

Zur diätetisch induzierten und postoperativen Thromboseneigung

Das „Blood-Sludge-Phänomen“ — Erfassung und thrombogenetische Bedeutung.

Aus der 1. Medizinischen Klinik des Universitätskrankenhauses Hamburg-Eppendorf
(Direktor: Prof. Dr. H. H. Berg)

H. H a r d e r s

Auf dem Hamburger Symposium Thrombose und Embolie im Jahre 1954 hat H. H. Berg über den Einfluß fettreicher Ernährung auf thromboembolische Erkrankungen berichtet (4, 5). Die Erkenntnis von der Bedeutung diätetischer Faktoren führte zu der Forderung nach einer besonderen präoperativen Diät für die Thromboseprophylaxe.

Im folgenden sollen *Resultate einer Untersuchungsmethode* gezeigt werden, die nicht nur eine Erklärungsmöglichkeit für die diätetisch induzierte Thromboseneigung, sondern auch einen Einblick in die thrombosedisponierende Bedeutung einiger anderer klinischer Situationen geben können.

Bei dem Faktor, dessen Bedeutung für die Thrombogenese hier untersucht werden soll, handelt es sich um ein Instabilitätsphänomen im strömenden Blut, das mit einer einfachen biomikroskopischen Methode am kranken Menschen beobachtet werden kann (41), wie Abb. 1 und 2 zeigen. Für das Studium des

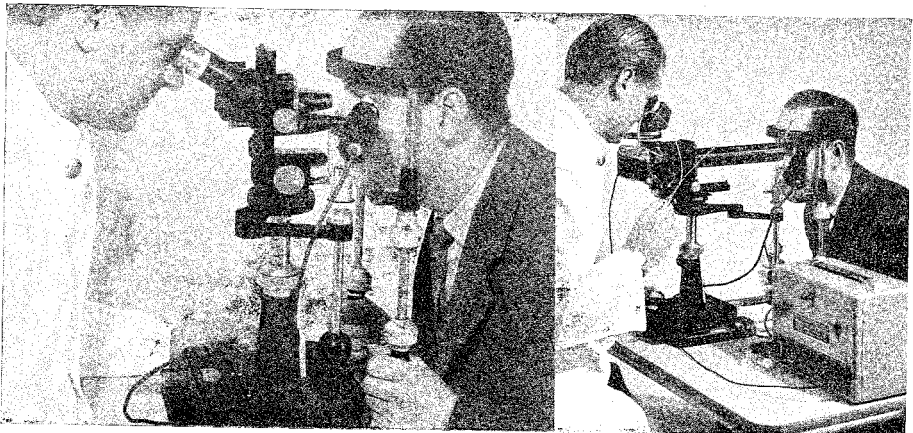


Abb. 1: Untersuchung der Bindehautgefäße mit dem Stereomikroskop.

Abb. 2: Blitzlichtphotographie der Bindehautgefäße mit Leica-Balgengerät und Spezialoptik am ortständigen Untersuchungstisch (Fa. E. Leitz, Wetzlar).

strömenden Blutes beim Menschen ist die Augenbindehaut das ideale Objekt. Die Blutzirkulation kann durch die vollkommen durchsichtigen Gefäßwände hindurch in Arteriolen, Kapillaren und Venolen über längere Zeit ohne Operation oder Anästhesie betrachtet werden. Während normalerweise bei Gesunden das Blut in den Bindehautgefäßen, besonders den Arteriolen als homogene Suspension mit hoher Geschwindigkeit fließt (Abb. 3), kann man unter verschiedenen

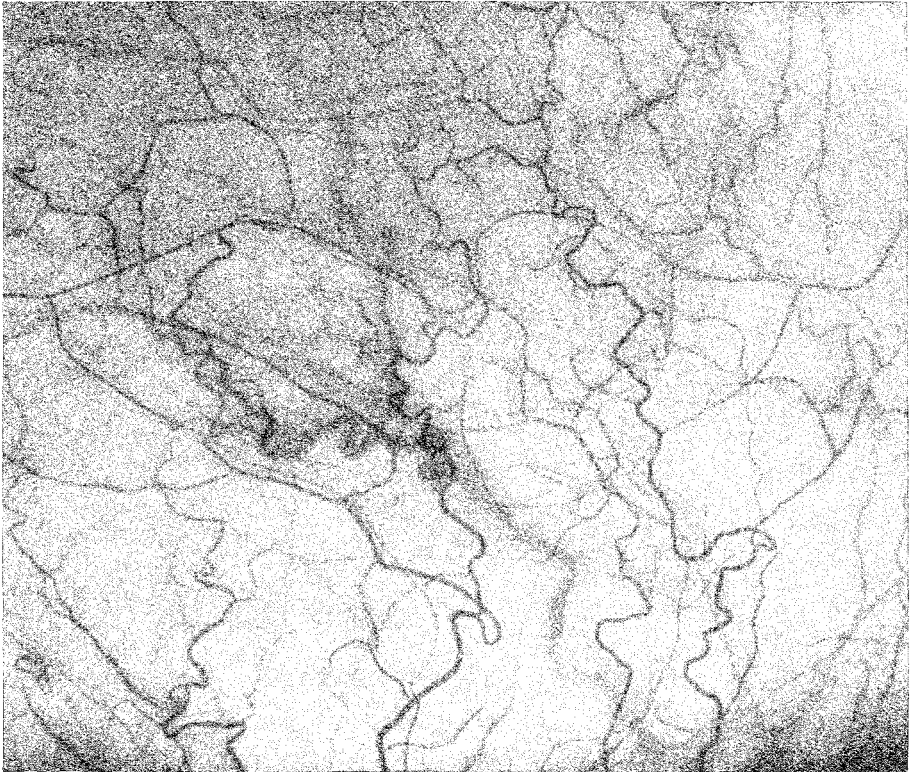


Abb. 3: Normalbefund an den Konjunktivalgefäßen. Zarte Gefäße, homogene Blutsäule, schnelle Strömung. Ca. 30 \times

pathologischen Bedingungen eine erhebliche Abweichung von diesem Normalbild beobachten. Das zirkulierende Blut hat sich in mehr oder weniger große und z. T. sehr derbe Aggregate roter Blutkörperchen und das farblose Blutplasma getrennt (Abb. 4). Die Strömungsgeschwindigkeit ist erheblich herabgesetzt und es kommt an engen Gefäßstrecken durch Einschwemmung von Aggregaten sogar zu reversiblen Gefäßverschlüssen. Die Blutsäule gewinnt ein körniges oder segmentiertes Aussehen. Diese intravasale Manifestation einer instabilen Blutzusammensetzung, die 1852 zuerst von Coccia beschrieben und in der

