



Historische Darstellung

der

Lehre von der Thrombose.

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde

vorgelegt der

hohen medizinischen Fakultät

der

königl. Friedrich-Alexanders-Universität Erlangen

am 7. Juli 1893

von

Paul Gössel

Assistenzarzt II. Klasse im k. b. 15. Inf.-Regt.

„König Albert von Sachsen“.



Neuburg a. D. 1893.

Griessmayersche Buchdruckerei.

Gedruckt mit Genehmigung der hohen
medizinischen Fakultät Erlangen.

R e f e r e n t :

Professor Dr. von Zenker.

Bei dem Versuche, eine historische Darstellung der Lehre von der Thrombose zu geben, hat die erste Erwägung der Frage zu gelten, wie weit man in der Geschichte zurückgehen soll, um die Entwicklung dieser Lehre darzustellen. So alt nun auch die Versuche sind, eine wissenschaftliche Deutung der in Leichen vorgefundenen Gerinnsel verschiedener Art zu finden, so ist doch die eigentliche Lehre von der Thrombose als von einem selbstständigen pathologischen Vorgang, noch ziemlich jungen Datums und reichen ihre Anfänge nur wenig über das Jahr 1850 zurück, denn erst um diese Zeit ungefähr fing man unter Virchow's Führung an, sich von der älteren Lehre loszumachen, welche eine Pfropfbildung in den Gefäßen nur als Folge oder Symptom einer Entzündung in denselben auffasste. Auch der Ausdruck „Thrombose“ ist erst durch Virchow in seinem 1854 erschienenen Handbuch der speziellen Pathologie und Therapie in die medizinische Sprache eingeführt worden, wie er selbst¹⁾ hervorhebt; das Wort „Thrombus“ findet sich zwar bereits in einer 1841 erschienenen Abhandlung von Zwicky „Die Metamorphose des Thrombus“, doch wird in allen anderen Schriften jener Zeit der Thrombus noch „Blut-“ oder „Fibrinpfropf“ genannt, auch von Virchow selbst, das Wort „Thrombose“ aber ist unbedingt erst seit seiner Einführung durch Virchow gebräuchlich.

¹⁾ Gesammelte Abhandlungen 1856, pag. 482.

In dem genannten Virchow'schen Werke, besonders ausführlich auch in seinen gesammelten Abhandlungen, sind die Wandlungen beschrieben, welche die Ansichten über die Herkunft der in den Blutgefässen gefundenen Pfröpfe im Laufe der Zeit durchgemacht hatten, von der Theorie der Herzpolypen an bis zu der von John Hunter und Cruveilhier begründeten Lehre von der Phlebitis adhaesiva.

Bei Beginn der Virchow'schen Untersuchungen galt es als allgemein wissenschaftlich feststehend, dass alle in Blutgefässen vorgefundenen prämortalen Blutgerinnsel und -Pfröpfe das Resultat einer vorangegangenen Entzündung der Venen oder Arterien seien; so weiss 1845 Canstatt¹⁾ in der zweiten Auflage seiner grossen Pathologie keinen prägnanteren Ausdruck der herrschenden Ansichten, denen er sich uneingeschränkt anschliesst, zu finden, als das Cruveilhier'sche Citat: „Die adhäsiven Venenentzündungen sind ebenso häufig, als Zusammenhangstrennungen der Venen vorkommen; es giebt keine Entbindung ohne adhäsive Entzündung der Gebärmuttervenen, welche der Placenta entsprechen; keine Amputation, keine Wunde, keine Unterbindung des Nabelstranges ohne Phlebitis adhaesiva der getrennten oder durchschnittenen Vene“. Neben der adhäsiven Phlebitis kennt man noch eine suppurative, entweder primär oder aus der ersteren unter verschiedenen Verhältnissen hervorgehend.

Virchow, der auf Veranlassung Robert Froriep's²⁾ 1844 begann, der Lehre von der Phlebitis seine Aufmerksamkeit zuzuwenden, fand aber nun bei seinen Untersuchungen sehr bald, dass diese Theorien unhaltbar seien; bereits in seiner Festrede³⁾ zur 50 jährigen Stiftungsfeier des medicinisch-chirurgischen Friedrich-Wilhelms-Institutes, am 2. August 1845, legte er seine auf Grund eingehender Untersuchungen und objektiver Beobachtung gewonnenen,

¹⁾ Canstatt, Spezielle Pathologie und Therapie, 1845. 2. Auflage, Teil III. pag. 225.

²⁾ Gesammelte Abhandlgg. Vorwort.

³⁾ eodem loco pag. 478 ff.

vollständig neuen Anschauungen dar und betonte, dass bei Kontinuitätstrennungen der Gefäße eine Gerinnung des Blutes infolge Blutstockung eintrete, und zwar ohne Entzündung der Gefäßwand, die um diese Zeit noch nicht die geringste Veränderung zeige; erst wenn infolge chemischer Umwandlung des Faserstoffes der Pfropf sich von innen aus eiterartig verflüssige und diese eiterartige Flüssigkeit die Gefäßwand erreiche, träte Entzündung derselben ein.

Virchow bot damals diese und eine andere Rede einem medizinischen Journale zur weiteren Veröffentlichung an, wurde aber zurückgewiesen, gewiss ein Beweis dafür, wie eingewurzelt die Lehre von der Phlebitis war, wie unmöglich es geradezu erschien, daran zu rütteln.

Rokitansky gegenüber, der die thrombotische Faserstoffgerinnung der Einwirkung eines Exsudates der Gefäßwand zuschrieb, lehrte Virchow, dass die Gefäßwand ein Exsudat überhaupt gar nicht producieren könne; für die Arterien trat er selbst den experimentellen Beweis an¹⁾, für die Venen stützte er sich besonders auf die Experimente von Meinel²⁾; doch hat er auch selbst experimentell das Gleiche bewiesen.

Diese in den Jahren 1843 und 47 in seinem Archiv für pathologische Anatomie, sowie in Traube's Beiträgen veröffentlichten Untersuchungen von Virchow wurden aber noch immer von den Zeitgenossen zum Teil ablehnend aufgenommen; in einem kleinen, 1850 in Jena erschienenen Lehrbuch der pathologischen Anatomie von Förster³⁾ sind zwar die Virchow'schen Lehren aufgenommen, aber in dem 1854 von Henoch herausgegebenen Supplementband zu der schon genannten Canstatt'schen Pathologie⁴⁾ wird die primäre, Blutgerinnung verursachende Phlebitis (Phlebitis adhaesiva) nach

¹⁾ Archiv für pathol. Anatomie und Physiologie 1847, Bd. I, pag. 272 ff. Ges. Abhdlgg. p. 380 ff. Traube's Beiträge zur experimentellen Pathologie und Physiologie 1846, Heft II.

²⁾ Archiv für phys. Heilk. 1848. Bd. VII, pag. 113, 321.

³⁾ Förster, Lehrbuch der pathol. Anatomie. Jena 1850, pag. 353 ff.

⁴⁾ Canstatt's spez. Pathologie und Therapie, Supplementband z. I. und II. Auflage. Erlangen 1854, pag. 480 ff.

wie vor aufgeführt und die Kenntnis dieser Erkrankung ausdrücklich als „ausserordentlich sicher und begründet“ hingestellt; die Meinel'schen Untersuchungen sind beiläufig erwähnt, die Virchow'schen Arbeiten aber werden von Henoch vollständig ignoriert, sein Name überhaupt nicht genannt.

Noch wenige Monate vor dem erwähnten Supplementbande von Henoch zur Cannstatt'schen Pathologie erschien bei demselben Verleger unter Virchow's Redaktion ein grösseres Sammelwerk der Pathologie, dessen einzelne Abschnitte verschiedene Forscher zu Autoren hatten; Virchow selbst fielen unter anderem die Kreislaufstörungen zur Bearbeitung zu, so dass er nun seine Lehren über die Pfropfbildungen in den Blutgefässen, auf die früheren Veröffentlichungen gestützt, in diesem Werke zusammenhängend niederlegen konnte. Wie schon Eingangs erwähnt, erfolgte da die Einführung des Wortes Thrombose für den Vorgang der Blutgerinnung in den Gefässen in die medizinische Nomenclatur, während der losgerissene, vom Blute fortgeführte und an anderer Stelle eingekeilte Pfropf die Bezeichnung Embolus erhielt.

Kurz zusammengefasst sind die daselbst ¹⁾ niedergelegten Lehren Virchow's folgende:

Die Gerinnung des Blutes innerhalb der Gefässe erfolgt nach denselben Gesetzen, wie ausserhalb derselben, indem der gelöste Faserstoff, der des Zutritts der atmosphärischen Luft nicht bedarf, seinen Aggregatzustand ändert und fest wird. Es entsteht so zunächst ein grosses, weiches, rotes, der Gefässwand locker anliegendes Gerinnsel, welches höchstens dadurch adhärent erscheinen kann, dass es um Auswüchse, Vorsprünge oder Fäden herumgerinnt und diese einschliesst. Dieses Gerinnsel nennen wir Blutpfropf, Thrombus, und demnach schlagen wir für den Vorgang die Bezeichnung Pfropfbildung, Thrombosis vor. Die Thrombose beginnt entweder von der Wand des Gefässes, oder durch die ganze Masse des in einem Gefässeile enthaltenen Blutes, und kann man demnach die

¹⁾ Handbuch der speziellen Pathologie u. Therapie, redigiert v. Virchow. Erlangen 1854.

