

Steigerung der endogenen Antithrombokinase-Produktion bei Lungenembolie und Myokardinfarkt

Aus dem Laboratorium (Vorstand: Priv.-Doz. Dr. Z. Horn) des Hauptstädtischen „Károlyi“-
Krankenhauses in Budapest (Direktor: Dr. E. Lazarits)

Dr. Erwin Kovács

In den letzten Jahren erschienen mehrfach Berichte über vorübergehende Hypokoagulabilität bei Lungenembolie und Herzmuskelfarkt bei gleichzeitiger Abnahme der Heparintoleranz in vitro und Verlängerung der einphasigen Prothrombinzeit (De Gennes und Beaumont; Beaumont, Chevalier und Lenegre; Lenegre und Beaumont; Weis; Schilling und De Natal; Horn, Kovács und Altmann). Die Erscheinung kann manchmal bei Gehirnembolie, und ausnahmsweise auch bei arterieller Extremitäten-Embolie auftreten. Die Hypokoagulabilität kann am 2. bis 10. Tage nach Auftreten der Embolie bzw. des Myokardinfarkts festgestellt werden. Sie kann ihre Ursache einerseits in einer Herabsetzung der Aktivität der am Prothrombinkomplex beteiligten Faktoren Prothrombin, Faktor V und VII, andererseits in einer Vermehrung der endogenen Antikoagulantien haben.

Im allgemeinen wird die Möglichkeit einer vorübergehenden Hypokoagulabilität im Falle thrombo-embolischer Prozesse nicht in Betracht gezogen, was zu ernstesten Blutungen führen kann. Häufig erhalten solche Kranke nach Stellung der klinischen Diagnose Antikoagulantien, ohne daß die Blutgerinnungs- und Prothrombinzeit vorher bestimmt wird. Dies kann im Falle von kompensatorischer Hypoprothrombinämie und Hypokonvertinämie ernste Folgen nach sich ziehen. Wenn jedoch Dicumarin während der pathologischen Vermehrung endogener Antikoagulantien gegeben wird, können sich letal ausgehende Blutungen einstellen.

In den letzten Jahren haben wir in drei Fällen von Lungenembolie und einem Falle von Myokardinfarkt eine hochgradige Vermehrung von Antikoagulantien feststellen können, wobei das Antikoagulans mit der Antithrombokinase identifiziert wurde. Wir glauben, daß ein Bericht über diese Fälle auf Interesse nicht nur aus praktischen Gründen rechnen dürfte, sondern auch deshalb, weil unseres Wissens Mitteilungen über *bewiesene* Fälle von Hypokoagulabilität, hervorgerufen durch pathologische Vermehrung von *endogener Antithrombokinase* bisher nicht vorliegen. Beaumont und Mitarbeiter haben bei ihren Kranken das Antikoagulans nicht identifiziert: sie gaben als auslösende Ursache der Vermehrung des unbekanntes Antikoagulans den Zerfall nekrotischen Gewebes im Versorgungsgebiet der embolisierten Arterie an. Auch haben

wir in der Literatur keine Angaben über das Auftreten spontaner Blutungen bei solchen Fällen ohne Behandlung mit Antikoagulantien gefunden.

Beschreibung unserer Fälle

1. Frau C. J., 37 Jahre alt. Nach Scheidenplastik trat in der 6. Nacht — ohne vorherige klinische Symptome einer Thrombose — eine Lungenembolie auf. Am Nachmittag des folgenden Tages begann eine von der Operationsstelle ausgehende, innerhalb einiger Stunden sich verstärkende Blutung. Zugleich entstand eine Gingivorrhagie, dann trat Epistaxis auf. An der Stelle der subkutanen Injektionen (Morphin, Papaverin) bildeten sich große Hämatome. Der strengen Immobilisation wegen wurde von der üblichen Exploration der Wunde abgesehen, in die Scheide wurden vorsichtig mit Thrombin-Lösung getränkte Gazestreifen eingeführt. Die sonst gebräuchlichen Hämostyptika und Transfusion waren wegen der bestehenden Lungenembolie kontraindiziert. Das Nasenbluten wurde mit Tamponierung gestillt. In der 7. Nacht trat wiederum heftiges Nasenbluten auf. Da die Tamponierung keinen Erfolg hatte, wurde das betroffene Gebiet anästhesiert und darauf mit Trichloressigsäure behandelt. Die in die Vagina eingeführten mit Thrombin getränkten Gazestreifen wurden alle 12 Stunden erneuert. Die Blutung hörte am 9. Tage auf, und von diesem Tage an blieben auch sonstige Zeichen der Blutungstendenz aus. Die am 7., 8. und 10. Tage nach der Operation vorgenommenen Untersuchungen der Gerinnung hatten folgendes Ergebnis (Tab. 1):

