

HANDBUCH DER
ALLGEMEINEN PATHOLOGIE

DRITTER BAND / ZWEITER TEIL

DIE ORGANE

DIE ORGANSTRUKTUR ALS GRUNDLAGE DER
ORGANLEISTUNG UND ORGANERKRANKUNG

I

BEARBEITET VON

H. BEGEMANN · F. BOLCK · F. J. LANG
W. G. J. PUTSCHAR · H. SCHNEIDER · G. K. STEIGLEDER

REDIGIERT VON

F. ROULET

MIT 220 ZUM TEIL FARBIGEN ABBILDUNGEN



SPRINGER-VERLAG
BERLIN · GÖTTINGEN · HEIDELBERG

1960

Alle Rechte, insbesondere das der Übersetzung in fremde Sprachen vorbehalten
Ohne ausdrückliche Genehmigung des Verlages ist es auch nicht gestattet, dieses
Buch oder Teile daraus auf photomechanischem Wege (Photokopie, Mikrokopie)
zu vervielfältigen

© by Springer-Verlag OHG · Berlin · Göttingen · Heidelberg 1959

Printed in Germany

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in
diesem Werk berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme,
daß solche Namen im Sinn der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung
als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürften

Druck der Universitätsdruckerei H. Stürtz A.G., Würzburg

HANDBUCH DER ALLGEMEINEN PATHOLOGIE

HERAUSGEGEBEN VON

F. BÜCHNER E. LETTERER F. ROULET

DRITTER BAND

ZWISCHENSUBSTANZEN
GEWEBE · ORGANE

ZWEITER TEIL



SPRINGER-VERLAG
BERLIN · GOTTINGEN · HEIDELBERG

1960

Inhaltsverzeichnis.

	Seite
Das Blut als Organ. Von Professor Dr. HERBERT BEGEMANN-Freiburg i. Br. Mit 8 Ab-	
bildungen	1
Die durch die flüssige Struktur des Blutes gegebenen Störungsmöglichkeiten	2
Die durch eine verkürzte Lebensdauer der Einzelzellen bedingten Erkrankungen	6
a) Störungen durch autoaggressive Substanzen	6
b) Andere Krankheitsbilder durch verkürzte Zell-Lebensdauer	13
Durch Störungen der Zellneubildung hervorgerufene Erkrankungen	17
Die funktionellen Besonderheiten als Grundlagen der Pathologie des lymphatischen Systems	35
Die regulativen Störungen des Blutes	39
Literatur	40
Der Verdauungstrakt und die großen Drüsen. Von Professor Dr. F. BOLCK-Jena. Mit 96 Abbildungen	44
I. Einleitung	44
II. Mundhöhle, Speicheldrüsen und Rachenraum	45
1. Normal-anatomische und vergleichend-anatomische Vorbemerkungen	45
a) Die Mundhöhle als mechanisch-motorisch tätiges Organ	45
α) Die Schleimhaut und die Wand der Mundhöhle	45
β) Die Zunge	47
γ) Der Pharynx	48
δ) Das Zahnsystem	48
b) Die Mundhöhle als verdauendes Organ	56
α) Die Speicheldrüsen	56
β) Das Geschmacksorgan der Zunge	57
γ) Die großen Speicheldrüsen	57
c) Die Mund- und Rachenhöhle als Organ der geweblichen Abwehrleistung	60
Die lymphatischen Organe des Zungengrundes und des Rachenraumes	60
2. Allgemeine Pathologie des Mund- und Rachenraumes	62
a) Der mechanisch-motorische Funktionskreis und seine Strukturen als krankheitsgestaltender Faktor	62
α) Die Mundschleimhaut	62
β) Die Zunge	63
γ) Der weiche Gaumen und die Uvula	64
δ) Der Zahn	65
Die Parodontopathien S. 66. — Die Caries S. 69. — Die Pulpitis S. 71 —	
Periodontitis apicalis S. 73.	
b) Die digestive Funktion und ihre Strukturen als krankheitsgestaltender Faktor. Die großen Kopfspeicheldrüsen	76
α) Störungen der Sekretion und Sekretabgabe	76
Verminderung des Sekretes S. 76. — Vermehrung des Sekretes S. 77. —	
Falsche Zusammensetzung des Sekretes S. 78.	
β) Störungen des Sekrettransportes	79
γ) Die Zusammenfassung der Störungen der Sekretproduktion, Sekret-	
abgabe und des Sekrettransportes unter dem Begriff der Dyschylie	80
δ) Der Zusammenhang der Funktionen der Speicheldrüsen als Grundlage krankhafter Vorgänge	80
ε) Der Zusammenhang mit den anderen Funktionen der Mundhöhle als Grundlage krankhafter Vorgänge	84
c) Die Funktion der örtlichen geweblichen Verdauungsleistung und ihrer Strukturen als krankheitsgestaltender Faktor	85

