

Untersuchungen über die periphere Mikrothrombose in einem unausgewählten Sektionsgut *

D. HARMS und H. LEHMANN

Pathologisches Institut der Universität Kiel (Direktor: Prof. Dr. K. LENNERT)

Eingegangen am 12. Dezember 1968

Studies of Peripheral Microthrombosis in Non-Selected Autopsy Material

Summary. The purpose of our studies was to survey the frequency of peripheral microthrombosis (disseminated intravascular clotting), to learn which organs were primarily involved and to gain insight into possible relations between fundamental disease processes.

Ladewig-stains of paraffin sections of kidneys, liver, lungs and heart of 519 autopsies performed in one year were examined for microthrombi. The following results were obtained:

1. In 153 (29.5%) of the autopsies at least one of the organs mentioned contained microthrombi.

2. The lung was the organ most frequently affected by microthrombosis (92 cases). Next in frequency were kidneys and liver (64 and 53 cases respectively). Microthrombi were found only occasionally in the heart (16 cases). In about $\frac{2}{3}$ of the positive cases the microthrombosis was encountered in only one of the organs studied. In the other cases, microthrombosis was observed in several organs, particularly in the liver and lungs.

3. More than an average number of microthromboses occurred in cases of peritonitis, of severe generalized infections and septicemia, of postoperative states and pulmonary embolism, although the increase was not statistically significant.

4. If shock occurred with the primary disease (102 cases), then microthrombosis could be demonstrated more frequently at a statistically greater significance than in a comparable group without shock. Microthrombosis was particularly pronounced in combinations of shock and severe, generalized infections and septicemia, of shock and pulmonary embolism and in postoperative states of shock.

These findings confirm the importance of shock for the pathogenesis of microthrombosis.

Zusammenfassung. Zweck der vorliegenden Arbeit war es, anhand eines unausgewählten Sektionsgutes einen Überblick über die Häufigkeit und Organbeteiligung der peripheren Mikrothrombose (disseminierte intravasculäre Coagulation) zu gewinnen und mögliche Beziehungen zu Grundkrankheiten zu erfassen.

Paraffinschnitte von Niere, Leber, Lunge und Herz von 519 Fällen eines Sektionsjahrganges wurden nach Ladewig-Färbung auf das Vorkommen von Mikrothromben durchgemustert. Dabei ergaben sich folgende Resultate:

1. Von 519 Patienten wiesen 153 (29,5%) in mindestens einem der genannten Organe Mikrothromben auf.

2. Die Lunge war das am häufigsten von der Mikrothrombose betroffene Organ (92 Fälle). Nächsthäufig war die Mikrothrombose in Niere und Leber (64 bzw. 53 Fälle) nachweisbar. Das Herz wies nur gelegentlich Mikrothrombosen auf (16 Fälle). Bei etwa $\frac{2}{3}$ der positiven Fälle kam die Mikrothrombose nur in einem der untersuchten Organe vor. Bei den übrigen Fällen war die Mikrothrombose in mehreren Organen zu beobachten, besonders in Leber und Lunge.

3. Bei der Peritonitis, bei schweren Allgemeininfektionen und septischen Krankheitsbildern, bei postoperativen Zuständen sowie bei Lungenarterienembolien ließ sich die Mikrothrombose überdurchschnittlich häufig (doch nicht statistisch sicherbar) feststellen.

* Mit freundlicher Unterstützung durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft.

4. Waren die Grundkrankheiten mit Schockzuständen kombiniert (102 Fälle), ließ sich die Mikrothrombose hochsignifikant häufiger nachweisen als in der Gruppe ohne Angaben über Schock. Insbesondere trat die Mikrothrombose bei Kombinationen von Schock und schweren Allgemeininfektionen bzw. septischen Krankheitsbildern, bei Schock und Lungenarterienembolien sowie beim postoperativen Schock auf.

Diese Befunde bestätigen die Bedeutung des Schocks für die Pathogenese der Mikrothrombose.

McKAY (1965), HARDAWAY (1966a) und SELYE (1966) haben die klinischen Syndrome und experimentellen Bedingungen zusammengestellt, bei denen eine periphere Mikrothrombose bzw. disseminierte intravasculäre Coagulation (DIC) vorkommen kann. Nach McKAY ist die DIC als ein intermediärer Krankheitsmechanismus zu interpretieren, der von einem breiten Spektrum ursächlicher Faktoren abhängig ist [intravasculäre Hämolyse, Auftreten von Gewebsextrakten in der Blutzirkulation, Endotoxine, chemische und physikalische Agentien (proteolytische Enzyme, Fruchtwasserbestandteile, Stromverletzungen), Anoxie und Anoxämie, Endothelschädigung (z.B. nach Virusinfektionen und beim Hitzschlag), Fibrinolysehemmung u.a.]. Diese Faktoren können zu einer Gleichgewichtsstörung im Blutgerinnungssystem mit Hypercoagulabilität und konsekutiver Mikrothrombose führen.

Bemerkenswerterweise hat bereits 1938 KAROLA SCHINDLER im Kieler Pathologischen Institut unter H. SIEGMUND nach tierexperimentellen Untersuchungen erkannt, wie wichtig besonders Schädigungen von Endothelzellen für die Entstehung von Mikrothromben sein können.

Trotz vieler Publikationen über die Morphologie der peripheren Mikrothrombose fehlen bisher ausführliche Untersuchungen über die allgemeine Häufigkeit der DIC in einem unausgewählten Sektionsgut.

