

Zeitschrift: Bulletin der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften = Bulletin de l'Académie suisse des sciences médicales = Bollettino dell' Accademia svizzera delle scienze mediche

Herausgeber: Schweizerische Akademie der Medizinischen Wissenschaften

Band: 3 (1947-1948)

Heft: 4-5

Artikel: Die Bekämpfung der Thrombose durch Anticoagulantia, Heparin und Dikumarin

Autor: Jorpes, J. Erik

DOI: <https://doi.org/10.5169/seals-306903>

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist die Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften auf E-Periodica. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Zeitschriften und ist nicht verantwortlich für deren Inhalte. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern beziehungsweise den externen Rechteinhabern. Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen sowie auf Social Media-Kanälen oder Webseiten ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. [Mehr erfahren](#)

Conditions d'utilisation

L'ETH Library est le fournisseur des revues numérisées. Elle ne détient aucun droit d'auteur sur les revues et n'est pas responsable de leur contenu. En règle générale, les droits sont détenus par les éditeurs ou les détenteurs de droits externes. La reproduction d'images dans des publications imprimées ou en ligne ainsi que sur des canaux de médias sociaux ou des sites web n'est autorisée qu'avec l'accord préalable des détenteurs des droits. [En savoir plus](#)

Terms of use

The ETH Library is the provider of the digitised journals. It does not own any copyrights to the journals and is not responsible for their content. The rights usually lie with the publishers or the external rights holders. Publishing images in print and online publications, as well as on social media channels or websites, is only permitted with the prior consent of the rights holders. [Find out more](#)

Download PDF: 30.04.2026

ETH-Bibliothek Zürich, E-Periodica, <https://www.e-periodica.ch>

Aus der chemischen Abteilung des Karolinischen Instituts, Stockholm

Die Bekämpfung der Thrombose durch Anticoagulantia, Heparin und Dikumarin

Von J. Erik Jorpes

Während des Krieges haben wir uns in Schweden in gewissem Umfang ungestört der Forschung widmen können. So ist der Frage nach der Behandlung der Thrombo-Embolie mit gerinnungshemmenden Mitteln besondere Aufmerksamkeit gewidmet worden. Schon vor dem Kriege hatte man reine Heparinpräparate sowohl in Schweden wie in Kanada hergestellt, und die Brauchbarkeit des Heparins bei der Thrombosenprophylaxe war während der Jahre 1935–1939 von *Crafoord*, *Wetterdal* und *Leißner* in Schweden sowie von *Murray* und dessen Mitarbeitern in Toronto, Kanada, erprobt worden. *Crafoord* und seine Gruppe hatten postoperativ 800 Fälle mit Heparin behandelt, die Torontogruppe etwa 400 Fälle. Schon frühzeitig verwendete *Murray*, und ebenso *Crafoord*, Heparin bei akuten Thrombophlebitiden. Schon in seinen ersten Veröffentlichungen über Heparin berichtete *Murray* 1938 über 35 Fälle von spontaner Thrombophlebitis und Lungenembolie sowie 1939 über 72 mit Heparin behandelte Fälle. Die Resultate waren gut. In Schweden begann *Gunnar Bauer*, Mariestad, im Jahre 1940 sämtliche akuten Thrombosen systematisch mit Heparin zu behandeln. Der Erfolg war derartig, daß man seinem Beispiel in den meisten schwedischen Krankenhäusern folgte. Wir besitzen daher nunmehr weitreichende Erfahrungen mit dieser neuen Behandlungsform.

Zuerst einige Worte über *die Chemie und Physiologie des Heparins*.

Die Kenntnis der chemischen Natur des Heparins hat dessen Ausnutzung in hohem Grade erleichtert. Aller Wahrscheinlichkeit nach ist die Gerinnungshemmung durch die elektrische Ladung bedingt. Das Heparin enthält etwa 45% Schwefelsäure, die dem Polysaccharid eine äußerst starke elektrische Ladung gibt. Jede Disaccharideinheit hat 4 negative Ladungen, von denen 3 durch Sulfatgruppen bedingt sind. Die Heparinwirkung wird auch durch basisches Protamin aufgehoben. Im Falle von Überdosierung des Heparins gibt man 50–100 mg Protamin-

sulfat intravenös, was die normale Gerinnungszeit augenblicklich wiederherstellt.

Der hohe Schwefelsäuregehalt des Heparins veranlaßte uns im Jahre 1936, zu prüfen, ob Heparin die für Chondroitinschwefelsäure spezifische Metachromasie gibt. Mit Toluidinblau wurde eine schöne violette Metachromasie erhalten. Mit Hilfe dieser Farbenreaktion konnten wir mit *Holmgren* und *Wilander* zusammen im Jahre 1937 zeigen, daß die Granulasubstanz der *Ehrlichschen* Mastzellen aus Heparin besteht. Diese Zellen haben enge Beziehungen zu dem Gefäßsystem. Es scheint, als ob das Heparin ein Hormon im Dienste des Blutsystems ist.