	Seite
III. Oesophagus	88
1. Anatomische und physiologische Vorbemerkungen	88
Die mechanisch-motorische Funktion und ihr gestaltlicher Ausdruck im Aufbau des Organs	88
2. Allgemeine Pathologie des Oesophagus	91
Die mechanisch-motorische Funktion und ihre Struktur als krankheitsgestaltender Faktor	91
IV. Magen	97
1. Anatomische, phylo- und ontogenetische sowie physiologische Vorbemerkungen	97
2. Allgemeine Pathologie des Magens	112
a) Mechanik und Motorik	112
α) Wirkungen aus der Umgebung	112
β) Wirkungen am Magen selbst	113
b) Sekretion	116
α) Die Verminderung der Sekretion	116
β) Vermehrung der Sekretion	117
γ) Die Umgestaltung des drüsigen Schleimhautorgans in seiner Eigenschaft als Sekretionsstätte am Beispiel der gewöhnlichen Gastritis	118
c) Regeneration	128
d) Parenterale Verdauung	130
e) Zusammenhang der Funktionskreise am Beispiel der Geschwürkrankheit des Magens und Duodenums	131
V. Darm	145
1. Anatomische Vorbemerkungen	145
2. Allgemeine Pathologie des Darmes	170
a) Mechanische und motorische Funktionsschicht	170
b) Funktionen der Verdauung	179
α) Die Änderung des Verhältnisses von Darmwand zum Darminhalt als krankheitsgestaltender Faktor	179
β) Die Verlängerung und abschnittsweise Gliederung des Darmes im Dienst der Verdauungsfunktion als krankheitsgestaltender Faktor	183
γ) Das Schleimhautrelief im Dienst der Verdauungsfunktion als krankheitsgestaltender Faktor	185
c) Regeneratorische Funktionsschicht	197
d) Funktion der parenteralen Verdauung in der Darmwand	205
e) Endokrine Funktionsschicht	214
f) Verknüpfung der Funktionen	218
VI. Leber	219
1. Anatomische und physiologische Vorbemerkungen	219
a) Zur Phylogenese	219
b) Die beiden konstruktiven Probleme der Leber (die Struktur der Leber als Ausdruck der Ingestivfunktion)	220
α) Verbindung der Gallecapillaren mit den interlobären Gallekanälchen	221
β) Verbindung der Leber mit dem Blutstrom	221
c) Gliederung der Leber	226
α) Räumliche Gliederung der Struktur	226
β) Zeitliche Gliederung der Leistung	229
d) Zur submikroskopischen Struktur und Stoffwechselfunktion	229
e) Regulationstätigkeit der Leber im Gesamtkreislauf	230
2. Allgemeine Pathologie der Leber	232
a) Hepatitis epidemica	232
b) Über Entzündungsformen der Leber	237
c) Über Erkrankungen des Leberepithels und ihre Ursachen	239
α) Sauerstoffmangel	240
β) Kreislaufstörung	241
γ) Nutritive Faktoren	243
δ) Beziehungen zwischen Verfettung und Nekrose	245
ϵ) Hormonwirkungen und Beziehungen zu endokrinen Drüsen	246
ζ) Rückwirkungen der Epithelveränderungen auf das Lebermesenchym sowie Beziehungen zwischen Pathogenese, Funktionsstörung und Gewebsumformungen	247

d) Über allgemeine und örtliche Stoffwechselfhleistungen bei Lebererkrankungen	249
e) Störungen der sekretorischen und exkretorischen Funktion der Leberzellen	250
f) Über Ikterusfragen	252
g) Korrelation zwischen Nervensystem und Lebererkrankung	254
h) Die Cirrhosen im Rahmen einer allgemeinen Pathologie der Leber	254
α) Formale Genese der posthepatitischen Cirrhose	255
aa) Die Bedeutung der Epithelnekrosen und Angio-Mesenchymreaktion für die formale Genese der Lebercirrhose	257
bb) Die Bedeutung der „Grenzplatte“ für die formale Genese der Lebercirrhose	259
β) Cholostatisch-cholangitische Cirrhosen	262
γ) Zusammenfassung der formalen Genese der Lebercirrhosen	263
δ) Seltene Cirrhoseformen	263
aa) SpeicherungsCirrhosen	264
αα) Eisenspeicherung	264
ββ) Fettspeicherungs- und andere seltene SpeicherungsCirrhosen	267
bb) Endophlebitis hepatica obliterans	268
e) Einteilungsgrundsätze der Lebercirrhosen	269
i) Zusammenfassende Betrachtung einer allgemeinen Pathologie der Leber	270
VII. Pankreas	272
1. Anatomische und physiologische Vorbemerkungen	272
a) Entwicklungsgeschichtliches	272
b) Funktionelle Struktur	273
α) Acinus- und Gangepithel: Aufnahme, Neubildung und Aussonderung von Stoffen	274
β) Acinus- und Gangepithel: Strukturelle und funktionelle Beziehungen zum Gefäßbindegewebe	278
γ) Acinus- und Gangepithel: Energetische Betrachtung der Sekretionsvorgänge	279
c) Physiologische Betrachtungen	280
2. Allgemeine Pathologie des exokrinen Pankreas	283
a) Die sekretorische Funktion und ihre Strukturen als krankheitsgestaltender Faktor	283
α) Einteilungsprinzipien	283
β) Verminderung des Sekretes	284
Klinische und morphologische Gesichtspunkte	284
γ) Vermehrung des Sekretes	287
δ) Falsche Zusammensetzung des Sekretes	287
b) Die Transportfunktion und ihre Strukturen als Grundlage krankhafter Veränderungen	289
Sekretion gegen Hindernisse und Folgen	289
Akute hämorrhagische Pankreasnekrose	293
c) Über die Zusammenfassung der gestörten Funktionen (Sekretbildung, Sekretabgabe und Sekrettransport) und ihre Strukturen unter dem Begriff der „Dyschylie“	295
d) Der Zusammenhang der exokrinen Pankreasfunktionen und ihrer Strukturen mit den Funktionen und Strukturen des Magen-Darmkanals, der Leber und der extrahepatischen Gallenwege als Grundlage krankhafter Veränderungen	297
e) Die regeneratorsche Funktion im Pankreas als mitgestaltender Faktor im Krankheitsgeschehen	301
f) Zusammenhang der Funktionen und ihrer Strukturen am Beispiel der Pankreatitis	303
VIII. Extrahepatische Gallenwege und Gallenblase	304
1. Normal-anatomische und physiologische Vorbemerkungen	304
a) Die mechanische und motorische Funktion in ihrer funktionellen Morphologie	304
α) Die funktionellen Strukturen der Gallenblase und Gallenwege	304
β) Bewegungsphysiologie der Gallenblase und Gallenwege sowie ihre Regulationen	310
b) Die Funktion der Umarbeitung der Galle	313
c) Einige vergleichend anatomische Betrachtungen	315

