

Adhäsion der Plättchen an das subendotheliale Gewebe

Autor(en): **Baumgartner, H.R.**

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-307949>

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.

Adhäsion der Plättchen an das subendotheliale Gewebe

H. R. BAUMGARTNER

Damit sich in Gefässen, die von Blut durchströmt werden, ein Thrombus bilden kann, müssen primär Elemente des Bluts an der Gefässwand haftenbleiben. Es war BIZZOZERO [9], der 1882 als erster beobachtete, dass die Blutplättchen an einer mechanisch geschädigten Gefässwand ankleben. Über viele Jahrzehnte wurde angenommen, dass in erster Linie ein «geschädigtes» Endothel als Substrat für die Plättchenadhäsion in Frage komme. Erst elektronenoptische Untersuchungen zeigten, dass es Endotheldefekte braucht, um diesen Prozess in Gang zu bringen [8, 11, 16, 21]. Blutplättchen haften an dem Gewebe, das sich unmittelbar unter dem Endothel befindet und das deshalb umfassend als subendotheliales Gewebe bezeichnet wird.

In Kapillaren, Arteriolen und Venolen besteht das subendotheliale Gewebe aus einer Basalmembran, die lediglich von Verbindungen der Endothelzellen mit Perizyten oder glatten Muskelzellen unterbrochen wird [10, 15]. In grossen Arterien und Venen fehlt eine kontinuierliche Basalmembran (Abb. 1). Ungleichmässig verteilt findet sich amorphes Material, das in seiner Elektronendichte und Feinstruktur der Basalmembran sehr ähnlich ist. Ausserdem kommen in grossen Gefässen Mikrofibrillen, kollagene Fibrillen und Elastin mit dem Endothel in enge Beziehung [2]. Bei den Mikrofibrillen handelt es sich um eine kürzlich auch in ihrer Aminosäurezusammensetzung beschriebene und damit biochemisch und morphologisch definierte Bindegewebskomponente [17]. STEMERMAN u. Mitarb. [19] haben gezeigt, dass die Mikrofibrillen des Subendothels grosser Gefässe mit denjenigen von ROSS und BORNSTEIN [17] identisch sind. Bildet sich eine Lücke zwischen Endothelzellen oder löst sich eine Endothelzelle ab, so können demnach, je nach Gefässgebiet, verschiedene Bindegewebskomponenten mit dem strömenden Blut in Berührung kommen.

Untersuchungen, die die Interaktion von Blutplättchen mit dem subendothelialen Gewebe zum Gegenstand haben, sind in mehreren Laboratorien in vollem Gange. Die vorliegende Arbeit ist als ein zusammenfassender Zwischenbericht zu verstehen. Dabei soll auf drei Aspekte dieses Fragenkomplexes besonderes Gewicht gelegt werden, nämlich: 1. die Bedeutung der

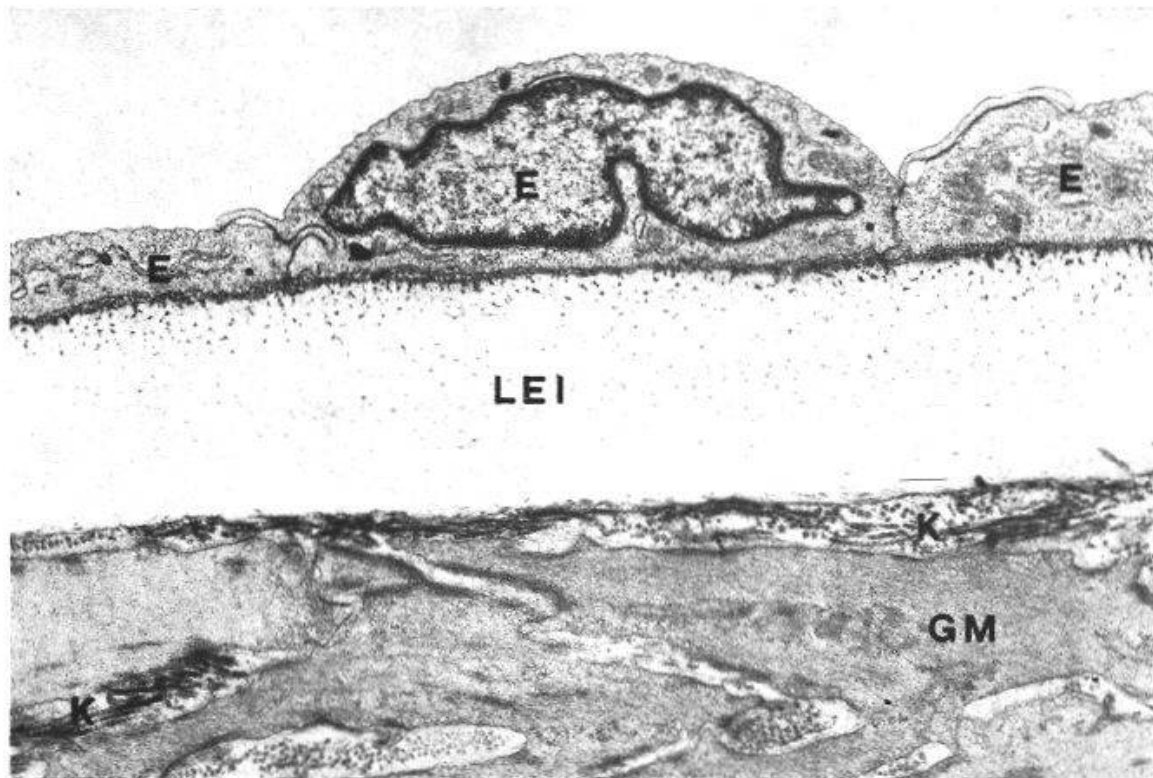


Abb. 1. Elektronenoptische Aufnahme der innersten Wandschicht der A. ilica eines Kaninchens. – Endothelzellen (E) sitzen der Lamina elastica interna (LEI) dicht auf. Zwischen dem elektronendurchlässigen Elastin und der Endothelzellschicht fehlt in diesen grossen Arterien eine kontinuierliche Basalmembran, wie sie um die glatten Muskelzellen (GM) der Media vorhanden ist. Kollagene Fibrillen (K) finden sich in diesem Bild nur in der Media. – Vergrösserung 10 000fach.

Blutströmung für die Plättchenadhäsion an das subendotheliale Gewebe als Einheit; 2. die Rolle anderer Blutzellen; 3. die Thrombogenizität der verschiedenen Bindegewebskomponenten des Subendothels.

