

Die Funktion der Blutplättchen bei der Thrombose

Autor(en): **Lüscher, E.F.**

Objektyp: **Article**

Zeitschrift: **Bulletin der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften = Bulletin de l'Académie Suisse des Sciences Medicales = Bollettino dell' Accademia Svizzera delle Scienze Mediche**

Band (Jahr): **29 (1973)**

PDF erstellt am: **04.07.2024**

Persistenter Link: <https://doi.org/10.5169/seals-307948>

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Inhalten der Zeitschriften. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern.

Die auf der Plattform e-periodica veröffentlichten Dokumente stehen für nicht-kommerzielle Zwecke in Lehre und Forschung sowie für die private Nutzung frei zur Verfügung. Einzelne Dateien oder Ausdrucke aus diesem Angebot können zusammen mit diesen Nutzungsbedingungen und den korrekten Herkunftsbezeichnungen weitergegeben werden.

Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Die systematische Speicherung von Teilen des elektronischen Angebots auf anderen Servern bedarf ebenfalls des schriftlichen Einverständnisses der Rechteinhaber.

Haftungsausschluss

Alle Angaben erfolgen ohne Gewähr für Vollständigkeit oder Richtigkeit. Es wird keine Haftung übernommen für Schäden durch die Verwendung von Informationen aus diesem Online-Angebot oder durch das Fehlen von Informationen. Dies gilt auch für Inhalte Dritter, die über dieses Angebot zugänglich sind.

Die Funktion der Blutplättchen bei der Thrombose

E. F. LÜSCHER

Im Jahre 1882 publizierte BIZZOZERO die klassisch gewordene Arbeit, welche den Titel «Über einen neuen Formbestandteil des Blutes und dessen Rolle bei der Thrombose und der Blutgerinnung» trägt [3]. Ihr folgten im Laufe der nächsten Jahre eine ganze Reihe von Publikationen verschiedener Autoren, welche die hervorragende Bedeutung der Blutplättchen für die spontane Blutstillung und die Thrombose sowie ihre zentrale Rolle bei der Aktivierung des Blutgerinnungssystems zum Gegenstand hatten [s. z. B. 5, 6, 8]. Alle diese Autoren waren unübertroffene Beobachter; sie berichteten, was sie sahen: die bemerkenswerten morphologischen Transformationen der Blutplättchen; ihre Neigung, zu dichten Aggregaten zusammenzutreten, die sich als «weisse Thromben» oder als «hämostatischer Pfropf» manifestieren können; die Tatsache, dass aggregierte Plättchen fast immer den Ausgangspunkt der Fibrinbildung darstellen.

Es ist mehr als erstaunlich, dass über viele Jahre diese scheinbar unbestreitbaren Tatsachen zum Teil vergessen, zum Teil sogar negiert wurden. Es mag dies das Ergebnis des Übergangs zum extremen In-vitro-Experimentieren sein oder die Folge des vorgefassten Glaubens, dass die Blutgerinnung und folglich zwangsläufig auch Blutstillung und die Thrombose im wesentlichen das Ergebnis der Reaktion humoraler Faktoren darstellten. Die Antikoagulantienbehandlung ist wohl die letzte Konsequenz dieser Entwicklung; man war überzeugt, durch Interferenz mit dem plasmatischen Gerinnungssystem der Thrombusbildung wirksam begegnen zu können. Die Ergebnisse der Antikoagulationstherapie und -prophylaxe der Thrombose liegen heute vor. Sie zeigen einen deutlichen Erfolg bei der venösen [s. z. B. 13, 15], jedoch einen höchst zweifelhaften Effekt bei der arteriellen Thrombose [4, 14]. Tatsächlich bestehen wesentliche Unterschiede in der Pathogenese der beiden Thromboseformen, die sich auch in der Art der Thromben manifestieren: Der venöse Thrombus ist im wesentlichen ein Blutgerinnsel, der arterielle dagegen häufig deutlich strukturiert, mit einem weissen «Kopf», der wandständig ist und der zum grössten Teil aus dicht aggregierten Blutplättchen besteht. Offensichtlich muss daher die Plättchenaggregation als das Primärereignis bei der arteriellen Thrombose in Betracht gezogen werden.