	Seite
2. Allgemeine Pathologie der Gallenblase und der extrahepatischen Gallenwege	316
a) Die mechanischen und motorischen Funktionen und die ihnen zugeordneten Strukturen als Grundlagen krankhafter Vorgänge	316
Die funktionellen und organisch bedingten Dyskinesien	316
b) Die Funktionen der Umarbeitung der Galle und ihrer Strukturen als Grundlagen krankhafter Vorgänge	321
Die Gallensteinbildung	321
c) Die Beziehungen zu den großen Verdauungsdrüsen sowie zum Magen und Duodenum als krankheitsgestaltende Faktoren	324
Literatur	331
General pathology of the musculo-skeletal system. By Professor Dr. WALTER G. J. PUTSCHAR-Charleston, W. Va. (USA). With 49 figures	363
Introduction	363
The integration of the musculo-skeletal system	363
I. Bones	364
1. The matrix	364
A. The organic portion (bone matrix)	364
Bone collagen p. 364.	
Ground substance of bone (osseomucoid)	366
Chemistry p. 366. — Morphology p. 366. — The „resistant“ protein p. 366.	
B. The inorganic portion (the bone mineral)	367
Chemistry p. 367. — The crystal p. 367. — Crystal-collagen relations p. 369.	
C. Citrate in bone	370
Chemistry p. 370. — Physiology p. 371.	
2. The cells	371
A. The osteoblast	371
Alkaline Phosphatase p. 374. — Histogenesis p. 374.	
B. The osteocyte	375
C. The osteoclast	377
Size and shape p. 377. — Cytoplasmic differentiation p. 377. — Histogenesis p. 377. — Evidence of osteoclastic function p. 378.	
3. The tissue	381
A. The structure of lamellar bone	382
The size and shape of the osteon p. 382. — Differences in mineralization p. 384.	
B. Cartilage	386
Matrix p. 386. — Histochemistry. Lipids p. 388. — Carbohydrates p. 388. — Nucleoproteins p. 388. — Enzymes p. 388. — Matrix synthesis p. 389. — Vascular channels in cartilage p. 390.	
4. The organ and its adaptation to function	392
External form p. 392. — Internal structure p. 392. — Adaptation to abnormal mechanical forces p. 393.	
5. Development and growth	394
Embryonic development p. 394. — Growth p. 395. — The epiphysial disc p. 395. — Disturbances of epiphysial growth p. 396. — Epiphysis p. 396. — Periosteum p. 396. — Bone marrow p. 397.	
6. Remodeling and aging	397
Remodeling of the growing metaphysis p. 398. — Remodeling after epiphysial closure p. 398. — Remodeling of the marrow cavity p. 398. Remodeling of the cortex p. 400. — Aging p. 401.	
7. Internal influences	401
A. Circulation and nervous influences	401
Skeletal circulation p. 402. — Arteries p. 402. — Veins p. 402. — Sinusoids and capillaries p. 402. — Physiologic considerations p. 403. Lymphatics p. 403. — Nerves p. 403. — Effects of abnormal circulation p. 403. — Effects of hyperemia p. 403. — Effects of ischemia p. 404. — Circulation in Paget's disease p. 404. — Neurovascular effects p. 405.	

	Seite
B. The action of hormones on skeletal tissues	405
a) Pituitary growth hormone (somatotropic hormone)	406
Deficiency of growth hormone p. 406. — Excess of growth hormone p. 406	
b) Thyroid hormone	407
Deficiency of thyroxin p. 407. — Excess of thyroxin p. 407. — Relationship between skeletal growth and maturation p. 407.	
c) Parathyroid hormone	408
Hypoparathyroidism p. 408. — Hyperparathyroidism p. 409. — The action of parathormone on skeletal tissues p. 411.	
d) Ovarian hormones	412
Estrogen p. 412. — Progesterone p. 413.	
e) Testicular hormones	413
Testicular deficiency p. 413. — Testosterone p. 413.	
f) Adrenal hormones	413
Mineral corticoids p. 413. — Glucocorticoids p. 414.	
8. External influences	414
A. Effects of nutrition	414
Protein and amino-acids p. 414. — Elements p. 415.	
B. The action of vitamins on skeletal tissues	416
a) Vitamin A	416
Hypovitaminosis A p. 416. — Hypervitaminosis A p. 418.	
b) Vitamin B complex	418
c) Vitamin C	419
Normal histochemistry p. 419. — Vitamin C deficiency p. 419. — Bone repair in vitamin C deficiency p. 421. — The action of vitamin C on skeletal tissue p. 421.	
d) Vitamin D	421
Vitamin D deficiency p. 422. — Hypervitaminosis D p. 423. — Action of vitamin D p. 423.	
C. Extraneous and poisonous substances	423
D. Ionizing radiation	424
Internal radiation p. 424. — External radiation p. 426.	
9. Fracture repair and transplants	426
Fracture repair p. 426. — Vitamins and bone repair p. 427. — Hormones and bone repair p. 427. — Transplants p. 427. — Bone grafts p. 428. — Bone marrow grafts p. 429. — Periosteum grafts p. 429. — Cartilage grafts p. 429.	
10. The mechanical burden	429
Breaking strength p. 430. — Behavior under mechanical stress p. 430. Results of mechanical overburden p. 430.	
11. The metabolic burden	433
Osteoporosis p. 433. — Osteomalacia (adult rickets) p. 433. — LOOSERS ZONES and MILKMAN'S syndrome p. 433. — Renal osteopathy p. 434.	
12. Inflammation	434
13. Neoplasia	437
Primary neoplasms p. 437. — Metastatic neoplasms p. 438.	
II. Joints	439
1. Structure and function	439
Embryology p. 439. — Articular cartilage p. 439. — The joint space p. 441. — Synovial membrane p. 441. — Synovial fluid p. 442.	
2. Degenerative changes	443
Aging p. 443. — Lipids in cartilage degeneration p. 444. — Degenerative arthritis p. 444.	
3. Inflammatory changes	445
Purulent bacterial arthritis p. 445. — Tuberculous arthritis p. 445. — Rheumatoid arthritis p. 445. — Experimental arthritis p. 446. — Steroid hormones and arthritis p. 446.	