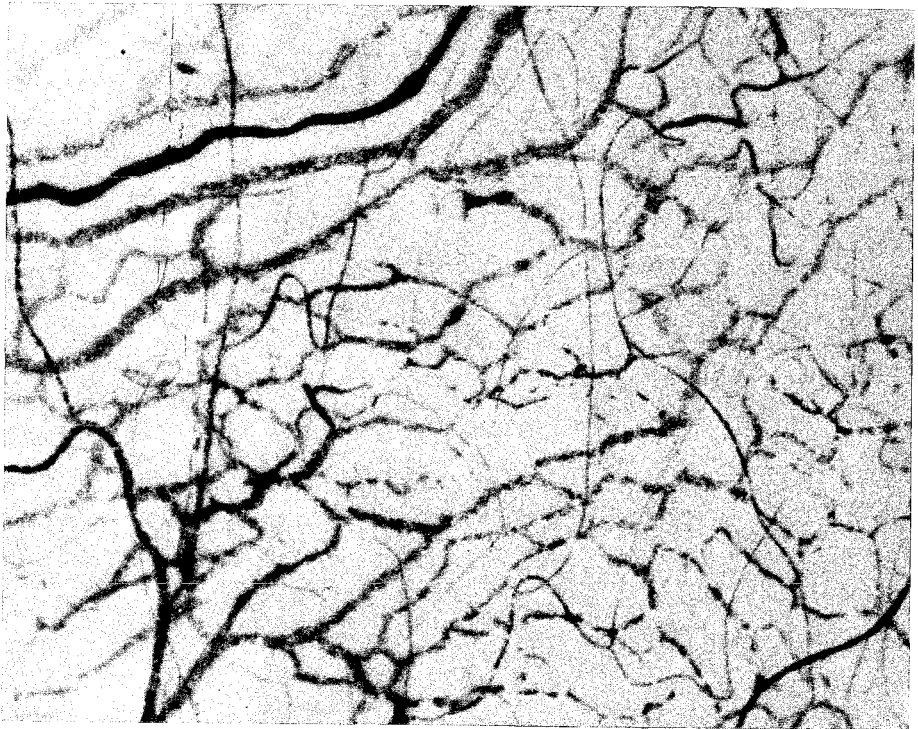


Abb. 4: Sludged blood. Völliger Zerfall der Blutsäule in Erythrozytenklumpen und farblose Plasmaszwischenräume. Erheblich verlangsamte Strömung. Ca. 60 \times

älteren deutschen Literatur als „körnige Strömung“ behandelt wurde, ist von Knisely mit dem jetzt international allgemein gebräuchlichen Terminus „*sludged blood*“ bezeichnet worden. Man kann zeigen, daß diese intravasale Erythrozytenaggregation, selbst wenn sie zu längerer Stase geführt hat, noch prinzipiell reversibel ist. Sie darf also ohne definitive Fibrinabscheidung zunächst noch nicht als „rote Thrombose“ bezeichnet werden, wie es von manchen Autoren geschieht. Immerhin soll aber untersucht werden, ob dieser Erscheinung unter den zu Thrombosen führenden Faktoren ein Platz gebührt.

Die zu diesem Zwecke aufgestellte stark abgekürzte tabellarische Übersicht über die *Möglichkeiten ihrer experimentellen Auslösung* (Tab. 1) zeigt, daß es sich um Ursachen handelt, die auch unter klinischen Bedingungen, besonders im Rahmen von Operationen wirksam sein können. Eine Zusammenstellung von solchen klinischen Situationen, bei denen starke intravasale Erythrozytenaggregation sichergestellt ist, läßt erkennen, daß gerade ihre besondere Thrombosegefährdung schon aus klinischer Erfahrung bekannt ist (Tab. 2).

Die Bildung besonders starrer und zirkulationsbeeinträchtigender Erythrozytenaggregate durch mechanische und thermische Gewebsläsion ist durch zahl-

T a b. 1 : Beispiele für experimentelle Auslösung von „sludged blood“.

| | |
|--|------------------------------------|
| Mechanisches Trauma | (8, 89, 90) |
| Verbrennung | (8, 13, 14, 15, 23, 30, 64, 95) |
| Kälteeinwirkung | (8, 36a, 44, 48, 60, 90) |
| Röntgen- und Radiumbestrahlung | (35, 94) |
| Thromboplastin | (20, 73, 83) |
| Thrombin | (78) |
| Gewebsbrei | (73, 83) |
| Fibrinogen | (39, 78) |
| Dextran, Kollidon, Gelatine, Methylzellulose u. ä. | (20, 42, 43, 46, 46a, 74, 76, 82a) |
| Bakterien-Toxin | (31, 85) |
| Fettdiäten | (20, 42, 43, 46, 74, 76) |
| Künstlicher Gefäßverschluss | (8, 61, 62, 68) |
| Anaphylaxie, Histamin | (24, 25, 33, 50) |
| Äther, Chloroform, Alkohol | (31, 32, 48) |

T a b. 2 : Thrombosedisposition bei Situationen, die mit intravasaler Erythrozytenaggregation (sludged blood) verknüpft sind.

| | |
|--|------------------------------------|
| Mechanisches Gewebstrauma (Unfälle, Operationen etc.) | (8, 88, 89, 90) |
| Verbrennungen | (20, 28, 29, 64, 67, 69, 76, 78) |
| Fettreiche Ernährung, besonders präoperativ | (20, 42, 43, 46, 46a, 74, 76, 82a) |
| Lokale und allgemeine Infekte, Tumoren (hohe BSG) | (1, 28, 29, 42, 57, 90) |
| Therapie mit hochmolekularen Plasma-Ersatz-Kolloiden | (64, 78) |
| Dysproteinämie (A/G <, Fibrinogen >, Paraproteinämien) | (28, 29, 44, 71) |
| Abkühlung (Kälteagglutination, Kryoproteine) | (43, 44, 60, 72, 80) |
| Hypoxie (besonders Sichelzellerkrankheit) | (3, 63) |
| Anwendung div. Narkotika, Alkohol | (31, 32, 48) |
| Medikament- und sonstige Allergie | (17, 18, 45, 49, 79) |
| Gravidität | (28, 29, 86, 88) |
| Menstruation | (86, 88, 93) |

reiche tierexperimentelle Untersuchungen nachgewiesen worden (8, 13, 14, 15, 23, 30, 64, 89, 90). Unentschieden ist allerdings noch die Frage, ob die durch den Eingriff freigesetzten *gerinnungswirksamen Substanzen* die *alleinige Ursache* der Erscheinung sind (10, 55, 73, 78, 83, 90, 93, 94). Sicher kann ein intravasaler Gerinnungsvorgang unter diesem gefäßmikroskopischen Bilde in Erscheinung treten (20, 73, 78), aber Ungerinnbarkeit des Blutes schließt das „sludging“ nicht aus (9, 45, 57, 61) und unter klinischen Bedingungen sind seine häufigsten Ursachen sicher nichtkoagulatorisch (28, 29).

Das gleiche Problem der koagulatorischen oder nichtkoagulatorischen Natur gilt für eine klinisch wichtige und von uns näher untersuchte, die sogenannte „*lipämische*“ Form der intravasalen Erythrozytenaggregation. Nach einer Fettmahlzeit von 130 bis 170 g Butter findet man ein typisches Ansteigen der

Serum- oder Plasmatrübung, die nach 4 bis 5 Stunden ihr Maximum erreicht (42, 58). Zu dieser Zeit ist die vorher mehr oder weniger homogene Blutsäule stark in Erythrozytenklumpen und Plasmasäulen zerfallen (Abb. 5). In zahlreichen feinen Blutgefäßen kommt es zu länger dauernden Gefäßverschlüssen (42, 43, 46). Parallel laufen subjektive Klagen über Oppression u. ä. Besonders bei Koronarsklerotikern kommt es u. U. zu schweren Stenokardien mit EKG-Veränderungen (46, 58, 82a). Durch die physikalische Veränderung des strömenden Blutes, die ja nicht auf den Ort der Beobachtung beschränkt ist, entstehen örtliche Durchblutungsstörungen eben besonders an anatomisch veränderten Gefäßstrecken. Bei unseren Fettversuchen studieren wir in Zusammenarbeit mit Herrn Dr. Thies von der Chirurg. Universitätsklinik Hamburg, Dir.: Prof. Dr. L. Zuckschwerdt, die Gerinnungswerte und glauben, jetzt schon sagen zu können, daß in Übereinstimmung mit Angaben aus der Literatur (2, 12, 18a, 26, 34, 40, 51a, 59, 60a) eine gesteigerte Gerinnungsneigung vorliegt, und zwar parallel zu den biomikroskopischen Befunden. Es scheint, daß diese Vorgänge eine gewisse Bedeutung für die Pathogenese des Myokardinfarkts, der Venenthrombosen und der Arteriosklerose haben.