Thromben in wandständige (verengernde) und obstruierende einteilen; ein sehr gewöhnliches Ereignis ist es, dass der Thrombus sich von der obstruierten Stelle aus bis zu den nächsten grösseren Kollateralen fortsetzt -- fortgesetzter Thrombus. Die Bedingungen, unter welchen thrombotische Gerinnung zu Stande kommt, sind im Wesentlichen zwei, die Blutstockung und die veränderte Molecularattraction zwischen Blut- und Oberflächenteilen; Blutstockung nun kann eintreten 1. bei Unterbrechung oder Verengung der Gefässlichtung, 2. bei Unterbrechung der Continuität der Gefässe, 3. bei Erweiterungen der Gefässe und des Herzens und 4. bei absoluter Verminderung der Herzkraft (Marasmus), während veränderte Molecularanziehung statt hat 1. bei Brand, 2. bei erheblichen Ernährungsstörungen der Wand, wozu besonders entzündliche zu rechnen sind, und 3. bei Kontakt des Blutes mit ungehörigen, der Zusammensetzung der Gefässwand fremden Körpern; die hämorrhagische Thrombose, bei welcher das infolge Continuitätstrennung ausgeflossene und geronnene Blut das noch im Gefäss befindliche zur Gerinnung bringt, ist der letztgenannten Bedingung zuzurechnen.

Hat sich ein Thrombus durch neue Anlagerungen von Blutgerinnseln vergrößert, so ist es möglich, dass spätere Stücke von ihm losgerissen und mit dem Blutstrom fortgetrieben werden, bis sie in entfernteren Teilen des Gefässsystems¹⁾ stecken bleiben; im Gegensatz zu dem an Ort und Stelle gebildeten, autochthonen Thrombus nennen wir den in ein fremdes Gefäss eingewanderten oder vielmehr eingetriebenen Pfropf Embolus, eine Unterscheidung, die um so wichtiger ist, als nicht blos Thromben, sondern auch andere Körper in entfernte Gefässe getrieben werden können, wobei sich dann oft um den Embolus noch ein Thrombus bildet.

Des weiteren geht Virchow in genanntem Kapitel noch auf die Folgezustände ein, die wir hier übergehen können. Seine schon inhaltlich kurz erwähnten früheren Abhandlungen, sowie ein weiterer grösserer Aufsatz, der die in seinem Handbuch noch in Aussicht

¹⁾ siehe bereits Forriep's Notizen 1846. Januar Nr. 794, Über die Verstopfung d. Lungenarterie.

gestellten Beweise mit einer eingehenden Besprechung der verschiedenen Formen der Thrombose enthielt, erschienen 1856 vereint in den „Gesammelten Abhandlungen“; daselbst ¹⁾ geht er auch näher auf die sekundären Thrombosen nach Entzündung der Gefässwand ein und legt dar, dass ebensowenig die Ansicht von Cruveilhier, dass die Gerinnung des Blutes der erste Effekt der Gefässentzündung sei wie die Aufstellung von Rokitansky, dass das aus der Gefässwand hervortretende Exsudat den Faserstoff des Blutes zur Gerinnung bringe, eine Berechtigung habe, dass vielmehr eine Läsion der Gefässwand als notwendige Vorbedingung zu einem Eindringen von Eiter in das Gefässrohr betrachtet werden müsse, eine Läsion, die entweder präformiert (Trauma) oder Folge der Entzündung (Perforation des Eiters) sein könne.

Dieselben Ansichten über die Thrombose enthält auch Virchow's Cellularpathologie, wenn auch in anderer Anordnung und zum Teil wesentlich kürzer gefasst; dort wird besonders auch ein Umstand, der früher so viel Irrtümer veranlasst hatte, aufgeklärt, nämlich dass ältere Thromben in ihrem Innern eine wie Eiter aussehende Flüssigkeit enthalten; auf diesen Umstand stützte sich zum guten Teile die noch 1856 von Henoch ²⁾ vertretene Ansicht von der Phlebitis suppurativa, Virchow aber wies durch das Mikroskop nach, dass diese puriforme, nicht purulente Substanz Detritusmasse sei, hervorgegangen aus roten und weissen Blutkörperchen und Fibrin, den drei Bestandteilen des Thrombus, und schliesst daraus, dass auch die für Eiterkörperchen gehaltenen darin befindlichen zelligen Elemente nichts Anderes seien als weisse Blutkörperchen.

Von Wichtigkeit und besonders deshalb hier zu erwähnen, weil spätere Forscher vielfach auf ihr fussen oder sich auf sie beziehen, ist eine 1857 veröffentlichte Arbeit von Brücke „Über die Ursache der Gerinnung des Blutes“ ³⁾; auf Grund seiner Experimente

¹⁾ l. c. pag. 615 ff.

²⁾ Canstatt's spez. Pathologie und Therapie, 3. Auflage, herausgegeben von Henoch 1856.

³⁾ Virchow's Archiv, Bd. 12.

und Beobachtungen gelangt Brücke nämlich zu dem Schlusse, dass normales Blut nicht wie früher vielfach angenommen wurde, der Luft bedarf, um zu gerinnen, dass es vielmehr von selbst die Neigung zur Gerinnung hat, die Gefässwände aber dieser Neigung entgegenwirken; beim Warmblüter gerinne das ruhende Blut auch im lebenden Gefässe deshalb, weil in der Ruhe nur ein verschwindend kleiner Teil desselben sich in Kontakt mit der Gefässwand befinde. Ein Teil der Virchow'schen Lehre findet also in diesen Beobachtungen auch eine Stütze, trotz der Verschiedenheiten der beiderseitigen Auffassungen.

Die Virchow'schen Anschauungen gewannen bald mehr Boden und allgemeinere Geltung, während die Lehre von der Phlebitis adhaesiva um das Jahr 1860 allgemein als überwundener Standpunkt bezeichnet werden kann, so tritt im genannten Jahre Cohn¹⁾ für die primäre Thrombose ein und folgt auch der Virchow'schen Einteilung der Thromben; von Virchow unterscheidet er sich aber dadurch, dass er annimmt, dass weder die Stase an sich, noch der fremde Körper für sich die Gerinnung herbeiführen kann, sondern beide stets zusammenwirken müssen, auch sei der Faserstoff dabei von Einfluss.

Lebert²⁾ schliesst sich Virchow vollkommen an und seine Einteilung der Bedingungen der Thrombenbildung weicht nur scheinbar von Jenem ab, da er diese Bedingungen nach anderen Gesichtspunkten geordnet hat.

Nachdem in dieser Weise die Fragen über die Ursachen der Thrombose im Allgemeinen eine Beantwortung gefunden hatte, konnten auf Grund der Virchow'schen Untersuchungen die Einzelheiten seiner Resultate eine genauere wissenschaftliche Betrachtung erfahren; vor Allem wandte man sich der mehr physiologischen Seite, der gewöhnlichen Blutgerinnung, zu, und sind es da vor Allen Alexander Schmidt und seine Schüler, welche den chemischen

¹⁾ B. Cohn, Klinik der embolischen Gefässkrankheiten, 1860, citiert nach dem Referat in Schmidt's Jahrbüchern, Bd. 112, pag. 339 ff.

²⁾ Lebert, Allgemeine Pathologie und Therapie, Tübingen 1865, p. 116 ff.

Vorgängen bei der Blutgerinnung ihre Aufmerksamkeit widmeten, während die eigentliche Entstehungsweise der thrombotischen Abscheidungen zunächst noch unberücksichtigt blieb, obwohl gerade hier Virchow selbst der Forschung noch ziemlich freies Feld gelassen hatte.

Die ersten Beobachtungen hierüber veröffentlichte W. Zahn in einer vorläufigen Mitteilung¹⁾ im Jahre 1872; er hatte gelegentlich seiner Untersuchungen über Entzündung und Eiterung beobachtet, dass bei Gefässverletzungen, die durch einen ihm zuerst unangenehmen Zufall zu Stande gekommen waren, bestimmte Circulationsstörungen auftraten, deren Endresultat stets in einem bestimmten Verhältnis zur Höhe der Verletzung stand, und lenkte daraufhin sein Augenmerk auf die genauere Untersuchung dieser Störungen. War nur eine Zerrung oder Quetschung ohne Kontinuitätstrennung aller Gefässwände eingetreten, so bemerkte er zuerst eine circumscripte, rundliche Ausbuchtung an der verletzten Stelle; fast gleichzeitig zeigten sich an dieser Stelle weisse Blutkörperchen, zuerst wenig, dann in immer wachsender Zahl, die der Wandung fest adhärirten und mitunter lebhafte Gestaltsveränderungen zeigten; bald war die Wandung mit farblosen Zellen wie bepflanzt, die sich, besonders bei vorhandenem Riss der Intima, nicht selten so massenhaft anhäuften, dass ein zwar vorübergehender, aber doch für kurze Zeit vollständiger Verschluss des Gefässes zu Stande kam. War dagegen das Gefäss eröffnet, so fand sich nach dem Aufhören der Anfangsblutung, eingetretener Gerinnung des ausgetretenen Blutes, Hinwegnahme des Coagulums und folgender Reinigung des Objectes durch Abspülen stets in der Rissöffnung ein weisslicher, nach Innen und Aussen kolbenförmig verdickter Thrombus; genauere Untersuchung desselben erwies, dass er mit Ausnahme einiger wenigen eingeklemmten roten Blutkörperchen lediglich aus farblosen Zellen bestand. Der naturgemässe Schluss, den er aus diesen Beobachtungen zog, war: 1. Texturveränderungen der Intima manifestieren sich durch

¹⁾ Centralblatt f. d. medicin. Wissenschaften, 1872 No. 9.

Ansammeln und Anhaften der weissen Blutkörperchen, 2. Thrombusbildung wird durch die weissen Blutkörperchen eingeleitet und zu Stande gebracht.

Drei Jahre später veröffentlichte er weitere Untersuchungen ¹⁾, die er zum Teil, wie bei seinen früheren Versuchen, am Frosch angestellt hatte, zum Teil aber auch am Warmblüter, bei dem er sich freilich noch einer weniger vollkommenen Methode bedienen musste.

