

## 4. Symposion der Deutschen Arbeitsgemeinschaft für Blutgerinnungsforschung

(Bonn, 20. bis 21. Februar 1959)

### I. Die Bildung und Bestimmung von Blutthrombokinase

Moderatoren und Zusammenfassung: GROSS und BELLER

Koller, Zürich, betonte in seinem einleitenden Referat die klinische Bedeutung der Blutthrombokinase, vor allem gegenüber der zeitweilig überbewerteten Gewebsthrombokinase. Die *Bildung einer wirksamen Blutthrombokinase* ist nicht an die Anwesenheit von *Faktor VII* gebunden; von *Faktor V* scheinen kleine Mengen auszureichen. Der *Plättchenfaktor 3* haftet hauptsächlich auf der Thrombozytenoberfläche; er kann so an der Reaktion teilnehmen, ohne daß die Thrombozyten zerfallen müssen. Überhöhte Plättchenkonzentration (1 Mill. und mehr) hemmen nach den Untersuchungen von Bounameaux die Thrombokinasebildung, vor allem in Verbindung mit weitgehender Aufschließung durch Einfrieren-Auftauen. Die Blutungsbereitschaft bei Thrombozytaemia haemorrhagica wird durch einen solchen Hemmechanismus unterhalten, nicht durch einen eigentlichen Inhibitor des Plättchenfaktors 3. Es kommt in vitro und in vivo auf die richtige Relation zwischen plasmatischen und thrombozytären Komponenten an. Duckert und Fisch haben im Laboratorium von Koller Serumfraktionen elektrophoretisch weiter aufgetrennt. Ein besonders langsam wandernder Faktor scheint mit Rosenthals PTA identisch zu sein; die Faktoren VII und IX weisen eine mittlere Wanderungsgeschwindigkeit auf; der Stuart-Faktor und der Praephasenaccelerator (PPA) von Fisch wandern elektrophoretisch besonders schnell. *Faktor IX* und *Stuart-Faktor* können zusammen normales Serum in der Thrombokinasebildung nicht ersetzen; erforderlich ist ein weiterer Faktor, der genannte „Praephasenaccelerator“ (PPA). Bei der Hämophilie B fehlen zwei Faktoren: IX und PPA — nach genetischen Erwägungen vielleicht in der Form einer gemeinsamen Vorstufe. PPA beeinflusst die Geschwindigkeit der Thrombokinasebildung und ist gegen Lagerung besonders empfindlich. Der bisherige „*Faktor-X-Mangel*“ ist je zum Teil als Mangel an Stuart-Faktor, an Prothrombin (mit seinem beschleunigenden Einfluß auf die Thrombokinasebildung) und vor allem an PPA zu deuten. Die Blutgerinnung scheint mit der aufeinander folgenden Aktivierung folgender, als inaktive Vorstufen im Plasma zirkulierender Faktoren zu beginnen: Hageman-Faktor, PTA (Rosenthal), PPA, Faktor IX.

Hinsichtlich der *Kinetik* unterscheidet man eine Latenzperiode, eine „explosive Periode“ (MacFarlane) mit rascher Bildung von Zwischenprodukt I, schließlich eine Periode des Abfalls der erreichten Aktivitäten.

In der folgenden Disukussion wurde zunächst die quantitative oder halbquantitative Bestimmung von *Thrombozytenfaktor 3* eingehend besprochen. Die meisten Anwesenden benutzen dafür den Thromboplastingenerationstest (TGT) in der Modifikation von Egli und Klesper. Gross und Schwick, Marburg, berichteten über eine von ihnen ausgearbeitete Modifikation des Johnson-Testes mit kleinem Prothrombinzusatz und Verzicht auf die Umrechnung in Thrombineinheiten; der Vorteil gegenüber dem Thromboplastingenerationstest liegt vor allem darin, daß kein Serum (mit seiner wechselhaften Aktivität und Zusammensetzung) in die Reaktion eingeht. Sokal, Louvain, bestimmt die Faktor-3-Aktivität zusätzlich zum TGT thromboelastographisch durch Verkürzung der Reaktionszeit eines plättchenarmen Plasmas. Für die Erkennung von Thrombopathien sollte der Thromboplastingenerationstest sowohl mit „intakten“ als auch mit mazerierten Thrombozyten durchgeführt werden (Achenbach, Köln; Gross, Marburg; J. Jürgens, Frankfurt; Marx, München). Besonders wichtig für die Thrombozytenfaktor-3-Bestimmung im TGT ist die Verwendung standardisierten, mit Glaswolle aktivierten Serums nach Egli und Klesper (Achenbach, Köln; Marx, München). Ein Teil der Thrombopathien (Typ Willebrand-Jürgens) zeigt normale, umgekehrt eine Minderheit von Thrombastheniefällen (Typ-Glanzmann-Naegeli) verminderte Faktor-3-Aktivität; J. Jürgens, Frankfurt, fand mit schonender Plättchenaufbereitung bei den Thrombasthenien sogar eher einen Mangel an Plättchenfaktor 3 als bei den Thrombopathien vom Typ-Willebrand-Jürgens. Lüscher, Bern, stellte eine heterogene Zusammensetzung des Thrombozytenfaktors 3 zur Diskussion und schlug zur Abgrenzung hemmender und aktivierender Effekte die Bestimmung mit mehreren Thrombozytenkonzentrationen vor. Köppel, Düsseldorf, unterschied zwischen der äußeren Oberfläche der Thrombozyten und einer „inneren Oberfläche“ (an den Vakuolen, Granulis und Mitochondrien). Die Trennung der Thrombozyten führt zu einem intensiven Stoffaustausch im Inneren und mit dem Plasma. Nach den Arbeiten von R. Jürgens, H. Schulz und Hiepler ist Plättchenfaktor 3 in einer fast nur aus Vakuolen bestehenden Fraktion nachweisbar. Die Permeabilität pathologischer Thrombozyten unterscheidet sich wesentlich von der normaler; Permeabilitäts- und Austauschstörungen können einen echten Faktor-3-Mangel vortäuschen.

Egli, Bonn, berichtete ausführlich über seine Erfahrungen mit der Bestimmung der *Serumaktivität* im TGT. Die maßgebliche Kontaktaktivierung wird durch einen Zusatz von Glaswolle (nicht Glaspulver, dessen vollständige Entfernung Schwierigkeiten macht!) optimal und zugleich genormt. Ob man eine Aktivierungszeit von 10 oder 30 Minuten wählt, bedeutet keinen großen Unterschied, wenn das Serum nach der kürzeren Aktivierung noch 20 Minuten unverdünnt stehen bleibt. Stehen-lassen verdünnten Serums ist nicht zu empfehlen. Der wechselnde Prothrombingehalt verschiedener Seren bei Gerinnungsstörungen ist eines der schwierigsten Probleme des TGT. Egli defibriniert nach 30 Minuten (nicht silikonisierte Röhrchen!) mit Glasstab und nach weiteren 2 Minuten bei 37° nochmals (Deutung: die erste Entfernung des Fibrins als Antithrombin I führt zur besseren Erhaltung des nachfolgend gebildeten Thrombins). Dieses Verfahren ergibt bei gesunden und auch bei Leberkranken einen ausreichenden und relativ konstanten Prothrombinverbrauch, nicht aber bei Hämophilen. Thrombokinasenzugaben in größeren Mengen stören die Aktivität des Stuart-Prower-Faktors. Hinsichtlich der *Adsorption der Plasmafraktion* fand Egli, Bonn, zwischen Bariumsulfat und Aluminiumhydroxyd bei optimaler Technik keinen wesentlichen Unterschied. Barium-Sulfat adsorbiert eher zu wenig, Aluminiumhydroxyd eher zu viel.