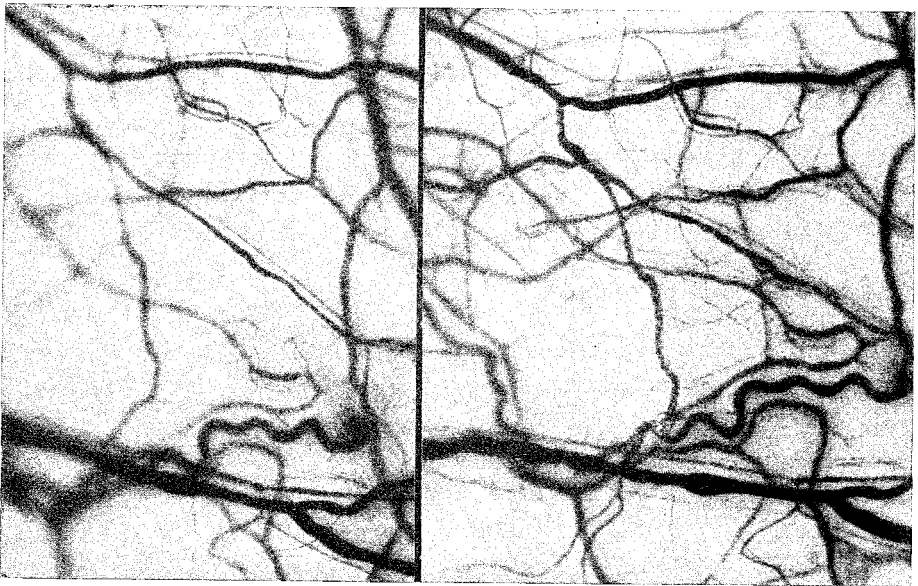


Abb. 5: Lipämieversuch. Vor und 5 Stunden nach einer Mahlzeit von 170 g Butter. Vorher nur geringe, nachher sehr starke intravasale Aggregation der Erythrozyten mit erheblicher Beeinträchtigung der Blutströmung. 3 Stunden nach der Mahlzeit waren 10 000 E Heparin i.v. gegeben worden. Die Heparin-gabe hatte trotz ungerinnbaren Blutes die Aggregate nicht aufgelöst.

Ein weiteres Argument für eine Rolle des „sludged blood“ bei der Thrombogene-
 nese ergibt sich aus der auffallenden *Korrelation mit der Blutkörperchen-*

senkungsgeschwindigkeit. Die überwiegende Parallelität des Klumpungsphänomens in den Konjunktivalarteriolen mit der Senkung *in vitro* geht u. a. aus statistischen Erhebungen von Hirschboeck und Woo sowie den erstaunlich treffsicheren Senkungsschätzungen nach dem gefäßmikroskopischen Befund von Odell und Mitarbeitern hervor. Auch aus über 1000 eigenen Beobachtungen kann diese weitgehende Übereinstimmung, die allerdings nicht ohne Ausnahmen ist, bestätigt werden. Bei hoher BSG kommt die Aggregation der Erythrozyten gleichermaßen im Senkungsröhrchen wie im Blutgefäß vor (28, 29, 78), (Abb. 6 und 7). Daß sich das verklumpte Blut aber auch intravasal der

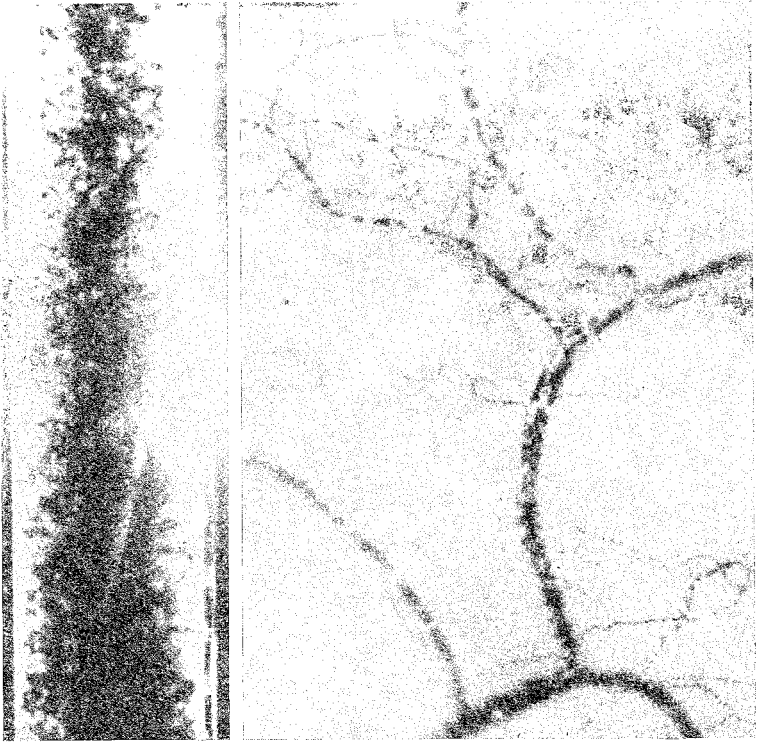


Abb. 6: Makroglobulinämie. BSG über 150 in der 1. Stunde. Deutliche Erythrozytenklumpung *in vitro* (Senkungsröhrchen) und *in vivo* bei etwa gleicher Vergrößerung. Schichtbildung der in eine Vene zusammenströmenden Aggregate.

Schwere folgend stärker nach unten senkt, konnten Knisely und Warner im Tierexperiment kinematographisch demonstrieren (55, 56, 81). In abhängigen Gefäßpartien bilden sich so „zementierte“ sandbankartige Ablagerungen, die die „Matrix“ (Laufman) für sekundäre Thrombusbildung darstellen dürften, aber noch nicht als Thrombi bezeichnet werden sollten. Dementsprechend haben Fahraeus, Koller, Jayle, Zilliacus u. a. die thrombose-

fördernde Bedeutung der intravasalen Erythrozytenaggregation gerade im Falle von Infektionen mit stark beschleunigter BSG betont. Besonders wichtig erscheint in diesem Zusammenhang der erstmals von Youngner und Nungester erbrachte Nachweis einer extrem starken Sludge-Auslösung durch ein isoliertes Bakterienprodukt.



