

Postthrombotische Veränderungen an Venenklappen im Tierexperiment

R. Gottlob und A. Kimmel

Abteilung für Experimentelle Chirurgie (Leiter: Prof. Dr. R. Gottlob)
der I. Chirurgischen Universitätsklinik Wien (Vorstand: Prof. Dr. P. Fuchsig)

Eingegangen am 17. Juli 1972

Changes in the Valves of Veins Following Thrombosis in Animal Experimentation

Summary. Thrombosis of the jugular veins was induced in 21 rabbits by a modification of the Wessler technique. Recanalization occurred a few days later. The valves of the anterior and lateral facial veins were stained with silver and examined in "en face" preparations.

In intact control preparations valves were regularly found close to the junction of both facial veins. Normal valves were recognized by their acute-angled commissures and by three layers of endothelial cells. Two of these layers, lining the valve-pockets, consisted of cells lying transversely to the axis of the vein. Only the endothelial cells facing the blood stream lay parallel to the longitudinal axis of the vein.

Recanalized veins displayed the following changes of the valves: 1. Thrombosis of the valve-pockets; 2. valves shrunk to narrow edges more or less completely covered by endothelium; 3. broadening of the commissures; 4. adhesions of parts of the valves to the parietal endothelium; 5. thrombotic plaques overlaying the valves; 6. formation of polyps. Most of the changes listed result in an insufficiency of the valves.

The possible role of primarily arising parietal thrombotic plaques in the sinus of the valves as a cause for the "physiologic loss of venous valves" is discussed.

Zusammenfassung. Bei 21 Kaninchen wurden mit der Methode nach Wessler Thrombosen der Halsvenen erzeugt, die nach wenigen Tagen rekanalisierten. Die Klappen der Vena facialis anterior und lateralis wurden nach Silberfärbung in „en face-Präparaten“ untersucht.

Ungeschädigte Präparate wiesen regelmäßig Venenklappen vor dem Zusammenfluß der Facialvenen auf. Die Klappen waren an spitzwinkeligen Commissuren sowie an drei übereinanderliegenden Endothelschichten zu erkennen. Von diesen drei Endothelschichten waren nur die Zellen der dem Blutstrom zugekehrten Schicht nach der Längsachse der Vene ausgerichtet.

An rekanalisierten Venen fanden sich Klappen mit Sinusthrombose, Klappen die zu einem endothelüberzogenen Wulst geschrumpft waren, Verbreiterung der Commissuren, Adhäsionen der Klappensegel am parietalen Endothel, thrombotische Auflagerungen auf der Lumenseite der Klappen und Bildung von Klappenzypsen.

Die beschriebenen Veränderungen führen zu Insuffizienz von Venenklappen.

Es wird vermutet, daß bei dem „physiologischen Verlust von Venenklappen“ parietale Thrombenbildungen eine Rolle spielen können.

Einleitung

Nach Thrombosen der Bein- oder Beckenvenen kommt es häufig zu dem Bild des postthrombotischen Syndroms. Dieses Krankheitsbild zwingt viele Patienten dazu, den Beruf zu wechseln oder aufzugeben; es kommt bei Erkrankung der Beckenvenen durch das Fehlen eines genügend großen Gefäßquerschnittes zu stande. Nach Thrombosen der peripheren Beinvenen dagegen werden die Er-

scheinungen des postthrombotischen Syndroms häufig erst dann manifest, wenn nach Rekanalisation der Thrombosen die Venen wieder durchgängig sind, aber nicht mehr über Klappen verfügen. Die Erscheinungen des postthrombotischen Syndroms wie Beinödeme, Bildung von sekundären Varicen, Hautindurationen und Ulcera cruris werden damit erklärt, daß sich bei Aufrechterhaltung der hydrostatischen Druck der venösen Blutsäule unvermindert in den distalen Partien der Beine auswirkt.

Neben dem postthrombotischen Syndrom beruht auch die noch häufigere primäre Varicose auf einem Verlust der Venenklappen. Ein solcher Klappenverlust findet physiologischerweise statt, da beim Erwachsenen nur ein Bruchteil von allen Venenklappen gefunden wird, die beim Embryo angelegt sind und auch beim Neugeborenen zu finden sind. Über die Ursache dieses „physiologischen Klappenverlustes“ ist wenig bekannt. Es wird vermutet, daß die Klappen zunächst insuffizient werden, wenn die Venen infolge einer angeborenen Wandschwäche dilatieren. Unerklärt bleibt aber die Tatsache, daß in varicösen Venen die Klappen oft nur noch mehr rudimentär vorhanden sind und vielfach vollständig fehlen.