Methoden und Beschreibung des Phänomens

Die Adhäsion von Plättchen an das subendotheliale Gewebe grösserer Gefässe kann sowohl *in vivo* wie *in vitro* untersucht und morphometrisch, d. h. quantitativ, erfasst werden [4]. *In vivo* wird das Endothel mit Hilfe eines Ballonkatheters, der von einem Seitenast her in das zu denudierende Gefäss eingeführt wird, entfernt [1, 5, 7, 20]. An den von Endothel entblösten Stellen der Arterien beginnen Plättchen innert Sekunden zu haften und sich auf der subendothelialen Oberfläche ausbreiten (Abb. 2); sie bilden in wenigen Minuten einen vollständigen Plättchenteppich (Abb. 3 und 4). Nach partieller Endothelentfernung [2] konnten keine Plättchen gefunden werden, die an lädierten, teilweise abgelösten Endothelzellen hafteten (Abb. 3). Intakte und auch mechanisch lädierte Endothelzellen erscheinen als schlechtes Substrat für die Plättchenadhäsion. In kleinen Gefässen oder Kapillaren gelang es bisher nicht, das Endothel selektiv zu entfernen, aber

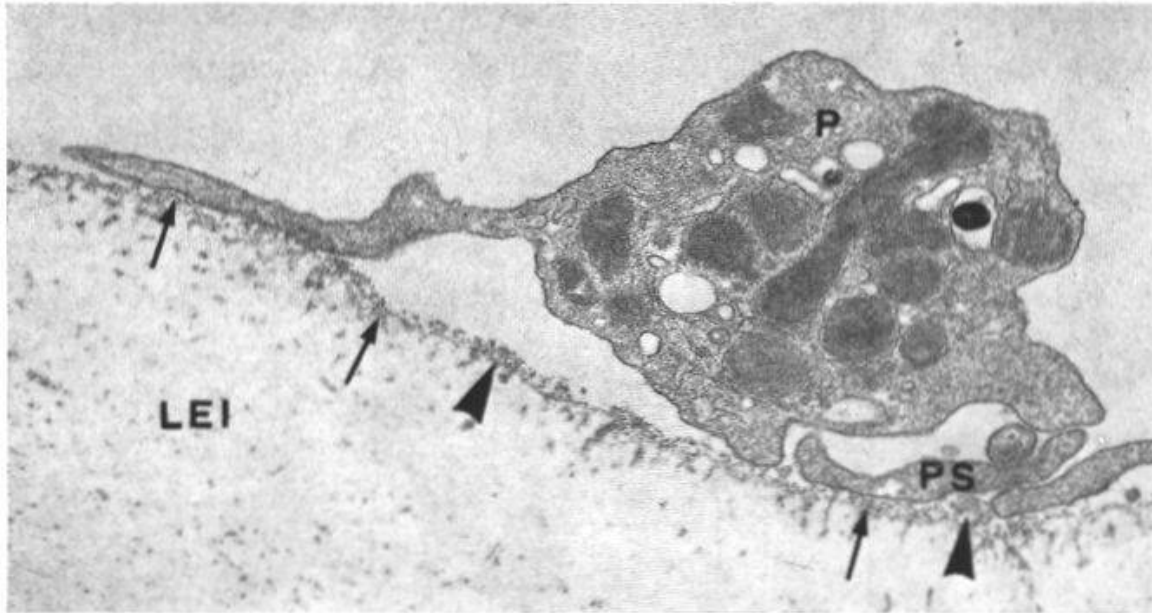


Abb. 2. 1 min nach experimenteller Endothelentfernung. – Ein Blutplättchen (P) scheint im Begriffe, sich auf der subendothelialen Oberfläche ausubreiten. Andere Plättchenpseudopodien (PS) dürften von angrenzenden Blutplättchen stammen. Drei Komponenten des Subendothels sind in dieser Aufnahme erkennbar: Elastin (LEI), Mikrofibrillen (→) und basalmembranähnliches, amorphes Material (▶). – Vergrößerung 24 000fach.

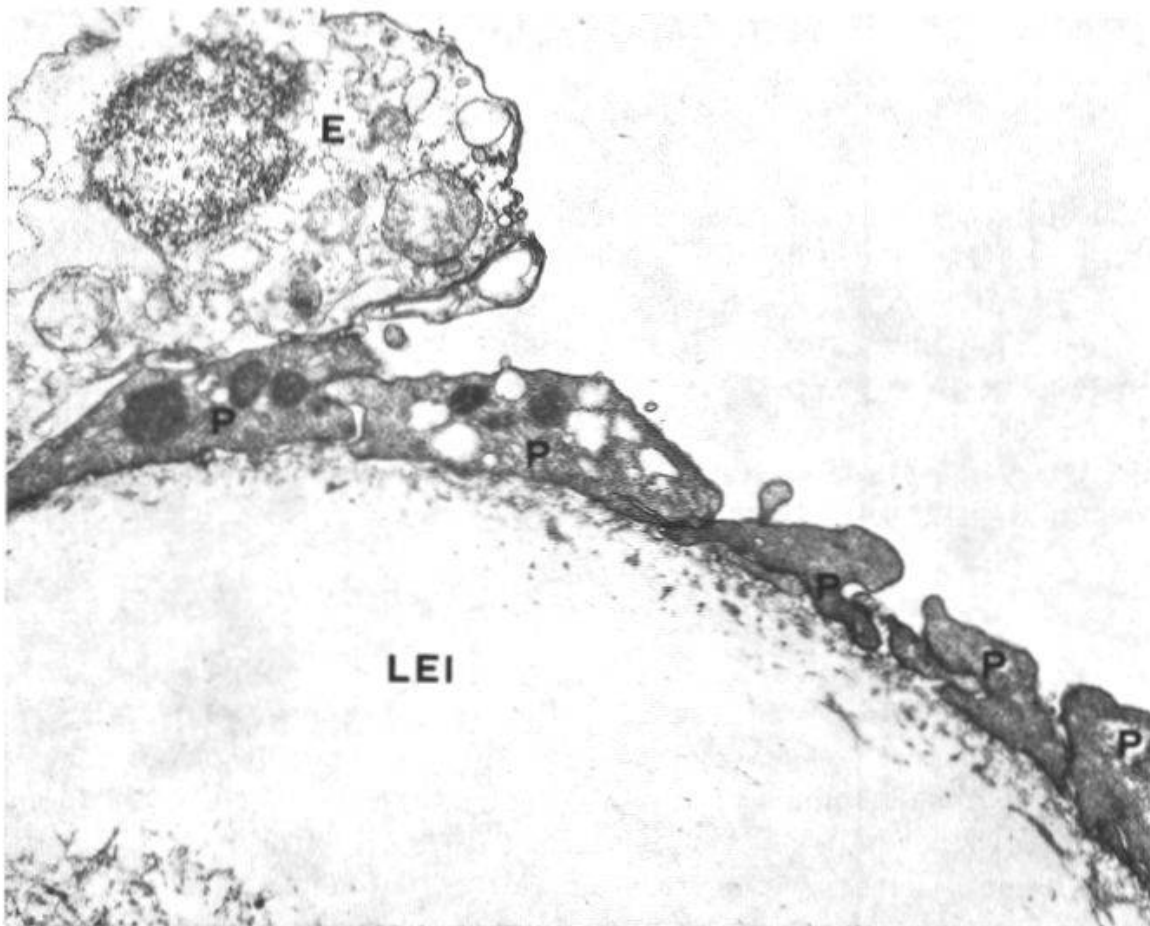


Abb. 3. 5 min nach partieller Endothelentfernung (*A. ilica* des Kaninchens). – Eine schwer geschädigte, teilweise abgelöste Endothelzelle (E). Die Plättchen (P) haften nicht an dieser Zelle, sondern am entblößten subendothelialen Gewebe. – Vergrößerung 15 500fach.