Was zunächst die *Prophylaxe* gegen Thrombose betrifft, so ist diese sowohl mit Heparin wie mit Dikumarin zu umständlich, um in großem Maßstab angewendet werden zu können. Sie kommt nach Operationen bzw. Entbindungen nur bei Fällen in Betracht, die eine ausgesprochene Neigung zu Thrombosen haben, bei Fällen, die früher eine Thrombose gehabt hatten oder besonders bedroht erscheinen. Die Erfahrung hat gelehrt, daß die Frühdiagnose einer beginnenden Thrombose und unmittelbare Einleitung der Behandlung im allgemeinen hinreichend sind.

Während der letzten 6 Jahre hat *Bauer* in seiner Klinik jeden Patienten mit tiefer Venenthrombose oder Lungenembolie, im ganzen über 300 Fälle, mit Heparin behandelt. Es kamen 3 Todesfälle vor; die zu erwartende Sterblichkeit betrug etwa 50 Fälle. Die Patienten waren durchschnittlich 4,6 Tage bettlägerig. Vor der Anwendung des Heparins bei der Thrombosenbehandlung mußten Patienten mit Thrombose im Durchschnitt 40 Tage das Bett hüten!

Trotz der glänzenden Resultate, über die *Bauer*, *Clason* u. a. im Jahre 1940 berichteten, hatten wir in Schweden noch jahrelang mit dem alten Schlendrian zu kämpfen. In vielen Krankenhäusern waren die Chefarzte nur durch den Druck der inzwischen bekannt gewordenen Tatsachen dazu zu bewegen, die neue Therapie anzuwenden. Viele von ihnen befürchteten Blutungen während der Heparinbehandlung. Manche erhoben den Einwand, Heparin könnte die Thromben lockern und damit zu Lungenembolien führen.

Der Einfluß der Antikoagulationstherapie auf die Thrombosen- und Lungenemboliesterblichkeit wird aus Tabelle 1 ersichtlich.

Die Tabelle zeigt, daß praktisch keine Mortalität bei Thrombose in Frage kam, sobald die verschiedenen Kliniken begannen, Heparin zu verwenden. Die Chirurgische Klinik C ist *Crafoords* Abteilung im Sabbatsberg-Krankenhaus in Stockholm. Bei etwa derselben Zahl von Fällen kamen unter den konservativ behandelten Fällen 42 Todesfälle vor, und unter den mit Heparin behandelten ein einziger Fall.

Tabelle 1

Todesfälle unter Thrombose-Emboliepatienten, die mit oder ohne Heparin, während der Jahre 1940–1944 in verschiedenen Kliniken Stockholms behandelt wurden

| | Ohne gerinnungshemmende Mittel behandelte Fälle | | Mit gerinnungshemmenden Mitteln behandelte Fälle | |
|---------------------------|---|------------|--|------------|
| | Fälle | Todesfälle | Fälle | Todesfälle |
| Medizinische Klinik A . . | 16 | 9 | 22 | 0 |
| Chirurgische Klinik A . . | 71 | 17 | — | — |
| Chirurgische Klinik B . . | 41 | 5 | 26 | 0 |
| Chirurgische Klinik C . . | — | — | 74 | 0 |
| Chirurgische Klinik D . . | 33 | 11 | 31 | 1 |
| | 161 | 42 | 153 | 1 |

Im Jahre 1945 analysierte *Zilliacus* die Wirkung der neuen Behandlungsprinzipien nach Maßgabe der Thrombo-Emboliesterblichkeit, Dauer der Bettlägerigkeit und invalidisierender Folgezustände der tiefen Beinvenenthrombose. Seinen Untersuchungen lagen Krankengeschichten von 1158 Thrombosefällen aus 20 schwedischen Krankenhäusern aus den Jahren 1940–1944 zugrunde. In diesem Material hatte jeder vierte Fall keine spezifische Behandlung erhalten, während die übrigen regelmäßig mit gerinnungshemmenden Mitteln behandelt worden waren.

Bei den konservativ behandelten Fällen mit peripherer Bein thrombose betrug die im Durchschnitt für die Behandlung erforderliche Zeit, vom Auftreten der Thrombose an gerechnet, 36 Tage oder über 5 Wochen, und die Temperatur war 23 Tage erhöht. Für die spezifisch behandelten Gruppen war die Dauer der Bewegungsunfähigkeit 8 bis 10 Tage, und die Temperatursteigerung hielt 6,8 bis 10 Tage an.

Tabelle 2

Lungenembolie und Übergreifen auf das andere Bein in 790 Fällen von tiefer Venenthrombose bei Behandlung ohne spezifische Mittel und bei Behandlung mit Heparin, mit Heparin und Dikumarin, oder mit Dikumarin allein (Zilliacus, 1946)

| | Thrombosefälle | Lungenembolie Todesfälle () | Übergreifen auf das andere Bein |
|-----------------------------|----------------|---|---------------------------------|
| Ohne spezifische Behandlung | 214 | 60 (20) (+ 13 vor oder nach der Behandlung) | 66 |
| Heparin | 342 | 8 (1) (+ 31 [2] vor oder nach der Behandlung) | 9 |
| Heparin und Dikumarin . . | 103 | | |
| Dikumarin | 131 | | |

Von 214 konservativ behandelten Patienten kamen, wie aus der Tabelle 2 hervorgeht, 20 oder 9,4% ad exitum, während unter 576

spezifisch behandelten Fällen der Verlauf nur in 3 Fällen tödlich war, bei 2 von diesen 8–12 Tage nach Aussetzen der Heparinbehandlung. Lungenembolie kam in 34% der konservativ behandelten Fälle und in 7,6% der spezifisch behandelten vor. Nur 1,4% der Patienten in letzterer Gruppe bekamen während der Behandlung eine Embolie und nur ein Patient kam ad exitum. Es ist demnach offenbar, daß die Antikoagulationstherapie die Lungenemboliegefahr nicht steigert; sie verhütet im Gegenteil neue Embolieattacken so gut wie vollständig.