Im folgenden soll über Untersuchungen berichtet werden, bei denen das Verhalten der Venenklappen nach Thrombosierung der Venen und wenige Tage später erfolgter Rekanalisation studiert wurde.

Material und Methoden

Erzeugen von Thromben

Die Untersuchungen wurden an Jugularvenen von Kaninchen durchgeführt, die zur Erzielung einer den klinischen Thrombosen möglichst ähnlichen Obliterationen nach der Methode von Wessler mit einer an unserer Abteilung ausgearbeiteten Modifikation [2] thrombosiert wurden.

In Barbituratnarkose oder Neuroleptanalgesie wurde bei den Tieren nach Längsincision eine äußere Jugularvene mit der in sie einmündenden Vena facialis anterior und lateralis soweit freigelegt, daß der Venenverlauf eben erkannt wurde. Jede überflüssige Präparation wurde vermieden. Mit einer chirurgischen Nadel und einem Faden aus synthetischem Material wurden nun die Gefäße so umstochen, daß reichlich Bindegewebe und Muskulatur mit erfaßt wurde. Die Fäden wurden U-förmig nach außen geleitet (Abb. 1).

Zur Erzeugung der Thrombosen wurde den Tieren 5 ml eines homologen Serums in eine kontralaterale Ohrvene injiziert. 5 min später wurde durch Anziehen der U-förmigen Ligaturen ein Venensegment aus dem Kreislauf ausgeschlossen. Die Ligaturen wurden, um sie später leichter entfernen zu können, über einen Gummidrain geknüpft. Die unter sterilen Kautelen durchgeführte Operation wurde durch Vernähen der Hautwunde beendet. Am 2. Tage nach der Operation wurde bei einem Teil der Tiere alle Ligaturen entfernt. Bei einigen Tieren wurde nur die craniale Ligatur entfernt.

Bei 12 Tieren wurde zwischen 3 und 10 Tagen nach der Operation angiographiert, um über das Vorhandensein und das Ausmaß von Thrombosen Auskunft zu erhalten. Hierbei wurde ein wäßriges Kontrastmittel in die ipsilaterale Ohrvene gespritzt und eine Röntgenaufnahme belichtet. Es zeigte sich zu diesem Zeitpunkt, daß bei allen Tieren Thrombosen eingetreten waren.

Gewinnung der Präparate

Verschieden lange Zeiten nach der Operation (5—111 Tage) wurden die Tiere getötet, die Venen wurden unter Vermeidung jedes unnötigen Traumas freipräpariert, auf eine Korkplatte aufgespannt und mit einer feinen Schere aufgeschnitten. Nach vorsichtigem Spülen mit 5%iger Dextroselösung Inspektion mit einem Stereomikroskop zur Feststellung des

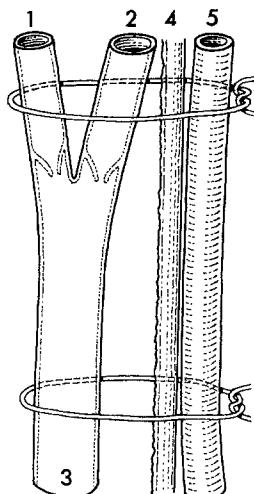


Abb. 1. Situs der Halsvenen des Kaninchens, schematisch. 1 Vena facialis anterior, 2 Vena facialis lateralis, 3 Vena jugularis externa, 4 Haut, 5 Gummidrain

makroskopischen Befundes. Hierauf wurde mit einer $1/4\%$ igen Silbernitratlösung durch 20 sec gefärbt. Die färbende Lösung wurde hierbei in der dem Blutstrom entgegengesetzten Richtung gegen die Intima gespült um auch ein Eindringen in die Klappentaschen, sofern vorhanden, zu gewährleisten. Nach weiterer Spülung mit 5%iger Dextroselösung Einlegen der Präparate in 5%iges Formalin. Anschließend daran Entwässern in steigender Alkoholreihe, Aufhellen durch Einlegen in Wintergrünöl und Montieren der Präparate zwischen Objektträger und Deckglas in Canadabalsam. — Die Präparate wurden dann von der Fläche her mikroskopisch untersucht.