Für die qualitative Bestimmung des *Faktor-IX-PPA-Komplexes* kann der Thromboplastingenerationstest weiterhin voll verwendet werden; seine quantitative Bestimmung erfolgt mit einer Einstufenmethode. Die fortlaufende Untersuchung der Menge von Zwischenprodukt I ermöglicht auch eine annähernd quantitative Bestimmung der beiden Einzelkomponenten (Duckert).

Lüscher, Bern, und Marx, München, äußerten sich über die *elektrophoretische Auftrennung* eines Probanden-Serums mit anschließender Eluierung oder Auspressung der Papierstreifen sowie Testung gegenüber Mangelseren. Stärke oder Polyvinylchlorid erscheinen für solche Untersuchungen günstiger als Papierkarton (Schwick, Marburg). Duckert, Zürich, betonte, daß seine Elektrophoresen mit gereinigten Fraktionen durchgeführt wurden und daß die Wanderungsgeschwindigkeiten im Serum damit nicht übereinstimmen müssen. Für eine breitere Anwendung der *Immunelektrophorese* fehlt es noch an entsprechenden Antiseren. Schultze und Schwick, Marburg, verfügen nur über ein gut präzipitierendes Antiserum gegenüber Rinderprothrombin. Das nach Seegers gereinigte Prothrombin weist noch Aktivitäten im Bildungstest oder bei Untersuchungen auf VII, Stuart-Faktor oder Faktor IX auf. Chromatographisch oder immunoelektrophoretisch gewonnenes Prothrombin ist in diesen Tests inaktiv (Duckert).

Achenbach, Köln, berichtete über eine Gerinnungsstörung, bei der das Serum durch Glaswolleaktivierung seinen Defekt im TGT nicht mehr erkennen ließ, andererseits durch Kreuzung mit Hämophilie-B-Serum nicht zur normalen Reaktion gebracht wurde. Koch, Gießen, machte in 3 Familien ähnliche Beobachtungen; klinisch fand sich mehrfach eine Pachymeningiosis haemorrhagica. Koch lehnt eine Zugehörigkeit zur Hämophilie B ab. Koller, Zürich, erinnerte an die Definition der Hämophilie vom Erbgang her und riet zur Zurückhaltung mit dem Begriff „Hämophilie“ außerhalb der definierten Formen A und B. Auf Fragen von J. Jürgens, Frankfurt, und Beller, Tübingen, betonte er nochmals, daß „Faktor-X-Mangel“ (bei dem er bisher keine hereditäre Störung beobachten konnte) durch einen Mangel an Prothrombin, an Stuart-Faktor und vor allem an dem von seiner Schule entdeckten PPA bedingt sein können.

J. Jürgens, Frankfurt, und Gaspar, München, wiesen auf die *Unterschiede zwischen physiologischer Gerinnung, semiphiysiologischer Gerinnung in extrakorporalen geschlossenen Systemen und der pathologischen Blutgerinnung im Reagensglas* hin. Roka, Frankfurt, hat den Begriff der „physiologischen Blutgerinnung“ verlassen; die derzeitigen Gerinnungsuntersuchungen *in vitro* sind nach Roka auf die Bestimmung der verfügbaren Faktoren beschränkt, wobei nichts über die *in vivo* ablaufende Aktivierung ausgesagt werden kann. Hartert, Heidelberg, betonte die Unterschiede zwischen der chemischen Wirkung von Oberflächen und den an ihnen auftretenden Potentialdifferenzen.

Beller, Tübingen, erinnerte an die Untersuchungen von Margolis über Uteruskontraktion und über Gerinnungsaktivierung durch jeweils Oberflächen-aktivierte Peptide; er sieht in den Untersuchungen am Uterus einen Weg, Hageman-Defekte in einem größeren Probandenkreis herauszufinden. Lüscher, Bern, konnte unter 1000 daraufhin untersuchten Blutspendern von Bern keinen Hageman-Defekt nachweisen. Er hält den Hageman-Faktor für einen speziellen „Fremdkörperkontakt-Faktor“, der *in vivo* ohne Bedeutung ist.

Die Diskussion des zweiten Teiles über methodische Probleme der Blutthrombokinasebildung wurde durch eine Besprechung der *Antiblutthrombokinase* eingeleitet: Nach Deutsch besteht die Möglichkeit, daß zwei Hemmkörper zu unterscheiden sind; ein schnell und ein progressiv wirkender Inhibitor. Unklar bleibt vorläufig, ob Kalzium-Ionen für die Inhibitoren-tätigkeit notwendig sind oder nicht (Egli). Ein Hemmstoff, der sich in aktivierten Serumproben nachweisen läßt und der wahrscheinlich durch Verdünnen reduziert werden kann und sich bei ausgeprägten Leberzirrhosen findet, ist noch nicht genauer charakterisiert (Egli). Es wurde aber darauf hingewiesen, daß im Hinblick auf die Feststellung der Gerinnungskinetik der Blutthrombokinase problematisch ist, von einzelnen Antithrombokinase zu sprechen. Viel-

mehr dürfte es sich wahrscheinlich um Anti-Intermediate handeln, welche in die verschiedenen Phasen eingreifen (L a s c h). Wichtig erscheint auch der Hinweis, daß die Stabilität der Faktoren und Aggregate im Verlaufe der Blutthrombokinasbildung unterschiedlich ist und eine Eigenaktivierung oder Abnahme für derartige Vorgänge genau so diskutiert werden muß wie eine Antithrombokinasewirkung (D u c k e r t). Über das sogenannte "Bridge Antikoagulans" lagen noch keine definitiven Nachuntersuchungen vor. Bei Vorversuchen konnte eine Aktivität im Sinne des Bridge-Antikoagulans bisher nicht nachgewiesen werden (D u c k e r t).

*Zusatz von Gewebsthrombokinas zum System der Blutthrombokinas:* Dieses Problem wurde sehr eingehend diskutiert, da bei der Erkennung von leichten Serumdefekten der Restprothrombingehalt die Ergebnisse verfälschen kann (A c h e n b a c h, E g l i, J ü r g e n s, K o l l e r, M a r x). Dagegen ist zur routinemäßigen Erfassung von schweren Serumdefekten (Hämophilie B) die Entfernung des Prothrombins aus dem Serum nicht notwendig (D u c k e r t). Da jedoch der Verlauf bei der Hämophilie wellenförmig ist und Phasen schwerer Gerinnungsstörung mit solchen leichter Veränderung abwechseln können (B e l l e r), beansprucht dieses Problem auch für den Routinebetrieb Interesse. Es wurde geltend gemacht, daß der Zusatz von Gewebsthrombokinas zum Gesamtblut das Hämophilieblut so stark normalisiert, daß der pathologische Verlauf völlig überdeckt wird (visköse Metamorphose — Beeinflussung des Plättchenfaktors 3 [J. J ü r g e n s] bzw. der Verbrauch von Gerinnungsfaktoren [L a s c h]). Abgesehen davon wirkt Gewebsthrombokinas infolge ihres hohen Molekulargewichtes als Fremdoberfläche und damit aktivierend. Der Stuart-Faktor kann inaktiviert werden und auch Absorptionsvorgänge sind nicht auszuschließen (E g l i). Es besteht jedoch eine gewisse Abhängigkeit von der Dosis. 0,1 ml Gewebsthrombokinas auf 10 ml Vollblut beeinflussen den Stuartfaktor nicht. Diese Konzentration reicht aber aus, um die Prothrombin-Konsumption im Hämophilie-A- und B-Blut zu normalisieren, nicht dagegen bei einem Stuart-Mangel-Plasma, weil hierbei ja beide Thrombokinasysteme defekt sind (D u c k e r t). Es konnte mehrfach beobachtet werden, daß bei Zusatz von Gewebsthrombokinas bei Normalplasmen plötzlich ein pathologischer Ausfall der Serumuntersuchung festgestellt werden konnte, ebenso wie zunächst bei Anstellung des Originaltestes pathologische Serumkurven normal wurden (A c h e n b a c h, B e l l e r, B i e r s t e d t, E g l i, J ü r g e n s, M a r x).