Bei 31% der Patienten der konservativ behandelten Gruppe traten Thromben im anderen Bein auf, dagegen nur bei 2,2% der mit gerinnungshemmenden Mitteln behandelten Fälle.

Tabelle 3

Einfluß der Behandlung auf den Verlauf in Fällen mit Lungenembolie ohne andere Anzeichen von Thrombose (Zilliacus, 1946)

| | Fälle | Todesfälle |
|--|-------|------------|
| Erster Anfall tödlich | 114 | 114 |
| Erster Anfall nicht tödlich: | | |
| Konservative Behandlung | 65 | 21 (30%) |
| Heparin oder Heparin und Dikumarin | 103 | 0 |

Neben diesen 790 Fällen von tiefer Beinvenenthrombose enthält das Material 280 Fälle von plötzlicher Lungenembolie ohne sonstige Anzeichen einer Thrombose (Tabelle 3). Diese wurden in 3 Gruppen eingeteilt: 1. unmittelbar tödlich verlaufende Fälle, 114; 2. konservativ behandelte Fälle, 65; 3. mit Heparin oder Dikumarin behandelte Fälle, 103. 21 von den 65 konservativ behandelten Fällen in Gruppe 2 kamen ad exitum, einige derselben nach wiederholten Attacken. Keiner der 103 Patienten in Gruppe 3 fiel dem Leiden zum Opfer. 71 wurden mit Heparin, 16 mit Heparin und Dikumarin behandelt.

Die bisher in den schwedischen Kliniken mit Heparin oder Heparin und Dikumarin erzielten Behandlungsergebnisse sind in Tabelle 4 zusammengestellt.

Tabelle 4

Gesamtergebnis der Behandlung mit Heparin resp. Dikumarin in den verschiedenen Kliniken Schwedens

| | Fälle von Thrombose oder Lungenembolie (Bauer, Zilliacus) | Todesfälle | % |
|-----------------------------------|---|------------|------|
| Konservative Behandlung | 543 | 88 | 16 |
| Heparin | 769 | 3 | 0,45 |
| Dikumarin | 131 } 900 | 1 } 4 | |

Zu diesen Zahlen können 371 Fälle von Thrombophlebitis der tiefen Venen sowie 149 Fälle von Lungenembolie hinzugerechnet werden, insgesamt 520 Fälle von Thrombo-Embolie, die von *Murray* (1946) mit Heparin behandelt worden sind. Unter diesen Patienten kam kein Todesfall vor.

Seit 1943 sind wir, im wesentlichen durch die Initiative von *Jörgen Lehmann* in Gotenburg, in der Lage gewesen, Dikumarin bei thrombotischen Zuständen zu erproben. Es wurde in ziemlich großem Umfang angewendet, oft allein, ohne Heparin, jetzt aber in der Regel mit letzterem kombiniert. Der Gesamteindruck ist sehr gut. Aus der Mayo-Klinik in Rochester, USA., haben *Allen* und dessen Mitarbeiter vor kurzem über 292 Fälle von postoperativer Lungenembolie, und 280 Fälle von postoperativer Thrombophlebitis berichtet, insgesamt 572 Patienten, die mit Dikumarin behandelt worden waren. In nur 11 Fällen kam es anschließend zur Lungenembolie, und diese war bloß in einem Falle tödlich.

Die oben angeführten Zahlen sind mit Rücksicht auf die Resultate der konservativen Thrombosenbehandlung zu betrachten, wie letztere in Tabelle 5 und 6 zur Darstellung gebracht sind.

Tabelle 5
Häufigkeit von Lungenembolien und Todesfällen bei Thrombose in großen statistischen Serien (nach Hellsten)

| | Thrombosefälle | Embolien | | Todesfälle an Embolie | | |
|-----------------------------|----------------|----------|----------------------|-----------------------|----------------|--------------|
| | | Anzahl | % der Thrombosefälle | Anzahl | % der | |
| | | | | | Thrombosefälle | Emboliefälle |
| Chirurgische Fälle: | | | | | | |
| <i>Scheidegg, Singer,</i> | | | | | | |
| <i>Braun, Ranzi . . .</i> | 1550 | 746 | 48,1 | 298 | 19,2 | 40 |
| <i>Barker u. a.</i> | 1665 | 897 | 53,8 | 343 | 20,6 | 38,5 |
| <i>Nicolaysen, Dahl-</i> | | | | | | |
| <i>Iversen, Ramberg</i> | | | | | | |
| <i>u. a.</i> | 1230 | 740 | 60,1 | 166 | 15,5 | 24,4 |
| Geburtshilfl. Fälle: | | | | | | |
| <i>Holzmann, Mikulicz-</i> | | | | | | |
| <i>Radecki, Braun . .</i> | 749 | 119 | 15,8 | 26 | 3,47 | 21,9 |
| <i>Hellsten</i> | 420 | 150 | 35,8 | 20 | 4,76 | 13,3 |