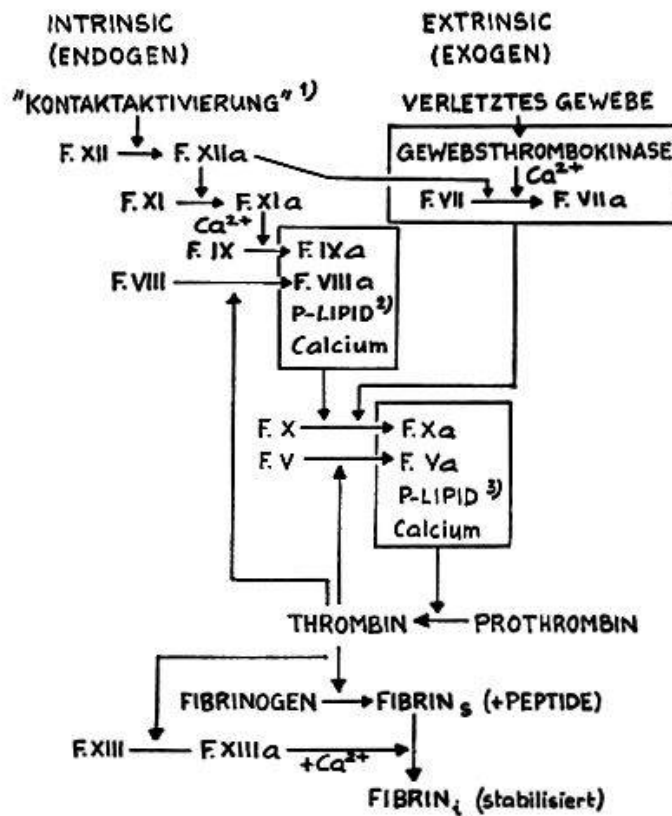


Abb. 1. Schema der Blutgerinnung. Es bedeuten: 1) in vitro durch «benetzbare» Oberfläche, z. B. Glas, in vivo z. B. durch Kollagen. 2) Phospholipid aus Blutplättchen (PF3). 3) Phospholipid aus Blutplättchen (PF3) oder, im «extrinsic»-System, aus Gewebsthrombokinasen. Die eingerahmten Gruppen von Faktoren entfalten ihre Wirkung in Form eines Komplexes.

Blutplättchen und Blutgerinnung

In Abb. 1 ist das Schema der Blutgerinnung dargestellt. Aus ihm wird ersichtlich, dass die Aktivierung sowohl von Faktor X wie von Prothrombin im als «intrinsic» bezeichneten, d. h. vom Gewebefaktor unabhängigen System durch Komplexe von Gerinnungsfaktoren mit Phospholipid bewerkstelligt wird. Diese essentiellen Phospholipide sind Membranbestandteile der Blutplättchen; sie sind in den intakten, zirkulierenden Plättchen nicht zugänglich, werden es aber im Verlauf der Veränderungen, die mit deren Aggregation einhergehen. Es ist wesentlich, festzuhalten, dass diese Phospholipide (Phosphatidylserin und Phosphatidyläthanolamin) ubiquitär vorhandene Membranbausteine sind; die Sonderstellung der Blutplättchen im Rahmen der Blutgerinnung ist darin zu sehen, dass nur sie auf eine Vielzahl von äusseren Reizen zu einer Veränderung der Membranstruktur befähigt sind, in deren Verlauf diese, auch etwa als Plättchenfaktor 3 (PF3) bezeichneten Phospholipide von aussen zugänglich werden. Aus diesem Grunde müssen tatsächlich die Blutplättchen zwangsläufig im «intrinsic system» zum Zentrum der ersten Thrombinbildung werden.

In den Jahren nach 1950 war es vor allem die Schule von ROSKAM in Liège [s. Zusammenfassung: 12], die erneut auf die essentielle Rolle der Blutplättchen bei der spontanen Blutstillung hinwies. Nach der Durchtrennung eines Blutgefässes – in der Regel des Mesenteriums bei der Ratte – wird ein sofortiges Anhaften der Plättchen an der Verletzungsstelle beobachtet. Diese *Adhäsion der Blutplättchen* ist gefolgt von einer rasch einsetzenden *Aggregation*, die so erklärt werden muss, dass bereits anhaftende Plättchen ihrerseits adhäsiv und damit zum Haftpunkt neu vom Blutstrom herbeitransportierter Plättchen werden. In erstaunlich kurzer Zeit baut sich so ein voluminöses Zellgebilde auf, das jedoch offensichtlich sehr fragil und zudem porös gebaut ist; es ist durchlässig für das Blut, das zudem grosse Stücke des Aggregats wegzureissen vermag, die allerdings sehr rasch durch neue Plättchenmassen ersetzt werden. Dieser Prozess der Aggregation, Fragmentierung und Rekonstitution des Aggregats kann sich über 2–3 min erstrecken. Er wird beendet durch die plötzlich eintretende Verfestigung des Aggregats, das damit in einen «konsolidierten hämostatischen Pfropf» übergeht. Der Zeitbedarf für die Bildung dieses relativ stabilen Gefässverschlusses, der durch die erst später einsetzende Fibrinbildung weiter verstärkt wird, entspricht weitgehend der experimentell bestimmten Blutungszeit aus kleineren Wunden.