	Seite
III. Muscles	446
1. Structure and function	446
Embryology p.447. — The structure of the striated muscle fiber p. 447.	
Biochemistry and its relation to muscle contraction p. 448. — Different types of muscle fibers p. 449. — The muscle as an organ p. 449. — The mechanical muscle unit p. 449. — The neurological muscle unit p. 450. Muscle spindles p. 451. — Blood vessels and lymphatics p. 451.	
2. Reaction patterns of skeletal muscle	451
A. Denervation and reinnervation	452
Biochemical and functional changes after denervation p. 452. — Reinnervation p. 452.	
B. Repair and regeneration	453
Segmental repair of skeletal muscle fibers p. 453. — Regeneration of skeletal muscle fibers p. 453.	
C. Atrophy	454
Atrophy of disuse p. 454. — Atrophy of malnutrition p. 454. — Age changes p. 454. — Neural atrophy p. 455.	
D. Hypertrophy	455
E. Dystrophy	456
Biochemistry of dystrophic muscle p. 456.	
F. Toxic degeneration	456
3. External and internal influences	456
A. Action of vitamins	456
B. Action of hormones	457
C. Ionizing radiation	458
D. Poisons	458
4. Certain characteristic aspects of muscle disease	459
A. Circulatory changes	459
Effects of ischemia p. 459. — Vascular injury and occlusion p. 459. — Peripheral vascular disease p. 459.	
B. Inflammation (myositis)	460
C. Myositis ossificans	460
D. Neoplasia	461
E. Rigor mortis	461
Bibliography	461
 Die Organstruktur des Genitaltractus als Grundlage der Organleistung und Organ- erkrankung. Von Professor Dr. F. J. LANG und Dozent Dr. H. SCHNEIDER-Inns- bruck. Mit 11 Abbildungen	
	489
Einleitung	489
I. Die Keimdrüsen	491
Der Hoden	491
Struktureller Einbau des Hodens in seine Umgebung	491
Der strukturelle Aufbau des Hodens	492
Das Ovarium	494
Struktureller Einbau des Ovariums in seine Umgebung	494
Der strukturelle Aufbau des Ovariums	496
II. Das Kanalsystem zum Abtransport der Keimzellen	503
Die Transportwege für die männlichen Keimzellen	503
Der Nebenhoden	503
Struktureller Einbau in die Umgebung S. 503. — Struktureller Aufbau des Organs S. 504.	
Der Ductus deferens und seine Anhangsorgane	505
Der Ductus deferens	505
Struktureller Einbau des Ductus deferens in seine Umgebung S. 505. — Struktureller Aufbau des Ductus deferens S. 505.	
Die Glandula vesiculosa	508
Der Ductus ejaculatorius	508

	Seite
Die Prostata	509
Struktureller Einbau der Drüse in die Umgebung S. 509. — Struktureller Aufbau der Drüse S. 509.	
Die Pars prostatica urethrae	513
Die Pars diaphragmatica der Harnsamenröhre	514
Die Transportwege für die weiblichen Keimzellen	515
Der Eileiter	515
Struktureller Einbau in die Umgebung S. 515. — Struktureller Aufbau des Organs S. 515.	
Der Uterus	518
Struktureller Einbau in die Umgebung S. 518. — Struktureller Aufbau des Uterus S. 519.	
Die Vagina	525
Struktureller Einbau in die Umgebung S. 525. — Struktureller Aufbau der Vagina S. 526	
III. Die äußeren Geschlechtsorgane.	527
Die äußeren männlichen Geschlechtsorgane	527
Der Penis	527
Struktureller Einbau des Penis in seine Umgebung S. 527. — Struktureller Aufbau des Penis S. 528	
Das Scrotum	533
Die äußeren weiblichen Geschlechtsorgane	534
Die Vulva	534
Literatur.	535
Die Struktur der Haut als Grundlage ihrer Leistung und Erkrankung. Von Professor Dr. GERD KLAUS STEIGLEDER-Frankfurt a. M./New York (N. Y.) USA. Mit 56 Abbildungen	539
Einleitung	539
Die Epidermis	541
Hornschiebt	542
Hyperkeratose	542
Parakeratose	545
Verhornung von Einzelzellen	547
Dyskeratose	548
Krankhafte folliculäre Verhornung	548
Die Übergangsschicht	549
Die verdickte Epidermis.	551
Acanthose	557
Präcancerosen	561
Trennung des Zusammenhangs der Epidermis	562
Bläschenbildung.	562
Spongiotische Bläschen	562
Bläschenbildung mit ballonierender und mit retikulierender Degeneration	567
Blasenbildung.	569
Spaltblase	569
Acantholytische Blasenbildung	573
Pustel	577
Atrophie	578
Dem Nervensystem zugehörige Strukturen in der Epidermis	579
Die Pigmentbildner in der Epidermis	579
Cutis	582
Grundsubstanz	583
Halteschicht zwischen Epidermis und Cutis	584
Reticulumfasern.	585
Elastische Fasern	585
Kollagene Fasern	589
Auftreten und Ablagerung von Substanzen aus dem Gewebe und der Blutbahn in der Cutis	591
α) Metachromatische Substanzen einschließlich Amyloid	591
β) Lipide	594
Infiltrate in der Cutis und Subcutis	596

	Seite
Die Gefäße der Haut	604
Die Subcutis	610
Das Fettgewebe der Haut	611
Die Nerven der Haut	613
Die epithelialen Anhangsgebilde der Haut	615
Haarbalg und Talgdrüse	615
Apokrine Schweißdrüsen	625
Ekkrine Schweißdrüsen	630
Schluß	639
Literatur	639
Namenverzeichnis	666
Sachverzeichnis	702

Das Blut als Organ.

