**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:** 12 (1956)

**Heft:** 3-4

**Artikel:** Hämorrhagische Diathese nach Splenektomie (Thrombocythaemia haemorrhagica)

**Autor:** Koller, F. / Bounameaux, Y.

**DOI:** https://doi.org/10.5169/seals-307259

**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:** 08.07.2025

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

D.K.: 616.41.089 : 616.005:1

Aus dem gerinnungsphysiologischen Laboratorium (Prof. F. Koller)
der Medizinischen Universitätsklinik Zürich (Prof. W. Löffler)

# Hämorrhagische Diathese nach Splenektomie
## (Thrombocythaemia haemorrhagica)

Von **F. Koller** und **Y. Bounameaux**[1]

Es ist eine längst bekannte Tatsache, daß die Splenektomie ziemlich regelmäßig von einem Anstieg der Plättchen gefolgt ist. Wir beobachten diese Erscheinung sowohl nach der Extirpation einer normalen Milz (bei traumatischer Milzruptur z. B.) als auch nach derjenigen thrombopenischer, hämolytischer, infektiöser oder «kryptogenetischer» Milztumoren. Die Vermehrung der Thrombocyten hält sich nach unserer Erfahrung meist zwischen 500 000 und 1 Million, in seltenen Fällen kann sie jedoch mehrere Millionen erreichen. Man sollte erwarten, daß eine derartige Thrombocytose bzw. Thrombocythämie das Gegenteil einer hämorrhagischen Diathese, nämlich eine besonders augenfällige Thromboseneigung, zur Folge hätte. Überraschenderweise geht jedoch diese extreme Vermehrung der Blutplättchen in einzelnen Fällen mit einer schweren, lebensbedrohlichen hämorrhagischen Diathese einher. Wir hatten Gelegenheit, in letzter Zeit bei zwei derartigen Fällen den Blutstillungsmechanismus zu untersuchen; über den einen hat Kollege *Baumgartner* an der diesjährigen Internistentagung berichtet; den zweiten verdanke ich der Medizinischen Universitätspoliklinik Zürich (Prof. *Rossier*) sowie Herrn Prof. *Rohr* (vgl. *Binswanger*, *Schaub* und *Scheitlin*).

Es handelte sich um eine 36jährige Frau, die aus einer mit hämorrhagischen Diathesen nicht belasteten Familie aus Süditalien stammt. 1952 wurde bei ihr ein Milztumor ungeklärter Genese festgestellt, der wegen lokalen Verdrängungserscheinungen im gleichen Jahre extirpiert werden mußte (Milzgewicht 800 g). Die Thrombocyten stiegen von 246 000 präoperativ am 11. Tag nach dem Eingriff auf 1 600 000 an und in den folgenden Jahren sogar auf Werte bis zu 5,5 Millionen. Gleichzeitig machten sich Zeichen einer hämorrhagischen Diathese bemerkbar: vor allem Haut- und Schleimhaut-(Zahnfleisch-)Blutungen, und zwar Suf-

[1] Chargé de recherche du Fonds National Belge de la Recherche scientifique.

fusionen und Sugillationen, jedoch – was besonders zu betonen ist – keine Petechien.

Ein Ulcus duodeni führte zu schwerer Melaena, die Entfernung zweier Fibromata pendula mit der Elektroschlinge im Jahre 1954 hatte eine lang anhaltende Blutung aus der Operationswunde mit Absinken des Hämoglobins auf 47 % zur Folge.

*Blutbild:* Erythrocyten 2,85 Mill. Färbeindex 0,87. Aniso-Poikilocytose. Reticulocyten 56‰. Leukocyten 43 200, Stabkernige 12%, Segmentkernige 58%, Eosinophile 11%, Monocyten 3,5%, Lymphocyten 14,5%, Basophile und Plasmazellen je 0,5 %.

Thrombocyten: 5,5 Mill., zum Teil in Haufen gelagert. Elektronenmikroskopisch besteht eine Anisocytose, einige Thrombocyten sind vakuolisiert. Es sind daneben aber genügend normale Plättchen vorhanden. Blutgruppe 0. Rhesus-positiv, Sternalpunktat: massenhaft Plättchen in Haufen, einige myelocytäre Elemente des peripheren Blutes. Keine Markelemente.