Die einzelnen Phasen dieses zellulären hämostatischen Prozesses sind seither genauer analysiert worden. Es ist heute bekannt, dass die Plättchen an gewisse Bestandteile des subendothelialen Gewebes, so an Kollagen, die Basalmembran und subendotheliale Fibrillen anhaften [1]. Insbesondere der Kontakt mit Kollagen bewirkt rasch einsetzende und weitgehende Veränderungen der Plättchen, die dabei von der Scheibchenform in unregelmässige Gebilde mit ausgeprägter Pseudopodienbildung übergehen. Gleichzeitig verschwinden die auffallenden, elektronenoptisch durch ihre besondere Osmophilie hervorstechenden subzellulären Organellen, die als «dense bodies» bezeichnet werden und von denen heute bekannt ist, dass sie Speicherorganellen darstellen. Diese Strukturen, wie auch die sogenannten α -Granula, schütten im Gefolge der durch Kollagen, aber auch durch im Wundbezirk gebildetes Thrombin induzierten Veränderungen ihre Inhaltsstoffe aus. Diese «*Freisetzungsreaktion*» ist ein sehr rascher und spezifischer Vorgang, der keineswegs einer allgemein erhöhten Durchlässigkeit der Membran der Blutplättchen gleichzusetzen ist [s. dazu 16]. Es kann kein Zweifel darüber bestehen, dass alle diese Veränderungen durch einen primären Strukturwandel der Plasmamembran der Blutplättchen ausgelöst werden. Dies wird besonders augenfällig dadurch, dass so veränderte Plättchen selbst zu Aggregationszentren werden; d. h. ihre Oberflächenstruktur ist so verändert, dass die sonst nicht beobachtete Zusammenlagerung mit andern Plättchen möglich wird. Diese Veränderungen gehen so weit, dass schliesslich, wie schon erwähnt, die im zirkulierenden Plättchen völlig abgeschirmten Membran-

Tabelle 1

Liste der Auslöser der Plättchenaggregation und der im Laufe der irreversiblen Aggregation freigesetzten Substanzen*

Auslöser der Plättchenaggregation	Bei irreversibler Aggregation freigesetzte Substanzen
Bindegewebebestandteile, besonders Kollagen	<i>ADP, ATP</i>
Thrombin	<i>Serotonin</i>
ADP (+ Fibrinogen)	<i>Adrenalin</i>
Adrenalin	<i>Fibrinogen</i>
Serotonin	Albumin
Vasopressin	Ca ²⁺ , K ⁺
Fibrin-monomer-Komplexe	Heparin-neutralisierender Faktor (PF 4)
Immunkomplexe	Glykoprotein [Plättchen-Phospholipid] (PF 3) [Lysosomale Enzyme]

* Die Anwesenheit von Kalziumionen ist für die Auslösung der Aggregation obligatorisch. Die kursiv gedruckten freigesetzten Substanzen sind ihrerseits befähigt, zur Aggregation neuer Plättchen beizutragen. Fibrinogen wirkt als ADP-Kofaktor. – In eckigen Klammern: In einer späteren Phase verfügbar werdende Substanzen. PF 3 wird nicht freigesetzt, sondern auf der Membran verfügbar.

phospholipide (PF 3) von aussen zugänglich werden. Das Plättchen wird dann zum Zentrum der Gerinnungsaktivierung über das «intrinsic system». Es muss allerdings besonders darauf hingewiesen werden, dass Gestaltwandel, Aggregationsbereitschaft und Freisetzungsreaktion sehr rasche Prozesse sind, während das Verfügbarwerden der Membranlipide erst später beobachtet wird [9].

Von besonderer Wichtigkeit für das Verständnis der Plättchenaggregation ist die Tatsache, dass die hier beschriebenen, an den Plättchen zu beobachtenden Phänomene nicht nur durch die Zugabe von Kollagen ausgelöst werden können. Als andere Induktoren der Aggregation ist heute eine ganze Reihe von Substanzen bekannt, die zum Teil aus völlig verschiedenartigen Stoffklassen stammen. Eine Liste solcher Materialien findet sich in Tabelle 1, die zudem auch eine Zusammenstellung der bei der Freisetzungsreaktion aus den Plättchen austretenden Substanzen enthält. Der Vergleich der beiden Spalten zeigt, dass das Plättchen selbst Induktoren der Aggregation abzugeben vermag, deren wichtigster wohl Adenosin-5-diphosphat (ADP) ist. Es lässt sich folglich voraussagen, dass mit dem Einsetzen der Freisetzungsreaktion die Aggregation zwangsläufig als ein selbstperpetuierender Prozess weiterlaufen muss. Dies erklärt, warum auch durch ein ortsgebundenes Agens, wie z. B. subendotheliale Kollagenfasern, grosse Mengen von Plättchen zur Aggregation angeregt werden können.

Eine Aggregation tritt nur ein, sofern Kalziumionen in genügender Menge vorhanden sind – dies ist sogar in einem Zitratplasma noch der Fall. ADP

