

Ber. 13. Tag. dtsch. Ges. Bluttransf., Graz 1968. Bibl. haemat., No. 32, pp. 292-297
(Karger, Basel/New York 1969)

Die Rolle der Thrombozyten für die Auslösung intravasaler Gerinnung

S. A. EVENSEN, M. JEREMIC und P. F. HJORT

Hämatologische Sektion (Chef: P. F. HJORT), Medisinsk avdeling A,
Rikshospitalet, Oslo

Intravasale Gerinnung tritt als Folgeerscheinung einzelner lebensbedrohender Krankheiten auf; einige der wichtigsten findet man in der Abbildung 1 [1-5]. Ich wähle den Ausdruck «Folgeerscheinung», da der pathologische Prozeß in den meisten Fällen das Gerinnungssystem nicht direkt zu beeinflussen scheint. Man mußte daher postulieren, daß die zugrunde liegende Krankheit Gerinnungsaktivatoren freimacht, und zwar wahrscheinlich als Folge einer toxischen, ischämischen oder allergischen Beschädigung der Zellenmembranen. Von wo aus erfolgt nun diese Auslösung? Abbildung 1 deutet die wichtigsten theoretischen Möglichkeiten an: Thrombozyten, zirkulierende Zellen im Blut, Endothel oder extravasales Gewebe. Mehrere Verfasser haben eine Beschädigung der Thrombozyten als den häufigsten Einzelfaktor hervorgehoben. Es ist daher wichtig zu beurteilen, welche Anhaltspunkte man eigentlich dafür hat, daß die Blutplättchen die Gerinnung auslösen können.

1. Thrombozytenaggregation und Entwicklung von Thrombozytopenie sind konstante Befunde bei intravasaler Gerinnung. Diese qualitativen und quantitativen Veränderungen können indessen in zweierlei Weise gedeutet werden. Entweder können sie eine direkte Folge des pathologischen Prozesses sein; in diesem Fall wäre es denkbar, daß sie Aktivatoren für die Gerinnung freimachen. Die Blutplättchenaggregation kann jedoch auch eine Folge der intravasalen Gerinnung sein, da Thrombin eine derartige Wirkung hat.

2. Aggregation und Disintegration von Thrombozyten machen den Thrombozytenfaktor 3 frei, der die Gerinnung *in vitro* akzeleriert. Die Frage ist indessen, ob der Thrombozytenfaktor 3 auch die Gerinnung und somit eine Defibrinierung *in vivo* auslösen kann. Bezüglich dieses

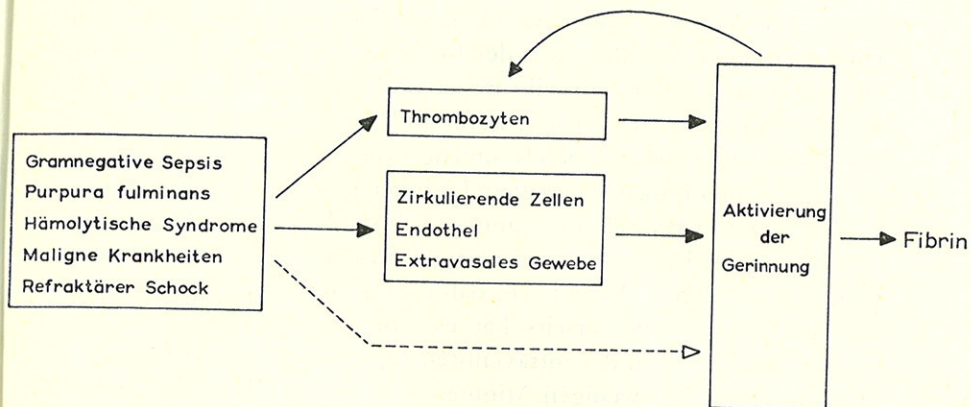


Abb. 1. Übersicht über mögliche Auslösemechanismen beim menschlichen Defibrinierungs-Syndrom.

wichtigen Punktes besteht keine Einigkeit. EPSTEIN und QUICK [6] vermochten es nicht, mit Hilfe von großen Mengen homologer Blutplättchenextrakte intravasale Gerinnung bei Kaninchen auszulösen. Andererseits berichtete RODRIGUEZ-ERDMANN [7] im Jahre 1965, daß ein boviner Blutplättchenextrakt mit Thrombozytenfaktor 3-Aktivität bei Kaninchen eine Verbrauchskoagulopathie und die generalisierte Schwartzman-Reaktion auslöste. Dieser letztere Befund konnte indessen nicht von MÜLLER-BERGHAUS *et al.* [8] bestätigt werden.

Wir haben uns diesem Problem von einer anderen Seite aus genähert, und zwar haben wir die Rolle der Thrombozyten für die Auslösung der generalisierten Schwartzman-Reaktion mit Liquoid untersucht.