Abb. 7: Starke intravasale Erythrozytenaggregation bei hoher BSG. Ca. 100×

Vermehrung lösungsinstabiler, grobdisperser und hochmolekularer Plasmaeiproteine führt ebenso wie Injektionen von Plasmaersatzkolloiden mit hohem Molekulargewicht und asymmetrischem Molekülaufbau durch Adsorption an die Erythrozytenoberfläche zu starker Verklumpung (20, 28, 29, 43, 44, 64, 67, 69, 76, 78). Besondere kälte-labile Eiweißkörper, „Kryoproteine“ (44), verleihen dem Organismus durch kälteabhängige Erythrozytenballung eine besondere Empfindlichkeit gegen niedrige Temperaturen. Die Hauptbestandteile der in solchen Fällen entstehenden Thromben: Fibrin, Kryoprotein und Hämoglobin

beweisen die Entstehung aus den durch abnormes Bluteiweiß zusammengebackenen Erythrozytenklumpen. Die gerade bei der Makroglobulinämie nicht selten trotz gleichzeitiger hämorrhagischer Diathese entstehenden „paradoxen“ Thrombosen dürften mit dem hierbei maximal ausgeprägten „sludging“ zusammenhängen (Abb. 8 und 9). Ein ähnlicher Vorgang, der auch zu sekundärer Thrombenbildung führt, spielt sich bei der intravasalen Kälteagglutination ab (43, 44, 67, 72). Aber auch ohne solche pathologischen Blutbestandteile scheint es unter Kälteeinwirkung zum sludging zu kommen (8, 36a, 43, 44, 48, 90). Die thrombotischen Gefäßverschlüsse bei der Frostgangrän sind offenbar eng mit der intravasalen Erythrozytenaggregation verknüpft (60).

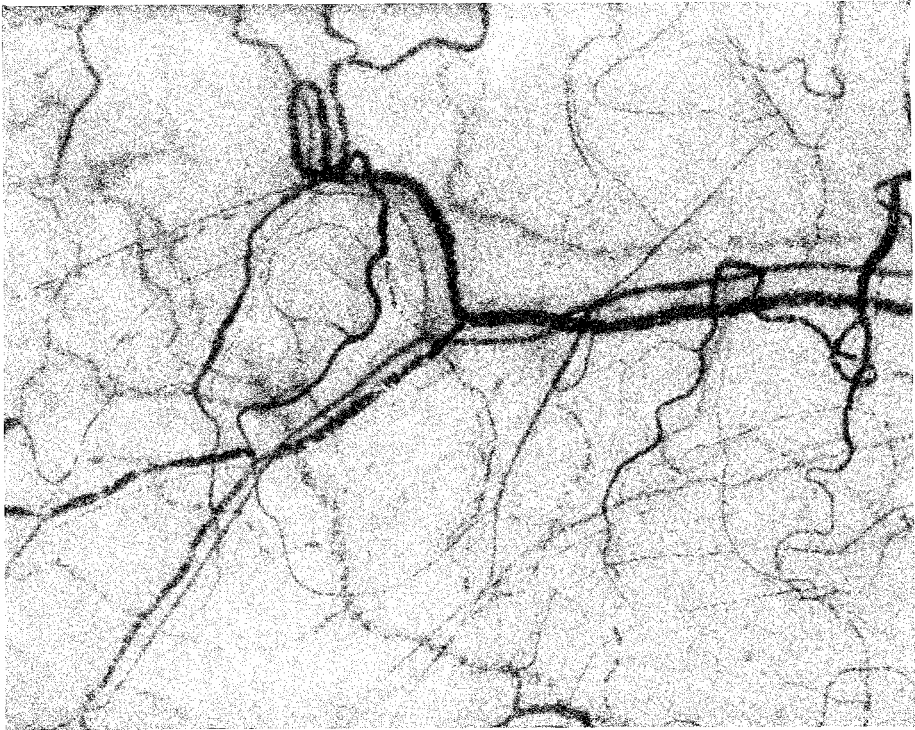


Abb. 8: Stärkste intravasale Erythrozytenaggregation bei Makroglobulinämie. Maximal beschleunigte BSG, Albumin/Globulin-Quotient unter 0,2. In den meisten Gefäßen fast erliegende Blutströmung. Der Verlauf vieler Gefäße ist nur an Erythrozytenklumpen erkennbar.

Auch Sauerstoffmangel erzeugt „sludged blood“ (63). Extrem ist diese hypoxämische Erythrozytenballung bei der Sichelzellerkrankung gesteigert, bei der sie zu akuter Thrombosierung von Gefäßen und schwersten klinischen Erscheinungen Veranlassung gibt (3).

Schließlich ist von den unter klinischen Bedingungen wirksamen Sludge-Ursachen noch die *Allergie* zu nennen. Der von Klinikern immer wieder betonten vermehrten Thromboseanfälligkeit von Allergikern (6, 70, 72a) entspricht der Befund erheblicher Erythrozytenballung im Allergie-Experiment und in der Klinik allergischer Erkrankungen (17, 18, 24, 25, 33, 45, 49, 50, 79).

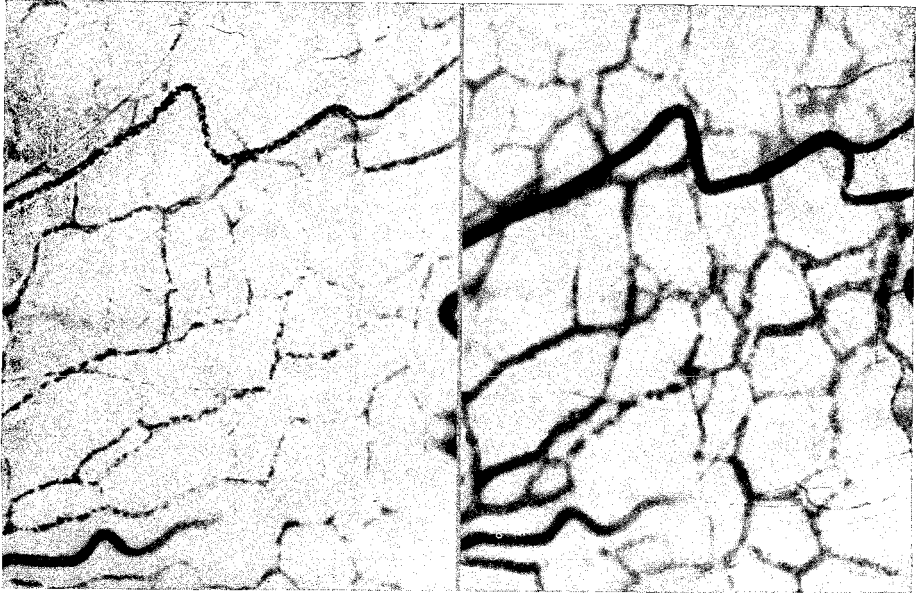


Abb. 9: Positiver Konjunktival-Kälteversuch in einem Fall von Kryoproteinämie. Vor Eisapplikation starkes Sludging als Zeichen der Globulinvermehrung. Nach Eisapplikation Zementierung der Gefäße mit größten Erythrozytenklumpen und vorübergehendem völligen Strömungsstillstand. Gleiches Gefäßgebiet mit gleicher Vergrößerung (Ca. 50X).