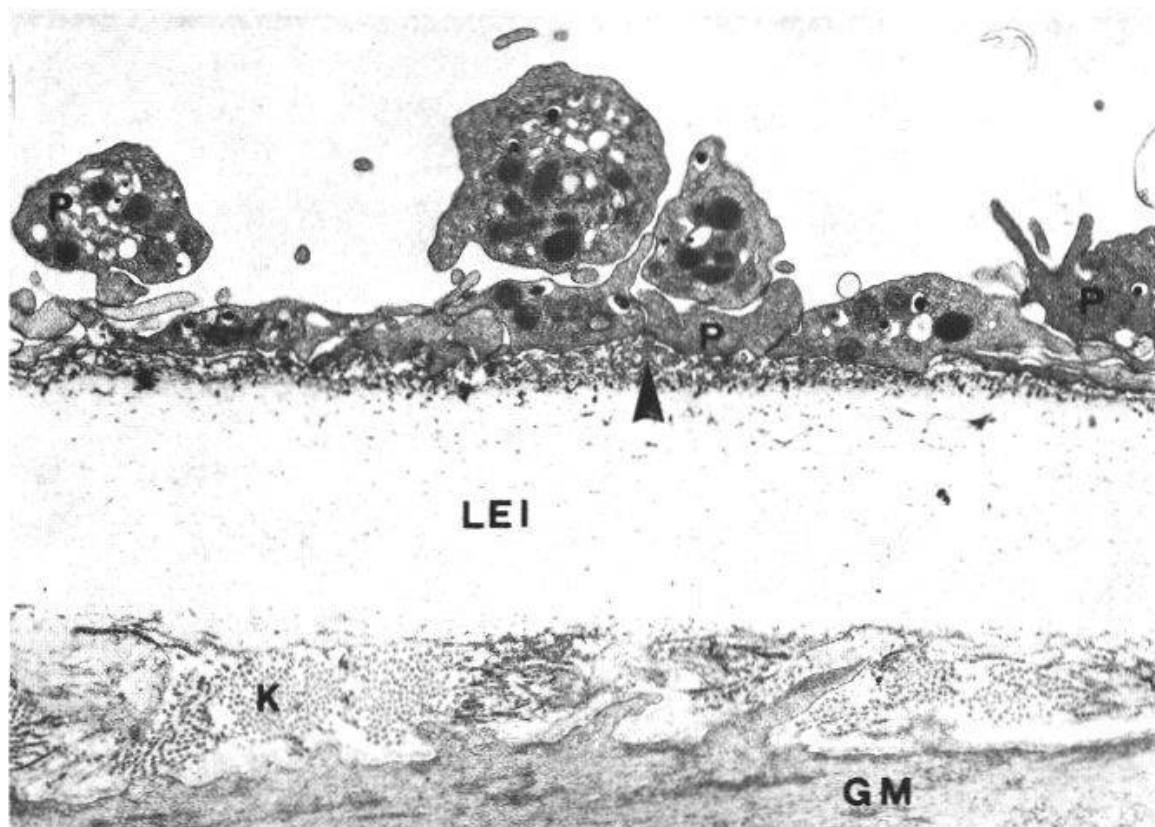


Abb. 4. 10 min nach vollständiger Endothelentfernung (A. ilica des Kaninchens). – Unbeeinflusste Blutströmung. Ein vollständiger, teilweise mehrschichtiger Plättchenteppich hat sich gebildet. – Vergrößerung 10 000fach.

auch in diesen Gefäßen füllen Blutplättchen Lücken zwischen Endothelzellen [21] oder abgelösten Endothelzellen [23] aus.

Zur Untersuchung *in vitro* werden endothellose, umgestülpte Gefäßsegmente auf einen Stab aufgezogen und in einer Kammer laminär strömendem, antikoaguliertem Blut exponiert [4]. Bei adäquater Strömungsgeschwindigkeit des Blutes kommt es in der Perfusionskammer zeitabhängig zu Plättchenadhäsion und Bildung wandständiger Plättchenthromben in qualitativ und quantitativ ähnlicher Weise wie *in vivo* [3].

Die Bedeutung der Blutströmungsgeschwindigkeit

Werden endothellose, umgestülpte Kaninchenaorten während 10 min bei 37° C in Zitratblut geschüttelt, kommt es zur Adhäsion von Plättchen an 28% der subendothelialen Oberfläche. Bei Perfusion und Rezirkulation des gleichen Zitratbluts durch die Perfusionskammer während ebenfalls 10 min mit einer Geschwindigkeit von 160 ml/min haften Plättchen – ähnlich wie nach 10minütiger Exposition *in vivo* – an 83% der subendothelialen Oberfläche. Dieser Befund liess vermuten, dass die Blutströmung für den Vorgang der Adhäsion eine wesentliche Rolle spielt. Die Perfusionskammer schien besonders geeignet, die Bedeutung der Strömungsgeschwindigkeit zu untersuchen, da sie – im Gegensatz zu Blutgefäßen *in vivo* oder nicht auf-

