).
- ERDMANN, R.: Die Eigenschaften des Grundgewebes (Bindegewebe im weiteren Sinn) nach seinem Verhalten in der in vitro-Kultur. *Naturwissenschaften* **12**, 627 (1924).
- ERPENBECK, R., u. H. NÖTZEL: Über Gefäß- und Parenchymveränderungen des Gehirns bei Embolien im Tierexperiment. *Beitr. path. Anat.* **124**, 376 (1961).
- FISCHER, A.: Sur la transformation in vitro des gros leucocytes mononucléaires en fibroblastes. *C.R. Soc. Biol. (Paris)* **92**, 109 (1925).
- FREIMANN, D. G., S. WESSLER and M. LERTZMAN: Experimental pulmonary embolism with serum-induced thrombi aged in vivo. *Amer. J. Path.* **39**, 95 (1961).
- FRICK, A.: Die histologische Altersbestimmung von Schnittwunden der menschlichen Haut. *Schweiz. Z. Path.* **17**, 6 (1954).
- HAUST, M. D., R. H. MORE and H. Z. MOVAT: The role of smooth muscle cells in the fibrogenesis of arteriosclerosis. *Amer. J. Path.* **37**, 377 (1960).
- HERZOG, G., u. W. SCHOPFER: Über das Verhalten der Blutgefäße in der Kultur. *Arch. exp. Zellforsch.* **11**, 202 (1931).
- HIRSCH, E., and L. LOEWE: A method for producing experimental venous thrombosis. *Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.)* **63**, 569 (1946).
- HORT, W.: Untersuchungen an den Granula der großen Einschlußendothelien der Aorta. *Virchows Arch. path. Anat.* **326**, 362 (1955).
- HOWES, E. L.: The connective tissues in wound healing. Kopenhagen: Munksgaard 1954.
- IMPALLOMENI, G.: The alteration and regeneration of the endothelium in venous thrombosis. *Angiology* **7**, 268 (1956).
- KRAUSE, C.: Über die Bestimmung des Alters von Organveränderungen bei Mensch und Tier auf Grund histologischer Merkmale. Jena: Gustav Fischer 1927.
- LEARY, T.: Atherosclerosis. *Arch. Path.* **21**, 419 (1936).
- LINZBACH, A. J.: Quantitative Biologie und Morphologie des Wachstums. In BÜCHNER-LETTERER-ROULET, Handbuch der allgemeinen Pathologie, Bd. VI/I. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1955.
- LITVAK, J., and A. VINEBERG: Experimental gradual arterial occlusion with in vitro and in vivo observations. *Surgery* **46**, 953 (1959).

- LUBNITZKY, S.: Die Zusammensetzung des Thrombus in Arterienwunden in den ersten 5 Tagen. Med. Diss. Bern 1885.
- MALYSCHEW, B. F.: Über die Reaktion des Endothels der A. carotis des Kaninchens bei doppelter Unterbindung. Virchows Arch. path. Anat. **272**, 727 (1929).
- MARIN, H. M., and M. STEFANINI: Experimental production of phlebothrombosis. Surg. Gynec. Obstet. **110**, 263 (1960).
- McGOVERN, V. J.: Reactions to injury of vascular endothelium with special reference to the problem of thrombosis. J. Path. Bact. **69**, 283 (1955).
- MOELLER, P.: Studien über die embolische und autochthone Thrombose in der A. pulmonalis. Beitr. path. Anat. **71**, 21 (1923).
- MORE, R. H., H. Z. MOVAT and M. D. HAUST: Role of mural fibrin thrombi of the aorta in genesis of arteriosclerotic plaques. Arch. Path. **63**, 612 (1957).
- MÜLLER, A.: Über die Besonderheiten der Hämodynamik des Coronarkreislaufes und ihre Auswirkung auf die Beanspruchung und Abnutzung seiner Arterienwände. Schweiz. Akad. Med. Wiss. **13**, 50 (1957).
- PETIT, J. L.: Troisième mémoire sur les hémorragies. Histoire de l'académie des sciences 1735 (Paris 1738).
- ROBERTSON, H. R., J. R. MOORE and W. A. MERSEREAU: Observation on thrombosis and endothelial repair following application of external pressure to a vein. Canad. J. Surg. **3**, 5 (1959).
- ROHR, K.: Das menschliche Knochenmark. Stuttgart: Georg Thieme 1960.
- ROSENBERG, N., S. E. MOOLTON and L. VROMAN: A calibrated technique for experimental production of venous thrombosis. Surgery **46**, 764 (1959).
- SIEGMUND, H.: Über einige Reaktionen der Gefäßwände und des Endokards bei experimentellen und menschlichen Allgemeininfektionen. Verh. dtsch. path. Ges. **20**, 260 (1925).
- SILBERBERG, M.: Die zellbildende Fähigkeit des Gefäßendothels. Verh. dtsch. path. Ges. **25**, 144 (1930).
- SINAPIUS, D.: Zur Morphologie des Endothels bei Arteriosklerose. Verh. dtsch. path. Ges. **41**, 96 (1957).
- TANNER, B. R.: Histologische Untersuchungen zur Altersbestimmung von Hirnläsionen. Med. Diss. Zürich 1951.
- THOMA, R.: Über die Elastizität gesunder und kranker Arterien. Virchows Arch. path. Anat. **116**, 1 (1899).
— Über die Strömung des Blutes in der Gefäßbahn und die Spannung der Gefäßwand. Beitr. path. Anat. **66**, 92 (1920).
- WESSLER, S., and M. T. CONELLY: Studies in intravascular coagulation in a comparison of the effect of Dicumarol and Heparin on clot formation in isolated segments. J. clin. Invest. **32**, 650 (1953).
- , D. G. FREIMANN, J. D. BALLON, J. H. KATZ, R. WOLFF and E. WOLFF: Experimental pulmonary embolism with serum-induced thrombi. Amer. J. Path. **38**, 89 (1961).
- WILLIAMS, G.: Experimental arterial thrombosis. J. Path. Bact. **69**, 199 (1955).
— Experimental studies in arterial ligation. J. Path. Bact. **72**, 569 (1956).
- WITTE, S.: Morphologische Befunde über die funktionellen Beziehungen zwischen Blutgerinnung und Blutgefäßen. Ingelheim: Boehringer 1960.
- WRIGHT, H. P., and M. KUBIK: Recanalisation of thrombosed arteries and anticoagulant therapy. Brit. med. J. **1953 I**, 1021.
- ZOLLINGER, H. U.: Die Wundheilung vom Standpunkt der pathologischen Anatomie. Helv. chir. Acta **29**, 181 (1962).
- , u. L. HENSLER: Die alte massive Lungenembolie. Schweiz. med. Wschr. **88**, 1227 (1958).

WALTER IRNIGER,
Pathologisches Institut, Kantonsspital St. Gallen,
St. Gallen (Schweiz)