Auf Grund dieser neuen Forschungen teilt er in dem erwähnten Aufsatze die Thromben, sowohl ihrer Entstehung als Zusammensetzung nach, in farblose oder weisse, in gemischte und in rote ein; der rote Thrombus ist, um es gleich vorwegzunehmen, nach seinen Beobachtungen und Folgerungen das Resultat einer Gerinnung des Blutes, während der weisse das Produkt einer Abscheidung aus demselben ist; der gemischte Thrombus gehört seiner Entstehung nach zu den weissen, von denen er sich blos durch einen mehr oder weniger grossen Gehalt an roten Blutkörperchen unterscheidet.

Brachte Zahn eine Mesenterialvene des Frosches unter das Mikroskop und liess durch Zerrung derselben mittelst einer Nadel bald Verlangsamung, bald Beschleunigung des Blutstroms eintreten, so erfolgten im Gesichtsfelde massenhafte Ansammlungen von farblosen Blutkörperchen, die zum Teil wieder weggespült wurden, zum Teil aber auch an der Gefässwand anhafteten und thrombotische Auflagerungen bildeten, während die roten Blutkörperchen geschickt ausweichend vorbeipassierten. Bei stärkerer Reizung erfolgte entsprechend auch die Abscheidung in vermehrtem Grade, so dass sich obstruierende Thromben bildeten, bei denen zuletzt, also zum Teil der Mitte des Thrombus entsprechend, auch rote Blutkörperchen in grösserer Zahl eingelagert wurden; bald verschwanden dann die Zellcontouren, feinkörnige Granulierung trat auf, der Thrombus kontrahierte sich in etwas und nach ungefähr 24 Stunden hatte der erst weisslich glänzende Zellenhaufen ein feinkörniges graues Ansehen

¹⁾ Virchow's Archiv, Bd. 62.

angenommen, nur stellenweise liess Zusatz von Essigsäure noch einzelne Zellenkerne hervortreten. Solche Thromben wurden öfter vom Blutstrom wieder hinweggespült, um bald auf's Neue zu entstehen.

Gelang es Zahn, intramenterieell ein Gefäss mit einer Nadel anzustechen, so konnte er zuerst unter dem Mikroskop nichts als eine garbenförmig ausströmende Blutmasse sehen, bald aber erschien aussen um die Einstichöffnung ein wallartiger Wulst von weissen, keulenförmig ausgezogenen, über einander liegenden farblosen Zellen, aus deren Mitte, wie aus einem Krater kommend das Blut hervorquoll und über die es hinwegströmte. Das in's Gewebe extravasierte Blut blieb längere Zeit flüssig. Während aussen in der Stichöffnung die Zellenanhäufung stattfand, begannen auch innerhalb des Gefässes farblose Blutkörperchen sich um dieselbe und zwar in stets zunehmender Menge zu sammeln, und zwar noch lange, nachdem bereits die Öffnung verschlossen war. Bei kräftigen Tieren blieb an dieser Stelle nur eine leichte Verdickung der Wand zurück, bei blutarmen aber bildete sich meist ein obturierender Thrombus.

Da ihm für den Warmblüter keine Methode der direkten mikroskopischen Beobachtung zur Verfügung stand, so ging Zahn auf die Weise vor, dass er eine Vene beim Kaninchen mit einer Nadel anstach, bald darauf das betr. Stück ausschnitt, und den gebildeten Thrombus, einen blassroten, halbkugeligen, der Stichöffnung aufsitzenden Pfropf untersuchte; er fand ihn aus höchst feinkörnigem oder balkig geformten Fibrin bestehend, in welchem zahllose weisse Blutkörperchen und Zellkerne, und relativ sehr wenig rote Blutkörperchen eingebettet waren, zuweilen bestand die Thrombusmasse wesentlich aus einem feinmaschigen Netzwerk, worin die farblosen Blutkörperchen teils in den Maschen selbst lagen, teils auch, und dann lang ausgezogen, in der Kontinuität der dasselbe bildenden Fäden. Auch bei vollständiger Durchtrennung eines Gefässes fand er beide Öffnungen durch weisse Thromben der geschilderten Art verschlossen. Aus allen Versuchen folgerte er weiter, dass die hämorrhagische Thrombose durchaus in keiner näheren Beziehung

zur Gerinnung des ausgeflossenen Blutes stehe. Den Versuchen mit mechanischer Reizung fügte Zahn noch solche mit chemischer und elektrischer Reizung an, welche seine Resultate bestätigten und zum Teil noch erweiterten. So konnte er bei Anwendung des Kochsalzes in Substanz besonders schön das Übergehen des weissen in einen rötlichen, gemischten Thrombus beobachten, wie rote Blutkörperchen zuerst mechanisch zwischen den weissen festgehalten und dann nach vollständiger Obturation des Gefässes durch den Blutstrom in den Thrombus eingekeilt wurden. Dass ein scharfer Unterschied zwischen Blutgerinnung und thrombotischer Abscheidung bestehe, folgert er besonders daraus, dass die letztere auch, und zwar in exquisiter Weise, bei Injektion von Kochsalzlösung stattfand, welche sonst die Blutgerinnung verhinderte.

Bei Injektion von Quecksilber in die Blutgefässe (dies that er auf Grund der Virchow'schen Angabe, dass sich auf Fremdkörpern gern Thromben niederschlugen) beobachtete er nur dann Thrombenbildung, wenn die Quecksilberkügelchen das Lumen des Gefässes nicht ganz ausfüllten, während sich die Quecksilberkugeln nur mit einer Oxydschichte beschlugen und das Blut flüssig blieb, sobald dieselben das Gefäss verstopften. Daraus musste er den Schluss ziehen, dass die weissen Thromben nur zu Stande kommen, wenn Strömung des Blutes besteht, und dass mit dem Aufhören dieser die thrombotische Ablagerung sistiert wird. Auf Fremdkörpern mit rauher Oberfläche sah er überhaupt mit Vorliebe im strömenden Blute Leukocyten sich absetzen. Einfache Ligatur, nach einiger Zeit wieder gelöst, wirkte wie die anderen erwähnten mechanischen Läsionen.

Bei doppelter Ligatur dagegen blieb bei Fröschen die eingeschlossene Blutsäule lange in flüssigem Zustande, während beim Warmblüter Gerinnung eintrat; diese begann ziemlich langsam und das Gerinnsel (roter Thrombus) unterschied sich von ausserhalb des Gefässes geronnenem Blute nur durch die grössere Dichtigkeit; sämtliche Bestandteile des Blutes waren in demselben Verhältnis darin vertreten, wie im circulierenden Blute.



Nach diesen Untersuchungen konnte also Zahn die Virchow'schen Lehren nur für den roten Thrombus bestehen lassen; seine für den weissen Thrombus aufgestellten Theorien sind gänzlich neu und unterscheidet er scharf zwischen beiden Arten von Thromben, die seiner Ansicht nach durchaus nichts mit einander zu thun haben, da ihre Bildung auf ganz verschiedenen Prinzipien beruhe; dass die gemischten Thromben eine Art Übergangsstadium zwischen beiden Sorten zu bilden scheinen, kann ihn nicht hindern, sie ihrer Entstehung nach den weissen zuzurechnen.

Schon lange vor Zahn aber war eine ganze Reihe von Untersuchern ebenfalls der Frage nach dem Wesen der Thrombose näher getreten und zwar auf einem anderen Wege, da sie mehr der physiologischen Seite des nach Virchow bei der Thrombose eintretenden Vorgangs, der Blutgerinnung, ihre Aufmerksamkeit zuwendeten und die chemischen Grundlagen derselben zu erforschen strebten. Es sind dies Alexander Schmidt und seine Schüler, denen es gelang, diese Frage zu einem befriedigenden Abschluss zu bringen, denn die Schmidt'sche Theorie der Gerinnung des Blutes hat noch heute ihre Geltung. Den Gang der Untersuchungen hier chronologisch anzuführen, dürfte bei der Mannigfaltigkeit derselben wohl kaum am Platze sein, nur das Resultat von Schmidt's Forschungen, das er nach zahlreichen, bald da bald dort erschienenen Veröffentlichungen in einem zusammenhängenden Berichte¹⁾ der medizinischen Welt als Ganzes vorlegte, will ich hier in kurzem Auszuge wiedergeben.

Nach ihm besteht die Faserstoffgerinnung (Gerinnung im Blute und anderen eiweissartigen tierischen Körperflüssigkeiten) ihrem Wesen nach in einem Umsetzungsprozess, bei welchem unter der Einwirkung eines spezifischen Fermentes und bei Gegenwart geringer Mengen von neutralen Alkalisalzen aus gewissen ursprünglich löslichen Eiweissstoffen ein unlösliches Produkt erzeugt wird. Das

¹⁾ A. Schmidt, Lehre von den fermentativen Gerinnungserscheinungen. Dorpat 1877.

Substrat dieser Fermentation bilden zwei Eiweisskörper, die fibrinogene und fibrinoplastische Substanz. Das Ferment präexistiert nicht, sondern entsteht erst in den betreffenden Körperflüssigkeiten, nachdem dieselben ihren natürlichen Existenzbedingungen entzogen worden, die Bildungsstätten sind die farblosen Blut-, Chylus-, Lymph-, Eiterkörperchen, überhaupt die lymphoiden, Protoplasma enthaltenden organisierten Elemente.

An der citierten Stelle sagt Schmidt als Erklärung des Passus „nachdem dieselben ihren natürlichen Existenzbedingungen entzogen“, dass innerhalb des Körpers keine Gerinnung eintreten könne, weil da dies Ferment nicht vorhanden sei (die Untersuchungen geschahen sämtlich an Blut etc. ausserhalb des Körpers); dies ist, wie aus anderen Stellen hervorgeht, von normalen Verhältnissen zu verstehen. Weigert¹⁾ sagt dazu, dass Fibrinbildung im lebenden Blute nur dann eintritt, wenn die weissen Blutkörperchen zum Absterben gebracht werden, mag dieses Absterben durch eine Schädigung der Gefässwand erfolgen oder durch einen dafür geeigneten Fremdkörper.