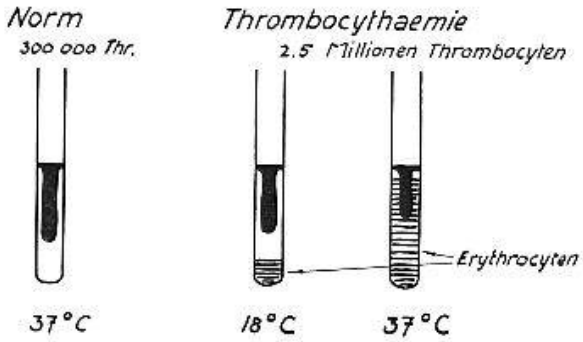



Abb. 1. Retraktion von Vollblut (nach 1 Std.).

Auffallenderweise ergaben sämtliche Untersuchungsmethoden, die über den Gerinnungsmechanismus Aufschluß geben sollten, ein normales, Resultat: Blutungszeit nur 21 Sekunden, Gerinnungszeit 4 Minuten. Die Retraktion des Coagulums war übernormal stark und zeigte das sogenannte Entschlüpfungsphänomen: die Erythrocyten wurden größtenteils aus dem sich maximal retrahierenden Coagulum ausgepreßt (Abb. 1) Rumpel-Leede: nach 5 Minuten Stauung keine Petechien.

Prothrombinkomplex nach Quick: 75%
Prothrombinverbrauchstest: normal
Rekalzifizierungszeit 85″

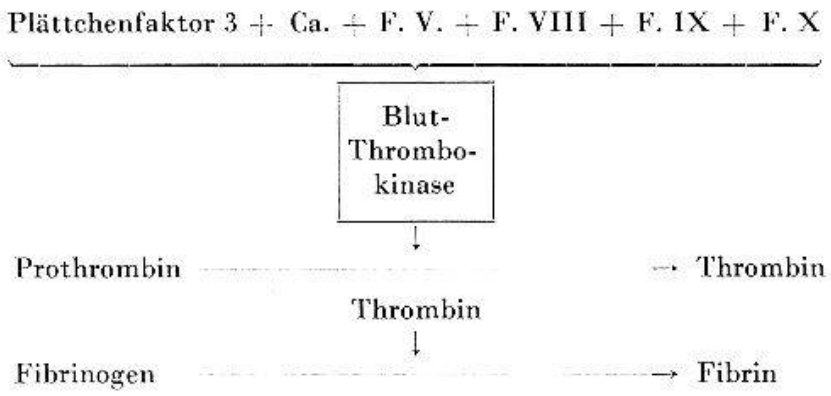
Die einzelnen Plasmafaktoren ergaben folgende Werte:

| | |
|---|---|
| F. I (Fibrinogen): | 0,85% |
| F. II (Prothrombin): | 80% |
| F.V | 80% |
| F. VII | ? |
| F. VIII, F. IX, F. X | normal |

Antithrombin: normal
Thrombokinasebildungstest: normal
Heparintoleranztest: normal.

*Binswanger*, *Schaub* und *Scheitlin* kamen daher in der bereits erwähnten Mitteilung dieses Falles zum Schluß, daß auch die modernen Untersuchungsmethoden keine Erklärung der hier vorliegenden hämorrhagischen Diathese zu geben vermöchten. Zu derselben Schlußfolgerung kam Kollege *Baumgartner* bei seinem analogen Fall, bei dem die Vermehrung der Plättchen noch hochgradiger, die hämorrhagische Diathese noch ausgesprochener war.

Das vollkommene Versagen der modernen Gerinnungs- und Blutstillungslehre in diesen Fällen veranlaßte uns, dem Problem der hier vorliegenden Blutungsneigung nochmals nachzugehen. Die Rolle der Plättchen bei der Blutstillung ist bekanntlich sehr vielseitig. Sie bilden einerseits den Plättchenthrombus oder clou hémostatique, anderseits greifen sie auch direkt in den Blutgerinnungsmechanismus ein. Nachdem die Thrombusbildung sicher nicht gestört (sogar besser als normal) war, schien eine nochmalige Analyse der Plättchenwirkung auf die Blutgerinnung am ehesten weiterzuführen. In folgendem Schema ist dieselbe entsprechend unseren heutigen Kenntnissen dargestellt:




Der Thrombokinasebildungstest von Biggs erlaubt die in der Vorphase der Gerinnung sich abspielende Thrombokinasebildung genauer zu analysieren, indem die verschiedenen Komponenten, welche dazu nötig sind, einzeln zugesetzt werden. Wie erwähnt, haben wir diesen Test angewandt, konnten aber keine nennenswerte Änderung der Thrombokinasebildung bei Steigerung der Plättchenzahl feststellen. Nun ist dieser Test insofern unphysiologisch, als im Inkubationsgemisch die Plättchen nicht, oder jedenfalls nicht in dem Maße, zerfallen, wie dies bei der natürlichen Blutstillung der Fall ist. Wenn aber an Stelle der intakten Plättchen eingefrorene verwendet werden, bei denen die im Inneren der Plättchen enthaltenen Faktoren frei werden, so sind die Bedingungen den bei der natürlichen Blutstillung vorliegenden eher vergleichbar.