Diese Lücke gab den Anlaß zu vorliegender Arbeit.

Untersuchungsgut und Methodik

1. Untersuchungsgut

Das Untersuchungsgut bestand aus 519 unausgewählten Leichen (Mindestalter 15 Jahre), die im Jahrgang 1965 im Pathologischen Institut der Universität Kiel obduziert wurden.

Von diesen 519 Fällen gehörten 237 dem weiblichen und 282 dem männlichen Geschlecht an. Das Alter lag bei den Männern zwischen 15 und 89 Jahren (Durchschnittsalter 60,9 Jahre), bei den Frauen zwischen 16 und 89 Jahren (Durchschnittsalter 62,0 Jahre).

Die wichtigsten, zum Tode führenden Hauptleiden waren (in Klammern jeweils die Anzahl der Fälle):

Maligne Neoplasien (165), Herzinfarkt und Coronarsklerose (70), schwere Allgemeininfektionen und septische Krankheitsbilder (75), Erkrankungen des Zentralnervensystems (ausschließlich operierte Hirntumoren) (43), Lungenarterienembolie (32).

2. Methodik

In allen Fällen waren Gewebeproben von Niere, Leber, Lunge und Herzmuskel in Paraffin eingebettet; davon stellten wir bis zu 4 μ dicke Schnittpräparate her und färbten sie nach LADEWIG (1938). Die Präparate wurden bei mittlerer Vergrößerung (8×16) und anschließend bei starker Vergrößerung (8×40) unter Anwendung des Kreuztisches systematisch auf das Vorkommen von Mikrothromben untersucht. Die Mikrothromben wurden nach folgenden Kriterien (vgl. BOYD, 1967) ermittelt:

a) *Fibringerinnsel*. Fibrinreiche Gerinnsel, „hyaline Thromben“ der älteren Nomenklatur, zeigen morphologisch charakteristische Strukturen, die ihre Abgrenzung gegen agonale oder postmortal entstandene Gerinnsel erlauben. Sie besitzen oft im wesentlichen parallel zueinander angeordnete Fibrinfasern, liegen bevorzugt in Richtung des Blutstromes, obturieren die Gefäßlichtung, „reiten“ gelegentlich auf kleinen Gefäßgabelungen und sind meist wesentlich kompakter strukturiert als die agonalen und postmortalen Gerinnsel; bei der Färbung nach LADEWIG zeigen sie eine intensiv rote Farbe.

b) *Thrombocytenreiche Mikrothromben*. Neben Fibringerinnseln gibt es thrombocytenreiche Mikrothromben, die sich durch ein mehr granuläres Aussehen zu erkennen geben. Andere Mikrothromben enthalten neben Fibrin und Thrombocyten zusätzlich auch weiße und rote Blutkörperchen.

c) *Fibrinkügelchen*. Eine besondere Variante stellen runde oder ovale, scharf begrenzte Kügelchen dar („hyaline Ballen“ nach MANASSE, 1892; „globules“ nach HARDAWAY, 1966 b), die einen Durchmesser von 30—100 μ und darüber aufweisen können. Die kleineren Kügelchen sind färbereich stark fibrinpositiv und überwiegend homogen, die größeren zeigen gelegentlich eine geringere positive Fibrinreaktion und lassen mitunter eine blasige oder radiäre Struktur erkennen.

d) *Sonstige Mikrothromben*. Schließlich sind vorwiegend erythrocytäre Mikrocoagula (vgl. HARDAWAY, 1966 b) anzuführen. Diese wurden allerdings nicht ausgewertet, da ihre Abgrenzung gegenüber (postmortal entstandenen) kleinen Cruorgerinnseln, besonders in gestauten Gefäßen, uns nicht mit genügender Sicherheit möglich erschien.

Die verschiedenen Formen der Mikrothromben können in buntem Nebeneinander vorkommen.

Zur Beurteilung des *Stärkegrades der Mikrothrombose* erwies sich eine Graduierung von + bis +++ als zweckmäßig.

Bei einer geringgradigen Mikrothrombose (+) waren 1—10 Mikrothromben in einem Schnitt, bei einer mäßig starken Mikrothrombose (++) 11—20 und bei einer starken Mikrothrombose (+++) über 20 Mikrothromben feststellbar.

Die statistische Signifikanzbestimmung erfolgte mit dem χ^2 -Test nach K. PEARSON und VON SCHILLING bzw. in der Modifikation nach F. YATES (vgl. WEBER, 1967).

Ergebnisse

1. Häufigkeit der Mikrothromben im Untersuchungsgut

Von 519 untersuchten Fällen fand sich die Mikrothrombose in 153 Fällen (29,5%) (76 ♀ und 77 ♂) mindestens in einem der untersuchten Organe Niere, Leber, Lunge und Herz.

2. Häufigkeit der Mikrothromben in den untersuchten Organen

Aus der Tabelle 1 ist ersichtlich, daß die Lunge 92mal, auf die Gesamtzahl der Fälle bezogen in 17,7%, Mikrogerinnsel aufwies, die Niere 64mal (12,3%), die Leber 53mal (10,2%), das Herz dagegen nur 16mal (3,0%).

Mehr als 10 Fibringerinnsel pro Schnitt (Stärkegrad ++ und +++) fanden wir in der Lunge 15mal und in Niere und Leber je 11mal.