Sowohl bei Zahn's „Thrombose im engeren Sinne“ (weisse Thromben) wie bei A. Schmidt's Gerinnung des ausserhalb des Körpers befindlichen Blutes spielen die weissen Blutkörperchen die Hauptrolle, ein Zusammenhang zwischen beiden Vorgängen war deshalb anzunehmen.

Weigert²⁾ bringt die Resultate beider Forscher, zum Teil auch auf Grund seiner eigenen Untersuchungen, folgendermassen in Übereinstimmung: „Bei der gewöhnlichen Fibrinbildung löst sich, wie A. Schmidt und seine Schüler gezeigt haben, ein Teil der weissen Blutkörperchen von vornherein auf, ein anderer Teil zerfällt erst in einen Körnerhaufen, der ebenfalls allmählig verschwindet, ein dritter endlich wird unverändert von den Fibrinmassen eingeschlossen. Der letztere kommt hier nicht in Betracht. Das Endresultat

¹⁾ Virchow's Archiv, Bd. 79, pag. 91.

²⁾ Virchow's Archiv, Bd. 70, pag. 483.

für die im spezifischen Sinne zu Grunde gehenden Zellen ist also immer ihr Verschwinden und die Benutzung des in die Flüssigkeit übergegangenen Zellmaterials zur Fibrinausscheidung. Ausser dieser Form des Absterbens weisser Blutkörperchen (bei der es zur Bildung eines Netzwerks kommt) giebt es aber noch eine andere, von der Eiterbildung durchaus verschiedene, die in gewisser Beziehung mit der eben erwähnten verwandt, in anderer aber von ihr abweichend ist. Wir haben durch Zahn erfahren, dass die Bildung der weissen Thromben wesentlich durch Anhäufung weisser Blutkörperchen an einer veränderten Stelle der Gefässwand zu Stande kommt. Die Masse, die aus diesen weissen Blutkörperchen entsteht, ist ebenfalls ein geronnener Eiweisskörper, der sich aber, wie Pitres gezeigt hat, in einigen Reaktionen von gewöhnlichem Fibrin unterscheidet.

Auch bei diesem Prozesse kommt es nun zu einem Absterben weisser Blutkörperchen, die auch hier eine starke Körnung bekommen. Dabei verschwindet allmähig der Zellkern mehr und mehr, bis endlich nichts mehr von ihm wahrzunehmen ist. Aber die weissen Blutkörperchen verlieren sich nicht in der umspülenden Blutflüssigkeit, sondern ihre Leiber bleiben erhalten. Sie sind erst noch gesondert zu erkennen, verschmelzen aber nach und nach miteinander. So besteht dann späterhin ein weisser Thrombus fast nur aus solchen verschmolzenen Leibern weisser Blutkörperchen, ohne oder fast ohne, eigentlich fädig geronnenes Fibrin. Endlich allerdings wird der Ursprung desselben verwischt, indem eine formlose, zusammengesinterte, körnige Masse entsteht, in die auch wohl noch neue (kernhaltige) weisse Blutkörperchen hineinkriechen können. Das Gemeinschaftliche der Todesform weisser Blutkörperchen bei der gewöhnlichen Fibrinbildung und bei der Bildung weisser Thromben besteht darin, dass die Zellen in beiden Fällen zu kernlosen Massen verwandelt werden, unter deren Vermittelung feste, geronnene Eiweissmassen entstehen. Notwendig ist für beide Fälle ferner, dass das Absterben der weissen Blutkörperchen in einer für die Fibrinbildung geeigneten Flüssigkeit und unter Umständen stattfindet, die für eine solche günstig sind“.

Auch von anderer Seite wurde versucht, beide Theorien in Einklang mit einander zu bringen; E. Wagner ¹⁾ begnügt sich mit Konstatierung der Thatsache, dass die roten Thromben durch eine rasche Gerinnung des Blutes, die weissen durch eine Abscheidung aus demselben entstehen, ohne der Frage näher zu treten, welche Verhältnisse einmal Gerinnung, einmal Abscheidung herbeiführen.

Kohnheim ²⁾ dagegen geht auch auf diese Frage näher ein und hält zwei Modi der Entstehung auseinander, nämlich ob sich ein Thrombus bei ruhendem oder bei strömendem, bewegten Blute bildet; der erste ist dann der rote, der zweite der weisse Thrombus. Daran schliesst er nun, an die Brücke'schen Theorien über den Einfluss der Gefässwand anknüpfend und zum Teil den Zahn'schen Versuch, zum Teil auch ältere Feststellungen als Grundlage benützend, eine längere Erörterung mit dem Resultat, dass der gerinnungshemmende Faktor in der Gefässwand das Endothel sei; dies allein genüge aber nicht, sondern er formuliert die Bedingungen, unter denen das Blut flüssig bleibe, so, dass dasselbe in anhaltender Bewegung sein und überall mit einem intakten und normal funktionierenden Endothel in Berührung kommen müsse, dass es dagegen gerinne, sobald eine dieser beiden Bedingungen nicht erfüllt sei. Indem er schliesslich die verschiedenen Möglichkeiten betrachtet, fügt er noch die Bemerkung an, dass die ausserordentlich grosse Mehrzahl aller Thromben, die im Körper gefunden werden, weiss oder gemischt sein müsse.

In dieser angegebenen Weisse waren also die Ergebnisse der Zahn'schen Beobachtungen mit der Lehre A. Schmidt's über das Wesen der Blutgerinnung in Übereinstimmung gebracht worden, und zwar derart, dass die ganze Frage endgiltig gelöst zu sein schien, da wurde die Frage aufs neue eine brennende durch die in Virchow's Archiv veröffentlichten Untersuchungen des Professors Bizzozero ³⁾ in Turin, welcher einen neuen, bisher verhältnismässig

¹⁾ Uhle u. Wagner, Allgem. Pathologie. 7. Aufl. Leipzig 1876. pag. 266.

²⁾ Kohnheim, Vorlesungen über allgem. Pathologie .I. Bd. Berlin 1877.

³⁾ Virchow's Archiv, Bd. 90,

wenig beachteten geformten Bestandteil des Blutes für die Thrombose wie für die Blutgerinnung verantwortlich machte. Es sind dies die von Bizzozero „Blutplättchen“ genannten Gebilde, welche Max Schultze ¹⁾ erstmalig beschrieben hatte; dieser war im Zweifel, ob dieselben von den weissen Blutkörperchen abstammen möchten, bezeichnete sie, diese Frage nach dem Ursprung offen lassend, einfach als Körnchenbildungen und gab zu weiterer Charakteristik derselben an, dass es oft den Anschein gewänne, als wenn von ihnen die Gerinnung ausginge. Verschiedene Beobachter beschrieben sie verschieden und hielten sie bald, wie A. Schmidt ²⁾, für Abkömmlinge der weissen Blutkörperchen, bald brachten sie dieselben mit den roten Blutkörperchen in Beziehung; so nannte sie Hayem Hämatoblasten, da er annahm, dass sie eine Vorstufe der roten Blutkörperchen seien. Bizzozero nun beschäftigte sich eingehender mit der Erforschung der Existenz und Natur dieses dritten Formbestandteils und benützte zu seinen Untersuchungen eine von Stricker ³⁾ angegebene, von diesem bereits im Verein mit Burdon Sanderson angewendete Methode, die ihm gestattete, das strömende Blut beim lebenden Warmblüter zu beobachten; er wählte zur Beobachtung die Gefässe des Netzes oder des Gekröses von Meerschweinchen oder kleinen Kaninchen, die er durch Chloral und bei einigen Kontrolversuchen durch Chloroform anästhesiert hatte. Er fand nun, sobald in dem eingestellten Gefässe durch Zerrung oder aus irgend einem anderen Grunde der Blutlauf etwas verlangsamt wurde, dass wirklich neben den roten und weissen Blutkörperchen noch morphologische Elemente einer dritten Art in den Gefässen circulierten; es waren dies „äusserst dünne Plättchen in Gestalt von Scheiben mit parallelen Flächen oder seltener von linsenförmigen Gebilden, rund oder oval und von 2—3 mal kleinerem Durchmesser als die roten Blutkörperchen“. Eine besondere Vorliebe für den axialen oder peripheren Teil des Blutstroms zeigten sie nicht, sondern bewegten sich regellos zwischen den anderen Elementen

¹⁾ M. Schultze, Archiv für mikroskop. Anatomie. Bd. I 1865, pag. 36.

²⁾ Pflüger's Archiv, Bd. IX, pag. 356.

³⁾ Wiener med. Jahrbücher 1871, pag. 123 ff.

zerstreut. Sowohl in Venen wie in Arterien fand er diese Gebilde, sobald es ihm nur gelang, durch Verlangsamung der Blutströmung die Einzelheiten zur Anschauung zu bringen. Auch in eben aus der Gefässbahn ausgetretenem Blute konnte Bizzozero diese Blutplättchen beobachten, wenn er nur das Präparat sehr rasch anfertigte, da dieselben sich ausserordentlich schnell veränderten. Durch gewisse Flüssigkeiten konnte diese rasche Alteration verzögert werden, wie durch 0,75% ige, mit Methylviolett gefärbte Kochsalzlösung, schwefelsaure Magnesia etc.; durch Einwirken von Wasser oder stark verdünnter Essigsäure schieden sie sich leicht in zwei eiweissartige Substanzen. Dass sie von einem Zerfalle weisser Blutkörperchen herrührten, glaubte Bizzozero verneinen zu müssen, denn „1. besitzen sie eine typische konstante Form, während die Desaggregationsprodukte, die man von den weissen Blutkörperchen erheilt, nur unregelmässige Körnchenhaufen darstellen, und 2. ist ihre chemische Konstitution verschieden“. Was nun ihre Rolle bei der Thrombose anbelangt, so sah Bizzozero, wenn er in der Mitte des Gesichtsfeldes mit einer feinen Nadel einen leichten Druck auf einen beschränkten Punkt der Arterienwand ausgeübt hatte, an dieser lädierten Stelle zuerst einzelne, dann immer mehr und mehr Blutplättchen anhalten, unter denen auch manches weisse Blutkörperchen stehen blieb; nach und nach an Volumen zunehmend erfüllte der Thrombus bald das Gefässlumen, wurde dann vom Blutstrom wieder hinweggespült, worauf sich ein neuer Blutplättchenthrombus ansetzte, der dasselbe Schicksal erlitt, und so fort. Auch wenn er in grossen Venen um Fremdkörper (Zwirnsfaden) gebildete weisse Thromben rasch in Methylsalzlösung zerpupfte, fand er bei der mikroskopischen Untersuchung dieselben wesentlich aus Blutplättchen bestehend, in deren mächtigen Haufen nur spärliche weisse Blutkörperchen eingebettet lagen; liess er den Faden nicht 15 Minuten, sondern eine Stunde in der Vene, so fand er den Thrombus von einer zäheren Substanz gebildet, die Blutplättchen erschienen in den peripheren Lagen desselben noch wohl erhalten, während sie im Innern zähe aneinander hafteten und eine ausgesprochen körnige Substanz bildeten.