Diese Methode hat gegenüber einer konventionellen Schnittmethode den Vorteil, daß große Endothelgebiete beurteilt werden können. Der Nachteil dieser „Totalpräparate“ liegt in ihrer Unebenheit. Hierdurch gelingt es in Mikrophotogrammen oft nur, einen Teil der Kittlinien in der Bildebene darzustellen.

Auswertung der Präparate

Bei der Befundung konnte bei den meisten Fällen je ein Klappensegel der Vena facialis anterior und lateralis bewertet werden. Das zweite Segel war durch das Aufschneiden meist so stark geschädigt, daß eine verlässliche Beurteilung unmöglich wurde. Die bewerteten Strukturen bestanden somit aus einem vollständigen Klappensegel sowie zwei der dazugehörigen Klappenscommisuren (Abb. 1).

In 2 Fällen wurde an einer weitgehend erhaltenen Klappe ein Ausriß des Segelrandes festgestellt. Da angenommen wurde, daß sich dies nicht als Folge einer Thrombose ereignet haben kann, sondern eine mechanische Traumatisierung beim Aufschneiden darstellt, wurden diese Lacerationen nicht als Zeichen eines pathologischen Prozesses angesehen.

Bestanden schwere pathologische Veränderungen, dann war es manchmal schwierig, die Venenklappen zu lokalisieren. Hier half immer zunächst die konstante Lage der Klappen vor dem Zusammenfluß der beiden Facialvenen, weiters die typische Morphologie der Klappenscommisuren (Abb. 5, 11, 12) und der charakteristische Bogen des Klappenansatzes sowie des freien Randes der Klappensegel.