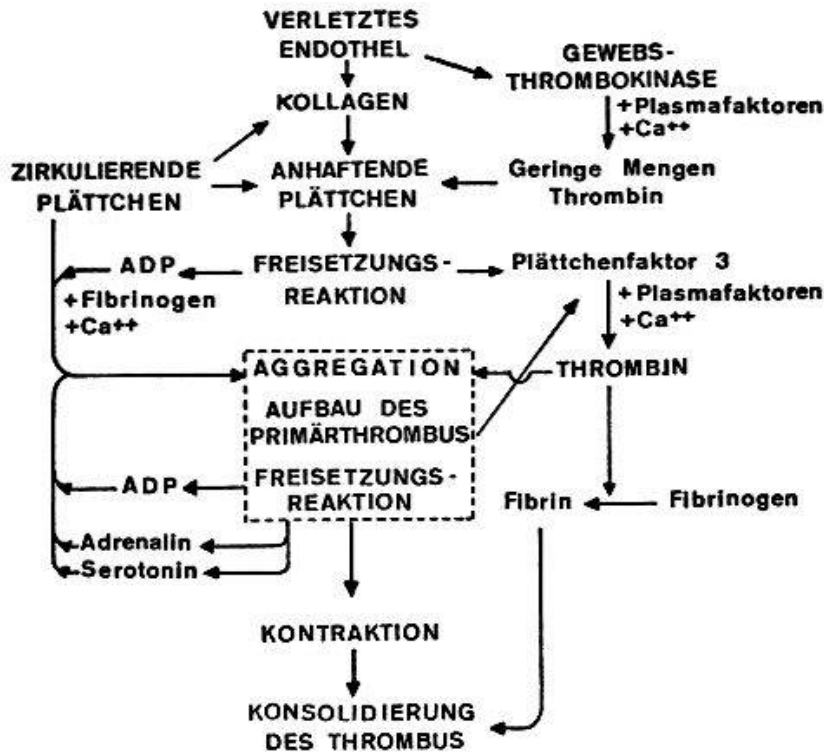


Abb. 2. Schema der Bildung eines konsolidierten Plättchenaggregats («weisser Thrombus» oder «hämostatischer Pfropf»).

braucht als essentiellen Kofaktor für seine Wirkung zudem noch geringe Mengen Fibrinogen, das normalerweise in genügender Menge zur Verfügung stehen wird und zudem, wie übrigens auch Ca^{2+} , zu den freigesetzten Substanzen gehört.

Die Verhältnisse, wie sie hier geschildert wurden, sind immer dann realisiert, wenn eine genügend hohe Konzentration an auslösendem Agens auf die Plättchen einwirkt. Unterhalb einer für jedes Agens typischen Grenzkonzentration, die z. B. für ADP in In-vitro-Versuchen unter 10^{-6} M liegt, tritt zwar noch eine Aggregation ein, die aber *reversibel* bleibt; d. h. nach einiger Zeit zerfallen die Aggregate spontan. Erst oberhalb dieser Grenzkonzentration folgen die beschriebenen weiteren Veränderungen, insbesondere die Freisetzungsreaktion. Die dann gebildeten Aggregate zeigen keine spontane Zerfallneigung mehr; man spricht dann von *irreversibler Aggregation*.

Weiter oben ist beschrieben worden, dass sich in vivo gebildete Plättchenaggregate nach einiger Zeit verfestigen und zum undurchlässigen hämostatischen Pfropf werden. Auch dieser Prozess findet seinen Ausdruck in einem auffallenden In-vitro-Phänomen: der spontanen, aktiven Kontraktion der lockeren, primären Aggregate.

Verantwortlich für diesen entscheidend wichtigen Vorgang ist ein den kontraktile Muskelproteinen nahestehendes, aktomyosinähnliches Protein, das in erheblichen Mengen in den Blutplättchen gefunden wird und das als Thrombosthenin bezeichnet worden ist [2, 7]. Die durch das intrazelluläre Verfügbarwerden von Ca^{2+} -Ionen bewirkte Aktivierung des Thrombosthenins ist eine weitere, typische Manifestation der irreversiblen Aggregation.

Die Vorgänge, die zur Bildung eines konsolidierten hämostatischen Pfropfs führen, sind in Abb. 2 zusammengefasst. Aus ihr wird klar, dass es im wesentlichen zwei Wege gibt, über die der Aufbau eines Plättchenaggregats bewirkt werden kann: die über die Freisetzungsreaktion (ADP, Adrenalin, Serotonin) über plättcheneigene Komponenten gesteuerte Variante, der als zweite Möglichkeit die Stimulierung durch Thrombin, das über das als «intrinsic» bezeichnete System der Blutgerinnung auf den Plättchen gebildet wird, gegenübersteht.

Blutplättchen und arterielle Thrombose

In vielen Fällen von arterieller Thrombose ist die Bildung eines der Gefässwand anhaftenden, aus Plättchen aufgebauten, weissen Primärthrombus dasjenige Ereignis, das den Gefässverschluss auslöst. Nichts liegt näher als die Annahme, dass die Bildung dieses Plättchenthrombus genau den gleichen Gesetzmässigkeiten folgt wie der Aufbau des hämostatischen Pfropfs. Der Ausgangspunkt wäre hier eine Endothelläsion – in vielen Fällen die Folge arteriosklerotischer Plaques –, die, in völliger Analogie zum oben beschriebenen physiologischen Prozess, Anlass zur Bildung des weissen Thrombus geben sollte.

Es ist sehr enttäuschend, feststellen zu müssen, dass auf verschiedenste Art experimentell erzeugte Läsionen der Gefässwand zwar zur Anlagerung von Plättchen an das subendotheliale Gewebe, oft auch zum Aufbau von Plättchenaggregaten, jedoch fast nie zur Bildung eines den Blutstrom nachhaltig behindernden, konsolidierten Thrombus führen [vgl. dazu 1]. Was sind die Gründe für dieses unerwartete Verhalten?