Auch bei der Blutgerinnung (ausserhalb des Gefässes) schreibt Bizzozero den Blutplättchen die Hauptrolle zu; der A. Schmidt'schen Behauptung, dass das Gerinnungsferment aus einem Zerfall weisser Blutkörperchen entstände, tritt er mit der Thatsache entgegen, dass es ihm auch bei längerer mikroskopischer Beobachtung nie gelungen sei, ein farbloses Blutkörperchen zerfallen zu sehen. Bei seinen Untersuchungen fand er vielmehr Folgendes: Schlug er in einem Uhrschälchen aufgefangenes, ganz frisch aus der Ader gelassenes Blut mit Zwirnsfäden, deren Enden ausgezupft waren, so waren diese Fäden nach 50—55 Sekunden, ehe noch Faserstoff sich niederschlagen, von einer dicken Schichte Blutplättchen überzogen, welchen einige wenige farblose Blutkörperchen anhafteten. Bei einer Abänderung des Versuchs, indem er unter dem Deckgläschen Blut an den Fadenenden vorbeifliessen liess, sah er ebenfalls zuerst Blutplättchen mit vereinzelt weissen Blutkörperchen anhaften und dann auf diese erst den Faserstoff sich niederschlagen. Auf Grund seiner Versuche gelangt Bizzozero zu dem Schlusse, dass die Hauptrolle bei der Thrombose wie bei der Blutgerinnung als solcher den Blutplättchen und nicht den weissen Blutkörperchen zufalle.

Wie nicht anders möglich, erfolgte auf diese Veröffentlichung von verschiedenen Seiten heftiger Widerspruch, während Andere wieder sich auf Bizzozero's Seite stellten.

So fügt Rauschenbach, ein Schüler A. Schmidts, seiner Dissertation¹⁾, in welcher er die von Schmidt gefundene und von Anderen bestätigte Eigenschaft der Leukocyten, das Gerinnungsferment zu bilden, überhaupt dem Protoplasma vindiciert, einen Anhang bei, in welchem er auf Grund seiner eigenen Untersuchungen und der Schmidt'schen Forschungsergebnisse den Folgerungen Bizzozero's entgegentritt; er stellt darin durchaus nicht die Möglichkeit in Abrede, dass bei der Blutgerinnung und Thrombose auch die Blutplättchen eine wichtige Rolle spielen können, sondern wendet sich besonders gegen die Behauptung Bizzozero's, dass den weissen Blutkörperchen

¹⁾ Rauschenbach, Über die Wechselwirkungen zwischen Protoplasma und Blutplasma. Inaug. Diss. Dorpat 1882.

eine Hauptrolle dabei nicht zukomme; dass die Leukocyten und überhaupt das Protoplasma coagulierend wirken, sei unbestreitbar, wahrscheinlich aber sei es, dass die Blutplättchen aus Protoplasma bestünden, möglich auch trotz angeführter, seiner Ansicht nach mangelhafter Gegen Gründe, dass sie in genetischer Beziehung zu den Leukocyten stünden, und damit sei dann die ganze Streitfrage erledigt.

Hlava¹⁾ wendet sich ebenfalls gegen Bizzozero; zunächst unternimmt er es, das Unhaltbare von dessen Ansichten durch ältere Beobachtungen zu beweisen, wobei er besonders auf das Zahlen- und Volumverhältnis der weissen Blutkörperchen und der Blutplättchen eingeht; die Blutplättchen hätten, auch die unrichtigen Zahlenangaben Bizzozero's, welcher die Zahl der weissen Blutkörperchen zu niedrig ansetzt, angenommen, lange nicht soviel Volumen wie die Leukocyten, denn ein weisses Blutkörperchen wäre gleich 64 Blutplättchen an Volumen zu setzen. Darauf teilt er das Ergebnis seiner eigenen Nachuntersuchungen mit; er hat nämlich die Experimente Bizzozero's teils wiederholt, teils auch zweckentsprechend modifiziert, und kommt daraus zu der Ansicht, dass Jener durch unzureichende Untersuchungsmethoden zu Irrtümern verleitet worden sei. Er beobachtete vielfach, besonders unter Anwendung der Salzflüssigkeit, dass bei Gerinnungsvorgängen im Blute die Blutplättchen gegen sonst vermehrt, die Leukocyten vermindert waren; dadurch, wie auch durch verschiedene Färbungsreaktionen glaubt er zu dem Schlusse berechtigt zu sein: „Blutplättchen entstehen nicht nur *in vita*, sondern auch bei der Gerinnung aus dem Zerfalle der weissen Blutkörperchen, und manche von den scheibenförmigen Blutplättchen könnten als absterbende Kerne der polynucleären weissen Blutkörperchen angesehen werden.“ Bei dem Fadenversuch benützte er teils reines Blut, teils nach Angabe Bizzozeros die Veränderung der Blutplättchen aufhaltende Zusätze, und untersuchte die Fäden nach 10, 20, 25, 30 etc. Sekunden, wobei er zuerst weisse Blutkörperchen sich anlagern fand; seine Ergebnisse waren: „Die Blutgerinnung ist eine Koagu-

¹⁾ Archiv f. experimentelle Pathologie und Pharmakologie Bd. XVII, 1883 pag. 392 ff.

lationsnekrose der weissen Blutkörperchen, durch welche das Ferment frei wird, welches die Vereinigung der fibrinoplastischen und fibrinogenen Substanzen hervorbringt. Die Blutplättchen der Säugetiere beteiligen sich in der Norm nicht an der Blutgerinnung oder nur in höchst minimaler Weise. Nur dann kann man ihnen eine fibrinbildende Eigenschaft zuschreiben, wenn sie in pathologischen Processen vermehrt vorkommen; aber auch unter diesen Umständen wird die grösste Fibrinmenge von den weissen Blutkörperchen geliefert. Das Ferment ist nicht an das Protoplasma der weissen Blutkörperchen gebunden, sondern an die Kerne derselben.“

Bei Wiederholung der Zahn'schen Versuche fand er im Allgemeinen dessen Ergebnisse bestätigt; die weissen Blutkörperchen blieben zuerst haften und zerfielen durch Nekrose. Auch die Thrombose (pathologische Blutgerinnung) ist also, so schliesst er seine Untersuchungen, „eine Koagulationsnekrose der weissen Blutkörperchen.“

Lawdowsky¹⁾ dagegen stellt sich wieder auf Seite Bizzozero's; so behauptet er, dass die Fibrillen des Faserstoffs aus den sich verändernden Blutplättchen hervorgehen, da er bei bereits geronnenen Tropfen das Netzwerk von den Fortsätzen der in ihrer Form bereits veränderten Blutplättchen ausgehen sah; ferner glaubt er, dass die Ursache der Fibrinbildung, wenn sie auch durch die farblosen Blutkörperchen eingeleitet zu werden scheine, doch in den Blutplättchen zu suchen sei, welche in den farblosen Körpern eingeschlossen sein können.

Laker²⁾ geht zwar auf die Frage der Beteiligung der Blutplättchen (oder Blutscheibchen, wie er sagt) an der Blutgerinnung und Thrombose nicht ein, ist aber Bizzozero's Meinung ihre Genese betreffend; er weist wenigstens gleich entschieden die Annahme Hayem's zurück, welcher sie von roten Blutkörperchen entstehen

¹⁾ M. Lawdowsky, Zur Frage nach dem dritten Formbestandteil des Blutes beim Menschen und einigen Tieren. Wratsch (Der Arzt, russ. Zeitschrift), 1883 Nro. 11—15, citiert nach dem Referat in Schwalbe-Hofmann's Jahresberichten 1883, Bd. XII, 1. p. 64, 65.

²⁾ Ebendasselbst, pag. 63.

lässt, wie die A. Schmidts und Hlava's, welche sie mit den Leukocyten in Zusammenhang bringen. Besonders betont er, dass die Ergebnisse seiner Untersuchungen ganz und gar gegen die Annahme eines Zerfalls der Leukocyten während des Gerinnungsvorgangs gesprochen, und erklärt vielmehr die farblosen Blutkörperchen für die lebensfähigsten Gebilde des Blutes.