## *Methodik*

*Herstellung der Plättchensuspension:* Die Plättchen werden 7mal gewaschen in einer Mischung von 9 Teilen Veronal-Acetat-Puffer nach Michaelis und 1 Teil Complexion III zu 1%. Daran anschließend werden sie noch 2mal gewaschen in Michaelis-Puffer allein. Die Plättchenverdünnung (von 2,5 Millionen Plättchen pro $cm^3$ bis 25 000) erfolgt durch Zusatz von Michaelis-Puffer. Ein Teil dieser Plättchensuspension wird bei $-30°$ eingefroren.

*Herstellung der Erythrocytensuspension:* Die Erythrocyten werden 5mal mit 0,9% NaCl-Lösung gewaschen. Sie werden darauf in einer Suspension von 5 000 000/cm/ (in 0,9% NaCl) in einer Tiefkühltruhe bei $-30°$ eingefroren. Die wieder aufgetaute Erythrocytensuspension wird an Stelle der Plättchen im Thrombokinasebildungstest verwendet (Bariumsulfatplasma verdünnt 1:25, Serum verdünnt 1:5) (vgl. *Leupold*).

*Chloroformextrakt* aus Gehirn: nach *Duckert, Flückiger, Matter* und *Koller*.

*Thrombokinasebildungstest* (Thromboplastin Generation Test): nach der Modifikation von *Duckert, Flückiger, Isenschmid, Matter, Vogel* und *Koller*.

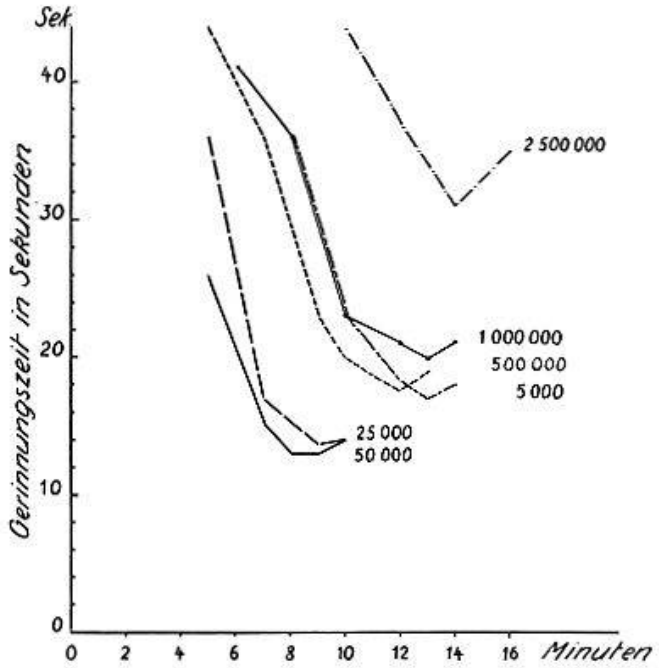



Abb. 2. Thrombokinasebildungstest mit steigender Konzentration der Thrombocyten (eingefroren).

## *Resultate*

Die mit 50 000 Thrombocyten/$mm^3$ erhaltene Kurve entspricht der Norm. Bei hohen Thrombocytenwerten (1 und 2,5 Millionen) sind sowohl Gerinnungszeit wie Inkubationszeit verzögert, d. h. die Thrombokinasebildung ist deutlich *herabgesetzt*. Wie kann diese Hemmwirkung hoher Plättchenkonzentration erklärt werden?