Die ersten chirurgischen Serien der Tabelle 5 von insgesamt 1550 Thrombosefällen stammen aus deutschen sowie österreichischen Kliniken und sind etwas älter, als die spätere von 1665 Fällen aus der Mayo-

Klinik. Emboliefrequenz etwa 50%, und Sterblichkeit, rund 20%, sind die gleichen.

Tabelle 6

Die gegenwärtige Frequenz von Thrombose und Lungenembolie nach Operationen und Entbindungen in einigen skandinavischen chirurgischen Kliniken

| Autor | Jahre | Fälle | Thrombose | | Tödliche Lungenemb. | |
|---------------------------------|-----------|---------|-----------|---------|---------------------|-------------|
| | | | Anzahl | % | Anzahl | % der Thrb. |
| <i>Johansson und Holmdahl</i> . | 1933–1944 | 45 376 | 246 | 0,54 | 83 | 34 |
| <i>Westerborn</i> | 1931–1944 | 43 737 | 254 | 0,56 | 56 | 22 |
| <i>Ekblom</i> | 1940–1944 | 19 000 | 143 | 0,75 | 30 | 21 |
| <i>Felländer</i> | 1932–1941 | 36 489 | 226 | 0,62 | 52 | 23 |
| <i>Zilliacus</i> | 1940–1945 | 126 524 | 646 | 0,51 | 132 | 20,4 |
| <i>Dahl-Iversen</i> | 1942–1944 | 1 736 | 10 | 0,58 | — | — |
| <i>Koller</i> | 1938–1942 | — | — | ca.0,50 | — | — |

Tabelle 6 macht ersichtlich, daß die Thrombosefrequenz in den besten skandinavischen Kliniken gegenwärtig ungefähr 0,6% beträgt. In den verschiedenen schwedischen und auch in einer dänischen und in einer schweizerischen Klinik (*Koller*, Zürich) ist die Thrombosefrequenz dieselbe. Frühaufstehen hat die Zahl unter die vorherige, 1–2%, herabgedrückt, die Thrombosegefahr ist aber nicht völlig eliminiert worden. Von diesen Thrombosefällen in den chirurgischen Kliniken führen nach wie vor rund 20% zum Tode, falls keine spezifische Behandlung erfolgt. Aktive Bewegungen und Frühaufstehen nach Operationen genügen mithin nicht.

In der Diskussion über Thrombose und gerinnungshemmende Mittel ist ein Punkt besonders hervorzuheben, nämlich, daß die Folgezustände der Thrombose, Schwellung, Induration und Unterschenkelgeschwüre, ausbleiben oder in leichter Form auftreten, wenn die Diagnose rechtzeitig gestellt und unverzüglich eine energische Behandlung eingeleitet wird. Dies ist von *Bauer* in seinem Material anschaulich demonstriert und durch *Zilliacus'* Nachuntersuchungen von mit Heparin behandelten Fällen aus anderen Krankenhäusern bekräftigt worden. Wie schwerwiegend diese Folgezustände sind, wird aus der folgenden Tabelle 7 aus einer unveröffentlichten Arbeit von *Zilliacus* ersichtlich.

Von 680 konservativ behandelten Thrombosefällen hatten 6–14 Jahre später nur 5% (8%) normale Beine. 7% (15%) hatten leichte Anschwellungen, 81% (75%) schwere chronische Ödeme, 52% (62%) chronische Induration und Ekzem, 22% (19%) Unterschenkelgeschwüre, 90% hatten Schmerzen und ein Gefühl der Schwere und 20% Veränderungen

Tabelle 7

Nachuntersuchung von 680 Fällen von tiefer Venenthrombose, die 6–14 Jahre vorher konservativ behandelt wurden (Zilliacus, 1947)

| Postthrombotische Erkrankungen | Obstetrische u. gynäkol. Fälle (Anzahl: 420) % | Chirurgische u. medizin. Fälle (Anzahl: 260) % |
|--|---|---|
| Normales Bein | 8 | 5 |
| Leichte Schwellung des Unterbeines | 15 | 7 |
| Chronisch schweres Ödem | 73 | 81 |
| Chronische Induration, Ekzem | 62 | 52 |
| Beinulceration, chronisch oder recurrent | 19 | 22 |
| Schmerz, Krampf, Schweregefühl | 87 | 90 |
| Veränderungen in beiden Beinen | 18 | 20 |

an beiden Beinen. Die Ziffern beziehen sich auf chirurgische bzw. medizinische und obstetrisch-gynäkologische (Parentese) Fälle. In bezug auf die Arbeitsfähigkeit ergab sich, daß 20% der Kranken ihren Beruf wechseln mußten und daß 10% der Patienten überhaupt nicht imstande waren, irgendwelche Arbeit zu leisten.