In etwa $\frac{2}{3}$ der untersuchten Fälle ließen sich Mikrothromben in nur einem der untersuchten 4 Organe feststellen. In den übrigen Fällen war die Mikrothrombose in mehreren Organen zugleich aufgetreten, am häufigsten in Leber und Lunge (19mal). In 3 Fällen konnten wir in allen untersuchten 4 Organen Mikrothromben beobachten. Bezüglich der Organbeteiligung und Kombinationen der Organe bei der Mikrothrombose vgl. Tabelle 2.

Tabelle 1. *Häufigkeit und Stärkegrad der Mikrothrombose in den untersuchten Organen*

| Stärkegrad der DIC | Niere | | | | Leber | | | | Lunge | | | | Herz | | | |
|---------------------------------------|-------|----|----|-----|-------|----|----|-----|-------|----|----|-----|------|----|----|-----|
| | 0 | + | ++ | +++ | 0 | + | ++ | +++ | 0 | + | ++ | +++ | 0 | + | ++ | +++ |
| Zahl der Fälle (n = 519) | 455 | 53 | 8 | 3 | 466 | 42 | 10 | 1 | 427 | 77 | 13 | 2 | 503 | 15 | — | 1 |
| Gesamtzahl der positiven Fälle | 64 | | | | 53 | | | | 92 | | | | 16 | | | |
| Prozentzahl der positiven Fälle | 12,3% | | | | 10,2% | | | | 17,7% | | | | 3,0% | | | |

+ = geringgradige, ++ = mäßig starke, +++ = starke Mikrothrombose.

Tabelle 2. *Häufigkeit der Mikrothrombosen in den untersuchten Organen einschließlich festgestellter Organkombinationen*

| Organ | Häufig- keit |
|------------------------------|-----------------|
| Lunge, alleine | 48 |
| Niere, alleine | 35 |
| Leber, alleine | 14 |
| Herz, alleine | 2 |
| Leber + Lunge | 19 |
| Niere + Lunge | 9 |
| Niere + Leber | 5 |
| Leber + Herz | 3 |
| Niere + Herz | 1 |
| Lunge + Herz | 2 |
| Niere + Leber + Lunge | 7 |
| Niere + Lunge + Herz | 3 |
| Leber + Lunge + Herz | 1 |
| Niere + Leber + Herz | 1 |
| Niere + Leber + Lunge + Herz | 3 |
| Gesamtzahl der Fälle | 153 |

3. Lokalisation und Folgen der Mikrothrombose in den untersuchten Organen

a) *Niere*. In der Niere fanden wir am häufigsten Mikrothromben in den Vasa recta (31mal) sowie in den Rindencapillaren (24mal); Glomerulumschlingen waren insgesamt in geringerer Zahl betroffen (13mal) (Abb. 1); selten fanden wir Gerinnsel in den Vasa arcuata (3mal). Von den 13 Nieren mit glomerulärer Mikrothrombose hatten 7 nur wenige (unter 10) und 3 mäßig viele Mikrothromben. Die übrigen 3 Nieren zeigten in zahlreichen Glomerulumschlingen massive Fibringerinnsel, so daß die Lichtungen stellenweise wie von Fibrin ausgegossen erschienen. Tubulusnekrosen waren nur ausnahmsweise zu beobachten. Darüber hinaus sahen wir gelegentlich kleine Blutungen in Rinde und Mark in Verbindung mit hyperämischen kleinen Gefäßen (bezüglich weiterer Nierenbefunde s. Tabelle 3).

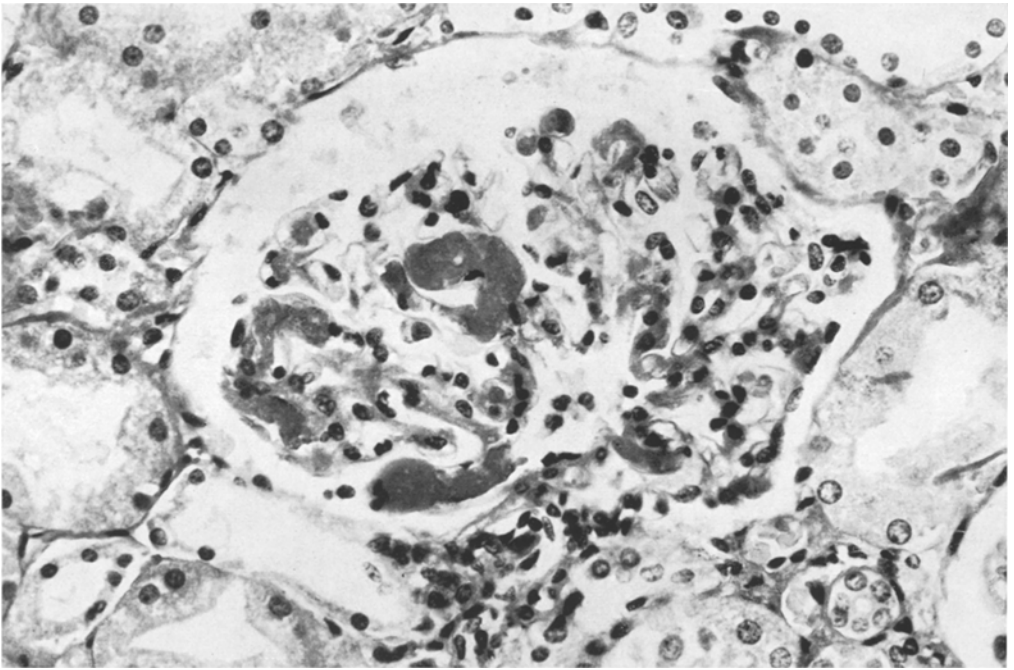


Abb. 1. Obturierende Fibringerinnung in Glomerulumschlingen der Niere. 82-jähriger Mann (SN 25/65). Rezidivierter Herzinfarkt. Formol, Paraffin, Ladewig. 1385 ×