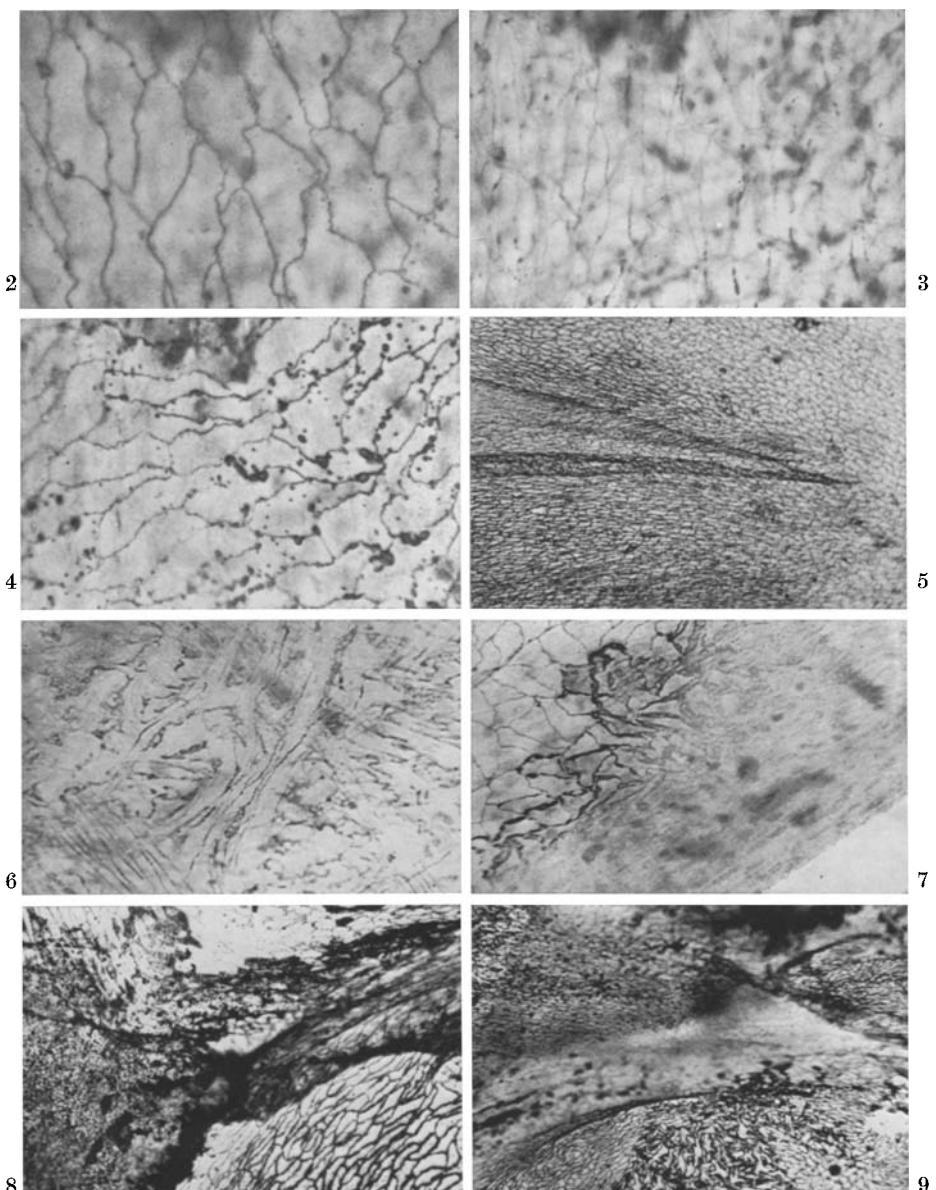


Abb. 2. Klappenareal, parietale Schicht

Abb. 3. Klappenareal der Venenwand zugekehrten Schicht der Klappe

Abb. 4. Lumenschicht der Klappe. — Abb. 2—4 sind Aufnahmen von der gleichen Stelle in verschiedenen Ebenen. Abb. 2—4. Originalvergr. $160\times$

Abb. 5. Normale Klappencommissur, Originalvergr. $25\times$

Abb. 6. Bereich einer geschädigten Venenklappe, 17 Tage nach Operation (tiefe parietale) Schicht. Man beachte die quer zu den Kittlinien hier vorwiegend vertikal laufenden Querlinien

Eine Klappe wurde als normal befunden, wenn ein unversehrtes Klappensegel mit mindestens zwei erkennbaren Endothelschichten gefunden wurde und wenn außerdem zwei Klappencommissuren zu sehen waren, die den typischen spitzen Winkel aufwiesen (s. weiter unten).

Ergebnisse

Röntgenuntersuchungen

ergaben, daß um den 5. Tag alle untersuchten Venen thrombosiert waren. Vom 9. Tage an waren alle Venen wieder durchgängig.

Schon in früheren an der Abteilung durchgeföhrten Versuchen (unpubliziert) konnte festgestellt werden, daß etwa am 4. Tag nach einer unter gleichen Bedingungen induzierten Thrombosierung ein ausgiebiger Thrombus vorhanden war, dessen flottierende Teile von einem Endothel überzogen waren, während bis zum 9. Tag eine Spontanlyse eintrat, so daß das Gefäß wieder durchgängig wurde.

Makroskopie

Die makroskopischen Untersuchungen ergaben dementsprechend am 5. Tag noch ausgedehnte Thrombenmassen in den Gefäßen, am 9. Tag aber in der Regel keine Thromben mehr oder nur parietale Plaques. — Die Inspektion der Klappen brachte Ergebnisse, die mit dem Resultat der mikroskopischen Untersuchung weitgehend konform gingen.

Mikroskopische Untersuchung

Ungeschädigte Präparate

Bei den nicht geschädigten Venen fanden sich in allen Fällen vor der Einmündung der Vena facialis anterior und lateralis in die Vena jugularis externa jeweils eine deutliche Venenklappe (Abb. 1). An dieser Stelle bildete das Endothel drei in der Regel gut unterscheidbare Schichten (Abb. 2—4), wobei auffällig war, daß im Klappenbereich gewisse Unterschiede gegenüber dem Verhalten des Endothels im übrigen Gefäßbereich bestanden.