Anlässlich der am 12. Tage nach der Operation erfolgten Exploration der Vagina stellte sich heraus, daß die Wunde der Dammplastik in ihrer ganzen Ausdehnung klaffte. Da die Möglichkeit neuerlicher Blutung nicht auszuschließen war, haben wir auch weiterhin nicht mit Antikoagulantien behandelt, sondern die übliche konservative Therapie angewendet. Am 29. Tage nach der Operation konnte die Kranke aufstehen und am 34. Tage das Krankenhaus verlassen. Die Dammplastik wurde 19 Monate später ohne Komplikation wieder vorgenommen.

2. Frau G. A., 61 Jahre alt. Fünf Tage nach einer Cholezystektomie trat Lungenembolie auf. Der behandelnde Arzt hatte vorher an den unteren Extremitäten thrombotische Erscheinungen nicht beobachtet. In den der Embolie folgenden 3 Tagen erwiesen die Blutgerinnungsuntersuchungen Hypokoagulabilität, dann normalisierten sich die Gerinnungsverhältnisse wieder. Während der Phase der Hypokoagulabilität war Blutungstendenz nicht wahrnehmbar. Die Untersuchungsergebnisse waren wie folgt (Tab. 2):

Am 11. Tage nach der Operation — 6 Tage nach Auftreten der Embolie — begannen wir mit einer Dicumarin-Pelentan-Behandlung. Die Patientin verließ das Krankenhaus am 27. Tage geheilt.

Tab. 1

	Der Operation folgende					
	7. Tag		8. Tag		10. Tag	
	Patient	Kontrolle	Patient	Kontrolle	Patient	Kontrolle
Gerinnungszeit (Lee-White)	49'15"	9'30"	26'30"	10'	7'45"	9'45"
Gerinnungszeit von 1:1 Mischung gesunden und kranken Blutes	31'15"		18'30"		—	
Prothrombinzeit (Quick-Horn)						
a) unverdünntes Plasma	107"	19"	56"	20"	20"	18"
b) 50%ige Plasmaverdünnung	61"	25"	34"	27"	—	—
c) 25%ige Plasmaverdünnung	47"	50"	49"	54"	—	—
d) 0,09 krankes + 0,01 normales Plasma	102"		48"		—	
e) 0,07 krankes + 0,03 normales Plasma	87"		39"		—	
f) 0,05 krankes + 0,05 normales Plasma	42"		30"		—	
g) 0,03 krankes + 0,07 normales Plasma	22"		22"		—	
h) 0,01 krankes + 0,09 normales Plasma	18"		20"		—	
i) 0,05 krankes Serum +0,05 normales Plasma	37"		28"		11"	
j) 0,05 normales Serum +0,05 normales Plasma		15"		15"		14"
k) 0,09 krankes Plasma +0,01 1%iges Toluidinblau	126"		72"		—	
Thrombingerinnungszeit	21"	20"	17"	19"	17"	20"
Thrombingerinnungszeit mit Toluidinblau	17"	15"	15"	14"	14"	16"
Fibrinogen (mg%)	291					
Fibrinogen-B-Test (Lyons)	++	neg.	+++	neg.	+++	neg.
Reaktionsgeschwindigkeit der Thrombinaktivierung i. Serum						
1 Min.	18"	18"	15"	19"	16"	19"
5 Min.	34"	37"	48"	41"	43"	38"
10 Min.	70"	68"	83"	74"	77"	71"
Fibrinolyse (24stündig)	4%	7%	—	—	—	—