Von

HERBERT BEGEMANN-Freiburg i. Br.

Mit 8 Abbildungen.

Als Organ betrachtet, unterscheidet sich das Blut in vielfacher Weise von den übrigen Organen. Die augenfälligste Eigentümlichkeit ist sein flüssiger Zustand, der bedingt ist durch seine spezielle Funktion, Bindeglied zu sein zwischen den übrigen Organen. Seine Hauptaufgaben sind Stofftransport und Gasaustausch. Darüber hinaus kommen ihm wesentliche Funktionen bei der Infektabwehr zu. Diese verschiedenen Aufgaben machen ein Nebeneinander und Ineinander von 2 Gewebs-Phasen notwendig: der cellulären und der flüssigen, von denen beide ungefähr den halben Volumenanteil des Blutes ausmachen. Beide Blutphasen haben ihre speziellen Aufgaben, doch ergänzen und unterstützen sie sich in manchen ihrer Funktionen, z. B. Infektabwehr und Gasaustausch, so daß neue, aus beiden Phasen gemischte Funktionseinheiten entstehen.

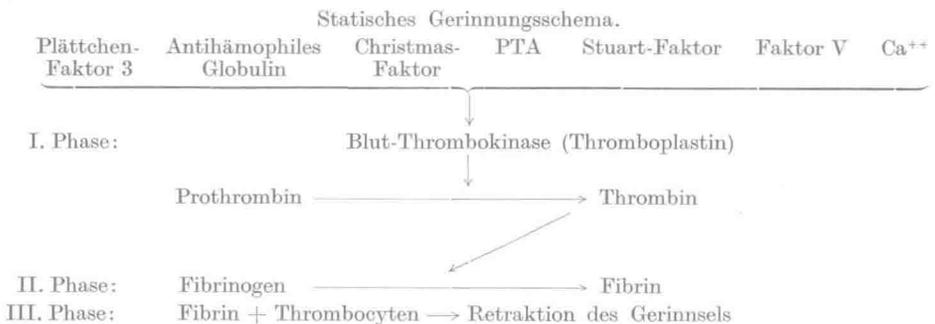
Das zweite wichtigste Unterscheidungsmerkmal gegenüber den übrigen Körperorganen liegt in der Trennung des eigentlichen funktionstüchtigen Blutes und seiner Regenerationszentren. Diese sind beim Embryo in verschiedenen Organen, vor allem in Leber und Milz, sowie in bestimmten Bindegewebszonen eingelagert, beim gesunden Erwachsenen aber im wesentlichen auf das Knochenmark beschränkt. Zum blutbildenden Knochenmark kommt als Regenerationszentrum das lymphatische System, das innerhalb des Blutes eine eigene celluläre und humorale Einheit bildet, das durch mancherlei Regulationsmechanismen aber mit dem Gesamtorgan eng verknüpft ist. Die Ausbildung eines ausgedehnten Regenerationssystems für das Blut war notwendig, weil die Lebensdauer der Blutzellen infolge der Herauslösung aus dem festen Zellverband und im Hinblick auf die speziellen Funktionen sehr beschränkt und im Vergleich zu den übrigen Körperzellen recht kurz ist. Neben Knochenmark und Lymphknoten ist auch noch eine Reihe weiterer Zellsysteme an der Bildung vor allem der flüssigen Blutphase, des Plasmas, beteiligt. Diese Zellen sind an verschiedenen Stellen des Körpers verteilt. Da sie größtenteils aber noch andere Funktionen, die nicht unmittelbar mit der Blutbildung zu tun haben, ausüben, in vielen Fällen ihre Funktion innerhalb der Bildung von Plasmabestandteilen nicht im einzelnen feststeht, können sie noch nicht zum Blutorgan gezählt werden, doch ergeben sich in ihrer Pathologie Übergänge zu den Erkrankungen des Blutes (z. B. Retikulosen).

Die hier angedeuteten strukturellen Besonderheiten des Blutes weisen bereits den Weg zum Verständnis der krankhaften Veränderungen. Der flüssige Zustand dieses Organs, der es ihm auf der einen Seite ermöglicht, mit allen übrigen Geweben des Körpers in engste Verbindung zu treten, bedeutet für den Gesamtorganismus lebensbedrohliche Gefährdung infolge Verlusts durch jede kleine Läsion. Ein eigenes fein ausgewogenes System ist daher notwendig, das bei jeder kleinen Verletzung das Blut vom flüssigen zum festen Zustand überführen kann. Doch

ist in diesem Schutzsystem bereits ein neues Gefahrenmoment eingeschlossen: die unerwünschte Verfestigung des Blutes innerhalb der Gefäßbahn, die in ihren Auswirkungen mindestens ebenso gefährbringend ist wie Störungen der Gerinnung.

Die durch die flüssige Struktur des Blutes gegebenen Störungsmöglichkeiten.