In Arterien und Venen ist das Endothel immer in der Längsrichtung des Gefäßes gelegen, die Längsachse der Endothelien liegt somit in der Richtung des Blutstromes. Im Klappenbereich fand sich fast immer ein anderes Verhalten. Die Endothelzellen der lumennahen Schicht liegen in der Längsrichtung des Gefäßes, während die den Klappensinus nach innen und außen auskleidenden

Abb. 7. Die gleiche Stelle, oberflächliche Klappenschicht, rechts unten der Rand des Klappensegels. Man beachte, daß im Bereich der Klappe keine Querlinien vorkommen. Dissoziierte Kittlinien am Übergang zum normalen Endothel (links oben). Originalvergr. Abb. 6 und 7: 100×

Abb. 8. Geschrumpfte Venenklappe (rechts oben), die in einen vorwiegend von Erythrocyten gebildeten parietalen Plaque mündet (links unten), 7 Tage nach Operation, Originalvergr. 62,5×

Abb. 9. Überwucherte Sinusthrombose. Rechts eine verbreiterte Klappencommissur. Der Rand des Klappensegels ist links unten breit mit dem parietalen Endothel verwachsen. 14 Tage nach Operation, Originalvergr. 25mal

Endothelzellen vorwiegend quer lagen. — Da im Klappensinus weder bei geöffneter noch bei geschlossener Klappe eine Strömung stattfindet, scheint ein Zusammenhang zwischen der Richtung des Blutstromes und der Ausrichtung der Endothelzellen vorzuliegen.

Neben dem Verhalten der Endothelzellen ist im Klappenbereich noch zu beobachten, daß die Ansätze der Klappen im Bereich der Commissuren einen spitzen Winkel bilden (Abb. 5).

Bei ungeschädigten Gefäßen waren keine Thromben zu erkennen. An einigen kleineren Stellen mit mechanischer Schädigung des parietalen Endothels waren die Endothelzellen abgeschildert, was daran zu erkennen war, daß das Kittlinienmuster unterbrochen war und statt dessen quer zur Gefäßbachse verlaufende Linien zu beobachten waren, die einem anderen System von Kittlinien zwischen glatten Muskelzellen entsprechen (Abb. 6). Solche „Querlinien“ werden im Klappenbereich nicht gefunden. Klappen mit geschädigtem Endothelbelag erscheinen in der Silberfärbung frei von Linien (Abb. 7).

Histologie der geschädigten Präparate

Die Ergebnisse der Untersuchung bei 25—200facher Vergrößerung sind in Tabelle 1 wiedergegeben. Es wurden 6 verschiedene Formen von morphologischen Veränderungen beobachtet:

1. *Sinusthrombose*. Thrombotische Ablagerungen im Klappensinus können entweder als kleiner, wandständiger Plaque auftreten, es kann aber auch zu einer kompletten thrombotischen Obliteration des Klappensinus kommen. Am histologischen Bild werden wandständige Plaques als Aggregate von in der Silberstärkung ringförmig erscheinenden Erythrocyten erkannt. Beschränkt sich die Sinusthrombose auf das Klappengebiet, dann erscheint manchmal die Klappe als an typischer Stelle liegende Stufe im Endothel, die als Klappe vor allem durch die Verbindung mit der noch meist erkennbaren Commissur zu erkennen ist. In dieser Stufe ist unter dem Endothel gelegentlich Blutfarbstoff zu erkennen. Mehrfach wurden Übergänge von einer Sinusthrombose in einer wandständigen Venenplaque gesehen. Mehr oder weniger veränderte Teile des Klappensegels ziehen dann in einen solchen wandständigen Thrombus hinein und sind dort nicht mehr zu verfolgen (Abb. 8, 9).

2. *Klappenschrumpfung*. Hier dürfte es sich um eine Folgeerscheinung der Sinusthrombose handeln. Die Klappe ist geschrumpft, es besteht nur noch mehr ein an typischer Stelle liegender, mit der Commissur zusammenhängender Wulst, der vollständig oder teilweise von Endothel überzogen ist. Es handelt sich hier offenbar um ein Endstadium nach thrombotischer Klappenschädigung (Abb. 8, 10 und 13).

3. *Verbreiterung der Commissur*. Relativ häufig fand sich eine Verbreiterung der bei Kontrollpräparaten immer einen spitzen Winkel bildenden Commissuren. Es wurden Übergänge von eben nachweisbaren Verbreiterungen mit fraglicher pathologischer Bedeutung (Abb. 11) zu einem breiten Klaffen zwischen zwei schwer veränderten Klappensegeln gesehen (Abb. 12 und 13). Die Zwischenräume waren manchmal von unregelmäßig angeordneten Endothelzellen bedeckt.