Der Zusatz von Gewebsthrombokinas wurde daher ebenso wie derjenige von Lipoidextrakten (eventuell in Kombination mit Stypven) abgelehnt (E g l i), andererseits darauf hingewiesen, daß er oft bei schweren Hämophilien gar nicht zu umgehen ist, da dieses Blut so schwer gerinnt, daß Serum nicht zu gewinnen ist (M a r x). Gefordert wird eine eigene Standardkurve bei Zusatz von Gewebsthrombokinas (A c h e n b a c h, B e l l e r, M a r x). Dies gilt vor allem auch für die ausgiebig diskutierte Methode nach J. J ü r g e n s, der Gewebsthrombokinas dem Serum, also nach Ablauf der Gerinnung, zusetzt, und den Test erst nach 24 Stunden ausführt. Die Restprothrombinwerte von normalem Serum werden dabei kaum, die hohen von hämophilem Plasma dadurch stark beeinflußt (J. J ü r g e n s). Eine Einigung über das geeignete Verfahren konnte nicht erzielt werden. Die Einwirkungszeit der Gewebsthrombokinas bei Vollblut beträgt 1 Stunde bei 37° C (A c h e n b a c h, M a r x), bei Zusatz nach der Gerinnung 1/2 Stunde bei Zimmertemperatur (J. J ü r g e n s). In diesem Zusammenhang wurde auch darauf hingewiesen, daß der Nachweis des Prothrombins im Serum mit einer Zweiphasenmethode genauer ist als mit einer Einphasenmethode (G r o ß). Bei letzterer werden 3 Bestimmungen in 3 verschiedenen Röhrchen gefordert (M a r x).

*Silikonierung:* Nur die eingebrannten Silikone geben kein Silikon von der Glaswand an das Blut ab (S o k a l). Bewährt hat sich das Silikon-Öl-Wacker A K 350 (E g l i, S o k a l) und die Silikonölemulsion Bayer H 35 (B e l l e r, M a r x). Für eine genaue Diagnostik empfiehlt es sich, jedes Röhrchen nur einmal zu verwenden.

*Differentialdiagnostische Erörterungen:* Die grundsätzliche Frage, ob der Nachweis eines Serumdefektes im Generationstest bei sicherer Anamnese (rezessiv, geschlechtsgebundener Erbgang) in Anbetracht der neuen Erkenntnisse über die Gerinnungskinetik der Blutthrombokinase die Diagnose Hämophilie B zuläßt (Beller), konnte nicht eindeutig beantwortet werden. Die zusätzliche Bestimmung einer Einphasen-Faktor-IX-Bestimmung (Achenbach, Marx) ist nicht beweiskräftig (Egli). Als notwendig erachtet werden zur exakten Bestimmung Zusatzbestimmungen mit glaswolleaktiviertem Serum, sowie Tauschversuche innerhalb des Generationstestes mit Hämophilie-B-Serum. Dabei ist allerdings nicht gleichgültig, ob das Tauschserum vor oder nach der Gerinnung zugesetzt wird (Achenbach). Wenn nur die Originalmethode nach Biggs und MacFarlane durchgeführt wird, erscheint es daher zweckmäßiger, nicht von einer Hämophilie B zu sprechen, sondern von einer Störung des „Serum-Gesamtfaktoren-Komplexes“ (Marx). Ein Stuart-Prover-Mangel läßt sich differentialdiagnostisch leicht abgrenzen, da in diesem Falle auch der Quicktest pathologische Werte ergibt und sich der Nachweis mit der Stypvenzeit leicht führen läßt (Duckert). Über die Abgrenzung besteht dagegen Unklarheit (Achenbach, Marx). Tauschversuche nach der Originalmethode nach Rosenthal können keine eindeutigen Werte ergeben, da mit dieser Methode auch die Inhibitoren erfaßt werden (Sokal, Marx). Die Erfassung einer Verminderung des PPA nach Koller et al. ist quantitativ noch nicht möglich, es sei denn, es würde die Elektrophorese herangezogen (Koller) und Schwierigkeiten verursacht auch der Nachweis von kombinierten Defekten von Faktoren der Vorphase (Duckert). Um den mit klinisch brauchbaren Methoden noch nicht möglichen Nachweis des PPA zu umgehen, wurde die Frage diskutiert, den alten Faktor X nach Koller zu bestimmen, da dieser nach Cumarinmedikation vom 3. Tag an vermindert ist, während der Faktor IX erst später absinkt. Als besonders zweckmäßig wurde hierfür die Verabreichung von Phenyldandion angesehen (Marx). Es wurde aber auch darauf hingewiesen, daß es schwierig ist, diesen Augenblick der Differenz abzapfen, da Schwankungen bei verschiedenen Individuen auftreten (Beller, Koller). Als besser verwertbar wird ein Plasma angesehen, das von Patienten mit einer kompensierten Zirrhose stammt, in dem der Faktor X stark, der Faktor IX dagegen nicht vermindert ist. Veränderungen des Stuartfaktors lassen sich leicht erfassen (J. Jürgens).

*Beurteilung des Aussagewertes des Generationstestes:* Die Diskussion, ob aus den Werten des Thrombokinasebildungstestes eine quantitative Beurteilung möglich ist, war ebenfalls sehr temperamentvoll, da die Auffassungen sehr stark divergierten. Wie beim letzten Symposium drehte sich die Unterhaltung zunächst um die Frage, ob die Werte an Hand einer Eichkurve prozentual ausgerechnet werden sollen. Dies wurde zum Teil abgelehnt (Achenbach, Jürgens), und zwar vorwiegend mit dem Argument, daß die Prozentwerte bei den schweren Hämophilien wesentlich höher liegen als diejenigen, die mit einer Einphasenmethode zur Faktor-VIII- oder IX-Bestimmung gewonnen werden (Gross). Eine Einteilung der Hämophilien nach dem bekannten Schema von Brinkhous ist damit nicht möglich, es sei denn die Werte würden für den Generationstest neu festgelegt. Aus der Tatsache, daß der Korrelation zwischen Laborwert und klinischem Befund, z.B. bei der Hämophilie die Gelenkblutungen (Achenbach, Koller, Marx) eine bedeutsame Rolle zugesprochen wird, geht hervor, daß im Grunde keine Methode quantitative Werte ergibt, sofern man die Definition dieses Begriffes streng auslegt (Goossens). Im Grunde gilt dies aber für den größten Teil der Gerinnungsbestimmungen (Beller), sofern prozentuale Werte angegeben werden. Die Angabe in Prozentwerten wurden nur dann trotz ihrer Fehler aus praktischen Gründen für notwendig gehalten, wenn es sich um Einphasenmethoden unter Zusatz von Thrombokinase handelt (Koller). Bezüglich des Vergleiches zwischen Thrombokinasebildungstest und Einphasenmethode wurde von einigen Herren bei Korrelation mit dem klinischen Befund der Aussagewert des ersteren

nicht wesentlich geringer eingeschätzt als die des letzteren (Achenbach, Egli). Jedoch dürfte bei der Einphasenmethode die Fehlerbreite und die Streuung etwas geringer sein (Gross, J. Jürgens), was wohl nicht zuletzt dadurch bedingt ist, daß beim Bildungstest mit der Plättchensuspension auch bei sorgfältigster Waschung zusätzlich etwas Faktor VIII in das System gebracht wird (Marx). Deshalb fand auch die Verwendung der Einphasenmethode mit Plättchen an Stelle von Lipoidextrakt (J. Jürgens) nicht allgemein Zustimmung (Klesper). Auch ist der Nachweis von milden Hämophilien etwas genauer und leichter (Koller). Ob die Verwendung des Zwischenprodukts I. Bildungstest (Duckert) günstigere Ergebnisse bringt, bleibt abzuwarten. Grundsätzlich scheint es aber möglich, wiederum bei Korrelation mit den klinischen Befunden, gewissermaßen das System zu wechseln (letzten Endes also Werte des Bildungstestes mit den Einphasenbestimmungen zu vergleichen (Beller). Grundsätzliche Bedeutung dürfte folgender Hinweis, der eigentlich nur nebenbei erwähnt wurde, haben: Wenn vom klinischen Befund ausgegangen wird, so klagten etwa 30% der Probanden eines größeren Gesamtmaterials über Symptome (verlängerte Blutungen nach Verletzungen, Menorrhagien usw.), ohne daß mit irgendeiner Gerinnungsbestimmung ein vom Normalen abweichender Befund zu erheben wäre (Gross). In diese Gruppe fällt auch das Vorkommen von sogenannten „Blauen Flecken“ bei Frauen vorwiegend z. Z. der Menstruation, deren Ursache immer noch nicht geklärt ist (Beller). Die Diskussion klang aus in der Hoffnung, die Bedingungen des Thrombokinasestestes, der sich besonders in der Klinik bewährt hat, weiter standardisieren zu können, um dadurch genauere Aussagen zu erreichen (Egli).