Wie *Bauer* nachgewiesen hat, erfolgt keinerlei weiteres Fortschreiten des Prozesses nach Einleitung der Heparinbehandlung. Die Thrombose bleibt bei frühzeitiger Diagnose folglich auf den Unterschenkel beschränkt. Hat der Prozeß auf den Oberschenkel übergegriffen, was nach *Bauer* ohne spezifische Behandlung in 80% der Fälle eintritt, so hat man mit denjenigen Folgezuständen zu rechnen, welche *Zilliacus* anhand der 680 Fälle von unbehandelter Thrombose der Unterextremitäten analysiert hat. Folglich ist die Frühdiagnose, solange sich die Thrombose noch auf die Wade beschränkt, sowie die unverzüglich eingeleitete Heparinzufuhr das wichtigste in der Thrombosebehandlung.

Das recht umfangreiche einschlägige Schrifttum enthält Angaben über Anwendung von Heparin bzw. Dikumarin bei allerhand verschiedenen Zuständen. *Latente Thrombosezustände* werden mit Hilfe von Heparin und Dikumarin entlarvt. Eine *unerklärliche Temperatursteigerung post partum* kann sich durch Anticoagulantia zum Abklingen bringen lassen und ist dann wahrscheinlich durch eine latente Thrombose bedingt gewesen. Eine *Pneumonie, die gegen Sulfabehandlung und Penicillin resistent* ist, kann oft mit Heparin und Dikumarin rasch und wirksam bekämpft werden. Ich will einige diesbezügliche Beispiele aus einer Veröffentlichung von *Kallner* (1947) anführen.

Der erste Fall war eine Bronchopneumonie, die nach 14tägiger wirkungsloser Sulfonamidbehandlung durch Lungenembolie zum Tode

führte. Dies veranlaßte *Kallner*, in jedem ähnlichen Falle Anticoagulantia zu verwenden.

Der zweite Fall war ein 40jähr. Patient, der trotz Sulfonamid und Penicillin 24 Tage fieberte. 3–4 Tage nach Einleitung der Dikumarinbehandlung war der Patient fieberfrei.

Der dritte penicillinresistente Fall von Bronchopneumonie war ohne Resultat 6 Wochen mit Sulfonamid und Penicillin behandelt worden. Eine Woche nach Einleitung der Behandlung mit Heparin und Dikumarin war der Patient fieberfrei.

Kallner hat etwa 20 solche Fälle gehabt. Offenbar ist die Pneumonie in diesen Fällen durch Lungeninfarkt infolge Embolie bedingt gewesen.

Eine kombinierte Behandlung mit Sulfonamidpräparaten, Penicillin und Heparin hat sich in vielen Fällen von *Thrombose des Sinus cavernosus* als lebensrettend erwiesen. Ohne Heparin ist bei diesen Zuständen nicht derselbe Erfolg zu erwarten.

Ganz anders verhalten sich die Fälle von *Endocarditis lenta*. Die praktische Erfahrung hat gezeigt, daß die Heparinbehandlung hier ganz ohne Wert ist.

Sonst scheint es, als ob die Behandlung mit koagulationshemmenden Mitteln infektiöse und allergische Zustände vorteilhaft beeinflussen könnte. In der Pathogenese der Inflammation spielt ja die Fibrinogen- bzw. Fibrinproduktion eine bedeutende Rolle. Bei der spezifischen Thrombosebehandlung sieht man auch einen schnellen Abfall der Temperatur und ein Abschwellen der mit Thrombose behafteten Gebiete. Neuerlich hat *Sandblom* nach Verwendung von Heparin bei verschiedenen nicht eingekapselten chirurgischen Infektionen (Phlegmonen u. a.) über gute Resultate berichtet.

Kallner (1947) hat einen Fall von Schock nach Bluttransfusion beschrieben, wo die drohende Anurie gleichzeitig mit der Zufuhr von Heparin gelöst wurde.

Die gegenwärtig am eifrigsten studierte Frage ist diejenige nach der Möglichkeit, *Anticoagulantia bei Coronarthrombose* zu verwenden. In Amerika ist unter Leitung von *Irving Wright* in New York ein großzügiges Programm aufgelegt, nach dem in einer größeren Zahl von Kliniken jeder zweite Fall von Coronarthrombose diese Behandlung bekommt. Meistens gibt man Heparin während den 2 ersten Tagen, um dann mit Dikumarin fortzufahren. Wochen- bis monatelang wird die Dikumarinbehandlung fortgesetzt. Die im letzten Juni mitgeteilten ersten Resultate zeigten schon eine statistisch sichergestellte Abnahme der Mortalität und der Emboliefrequenz. In Gotenburg in Schweden wird nach *Larsson* auf *Lehmanns* Initiative seit 3 Jahren jeder Fall

von Coronarthrombose mit Dikumarin behandelt. Die Behandlung wird fortgesetzt, bis der Patient aufstehen kann, was nunmehr gewöhnlich nach 3 oder 4 Wochen geschieht. Der Prothrombinindex wird unter 50 gehalten. Unter den etwa 300 behandelten Fällen war die Mortalität 24%, die Emboliefrequenz 3,6% und die Thrombosefrequenz 1,5%. Die entsprechenden Ziffern unter den 111 nicht behandelten Fällen in den Jahren 1939–1942 waren 43, 20 und 9%.