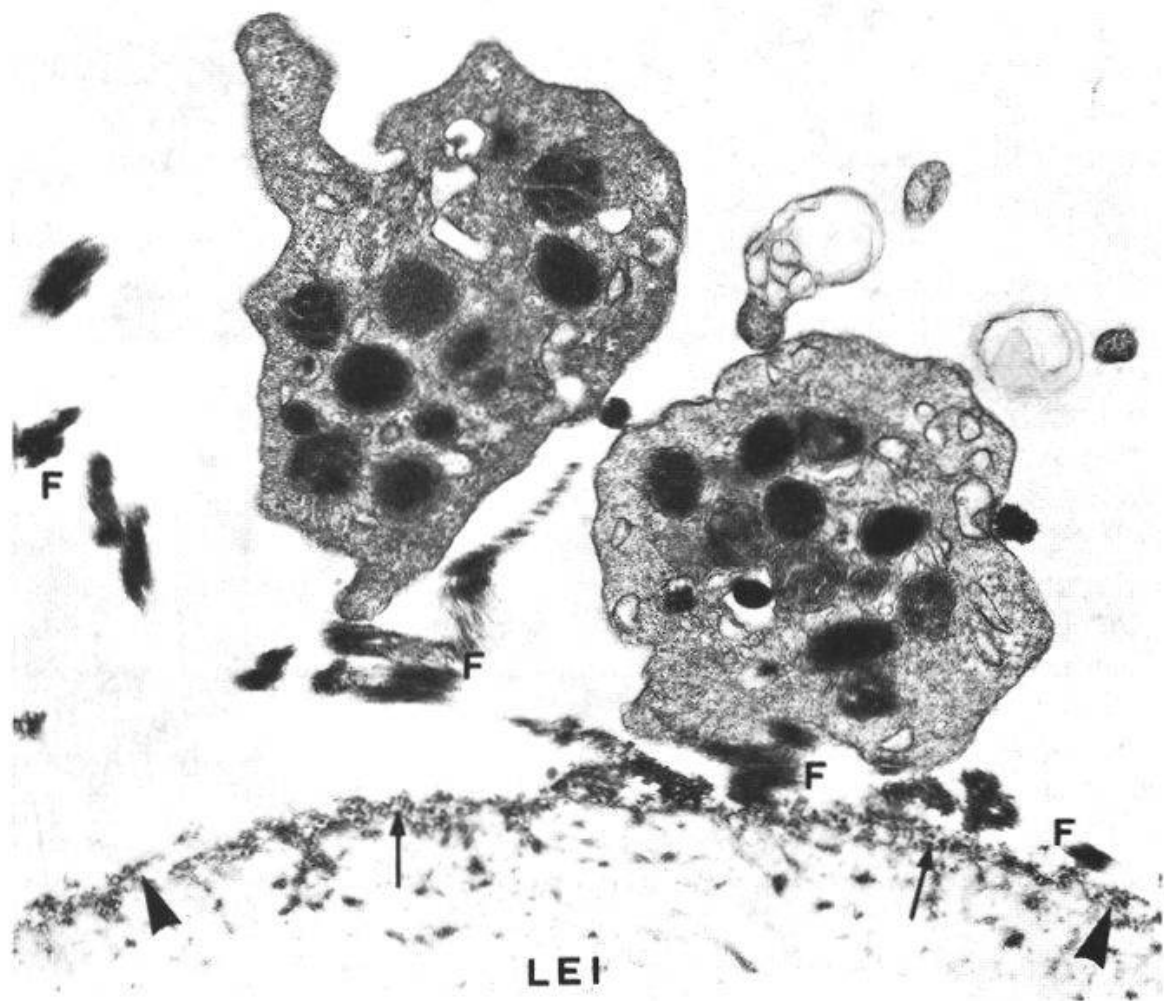


Abb. 5. 10 min nach vollständiger Endothelentfernung (*A. ilica* des Kaninchens). – Experimentell verlangsamte Blutströmung. Es haften nur vereinzelt Plättchen. Im Gegensatz zu Abb. 4 kam es jedoch zur Bildung von Fibrin (F) sowohl am Subendothel selbst wie auch in der Umgebung von Plättchen. – Vergrößerung 25 000fach.

gezogenen Blutgefäßen *in vitro* – starr ist und ihre Masse genau bekannt sind. Die Durchflussmenge lässt sich leicht bemessen, und damit kann die mittlere Strömungsgeschwindigkeit berechnet werden. Es zeigte sich, dass bei fehlender Strömung keine Plättchen am Subendothel haften. Mit zunehmender Strömungsgeschwindigkeit des Bluts – immer bei gleichbleibender Expositionsdauer, Zusammensetzung des Blutes und Geometrie der Kammer – nimmt die Adhäsion der Plättchen bis zu einer mittleren Strömungsgeschwindigkeit von etwa 3 cm/sec steil zu (von 0 auf 60% der subendothelialen Oberfläche), um dann bis 20 cm/sec asymptotisch weiter zuzunehmen (von 60 auf über 90%). Experimentelle Verlangsamung der arteriellen Blutströmung *in vivo* führte zu analogen Resultaten [3]. Zusätzlich konnte in diesen *In-vivo*-Experimenten ein weiterer, wesentlicher Befund erhoben werden: Während bei unbeeinflusster arterieller Blutströmung nie Fibrin am Subendothel oder in der Umgebung von Plättchen nachgewiesen werden konnte, war dies bei den meisten Tieren mit verlangsamter Blutströmung leicht mög-

lich (Abb. 5). Der letztere Befund ist leicht verständlich, wenn man bedenkt, dass die Aktivierung des Gerinnungssystems Zeit braucht: Bei rascher Blutströmung dürften gerinnungsfördernde Substanzen verdünnt und weggeschwemmt werden, bevor es zur Polymerisation von Fibrinogen kommen kann. Zur Fibrinbildung braucht es offensichtlich stagnierendes Blut.

Die eben geschilderten Resultate zeigen, dass um so mehr Plättchen pro Zeiteinheit am Subendothel haften, je schneller das Blut fliesst. Andererseits kommt es auch bei langsamer Blutströmung zu fast vollständiger Abdeckung der subendothelialen Oberfläche mit Plättchen, wenn die Expositionsdauer lang genug ist [3]. Die folgende Schlussfolgerung scheint deshalb gerechtfertigt: Massgebend für das Ausmass der Adhäsion ist die Zahl der Plättchen, die an der Oberfläche vorbeifliessen. Zwei weitere Befunde sprechen jedoch dafür, dass diese Formulierung ungenügend ist und dass «an der Oberfläche vorbeifliessen» genauer definiert werden muss. Es sind dies die folgenden Befunde: 1. Verengung des Kammerlumens (d. h. Verminderung des zirkulierenden Blutvolumens) bedingt – bei gleichbleibender mittlerer Strömungsgeschwindigkeit, Blutzusammensetzung und Expositionsdauer des Subendothels – Zunahme der Adhäsion (BAUMGARTNER, unpubliziert). 2. Auch mit Plättchenkonzentrationen, die höher sind als im Vollblut, haften, ohne die Präsenz anderer Blutzellen, insbesondere Erythrozyten, viel weniger Plättchen [4, 6]. Weitere, vorwiegend rheologische Untersuchungen werden zeigen, ob die folgende Hypothese richtig ist: Bei gleichbleibender Beschaffenheit des Subendothels sowie gleichbleibender Qualität und Quantität der Plättchen wird die Adhäsion der Plättchen massgebend beeinflusst durch den Impuls, mit dem die Plättchen gegen die subendotheliale Oberfläche stossen. Strömungsgeschwindigkeit, Erythrozyten und Geometrie des Gefässes scheinen zu bestimmen, wie nahe an das Subendothel heran die Plättchen kommen. Nur Plättchen, die eine gewisse kritische Nähe erreichen, haben eine Chance, am Subendothel zu haften.

Die Adhäsion der Plättchen an das Subendothelium ist die Voraussetzung für die Bildung *wandständiger Plättchenthromben*. Die haftenden und sich ausbreitenden Plättchen setzen Substanzen frei, die das Anhaften weiterer Plättchen zur Folge haben. Die Plättchenaggregation wird so durch eine Art Kettenreaktion in Gang gesetzt (s. vorausgehenden Artikel von LÜSCHER, S. 165 ff.). Auch die Bildung der wandständigen Thromben ist von der Blutströmung abhängig [3]. In der Perfusionskammer bilden sich bei langsamer Blutströmung auch nach lang dauernder Exposition keine Plättchenthromben, obschon es zu fast vollständiger Abdeckung der subendothelialen Oberfläche mit Plättchen kommt. Wahrscheinlich setzen diese Plättchen ebenfalls thrombogene Substanzen frei. Weil die Adhäsion aber so langsam erfolgt, dürfte die kritische Konzentration an Adenosindiphosphat und anderen thrombogenen Substanzen in keinem Moment gross genug werden, um eine Aggregation auszulösen und damit die Kettenreaktion in Gang zu setzen. Bei höherer Blutströmungsgeschwindigkeit kommt es sowohl in der Perfusionskammer wie *in vivo* zur Ausbildung von wandständigen Plättchen-

thromben. Die Zahl der Thromben nimmt in den ersten Minuten nach Endothelentfernung oder Perfusionsbeginn stark zu und erreicht ein Maximum nach etwa 10 min (20–30% der subendothelialen Oberfläche). Bei längerer Expositionsdauer nimmt das Ausmass der Plättchenthromben allmählich wieder ab, und nach 40 min bleibt lediglich ein meist einschichtiger Teppich von flach ausgebreiteten Plättchen übrig, die nur noch Mitochondrien und manchmal Serotonin-Speicherorganellen enthalten. Dieser Monolayer aus Plättchen ohne α -Granula scheint vor der Bildung weiterer Plättchenthromben zu schützen. Neueste Resultate in meinem Labor unterstützen diese Ansicht.