Das Gerinnungssystem wird am besten verstanden, wenn man von der ursprünglichen, von ALEXANDER SCHMIDT, MORAWITZ u. a. ausgearbeiteten Vorstellung ausgeht, wonach unter dem Einfluß von Thrombin das im Plasma vorhandene Fibrinogen in das feste Fibrin übergeht. Die Thrombinbildung erfolgt aus Prothrombin, das ebenfalls im Plasma vorhanden ist, unter der Einwirkung von Calcium und Thrombokinasen. Dieses verhältnismäßig einfache Gerinnungsschema ist durch eine Fülle von Arbeiten in den letzten Jahren erweitert, aber auch wesentlich komplizierter geworden. Das Hauptaugenmerk der Gerinnungsphysiologen hat sich dabei auf die Bildung der Thrombokinasen und den Übergang von Prothrombin in Thrombin gerichtet. Gilt schon für die gesamte Hämatologie der Satz, daß wir kaum etwas von der Blutphysiologie ohne die Blutpathologie wissen, so trifft das in ganz besonderem Maße für die Kenntnis der Blutgerinnung zu. Wir wissen heute, daß in der ersten Phase der Blutgerinnung, also der Bildung des Thrombins, eine ganze Reihe weiterer Faktoren eingreift. Über die Einzelheiten dieser Einwirkung liegen noch viele Unklarheiten vor, weshalb auch darauf verzichtet werden soll, im Rahmen dieses Buches ein dynamisches Gerinnungsschema zu geben. Es scheint jedoch festzustehen, daß zur Bildung der Thrombokinasen außer den Blutplättchen das antihämophile Globulin (AHG) und ein weiterer Eiweißstoff, der Christmas-Faktor notwendig sind. Dazu kommt wahrscheinlich ein weiterer Faktor, das Plasma-Thromboplastin Antecedent (PTA), das vielleicht mit dem von anderer Seite als Faktor X bezeichneten Eiweißkörper identisch ist¹. Der Faktor V² spielt ebenfalls bei der bluteigenen Thrombokinasenbildung eine wesentliche Rolle, aber er greift auch in die Umwandlung von Prothrombin in Thrombin als Beschleunigungsfaktoren ein. Der Faktor VII ist nur in Gegenwart von Gewebsthrombokinasen wirksam, wogegen der Stuart-Faktor gleichzeitig auch für die bluteigene Thrombokinasenbildung notwendig ist. Daraus ergibt sich folgendes Schema der Blutgerinnung.



Den hier besprochenen verschiedenen Faktoren entsprechen Krankheitsbilder, die durch das *Fehlen des jeweiligen Faktors* erklärt sind. Einem Fehlen an antihämophilem Globulin entspricht die Hämophilie A, einem Fehlen an

¹ Der Name Thrombokinasen stammt von MORAWITZ (1904). Im angelsächsischen Schrifttum wird dieselbe Substanz nach HOWELL (1911) als Thromboplastin bezeichnet. Diese Bezeichnung setzt sich in den letzten Jahren nicht nur im angloamerikanischen Schrifttum immer mehr durch. Der Christmas-Faktor hat seinen Namen nach der ersten Sippe, bei der ein Fehlen dieses Faktors beobachtet wurde. Der Name stammt von BIGGS und Mitarbeitern (1952). Der gleiche Eiweißkörper wurde von AGGELER und Mitarbeitern (1952) als PTC (Plasma Thromboplastin Component) bezeichnet. Der Name PTA (Plasma Thromboplastin Antecedent) stammt von ROSENTHAL u. Mitarb. (1953).

² Faktor V von OWREN (1947) identisch mit Proaccelerin von OWREN (1950). Faktor VII von KOLLER (1951) identisch mit Prokonvertin bzw. Konvertin von OWREN (1951).

Christmas-Faktor die Hämophilie B. Diese Krankheitsbilder sind durch eine ausgeprägte Blutungsbereitschaft und durch eine Verlängerung der Gerinnungszeit *in vitro* gekennzeichnet. Sie sind die gefährlichsten Störungen der Blutgerinnung überhaupt, nur $\frac{1}{3}$ der Hämophilien erreicht das dritte Lebensjahrzehnt. Ein ähnliches klinisches Bild mit Verlängerung der Gerinnungszeit und schwerer Blutungsbereitschaft zeigen auch die Erkrankungen, die durch einen Mangel an PTA, Faktor V und Faktor VII und Stuart-Faktor hervorgerufen sind. Im ganzen sind diese jedoch gutartiger als die echten Hämophilien, weshalb sie auch vielfach als Parahämophilie bzw. im amerikanischen Schrifttum Hämophiloid state¹ bezeichnet werden.

Eine vielfache Rolle innerhalb des Gerinnungssystems spielen die Blutplättchen. Genaue Untersuchungen haben ergeben², daß mindestens vier verschiedene Faktoren innerhalb der Blutplättchen zu unterscheiden sind, die für die Blutgerinnung von wesentlicher Bedeutung sind, und zwar ein Faktor, der bei der Thrombokinasbildung eine Rolle spielt, ein zweiter, der als Beschleunigungsfaktor in die zweite Gerinnungsphase eingreift, ein dritter, der auf das Heparin eine neutralisierende Wirkung ausübt, und ein weiterer, der zu Verfestigung des Blutgerinnsels, also zur Retraktion des Blutkuchens dringend notwendig ist. Entsprechend der Vielfalt dieser Faktoren sind auch die Krankheitsbilder, die durch ein Fehlen bzw. eine pathologische Veränderung der Thrombocyten ausgelöst werden, sehr verschieden. Bei den meisten Thrombopenien und -pathien stehen klinisch Störungen durch fehlende Gerinnselverfestigung im Vordergrund, also Störungen der dritten Gerinnungsphase. Das klinische Bild ist in diesen Fällen gekennzeichnet durch petechiale und flohstichartige Blutungen, die in sehr vielen Fällen symmetrisch angeordnet sind. Durch Störungen der Thrombocytenfunktion ausgelöste hämophilieähnliche Krankheitsbilder sind bekannt geworden als Thrombopathie vom Typ Willebrand und Jürgens. Ein Teil von ihnen geht mit einer Verminderung des antihämophilen Globulins oder des Christmas-Faktors einher. Sie werden vielfach als Angiohämophilie bezeichnet. Bemerkenswerterweise sind die meisten Thrombopenien und -pathien den hämorrhagischen Diathesen durch Störungen der Gefäßfunktion sehr ähnlich. Tatsächlich finden wir auch bei fast allen thrombopenischen Krankheitsbildern eine Störung der Gefäßfunktion. Zur Erklärung dieser Tatsache ist es vielleicht erwähnenswert, daß Blutplättchen und Capillarendothelien auch in immunologischer Beziehung sich ähnlich verhalten³. Eine vasoconstrictorische Wirkung der Plättchen, die die regelmäßige Alteration der Blutgefäße im Verlauf von Thrombopenien und -pathien erklären könnte, ist bisher noch nicht sicher erwiesen. Möglich ist es dagegen, daß die Blutplättchen durch Agglutination und Haftung an der Endotheloberfläche zur Abdichtung der Capillaren wesentlich