Tabelle 3. *Tabellarische Zusammenstellung der Nierenbefunde bei glomerulärer Mikrothrombose*

| SN 1965 | Stärkegrad der glo- merulären Mikro- thrombose | Nierenrinde | | | | | Nierenmark | |
|------------|--|----------------|----------------|--------------|---------------------------------|-------------------------------|----------------|---|
| | | Hyper- ämie | Blu- tungen | Ne- krose | Tubu- lus dilatati- on | Osmo- tische Ne- phrose | Hyper- ämie | unreife Knochen- marks- zellen |
| 25 | +++ | + | + | + | + | 0 | + | ++ |
| 280 | +++ | 0 | 0 | 0 | ++ | + | — | — |
| 411 | +++ | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | + | 0 |
| 15 | ++ | + | 0 | 0 | 0 | 0 | + | + |
| 118 | ++ | + | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 679 | ++ | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | + | + |
| 153 | + | 0 | 0 | 0 | + | 0 | + | + |
| 180 | + | + | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 268 | + | + | + | 0 | + | + | 0 | + |
| 586 | + | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | + | 0 |
| 931 | + | + | 0 | 0 | + | + | — | — |
| 997 | + | + | 0 | 0 | 0 | 0 | + | 0 |
| 511 | + | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | + | + |

b) *Leber*. Hier ließen sich die Mikrothromben überwiegend in Sinusoiden (34mal), besonders denen der Läppchenzentren, nachweisen. Wiederholt waren die Sinusoide durch hirschgeweihartig geformte Fibringerinnung gleichsam ausgegossen. In den übrigen Lebergefäßen waren die Mikrothrombosen etwas

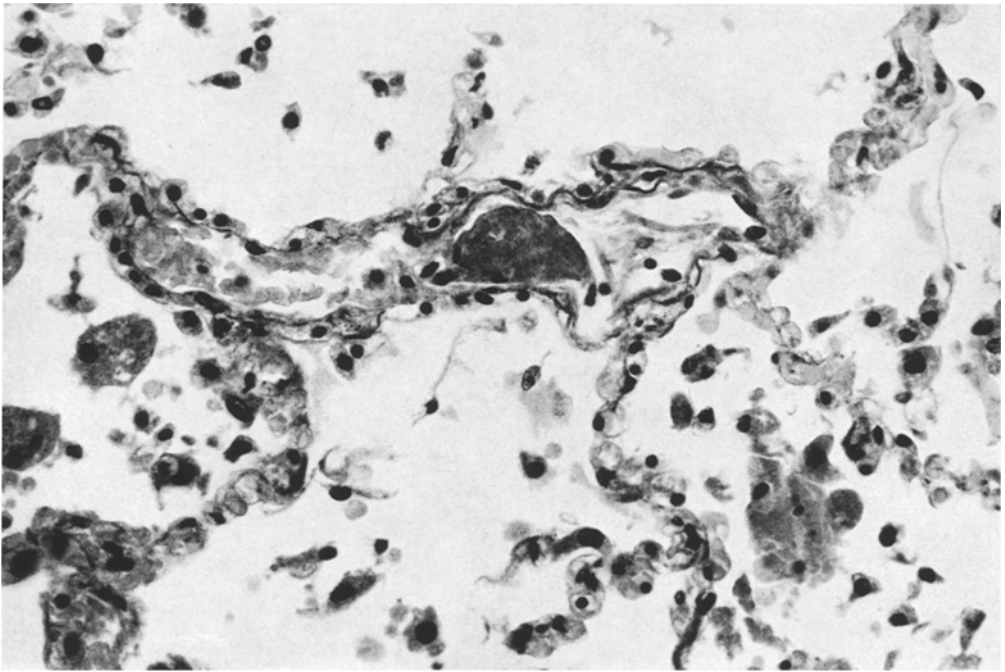


Abb. 2. Mikrothrombus in einem kleinen Lungengefäß, 26jährige Frau (SN 290/65). Fibrinös-eitrigre Pelveoperitonitis; rezidivierter Herzstillstand. Formol, Paraffin, Ladewig. 1385 ×

Tabelle 4. *Lokalisation der Mikrothromben in den untersuchten Organen*

| Organ | Häufigkeit |
|---|------------|
| <i>Niere</i> | |
| 1. Vasa recta | 31 |
| 2. Rindencapillaren | 24 |
| 3. Glomerulumschlingen | 13 |
| 4. Vasa arcuata | 3 |
| <i>Leber</i> | |
| 1. Sinusoide | 34 |
| 2. Andere Gefäße | 25 |
| <i>Lunge</i> | |
| 1. Capillaren | 57 |
| 2. Arteriolen, Venolen und andere kleine Gefäße | 53 |
| <i>Herz</i> | |
| 1. Capillaren | 1 |
| 2. Arteriolen, Venolen und andere kleine Gefäße | 15 |

seltener zu beobachten (25mal). Von 53 Lebern mit DIC gingen 42 mit einer Hyperämie und 19 mit deutlichen, meist frischen, fokalen und vorwiegend acinozentralen Leberepithelnekrosen einher. Ein gleich großes Kollektiv mit