Ich repetiere kurz: Die generalisierte Schwartzman-Reaktion wird dadurch hervorgerufen, daß man einem jungen Kaninchen in einem Intervall von 24 Stunden zwei intravenöse Injektionen mit bakteriellem Endotoxin gibt. Die letzte Injektion leitet eine langsame intravasale Gerinnung ein, die zu einem Niederschlag von Fibrin in den Glomeruli und zu bilateraler Nierenrindennekrose führt, wenn das Tier lange genug am Leben bleibt. Dieses Experiment kann in verschiedener Weise modifiziert werden. Gemeinsam für alle diese Modelle ist der Umstand, daß wir nicht wissen, wie die Gerinnung aktiviert wird.

Unser Modell bedient sich einer einzelnen intravenösen Injektion von Liquoid (polyanetholsulfosaurem Natrium), einem synthetischen

sauren Polymer mit einem Molekulargewicht von etwa 20000. Im Laufe der ersten Stunden nach der Injektion tritt bei den Kaninchen ein progressiver Abfall von Fibrinogen und Faktor V ein, worauf eine Nekrose der Nierenrinde folgt, wenn die Tiere die ersten 24 Stunden überleben. Der Umstand, daß Kaninchen, die mit Warfarin antikoaguliert sind, vollkommen gegen diese Läsionen geschützt sind, zeigt, daß Liquoid eine intravasale Gerinnung auslöst [9]. Liquoid hat Eigenschaften, die es besonders dazu geeignet machen, die Rolle der Blutplättchen zu klären. Wir wissen, daß es das Gerinnungssystem nicht direkt aktiviert. Andererseits hat es einen starken Effekt auf die Thrombozyten; nach der intravenösen Injektion fallen die Blutplättchen im Laufe von wenigen Minuten, d. h. bevor die Gerinnung in Gang gekommen ist, auf sehr niedrige Werte ab [10]. Wenn daher Liquoid die Gerinnung über einen Effekt auf die Thrombozyten auslöst, sollte eine extreme Thrombozytopenie sowohl vor Gerinnungsdefekten als auch vor der generalisierten Shwartzman-Reaktion schützen. Wir haben diese Theorie dadurch untersucht, daß wir die Wirkung von Liquoid bei normalen Kaninchen und bei Kaninchen, die infolge einer Behandlung mit dem alkylierenden Stoff Busulphan extrem thrombozytopenisch waren, verglichen. Busulphan in einer Dosierung von 50 mg/kg Körpergewicht ruft eine progressive Thrombozytopenie hervor, die etwa 14 Tage nach der Injektion Mindestwerte erreicht [11]. In einer Gruppe von 20 Kaninchen war das durchschnittliche Minimumniveau 14000 Blutplättchen/mm³, und von diesen Kaninchen hatten zwei Drittel eine Blutplättchenzahl von weniger als 10000/mm³. Trotz dieser extremen Thrombozytopenie war Blutung eine seltene Komplikation. Es ist wichtig zu betonen, daß die Gerinnungsfaktoren von Busulphan nicht beeinflußt werden [11].

Mit Hilfe dieses Modells schafften wir uns ein Versuchsmaterial, das aus 10 normalen und 16 thrombozytopenischen Tieren mit einer durchschnittlichen Blutplättchenzahl von 9000/mm³ bestand (Tabelle I). Wie hieraus ersichtlich ist, waren die Tiere leicht anämisch, hatten jedoch ein intaktes Gerinnungssystem. Die Frage war nun, ob diese Thrombozytopenie die Tiere gegen Liquoid beschützen würde. Die Antwort lautete: nein. Bei 13 der 16 thrombozytopenischen Tiere löste Liquoid intravasale Gerinnung und die generalisierte Shwartzman-Reaktion aus. Fünf von diesen Tieren waren sozusagen total-thrombozytopenisch – sie hatten weniger als 2000 Blutplättchen/mm³ –, und trotzdem fanden wir die gleichen Gerinnungsschäden und morphologischen Läsionen. Aber die Thrombozytopenie *reduzierte* die

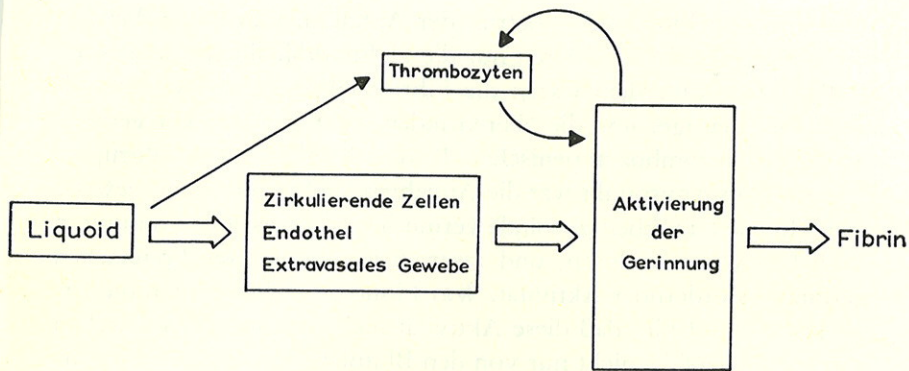


Abb. 2. Übersicht über mögliche Mechanismen, wodurch Liquoid intravasale Gerinnung bei Kaninchen auslöst.