¹ Der Name Parahämophilie ist nach OWREN (1947) für einen Mangel an Faktor V reserviert. Nach BRINKHOUS und Mitarbeiter (1954) wird der Mangel an Faktor V als Hämophiloid state A, an Faktor VII als Hämophiloid state B, an Christmas-Faktor als Hämophiloid state C und an PTA als Hämophiloid state D bezeichnet.

² JÜRGENS 1952.

³ ACKROYD (1952) konnte bei einem Kranken mit einer Sedormidpurpura zeigen, daß durch Sedormid einerseits eine ausgesprochene Thrombocytolyse *in vitro* ausgelöst werden konnte und andererseits, eine gesättigte Sedormid-Lösung 18—48 Std auf die Haut gebracht, eine lokale Purpura auszulösen vermochte, ohne daß die Thrombocytenzahl im zirkulierenden Blut reduziert war. Diese Beobachtung veranlaßte ihn zu der Annahme, daß die Wirkung des Sedormids auf die Capillarendothelien unabhängig sei von der Wirkung auf die Thrombocyten, aber auf einen analogen Mechanismus zurückzuführen sein müsse, nämlich auf die Verbindung des Sedormids mit den Endothelzellen zu einem Antigen, das zur Bildung eines Antikörpers führt, der wahrscheinlich mit dem gegen die Plättchen gerichteten identisch ist.

beitragen, wodurch die vermehrte Gefäßdurchlässigkeit im Verlauf von Thrombosen vielleicht zum Teil erklärt werden könnte.

Können, wie im letzten Abschnitt erwähnt, schwere Gerinnungsstörungen infolge Fehlens oder Verminderung von Faktoren auftreten, die für die normale Blutgerinnung von Bedeutung sind, so können auf der anderen Seite auch *Hemm-faktoren*, die schon normalerweise in die Gerinnung eingeschaltet sind und die ein Fortschreiten der Gerinnung ad ultimum oder zumindest bis zu einem gänzlichen Verbrauch des Fibrinogens verhindern, durch eine krankhafte Vermehrung zu Gerinnungsstörungen führen. Es ist z. B. sehr wahrscheinlich, daß bei der echten Hämophilie neben einem Fehlen an antihämophilem Globulin bzw. Christmas-Faktor die pathologische Vermehrung eines Hemmkörpers genetisch von großer Bedeutung ist¹. Es ist noch zweifelhaft, ob derartige Inhibitoren gegen den Gesamtkomplex der Thrombokinasen gerichtet sind oder gegen die einzelnen zur Thrombokinasenbildung notwendigen Faktoren. Manches spricht für die zuletzt erwähnte Auffassung. So konnte inzwischen auch ein gegen den Faktor V gerichteter Hemmkörper, der einen isolierten Faktor V-Mangel vortäuschte, aufgefunden werden². Hämorrhagische Diathesen durch andere körpereigene Hemmstoffe, vor allem durch die physiologischen Antithrombine, von denen das Heparin das bekannteste ist, sind ebenfalls mehrfach beschrieben. Aber auch pathologische Eiweißkörper, die normalerweise nicht im Blut vorkommen, sondern erst im Verlauf von Erkrankungen eiweißbildender Zellen auftreten, können eine gesteigerte Blutungsbereitschaft erzeugen³. Von diesen durch die Vermehrung physiologischer Gerinnungshemmer und das Auftreten pathologischer Hemmstoffe bedingten hämorrhagischen Diathesen ist die eigentliche „Hemmkörper-Hämophilie“ zu trennen⁴. Sie beruht wahrscheinlich auf der Bildung von echten Antikörpern, die gegen das antihämophile Globulin oder den gesamten Thrombokinasenkomplex gerichtet sind. Die auslösende Ursache dieser Erkrankung liegt meistens in der therapeutischen Zufuhr von Blutplasma, Thrombokinasenpräparaten oder antihämophilem Globulin. Bei diesem Krankheitsbild handelt es sich also um einen echten immunologischen Vorgang.

Die *Ursachen der Gerinnungsstörungen* sind verschiedenartig, ein großer Teil von ihnen ist angeboren. So stellen die Hämophilie A und B das klassische Beispiel einer geschlechtsgebundenen rezessiv vererbten Erkrankung dar. Da die Thrombokinasenbildung von Sippe zu Sippe sehr stark schwankt, innerhalb der einzelnen Sippen aber sehr konstant ist, kann vermutet werden, daß man es bei der Hämophilie genetisch mit einer Serie von Allelen zu tun hat⁵. Interessant ist auch die Frage nach genetischen Beziehungen zwischen den beiden bisher bekannten Hämophilien. Die Vorstellung, daß es sich bei beiden Krankheiten um Allele eines Gens handelt, wird angezweifelt, da nach den jetzt herrschenden Vorstellungen der Gen-Physiologie⁶ jedes Gen für die Produktion

¹ TOCANTINS wies 1943 erstmals im Blut einen Stoff nach, dessen Wirkung gegen die Thrombokinasen gerichtet ist. Diesen Stoff fand er bei der Hämophilie in besonders hoher Konzentration vor. Diese Untersuchungen konnten in der Folgezeit mehrfach bestätigt werden. Auf die Vermehrung eines derartigen Hemmkörpers weist auch die Tatsache hin, daß durch Verdünnung von Hämophilieplasma die Gerinnungsstörung in vielen Fällen wesentlich vermindert werden kann.