Unseres Erachtens kommen 2 Möglichkeiten in Betracht: Entweder wird durch den Zerfall der Plättchen ein *Hemmkörper frei*, der sich bei normaler Plättchenzahl kaum, bei höherer Konzentration der Thrombocyten aber sehr stark auswirkt, oder der im Schema erwähnte (an sich gerinnungsfördernde) Plättchenfaktor wirkt je nach der Konzentration

fördernd oder hemmend, fördernd in «normalen» Konzentrationen, hemmend, wenn im Überschuß vorhanden. Zur Entscheidung der Frage, welche der beiden Möglichkeiten in Betracht kommt, haben wir folgende Versuche durchgeführt:

Es wurden sowohl intakte als auch eingefrorene, d. h. «aufgeschlossene» Plättchen verwendet, und zwar beide in verschiedenen Konzentrationen (Abb. 3). Es zeigte sich nun, daß bei hohen Konzentrationen (1 000 000)

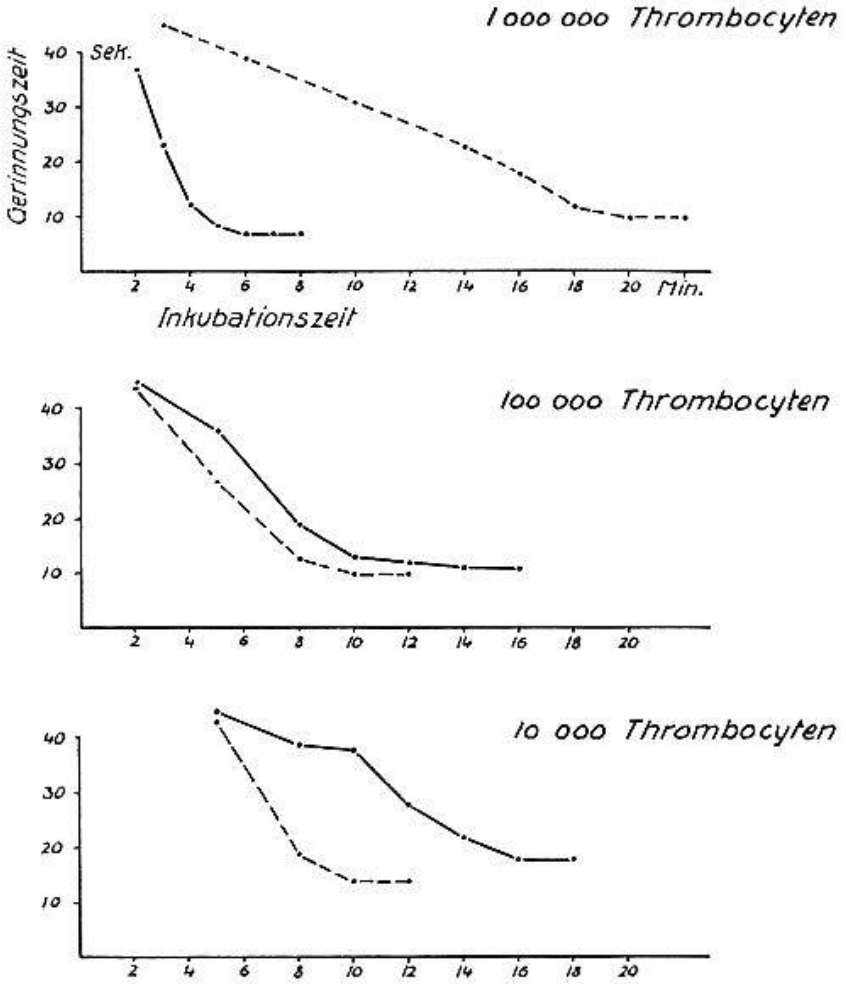



Abb. 3. Thrombokinasebildungstest mit intakten (—.—.—.—) und mit eingefrorenen (---.---.---.---) Thrombocyten. Plasma- und Serumfaktoren konstant.

die intakten Plättchen eine normale, die eingefrorenen eine stark verzögerte Thrombokinasebildung bewirken. Bei niedrigen Konzentrationen (10 000) ist der Effekt gerade umgekehrt: die intakten Plättchen vermögen nur eine verzögerte Thrombokinasebildung hervorzurufen, während die eingefrorenen eine beinahe normale zustande bringen.

Es ist wohl sicher anzunehmen, daß durch das Einfrieren und den dadurch bedingten Plättchenzerfall zusätzliche Mengen von Plättchenfaktoren freigesetzt werden. Nehmen wir an, daß dadurch ein Hemm-