4. *Adhäsion der Klappensegel*. Solche Adhäsionen können als Folge einer Sinusthrombose die gesamte Klappe oder große Teile des Klappensegels mit dem

Tabelle 1. Histologische Ergebnisse

Nr.	Alter des Thrombus (Tage)	Facialis anterior	Facialis lateralis
102	5	normal	Sinusthrombose
211	5	Sinusthrombose, verbreiterte Commissur	nicht verwertbar
178	7	normal	normal
402	7	Sinusthrombose	nicht verwertbar
137	9	normal	normal
307	9	normal	breite Klappenadhäsionen
308	9	normal	normal
197	10	normal	normal
267	11	verbreiterte Commissur	nicht verwertbar
177	14	kleiner Plaque in Sinus	Sinusthrombose
364		Klappenrest als überwucherter Wulst	verbreiterte Commissur überwucherter Plaque
103	15	normal	Sinusthrombose partiell überwuchert
390	16	normal	nicht verwertbar
310	16	normal	verbreiterte Commissur, Plaque
197	18	nicht verwertbar	verbreiterte Commissur
199	19	normal	normal
198	20	normal	Commissur verbreitert
388	22	nur noch endothelüberzogene Wülste als Klappenrudimente	Verbreiterte Commissur, sonst normal, 1 Polyp
225	24	Klappe breit adhären mit endothelisierenden Auflagerungen, Sinusthrombose	Auflagerungen auf Klappe, partiell überwuchert
228	79	nicht verwertbar	Commissur noch erkennbar
271	111	Verbreiterte Commissur, Synechie mit Venenwand	Verbreiterte Commissur, Klappen nur noch partiell überwucherte Stränge, 2 polypöse Wucherungen

parietalen Venenendothel verbinden (Abb. 9). Fallweise wurden auch Adhäsionen gesehen, die nur einen kleinen Teil des Randes der Klappensegel an das parietale Endothel fixierten (Abb. 14). Manchmal ähnelte ein solches Bild dem Endothelbild an Stellen von Einmündungen kleiner Seitenäste. Die typische Lokalisation und der Zusammenhang mit einer eindeutig erkennbaren Commissur ließ jedoch eine Unterscheidung zu.

5. *Thrombotische Auflagerungen auf Klappensegeln.* Gelegentlich wurden auch auf der Lumenseite der Klappensegel thrombotische Auflagerungen gesehen.

Werden solche thrombotische Auflagerungen von neuem Endothel überwuchert, dann sind die am weitesten vorgeschobenen Endothelzellen noch dis-