3. H. R., Mann von 52 Jahren. 8 Tage nach linksseitiger Herniotomie trat in der linken Vena femoralis eine Phlebothrombose auf. Wegen eines Ulcus ventriculi wurde keine Behandlung mit Antikoagulantien durchgeführt. 3 Tage später trat eine Lungenembolie auf. In den nächsten Stunden erschienen zuerst an den oberen Extremitäten, später am Rumpf und abends auch an den unteren Extremitäten Petechien. Zugleich bestand eine Hämaturie mit 25 bis 30 roten Blutkörperchen pro Blickfeld. Am nächsten Tage fanden sich neue Petechien an der buccalen Schleimhaut, am Rachenbogen und an der Bindehaut beider Augen. Die Mikrohämaturie hielt an. Am 3. Tage nach Auftreten der Embolie

Tab. 2

	Der Operation folgende					
	5. Tag		7. Tag		9. Tag	
	Patient	Kontrolle	Patient	Kontrolle	Patient	Kontrolle
Gerinnungszeit	19'33"	11'	21'45"	10'30"	11'25"	9'45"
Gerinnungszeit von 1:1 Mischung gesunden und kranken Blutes	16'51"		18'43"			
Prothrombinzeit						
a) unverdünntes Plasma	86"	20"	79"	19"	20"	20"
b) 50%ige Plasmaverdünnung	59"	34"	33"	26"	28"	31"
c) 25%ige Plasmaverdünnung	53"	51"	47"	52"	—	—
d) 0,09 krankes + 0,01 normales Plasma	80"		—		—	—
e) 0,07 krankes + 0,03 normales Plasma	63"		42"		—	—
f) 0,05 krankes + 0,05 normales Plasma	52"		27"		—	—
g) 0,04 krankes + 0,06 normales Plasma	31"		21"		—	—
h) 0,03 krankes + 0,07 normales Plasma	24"		—		—	—
i) 0,02 krankes + 0,08 normales Plasma	21"		—		—	—
j) 0,05 krankes Serum + 0,05 normales Plasma	51"		32"		15"	
k) 0,05 normales Serum + 0,05 normales Plasma		16"		16"		15"
l) 0,09 krankes Plasma + 0,01 1%iges Toluidinblau	108"		—		—	
Thrombingerinnungszeit	17"	22"	—	—	15"	21"
Thrombingerinnungszeit mit Toluidinblau	17"	16"	—	—	14"	16"
Fibrinogen (mg%)	563					
Fibrinogen-B-Test	++++	neg.	+++	neg.	+++	neg.
Reaktionsgeschwindigkeit der Thrombinaktivierung i. Serum						
1 Min.	16"	21"	—	—	17"	20"
5 Min.	23"	49"	—	—	26"	46"
10 Min.	30"	68"	—	—	40"	64"

machten sich noch einige frische Petechien bemerkbar, die Hämaturie dagegen verschwand. Am 4. Tage verschwanden die klinischen Merkmale der Blutungstendenz, doch konnten die Blutgerinnungsuntersuchungen das völlige Aufhören der Hypokoagulabilität erst am 7. Tage sicherstellen. Die Ergebnisse der Blutgerinnungsuntersuchungen waren folgende (Tab. 3):

Der Hinweis dürfte von Interesse sein, daß trotz der schweren Hypokoagulabilität aus dem Ulcus ventriculi keine Blutung erfolgte. Die täglich unternommenen Weber- und Benzidinproben fielen stets negativ aus. Der Kranke wurde weiterhin konservativ behandelt und am 40. Tage geheilt entlassen.