Auf welche Weise disponiert die besprochene Blutveränderung nun *zur Thrombose*? Infolge der Zusammenballung der geformten Elemente verliert das Blut seine normale Dünnpflüssigkeit (9, 20, 74, 75), wodurch die Strömung deutlich verlangsamt wird. Größere Aggregate mit hoher innerer Festigkeit erzeugen an den „Flaschenhälsen der Zirkulation“ (Knisely), also den Arteriolen-spitzen vorübergehende völlige Strömungsblockaden. Erst wenn unter Fragmentierung oder Deformierung der Aggregate die Gefäßlichtung frei geworden ist, kommt die Zirkulation wieder in Gang. Wie Schauer von kleinsten Embolien spielt sich dieser Vorgang gleichzeitig an allen Arteriolen des Körpers ab. Hüllsubstanzen („coatings“), die die Erythrozyten verklumpen, sind beim „sludged blood“ elektronenoptisch und im Dunkelfeld nachgewiesen worden (11, 20, 76, 78). Von ihren mechanischen Eigenschaften hängt das Schicksal der Zellaggregate ab. Bei geringer Festigkeit der Hüllsubstanz sind die einzelnen Erythrozyten gegeneinander verschieblich und können u. U. in Einerreihe die Kapillaren pas-

sieren. Hochvisköse Hüllsubstanzen mit starker Klebrigkeit erzeugen dagegen Aggregate von hoher Rigidität, die mangels genügender Deformierbarkeit zu länger dauernden Gefäßverschlüssen führen. Von der Kraft, mit der hierbei die Erythrozyten zusammengehalten werden, kann man sich durch Auslösung des Wöhlischschen Fadenphänomens eine Vorstellung machen. In einem geeigneten frischen Blutropfenpräparat weichen durch Druck auf das Deckglas die geballten Erythrozyten auseinander, bis sie nur noch durch hauchdünne, sehr viskös-klebrige Fäden zusammenhängen (7, 16, 20, 74, 76, 78, 84). Der Grad der Deformierung der in einem solchen Faden hängenden Erythrozyten gibt ein Maß für die Festigkeit der Hüllsubstanz. Da nun unter disponierenden hämodynamischen Bedingungen (Bettruhe, Varikosis, Herzinsuffizienz etc.) intravasal eine Blutsenkung erfolgt, haften schließlich die äußerst klebrigen Erythrozytenklumpen an der ähnlich klebrigen Gefäßwand. So bildet sich schließlich ein hochvisköser, an der Gefäßwand haftender Schlamm, der das Lumen einengt und so zu weiterer Strömungsverlangsamung führt. Durch Wechselwirkung der verschiedenen disponierenden Momente entsteht so ein Circulus vitiosus, in dem das Sludging ein wesentliches Glied darstellt. Wahrscheinlich ist die Aggregation der wegen ihres Farbstoffgehaltes leicht sichtbaren Erythrozyten oft auch mit einer Klumpung und gesteigerten Adhäsivität farbloser Elemente verbunden. So wäre eine Vitalfärbungsmethode, die ein Studium des Verhaltens gerade der Thrombozyten beim Menschen im strömenden Blut gestattet, als wichtige Ergänzung äußerst wünschenswert. Schließlich ist, wie wir zeigen konnten, oft eine gesteigerte Gerinnungsneigung mit der intravasalen Erythrozytenklumpung kombiniert; ein weiterer wichtiger Faktor, der zur definitiven Thrombusbildung überleitet. Die eingangs gestellte Frage, ob das Sludging einen zu Thrombosen disponierenden Faktor darstellt, darf also in Übereinstimmung mit Fahræus, Koller, Marmont, Swank, Zilliacus, Glenn-Sawyer, Bloch u. a. positiv beantwortet werden.

Aus dieser Auffassung ergeben sich einige leicht zu übersehende *Konsequenzen für die Prophylaxe*. Besonders im Rahmen von Operationen sollten mechanisches und thermisches Gewebstrauma sowie Anwendung hochmolekularer Kolloide so weit wie möglich beschränkt werden. Fettarme Diät in einer längeren präoperativen Phase dürfte geeignet sein, die Thromboemboliegefährdung zu verringern. Daß in den übrigen besprochenen Situationen eine Thrombosegefahr enthalten ist, sollte berücksichtigt werden.

Schwieriger als die Prophylaxe ist die Frage einer therapeutischen Beeinflussung des „sludging“. Eine gekürzte tabellarische Übersicht (Tab. 3) zeigt, daß es noch kein Mittel gibt, welches die normale Dünnsflüssigkeit des Blutes in allen Fällen wiederherstellt. Antikoagulantien können z. T. das Haften der Aggregate an der Gefäßwand verhindern und sekundäre Thrombenbildung eindämmen, lösen aber die Aggregate nicht auf (9, 45, 61, 62). Ungerinnbarkeit des Blutes

und Sludging schließen sich nicht aus. Die Entwicklung wirksamer Therapeutika ist eine Aufgabe der Zukunft.

T a b . 3 : Therapeutische Beeinflussung von „sludged blood“

| | | |
|--|--------------------------|---|
| 2a, 9, 45, 60, 61, 68, 78, 79, 86, 95 | Heparin, Cumarine | Können „Sludge“ weder verhindern noch auflösen, vermindern aber Adhärenz der Aggregate an Gefäßwänden und beugen so sekundärer Thrombusbildung vor. Evtl. wird das „sludging“ nach Verbrennungen z. T. vermindert. Niedriger Quickwert garantiert weder erwünschte Dünnflüssigkeit des Blutes noch Ausschluß von Mikrothromboembolie. |
| 37 | Trvpsin | intravenös: Rückgang. Fibrinolyse? |
| 27, 53 | Chinin, Atebrin | Bei exp. Affenmalaria: Aggregatauflösung. Offenbar auch bei traumatischem „sludge“ wirksam. |
| 20, 36, 76, 78 | niedermolek. Kolloide | Verhindern bzw. lösen die durch hochmolekulare Kolloide, Fibrinogen und Lipämie bedingte Aggregation. Beeinflussung auch des Thromboplastin-Sludge. |
| 21, 22, 49, 67, 82 | ACTH und Cortison | Widersprechende Angaben. Im allgemeinen bei Anaphylaxie und intravasaler Immunagglutination Rückgang der Erythrozytenaggregation; auch Zunahme beschrieben. |
| 79 | Antihistaminika | Rückgang des „sludging“ bei allergischen Dermatosen. |
| 44, 71 | Albumin | Deutlicher Rückgang des durch Globulinvermehrung bedingten „sludged blood“. |

Zusammenfassung

Sludged blood ist weder gleichbedeutend mit Thrombose, noch besagt sein Vorkommen, daß eine Thrombose besteht. Im Einzelfall ist daraus auch keine Voraussage abzuleiten, daß eine Thrombose entstehen wird.

Es kann aber nicht bezweifelt werden, daß dies Instabilitätsphänomen mit einer zunächst reversiblen Ballung von Blutelementen eine bedeutende Thrombosedisposition bewirkt, wenn andere Faktoren (Verhalten der Thrombozyten, Gerinnungsfähigkeit des Blutes, Verhalten der Gefäßwand und -lichtung u. a.) im gleichen Sinne wirken. Blutviskositätssteigerung, Strömungsverlangsamung, intravasale Blutsenkung mit Bildung von adhaerenten Massen an der klebrig veränderten Gefäßwand, Gefäßverschlüsse, Kombination mit Thrombo- und Leukozytenaggregation und gleichzeitige gesteigerte Gerinnbarkeit sind Teilaspekte des thrombogenetischen Mechanismus durch sludged blood. Diese Instabilität der Blutzusammensetzung ordnet sich also bezüglich ihrer thrombogenetischen Bedeutung unter die Rubrik „veränderte Blutbeschaffenheit“ ein und steht mit den beiden anderen klassischen Bedingungen zur Thrombusbildung (behinderte Blutströmung und Gefäßwandschädigung) in pathogenetischer Wechselwirkung. An der ersten Anlage eines Thrombus können also auch Erythrozyten wesentlich beteiligt sein. Diese Thromboseanlage manifestiert sich im Blut durch

zirkulierende Blutpfropfe. Die Beobachtung des Blutes in den Bindehautgefäßen kann demnach, mit Kritik angewandt, einen zusätzlichen Indikator für eine Thromboseneigung liefern.