Diskussion:

E. Fritzsche (Glarus) bekennt sich als Anhänger des *Sofort- und Frühaufstehens* nach operativen Eingriffen, nachdem er ohne Erfolg alle früheren Methoden der Thrombose- und Emboliebekämpfung durchgeführt hatte. Heparin wurde allerdings nie verwendet, weder prophylaktisch noch therapeutisch, da zunächst Bedenken wegen Nachblutungen bestanden haben, die sich nun offenbar als unbegründet erweisen. *E. F. Fritzsche* hat über die Erfolge des Sofortaufstehens berichtet (Therapeutische Umschau, 4. Jahrg., Heft 1 und 2) und den Vergleich gezogen zwischen je 5 Jahren vor und nach der Vermeidung längerer Bettruhe. Es hat sich gezeigt, daß die Emboliesterblichkeit von 3,21% (bei 4669 Operationen) auf 0,19% (bei 5041 Eingriffen) zurückgegangen ist, wobei betont werden muß, daß die einzige Lungenembolie der zweiten Fünfjahresperiode einer Venenthrombose entstammte, die erst 4 Wochen nach der Operation sich eingestellt hatte, als die Kranke sich wieder gesund fühlte und nur auf die Röntgenbestrahlung zu warten hatte. Dieser Fall kann kaum mehr als postoperative Thrombose gelten. Was die Thrombose-Morbidität anbelangt, so war ein Rückgang von 5,9% auf 0,2% festzustellen.

Es hat sich gezeigt, daß das Sofort- und Frühaufstehen mancherlei andere Vorteile mit sich bringt und die «postoperative Krankheit» im Sinne *H. Paschouds* vermeiden hilft. Schon allein die Wirtschaftlichkeit dieses Vorgehens und die Tatsache, daß z. B. Hernienrezidive nicht häufiger vorkommen, sollten genügen, um dieser Methode größere Verbreitung zu sichern.

A. Kloßner (Turku): Seitdem wir unsere operierten Patienten früh aufstehen lassen, haben auch wir an unserer Klinik in Turku eine Abnahme der Thrombosefälle feststellen dürfen. Es gibt hingegen Kranke, welche nicht aufstehen dürfen – ich denke vor allem an Patienten mit Beinbrüchen, welche in einem Zugapparat liegen müssen. Hier wenden auch wir Heparin und Dicumarol an, sobald sich die ersten Thrombosesymptome zeigen.

E. Undritz (Basel): Es existieren zwei Arten von Mastzellen oder Basophilen, die sog. Blutbasophilen, deren Granulation in Methylalkohol löslich ist, und die sog. Gewebsbasophilen, deren Granulation unlöslich ist. Die ersteren haben im reifen Stadium beim Menschen und Säuger segmentierte Kerne, die letzteren runde Kerne. Die beiden Arten sind bei Mensch und Tier in verschiedenem Verhältnis vorhanden. Der Mensch besitzt beide, die Ratte hauptsächlich Gewebsbasophile, das Kaninchen offenbar nur Blutbasophile. Die Granulation beider Basophilenarten gibt mit Toluidinblaufärbung die charakteristische Metachromasie. Ist schon eindeutig festgestellt worden, ob beide Mastzellarten Heparin produzieren, was anzunehmen ist, oder ob die Heparinproduktion auf die Gewebsmastzellen beschränkt ist?

A. Lindau (Lund): In Schweden ist man, glaube ich, ziemlich einig darüber, daß Heparin und Dicumarin bei Thrombose gute Dienste leisten. Speziell wenn nach einer Bauchoperation Temperatur, Pulse und Blutsenkungsreaktion steigen, kann man mit diesen Mitteln die Krankheitsdauer sehr verkürzen. Aber wenn Kollege *Jorpes* am Ende seines Vortrages sagt, daß allergische Krankheiten wie Sensibilisierung mit dem Rhesusfaktor auch mit Heparin beseitigt werden kann, dann ist es mir nicht möglich, ihm

beizustimmen. Bei Reaktionen, die durch den Rhesusfaktor verursacht werden, handelt es sich nicht um Sensibilisierung im allergischen Sinne, sondern um eine Immunisierung, die von einer hämolytischen Reaktion mit Nierenschädigung gefolgt wird. In einer solchen Situation scheint es nicht wahrscheinlich, daß man mit Heparin Erfolg erwarten kann.

E. Glanzmann (Bern): Zur Diskussionsbemerkung von Herrn *Lindau* möchte ich erwähnen, daß es sich beim Morbus haemolyticus neonatorum wohl um eine Immunisierung der rhesusnegativen Mutter gegen die rhesuspositiven Blutkörperchen des Foetus handelt, welche dann besonders nach der Geburt zu Agglutination und Hämolyse der Erythrocyten des Neugeborenen führt. Diese hämolytische Anämie wäre aber an und für sich noch nicht direkt lebensgefährlich, wenn nicht noch infolge anaphylaktischer Vorgänge histaminartige Schädigungen in den Leberzellen und Ganglienzellen gewisser Kernregionen des Gehirns dazukämen. Ein Antihistamineffekt des Heparins wäre hier sehr erwünscht.