Tab. 3

	Der Embolie folgende					
	6 Stunden		72 Stunden		7. Tag	
	Patient	Kontrolle	Patient	Kontrolle	Patient	Kontrolle
Gerinnungszeit	38'45"	10'15"	29'30"	8'45"	9'15"	9'15"
Gerinnungszeit von 1:1 Mischung gesunden und kranken Blutes	33'30"		18'30"		—	
Prothrombinzeit						
a) unverdünntes Plasma	über 5 Min.	20"	73"	20"	19"	20"
b) 50%ige Plasmaverdünnung	92"	27"	38"	25"	—	—
c) 25%ige Plasmaverdünnung	64"	49"	50"	51"	—	—
d) 0,09 krankes + 0,01 normales Plasma	über 5 Min.		67"		—	
e) 0,08 krankes + 0,02 normales Plasma	216"		58"		—	
f) 0,06 krankes + 0,04 normales Plasma	123"		—		—	
g) 0,05 krankes + 0,05 normales Plasma	99"		31"		—	
h) 0,03 krankes + 0,07 normales Plasma	42"		22"		—	
i) 0,01 krankes + 0,09 normales Plasma	21"		19"		—	
j) 0,05 krankes Serum +0,05 normales Plasma	97"		28"		12"	
k) 0,05 normales Serum +0,05 normales Plasma		16"		15"		16"
l) 0,09 krankes Plasma +0,01 1%iges Toluidinblau	über 5 Min.		—		—	
Thrombingerinnungszeit	19"	20"	20"	20"	21"	20"
Thrombingerinnungszeit mit Toluidinblau	15"	15"	15"	16"	16"	16"
Fibrinogen (mg%)	386					
Fibrinogen-B-Test	+++	neg.	+++	neg.	+++	neg.
Reaktionsgeschwindigkeit der Thrombinaktivierung i. Serum						
1 Min.	20"	19"	—	—	18"	19"
5 Min.	31"	38"	—	—	40"	42"
10 Min.	52"	63"	—	—	59"	64"

4. S. P., 59jähr. Mann. Der Patient wurde mit einem seit 2 Tagen bestehenden Myokardinfarkt in das Krankenhaus eingeliefert. Vor der Behandlung mit Antikoagulantien wurde das Koagulogramm untersucht, welches eine Vermehrung der Antithrombokinase zeigte. Spontanblutungen traten nicht auf. Die Antikoagulansvermehrung fiel nach 24 Stunden bedeutend ab. Nach 48 Stunden fand sich bereits eine dem Zustand entsprechende schwere *Hyperkoagulabilität*. Die Ergebnisse der Blutgerinnungsuntersuchung sind wie folgt (Tab. 4):

8 Tage nach der Einlieferung (am 10. Tage der Krankheit) wurde mit einer Antikoagulantienbehandlung (Pelentan) angefangen; dieselbe wurde 22 Tage

lang fortgesetzt. Während dieser Zeit konnte eine neuerliche Vermehrung endogener Antikoagulantien nicht beobachtet werden.

Tab. 4

	Dem Infarkt folgende					
	2. Tag		3. Tag		4. Tag	
	Patient	Kontrolle	Patient	Kontrolle	Patient	Kontrolle
Gerinnungszeit	15'30"	9'15"	13'22"	10'30"	4,10"	9'45"
Gerinnungszeit von 1:1 Mischung gesunden und kranken Blutes	13'45"		9'30"		—	
Prothrombinzeit						
a) unverdünntes Plasma	46"	19"	29"	20"	18"	19"
b) 50%ige Plasmaverdünnung	32"	27"	24"	26"	—	—
c) 25%ige Plasmaverdünnung	40"	43"	49"	47"	—	—
d) 0,09 krankes + 0,01 normales Plasma	42"		27"		—	
e) 0,08 krankes + 0,02 normales Plasma	39"		26"		—	
f) 0,06 krankes + 0,04 normales Plasma	33"		—		—	
g) 0,05 krankes + 0,05 normales Plasma	28"		22"		—	
h) 0,04 krankes + 0,06 normales Plasma	—		19"		—	
i) 0,03 krankes + 0,07 normales Plasma	20"		—		—	
j) 0,05 krankes Serum +0,05 normales Plasma	26"		22"		7"	
k) 0,05 normales Serum +0,05 normales Plasma		15"		15"		14"
l) 0,09 krankes Plasma +0,01 1%iges Toluidinblau	56"		—		—	
Thrombingerinnungszeit	16"	20"	16"	21"	17"	20"
Thrombingerinnungszeit mit Toluidinblau	15"	14"	16"	14"	16"	15"
Fibrinogen (mg%)	308					
Fibrinogen-B-Test	++++	neg.	++++	neg.	++++	neg.
Reaktionsgeschwindigkeit der Thrombinaktivierung i. Serum						
1 Min.	17"	19"	18"	18"	16"	18"
5 Min.	39"	42"	43"	41"	37"	40"
10 Min.	62"	71"	72"	74"	66"	73"