Offensichtlich unterbleibt im experimentellen Modell die entscheidende Konsolidierungsphase des Plättchenaggregats; zwar bilden sich immer wieder Anhäufungen von Plättchen, die jedoch vom Blutstrom abgetragen und weggeschwemmt werden. Die für den physiologischen Prozess für eine Konsolidierung des Aggregats ausreichende Zeitspanne ist offenbar innerhalb eines Gefässes mit rascher Strömung nicht mehr gewährleistet. Die morphologischen Veränderungen der Plättchen, ihre Aggregation und selbst die Freisetzungsreaktion sind sehr rasche Vorgänge, und die für die Verfestigung des Aggregats entscheidende Kontraktion ist ein Prozess, dessen Geschwindigkeit von aussen kaum beeinflussbar ist. Dagegen ist die *Zahl* der Plättchen, die in die irreversible Phase der Aggregation eintreten und damit überhaupt kontraktile werden, von der örtlichen Konzentration der aggregationsauslösenden Agentien direkt abhängig. Ist diese Konzentration subkritisch, so wird ein Teil der Plättchen nur reversibel aggregieren und der gebildete Thrombus wird zerfallen, bevor eine genügend grosse Zahl seiner Bauelemente überhaupt die Möglichkeit hat, irreversibel zusammenzutreten.

Als die im Vordergrund stehenden Induktoren der Aggregation sind ADP, vielleicht Adrenalin und vor allem Thrombin zu betrachten. Das Blutplasma verfügt über ein sehr wirksames Enzymsystem, das ADP zu Adenosinmonophosphat (AMP), einem Hemmstoff der Aggregation, abzubauen vermag;

daher scheint es unwahrscheinlich, dass ADP als ein exogener Faktor der Thrombosebildung in Frage kommt. Adrenalin kann unter bestimmten Bedingungen in grösseren Mengen im Kreislauf auftreten. Tatsächlich ist bekannt, dass z. B. Stress-Situationen mit erhöhtem Risiko einer arteriellen Thrombose verbunden sind. Besonders wesentlich erscheint jedoch die Rolle des Thrombins, das ein besonders wirksamer Induktor der Plättchenaggregation ist. Die Thrombinbildung über das «intrinsic system» ist ein zeitkonsumierender Prozess, einerseits, weil zahlreiche Aktivierungsschritte involviert sind (s. Abb. 1), andererseits aber auch, weil die Plättchenphospholipide (PF 3) im Laufe der irreversiblen Aggregation erst relativ spät verfügbar werden. Eine Beschleunigung der Thrombinbildung ist zu erwarten, wenn das strömende Blut aktive Faktoren, deren Bildung normalerweise in einer zeitkonsumierenden Reaktion erfolgt, bereits präformiert enthält. Das Studium des Gerinnungsschemas zeigt, dass dies insbesondere die Faktoren der ersten Phase der Aktivierung des «intrinsic» Systems, vor allem Faktor IX und Faktor XI betrifft, dies deshalb, weil alle späteren Schritte bereits die Anwesenheit von Phospholipid benötigen. Das «extrinsic» System andererseits ist in der Lage, direkt Faktor X zu aktivieren. Die Faktoren IXa und Xa gehören zu den stabilen «Serumfaktoren», und ihre Anhäufung im Kreislauf ist unter gewissen Bedingungen denkbar. Es wäre dies eine Erklärung für einen Zustand erhöhter Thrombosebereitschaft, die «Hyperkoagulabilität», der oft postuliert, aber nie befriedigend nachgewiesen worden ist [s. dazu 17].

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass aus theoretischen Erwägungen postuliert werden muss, dass nur das Zusammenwirken der «inneren» Faktoren der Blutplättchen, die über die Freisetzungsreaktion die Aggregation gewährleisten und von äusseren Faktoren, wie z. B. extern zusätzlich verfügbares Adrenalin und vor allem Thrombin, die rasche Bildung eines *verfestigten* Aggregats zu gewährleisten vermag.

Zu Recht kann die Frage gestellt werden, wieso in diesem Falle eine Antikoagulantienbehandlung bei der arteriellen Thrombose ohne grosse Wirkung bleibt. Der Hauptgrund dürfte sein, dass für die Auslösung der irreversiblen Aggregation der Blutplättchen ungleich geringere Thrombinmengen erforderlich sind als für die Einleitung der Fibringerinnung im Plasma oder Vollblut. Zudem darf nicht vergessen werden, dass die Gerinnungsaktivierung gewissermassen eine adsorptive Anreicherung von Gerinnungsfaktoren auf der Plättchenoberfläche einschliesst, und schliesslich, dass bei der Freisetzungsreaktion unter anderm ein wirksamer, heparinneutralisierender Faktor von den Plättchen abgegeben wird.