Lebern ohne DIC ließ demgegenüber nur 4mal nekrotische Veränderungen erkennen.

c) *Lunge*. Lungenkapillaren und kleine Lungengefäße wiesen etwa gleich häufig Mikrothromben auf (57- bzw. 53mal) (Abb. 2). Diese Mikrothromben gingen fast stets mit Hyperämie und in etwa $\frac{3}{4}$ der Fälle mit einem Ödem einher. In über der Hälfte der positiven Lungen waren (meist diskrete) Erythrocytenaustritte in die Alveolen feststellbar. 25 der insgesamt 77 Patienten mit geringgradiger pulmonaler Mikrothrombose starben am Versagen der rechten Herzkammer. Bei 15 Patienten mit mäßig starker und starker pulmonaler Mikrothrombose (Stärkegrade ++ und +++) ist der Tod 7mal infolge Rechtsherzversagens eingetreten. Dieser Unterschied ist allerdings statistisch nicht signifikant.

d) *Herz*. In den Herzschnitten waren die Mikrothromben nur einmal in einer Capillare, dagegen 15mal in anderen kleinen Blutgefäßen, besonders Arteriolen und Venolen, lokalisiert. 3mal ließen sich kleine Blutungen im Myokard feststellen; Nekrosen als Folge der Mikrothrombose waren nicht nachweisbar.

Eine zusammenfassende Übersicht über die Lokalisationen der Mikrothromben in den untersuchten Organen gibt Tabelle 4.

4. Beziehung zwischen Grundleiden und Mikrothrombose

Mikrothrombosen ließen sich bei verschiedenen Grundkrankheiten in einem oder in mehreren Organen nachweisen. In der Tabelle 5 sind die einzelnen Grundkrankheiten und die Häufigkeit der dabei beobachteten DIC zusammengefaßt.

Am häufigsten fand sich die DIC bei der Peritonitis (8 von 18 Fällen) sowie bei schweren Allgemeininfektionen und septischen Krankheitsbildern (28 von 75 Fällen). Etwas weniger häufig war die DIC bei postoperativen Zuständen (7 von 20 Fällen) und bei der Lungenarterienembolie zu beobachten.

Bei Erkrankungen des Zentralnervensystems stellten wir in 13 von 43 Fällen eine DIC fest. Die Häufigkeit der DIC entsprach hierbei etwa der Durchschnittshäufigkeit des gesamten Untersuchungsgutes von 29,5%.

Weniger häufig ermittelten wir die DIC mit jeweils 23% positiver Fälle bei Coronarsklerose mit und ohne Herzinfarkt (16 von 70 Fällen) sowie bei den neoplastischen Hauptleiden (38 von 165 Fällen).

Mehrere Gruppen anderer Hauptleiden mußten wegen der kleinen Zahl der untersuchten Fälle zu einer größeren Sammelgruppe „diverse Krankheiten“ zusammengefaßt werden. Hierbei lag die Häufigkeit der DIC geringgradig über dem Durchschnittswert des gesamten Untersuchungsgutes.

Prüften wir allerdings mit der χ^2 -Methode, ob die DIC bei bestimmten Grundkrankheiten gegenüber dem Gesamtkollektiv häufiger oder vermindert häufig auftrat, so ließ sich kein statistisch signifikanter Unterschied einzelner Untersuchungsgruppen gegenüber dem Gesamtkollektiv errechnen. In keiner Untersuchungsgruppe wurde bei einem Freiheitsgrad die Schranke von $\alpha 0,05 = 3,84$ erreicht bzw. überschritten.

Von 32 Patienten aus der I. Medizinischen Universitätsklinik Kiel (wir danken Herrn Prof. Dr. BERNISMEIER, Direktor der I. Medizinischen Universitätsklinik Kiel, für die freundliche Überlassung der Krankenblätter), die an den Folgen einer Coronarsklerose bzw. eines Herzinfarktes starben, wurden 9 mit Anticoagulantien (Marcumar® bzw. Liquemin®)

behandelt; bei keinem dieser Patienten konnten Mikrothromben festgestellt werden. Von den übrigen 23 Patienten ohne Anticoagulantientherapie wiesen dagegen 9 Patienten Mikrothromben in mindestens einem der untersuchten Organe auf. Prüft man χ^2 mit der von VON SCHILLING angegebenen Testgröße, so wird χ^2 größer als 3,84, was durch Überschreiten der 5%-Schranke die Feststellung eines signifikanten Unterschiedes zwischen den Stichproben bedeuten würde. Prüft man allerdings nach χ^2 mit der Yateschen Korrektur, die im Hinblick auf die ungleiche Verteilung der Häufigkeiten in den beiden Stichproben und auf den verhältnismäßig geringen Versuchsumfang angezeigt ist, so bleibt χ^2 mit 3,16 unter der 5%-Schranke 3,84.

Bei malignen Tumoren ließ die DIC keine sichere Abhängigkeit von Art und Lokalisation des Tumors erkennen. Die beiden häufigsten Tumoren des Untersuchungsgutes, Bronchialcarcinom und Carcinom des weiblichen Genitaltraktes, wiesen eine Mikrothrombose in 9 von 38 bzw. 9 von 36 Fällen auf. Insbesondere trat die DIC beim Prostata- und Pankreascarcinom, allerdings bei kleiner Fallzahl, nicht überdurchschnittlich häufig auf.

5. Beziehungen zwischen Schock und Mikrothrombose

Im vorliegenden Untersuchungsgut ließen sich in 153 von 519 Fällen (29,5%) Mikrothromben beobachten. Von diesen 519 Fällen boten nach klinischen Angaben 102 eine Schocksymptomatik.