Summary

Sludged blood is not identical with thrombosis nor does its occurrence indicate the existence of thrombosis, or the possibility of the formation of thrombosis. There is no doubt, however, that this phenomenon of instability with a primarily reversible clumping of the blood elements results in a marked thrombotic disposition, if other factors (such as behaviour of platelets, coagulability of blood, state of vessel wall and lumen) act in the same direction. The increase of blood viscosity, the decrease of the blood flow, intravascular sedimentation with formation of adhering masses on the sticky vessel wall, vascular occlusion combined with aggregation of platelets and leukocytes and simultaneous increase of coagulability represent some aspects of the thrombogenic mechanism of sludged blood. This instability of the composition of blood representing the Factor of "altered blood condition", has a pathogenetic effect together with the 2 other classical conditions of thrombus formation (inhibited blood flow and damaged vessel wall). Erythrocytes may essentially participate in the primary formation of a thrombus. This predisposition to thrombosis is characterized by the formation of circulating aggregates in blood. The observation of the blood in the conjunctival vessels may, therefore, represent an additional indication of a thrombotic tendency.

Résumé

„Sludged blood“ n'est pas l'équivalent de thrombose, ni ne signifie qu'une thrombose existe. Dans les cas particuliers on ne peut pas même prédire qu'une thrombose apparaîtra.

Il n'est toutefois pas douteux que ce phénomène d'instabilité avec aggrégation réversible des éléments du sang cause une importante prédisposition à une thrombose quand d'autres facteurs (comportement des thrombocytes, de la paroi et de la lumière des vaisseaux, capacité de coagulation du sang) agissent dans le même sens. L'augmentation de la viscosité du sang, le ralentissement du courant, la sédimentation intravasculaire avec formation de masses adhérentes à la paroi modifiée des vaisseaux, l'obturation des vaisseaux, combinaison d'aggrégation des thrombocytes et des leucocytes avec une hypercoagulabilité sont des aspects particuliers du mécanisme thrombogénétique du au „sludged blood“. Cette instabilité du comportement du sang est classée sous le nom de „veränderte Blutbeschaffenheit“ elle est une cause possible de thrombose à côté des autres causes classiques (empêchement de la circulation sanguine et

altération de la paroi vasculaire). Les érythrocytes peuvent prendre une part importante à la formation primaire du thrombus. La prédisposition à la thrombose se manifeste dans le sang par une formation d'aggrégats circulants. L'observation du sang dans les vaisseaux de la conjonctive bulbaire, utilisée de façon critique, peut être une indication supplémentaire d'une prédisposition aux thromboses.

Literatur

- (1) Arajärvi, T., Zilliacus, H.: Intravascular red cell aggregation in newborn infants with infections. *Acta paediat.* (Uppsala) **41**: 260 (1952).
- (2) Aspenström, G., Bengtson, K. K.: Arterioscleros och blodkoagulation. *Nord. Med.* **56**: 1319 (1956).
- (2a) Bally, P. R.: Über die klinische Bedeutung des Heparins mit besonderer Berücksichtigung der Heparinbelastung als diagnostisches Mittel. *Z. klin. Med.* **148**: 295 (1951).
- (3) Bauer, J.: Sickle cell disease. Circulatory stasis in small blood vessels. *Acta med. scand.* **129**: 1 (1947).
- (4) Berg, H. H.: Thrombo-Embolie und Diätetik. Bemerkungen im Rahmen des Panoramawandels innerer Krankheiten. Thrombose und Embolie. Hamburger Symposion 2./3. 4. 1954 S. 61, Thieme, Stuttgart, 1954.
- (5) Berg, H. H.: Thrombo-Embolie und Diätetik. Bemerkungen im Rahmen des Panoramawandels innerer Krankheiten. *Dtsch. med. Wschr.* **79**: 801 (1954).
- (6) Berg, H. H.: Persönliche Mitteilung.
- (7) Bessis, M., Bricka, M.: Etudes au microscope électronique sur l'hémolyse, l'agglutination, la forme et la structure des globules rouges. *Rev. Hémat.* **5**: 396 (1950).
- (8) Bigelow, W. G., Heimbecker, R. O., Harrison, R. C.: Intravascular agglutination (sludged blood), vascular stasis and sedimentation rate of the blood in trauma. *Arch. Surg.* (Chicago) **59**: 667 (1949).
- (9) Bloch, E. H.: In vivo microscopic observations of the circulating blood in acute myocardial infarction. *Amer. J. med. Sci.* **229**: 280 (1955).
- (10) Bloch, E. H.: Microscopic observations of the circulating blood in man in health and disease. Description of the methods for defining and analysing in vivo the microscopic circulation in health and disease. A survey of human diseases describing the incidence and physical properties of the circulating blood and the reactions of the vessel walls in the bulbar conjunctiva in man. *Ergebn. Anat. Entw.-Gesch.* **35**: 1 (1956).
- (11) Bloch, E. H., Powell, A.: Electron microscopy of human erythrocytes from healthy and sludged blood. *Science* **115**: 46 (1952).
- (12) O'Brien, J. R.: Relation of blood-coagulation to lipaemia. *Lancet* **ii** 690 (1955).
- (13) Brooks, F., Dragstedt, L. R., Warner, L., Knisely, M. H.: Sludged blood following severe thermal burns. *Arch. Surg.* (Chicago) **61**: 387 (1950).
- (14) Brooks, F., Dragstedt, L. R., Warner, L., Knisely, M. H.: Abstract. *J. Amer. med. Ass.* **144**: 1206 (1950).
- (15) Brooks, F., Dragstedt, L. R., Warner, L., Knisely, M. H.: The sequence of circulatory changes following severe thermal burns. *Anat. Rec.* **100**: 644 (1948).
- (16) Bucher-Zimmermann, R.: Elektronenmikroskopische Untersuchungen von Erythrozyten unter spezieller Berücksichtigung der Kälteagglutination. *Helv. med. Acta* **21**: 259 (1954).
- (17) Burrage, W. S., Irwin, J. W., Gordon, P., Petersen, I. G.: Microscopic observations of the pulmonary arterioles, capillaries and venules of living mammals before and during anaphylaxis. *J. Allergy* **24**: 289 (1953).
- (18) Burrage, W. S., Irwin, J. W., Gallemore, J. I., Wang, D. M. K., Gordon, P., Graham, M. J.: Effects of histamine and epinephrine on the small pulmonary blood vessels of living rabbits. *J. Allergy* **25**: 293 (1954).