Blutplättchen und venöse Thrombose

Bei der venösen Thrombose steht die Fibringerinnung stark im Vordergrund. Nur selten ist eine Endothelläsion mit Plättchenanlagerung als Ausgangspunkt der Gerinnungsaktivierung nachweisbar. Es stellt sich daher die

Frage, ob den Blutplättchen hier überhaupt eine wesentliche Bedeutung zukommt.

Diese Frage muss zweifellos bejaht werden für alle diejenigen Fälle, bei denen eine wesentliche Beteiligung des «extrinsic» Systems, d. h. ein Einstrom von Gewebsskinase in den Kreislauf, sei es durch Gewebszerfall, ausgedehnte Gewebsverletzungen usw., ausgeschlossen werden kann. Im «intrinsic», d. h. bluteigenen System der Gerinnungsaktivierung kommt der Verfügbarkeit von Plättchenfaktor 3 entscheidende Bedeutung zu. Jeder Vorgang, der folglich zur «Aktivierung» der Plättchen beitragen kann, ist als potentieller Thrombofaktor in Rechnung zu stellen. Auch hier wieder treffen wir auf die gleichen Induktoren, die schon früher besprochen worden sind, das aktivierte Gerinnungssystem, Adrenalin, eventuell aber auch Vasopressin oder Immunkomplexe. Die letzteren, in der Form von Antigen-Antikörper-Komplexen, sind befähigt, bei den Plättchen die Aggregation und die Freisetzungsreaktion auszulösen [11], einen Effekt, der besonders beim Ausfall des retikuloendothelialen Systems zu dramatischer intravasaler Aktivierung des Gerinnungssystems führen kann.

«Aktivierte» Plättchen können sich im Kreislauf in Form kleiner Aggregate in strömungstoten Räumen anhäufen. Sie werden zu Zentren einer lokalen Aktivierung des Gerinnungssystems, wobei eine verlangsamte Strömung oder lokale Stase dazu beitragen, dass sich schliesslich kritische Konzentrationen von Thrombin zu bilden vermögen, welche das Gefäss durch ein auf beide Seiten sich ausbreitendes Fibringerinnsel zu verschliessen vermögen. Diese Aktivierung des Gerinnungssystems wird auch hier in der Regel nur dann erfolgreich ablaufen, wenn sie rasch genug erfolgt, um den die aktivierten Faktoren verdünnenden Effekt des strömenden Blutes zu kompensieren. Folglich ist auch hier die «Hyperkoagulabilität» ein wesentlicher, thrombosebegünstigender Faktor. Die Prädominanz des Gerinnungssystems bei der venösen Thrombose, die bei der häufigen, massgeblichen Beteiligung des «extrinsic» Systems noch ausgeprägter ist, erklärt zwanglos, wieso eine Herabsetzung des Gerinnungspotentials, z. B. durch die Antikoagulantienbehandlung, erfolgversprechend sein muss.

Die venöse Thrombose ist gekennzeichnet durch die Bildung relativ hoher Thrombinmengen in Gefässen mit relativ langsamer Strömungsgeschwindigkeit des Blutes. Es sind dies Bedingungen, welche die Aggregation der Plättchen zu grossen Massen keineswegs begünstigen, die aber die einzelnen Plättchen (oder kleine Aggregate) irreversibel verändern. Aus diesem Grunde scheint eine Prophylaxe der venösen Thrombose mit Aggregationshemmern nur bedingt sinnvoll und die negativen Ergebnisse der Verabreichung von Aspirin bei der postoperativen Beinvenenthrombose [10] sind daher keineswegs unerwartet.

Zusammenfassung

Die Blutplättchen sind für die Thrombose in zweifacher Hinsicht von Bedeutung: Als die Lieferanten von essentiellen, in der Membran lokalisierten Phospholipiden (Plättchenfaktor 3, PF 3) sind sie ein integrierender Bestandteil des als «intrinsic» bezeichneten Teils des Gerinnungssystems; daneben sind sie imstande, auf eine Vielzahl von äusseren Reizen zu dichten Aggregaten zusammenzutreten.

Die arterielle Thrombose hat ihren Ursprung meist an einer Läsion des Gefässendothels, an der Plättchen anhaften, die ihrerseits adhäsiv und damit zur Haftstelle neuer Plättchen werden. Ein zuerst fragiles Aggregat bildet sich, das sich unter bestimmten Umständen zu einem «weissen Primärthrombus» verfestigt. Diese Verfestigung stellt einen entscheidenden, in Experimenten *in vivo* nur schwer zu reproduzierenden Schritt dar, dessen Voraussetzungen diskutiert werden, wobei die Begriffe der erhöhten Aggregationsbereitschaft und der Hyperkoagulabilität näher umschrieben werden.