Löwit¹⁾ hinwiederum veröffentlichte im folgenden Jahre (1884) zwei Aufsätze, welche Untersuchungen von ihm enthielten, deren Ergebnisse mit den Lehren A. Schmidt's und seiner Schüler, Zahn's und Hlava's übereinstimmten. Zunächst hatte er mit Kaninchenlymphe, in welcher noch Niemand Blutplättchen nachgewiesen, experimentiert und dabei gefunden, dass das gerinnungserzeugende Moment in derselben an die Lymphzellen gebunden sei. Um die Beteiligung resp. Nichtbeteiligung der Blutplättchen bei der Gerinnung des Blutes festzustellen, machte er Gerinnungsversuche mit blutplättchenhaltigem, aber leukocytenfreien Salzplasma, in welchem auf Wasserzusatz keine Gerinnung eintrat; waren doch spärliche Leukocyten darin, so trat nach 10—12 Stunden Flockenbildung auf; hatte das Blut, nachdem es sich gesetzt und die verschiedenen Schichten sich differenziert hatten, noch längere Zeit gestanden, ehe das blutplättchenhaltige, scheinbar leukocytenfreie Plasma abgehoben wurde, so entstand entweder Flockenbildung oder bei sehr spät entnommenen Proben allmähliche gallertartige Gerinnung; aus dieser letzten Thatsache schloss er, dass das Ferment nach einiger Zeit aus den weissen Blutkörperchen frei wird. Blutplättchenfreies, aber leukocytenhaltiges Plasma gerann bei Wasserzusatz sofort. Der Nachweis war somit erbracht, dass die Blutplättchen nicht das gerinnungserzeugende Moment im Blute darstellen, sondern dass dasselbe vielmehr an die weissen Blutkörperchen gebunden ist; unter dem Einfluss gewisser Substanzen tritt eine Veränderung der weissen Blutzellen ein, die mit dem von A. Schmidt und seinen Schülern beschriebenen, als Zerfall der Leukocyten bezeichneten Vorgang übereinzustimmen

¹⁾ Sitzungsberichte der k. Akademie der Wissenschaften zu Wien, 1884. Bd. 89 und 90.

scheint. Verwandte Löwit weiter zur Herstellung des Salzplasma's 20—25%ige Na Cl Lösung, so konnte er darin keine Blutplättchen finden, während derartige Lösung bereits vorgefundene Blutplättchen konservierte; ähnliche Resultate erhielt er bei anderen Lösungen, so dass er zu dem Schlusse gelangte: Die Blutplättchen sind im normalen und unter den normalen Bedingungen circulierenden Blute nicht präformiert; sie bilden sich im Blute, sobald gewisse Veränderungen in demselben eintreten, die zu einem allmäligen oder raschen „Absterben des Blutes“ führen. Die weiteren Details seiner Untersuchungen gehören nicht hierher; von deren Resultaten soll nur soviel erwähnt werden: 1. die Entstehung der Blutplättchen aus den weissen Blutzellen ist möglich, ohne dass entschieden werden kann, ob im Blute nicht noch andere Quellen für ihre Bildung vorhanden sind; 2. sehr wahrscheinlich ist es, dass weisse Blutzellen nach Abgabe von Blutplättchen unter dem Einfluss verschiedener Momente zu Grunde gehen können und 3. die Blutplättchen sind möglicherweise die Träger des Paraglobulins, weshalb ihre Benennung als Globulinplättchen zweckmässig erscheint.

Besonders gegen Hlava richtete sich eine Arbeit von Sofie Lubnitzky¹⁾, welche zu Resultaten, ähnlich wie Bizzozero, gelangt war. Ihre Untersuchungen hatte sie, nicht die Gerinnung im Allgemeinen, sondern die Thrombose betonend, an der arteria cruralis des Kaninchens derart vorgenommen, dass sie die Arterie freilegte, während und nach der Verwundung mässig komprimierte und dann die Hauptwunde schloss; die meisten Präparate wurden in Spiritus gehärtet, gefärbt und in Glycerin untersucht. Die untersuchten Stadien der Thrombenbildung waren 6, 10, 15, 20, 25, 30, 40, 50 Sekunden, 1—10, 20, 30, 40 Minuten, 1, 2, 3, 4, 6, 12 etc. Stunden und zwar wurde die Thrombenbildung auf die Weise zeitlich beschränkt, dass die vor der Verwundung bereits angelegte Ligatur nach der jeweils genannten Zahl von Sekunden, Minuten oder Stunden zugeschnürt und dann das den Thrombus enthaltende

¹⁾ Archiv f. experimentelle Pathologie 1885. Bd. 19.

Gefäßsstück in der angegebenen Weise für die Untersuchung vorbereitet wurde. Lubnitzky fasst selbst ihre Ergebnisse folgendermassen zusammen:

1. Die Grundsubstanz des Thrombus entsteht wesentlich durch Zusammenballung von Blutplättchen.

2. Die Blutplättchen entstehen nicht am Orte der Thrombusbildung durch Zerfall von farblosen Blutkörpern.

3. Farblose Blutkörper sind nur in geringer Zahl beigemengt; ihr Protoplasma verschmilzt mit der übrigen Substanz des Thrombus; ihre Kerne bleiben längere Zeit erhalten. Ein Zugrundegehen lässt sich erst von der zwölften Stunde an nachweisen.

4. Eingeschlossene rote Blutkörper lassen sich noch bis in den zweiten Tag hinein nachweisen, nachher verschwinden sie.

5. Die Grundsubstanz ist zuerst feinkörnig, wird später homogen und etwas glänzend; sie bietet die mikrochemischen Reaktionen des Fibrins dar.

6. Später findet eine Einwanderung von farblosen Blutkörpern statt; ihre Kerne gehen zum Teil zu Grunde.

Nicht unerwähnt darf ich ferner eine im gleichen Jahr (1885) erschienene Arbeit von Schimmelbusch lassen „Die Blutplättchen und die Blutgerinnung“¹⁾; dieselbe geht auf die Thrombose selbst zwar gar nicht ein, vielmehr wurde der Vorgang der Blutgerinnung nur am hängenden Tropfen untersucht, doch gehören diese Untersuchungen des Zusammenhanges wegen hierher und ferner ist nach dem Vorausgegangenen die Rolle der Blutplättchen eine so umstrittene, dass jede Beobachtung derselben von Interesse ist. Den Vorgang der Blutgerinnung untersuchte Schimmelbusch also, wie oben erwähnt, am hängenden Tropfen und fand dabei, dass „die Abscheidung des fädigen Blutfaserstoffs ein Krystallisationsprocess sei, die Anordnung der einzelnen Krystalle sei unabhängig von einem körperlichen Elemente des Blutes; das fädige Fibrin sei Nadelfibrin, entstehe sofort als solches und habe also auch kein homogenes oder körniges Vorstadium“. Bei frisch aus der Ader

¹⁾ Virchow's Archiv, 1885. Bd. 101, pag. 201 ff.

gelassenem Blute fand er stets Blutplättchen vor, sowohl wenn er das Blut unter Osmiumsäure oder anderen Lösungen auffing, als auch bei Anwendung der Ehrlich'schen Trockenmethode. Zur Beobachtung des circulierenden Blutes gab und wendete er eine neue Methode an, die vor der von Bizzozero gebrauchten Stricker'schen Methode¹⁾ verschiedene Vorteile aufweist. In einen mit Spiegelglasboden versehenen Blechkasten, in welchem sich physiologische Kochsalzlösung, die stets auf Körpertemperatur erhalten wurde, befand, wurde das in Guttaperchapapier eingewickelte²⁾ Untersuchungstier, ein kleines Kaninchen oder Meerschweinchen, gebracht, durch das Guttaperchapapier hindurch die Bauchhöhle eröffnet und eine Darm-schlinge oder ein Stück omentum majus hervorgezogen, um auf einem am Boden des Kastens etwas erhöht angebrachten Objektträger in dem Kochsalzbade, das zugleich als Immersionsflüssigkeit dient, untersucht zu werden. Die Bedingungen, unter welchen man so untersuchen kann, sind demnach vollständig normale; dass durch Kompression für kurze Zeit Stromverlangsamungen erzeugt wurden, da man sonst die einzelnen Formelemente nicht unterscheiden kann, glaubt Schimmelbusch als mögliche Fehlerquelle ausschliessen zu können, da ähnliche Kompressionen durch peristaltische Bewegungen des Darmes oder ähnliche Insulte ein ganz konstantes Vorkommen sind. Auch hier fand Schimmelbusch die Blutplättchen äusserst zahlreich in den Gefässen und hält demnach den Schluss für berechtigt, dass die Blutplättchen präformierte Blutbestandteile und weder artificieller Trümmer anderer Elemente noch Gerinnungsprodukte sind. Auf Grund seiner Untersuchungen glaubt er noch darauf aufmerksam machen zu müssen, dass die bisherigen, so überaus von einander verschiedenen Angaben über die numerischen Verhältnisse der Blutplättchen wenig Anspruch auf Genauigkeit haben, weil die Fehlerquellen zu gross seien.

Ob die Blutplättchen bei der Thrombose eine Rolle spielen oder nicht, war also gar nicht Gegenstand der Untersuchung gewesen,

¹⁾ Wiener med. Jahrbücher 1871, pag. 123 ff.

²⁾ zur Vermeidung von Verunreinigung des Kochsalzbades.

nur um ihre Beteiligung an der Blutgerinnung hatte es sich gehandelt und hatte für diese kein Anhaltspunkt gefunden werden können.

In Gemeinschaft mit Schimmelbusch nun veröffentlichte im folgenden Jahre (1886) Professor Eberth¹⁾ experimentelle Beobachtungen, welche die Blutplättchen allein auf's Neue für die Thrombose verantwortlich machten und somit für Bizzozero eintraten, die Thrombose aber, ähnlich wie es Zahn hervorgehoben, für principiell verschieden von der Blut- und Faserstoffgerinnung erklärten. Die Untersuchungen wurden in ähnlicher Weise, wie es Schimmelbusch in der früheren Arbeit angegeben, am lebenden Warmblüter vorgenommen, und zwar diente besonders das Omentum des Hundes zur Beobachtung des circulierenden Blutes.