In dieser Schockgruppe konnte bei ca. 46% der Fälle eine periphere Mikrothrombose festgestellt werden. Demgegenüber trat die DIC bei den übrigen 417 Patienten ohne klinisch beobachtete bzw. angegebene Schocksymptomatik

Tabelle 5. *Tabellarische Zusammenstellung der Grundkrankheiten und der Häufigkeit der disseminierten intravasculären Coagulation (DIC) in einem unausgewählten Sektionsgut unter besonderer Berücksichtigung klinischer Angaben über einen Schock*

| Grundleiden | Mit und ohne klinischen Schock | | Ohne klinischen Schock | | Mit klinischem Schock | |
|--|--------------------------------|-----------|------------------------|-----------|-----------------------|-----------|
| | Gesamtzahl | davon DIC | Gesamtzahl | davon DIC | Gesamtzahl | davon DIC |
| 1. Maligne Neoplasien | 165 | 38 | 150 | 33 | 15 | 5 |
| 2. Coronarsklerose und Herzinfarkt | 70 | 16 | 46 | 10 | 24 | 6 |
| 3. Schwere Allgemeininfektion und septische Krankheitsbilder | 75 | 28 | 57 | 15 | 18 | 13 |
| 4. Peritonitis | 18 | 8 | 9 | 3 | 9 | 5 |
| 5. Lungenarterienembolie | 32 | 11 | 22 | 5 | 10 | 6 |
| 6. Erkrankungen des ZNS (Ohne Operation wegen Hirntumor) | 43 | 13 | 38 | 12 | 5 | 1 |
| 7. Postoperative Zustände (einschl. Operation wegen Hirntumor) | 20 | 7 | 16 | 3 | 4 | 4 |
| 8. Andere Krankheiten | 96 | 32 | 79 | 25 | 17 | 7 |
| Summe | 519 | 153 | 417 | 106 | 102 | 47 |

nur bei ca. 25% der Fälle auf (vgl. Tabelle 5). Hiervon ausgehend, ließ sich mit der χ^2 -Methode statistisch sichern, daß die Mikrothrombose bei Patienten mit Schock hochsignifikant häufiger vorkam als bei Patienten ohne Angaben über Schock ($\chi^2 \alpha 0,001 > 10,8$).

Die DIC trat insbesondere bei Kombination von Schock und schweren Allgemeininfektionen bzw. septischen Krankheitsbildern, ferner bei Kombinationen von Schock und Lungenarterienembolie sowie bei postoperativem Schock signifikant häufiger auf als in Kontrollgruppen ohne Schock (Tabelle 5).

Diskussion

Wichtigstes Ergebnis der vorliegenden Untersuchung ist die überraschend *große allgemeine Häufigkeit der peripheren Mikrothrombose* — unabhängig von Alter und Geschlecht — *bereits in einem unausgewählten Sektionsgut*. Dieser Befund gewinnt weiterhin dadurch an Aussagekraft, daß Mikrothromben bei plötzlich verstorbenen Menschen aus dem gerichtsmmedizinischen Obduktionsgut praktisch niemals zu beobachten waren (REMMELE u. HARMS, 1968).

Die systematische Suche nach Mikrothromben wurde zweifellos durch die Färbetechnik begünstigt, da es mit der (technisch einfachen) Ladewig-Färbung verhältnismäßig leicht gelingt, Mikrothromben festzustellen; ein besonderer Vorteil der Ladewig-Färbung ist darin zu sehen, daß Fibrin und Erythrocyten sich verschieden anfärben und somit Erythrocytenansammlungen nicht mit Fibringerinninseln verwechselt werden können.

Wir halten die Anwendung konventioneller Fibrinfärbungen trotz fehlender Spezifität (BENEKE, 1964) für gerechtfertigt, da in den sog. hyalinen Thromben tatsächlich durch elektronenmikroskopische Untersuchungen (BOHLE, SITTE u. MILLER, 1957) sowie durch immunohistochemische Methoden (McKAY, GITLIN u. CRAIG, 1959; VAZQUEZ u. DIXON, 1958) Fibrin nachgewiesen werden konnte.

Aus praktischen Gründen beschränkten wir unsere Untersuchungen auf die „Standardorgane“ der histologischen Sektionsdiagnostik Niere, Leber, Lunge und Herz. Am häufigsten waren Mikrothromben in den Lungen nachzuweisen (92mal), etwas weniger häufig in Niere und Leber, aber nur ausnahmsweise im Herzen. Überwiegend fanden sich in den einzelnen Organen nur einzelne oder wenige Mikrothromben (unter ca. 10 Gerinnsel pro Schnitt, bewertet als „gering positiv“). Eine stärkere Mikrothrombose ließ sich dennoch in knapp 25% der positiven bzw. in 7,3% aller Fälle in mindestens einem der untersuchten Organe feststellen. Sie wurde in Lunge, Leber und Niere etwa gleich häufig beobachtet.

3 Nieren wiesen mäßig viele, weitere 3 Nieren zahlreiche Fibrinthromben in den Glomerulumschlingen auf und boten somit ein Bild, wie es für das generalisierte Sanarelli-Schwartzman-Phänomen [„it is renal glomerular capillary thrombosis leading to renal cortical necrosis“ (McKAY, 1965)] typisch ist. Bilaterale Nierenrindennekrosen waren nicht zu beobachten; offenbar war die Überlebenszeit der Patienten zu kurz, als daß sich eine Nierenrindennekrose hätte manifestieren können (THOMAS u. GOOD, 1952; BOHLE u. KRECKE, 1959).