Die geschilderten Befunde sprechen dafür, dass der Bildung *wandständiger Plättchenthromben* nur bei rascher, d. h. arterieller Blutströmung eine wesentliche Bedeutung zukommt. Medikamente, die die Bildung von Plättchenthromben verhindern sollen, sogenannte Antiaggregantien, sollten deshalb primär zur Prophylaxe arterieller Thrombosen und Mikrozirkulationsstörungen (abgelöste wandständige Plättchenthromben, die peripher embolisieren) klinisch geprüft werden.

Die Rolle anderer Blutzellen

Die Rolle der anderen Blutzellen, d. h. insbesondere der Erythrozyten, für die Adhäsion der Plättchen an das subendotheliale Gewebe wurde im vorigen Abschnitt bereits angedeutet. Wird ein in situ isoliertes Gefäss, dessen Endothel entfernt wurde, mit plättchenreichem Plasma perfundiert, so haften praktisch keine Plättchen [6]. Dieser Befund wurde in anderen Perfusionssystemen und mit Hilfe der Perfusionskammer bestätigt [4].

Die Untersuchungen von HELLEM [14] beleuchten die Bedeutung der Erythrozyten für die Retention von Plättchen in Glasperlensäulen («Plättchenadhäsivität»). HELLEM postulierte einen «Faktor R» in den Erythrozyten, der, durch den Kontakt mit den Glasperlen freigesetzt, die «Klebrigkeit» der Plättchen und damit ihre Retention in der Glasperlensäule erhöht. «Faktor R» wurde wenig später als Adenosindiphosphat identifiziert [12], das seither als aggregationinduzierende Substanz sehr eingehend studiert wurde (s. vorausgehenden Artikel von LÜSCHER, S. 165 ff.). Neuerdings wurde die Interpretation von HELLEM durch Versuche von ZUCKER u. Mitarb. [24] in Frage gestellt. Diese Versuche zeigen, dass die Retention von Plättchen in Glasperlensäulen durch hohe Konzentration von Apyrase (ADP- und ATP-asen) eher verstärkt als vermindert und dass die Retention von Plättchen auch durch Erythrozytenghosts mit einem äusserst geringen Nukleotidgehalt ebenfalls stark gefördert wird.

Ein humoraler Faktor aus Erythrozyten oder Leukozyten könnte auch für die Adhäsion der Plättchen an das subendotheliale Gewebe eine Rolle spielen. Direkte oder indirekte Evidenz für die Existenz eines solchen Faktors fehlt bis jetzt. Die Tatsache, dass nach Schütteln von umgestülpten Gefässringen in antikoaguliertem Blut weit weniger Plättchen haften als nach Perfusion des

Tabelle 1
Vergleich verschiedener Bindegewebskomponenten des Subendothels

	Kollagene Fibrillen	Basalmembran (amorphes Material)	Mikro- fibrillen	Elastin
<i>Ausgewählte Aminosäuren (in % nach ROSS und BORNSTEIN [18])</i>				
Hydroxyprolin	86	unbekannt	0	11
Arginin, Lysin, Histidin	83	unbekannt	105	13
Hydroxylysin	7	unbekannt	0	0
Desmosin, Isodesmosin	0	unbekannt	0	8
Asparagin-, Glutaminsäure	116	unbekannt	228	21
<i>Verdaubarkeit</i>				
Kollagenase	+	+	0	0
α -Chymotrypsin	0	+	+	0
<i>Notwendigkeit von Kofaktoren für Plättchenadhäsion</i>				
Fibrinogen	+	unbekannt	unbekannt	unbek.
Zweiwertige Kationen	0	+	+	+
Erythrozyten	0	+	+	+
<i>Affinität der Plättchen zu Bindegewebskomponenten</i>				
	+++	++	+	(+)

gleichen Bluts durch ein isoliertes Gefäß oder die Perfusionskammer, kann durch humorale Faktoren allein nicht erklärt werden. Sie spricht dafür, dass diesen Zellen als Korpuskeln rheologisch eine wesentliche Rolle zukommt. TURITTO u. Mitarb. [22] haben zeigen können, dass Erythrozyten die Diffusion der Plättchen, d. h. ihre Bewegung senkrecht zum Blutstrom, also in Richtung Wand, wesentlich erhöhen. Auch Untersuchungen von GOLDSMITH [13] deuten in diese Richtung. In unseren Laboratorien sind Untersuchungen im Gange, die zeigen sollen, ob dieses rheologische Phänomen allein die adhäsionsfördernde Wirkung der Erythrozyten erklären kann.

Die Thrombogenizität der verschiedenen Bindegewebskomponenten

Wie eingangs erwähnt, besteht das Subendothelium kleinerer Gefäße aus einer Basalmembran. Bei Endothelverlust in grösseren Gefäßen kann es auch zur Exposition anderer Bindegewebskomponenten kommen. Diese sind in Tabelle 1 zusammengestellt und durch einige ausgewählte Aminosäuren charakterisiert. Amorphes Material und Querschnitte durch Mikrofibrillen sind insbesondere bei stärkerer Vergrößerung morphologisch leicht zu identifizieren (Abb. 2 und Abb. 5).

Die Affinität der Blutplättchen zu diesen Strukturen haben wir mit Hilfe selektiver Verdauung gewisser Komponenten durch verschiedene Enzyme