Zunächst beobachteten Eberth und Schimmelbusch den normalen, unverlangsamten Blutstrom besonders in den Venen und grösseren Kapillaren, da sich in diesen sein Charakter am deutlichsten zeigte, und sie fanden in der Mitte des Gefässes einen ungefähr $\frac{3}{5}$ des Durchmessers einnehmenden roten Streif und zu beiden Seiten desselben je einen hellen Streifen, von ersterem scharf abgegrenzt; bei der normalen Stromgeschwindigkeit erschien der Axenstrom fast vollständig homogen, in den Randzonen aber wurden bei einiger Aufmerksamkeit ganz deutlich einzelne, langsam an der Gefässwand dahinrollende weisse Blutkörperchen sichtbar; die roten Blutkörperchen und die Blutplättchen, vielleicht auch noch Leukocyten, mussten sich demnach im Axenstrom befinden. Dieser Befund stimmte vollständig mit den Versuchen Schklarewsky's²⁾ überein, welcher teils defibriniertes Blut, teils andere Flüssigkeiten, in welchen darin unlösliche Farbstoffpartikel suspendiert waren, durch Glaskapillaren hindurchsog und stets einen Axenstrom der schwereren und ein langsames am Rande Dahinrollen der leichteren Formelemente konstatierte; „*itio in partes*“ nannte er diese eigentümliche Verteilung der Blutkörperchen.

¹⁾ Virchow's Archiv 1886, Bd. 103.

²⁾ Pflüger's Archiv, Bd. I, pag. 603.

Wurde der Blutstrom mässig verlangsamt, so dass die roten Blutkörperchen des Axenstroms annähernd einzeln zu erkennen waren, so sahen Eberth und Schimmelbusch, wie schon von anderen Beobachtern angegeben, die plasmatische Randzone dicht mit einer grossen Anzahl weisser Blutkörperchen angefüllt, die sich langsam vorwärts bewegten; dies ist die sogenannte „Randstellung der Leukocyten“. Bei sehr starker Anhäufung der Leukocyten sahen sie allerdings auch einige an der Gefässwand anhaften, doch waren dies, wie sie angeben, solche Elemente, die sich im Begriff befanden, durch die Gefässwand hindurch zu emigrieren.

Nahm die Verlangsamung des Blutstroms noch weiter zu, so konnte beobachtet werden, dass ab und zu ein Blutplättchen aus dem Axenstrome herausflog und zwischen den Leukocyten der Randzone erschien, um bei zunehmender Geschwindigkeit wieder in den Axenstrom hineingezogen zu werden; bei anhaltend geringer Stromenergie häuften sich die Blutplättchen immer mehr und mehr in der Randzone an, während die Zahl der Leukocyten gleichzeitig geringer wurde — „Randstellung der Blutplättchen“.

Weiter beobachteten nun die genannten Untersucher teils in aus der Ader gelassenem Blute, teils auch zuweilen intravasculär, dass die Blutplättchen leicht eine zackige Form annahmen und dann in hohem Grade klebrig wurden und die Eigenschaft bekamen, sich zusammenzuballen oder an anderen Gegenständen haften zu bleiben, und sie nannten diese Veränderung „viscöse Metamorphose“; wie aus den weiteren Untersuchungen hervorgeht, schien bereits die Berührung der Gefässwand, besonders der verletzten, diese Veränderung bewirken zu können.

Auf diese einleitenden Beobachtungen folgten nun die eigentlichen Untersuchungen der Einzelheiten der Thrombusbildung.

Auch bei hochgradiger Stromverlangsamung mit massenhafter Randstellung der Blutplättchen bildete sich, wenn keine Komplikation hinzutrat, kein Pfropf, und eben noch zusammengeballte Blutplättchen zeigten sich im nächsten Augenblicke auseinandergerissen. Es wurden nun, ganz wie von den früheren Beobachtern,

die Gefässe mechanischen Insulten ausgesetzt, indem sie mit einem stumpfen Instrument zusammengedrückt wurden. War zunächst das Gefäss vollständig zusammengedrückt und verklebt, so befand sich auf beiden Seiten der Kompressionsstelle das Blut bis zur nächsten Kollaterale vollständig in Ruhe und die Blutkörper darin anfangs bunt verteilt; nach wenigen Minuten legten sich die roten Blutkörper enger zusammen und bildeten grössere und kleinere, das Lumen meist völlig einnehmende Massen, zwischen denen Lücken von Plasma blieben; diese rot und homogen aussehenden Massen waren schon früher beobachtet und „rote hyaline Thromben“ genannt worden. Es hat dabei weder ein Hämoglobinaustritt noch eine sonstige Veränderung der roten Blutkörperchen stattgefunden, denn bei Aufhören der Stase kann man die intacten roten Blutkörper wieder fortfließen sehen. In dieser stagnierenden Blutsäule befindliche oder aus dem vorbeifliessenden Blutstrom hineingewirbelte Blutplättchen werden schnell zackig und ballen sich zusammen, gehen also die vorgeschilderte viscöse Metamorphose ein.

Ist der Insult des Gefässes weniger stark ausgefallen, so dass das Lumen sich bald wieder herzustellen beginnt, so bleiben an der Innenfläche der Gefässwand an der Kompressionsstelle Blutplättchen haften, auf welche immer neue antreiben und sich ansetzen, so dass ein vollständiger Blutplättchenthrombus entsteht, in welchen oft weisse oder auch rote Blutkörperchen in wechselnder Anzahl eingestreut sind; zuweilen sind soviel Leukocyten eingeschlossen, dass man bei oberflächlicher Beobachtung leicht den Eindruck bekommt, als bestehe der Thrombus nur aus Leukocyten. Ist der Strom bald schneller, bald langsamer, so wird der gebildete Thrombus oft wieder abgerissen, um sich auf's Neue zu bilden, und so fort. Entstehen an der Kompressionsstelle Wirbel, so erscheint der Thrombus oft ganz gleichmässig aus Blutplättchen, roten und weissen Blutkörperchen zusammengesetzt, doch lehrt die Beobachtung der Bildung, dass „die Blutplättchen der integrierende Faktor sind und die weissen wie die roten Blutkörper nur accidentelle Einschlüsse repräsentieren“.

In scheinbarem Widerspruch stand, dass zuweilen auch bei deutlich sichtbarer Läsion der Gefässwand, während stundenlanger Beobachtung sich keine Spur von Thrombose zeigte, fortgesetzte Beobachtung lehrte, dass in diesen Fällen die Strömung des Blutes eine zu rasche war, während bei herabgesetzter Stromenergie stets Thromben und zwar Blutplättchenthromben entstanden.

Eberth und Schimmelbusch fassen schliesslich die Resultate ihrer Untersuchungen folgendermassen zusammen: „Thromben entstehen nur bei hochgradig verlangsamter Circulation oder an Stellen, an denen der axiale Charakter des Blutstroms durch Wirbelbildung gestört ist; der normale oder mässig verlangsamte Blutstrom ist durch die Strömungsverhältnisse seiner Blutelemente vor Thrombose bewahrt; er schützt die Blutplättchen, indem er sie in seiner Axe führt und mit einer Zone von Plasma umgiebt, vor der Berührung mit verletzten Gefässwänden etc. und damit vor der Veränderung“.

Nach den genannten Beobachtern fällt also den Blutplättchen die Hauptrolle bei der Thrombenbildung zu, während dieselbe den weissen Blutkörpern abgesprochen wird, und zwar ist das Zusammenreffen der Circulationsstörung mit der viscösen Metamorphose der Blutplättchen notwendig, um die Thrombose zu ermöglichen; im Gegensatze zu Bizzozero wollen sie aber von einem Einfluss der Blutplättchen auf die Blutgerinnung nichts wissen, vielmehr unterscheiden sie scharf zwischen dieser und der Thrombose, wie dies schon früher Zahn¹⁾ gethan hat, dieser allerdings zu Gunsten der Leukocyten.

So plausibel aber auch ihre Anschauungen sind und so genau und einwandsfrei auch ihre zahlreichen Beobachtungen erscheinen, so muss es doch auffallen, dass ihre Resultate so mannigfach von geradezu allen früheren Untersuchern, von Jedem wenigstens in etwas, verschieden sind, während sie in anderen Punkten wieder bald mit dem, bald mit Jenem übereinstimmen; so gut ihre Beobachtungen den Anspruch auf Genauigkeit machen, ebensogut können auch die früheren Beobachter diesen Anspruch erheben, und es liegt

¹⁾ Virchow's Archiv, Bd. 62.

deshalb die Annahme nahe, dass es eine Möglichkeit geben muss, diese so verschiedenen Ergebnisse in einen gewissen Einklang mit einander zu bringen, denn es können sich doch unmöglich fast sämtliche Untersucher getäuscht haben, wenn man auch anzunehmen berechtigt ist, dass die Resultate eines Teils derselben durch gewisse anomale Zustände hervorrufende Zufälligkeiten beeinflusst worden sind.

Dieses Problem, wenn es mir gestattet ist, mich dieses Ausdruckes zu bedienen, hat denn auch in neuester Zeit seine Lösung gefunden, und dürfte die von Klebs nach eingehender Würdigung und teilweiser Nachprüfung der früheren Beobachtungen aufgestellte Theorie der Thrombenbildung nicht nur die richtige und in Zukunft allein anerkannte sein, sondern auch den verschiedenen Forschern der letzten vierzig Jahre sämtlich Gerechtigkeit widerfahren lassen.

Nach Klebs¹⁾ können sämtliche morphologische Elemente des Blutes zur Thrombenbildung Veranlassung geben und ist die Teilnahme des einzelnen von den jeweiligen ursächlichen Bedingungen der Thrombose abhängig; es giebt also Fibrin-, Blutplättchen- oder Globulin-, weisse oder Leukocyten-, Hämatocyten- und gemischte oder geschichtete Thromben. Bevor ich die Klebs'sche Lehre über die Verschiedenheiten der Thrombenbildung kurz wiedergebe, muss ich vorausschicken, dass er nicht der von Bizzozero, Lubnitzky und Eberth-Schimmelbusch vertretenen Meinung ist, dass die Blutplättchen präformierte Bestandteile des normalen Blutes seien, sondern der Löwit'schen Ansicht beipflichtet, dass sie Globulintropfen sind, welche aus roten Blutkörperchen austreten. Zu dieser Ansicht veranlassten ihn einerseits seine eigenen Versuche, indem er bei Anwendung der Gaule'schen Methode²⁾ blutplättchenfreies Blut erhielt, teils die Beobachtungen von Löwit³⁾, der am Mesenterium von Mäusen, welches unter Ricinusöl untersucht wurde, in den Kapillaren auch bei langsamer Circulation

¹⁾ Klebs, Allgemeine Pathologie, II. Bd. Jena 1889. 1. Auflage.