- (18a) Buzina, R., Keys, A.: Blood coagulation after a fat meal. *Circulation* (N. Y.) 14: 854 (1956).
- (19) Coccius, A.: Über die Ernährungsweise der Hornhaut und die Serum führenden Gefäße im menschlichen Körper. Müller, Leipzig, 1852.
- (20) Cullen, Ch. F., Swank, R. L.: Intravascular aggregation and adhesiveness of the blood elements associated with alimentary lipemia and injections of large molecular substances. Effect on blood-brain barrier. *Circulation* (N. Y.) 9: 335 (1954).
- (21) Ditzel, J.: Virkningerne af ACTH (adrenocorticotrop hormon) på den intravaskulære erythrocytaggregation sammenholdt med sænkingsreaktionerne og plasmafibrinogenniveauet. *Nord. Med.* 45: 872 (1951).
- (22) Ditzel, J.: On the effect of ACTH on the intravascular erythrocyte aggregation, the sedimentation rate and plasma fibrinogen content. *Scand. J. clin. Lab. Invest.* 3: 180 (1951).
- (23) Dragstedt, L. R., Brooks, F., Knisely, M. H., Warner, L.: Physical alterations in circulating blood following burns. *Proc. Amer. Fed. clin. Res.* 2: 108 (1945).
- (24) Ebert, R. H., Wissler, R. W.: In vivo observations of the effects of cortisone on the vascular reaction to large doses of horse serum using the rabbit ear chamber technique. *J. Lab. clin. Med.* 38: 497 (1951).
- (25) Ebert, R. H., Wissler, R. W.: In vivo observations of the vascular reactions to large doses of horse serum using the rabbit ear chamber technique. *J. Lab. clin. Med.* 38: 511 (1951).
- (26) Editorial: Fat and Thrombosis. *Brit. med. J.* 1: 973 (1954).
- (27) Eliot, T. S.: Preliminary report on quinine therapy in traumatic shock. *Anat. Rec.* 106: 191 (1950).
- (28) Fahraeus, R.: The suspension stability of the blood. *Acta med. scand.* 55: 1 (1921).
- (29) Fahraeus, R.: The suspension stability of the blood. *Physiol. Rev.* 9: 241 (1929).
- (30) Finney, R. P. jr.: Microscopic observation of locally burned blood and vessel walls. *Amer. J. Physiol.* 163: 711 (1950).
- (31) Flexner, S.: On thrombi composed of agglutinated red blood corpuscles (preliminary communication). *J. med. Res.* 8 (New series Vol. 3), 316 (1902).
- (32) Forsander, O., Suomalainen, H.: Alcohol intake and erythrocyte aggregation. *Quart. J. Stud. Alcohol* 16: 614 (1955).
- (33) Fröhlich, A.: Über lokale gewebliche Allergie. *Z. Immun-Forschung* 20: 476 (1914).
- (34) Fullerton, H. W., Davie, W. J. A., Anastasopoulos, G.: Relationship of alimentary lipaemia to blood coagulability. *Brit. med. J.* 2: 250 (1953).
- (35) Fulton, G. P., Joftes, D. L., Kagan, R.: Hematologic findings in the total body X-irradiated Hamster. *Blood* 9: 622 (1954).
- (36) Gelin, L. E.: Diskussionsbemerkung. I. Internat. Kongr. Thrombose und Embolie, Basel, 1954. *Verhandl. Ber. S.* 385, Schwabe & Co., Basel, 1955.
- (36a) Gelin, L. E., Löfström, B.: A preliminary study on peripheral circulation during deep hypothermia. Observations on decreased suspension stability of the blood and its prevention. *Acta chir. scand.* 108: 402 (1954).
- (37) Givner, I.: Observations on blood sludging. *Am. J. Ophthal.* 36: 1063 (1953).
- (38) Glenn-Sawyer, C., Roberts, F. M.: The challenge of intravascular clotting. *N. C. med. J.* 15: 53 (1954).
- (39) Gray, S., Warner, R.: Unveröff. Untersuchungen zit. n. Odell und Mitarbeiter.
- (40) Greig, H. B. W.: Inhibition of fibrinolysis by alimentary lipaemia. *Lancet* ii 16 (1956).
- (41) Harders, H.: Eine Apparatur zur Mikroskopie und Photographie der Gefäße und des zirkulierenden Blutes beim kranken Menschen. *Med. Klin.* 51: 1181 (1956).
- (42) Harders, H.: Neue Beobachtungen zum Diätfehler. *Verh. dtsch. Ges. inn. Med.* 62: 499 (1956) und 62: 513 (1956).
- (43) Harders, H.: Über einige klinische Aspekte der intravasalen Erythrozytenballung. *Schweiz. med. Wschr.* 87: 11 (1957).

- (44) Harders, H.: Makroglobulinämie Waldenström. Beitrag zur Entstehung der Symptome. Dtsch. med. Wschr. 82: 71 (1957).
- (45) Harders, H.: Unveröffentlichte Untersuchungen.
- (46) Higginbotham, A. C., Williams, A. V. jr., Knisely, M. H.: Some acute effects of dietary fat on intravascular agglutination in cardiac patients. Anat. Rec. 121: 310 (1955).
- (46a) Higginbotham, A. C., Williams, A. V. jr.: Intravascular agglutination of the blood following fat ingestion. A possible factor in the production of angina pectoris and coronary thromboses, and in the pathogenesis of atherosclerosis. J. South Carolina Med. Ass. 53: 1 (1957).
- (47) Hirschboeck, J. S., Woo, M.: A clinical evaluation of the blood „sludge“ phenomenon. Amer. J. med. Sci. 219: 538 (1950).
- (48) Hueter, C.: Mitteilungen über globulöse Stase und globulöse Embolie. Dtsch. Z. Chir. 4: 105 und 330 (1874).
- (49) Irwin, J. W., Burrage, W. S.: Effects of cortisone and corticotrophin on allergic reactions. Postgrad. med. J. 14: 262 (1953).
- (50) Irwin, J. W., Weille, F. L., Burrage, W. S.: Small blood vessels during allergic reactions. Ann. Otol. Rhinol. Laryngol. 64: 1164 (1955).
- (51) Jayle, M. F. in: Polonovski, M.: La vitesse de sédimentation globulaire. Exp. ann. Biochim. méd. 5ème Série, S. 105, Masson, Paris, 1945.
- (51a) Keys, A., Buzina, R., Grande, F., Anderson, J. T.: Effects of meals of different fats on Blood Coagulation. Circulation (N. Y.) 15: 274 (1957).
- (52) Knisely, M. H., Eliot, Th. S., Bloch, E. H.: Sludged blood in traumatic shock. I. Microscopic observations of the precipitation and agglutination of blood flowing through vessels in crushed tissues. Arch. Surg. (Chicago) 51: 220 (1945).
- (53) Knisely, M. H., Stratman-Thomas, W. K., Eliot, Th. S., Bloch, E. H.: Knowlesi malaria in monkeys. I. Microscopic pathological circulatory physiology of rhesus monkeys during acute plasmodium Knowlesi malaria. J. nat. Malar. Soc. 4: 285 (1945).
- (54) Knisely, M. H., Bloch, E. H., Eliot, Th. S., Warner, L.: Sludged blood. Science 106: 431 (1947).
- (55) Knisely, M. H., Bloch, E. H., Eliot, Th. S., Warner, L.: Sludged blood. Trans. Amer. ther. Soc. 48/49: 95 (1950).
- (56) Knisely, M. H., Warner, L.: Methods for the study of formation of thrombi in vivo. Several steps in the formation of thrombi in vivo. 1. Internat. Kongr. Thrombose und Embolie, Basel, 1954. Verhandl. Ber., S. 377 und 385, Schwabe & Co., Basel, 1955.
- (57) Koller, F.: Diskussionsbemerkung. Verh. dtsh. Ges. inn. Med. 62: 512 (1956).
- (58) Kuo, P. T., Joyner, C. R.: Angina pectoris induced by fat ingestion in patients with coronary artery disease. Ballistocardiographic and electrocardiographic findings. J. Amer. med. Ass. 158: 1008 (1955).
- (58a) Kuo, P. T., Joyner, C. R.: Effect of heparin on lipemia-induced angina pectoris. J. Amer. med. Ass. 163: 727 (1957).
- (59) MacLagan, N. F., Billimoria, J. D.: Food lipids and blood coagulation. Lancet 235 (1956).
- (60) Lange, K., Weiner, D., Boyd, L. J.: Frostbite. Physiology, Pathology and Therapy. New Engl. J. Med. 237: 383 (1947).
- (60a) Lasch, H. G., Schimpf, Kl.: Blutgerinnung und alimentäre Fettbelastung. Dtsch. Arch. Klin. Med. 203: 146 (1956).
- (61) Laufman, H., Martin, W. B., Tanturi, C. A.: Effect of heparin and dicoumarol on sludge formation. Science 108: 283 (1948).
- (62) Laufman, H., Martin, W. B., Tuell, S. W.: The pattern of vasospasm following acute arterial and venous occlusions. Surg. Gynec. Obstet. 87: 641 (1948).
- (63) Liebesny, P.: Kapillarkreislaufbeobachtungen im Höhenklima. Wien. med. Wschr. 50: 2177 (1921).
- (64) Lindgren, St.: Multipla lunginfiltration vid shock och hög sänka. Nord. Med. 47: 569 (1952).