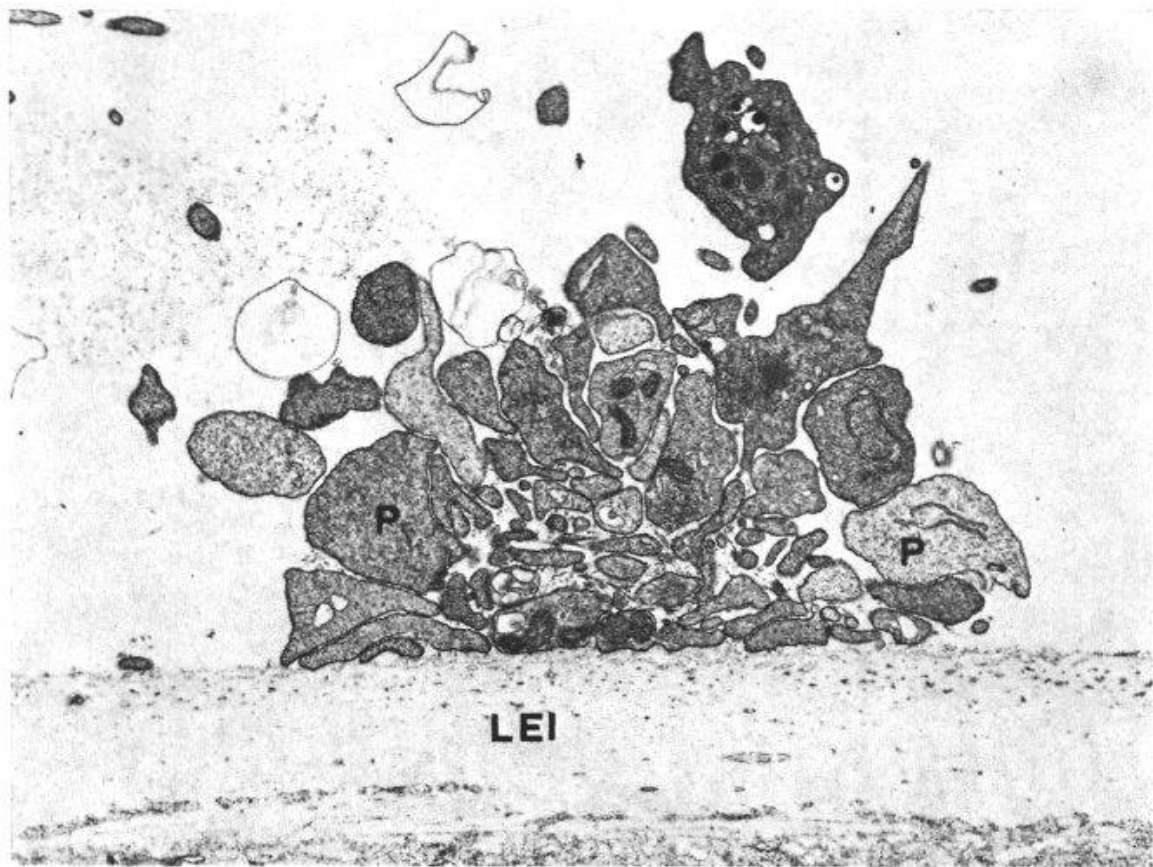


Abb. 6. Kleiner Plättchenthrombus an der subendothelialen Oberfläche einer Kaninchen-aorta, die 24 Std. lang in Trispuffer + α -Chymotrypsin inkubiert wurde. Als Folge dieser Verdauung sind Mikrofibrillen und amorphes Material verschwunden. Neben dem Thrombus blieb die Oberfläche denudiert. – Vergrößerung 10 000fach.

und anschliessender Exposition in der blutdurchströmten Perfusionskammer untersucht [4]. Exposition von 4 unbehandelten Gefäss-Segmenten in der gleichen Kammer führt zu sehr ähnlicher Adhäsion und Plättchenthrombusbildung am Subendothel der 4 Segmente. Unbehandelte und partiell verdaute Segmente können somit in der Perfusionskammer dem gleichen Blutstrom exponiert und anschliessend verglichen werden. Es zeigte sich, dass die Affinität der Plättchen zu den genannten Bindegewebskomponenten sehr unterschiedlich ist (Tab. 1). Während an tris-inkubierten Kontrollsegmenten Plättchen an 80% der subendothelialen Oberfläche haften und sich an 28% der Oberfläche Thromben bilden, bleiben am Elastin, das nach kombinierter α -Chymotrypsin- und Kollagenaseverdauung übrigbleibt (vgl. Tab. 1), praktisch keine Plättchen haften. Plättchen haben also eine äusserst geringe Affinität zu Elastin, d. h. Elastin ist praktisch nicht thrombogen. Auch an Mikrofibrillen, die nach Kollagenaseverdauung noch vorhanden sind, haften nur wenig Plättchen (4% Adhäsion). Besonders interessant sind die Resultate nach α -Chymotrypsin-Verdauung. Hier fehlen amorphes Material und Mikrofibrillen, während kollagene Fibrillen unversehrt sind: Plättchen haften an 30% der subendothelialen Oberfläche; und praktisch überall, wo Plättchen haften, bilden sich auch Thromben (Abb. 6). Untersucht man

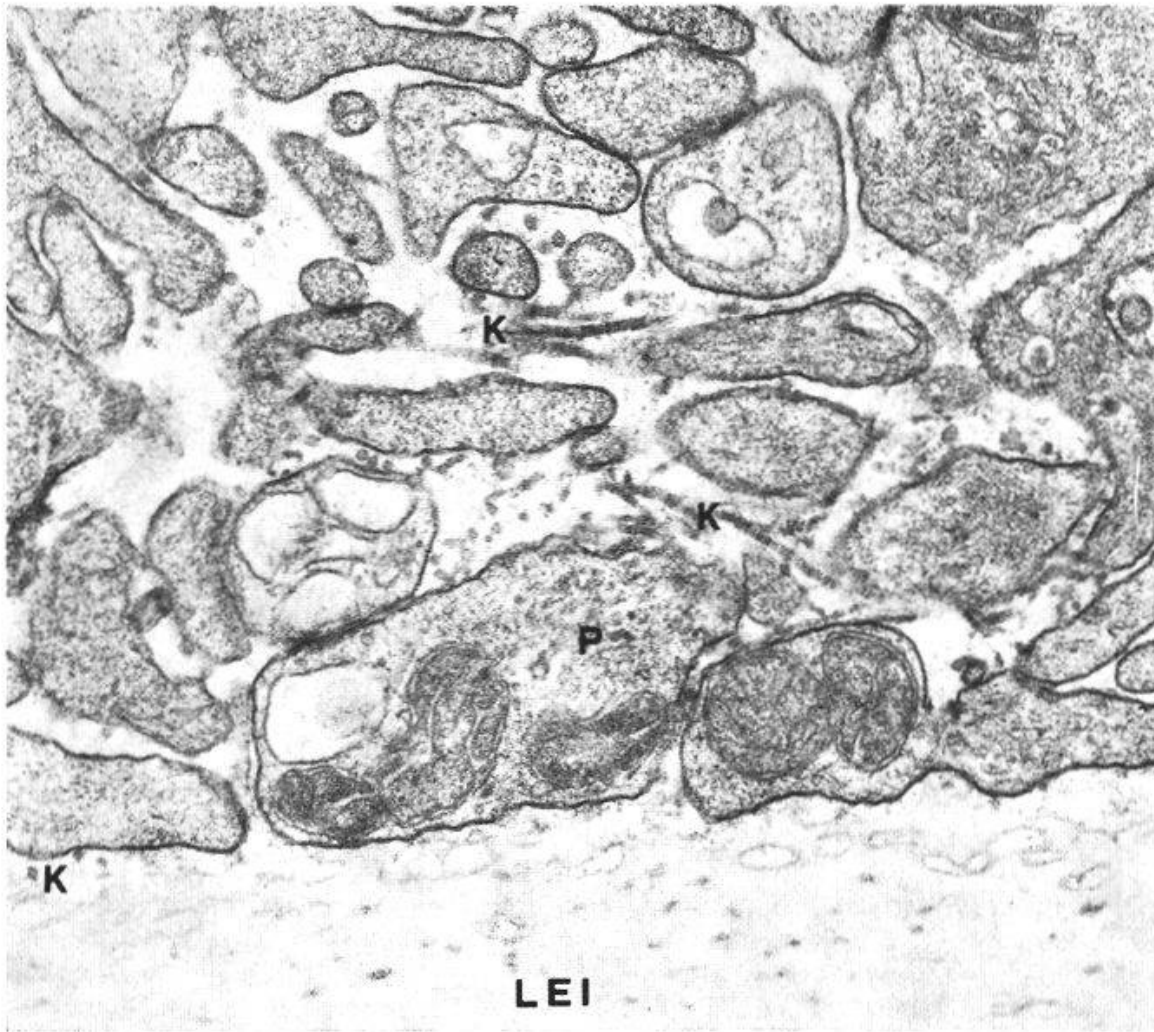


Abb. 7. Ausschnitt aus Abb. 6. – Bei stärkerer Auflösung zeigt es sich, dass Thromben sich an den Stellen bilden, wo kollagene Fibrillen (K) vorhanden sind. Das Elastin der Lamina elastica interna (LEI) erscheint wie angefressen: Mikrofibrillen und amorphes Material fehlen. – Vergrößerung 40 000fach.

diese Thromben bei stärkerer Auflösung, so lassen sich praktisch immer kollagene Fibrillen an ihrer Basis nachweisen (Abb. 7).