Nach McKAY und MARGARETTEN (McKAY u. MARGARETTEN, 1967; MARGARETTEN, 1967) und anderen Autoren gehört die *Leber* zu den häufigsten bei der disseminierten Mikrothrombose betroffenen Organen. Diese Beobachtung wurde

auch durch unsere Befunde bestätigt. Auch wir konnten bei intrahepatischer DIC überdurchschnittlich häufig Leberepithelnekrosen nachweisen. Die Mikrothromben waren, entsprechend der Regel [Ausnahme: Eklampsie und andere obstetrische Erkrankungen (McKAY, 1965)!], überwiegend in den läppchenzentralen Sinusoiden lokalisiert.

Die *Lunge* war das am häufigsten an der Mikrothrombose beteiligte Organ. Die Mikrothromben — etwa gleich häufig in Capillaren und kleineren Lungengefäßen festgestellt — hatten keine stärkeren Gewebsalterationen zur Folge. Fokale, oft nur diskrete Erythrocytenaustritte, Hyperämie und Ödem waren gewöhnlich zu sehen. SANDRITTER (1967) hat kürzlich auf die hämodynamischen Folgen einer pulmonalen Mikrothrombose hingewiesen (Belastung der rechten Herzkammer sowie Hypotonie der Lungenvenen). Dementsprechend trat bei unseren Fällen der Tod durch Rechtsherzversagen bei stärkerer pulmonaler Mikrothrombose häufiger (wenn auch nicht statistisch sicherbar) auf als bei nur geringgradiger Mikrothrombose.

Wie nach den grundlegenden morphologischen Untersuchungen von McKAY (1965) zu erwarten war, konnten wir die DIC bei zahlreichen, oft wesensverschiedenen Krankheiten beobachten. Ordneten wir das Untersuchungsgut — der Vergleichbarkeit halber — nach möglichst einheitlichen Krankheitsgruppen, fanden wir die DIC überdurchschnittlich häufig vor allem bei der Peritonitis sowie bei schweren Allgemeininfektionen und septischen Krankheitsbildern, dagegen relativ selten bei Tumorleiden und Coronarsklerose. Da sich diese Häufigkeitsunterschiede nicht statistisch sichern ließen, müssen neben den Hauptleiden zusätzlich Faktoren bzw. Mechanismen, insbesondere akute Störungen der Kreislauffunktion, für die Pathogenese der DIC diskutiert werden; denn es ist nach zahlreichen, mit unterschiedlicher Methodik gewonnenen Befunden gesichert, daß zwischen Schockzuständen und disseminierter Mikrothrombose ein kausaler Zusammenhang besteht (CROWELL u. READ, 1955; BOHLE u. KRECKE, 1959; HARDAWAY, 1962, 1966 b und c, 1967; LASCH, 1967 a und b; LASCH, MEHELKE, NUSSER u. SESSNER, 1963; LASCH, RÓKA u. HEENE, 1966; REMMELE u. HARMS, 1968; TURPINI u. STEFANINI, 1959; u. a.).

Die wechselseitigen Beziehungen zwischen Schock und Mikrocoagulation lassen sich nach McKAY (1965) — vereinfacht — durch folgende Gleichung veranschaulichen:

$$\text{Schock} \rightleftharpoons \text{DIC.}$$

Schockzustände können über eine Hypercoagulabilität eine disseminierte Mikrothrombose induzieren; die hierdurch bedingte Verlegung peripherer Gefäßlichtungen führt einen verminderten venösen Rückfluß zum Herzen und somit eine Hypovolämie herbei, wodurch der Schock unterhalten und schließlich irreversibel wird.

Im vorliegenden Untersuchungsgut konnten wir die DIC bei klinisch gesichertem Schock bzw. auf den Sterbescheinen ausdrücklich erwähnter Schocksymptomatik hochsignifikant häufiger als bei den übrigen Patienten feststellen. Waren im einzelnen schwere Allgemeininfektionen sowie septische Krankheiten, Lungenarterienembolie und postoperative Krankheitsverläufe klinisch mit einem Schock verbunden, trat die DIC signifikant häufiger als bei fehlenden Angaben

über einen Schock auf. Der kausale Zusammenhang zwischen Schock und DIC wird somit auch durch diese Untersuchungen bestätigt.

Bemerkenswert niedrig und unabhängig von zusätzlicher Schocksymptomatik war die Häufigkeit der DIC bei der Coronarsklerose (mit und ohne Herzinfarkt). Dieser Befund ist wahrscheinlich als Folge einer präventiven Anticoagulantientherapie zu interpretieren, müßte aber noch an einem größeren Untersuchungsgut überprüft werden.

Resümieren wir unsere Beobachtungen über das Auftreten der peripheren Mikrothrombose in einem unausgewählten Sektionsgut, so ist festzustellen, daß Mikrothromben bei verschiedenen Grundkrankheiten auftreten können, daß aber zusätzlicher Schock, der wie die DIC selbst als ein intermediärer Krankheitsmechanismus aufzufassen ist, die Häufigkeit der DIC steigert.

Herrn Priv.-Dozent Dr. med. V. SACHS, Leiter der Blutspendezentrale des Hygiene-Institutes der Universität Kiel, danken wir für seine große Hilfe bei den statistischen Berechnungen.