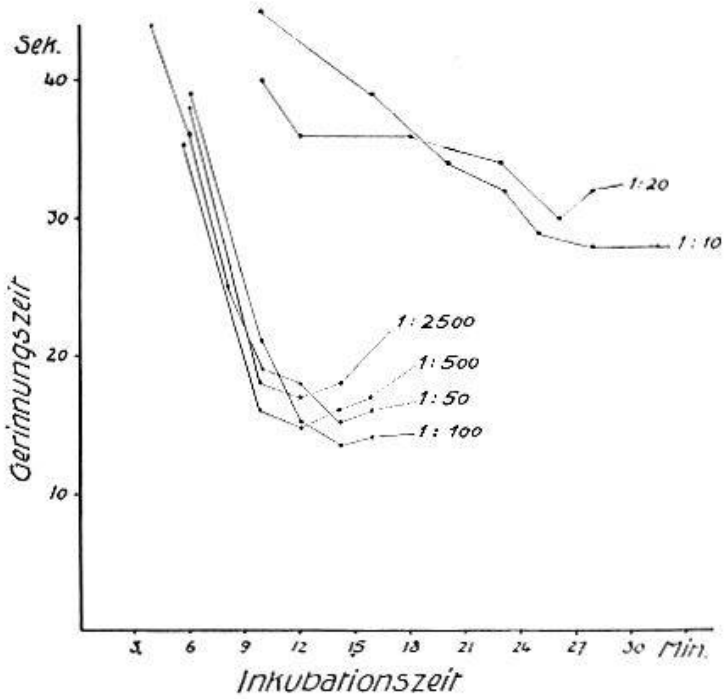



Abb. 4. Thrombokinasebildungstest mit steigender Konzentration des Chloroform-Hirnextraktes.

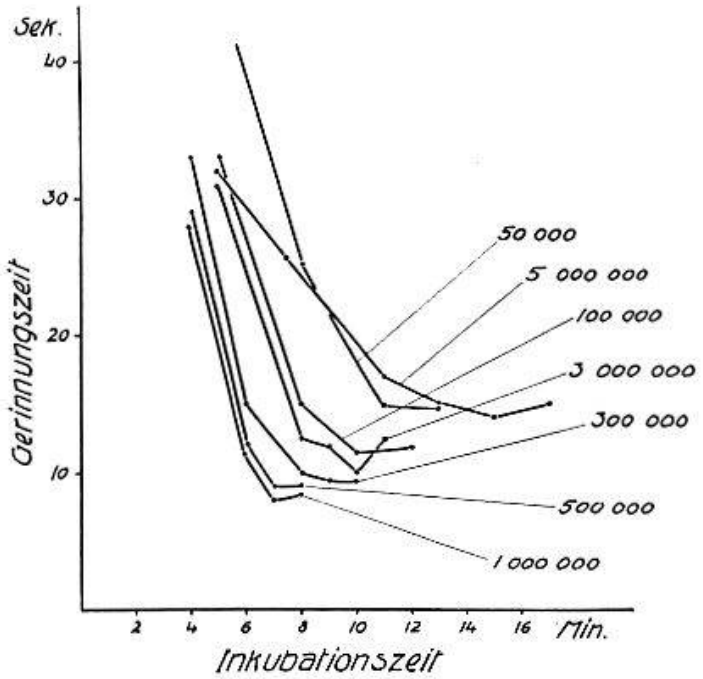



Abb. 5. Thrombokinasebildungstest mit steigender Konzentration der Erythrocyten (eingefroren).

körper frei wird, so könnte die schlechtere Thrombokinasebildung hochkonzentrierter eingefrorener Plättchensuspensionen (verglichen mit den intakten) erklärt werden. Es wäre jedoch nicht einzusehen, wieso die Freisetzung eines Hemmkörpers bei niedriger Plättchenkonzentration eine bessere Thrombokinasebildung zur Folge haben sollte. Die Annahme,