Bei der venösen Thrombose steht die Fibrinbildung völlig im Vordergrund. Wenn von der Aktivierung der Gerinnung über das Gewebekinasensystem, die allerdings relativ häufig ursächlich beteiligt sein dürfte, abgesehen wird, stehen wiederum die Blutplättchen als Lieferanten von PF 3 im Mittelpunkt des Geschehens. Sie werden zwangsläufig zum Zentrum der Thrombinbildung, nachdem sie die typischen Veränderungen, welche die irreversible Aggregation begleiten, durchlaufen haben. Als Induktoren dieser Veränderungen kommen wiederum Thrombin – und damit abermals die «Hyperkoagulabilität» – sowie als weitere begünstigende Faktoren Adrenalin und vielleicht Vasopressin und unter Umständen Immunkomplexe in Frage. Auch hier resultiert, gleich wie bei der arteriellen Thrombose, der thrombotische Gefässverschluss aus der Überlagerung der Wirkung einer Reihe von humoralen und zellulären Faktoren, aus der sich, gepaart mit dem Strömungsverhalten des Bluts und einer allfälligen Mitbeteiligung der Gefässwand, ein äusserst komplexes und wegen der wahrscheinlich in weiten Grenzen wechselnden Gewichtung der beteiligten Komponenten von Fall zu Fall variierendes Bild ergibt.

Résumé

Dans la thrombose les plaquettes sanguines jouent deux rôles très importants: elles mettent à disposition des phospholipides essentiels, localisés dans la membrane (le facteur thrombocytaire 3 = FT 3) qui forment un élément constituant de la partie dite «intrinsèque» du système de coagulation; elles peuvent enfin répondre à un grand nombre d'irritations extérieures en formant des agrégats denses.

La thrombose artérielle a son origine la plupart du temps dans une lésion de l'endothélium vasculaire, à laquelle s'appliquent des thrombocytes, qui eux-mêmes deviennent le point de fixation de nouvelles plaquettes sanguines. Il se forme d'abord un agrégat plaquettaire fragile, qui dans certaines con-

ditions se condense en un «thrombus primaire blanc». Cette fixation est un pas décisif, difficilement reproductible dans l'expérimentation *in vivo*, et dont la cause pourrait être due à une tendance accrue à l'agrégation cellulaire, ou à une hypercoagulabilité, deux notions qui sont discutées plus en détail.

Dans la thrombose veineuse c'est la formation de fibrine qui est prédominante. Si l'on exclut l'activation de la coagulation par le système des kinases cellulaires, qui paraît être un facteur causal fréquent, on retrouve les plaquettes sanguines jouant un rôle prédominant en tant que libératrices du FT 3. Elle forment alors le centre de la formation de la thrombine, après qu'elles aient subi les transformations typiques qui accompagnent les agrégats irréversibles. Ce sont de nouveau la thrombine et la dite «hypercoagulabilité» qui sont les inducteurs de ces modifications avec d'autres facteurs favorisants, tels que l'adrénaline, peut-être encore la vasopressine ou encore des complexes immunitaires. Ici encore, comme dans les thromboses artérielles, le bouchon thrombotique d'un vaisseau est dû à une interaction de toute une série de facteurs humoraux et cellulaires, qui, combinés au comportement hémodynamique du sang et à certaines caractéristiques de la paroi vasculaire, donnent un tableau complexe et variant à l'infini suivant l'interaction de tel ou tel facteur.

Riassunto

Le piastrine hanno una doppia importanza nella genesi di una trombosi: quali produttrici di fosfolipidi essenziali, situati a livello della membrana (fattore piastrinico 3, FP 3), esse costituiscono un elemento integrante del sistema di coagulazione definito come «intrinsec»; d'altra parte esse hanno la facoltà di formare degli aggregati compatti, in risposta a molteplici stimoli esterni.

La trombosi arteriosa si origina generalmente a partire da una lesione dell'endotelio vascolare, al quale le piastrine si fissano, diventando a loro volta, data la loro adesività, centri di aggregazione per altre piastrine. Si forma così un aggregato dapprima fragile, che per l'influenza di determinate condizioni, si consoliderà, formando un «trombo bianco primario». Questo consolidamento rappresenta un passo decisivo, difficilmente riproducibile in esperimenti «*in vivo*» e ne vengono discussi i presupposti, precisando il concetto di una accresciuta tendenza all'aggregazione e quello di una ipercoagulabilità.

Nei casi di trombosi venosa, la formazione di fibrina tiene un ruolo primario. Se si fa astrazione dall'attivazione della coagulazione a partire dal sistema della chinasi tissulare, che dovrebbe tuttavia avere un ruolo causale relativamente frequente, sono di nuovo le piastrine quali produttrici di FP 3 che hanno un ruolo centrale nel corso del processo. Su di esse, dopo che avranno subito le modificazioni tipiche accompagnanti un'aggregazione irreversibile, si impernia obbligatoriamente la formazione della trombina. Quali induttori di tali modificazioni entrerebbero in causa la trombina – e quindi

la ipercoagulabilità – così come altri fattori favoreggianti, quali l'adrenalina, forse la vasopressina ed eventualmente dei fenomeni di tipo immunologico. Anche in questo caso, come nelle trombosi arteriose, l'ostruzione vascolare ha il risultato di un'azione combinata di tutta una serie di fattori umorali e cellulari che sono la causa, parallelamente al comportamento della corrente sanguigna ed a una eventuale partecipazione della parete vascolare, di un processo molto complesso e variabile da caso a caso, a ragione dell'importanza relativa e probabilmente estremamente mutevole delle diverse componenti che vi partecipano.