² HÖRDER 1955.

³ LÜSCHER und Mitarbeiter 1949, LERNER und WATSON 1947, ENGEL 1939.

⁴ Erstmals wurde diese Krankheit von LOZNER, JOLIFFE und TAYLOR (1940) beschrieben, weshalb sie vielfach auch als Taylorsche Krankheit bezeichnet wird. Ein kritisches Sammelreferat stammt von DEUTSCH (1950).

⁵ Dieser Gedanke wurde erstmals 1935 von HALDANE geäußert, er wurde 1954 durch BRINKHOUS und GRAHAM bestätigt. Diese Autoren vermuten 4 Allele.

⁶ BUTENANDT 1951.

eines bestimmten Enzyms verantwortlich ist, bei den beiden Hämophilieformen aber verschiedene Defekte, wenn auch von nahe beieinander liegenden Funktionen, vorliegen. Eine verschiedene Lokalisation der Gene im x-Chromosom ist aber wenig wahrscheinlich, nachdem in verschiedenen Sippen ein gleichzeitiger Mangel an antihämophilem Globulin und Christmas-Faktor beobachtet ist¹. Diese Beobachtungen machen es wahrscheinlich, daß der Entstehung beider Krankheiten eine Genkonstellation zugrunde liegt, die als Pseudoallelie bezeichnet wird². Darunter werden Gene verstanden, die an benachbarten Orten lokalisiert sind und ähnliche Funktionen haben, die aber im Kreuzungsexperiment zunächst als Allele imponieren. Die Spontanmutationsrate der Hämophilie liegt bei $2,7 \times 10^{-5}$. Anscheinend ist die Mutationsrate in den Gonaden von Männern höher als in denen von Frauen³. Auf diese Spontanmutationen ist es zurückzuführen, daß die Hämophilien noch nicht ausgestorben sind, sich die Zahl der Bluterkranken auch nicht vermindert, was zu erwarten wäre, da nur ein kleiner Teil von ihnen ein fortpflanzungsfähiges Alter erreicht. Die von manchen Autoren als Hämophilie C bezeichnete Erkrankung, die auf einem Mangel an PTA beruht, wird nicht geschlechtsgebunden, sondern ebenso wie die Faktor V- und Faktor VII-Mangelzustände autosomal dominant vererbt, jedoch mit unvollständiger Penetranz. Allein diese Unterschiede innerhalb der Vererbung und auch der viel leichtere klinische Verlauf lassen den Namen „Hämophilie“ für diese Krankheit wenig passend erscheinen.

Im übrigen können die meisten Koagulopathien, die durch eine Verminderung an Gerinnungsfaktoren entstehen, im Laufe des Lebens erworben werden. Ursächlich spielen hier vor allen Dingen Lebererkrankungen eine ganz wesentliche Rolle. Neben einigen, allerdings kaum beweiskräftigen, tierexperimentellen Untersuchungen sind diese Mangelzustände der einzige Hinweis für den Entstehungsort der verschiedenen Gerinnungsfaktoren. Morphologische Veränderungen sind bei diesen Erkrankungen aber bisher nicht gefunden worden. Auch die Menge der im Blut vorhandenen gerinnungshemmenden Substanzen wird im Verlauf von Lebererkrankungen sehr häufig verändert. Hier ist vor allen Dingen das Antithrombin 3 zu erwähnen, das ebenso wie der Prothrombinspiegel im Blut zur Kontrolle der Leberfunktion verwendet werden kann⁴.

Ein mindestens ebenso lebensbedrohliches Ereignis wie das Ausbleiben einer notwendigen Blutgerinnung kann eine Verfestigung des Blutes innerhalb der Blutbahn sein. Die Ursachen einer derartigen *intravitalen Thrombose* sind sicherlich mannigfach, und die verschiedensten krankmachenden Faktoren haben an ihrer Entstehung teil. Nach den klassischen Arbeiten von VIRCHOW sind vor allen Dingen 3 Ursachenkomplexe für die intravasale Thrombusbildung von Bedeutung. Es sind das 1. Gefäßwandläsionen, 2. eine Verlangsamung des Blutstromes in den Gefäßen und 3. eine pathologische Zusammensetzung des Blutes. Wenn auch bisher noch nicht alle Faktoren im einzelnen bekannt sind, die zur Thrombose führen, so haben die vielfältigen Untersuchungen der letzten Jahre, vor allem die Erfahrungen mit der gerinnungshemmenden Behandlung derartiger Erkrankungen gezeigt, daß der krankhaften Zusammensetzung des Blutes die entscheidende Bedeutung zukommt. Auch die an den beiden ersten Stellen genannten Faktoren, Gefäßwandläsion und Verlangsamung des Blutstromes, ändern wahrscheinlich in gewisser Weise die Blutzusammensetzung in

¹ KOLLER (1954), HILL und SPEER (1955) und VERSTRAETE und VANDENBROUKE (1955) haben sogar das Vorkommen eines kombinierten Defektes dieser Art bei ein und demselben Kranken festgestellt.

² MORGAN, BRIDGES und SCHULTZ 1938. ³ VOGEL 1955.

⁴ SOKAL, SCHMIDT und HÖRDER 1955.