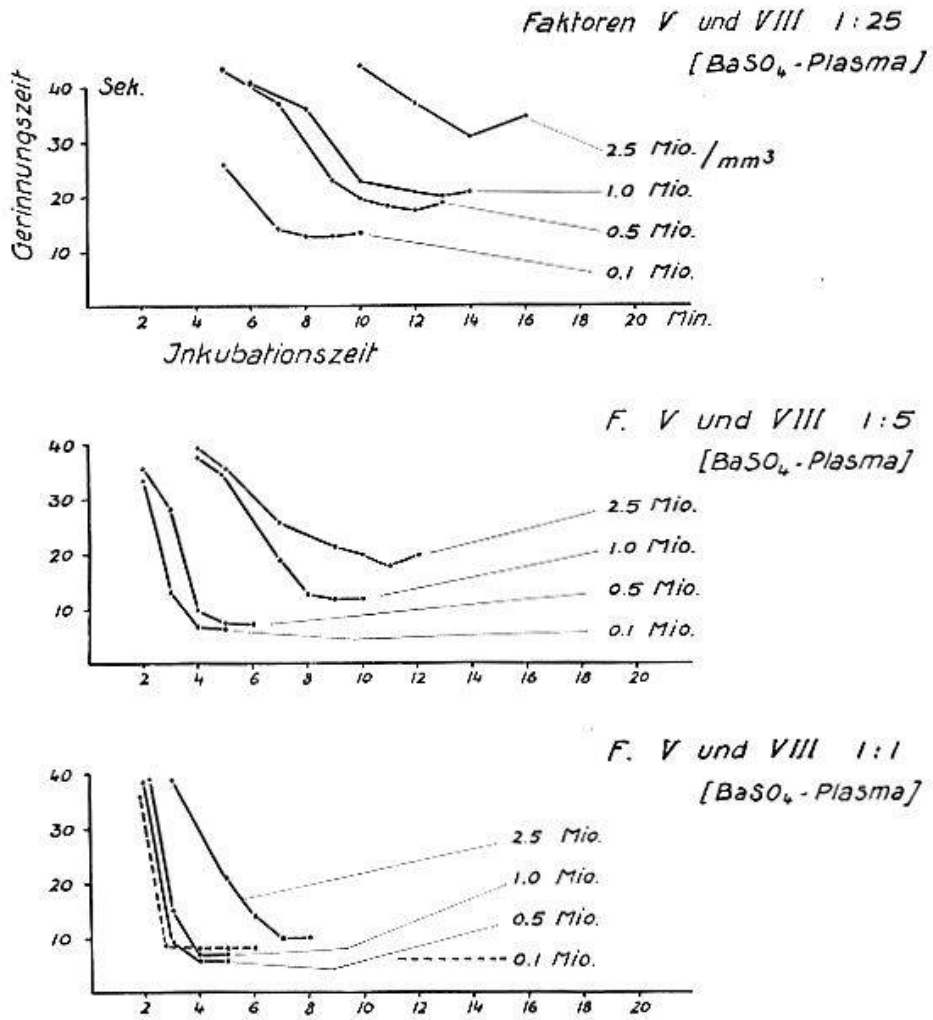



Abb. 6. Thrombokinasebildungstest mit steigender Konzentration der Thrombocyten und der Faktoren V und VIII ($BaSO_4$-Plasma). Serumfaktoren konstant 1:10.

daß der an sich gerinnungsfördernde Plättchenfaktor 3 selbst im Überschuß hemmend wirke, ist somit wahrscheinlicher. Sie wird durch folgende Beobachtung noch gestützt: Der erwähnte Plättchenfaktor kann durch Fettlösungsmittel, Äther oder Chloroform, extrahiert werden. (Er ist somit als Lipoid, eventuell als Lipoprotein zu betrachten). Wir können nun an Stelle von Plättchen diesen Äther- oder Chloroformextrakt im Thrombokinasebildungstest verwenden. Dabei zeigt sich wieder, daß steigende Konzentrationen desselben zunächst fördernd, von einem gewissen Wert an aber hemmend auf die Blutthrombokinasebildung einwirken (Abb. 4). In durchaus analoger Weise wie die Thrombocyten verhalten sich eingefrorene Erythrocyten im Thrombokinasebildungstest (Abb. 5, vgl. *Leupold*).

*Es scheint somit tatsächlich auf das Verhältnis zwischen Plättchenfaktor 3 und den übrigen Gerinnungsfaktoren anzukommen.* Diese Annahme suchten wir durch folgende Experimente weiter zu stützen:

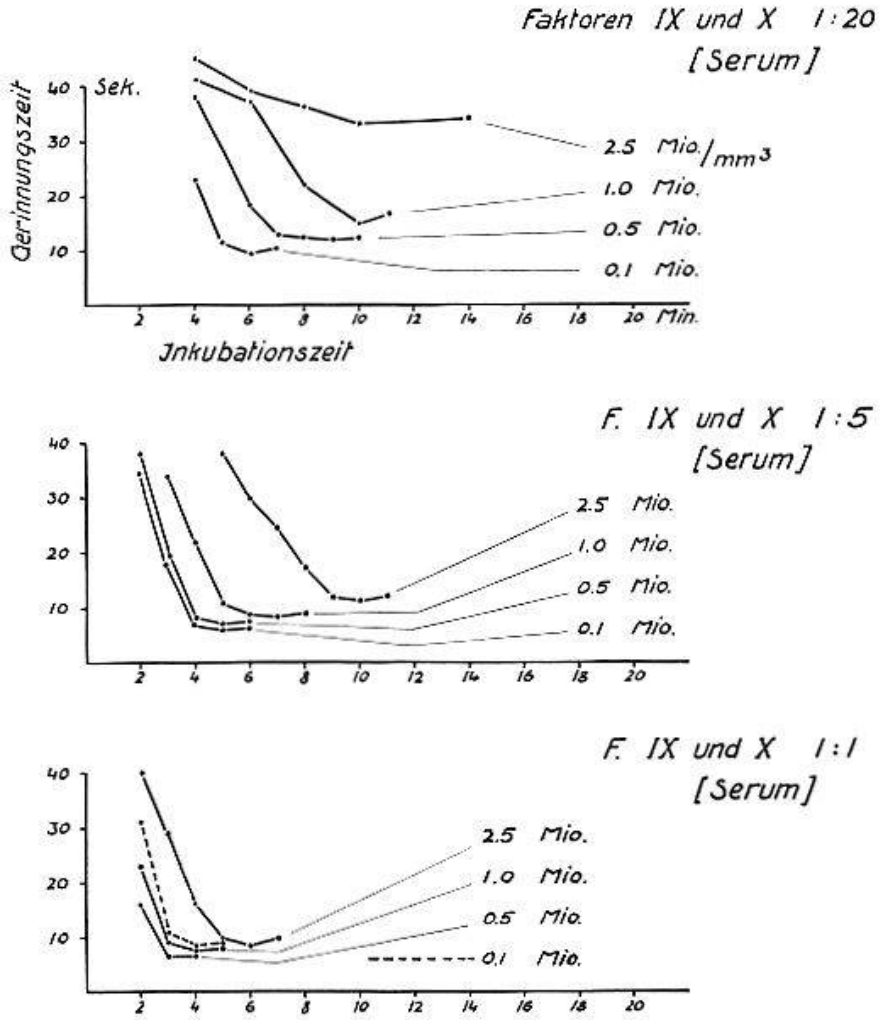



Abb. 7. Thrombokinasebildungstest mit steigender Konzentration der Thrombocyten sowie der Serumfaktoren IX und X (Plasmafaktoren V und VIII konstant 1:5).

In den in Abb. 6 und 7 dargestellten Versuchen haben wir sowohl die Konzentration der Thrombocyten als auch diejenige der übrigen Gerinnungsfaktoren, die für die Bildung der Thrombokinase notwendig sind, variiert. Aus praktischen Gründen wurden letztere nicht einzeln, sondern in Gruppen zu zwei geprüft, wie dies im modifizierten Thrombokinasebildungstest von Biggs vorgesehen ist; das mit Bariumsulfat adsorbierte Oxalatplasma liefert die Faktoren V und VIII, das Serum die Faktoren IX und X. (Faktor VII, der ebenfalls im Serum enthalten ist, spielt für die Bildung der Blutthrombokinase keine Rolle). Es scheint, daß die Thrombokinasebildung am schlechtesten ist, wenn die Thrombocytenzahl sehr hoch, die Konzentration der Gerinnungsfaktoren dagegen sehr niedrig ist oder umgekehrt (z. B. Thrombocyten [eingefroren] 2,5 Millionen bei stark verdünntem Bariumsulfatplasma [Verd. 1:25] oder Serum [Verd. 1:20[; umgekehrt ist die Thrombokinasebildung ebenfalls ungenügend bei Thrombocyten von 100 000 und unverdünntem Serum oder

Bariumsulfatplasma). Die Thrombokinasebildung im Biggs-Test ist dagegen am besten, wenn sowohl die Thrombocytenzahl als auch die Konzentration der übrigen Gerinnungsfaktoren den physiologischen Werten entsprechen oder nahe kommen.

Es ist somit verständlich, daß sowohl bei extremer Vermehrung als auch bei starker Verminderung der Plättchen eine hämorrhagische Diathese auftritt. Bei der Thrombocytopenie macht sich allerdings neben der ungenügenden Thrombokinasebildung auch noch die mangelhafte Ausbildung des Plättchenthrombus, der Retraktion und der Gefäßabdichtung bemerkbar (daher die verlängerte Blutungszeit, das pathologische Thrombelastogramm, die Purpura mit Petechien). Bei starker Vermehrung der Plättchen sind die eben erwähnten Plättchenfunktionen alle normal oder sogar übernormal, dagegen ist wiederum die Thrombokinasebildung ungenügend. Damit stimmt die klinische Erfahrung überein, daß die Thrombocythaemia haemorrhagica – wie die Hämophilie – keine Petechien, und in unseren Fällen auch keine verlängerte (sogar verkürzte) Blutungszeit, also die Kriterien einer Koagulopathie, aufweist. Die Tatsache, daß die globale Gerinnungszeit (nach Lee-White z. B.) in diesen Fällen normal gefunden wird, schließt eine Störung des Gerinnungsmechanismus keineswegs aus, wissen wir doch, daß bei Thrombopenien und auch bei Dicoumaroltherapie in der Regel eine normale Gerinnungszeit beobachtet wird.