## II. Retraktion

Moderator und Zusammenfassung: J. JÜRGENS

Die Retraktion des Gerinnsels ist mit ihrer Fülle an Einzelphänomenen ein komplexer Vorgang, der auch heute noch in vieler Hinsicht als ungeklärt angesehen werden muß und damit eine ganze Reihe aktueller Probleme aufrollt.

Bei der Diskussion über den Retraktionsvorgang soll sich daher an dieser Stelle lediglich auf Probleme über das eigentliche Wesen dieses Vorganges — seinen sogenannten inneren Mechanismus, seinen Energiestoffwechsel und Fragen zu jenem Vorgang beschränkt werden, der als visköse Metamorphose bezeichnet wird und mit der Retraktion auf das innigste verbunden ist.

Eine große Reihe weiterer außerordentlich interessanter Probleme werden nur kurz in einer einführenden Übersicht (Hartert) gestreift werden können.

Als solche seien nur kurz erwähnt, die Frage nach der eigentlichen physiologischen Bedeutung der Retraktion, die allgemein in der Annäherung der Wundränder gesehen wird und bekanntlich als physiologische Ligatur bezeichnet wurde. Die Auspressung des Serums ist nur die Folge der Retraktion, hat jedoch sicherlich eine nicht unerhebliche Bedeutung. Diese dürfte, abhängig vom Orte der Retraktion — ob diese in einem offenen Wundgebiet oder aber intravasal im Bereich eines thrombosierenden Prozesses sich abspielt — ganz unterschiedliche Folgen haben. Hiermit ist jedoch der für die Ausheilung von thrombosierten Gefäßprozessen so wichtige Rekanalisierungsvorgang auf das innigste verbunden.

Als Teilnehmer am Retraktionsvorgang müssen nach unserem heutigen Stand des Wissens die Thrombozyten, das Fibrinogen, ein bestimmtes Ionen-Milieu, das Kalzium und ein sogenannter Serum-Faktor (Retraktions-Co-Faktor nach Hartert und Lasch) angenommen werden. Große Ähnlichkeit mit dem Serum-Retraktions-Co-Faktor weist der sogenannte Serum-Fibrin-Co-Faktor von Lorand und Laki auf. Es wurde schon vermutet, daß beide Faktoren möglicherweise miteinander identisch sind.

Nach älteren Untersuchungen (Seegers u. a.) wurde angenommen, daß Serotonin beim Retraktionsvorgang insofern eine Rolle spielt, als hierdurch die Fibrinfasern möglicherweise direkt zur Kontraktion gebracht werden können. Diese Ansicht kann jedoch als widerlegt gelten (R. Gross, Deutsch, Hartert). Im Gegensatz zu meist älteren Vorstellungen, wird heute von den meisten Autoren angenommen, daß der Retraktionsvorgang zeitlich gesehen unmittelbar nach der Gerinnung einsetzt (Hartert, Copley, Lüscher). Wird der Retraktionsvorgang durch die verschiedensten Eingriffe eine Zeitlang blockiert, so ist er im Anschluß an die Wegnahme solcher Inhibitor-Effekte wesentlich herabgesetzt. Die Retraktion ist daher an einen bestimmten zeitlichen Ablauf gebunden, der auf das engste an den Gerinnungsablauf gekoppelt ist (Hartert).

Was das eigentliche Wesen der Retraktion bzw. den inneren Mechanismus des Vorganges anbetrifft, so ist bisher gegenüber den verschiedensten vorgetragenen Theorien auch bis heute noch keine endgültige Einigung erzielt worden.

Entsprechend den verschiedenen Theorien über diesen Retraktionsvorgang wurden folgende Vorgänge ursächlich angeschuldigt:

1. Die Synerese des Gerinnsels, welches nichts anderes als die Schrumpfung eines Eiweißkörpers durch Wasseraustritt darstellt, eine Theorie, die heute als verlassen angesehen werden kann. 2. Die aktive Verkürzung der Fibrinmizellen, die jedoch fraglich ist, da sich nach der Retraktion eine Verschmälerung der Fibrinquerstreifung elektronenoptisch nicht nachweisen läßt (Kuhnke). 3. Die Polymerisation des Fibrins — Aggregationstheorie — bzw. Theorie von der Seit-zu-Seit-Anlagerung der Fibrinmizellen. 4. Die Theorie von der aktiven Kontraktion der Thrombozyten-Pseudopodien.

Würde die Retraktion eine gewöhnliche Synerese des Gerinnsels sein — was ein rein physikalischer, keineswegs aktiver, biologischer Vorgang darstellen würde — so wäre nicht einzu-sehen, warum hierfür intakte Thrombozyten mit einem biologisch komplizierten, energetisch hochaktiven Stoffwechsel erforderlich sind (R. Gross, Waller, Bounameaux, Lüscher).

Im einzelnen konnte dabei nachgewiesen werden (Gross), daß die Thrombozyten ihren großen energetischen Bedarf über den glykolytischen Abbau von Glukose und Glykogen, weniger über den Zitronensäure-Zyklus decken. Der Thrombozyt ist dabei eine Zelle, die infolge großer Mengen energiereichen Phosphats mit gewaltigen Mengen kinetischer Energien ausgestattet ist. Es ist interessant, daß, obwohl der Thrombozyt nur etwa  $\frac{1}{7}$  bis  $\frac{1}{10}$  des Erythrozytenvolumens ausmacht, etwa den doppelten Gehalt an Adenosin-Triphosphorsäure besitzt.

Außerdem findet sich in den Thrombozyten eine große Anzahl von ATP-spaltenden Fermenten und gleichzeitig Myokinase, wie diese für die aktive Kontraktion von Muskelementen unerläßlich sind.

Es läßt sich errechnen, daß der Thrombozyt für den energiekonsumierenden Vorgang der Retraktion 80 bis 90% dieser Energie aus dem fermentativen glykolytischen Abbauvorgang gewinnt.

Diese Berechnungen passen gut zu der Beobachtung, nach der sich elektronenoptisch in den Thrombozyten nur relativ wenig Mitochondrien finden, die bekanntlich Träger des Zitronensäurestoffwechsels sind (Bücher), der hier gegenüber dem Glykose-Stoffwechsel erheblich zurücktritt.

Alterungsversuche an Thrombozyten haben weiter gezeigt, daß diese Art Energieumsatz im Sinne eines Sofortbedarfs bei der Energie in nur sehr kurzer Zeit freigesetzt wird, mit den eigentlichen Gerinnungsfermenten der Thrombozyten (Plättchenfaktor 1 bis 4) nichts zu tun hat (R. Gross).