Unser besonderer Dank gilt den med.-techn. Assistentinnen Frau CHRISTINE WESSEL und Frau CHRISTA HANSEN für fleißige und sorgfältige technische Mitarbeit.

Literatur

- BENEKE, G.: Untersuchungen zur interstitiellen fibrinösen Entzündung. Habil.-Schr. Gießen 1964.
- BOHLE, A., u. H.-J. KRECKE: Über das Sanarelli-Schwartzman-Phänomen (sog. generalisiertes Schwartzman-Phänomen) des Menschen. *Klin. Wschr.* **37**, 803—814 (1959).
- H. SITTE u. F. MILLER: Elektronenmikroskopische Untersuchungen am Glomerulum des Kaninchens beim generalisierten Schwartzman-Phänomen. *Verh. dtsh. Ges. Path.* **41**, 326—332 (1957).
- BOYD, J. F.: Disseminated fibrin thromboembolism among neonates dying within 48 hours of birth. *Arch. Dis. Childh.* **42**, 401—409 (1967).
- CROWELL, J. W., and W. L. READ: In vivo coagulation — a probable cause of irreversible shock. *Amer. J. Physiol.* **183**, 565—569 (1955).
- HARDAWAY, R. M.: The role of intravascular clotting in the etiology of shock. *Ann. Surg.* **155**, 325—338 (1962).
- Syndromes of disseminated intravascular coagulation with special reference to shock and hemorrhage. Springfield (Ill.): Ch. C. Thomas 1966a.
- Pathological evidence of disseminated intravascular coagulation in human shock. *Thrombos. Diathes. haemorrh. (Stuttg.)*, Suppl. **20**, 249—254 (1966b).
- Shock and disseminated intravascular coagulation. *Thrombos. Diathes. haemorrh. (Stuttg.)*, Suppl. **20**, 121—146 (1966c).
- Disseminated intravascular coagulation in experimental and clinical shock. *Amer. J. Cardiol.* **20**, 161—173 (1967).
- LADEWIG, P.: Über eine einfache und vielseitige Bindegewebsfärbung (Modifikation der Mallory-Heidenhainschen Methode). *Z. mikroskop. Technik* **55**, 215—217 (1938).
- LASCH, H.-G.: Die Fibrinolysebehandlung des Schocks. Internat. Symposium über therapeutische und experimentelle Fibrinolyse, 29. 9.—1. 10. 1967 in Ulm (im Druck).
- Pathophysiologie des Endotoxinschocks. *Med. Welt* **1967**, 1780—1785.
- K. MECHELKE, E. NUSSER u. H. H. SESSNER: Fibrinolysetherapie im Schock: Experimentelle und klinische Ergebnisse. *Thrombos. Diathes. haemorrh. (Stuttg.)*, Suppl. **7**, 237—242 (1963).
- L. RÓKA, and D. HEENE: The defibrination syndrome. *Thrombos. Diathes. haemorrh. (Stuttg.)*, Suppl. **20**, 97—105 (1966).
- MANASSE, P.: Ueber hyaline Ballen und Thromben in den Gehirngefäßen bei acuten Infektionskrankheiten. *Virchows Arch. path. Anat.* **130**, 217—233 (1892).
- MARGARETTEN, W.: Local tissue damage in disseminated intravascular clotting. *Amer. J. Cardiol.* **20**, 185—190 (1967).

- McKAY, D. G.: Disseminated intravascular coagulation. An intermediary mechanism of disease. New York-Evanston-London: Hoeber Medical Division; Harper & Row Publ. 1965.
- D. GITLIN, and J. M. CRAIG: Immunochemical demonstration of fibrin in the generalized Shwartzman reaction. *Arch. Path.* **67**, 270—273 (1959).
- , and W. MARGARETTEN: Disseminated intravascular coagulation in virus diseases. *Arch. intern. Med.* **120**, 129—152 (1967).
- REMMELE, W., u. D. HARMS: Zur pathologischen Anatomie des Kreislaufschocks beim Menschen. I. Mikrothrombose der peripheren Blutgefäße. *Klin. Wschr.* **46**, 352—357 (1968).
- SANDRITTER, W.: Pathologische Anatomie des Schocks. *Ref. Dtsch. Ärztebl.* Nr. **40**, 2061—2062 (1967).
- SCHINDLER, K.: Gewebliche Veränderungen nach intravenöser Verabfolgung von Bakterienkulturfiltraten. Inaug.-Diss., Kiel 1938.
- SELYE, H.: Thrombohemorrhagic phenomena. Springfield (Ill.): Ch. C. Thomas 1966.
- THOMAS, L., and R. A. GOOD: Studies on the generalized Shwartzman reaction. I. General observations concerning the phenomenon. *J. exp. Med.* **96**, 605—624 (1952).
- TURPINI, R., and M. STEFANINI: The nature and mechanisms of the hemostatic breakdown in the course of experimental hemorrhagic shock. *J. clin. Invest.* **38**, 53—65 (1959).
- VAZQUEZ, J. J., and F. J. DIXON: Immunohistochemical analysis of "fibrinoid" in human and experimental conditions. *Fed. Proc.* **17**, 463 (1958).
- WEBER, E.: Grundriß der biologischen Statistik. Anwendung der mathematischen Statistik in Naturwissenschaft und Technik, 6. Aufl. Stuttgart: Gustav Fischer 1967.

Dr. D. HARMS
Pathologisches Institut der Universität
2300 Kiel, Hospitalstr. 42