- (65) Marmont, A., Palmieri, A.: Thrombophilia: A clinical and hematologic problem. Proc. Internat. Soc. Hematol. Paper No. 72, S. 457 (1950).
- (66) Marmont, A., Palmieri, A.: La Trombofilia arteriosclerotica. Introduzione allo studio della diagnostica funzionale della coagulabilità ematica nell'arteriosclerosi. Rec. Progr. Med. 11: 145 (1951).
- (67) Marmont, A., de Matteis, F., Mariotti, L.: Observations biomicroscopiques sur la circulation conjonctivale dans la cryoagglutininémie chronique a hauts titres et dans les états conditionnant le phénomène du "sludged blood". Schweiz. med. Wschr. 85: 902 (1955).
- (68) Martin, W. B., Laufman, H., Tuell, S. W.: Rationale of therapy in acute vascular occlusions based upon micrometric observations. Ann. Surg. 129: 476 (1949).
- (69) de Matteis, F., Mariotti, L.: La riproduzione sperimentale per sola via fisica dello "sludged blood". Minerva med. (Torino) 46: 1 (1955).
- (70) de Muro, P., Focosi, M.: Vascular Allergy: Experimental studies on allergic thrombosis of the retinal veins. J. Allergy 22: 114 (1951).
- (71) Odell, L. D., Aragon, G. T. Pottinger, R. E.: Relationship between erythrocyte sedimentation rate, sludged blood and Plasma proteins during pregnancy. Amer. J. Obstet. Gynec. 54: 596 (1947).
- (72) Renner, W. F., McShane, J. R.: The role of autoagglutinins in hemolytic anemias. South. med. J. 40: 973 (1947).
- (72a) Schuppli, R.: Thrombose und Allergie. 1. Internat. Kongr. Thrombose und Embolie, Basel, 1954, Verhandl. Ber. S. 516, Schwabe & Co., Basel, 1955.
- (73) Stoner, H. B., Green, H. N.: Bodily reactions to trauma. Further studies on the effect of ischaemia on the clotting factors of muscle. Brit. J. exp. Path. 32: 183 (1951).
- (74) Swank, R. L.: Changes in blood produced by a fat meal and by intravenous heparin. Amer. J. Physiol. 164: 798 (1951).
- (75) Swank, R. L.: Effect of high fat feedings on viscosity of the blood. Science 120: 427 (1954).
- (76) Swank, R. L., Cullen, Ch. F.: Circulatory changes in the hamster's cheek pouch associated with alimentary lipemia. Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.) 82: 381 (1953).
- (77) Thies, H. A.: Unveröffentlichte Untersuchungen.
- (78) Thorsén, G., Hint, H.: Aggregation, sedimentation and intravascular sludging of erythrocytes. Interrelation between suspension stability and colloids in suspension fluid. An experimental study. Acta chir. scand. Suppl. 154: 1 (1950).
- (79) Timonen, S., Zilliacus, H.: Sludged blood in allergy. Acta med. scand. 135: 292 (1949).
- (80) Volpé, R., Bruce-Robertson, A., Fletcher, A. A., Charles, W. B.: Essential Cryoglobulinaemia. Review of the literature and report of a case treated with ACTH and cortisone. Am. J. Med. 20: 533 (1956).
- (81) Warner, L.: Motion picture taken in living animals demonstrating the settling of masses of agglutinated blood cells from columns of moving sludged blood to the lower sides of the vessels. Anat. Rec. 100: 784 (1948).
- (82) Wasastjerna, C., Dameshek, W., Komninos, Z. D.: Direct observations of the intravascular agglutination of red cells in acquired autoimmune hemolytic anemia. J. Lab. clin. Med. 43: 98 (1954).
- (82a) Williams, A. V., Higginbotham, A. C., Knisely, M. H.: Increased blood cell agglutination following ingestion of fat, a factor contributing to cardiac ischemia, coronary insufficiency, and anginal pain. Angiology 8: 29 (1957).
- (83) Willson, J. T.: In vivo observations on the effect on blood circulation of tissue homogenate or thromboplastin injection. Anat. Rec. 115: 379 (1953).
- (84) Wöhlisch, E., Bohnen, P.: Mikroskopische Untersuchungen am Schwangerenblut. Als Beitrag zur Theorie des Phänomens der Blutkörperchensenkung. Klin. Wschr. 3: 472 (1924).

- (85) Youngner, J. S., Nungester, W. J.: The effect of type III pneumococcus polysaccharide and gelatin on the circulation and sedimentation rate of erythrocytes in mice. *J. infect. Dis.* 74: 247 (1944).
- (86) Zilliacus, H.: The intravascular aggregation of erythrocytes in certain gynecological and obstetrical conditions. *Nord. Fören. Obstet. Gyn. Kongressförh.* 348 (1948).
- (87) Zilliacus, H., Soiva, K.: The intravascular aggregation of erythrocytes with particular reference to inflammatory pelvic cases. *Duodecim (Helsinki)* 583 (1948).
- (88) Zilliacus, H., Ehrnrooth, C. A.: Intravaskulär erythrocytaggregation vid graviditet, partus och puerperium. *Nord. Med.* 39: 1415 (1948).
- (89) Zilliacus, H., Soiva, K.: Intravaskulär erythrocytaggregation vid abrasion av uteruskaviteten. *Nord. Med.* 39: 1417 (1948).
- (90) Zilliacus, H.: Venous thrombosis and intravascular aggregation of erythrocytes. *Acta chir. scand.* 99: 407 (1950).
- (91) Zilliacus, H.: Die thrombo-embolische Krankheit. *Med. Welt* 20: 343 (1951).
- (92) Zilliacus, H.: Intravascular erythrocyte aggregation and the sedimentation reaction in local inflammation in the tissues. *Acta med. scand.* 140: 149 (1951).
- (93) Zilliacus, H.: Intravascular erythrocyte aggregation during menstruation. *Ann. Chir. Gynaec. Fenn.* 41: 125 (1952).
- (94) Zilliacus, H.: Thrombo-embolism after radiation treatment of cancer of the genital organs. *Ann. Chir. Gynaec. Fenn.* 41: 232 (1952).
- (95) Zsotér, T., Szabo, M., Lusztig, G.: Untersuchungen über Heparinwirkung am Mesoappendix der Ratte. *Z. ges. exp. Med.* 127: 256 (1956).

(Anschrift des Verf.: 1. Medizinische Universitätsklinik Hamburg 20, Martinistraße 52.)