Während diese energetischen Stoffwechseluntersuchungen an den Thrombozyten eindeutig gegen die rein passive kolloid-physikalische Synerese-Theorie der Retraktion sprechen, lassen

sie leider eine weitere Beurteilung nach dem Wesen der Retraktion nicht zu. Da elektronenoptische Untersuchungen an Fibrinstrukturen während der Retraktion gegen das aktive Kontraktionsmoment der quergestreiften Fibrinmizellen sprechen (Kuhnke, Köppel), verbleiben eigentlich nur noch zwei Theorien:

1. Den Retraktionsvorgang als Aggregationsvorgang des Fibrinmoleküls mit der Seit-an-Seit-Anlagerung der Fibrinmizellen aufzufassen (Kuhnke, Köppel, Copley, Hartert) oder

2. ihn als aktive Pseudopodien-Kontraktion der Thrombozytenausläufer anzusehen (Fonio, Lüscher, Benthaus, Sokal).

Es ist jedoch auch naheliegend, daß beide Vorgänge auf das engste miteinander verbunden sind (Jürgens, Lüscher), da sich Fibrinogen sowohl innerhalb der Thrombozyten und der Pseudopodienausläufer, als auch auf ihrer Oberfläche als periplaquettäre Hülle findet.

Eine Stütze der Pseudopodien-Retraktions-Theorie ist weiter die Beobachtung, daß die Retraktion im Moment der beginnenden Gerinnung einsetzt. Diese Beziehungen zwischen Blutgerinnung und Retraktion lassen sich mit den neuerdings von Hartert konstruierten Retraktographen demonstrieren und kurvenmäßig belegen.

Die Frage, ob der Retraktions-Co-Faktor von Hartert und Lasch mit dem Festigkeits-Faktor von Lorand und Laki identisch ist, ließe sich am einfachsten durch eine kombinierte Untersuchung mit dem Thrombelastographen und dem Retraktographen an Fällen mit Thrombasthenie (Glanzmann) klären (Jürgens). Da bisher angenommen wurde, daß die sogenannte Thrombusfestigkeit bei der Thrombelastographie (m-ε) Folge der aktiven Retraktion des Gerinnsels ist, bei der Thrombasthenie jedoch bei fehlender Retraktion im Glase eine normale Thromboelastographie gefunden wurde (R. Marx, Jürgens), ist der bei der Thrombelastographie gemessene m-ε-Wert sehr wahrscheinlich nicht Ausdruck der Retraktion, sondern der Fibrinfestigkeit. Die Fibrinfestigkeit aber wird wesentlich durch den Serum-Co-Faktor von Lorand und Laki beeinflusst und ist anscheinend bei der Thrombasthenie normal.

Die neue Methode zur Retraktographie von Hartert würde eine eindeutige Trennung zwischen Fibrinfestigkeit und Retraktion gestatten. Sie ist weiter auch aus theoretischen Gründen wegen des Fehlens eines gegen die Retraktionskraft gerichteten Widerstandes allen bisherigen Meßmethoden überlegen, obwohl auch bereits ältere Methoden (Apparat nach Bayerle und Marx) die kurvenmäßige Registrierung des Retraktionsvorganges gestatteten. Hierdurch wurden bereits Einblicke in die Beziehungen zwischen Blutgerinnung und Retraktion relativ früh möglich (1950, 1951 — R. Marx).

Bei einer Methode zur optimalen Messung des Retraktionsvorganges kommt es daher nicht nur auf die Berücksichtigung der benetzbaren Oberfläche des Gefäßes an (Copley), sondern vor allem auf die Ausschaltung von Kräften, die sich — durch das Prinzip der Meßmethode bedingt — dem aktiven Retraktionsvorgang als Widerstand entgegenstellen (Hartert).

Wenngleich auch die Retraktion ohne biologisch intakte Thrombozyten nicht vonstatten gehen kann, so läßt sich andererseits zeigen, daß Thrombozyten-Mazerate, sofern diese zu einem System bestehend aus gerinnungsfähigem Plasma und intakten Thrombozyten hinzugegeben werden, die Retraktion hemmen (Marx). Die letzte Ursache dieses Phänomens ist noch nicht endgültig geklärt. Es ist fraglich, ob dieses auf einem in den Thrombozyten vorhandenen Retraktions-Inhibitor beruht. Es wäre denkbar, daß der hemmende Einfluß von Thrombozyten-Mazeraten einfach dadurch zustande kommt, daß die durch die Mazeration in großen Mengen künstlich freigesetzten ATP spaltenden Fermente die kontraktile Funktion der Thrombozytenausläufer sehr schnell zerstören, noch ehe diese durch energetischen Glykolysestoffwechsel in Gang gesetzt werden kann (Lüscher).

Sowohl der Nachweis des ATP-Stoffwechsels der Thrombozyten, als auch Untersuchungen zur fermentativen Blockierung des Retraktionsvorganges sprechen wiederum gegen die rein kolloid-physikalische Synerese-Theorie der Retraktion. Bleibt die Retraktion aus Gründen z. B. einer Plättchen-Insuffizienz aus, so kann das Gerinnsel danach dennoch eine Synerese durchmachen (Copley). Dieser Vorgang dauert jedoch, da er durch Wasseraustritt erfolgt, wesentlich länger (Hartert).

Unter visköser Metamorphose verstehen wir — nach der klassischen Definition von Ebert und Schimmelbusch — die während und nach der Gerinnung an den Thrombozyten einsetzenden Veränderungen. Die visköse Metamorphose ist daher für die Retraktion eine notwendige Voraussetzung. Die Metamorphose braucht daher keineswegs mit sichtbaren Veränderungen an den Thrombozyten — wie z. B. die Ausstülpung der Pseudopodienausläufer — einherzugehen. Der Vorgang ist dabei relativ anspruchslos und benötigt letzten Endes dabei nur das eigentliche Endprodukt der Blutgerinnung — nämlich — Thrombin (Lüscher, Bounameaux). Der erste Beginn der im übrigen noch unsichtbaren viskösen Metamorphose — stellt dabei sehr wahrscheinlich durch Thrombin induzierte Permeabilitätsveränderungen der Zellmembran dar. Möglicherweise ist dies bereits der erste Anstoß für die Zunahme der Oberflächenklebrigkeit der Thrombozyten, die für die Plättchen-Agglomeration eine Voraussetzung ist (Lüscher). Diese Thrombin-Metamorphose bedarf im übrigen keines äußeren Ionen-Milieus, da die erforderlichen Ionen bereits in den Thrombozyten enthalten sind. Die visceuse Metamorphose läßt sich daher am einfachsten an gewaschenen Thrombozyten im Phosphat-Puffer nach Thrombinzusatz beobachten (Lüscher).

Die Frage, ob bei der durch Thrombin induzierten visceusen Metamorphose nicht doch das intrazellulär bzw. periplaquetär an den Thrombozyten haftende Fibrinogen hierbei zusätzlich eine gewisse Rolle spielt, dürfte bisher noch nicht ganz geklärt sein. Bisherige Beobachtungen sprechen dafür, daß Thrombozyten von Patienten mit Afibrinogenämie eine gewisse visköse Metamorphose durchzumachen in der Lage sind (Lüscher). An zwei eindeutig gesicherten Fällen mit totaler Afibrinogenämie zeigte sich, daß die visceuse Metamorphose zwar auslösbar, jedoch deutlich verzögert abläuft (Jürgens).

Elektronenoptische Bilder lassen vermuten, daß hier möglicherweise ein anderer Eiweißkörper als Fibrin, der ebenfalls eine Querstreifungsperiode aufweist, eine Rolle spielt (Kuhnke).

Man darf annehmen, daß in Extravasaten von Patienten mit Afibrinogenämie wenigstens vorübergehend besonders große Mengen von Thrombin vorhanden sind, da Fibrinogen fehlt und dieses bekanntlich Thrombin adsorbiert. Sehr wahrscheinlich ist dieses ein Grund dafür, daß trotz totaler Ungerinnbarkeit des Blutes bei der Afibrinogenämie, die Blutungen hier weniger gefährlich sind als bei der Hämophilie (Koller). Trotzdem konnte gezeigt werden, daß der Prothrombinverbrauch und damit die Aktivierung des gesamten Gerinnungssystems völlig normal, während das Heparin-Antithrombin extrem vermindert ist (Jürgens). Die Inaktivierung der großen Mengen von Thrombin erfolgt daher sehr wahrscheinlich durch Anti-Thrombin III.