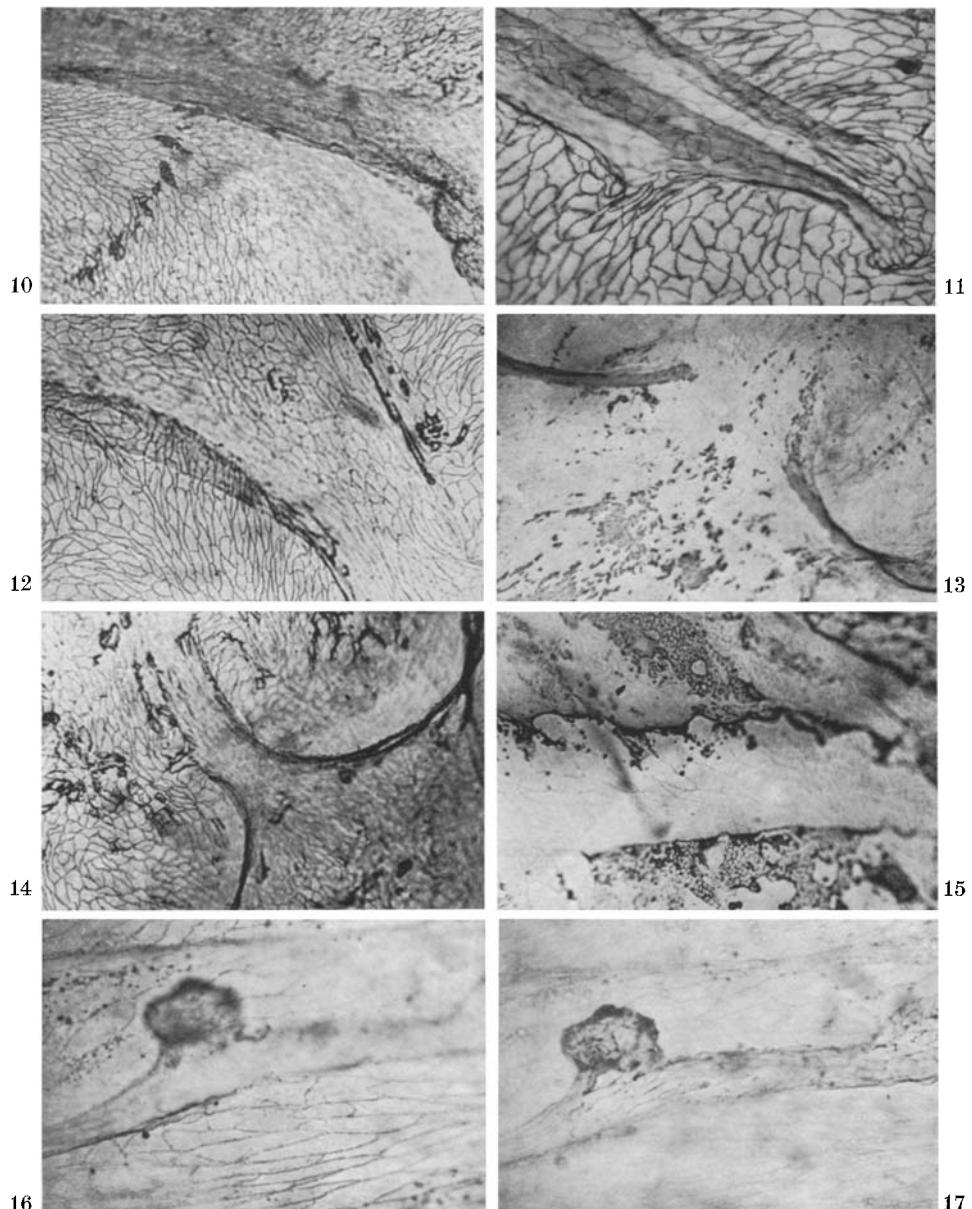


Abb. 10. „Klappenwulst“, partiell von Endothel überwuchert. Rechts unten zwei polypöse Wucherungen 111 Tage nach Operation. Originalvergr. 25×

Abb. 11. Geringgradig verbreiterte Klappencommissur mit kleiner Synechie, 11 Tage nach Operation, Originalvergr. 62,5×

Abb. 12. Verbreiterte Klappencommissur, die bereits eine Klappeninsuffizienz herbeiführen dürfte. 111 Tage nach Operation. Originalvergr. 40×

Abb. 13. Zwei nur noch wulstartige Klappenreste, die zusammen eine stark verbreiterte Commissur bilden — 111 Tage nach Operation, Originalvergr. 10×

soziiert, die Zwischenräume zwischen den Endothelzellen können wie verbreiterte Kittlinien aussehen (Abb. 7, 15). Das Bild der Regeneration nach Thrombosierung unterscheidet sich hier nicht wesentlich vom Bild der Regeneration nach mechanischen Traumen [1].

6. Polypen und Warzenbildung. In 2 Fällen fanden wir polypös-verruköse Bildungen an Venenklappen. Die Polypen waren bereits von Endothel überzogen, was bei Spielen mit der Mikrometerschraube des Mikroskops leicht erkannt werden konnte (Abb. 10, 16 und 17).

Ähnliche Polypen in einer Reihe quer zur Gefäßachse hatten wir schon nach traumatischer Venenschädigung gesehen [1], wir sind heute der Ansicht, daß es sich damals auch um Polypen im Bereich geschädigter Klappen gehandelt haben dürfte.

Diskussion

Nach Rekanalisation einer Thrombose im Klappenbereich oder in der Nachbarschaft werden Erscheinungen gesehen, die vorwiegend zu einer Insuffizienz der Venenklappen führen. Hierzu gehören Schrumpfungen der Klappen bis zum Bilde der endothelüberzogenen Wülste, Verbreiterung der Commissuren und Adhäsionen der Klappensegel mit dem parietalen Venenendothel. Erscheinungen die zu Stenosen führen, wurden dagegen nicht gesehen. Weder eine Sinusthrombose noch die Auflagerungen oder Polypenbildungen dürften eine ernstliche Einengung des Venenlumens verursachen. Als Späterscheinung wird bei dem Modell der von uns angewandten thrombotischen Klappenschädigung eine hochgradige Insuffizienz beobachtet mit mehr oder weniger gut erkennbaren Klappenresten.