Summary

Blood platelets are in two ways related to thrombus formation: Due to their procoagulant, membrane-localized phospholipid (platelet factor 3, PF3) they are an integral part of the intrinsic pathway of the activation of the blood clotting system; besides they are capable of reacting upon a variety of external stimuli with the formation of dense aggregates.

Arterial thrombosis as a rule originates at the site of an endothelial lesion, to which platelets adhere, thereby in turn becoming adhesive. Thus a rather fragile aggregate will form which, under certain circumstances, will be transformed in a consolidated "white thrombus". This solidification phase of the platelet aggregate represents an essential step in the formation of an arterial thrombus. Its mechanism is discussed and an attempt at defining the terms aggregability and hypercoagulability is made.

In venous thrombosis, fibrin formation stands in the foreground. Except in the often encountered cases where the activation of the clotting system is achieved by means of tissue thromboplastin, platelets again stand in the center of interest, since they provide PF 3 for intrinsic thrombin formation. PF 3 becomes available when platelets are induced to undergo alterations which are intimately linked to irreversible aggregation. Possible inducers of or at least contributing factors for these alterations are thrombin, adrenaline, perhaps vasopressin, and immune complexes. Here again, as in arterial thrombosis, vascular occlusion results from the superposition of many factors, to mention only cellular reactivity, plasmatic components, the flow properties of blood, and possible contributions of the vascular wall.

1. BAUMGARTNER H. R.: Adhäsion der Plättchen an das subendotheliale Gewebe. *Bull. schweiz. Akad. med. Wiss.* 29, 177–190 (1973).
2. BETTEX-GALLAND M. und LÜSCHER E. F.: Thrombosthenin, the contractile protein from blood platelets and its relation to other contractile proteins. *Advanc. Protein Chem.* 20, 1–35 (1965).
3. BIZZOZERO J.: Über einen neuen Formbestandteil des Blutes und dessen Rolle bei der Thrombose und der Blutgerinnung. *Virchows Arch. path. Anat.* 90, 261 (1882).
4. CONRAD L. L., KYRIOCOPOULOS J. D., WIGGINS C. W. und HONICK G. L.: A double-blind study of the effectiveness of long-term anticoagulant therapy in myocardial infarction, in: *Anticoagulant therapy in ischemic heart diseases*. Grune & Stratton, New York 1965.

5. EBERTH J. C. und SCHIMMELBUSCH C.: Experimentelle Untersuchungen über Thrombose. *Virchows Arch. path. Anat.* 103, 39 (1886).
6. HAYEM G.: Sur le mécanisme de l'arrêt des hémorrhagies. *C. R. Acad. Sci. (Paris)* 95, 18 (1882).
7. LÜSCHER E. F. und BETTEX-GALLAND M.: Thrombosthenin, the contractile protein of blood platelets. New facts and problems. *Path. et Biol.* 20, Suppl.: 89-101 (1972).
8. MORAWITZ P.: Die Chemie der Blutgerinnung. *Ergebn. Physiol.* 4, 307 (1905).
9. NIEWIAROWSKI S., POPLAWSKI A., LIPINSKI B. und FARBISZEWSKI R.: The release of platelet clotting factors during aggregation and viscous metamorphosis. *Exp. Biol. Med.* 3, 121-128 (1968).
10. O'BRIEN J. R., TUELVSKI V. und ETHERINGTON M.: Two in-vivo studies comparing high and low aspirin dosage. *Lancet* 1971/I, 399-400.
11. PFUELLER S. L. und LÜSCHER E. F.: The effects of immune complexes on blood platelets and their relationship to complement activation. *Immunochemistry* 9, 1151-1165 (1972).
12. ROSKAM J., HUGUES J. und BOUNAMEAUX Y.: L'hémostase spontanée. Etude synthétique et analytique. *J. Physiol. (Paris)* 53, 175-237 (1961).
13. SALZMAN E. W., HARRIS W. H. und DE SANCTIS R. W.: Anticoagulation for prevention of thromboembolism following fractures of the hip. *New Engl. J. Med.* 275, 122 (1966).
14. SEAMAN A. J., GRISWOLD H. E., REAUME R. B. und RITZMAN L. W.: Prophylactic anticoagulant therapy for coronary artery disease. *J. Amer. med. Ass.* 189, 183 (1964).
15. SEVITT S. und GALLAGHER N. G.: Prevention of venous thrombosis and pulmonary embolism in injured patients. *Lancet* 1959/II, 981.
16. STORMORKEN H.: The release reaction of secretion. *Scand. J. Haemat. Suppl.* 9 (1969).
17. WESSLER S. und YIN E. T.: Experimental hypercoagulable state induced by factor X: comparison of the non-activated and activated forms. *J. Lab. clin. Med.* 72, 256-260 (1968).

Adresse des Autors: Prof. Dr. E. F. Lüscher, Theodor Kocher-Institut, Freiestrasse 1, CH-3000 Bern.