Tabelle I. Entstehung der generalisierten Schwartzman-Reaktion bei thrombozytopenischen und bei normalen Kaninchen nach Liquoid (20 mg/1500 g Körpergewicht)

	Normale Tiere	Busulphan-behandelte Tiere	
Anzahl Tiere	10	16	5
Trombozyten × 1000/mm ³	378 (250-500)	9 (0-25)	60 (12-125)
Hämatokrit (%)	38,2	33,3	34,8
Gerinnungsmechanismus	Intakt	Intakt	Intakt
Injizierter Stoff	Liquoid	Liquoid	Kochsalz
Abfall von Fibrinogen innerhalb der ersten 2 Stunden (%)	48,7	27,6	7,7
Anteiliges Vorkommen der g. S.-R.	8/8	13/16	0/5

Wirkung von Liquoid. So betrug der Abfall an Fibrinogen bei den thrombozytopenischen Tieren nur die Hälfte desjenigen in der Kontrollgruppe. Außerdem waren die Fibrinmengen in den Glomerulikapillaren geringer und die Nierenrinden-Nekrosen weniger verbreitet bei den thrombozytopenischen Tieren als in der Kontrollgruppe.

Unser Ausgangspunkt war die Annahme, daß Liquoid und gewisse menschliche Krankheitszustände vermutlich intravasale Gerinnung in ähnlicher Weise auslösen, und zwar durch sekundäres Freimachen gerinnungsfördernder Aktivität. Was Liquoid betrifft, deuten die Ergebnisse darauf hin, daß diese Aktivität nicht von den Blutplättchen herrührt, jedenfalls nicht nur von den Blutplättchen. Es dürfte wahrscheinlicher sein, daß Liquoid das Gerinnungssystem über eine Wirkung auf das Endothel oder das extravasale Gewebe beeinflusst (Abb. 2). Der Umstand, daß die Thrombozytopenie die Läsionen reduzierte, deutet darauf hin, daß die Blutplättchen die Gerinnung akzelerieren, wenn sie einmal eingeleitet ist. Dieses stimmt vollkommen mit *in vitro*-Versuchen überein. Wir konkludieren damit, daß nach diesen Versuchen ein berechtigter Zweifel daran bestehen dürfte, ob eine Aggregation und Disintegration von Blutplättchen direkt intravasale Gerinnung auslösen.

Literatur

1. McGEHEE, W.; RAPAPORT, S. I. and HJORT, P. F.: Intravascular coagulation in fulminant meningococemia. *Ann. intern. Med.* 67: 250 (1967).
2. HJORT, P. F.; RAPAPORT, S. I. and JØRGENSEN, L.: Purpura fulminans. *Scand. J. Haemat.* 1: 169 (1964).
3. KREVANS, J. R.; JACKSON, D. P.; CONLEY, C. L. and HARTMANN, R. C.: The nature of the haemorrhagic disorder accompanying hemolytic transfusion reactions in man. *Blood* 12: 834 (1957).
4. RAPAPORT, S. I. and CHAPMAN, C. G.: Coexistent hypercoagulability and acute hypofibrinogenemia in a patient with prostatic carcinoma. *Amer. J. Med.* 27: 144 (1959).
5. HARDAWAY, R. M.: Disseminated intravascular coagulation in experimental and clinical shock. *Amer. J. Cardiol.* 20: 161 (1967).
6. EPSTEIN, E. and QUICK, A. J.: Effect of injecting platelet extract intravenously. *Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.)* 83: 453 (1953).
7. RODRÍGUEZ-ERDMANN, F.: Intravascular activation of the clotting system with phospholipids. Production of the generalized Schwartzman reaction with platelet factor 3. *Blood* 26: 541 (1965).
8. MÜLLER-BERGHAUS, G.; GOLDFINGER, D.; MARGARETTEN, W. and MCKAY, D. G.: Platelet factor 3 and the generalized Schwartzman reaction. *Thrombos. Diathes. haemorrh., Stuttg.* 18: 726 (1967).

9. EVENSEN, S. A.; JEREMIC, M. and HJORT, P. F.: Intravascular coagulation with generalized Shwartzman reaction induced by a heparin-like anticoagulant (Liquoid). *Thrombos. Diathes. haemorrh.*, Stuttg. 18: 24 (1967).
10. EVENSEN, S. A. and JEREMIC, M.: Intravascular coagulation with generalized Shwartzman reaction induced by Liquoid: Lack of protection by extreme thrombocytopenia. *Thrombos. Diathes. haemorrh.*, Stuttg. 19: 556 (1968).
11. EVENSEN, S. A.; JEREMIC, M. and HJORT, P. F.: Experimental thrombocytopenia induced by Busulphan (Myleran) in rabbits: Extremely low platelet levels and intact plasma clotting system. *Thrombos. Diathes. haemorrh.*, Stuttg. 19: 570 (1968).

Adresse der Autoren: Dr. STEIN A. EVENSEN, MICHAEL JEREMIC und Dr. PETER F. HJORT, Medisinsk avdeling A, Rikshospitalet, Oslo (Norwegen).