Wie Tabelle 1 zeigt, sind die Veränderungen an Venenklappen bei weitgehend verschiedenen alten Präparaten beobachtet worden. Das Material erlaubt nicht, einen zeitlichen Ablauf der Klappenveränderungen mit Sicherheit festzulegen, doch scheint es, daß Sinusthrombose und wandständige Plaques als Primärscheinungen von den übrigen Bildern gefolgt werden.

Die Erscheinungen nach einem spontan aufgetretenen Klappenverlust beim Menschen sind weitgehend ähnlich. Makroskopisch sieht man etwa an exstirpierten Varicen Klappenrudimente, wie wir es nach der postthrombotischen Klappenschädigung beobachtet haben. Für die Erklärung dieses spontanen („physiologischen“) Klappenverlustes ergeben sich nun zwei Möglichkeiten.

Abb. 14. Eine Klappensynergie hat die Mitte des Klappensegels am parietalen Endothel fixiert — 111 Tage nach Operation, Originalvergr. 40×

Abb. 15. Venenklappe in Commissurnähe. Die (verbreiterte) Commissur würde sich in Fortsetzung des rechten Bildrandes finden. Erythrocytenplaques auf dem oberen Klappensegel, partiell von Endothelzellen überwuchert. Diese Zellen weisen dünne Kittlinien auf, sie sind noch dissoziiert. Ein ähnliches Bild zeigt sich am parietalen Endothel, am unteren Bildrand. Das Endothel des unteren Klappensegels weist eine zarte Kittlinienzeichnung auf, es ist vermutlich bereits regeneriert, nur gegen den Ansatz der Klappe zu (horizontal etwas oberhalb Bildmitte) erkennt man verdickte Kittlinien. 24 Tage nach Operation. Originalvergr. 62,5×

Abb. 16. Polyp in Nähe einer Klappensommissur, tiefe Schicht mit parietalem Endothel

Abb. 17. Die gleiche Stelle wie Abb. 16 in etwas höherer Bildebene. Man erkennt, daß Klappenwulst und Polyp endothelüberzogen sind. Originalvergr. 62,5×

1. Es kommt zu lokalen Thrombosen, etwa im Bereich des Klappensinus, der schon auf Grund der dort fehlenden Blutströmung hierzu prädisponiert ist. Der Klappenverlust ist die Folge der Organisationserscheinungen, wie wir sie bei unseren experimentellen Versuchen gesehen haben. Sind die Veränderungen nur leicht, dann tritt zunächst nur eine geringe Klappeninsuffizienz auf. Diese kann jedoch durch zeitweiliges Regurgitieren von Blut zu Turbulenzen führen, welche wiederum neuerliche Ablagerungen von Blutelementen begünstigen können.

2. Primäre Wandschwäche der Venen. Auf Grund einer vielleicht hereditären Wandschwäche der Venen kommt es, besonders bei erhöhtem hydrostatischen Druck (stehende Berufe) primär zu einer Klappendilatation und dadurch zur Insuffizienz. Diese Insuffizienz der Venenklappen begünstigt auf Grund der Wirbelbildungen sekundär Thromboseerscheinungen, die wiederum zur Bildung von Klappenrudimenten führen.

Literatur

1. Gottlob, R., Zinner, G.: Über die Regeneration geschädigter Endothelien nach hartem und weichem Trauma. *Virchows Arch. Path. Anat.* **336**, 16—32 (1962).
2. Groeber, M.: Experimentelle Thrombenerzeugung, vergleichende Untersuchungen. *Acta chirurgica Austriaca* **1**, 53—59 (1969).
3. Wessler, S., Ward, K., Ho, C.: Studies in intravascular coagulation. *J. clin. Invest. (Cincinnati)* **34**, 647—651 (1955).

Prof. Dr. R. Gottlob
I. Chirurgische Univ.-Klinik
Abtlg. für Experimentelle Chirurgie
A-1097 Wien, Alserstr. 4
Österreich