E. Jorpes (Schlußwort): Dem Herrn Dr. *Undritz* kann ich nur sagen, daß wir gar nichts wissen über die Natur der metachromatischen Körnchen der basophilen Blutzellen. Die Metachromasie ist ja für Heparin keine ganz spezifische Reaktion. Chemisch haben wir nur die Gewebsmastzellen analysiert, und zwar besonders gut die Mastzellen der Leberkapsel und der Unterhaut der Ratte. Die Capsula Glissoni des Rindes sieht nach *Hj. Holmgren* beinahe wie eine Reinkultur von Mastzellen aus. Folglich wird auch daraus eine zehnmal größere Ausbeute von Heparin erhalten als aus derselben Gewichtsmenge von Leber. Soweit ist die Sache sicher und diese Zellen verdienen den Namen Heparinocyten wohl. Herr Prof. *Lindau* hat den Fall mit dem Transfusionsschock berührt. Der Fall ist auch sehr interessant. *Kallner* war der Meinung, daß der Schock eine Ausfällung von Fibrin in den Nierenkanälchen verursacht hatte. Er hat sogar fadenförmige Ausgüsse der Nierenkanälchen im Harn der Patientin gefunden. Der zeitliche Zusammenhang zwischen der Heparinzufuhr und dem Heben der Anurie war ganz augenfällig. Mir scheint eine Therapie mit Heparin in solchen Fällen jedenfalls theoretisch gut begründet zu sein.

Zusammenfassung

Während der letzten Jahre sind in Schweden Fälle von Thrombose-Embolie fast regelmäßig mit gerinnungshemmenden Mitteln behandelt worden. Zuerst wurde nur Heparin verwendet und dann, nach dem Jahre 1943, meistens eine Kombination von Heparin und Dikumarin. Die Ergebnisse sind außerordentlich gut gewesen.

Gunnar Bauer in Mariestad, der diese Behandlungsmethode im Jahre 1940 einführte, hat in seiner Klinik seit sechs Jahren alle Fälle von Thrombose-Embolie – mit Ausnahme der Fälle mit oberflächlicher Thrombophlebitis –, im ganzen 258 Fälle, mit Heparin und frühzeitiger aktiver Bewegung behandelt. Die durchschnittliche Dauer des Krankenhausaufenthaltes war 5 Tage gegenüber 40 Tagen und die Mortalität 1% (3 Fälle) gegenüber 18% während der vorangehenden 10-Jahresperiode. Dieselben Ergebnisse zeigten sich bei etwa 700 Fällen von Thrombose-Embolie, die in verschiedenen Kliniken in Stockholm mit Heparin oder mit Heparin und Dicumarol behandelt worden waren (*Zilliacus*).

Durch die spezifische Behandlung wird weiter erreicht, daß die Folge-

zustände gelinder werden. *Bauer* konnte zeigen, daß frühzeitiges Einsetzen des Heparins den Thrombosezustand kupiert und Spätbeschwerden verhindert. Dies wurde später durch größere statistische Untersuchungen von *Zilliacus* bestätigt. Darum ist man prinzipiell auf Frühdiagnose des Thromboseleidens und auf ein möglichst schnelles Einsetzen des Heparins eingestellt. Wo Thrombinbestimmungen nicht ausgeführt werden können, wird nur Heparin verwendet, 350–450 mg täglich, und zwar ohne laufende Kontrolle der Gerinnungszeit. In größeren Krankenhäusern wird gleichzeitig Dicumarin gegeben und mit Heparin nach 2–3 Tagen ausgesetzt.

Die Anticoagulantia haben sich bei der Entdeckung latenter Thrombose-Emboliezustände als sehr wertvoll erwiesen. Fieberzustände im Wochenbett oder Pneumonien, die gegen Sulfatherapie und Penicillin resistent sind, werden nicht selten durch Heparin und Dicumarin günstig beeinflußt. Die Behandlung der Thrombosezustände kann lebensrettend wirken.

Das größte Interesse wird heutzutage Versuchen gewidmet, die Coronarthrombose mit diesen Mitteln zu behandeln.

Résumé

En Suède, la majorité des thrombo-embolies ont été traitées, ces dernières années, par des anticoagulants, avec l'héparine seule au début, puis dès 1943, en association avec le dicoumarol. Les résultats ont été excellents.

Gunnar Bauer de Mariestad, qui a introduit cette thérapeutique, a traité dès 1940, 258 cas de thrombo-embolie, à l'exclusion des cas avec thrombophlébite superficielle, par l'héparine et une mobilisation active précoce. L'hospitalisation moyenne a été de 5 jours au lieu de 40, et la mortalité a atteint 1% (3 cas) au lieu de 18%, moyenne des 10 dernières années. Des résultats identiques ont été obtenus dans 700 cas de thrombo-embolie traités, dans différentes cliniques de Stockholm, par l'héparine ou par l'association héparine + dicoumarol (*Zilliacus*).