Hiermit dürfte zusammenhängen, daß man normalerweise eine besonders starke visköse Metamorphose in der Nähe von Fibrinfasern findet (Benthaus), da hier das Thrombin an der Oberfläche angereichert ist.

Obwohl sich immer wieder finden läßt, daß benetzbare Oberflächen die visköse Metamorphose beschleunigen (Benthaus), wirkt die Oberfläche sicherlich nicht im Sinne einer mechanischen Irritation auf die Thrombozyten, sondern einzig und allein über die Aktivierung von Thrombin (Lüscher). Man muß dabei annehmen, daß benetzbare Oberflächen dabei im Sinne einer Beschleunigung auf die Thrombinentstehung einwirken. Hierfür spricht im einzelnen, daß die visköse Metamorphose praktisch auch bei der Verminderung aller Gerinnungsfaktoren zeitgerecht ausgelöst wird. Der Grund hierfür liegt darin, daß für ihre Auslösung nur

geringe Spuren von Thrombin erforderlich sind. Eine Ausnahme bildet lediglich der *Rosenthal*-PTA-Faktor, bei dessen Fehlen die Metamorphose stark vermindert ist. Die Ursache hierfür dürfte darin liegen, daß der *Rosenthal*-Faktor, ebenso wie der *Hagemann*-Faktor besonders stark oberflächensensibel sind (*Lüscher*).

Untersuchungen an gereinigten Gerinnungsansätzen sprechen weiter dafür, daß die visköse Metamorphose nicht nur außerordentlich geringe Mengen von Thrombin benötigt, sondern daß diese Thrombinspuren bereits nur in Anwesenheit von Prothrombin und einem dem *Hagemann*-Faktor außerordentlich verwandten bzw. mit ihm identischen Protein unter der Einwirkung benetzbarer Glasoberflächen gebildet werden können (*Jürgens*).

Problematisch wird dabei immer die Frage bleiben, inwieweit man wirklich von gereinigten Proteinen sprechen kann, da sich theoretisch der Einwand stets machen läßt, daß ein Protein möglicherweise überhaupt nichts Reines darstellt (*Sokal*). Letzten Endes baut sich jedoch unsere gesamte Vorstellung über die Gerinnungslehre auf Methoden der Trennung und Eliminierung (Adsorbierungs-, Fällungsmethoden usw.) auf, so daß man bei Beschreibung der gleichen Wege wohl den Eindruck gewinnen muß, daß Prothrombin lediglich in Anwesenheit eines kontaktempfindlichen *Hagemann*- (ähnlichen)-Co-Faktors durch benetzbare Oberflächen Spuren von Thrombin zu bilden in der Lage ist (*Jürgens*).

Untersuchungen mit gereinigtem Prothrombin nach *Seegers* am *Wöhlisch*chen Institut sprechen dafür, daß es gelingt, lediglich durch Kontakt-Katalyse kleine Mengen von Thrombin zu gewinnen (*Schroer*). Dieses wäre eine interessante Brücke zu unseren heutigen Vorstellungen über die Auslösung der viskösen Metamorphose durch nur sehr geringe Spuren von Thrombin. Man könnte sich vorstellen, daß diese Thrombin-Spuren entweder durch die Gewebsthrombokinase gebildet werden, oder aber auf dem oben genannten kontakt-katalytischen Wege direkt aus Prothrombin in Anwesenheit eines besonders oberflächensensiblen Proteins zur Entwicklung gebracht werden. Bekanntlich hat hierüber *Wöhlisch* schon vor längerer Zeit eine sehr ähnliche Vorstellung gehabt.

### III. Wundheilung und Blutgerinnung

Moderator und Zusammenfassung: *MARX*

Nach der Definition der Wundheilung („Körpergewebstrennung durch äußere oder innere Aggression“ [*Marx*]) sprach *Astrup* in einem großangelegten Referat über das hämostatische Gleichgewicht in den verschiedenen Körperorganen bzw. -geweben (das sowohl von dem gesamten Gerinnungs- bzw. Fibrinolyse-System des Blutes selbst, als auch von den örtlichen Effektfaktoren des Gerinnungs- und Fibrinolysefermentsystems gesteuert wird) und seinem Zusammenhang mit der Wundheilung. *Astrup* betonte, daß die Regelung der Fibrinbildung und der Fibrinwiederauflösung als ein wichtiger Vorgang bei der Wundheilung angesehen werden kann, nachdem Fibrin als Vehikel der reparativen Prozesse der Wundheilung dient. Die Geschwindigkeit der Fibrinbildung und -lösung ist abhängig vom hämostatischen Gleichgewicht, das dynamischer Natur ist. Die wirksame Konzentration der aktiver Enzyme Thrombin und Fibrinolyse ist jeweils die Resultante zahlreicher plasmogener und histogener Effektoren. Bei der Besprechung der Einzelfaktoren des hämostatischen Gleichgewichtes glaubte *Astrup* bei der Analyse der Bedeutung des Fibrinogens, die zuweilen relativ geringe Blutungstendenz bei sog. Afibrinogenämiefällen durch unvollkommene Afibrinogenämie erklären zu können. Die geringeren pathologischen Gelenkveränderungen bei den Afibrinogenämien (gegenüber denjenigen bei den Hämophilien) sollen die Folge des viel ge-

ringeren Fibrinierungsreizes infolge des Fehlens des Fibrins sein. Bei der Besprechung der Gewebsthrombokinaseaktivität in ihrer Bedeutung für das hämostatische Gleichgewicht hob Astrup die Unentbehrlichkeit des *Proconvertins* für die lokale Hämostase hervor und nannte Leo Loeb (1904) den ersten, der klar den Zusammenhang Wundheilung — Bindegewebsneubildung einerseits und den Thrombokinaseeigenschaften der Gewebe andererseits hingewiesen hatte (Coaguline). Bei der näheren Analyse der Blutthrombokinase wies Astrup darauf hin, daß Blutungen bei Hämophilen bevorzugt an Stellen mit niedriger Gewebsthrombokinasekonzentration auftreten, z. B. im fibrinösen Gelenkkapselgewebe. In der Gelenkkapsel eines von 2 dahingehend analysierter Hämophilen fand Astrup einen Gewebsinhibitor der Thrombokinase. Bei der Diskussion der zellulären Fibrinolyse erinnerte Astrup an die Untersuchungen von Loeb und Fleischer (1915) über die Gewebsfibrinolyse. Nach seinen eigenen Untersuchungen reagieren fibrinokinasearme Organgewebe mit weitgehender Fibrinierungstendenz. Die Fibrinbildung und die Fibrinolyse sind nach Astrup grundsätzlich voneinander regulierbar.