Diese Befunde sprechen dafür, dass kollagene Fibrillen die am stärksten thrombogene Bindegewebskomponente darstellen: Wo sie exponiert werden, kommt es fast immer nicht nur zur Adhäsion von Plättchen, sondern auch zur Bildung wandständiger Plättchenthromben. Wahrscheinlich führt die Adhäsion an kollagenen Fibrillen zu einer rascheren und damit effektiveren Freisetzung von thrombogenen Substanzen als das amorphe, basalmembranähnliche Material. Auch die Adhäsion selbst scheint an Kollagen leichter zu erfolgen als an den anderen Komponenten: sie erfolgt auch ohne die Präsenz von Kofaktoren wie Erythrozyten oder zweiwertigen Kationen (Tab. 1).

Die Zusammensetzung des subendothelialen Gewebes erscheint somit von wesentlicher Bedeutung für dessen Thrombogenizität. Allein die pathologisch vermehrte Präsenz kollagener Fibrillen dürfte dessen Thrombogenizität wesentlich erhöhen. Andere Substanzen, die unter pathologischen

Bedingungen eingelagert werden, wie Lipide oder Kalk, könnten diese Tendenz noch verstärken. Eine medikamentöse Beeinflussung der Zusammensetzung des Subendothels scheint allerdings noch in viel weiterer Ferne als die medikamentöse Beeinflussung der Bildung wandständiger Plättchen-thromben, beispielsweise durch die Hemmung der Freisetzungsreaktion von thrombogenen Substanzen aus bereits haftenden Plättchen.

Zusammenfassung

Blutplättchen haften nicht an intakten oder geschädigten Endothelzellen, sondern vielmehr an den unmittelbar unter dem Endothel liegenden Geweben, die das Subendothel bilden. Das Subendothel besteht bei Kapillaren und kleinen Gefässen aus einer Basalmembran, bei grösseren Gefässen unregelmässig verteilt aus basalmembranähnlichem, amorphem Material, Mikrofibrillen, kollagenen Fibrillen und Elastin. Die Adhäsion der Plättchen an das subendotheliale Gewebe wurde *in vivo* und *in vitro* untersucht und morphometrisch vermessen. Nach Entfernung des Endothels kommt es bei arterieller Blutströmung *in vivo* innert weniger Minuten zur Ausbildung eines kontinuierlichen Plättchenteppichs an Stelle des Endothels. Bei experimentell verlangsamter Strömung haften wesentlich weniger Plättchen pro Zeiteinheit, und es bilden sich keine wandständigen Thromben. *In vitro* wird das Subendothel in einer Perfusionskammer strömendem, antikoaguliertem Blut ausgesetzt. Es zeigt sich, dass die Adhäsion der Plättchen von folgenden Faktoren abhängig ist: Zahl und Qualität der Plättchen, Zahl der Erythrozyten und anderen Blutzellen, Strömungsgeschwindigkeit des Bluts, Geometrie der Perfusionskammer und Beschaffenheit des Subendothels. Auf Grund selektiver Verdauung von Bindegewebskomponenten erscheint die Affinität der Plättchen am stärksten zu kollagenen Fibrillen, ebenfalls ausgeprägt zu basalmembranähnlichem, amorphem Material, wesentlich geringer zu Mikrofibrillen und kaum vorhanden zu Elastin. Kollagene Fibrillen sind demnach als die am stärksten, Elastin als die am geringsten thrombogenen Bindegewebskomponenten zu betrachten.

Résumé

Les plaquettes sanguines n'adhèrent pas à des cellules endothéliales intactes ou traumatisées, mais plutôt au tissu qui se trouve sous l'endothélium, et qui forme le subendothélium. Dans les capillaires et les petits vaisseaux, le subendothélium est composé d'une membrane basilaire, dans les vaisseaux plus gros, d'un substrat distribué irrégulièrement de matière amorphe, semblable à une membrane basale, de microfibrilles, de fibrilles collagènes et d'élastine. L'adhésion des plaquettes sanguines sur le tissu subendothélial a été examiné *in vivo* et *in vitro* et l'on en a fait des mesures morphométriques. Après avoir enlevé l'endothélium, l'on voit dans la circulation artérielle *in vivo* qu'il se forme en l'espace des quelques minutes un

tapis ininterrompu de plaquettes sanguines à la place de l'endothélium. Dans un courant artificiellement ralenti, il y a beaucoup moins de plaquettes sanguines qui se fixent par unité de temps, et il ne se forme aucun thrombus adhérent à la paroi. *In vitro* le subendothélium est soumis dans une chambre à perfusion à l'action de sang anticoagulé en mouvement. On a pu démontrer que l'adhésion des thrombocytes dépend des facteurs suivants: nombre et qualité des thrombocytes, nombre des érythrocytes et des autres cellules sanguines, vitesse d'écoulement du sang, géométrie de la chambre à perfusion et qualité du subendothélium. Il semble, d'après la digestion sélective de parties de tissu conjonctif, que l'affinité des thrombocytes est la plus forte pour les fibrilles collagènes, elle est bonne aussi pour le matériel amorphe de la membrane basale, elle est plus faible pour les microfibrilles et presque inexistante pour l'élastine. C'est pourquoi l'on peut considérer que les fibrilles collagènes sont parmi les composants du tissu conjonctif les plus fortement thrombogènes, alors que l'élastine l'est le moins.

Riassunto

Le piastrine sanguigne non aderiscono alle cellule endoteliali intatte o lese, ma piuttosto ai tessuti che si trovano immediatamente sotto l'endotelio e che costituiscono il cosiddetto tessuto sottoendoteliale. Nei capillari e nei piccoli vasi sanguigni esso è formato da una membrana basale e nei vasi più grossi da materiale amorfo simile alla membrana basale, da microfibrille, da fibrille collagene ed elastina, il tutto distribuito in modo irregolare. L'adesione delle piastrine al tessuto sottoendoteliale è stata studiata e misurata morfometricamente in vivo ed in vitro. In situazione di corrente arteriosa si assiste *in vivo*, dopo allontanamento dell'endotelio, alla formazione in pochi minuti al posto di quest'ultimo di un tappeto piastrinico continuo. Se il flusso sanguigno viene frenato in condizioni sperimentali, le piastrine aderiscono in numero nettamente minore per unità di tempo e non si formano trombi parietali. *In vitro*, il sottoendotelio viene esposto in una camera di perfusione ad una corrente di sangue anticoagulato. L'adesione delle piastrine dipende allora dai fattori seguenti: numero e qualità delle piastrine, numero dei globuli rossi e delle altre cellule del sangue, velocità del flusso sanguigno, geometria della camera di perfusione e morfologia del tessuto sottoendoteliale. A causa di una distruzione selettiva delle componenti del tessuto connettivo, l'affinità delle piastrine è massima nei confronti delle fibrille collagene, abbastanza pronunciata nei confronti del tessuto amorfo simile alla membrana basale e praticamente inesistente nei confronti dell'elastina. Si può dunque concludere che tra le componenti del tessuto connettivo, le fibrille collagene hanno il potere trombogeno più forte e l'elastina quello più debole.