²⁾ Fixation des austretenden Blutes durch concentrirte Sublimatlösung.

³⁾ Löwit, Fortschritte der Medizin 1888 Nr. 6 citiert nach Klebs.

die Abwesenheit von Blutplättchen konstatierte, solche aber auch local in Menge hervorzurufen vermochte. Er nimmt demnach an, dass ausserordentlich häufig und aus zum Teil noch unbekannten Ursachen die Blutplättchenbildung stattfindet, und nennt diese Störung Blutplättchen- oder Globulindegeneration der roten Blutkörperchen. „Für ihre Entstehung kommen nicht nur Wandveränderungen, sondern auch Blutveränderungen in Betracht, unter welchen für die natürlichen pathologischen Zustände jedenfalls den Mikroorganismen und lebendigen Parenchymzellen (Leberzellen-Thrombus) die bedeutungsvollste Rolle zufällt, ohne dass hiermit alle diejenigen Einflüsse erschöpft sind, unter denen Blutplättchenbildung stattfindet.“

Nach dieser Zwischenbemerkung will ich also der Vollständigkeit halber die Klebs'sche Lehre von der Thrombusbildung in kurzen Worten anschliessen.

Der Faserstoff liefert in der Regel das Hauptmaterial aller grösseren Thrombenbildungen, indem er den anderen Thromben die nötige Festigkeit verleiht; grössere (nicht Kapillar-) Emboli enthalten ihn stets in nicht unbedeutender Menge. Reine Fibrinthromben entstehen nicht so leicht im circulierenden Blute auf die gewöhnlichen Reize, die andere Thromben hervorzurufen vermögen; in ausgedehnter Masse aber bilden sie sich, wenn Fibrinferment in grösserer Menge zugeführt oder im Blute frei gemacht wird (Einspritzung von fermentreichem Blute¹⁾ oder Fermentlösungen, von Aether, von gallensauren Salzen); unter natürlichen Verhältnissen entstehen sie rein wahrscheinlich nur selten im menschlichen Organismus, zuweilen in der Agone, wenn das sich bildende Ferment sich leicht ansammeln kann.

Eine erhebliche Bedeutung für die Thrombenbildung beim Warmblüter kommt dagegen den Blutplättchen zu, denn die meisten der frischen Thromben, welche man im menschlichen Körper findet, bestehen aus Blutplättchen, namentlich der thrombotischen Auflagerungen auf den Herzklappen bei Endocarditis. Diejenigen

¹⁾ Armin Köhler, Über Thrombose und Transfusion etc., Inaug. Diss. Dorpat 1877.

Bedingungen, welche Globulindegeneration hervorrufen, haben leicht begreiflicher Weise auch als Bedingungen der Blutplättchenthrombose zu gelten.

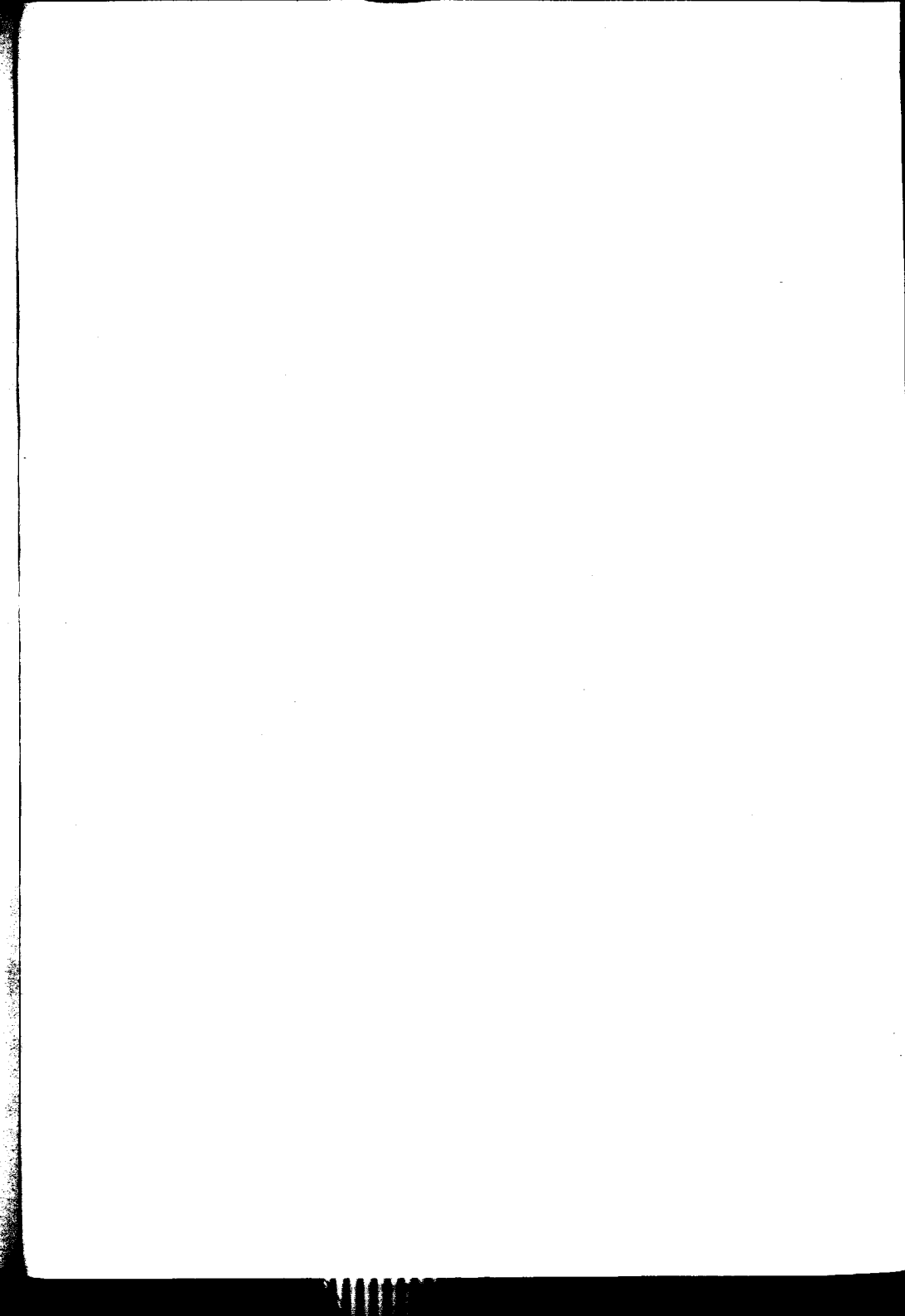
Der weisse oder Leukocytenthrombus findet sich überall da, wo eine Verlangsamung der Circulation zur Thrombenbildung führt und die Gefäßoberfläche oder rauhe Fremdkörper günstige Bedingungen für Adhäsion der Leukocyten bieten. Ganz ausschliesslich aus weissen Blutkörperchen bestehende Thromben findet man relativ selten, namentlich wenn man diejenigen Fälle ausschliesst, in denen durch Einwanderung von Leukocyten Vermehrung derselben in andersartigen Thromben stattfindet; am ausgedehntesten kommen sie bei leukämischen Processen vor, bei denen die Kapillaren der Schleimhäute oft auf weite Strecken von ihnen verlegt werden, ferner hinter kleineren Embolis, hinter Venenklappen und in den Ausbuchtungen zwischen den Herzmuskelbündeln.

Der roten Blutkörperchen- oder Hämatocytenthrombus kann in reiner Form nur bei hochgradigster Verlangsamung des Blutkreislaufs zu Stande kommen, er ist der eigentliche Stagnationsthrombus. Ausser der Blutstase gehört zu seiner Bildung noch ein zweites Moment, die Entfernung des Blutplasma's aus der stagnierenden Blutmasse. Hämatocytenthromben finden sich deshalb bei Herzklappenfehlern (hämorrhagischer Infarkt), bei Venenektasieen, bei seniler Gangrän, bei arterio-venösem Aneurysma und unter sonst ähnlichen Verhältnissen.

Gemischte oder geschichtete Thromben entstehen gewöhnlich, indem bei freibleibender Strombahn an solchen Stellen, welche zur Thrombenbildung geeignet sind, eine successive Anlagerung der verschiedenen morphotischen Blutbestandteile stattfindet; sie sind eine der häufigsten Erscheinungen sowohl auf entzündlich veränderten Herzklappen, wie auf solchen Stellen der Herzwand und der grossen Gefässe, in Aneurysmen und hinter Venenklappen, überall da, wo die freie Oberfläche der Thromben mit strömendem Blut in Verbindung steht. Eine Abart von ihnen bilden die freien Thromben, welche von v. Recklinghausen im linken Vorhof bei Mitralstenose angetroffen wurden.

Auf diese Weise ist den verschiedenen Theorien über Thrombenbildung sämmtlich ihr Recht geblieben, die scheinbaren Widersprüche sind in sich aufgelöst und eine Lehre begründet worden, die, so neu sie auch zu sein scheint, sich in Wirklichkeit auf die Untersuchungen von Jahrzehnten stützt; der Streit über das Wesen der Thrombenbildung erscheint damit bis auf weiteres für abgeschlossen.

Zum Schluss sei es mir gestattet, Herrn Professor Dr. von Heineke für die Anregung zur vorliegenden Arbeit, Herrn Professor Dr. von Zenker für Übernahme des Referates, sowie Herrn Dr. von Laubmann, Direktor der k. Hof- und Staatsbibliothek, für sein liebenswürdiges Entgegenkommen bei der Zusammenstellung der einschlägigen Litteratur meinen verbindlichsten Dank auszusprechen.





16220

28321