Es ist durchaus möglich, daß die verminderte Thrombokinasebildung nicht die einzige Ursache der hämorrhagischen Diathese bei exzessiver Plättchenvermehrung darstellt. Amerikanische Autoren haben einen erniedrigten Serotoningehalt der Plättchen bei Thrombocythaemia haemorrhagica nachgewiesen, was eine ungenügende Gefäßkontraktion zur Folge haben kann.

## *Zusammenfassung*

Bei exzessiver Vermehrung der Blutplättchen, wie das gelegentlich nach Splenektomie, aber auch ohne dieselbe beobachtet wird, kann sich eine schwere hämorrhagische Diathese ausbilden. Wir konnten den Nachweis erbringen, daß die Thrombokinasebildung dabei in ungenügender Weise erfolgt. Der Grund dieser verminderten Bildung liegt wahrscheinlich in dem Mißverhältnis zwischen der Konzentration des Plättchenfaktors 3 zu den übrigen bei der Blutthrombokinasegeneration notwendigen Gerinnungsfaktoren. Klinisch zeigt diese Form hämorrhagischer Diathesen die Charakteristika der Koagulopathie (keine Petechien!).

*Résumé*

L'augmentation excessive du nombre des plaquettes sanguines (plusieurs millions), qui s'observe parfois après splénectomie, mais aussi sans cette intervention, peut s'accompagner d'une diathèse hémorrhagique sévère. Nous avons pu démontrer que dans ces cas la formation de la thromboplastine sanguine était insuffisante. Elle est optima, si la concentration du facteur plaquettaire 3 se rapproche des concentrations normales. Elle est nettement réduite, si la concentration en est diminuée ou, au contraire, fortement augmentée. Au point de vue clinique, cette forme de diathèse hémorrhagique présente les caractères d'une coagulopathie (pas de pétéchies!).

*Riassunto*

In seguito all'aumento eccessivo delle piastrine, quale si può avere dopo splenectomia o all'infuori di questa, può manifestarsi una grave diatesi emorragica. Abbiamo potuto dimostrare che in questi casi c'era una insufficiente formazione di Trombochinasi. Alla base di questa diminuita formazione si trova probabilmente uno squilibrio tra la concentrazione del fattore piastrinico 3 e quella degli altri fattori normalmente necessari alla sintesi della trombochinasi del sangue. Le caratteristiche cliniche di questa forma di diatesi emorragica corrispondono a quelle delle coagulopatie (assenza di petecchie!).

*Summary*

An excessive increase of blood platelets (several million) which sometimes occurs after splenectomy but also has been seen without this, may lead to a severe hemorrhagic diathesis. The author was able to show that thromboplastin generation is inadequate in these cases. The reason for this decreased generation is probably the disproportion between the concentration of platelet factor 3 and the other clotting factors essential in blood thromboplastin formation. Clinically this form of hemorrhagic diathesis presents the characteristics of a coagulopathy (no petechiæ!).

*Baumgartner, W.:* Klinische Demonstrationen 24. Jahresversammlung der Schweiz. Gesellschaft für Innere Medizin, Interlaken 1956. Helv. med. Acta (im Druck. – *Biggs, R., Douglas, A. S.,* und *Macfarlane, R. G.:* J. clin. Path. **6,** 23 (1953). – *Binswanger, D., Schaub, F.,* und *Scheitlin, W.:* Acta haemat. (Basel) **14,** 382 (1955). – *Duckert, F., Flückiger, P., Isenschmid, H., Matter, M., Vogel-Meng, J.,* und *Koller, F.:* Acta haemat. (Basel) **12,** 197 (1954). – *Duckert, F., Flückiger, P., Matter, M.,* und *Koller, F.:* Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) **90,** 17 (1955). – *Koller, F.:* Dtsch. med. Wschr. **81,** 516 (1956). – *Leupold, R.:* Schweiz. med. Wschr. **85,** 911 (1955). – *Zucker, M. B.,* und *Borrelli, J.:* Amer. J. clin. Path. **26,** 13 (1956).