Summary

Blood platelets would rather adhere to the tissues underneath the endothelium which form the subendothelium than to damaged endothelial cells.

The subendothelium consists of a basement membrane in capillaries and small vessels, and in large vessels of amorphous material with a similar electron density and structure as basement membranes, of microfibrils, collagen fibrils and elastin. These connective tissue components are irregularly distributed and present in various concentrations. The adhesion of platelets to the subendothelial tissues was investigated *in vivo* and *in vitro*, and measured morphometrically. After removal of arterial endothelium *in vivo*, a continuous carpet of platelets adhering to the subendothelial surface had replaced the endothelium within a few minutes. With experimentally reduced blood circulation, considerably fewer platelets adhered per unit of time, and no mural thrombi formed. *In vitro*, the subendothelial surface was exposed to a stream of anticoagulated blood in a perfusion chamber. The results show that the adhesion of platelets is dependent on the following factors: number and quality of the platelets, number of erythrocytes and other blood cells, blood flow velocity, geometry of the perfusion chamber, and the composition of the subendothelium. Components of connective tissue were selectively removed from subendothelium by enzyme digestion and subsequently exposed to flowing blood. The results of these experiments show that platelets adhere most readily to collagen fibrils. The amorphous, basement membrane-like material appears definitely more attractive to platelets than microfibrils and/or elastin. Collagen fibrils are therefore considered to be the most thrombogenic and elastin to be an almost non-thrombogenic component of connective tissue.

1. BAUMGARTNER H. R.: Eine neue Methode zur Erzeugung von Thromben durch gezielte Überdehnung der Gefäßwand. *Z. ges. exp. Med.* 137, 227-247 (1963).
2. BAUMGARTNER H. R.: Platelet interaction with vascular structures. *Thromb. Diathes. haemorrh. (Stuttg.) Suppl.* 51, 161-176 (1972).
3. BAUMGARTNER H. R.: The role of blood flow in platelet adhesion, fibrin deposition and formation of mural thrombi. *Microvasc. Res.* 5, 167-179 (1973).
4. BAUMGARTNER H. R. und HAUDENSCHILD C.: Adhesion of platelets to subendothelium. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 201, 22-36 (1972).
5. BAUMGARTNER H. R. und SPAET T. H.: Endothelial replacement in rabbit arteries. *Fed. Proc.* 29, 710 (1970).
6. BAUMGARTNER H. R., STEMERMAN M. B. und SPAET T. H.: Adhesion of blood platelets to subendothelial surface: Distinct from adhesion to collagen. *Experientia (Basel)* 27, 283-284 (1971).
7. BAUMGARTNER H. R. und STUDER A.: Folgen des Gefäßkatheterismus am normo- und hypercholesterinämischen Kaninchen. *Path. et Microbiol. (Basel)* 29, 393-405 (1966).
8. BAUMGARTNER H. R., TRANZER J. P. und STUDER A.: An electron microscopic study of platelet thrombus formation in the rabbit with particular regard to 5-hydroxytryptamine release. *Thromb. Diathes. haemorrh. (Stuttg.)* 18, 192-604 (1967).
9. BIZZAZERO J.: Über einen neuen Formbestandteil des Blutes und dessen Rolle bei der Thrombose und der Blutgerinnung. *Virchows Arch. path. Anat.* 90, 261-332 (1882).
10. BRUNS R. R. und PALADE G. E.: Studies on blood capillaries. I. General organization of blood capillaries in muscle. *J. Cell Biol.* 37, 244-276 (1968).

11. FRENCH J. E., MACFARLANE R. G. und SANDERS A. G.: The structure of haemostatic plugs and experimental thrombi in small arteries. *J. exp. Path.* *45*, 467-474 (1964).
12. GAARDER A., JONSEN J., LALAND S., HELLEM A. und OWREN P. A.: Adenosine diphosphate in red cells as a factor in the adhesiveness of human blood platelets. *Nature (Lond.)* *192*, 531 (1961).
13. GOLDSMITH H. L.: The flow of model particles and blood cells and its relation to thrombogenesis. *Progress in Hemostasis and Thrombosis 1*, 97-139 (1972).
14. HELLEM A. J.: The adhesiveness of human blood platelets in vitro. *Scand. J. clin. Lab. Invest. Suppl.* *51* (1960).
15. MAJNO G.: Ultrastructure of the vascular membrane. *Handbook of physiology. Circulation, sec. 2, vol. III, chapt. 64*, p. 2293. Amer. physiol. Soc., Washington D.C. 1965.
16. MAJNO G. und PALADE G. E.: Studies on inflammation. I. The effect of histamine and serotonin on vascular permeability. An electron microscopic study. *J. biophys. biochem. Cytol.* *11*, 571-605 (1961).
17. ROSS R. und BORNSTEIN P.: The elastic fiber. I. The separation and partial characterization of its macromolecular components. *J. Cell Biol.* *40*, 366-381 (1969).
18. ROSS R. und BORNSTEIN P.: Elastic fibers in the body. *Sci. Amer.* *224*, 44-59 (1971).
19. STEMERMAN M. B., BAUMGARTNER H. R. und SPAET T. H.: The subendothelial microfibril and platelet adhesion. *Lab. Invest.* *24*, 170-186 (1971).
20. STEMERMAN M. B. und ROSS R.: Experimental arteriosclerosis. I. Fibrous plaque formation in primates, an electron microscope study. *J. exp. Med.* *136*, 769-789 (1972).
21. TRANZER J. P. und BAUMGARTNER H. R.: Filling gaps in the vascular endothelium with blood platelets. *Nature (Lond.)* *216*, 1126-1128 (1967).
22. TURITTO V. T., BENIS A. M. und LEONARD E. F.: Platelet diffusion in flowing blood. *I & EC Fundamentals 11*, 216-223 (1972).
23. WARREN B. A. und DE BONO A. H. B.: The ultrastructure of initial stages of platelet aggregation and adhesion to damaged vessel walls in vivo. *Brit. J. exp. Path.* *51* 415-422 (1970).
24. ZUCKER M. B., RIFKIN P. L., FRIEDBERG N. M. und COLLER B. S.: Mechanism of platelet function as revealed by the retention of platelets in glass bead columns. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* *201*, 138-144 (1972).

Adresse des Autors: Dr. H. R. Baumgartner, Abteilung für Experimentelle Medizin, F. Hoffmann-La Roche & Co. AG, CH-4002 Basel.