Le traitement spécifique améliore également les suites. *Bauer* a montré que l'emploi précoce de l'héparine coupe l'état thrombotique et empêche les suites fâcheuses, ce qui a été confirmé plus tard par les statistiques de *Zilliacus*. C'est pour cela qu'un diagnostic précoce et un traitement aussi rapide que possible à l'héparine sont nécessaires. Si la détermination de la thrombine n'a pas pu être faite, on administre 350 à 450 mg d'héparine par jour, et souvent sans contrôle continu du temps de coagulation. Dans les hôpitaux plus importants, on prescrit simultanément du dicoumarine et on supprime l'héparine au bout de 2 à 3 jours.

Les anticoagulants sont très utiles dans les états latents de thrombo-embolie. Les états févieux dans les suites de couches ou les pneumonies, sulfanilamido- ou pénicillinorésistantes, ne sont pas favorablement influencés par l'héparine et le dicoumarine. Le traitement des états thrombosiques peut sauver la vie des malades.

On attache le plus grand intérêt aujourd'hui à la possibilité de traiter les thromboses coronariennes par ces produits.

Riassunto

In Isvezia la maggior parte delle trombo-embolie sono trattate questi ultimi anni con gli anticoagulanti, all'inizio con l'eparina sola, da 1943 in poi, associata al dicumarolo, con ottimi risultati.

Gunnar Bauer di Mariestad, che ha introdotto questa terapia, ha trattato dal 1940 in poi 258 casi di trombo-embolia, escluso i casi di tromboflebite superficiale, coll'eparina ed una mobilitazione attiva precoce. Il ricovero medio è stato di 5 giorni invece di 40 e la mortalità di 1% (3 casi) invece di 18%, media dei 10 ultimi anni. Dei risultati identici sono stati ottenuti in 700 casi di trombo-embolia trattati nelle diverse cliniche di Stoccolma coll'eparina o coll'associazione eparina + dicumarolo (*Zilliacus*).

Il trattamento specifico migliora anche le conseguenze. *Bauer* ha mostrato che l'impiego precoce dell'eparina sopprime lo stato trombotico ed impedisce le conseguenze spiacevoli; ciò è stato confermato dalle statistiche stabilite da *Zilliacus*. Perciò sono necessari una diagnosi precoce come pure un trattamento iniziato al più presto coll'eparina. Nei casi nei quali non si è potuto determinare la trombina, si somministrano 350-450 mg di eparina al giorno, spesso senza controllo continuo del tempo di coagulazione. Negli ospedali più importanti si somministra contemporaneamente della dicumarina e si sopprime l'eparina dopo 2-3 giorni.

Gli anticoagulanti sono molto utili negli stati latenti di tromboflebite. Gli stati febbrili nel puerperio o nelle polmoniti che sono resistenti ai solfanilamidi o alla penicillina, non riescono ad essere favorevolmente influenzati dall'eparina e dalla dicumarina. Il trattamento degli stati trombotici può salvare la vita degli ammalati. Oggi si rivolge il più grande interesse alla possibilità di trattare le trombosi coronarie con queste sostanze.

Summary

For the last few years, cases of thrombo-embolism in Sweden have been almost invariably treated with coagulation inhibiting agents. At

first, only heparin was used, and then, after 1943, mostly a combination of heparin and dicumarol. The results have been exceptionally good.

For the past six years, *Gunnar Bauer* of Mariestad, who introduced this method of treatment in 1940, has treated all cases of thrombosis – with the exception of cases with superficial thrombophlebitis, – in all 258 cases, with heparin and early active movement. The average duration of the stay in hospital was 5 days instead of 40 days and the mortality 1 per cent (three cases) instead of 18 per cent during the preceding 10 year period. The same results were obtained in about 700 cases of thrombosis which were treated in various clinics in Stockholm with heparin or with heparin and dicumarol (*Zilliacus*).

The specific treatment also results in a milder subsequent progress of the disease. *Bauer* was able to show that early application of heparin arrests the thrombosis and prevents after-effects. This was confirmed later by larger statistical investigations by *Zilliacus*. For this reason, early diagnosis of thrombosis and the earliest possible application of heparin treatment are principally advocated. Where thrombin determinations cannot be carried out, heparin alone is used, 350–450 mg daily, even without continuous control of the coagulation time. In larger hospitals, dicumarine is given simultaneously and heparin stopped after 2–3 days.

The anticoagulants have proved very valuable for the discovery of latent thrombi. Febrile states during confinement or pneumonia which are resistant to sulfonamide therapy and penicillin, are not infrequently favourably influenced by heparin and dicumarine.

The greatest interest will nowadays be attached to the possibility of treating coronary thrombosis with these agents.

Jorpes, J. E.: Heparin in the treatment of thrombosis. Oxford University Press. 2. Aufl. 1946. – *Murray, D. G. W.*: Surg. Gyn. Obstetr. 1947. – *Allen, E. V.*: Ann. Intern. Med. 27, 371, 1947. – *Kallner, S.*: Arch. Intern. Med. 1947 (im Druck). – *Larsson, A.*: Nord. Med. 1947 (im Druck).