Anschließend an das Referat von Astrup demonstrierte Baron, Düsseldorf, sein Verfahren der experimentellen Wundheilungsforschung an genormten, artefiziellen Wunden des Meerschweinchens, wobei er seine großen Erfahrungen über die Bedeutung des Wundserums, der trockenen oder feuchten Wundbehandlung, sowie der physikalischen und chemischen Feinstruktur der Verbandstoffe eindrucksvoll belegte. „Aufheller“ können in Wundtextilien die Blutgerinnung und sekundär die Wundheilung stören (Baron). Marx schlug vor, die anschließende Diskussion unter die Begriffe „Wunddysthrombie“ (mangelhafte Thrombusbildung und -erhaltung), sowie „Wundirritation“ und „Wunddystrophie“ zu stellen. Bei der Erörterung der Wunddysthrombie der Hämophilen wies Copley, London, auf seinen „clot resistance test“ hin, der den mangelhaften Siegelthrombus der Hämophilen zu erfassen gestattet. Marx nannte die *ulcera ventriculi et duodeni* mit die wichtigsten Wunden, die den Internisten beschäftigen. Auch bei diesen Wunden kann teilweise eine Wunddysthrombie angenommen werden, was daraus geschlossen wird, daß nach den Untersuchungen von Marx bei 62 röntgenmanifesten *ulcera duodeni* bzw. *ventriculi* 26 verschiedenartige, leichtere und stärkere Störungen innerhalb des Blutgerinnungssystems aufwiesen. Die Wunddysthrombie bei Duodenalulzera dürfte zum Teil durch einen mangelhaften Siegelthrombusaufbau bzw. seine fortlaufende bzw. rezidivierende (Hartert) Irritation durch (Mikro)-Blutungen und auch durch Aggression von Proteinase (die je nach der Beschaffenheit des Thrombus [Antitrypsingehalt usw.] das lokale Histoäquilibrium der Hämostase stören können) bedingt sein. Achenbach wies darauf hin, daß Kleinwunden bei Hämophilen gut heilen. Baron betonte, daß im Meerschweinchentest Antikoagulantien die Wundheilungen verzögern, schon deshalb, weil es dabei nicht zur guten Wundtrocknung kommt. Koller war bei der Diskussion der Magenblutungs-therapie der Meinung, daß Blutungen bei Magenulzera durch Puffer, besonders gut durch die Pufferwirkung von Milch, ebenso gut wie mit Thrombin eingeschränkt werden können. Marx meinte dazu, daß bei Achylie und Regurgitieren des Duodenalsaftes die Thrombintherapie überlegen sei. Meessen schlug vor, alles zur Wundheilung zu rechnen, was nach Setzen der Gewebstrennung im Wundgebiet abläuft, womit eindeutig die Blutstillungsphänomene in die Wundheilung einbezogen werden könnten. Copley hielt es günstiger, erst nach dem Gefäßverschluß (nach der Gewebstrennung) von Wundheilungsvorgängen zu sprechen. Bei der dabei neu entzündeten Diskussion zur Problematik der Verknüpfung von Blutgerinnung und Wundheilung (J. Jürgens, Beller) ergab sich: „Die Fibroblasten benützen die Fibrinstrukturen als Gleitschienen der Wiedervereinigung“ (Marx), die Angioblasten haben eine immanente Eigenwiedervereinigungstendenz (Meessen). Gross zeigte an Hand eigener Versuche, daß die Fibroblasten auch im Serum gut wachsen, aber in abgerundeter Form, während

auf Fibrin eine schnellere, geordnetere Strukturbildung erfolgt. Bei der Erörterung der Natur des Wundschorfes (im Anschluß an die Demonstrationen von Baron) erinnerte Witte an seine Studien über die Inhaltsstoffe der Kantharidenblase, die alle Gerinnungsfaktoren enthält. Er hielt die Schorfbildung für eine zellfreie Blutgerinnung mit sehr dünnem Fibrinfilz.

Bei der Diskussion zur Wunddystrophie beschrieb Marx die zuweilen sehr wesentlich verbesserte Heilungstendenz von *ulcera cruris* (einer weiteren praxiswichtigen Wunde der Nichtchirurgen) unter der Antithrombotikatherapie (peroral Dicumarine- bzw. Indandione, lokal Heparin — Heparinoide). Bei der Diskussion zur Erklärung dieses Phänomens wie Meessen darauf hin, daß schon bei kurzfristigem Sauerstoffmangel am Endothel submikroskopische Blasen auftreten, die sich ablösen können (und nach der Meinung von Marx zu einer minimalen Thrombokinasintoxikation führen), während sich an der Stelle der Endothelmikrodefekte Thrombozyten ablagern bzw. sich ausbreiten (Marx). Hartert wies darauf hin, daß Druckverbände über die Näherung des Abstandes Zelle — Blutgefäß zur besseren Sauerstoffversorgung der Ulzeraeregionen führen können. Rokas Frage nach einer verschiedenen Wundheilung nach Verletzung von Kapillaren (mit nach Apitz Fibrinblutstillung) und nach Verletzung größerer Gefäße (mit nach Apitz thrombozytärer Blutstillung) beantwortete Meessen damit, daß die älteren Ergebnisse von Apitz nur auf lichtmikroskopischen Befunden basierten. Witte betonte, daß Kapillaren im Gewebe wegen des Gewebdruckes der Endothel- und Thrombozytenverklebung usw. wenig Blutungstendenz hätten. Marx führte aus, daß er zusammen mit Binner mit ganz feingeschliffenen Nadeln einzelne Kapillaren am Nagelfalz anstechen und bluten sehen konnte. Perlick sprach über die Wirkung von Antithrombotika auf die Heilung von Stichwunden im Herzen. Im Bereich künstlich gesetzter Herzinfarkte bei Versuchstieren angebrachte Stichwunden bildeten sich zu „künstlichen Gefäßen“ um, d.h. blieben offen, wenn gleichzeitig Antithrombotika gegeben würden. Auf die Bedeutung der „pain producing substance“ (Margolis), die bei der Blutgerinnung entsteht und glatte Muskeln zu schmerzhaften Kontraktionen bringen kann, auch für die Wundheilung an manchen Körperstellen wiesen Marx und Beller hin.

Die Möglichkeit einer Wunddysthrombie beim Skorbut (als einer zusätzlichen Störung der Wundheilung beim Skorbut) wies Marx hin (nachdem er früher beim Skorbut des Meerschweinchens in den späteren Stadien auch Störungen der Blutgerinnung gefunden hatte). Baron erwähnte, daß bei der Behandlung von Meerschweinchenschnittwunden mit feuchten Kapselverbänden ein Wundödem bzw. Wundinfektion entstehe, das bei Verletzung besonders starke Blutungstendenz zeige. J. Jürgens vermutete, daß dabei Streptokinase und Staphylokinasen örtlich zur Auswirkung kommen.

Auf Grund eingehender Experimentaluntersuchungen sprach sich Matis dahingehend aus, daß auch durch die Lokalwirkung von Antibiotika die Fibrinbildung und Wundheilung gestört werden könne. Nach Erfahrungen der Tübinger Chirurgischen Klinik bei 500 Hernio- und Appendektomien wird durch die (nach der Operation erfolgende) Antithrombotikaphylaxe die Krankenhausverweildauer der Patienten nicht erhöht. Beller führte aus, daß seinen Erfahrungen nach gynäkologische Operationen auch bei einem Quickwert sogar bis zu 10% gut gehen und die Wunden befriedigend heilen können (was den von Astrup angeführten Erfahrungen anderer Autoren [Operationen bei einem Quickindex von 20] [Storm] entspricht). Die besonders gefährlichen Blutungen am 8. bis 10. Tage nach den Operationen solcher Patienten hängen nach der Meinung von Beller besonders mit der dann beginnenden Katgutresorption zusammen. Abschließend betonte Marx die erzielte gute Übereinstimmung zwischen Theoretikern und Klinikern hinsichtlich der Zusammenhänge von Wundheilung und hämostatischem Gleichgewicht bei der bisher ersten, diesbezüglichen, gemeinsamen Diskussion.

## IV. Blutgerinnung und Kreislauf

Moderator und Zusammenfassung: WITTE

1. *Wirkungen des Kreislaufs auf die Blutgerinnung.* Pharmakologische Beeinflussungen des Kreislaufs wirken sich oft in den verschiedenen Kreislaufabschnitten unterschiedlich aus, so daß die Gerinnungsfaktoren örtlich verschieden reagieren können. Experimentelle Untersuchungen der Fragestellung sind deshalb oft schwierig zu interpretieren und exakte Kreislaufanalysen notwendig. Allgemein läßt sich sagen, daß eine Sympathikusaktivierung mit einer Hyperkoagulämie, eine Vagusaktivierung mit einer Hypokoagulämie einhergeht. L a s c h fand in der Vena portae Faktor VII und die Serumfaktoren der Blutthrombokinase vermehrt, Prothrombin vermindert gegenüber dem Blut der Vena hepatica. Daraus wird auf Umwandlung von Faktor VII (und anderen Faktoren) in Prothrombin durch die Leber geschlossen. In der peripheren Strombahn zerfällt das Prothrombin zum Teil wieder in Faktor VII (und andere Faktoren), wobei die Gesamt-Gerinnungsaktivität des Blutes steigt (sog. Prothrombinkreis oder latente Gerinnung). Die Leber wirkt demnach einer Steigerung der Gerinnungsaktivität entgegen. Wird die Leber abgedunden oder durch Eck'sche Fistel ausgeschaltet, so ruft eine Stauung der Extremitäten eine Thromboseneigung hervor.

Über die erwähnten Mechanismen des „Prothrombin-Kreises“ beeinflusst die Blutumlaufgeschwindigkeit die Gerinnung. Bei verkürzter Umlaufzeit des Blutes resultiert eine Hypokoagulämie, bei verlängerter Umlaufzeit eine Hyperkoagulämie. Auch bei experimenteller tiefer Hypothermie kommt es anfangs zu einer gesteigerten Gerinnbarkeit, die jedoch nur in Gerinnungstests bei 37° C zu erfassen ist. Nach Wiedererwärmung tritt eine verzögerte Gerinnbarkeit mit Heparinausschüttung auf, die man verhindern kann, wenn vor Versuchsbeginn kleine Heparindosen gegeben werden.

Die beim Menschen nach Arbeit vorkommende Hyperkoagulämie läßt sich schwer erklären (verminderte Leberdurchblutung? Entleerung von Blutdepots mit gesteigerter Gerinnbarkeit?). Die Gerinnungssteigerung bei Herzinsuffizienz wird auf die verlangsamte Blutzirkulation zurückgeführt. Der gleiche Mechanismus führt bei Herzinfarkt mit Zentralisation des Kreislaufs zur Hyperkoagulämie.

Der Plättchenumsatz ist mit dem Prothrombin-turnover gekoppelt. Bei Hypothermie findet sich deshalb gleichsinnig mit der Hyperkoagulämie eine Thrombopenie. R o k a beobachtete in einem Polyäthylenschlauch nach Blutdurchströmung eine Gerinnungsaktivierung mit Fibrin-niederschlag auf der Schlauchwand; das Modell einer intravasalen Gerinnung. Das Gleiche wird im extrakorporalen Kreislauf beobachtet (Fibrinogenopenie, Thrombopenie, M a r x, G r o s). Die Verbreiterung des  $m_e$ -Wertes im Thrombelastogramm hierbei wird auf ein Freiwerden von retraktionsbegünstigenden Faktoren aus zerfallenden Plättchen zurückgeführt (M a r x, G r o s, J ü r g e n s). Die Thrombopenie und Fibrinogenopenie bei Fällen von angeborenen Hämangiomen läßt sich ebenfalls durch eine gesteigerte latente Gerinnung in den verlangsamt durchströmten Angiomen erklären (K o c h, B e l l e r).

Ein wichtiger Hinweis für einen schnellen physiologischen Umsatz der Gerinnungsfaktoren im Blut ist die kurze Lebensdauer der Gerinnungsfaktoren im Blut. Der Faktor VII wird in 2 Std. zur Hälfte im Blut verbraucht, der Faktor VIII in 4 bis 8 Std., Faktor V und Prothrombin in etwa 24 Std. (K o l l e r, M a r x, H ö r d e r). An Fällen, die bereits mehrfach Transfusionen von Blut oder Plasmafraktionen erhalten haben, läßt sich die physiologische Lebensdauer von Gerinnungsfaktoren nicht mehr sicher messen wegen der möglichen Entstehung von Hemmfaktoren (S o k a l, J ü r g e n s, H a u p t, L a s c h).

Die Untersuchungen von P e r l i c k, der bei einer Vasokonstriktion eine erhöhte, bei einer Vasodilatation eine verminderte Gerinnungstendenz fand und Kreislaufzeit-bedingte Gerin-

nungsänderungen gegenseitig wie Lasch beobachtete, unterstrichen die eingangs erwähnten Schwierigkeiten der Kreislaufanalysen, die Klenz vom Standpunkt des Kreislaufphysiologen aus diskutierte. Die von Koller mitgeteilte Beobachtung einer Verkürzung der Thrombinzeit in großer Höhe läßt sich in ihrer Genese nicht sicher interpretieren.

2. *Wirkungen der Blutgerinnung auf die Blutgefäße.* Die Gefäßpermeabilität wird durch eine herabgesetzte Blutgerinnbarkeit gesteigert, wobei die humoralen Gerinnungsfaktoren wichtiger zu sein scheinen als die Plättchen. Die Thrombozyten können sich in einem stagnierenden Gefäßinhalt über längere Zeit morphologisch unverändert intakt zeigen, zum Teil auch die Zeichen der beginnenden viskösen Metamorphose aufweisen. Hieraus ergibt sich ein Hinweis auf eine intravasale Bildung von Thrombinspuren an der Plättchenoberfläche (Witte). Die Frage, ob eine visköse Plättchenreaktion auch ohne Thrombin induziert werden kann (Marx), ist nach Lüscher wahrscheinlich zu verneinen.

Für die Beeinflussung der Gefäßwand durch Blutgerinnungsvorgänge ist nach Copley die endo-endotheliale plasmatische Grenzschicht wichtig, die aus einem Film nicht gelförmigen Fibrins besteht, der durch Fibrinbildung und Fibrinolyse reguliert wird. Die Fibrinablagerung an der Endothelwand wird durch das Verhalten der immobilen Randzone, die bei höherer Blutgeschwindigkeit breiter wird, mitbestimmt. Die entscheidende Bedeutung der Wandadhärenz für die Blutströmung ergibt sich aus in vitro Versuchen von Copley, wonach in Glaskapillaren, die mit Fibrin ausgekleidet sind, die Wandadhärenz vermindert und die apparente Viskosität niedriger ist als in gewöhnlichen Glaskapillaren.

Die Blutviskosität steht auch in vivo unter dem Einfluß des Linearproteids Fibrinogen, dessen Fadenmoleküle sich in der Strömungsrichtung anordnen (Strömungsdoppelbrechung!). Ebenso wird das Strömungspotential (Zetapotential) durch Fibrinogen wesentlich beeinflusst. Außerdem ergibt sich die Möglichkeit, daß Fibrinogen für die Ernährung der Endothelien von Bedeutung sein kann (Witte). Elektronenmikroskopisch besteht das Fibrinogen aus Kugeln in fadenförmiger Anordnung (Koepfel).

Fragen der Plättchenadhäsion an der Gefäßwand in Beziehung zur Strömungsgeschwindigkeit (Marx, Koller, Roka, Copley) beschlossen die Diskussion.

### Kleine Mitteilungen — Annotations — Information

A joint Informal Discussion on flow properties of blood and other biological systems is being arranged by the Faraday Society (Colloid and Biophysics Committee) and the British Society of Rheology, and will be held in the University Laboratory of Physiology, OXFORD, on 23rd and 24th September, 1959, through the kind permission of Professor E. G. T. Liddell, F.R.S.

The Discussion is being divided into two parts: 23rd September — "Viscous and Elastic Properties of Systems of Animal Origin, other than Blood" e.g., bronchial, mucus, cervical mucus, interstitial fluids, synovial fluids, protoplasm, milk, muscle, connective tissue. 24. September — "The Flow and Clotting of Blood."

Enquiries regarding the programme for 23rd September should be sent to Dr. G. Stainsby, The British Gelatine and Glue Research Association, 2a Dalmeny Avenue, London, N. 7. For 24th September, please contact Dr. A. L. Copley, Medical Research Laboratories, Charing Cross Hospital, 8 Exchange Court, Strand, W.C. 2.