Artspezifität und einige physiko-chemische Eigenschaften der Antithrombokinase

Wir haben die Artspezifität der endogenen Antithrombokinase bei unserem 2. und 3. Fall untersucht. Die Prothrombinzeit wurde nicht nur mit der bei uns üblichen, aus menschlichem Gehirn gewonnenen Thrombokinase bestimmt, son-

dern auch mit aus menschlicher Lunge und Kaninchenhirn erzeugter Suspension von Thrombokinase. Unsere Ergebnisse:

Prothrombinzeit	Fall 2.	Fall 3.
Mit Thrombokinase aus menschlichem Gehirn	86''	über 5 Min.
Mit Thrombokinase aus menschlicher Lunge	91''	über 5 Min.
Mit Thrombokinase aus Kaninchenhirn	17''	18''

In den von uns untersuchten Fällen hat sich demnach die Antithrombokinase als artspezifisch erwiesen. Auch *Fantl* und *Nance* haben in einem Fall von während der Schwangerschaft auftretender, *Harrington* und Mitarbeiter in einem Fall von spontan auftretender Vermehrung von Antithrombokinase das endogene Antikoagulans ebenfalls als artspezifisch erkannt.

Hitzebeständigkeit. Diese und die weitere physiko-chemische Eigenschaften wurden bei Fall 1, 2 und 3 untersucht. Die Antikoagulantenaktivität hörte nach Inkubation von 15 Minuten bei 65° C auf, bei 57° C brauchte es dazu 30 Minuten.

Lagerungsstabilität. Wenn Plasma bei + 4 bis + 6° gehalten wurde, nahm die Antikoagulantenaktivität schon innerhalb von 1 bis 3 Tagen ab, doch konnte dieselbe noch nach Ablauf von 6 Tagen in Spuren nachgewiesen werden. Vollständiges Aufhören der Aktivität wurde am 6., 7. und 17. Tage beobachtet. Bei Zimmertemperatur aufbewahrtes Plasma zeigte schon nach 4 bis 6 Stunden Rückgang der Aktivität, voller Stillstand trat aber erst nach 24 bis 36 Stunden ein. Nach Inkubation bei 37° C trat Inaktivierung in allen unseren Fällen innerhalb von 24 Stunden ein.

Adsorption. Das Antikoagulans ließ sich weder an BaSO₄, noch an Al(OH)₃ adsorbieren. *Lanchantin* und *Ware*, sowie *Deutsch* haben ebenfalls nachgewiesen, daß Antithrombokinase sich nicht mit BaSO₄ verbindet.

Die *elektrophoretische Lokalisation* wurde nur am 3. Fall untersucht. Nach unseren Ergebnissen ist das Antikoagulans an die Gamma-Globulin-Fraktion gebunden (s. Abb. 1., die das Diagramm der mit EKG aufgenommenen Papier-elektrophoresis zeigt). In Bezug auf die Lokalisation der auf die Vorphase wirkenden Anti-Prothrombokinase sind *Biggs* und *Macfarlane*, *Deutsch*, *Cradock* und *Lawrence*, *Munro* und *Munro*, *Tzanck*, *Soulier* und *Blatrix* zu ähnlichen Ergebnissen gelangt.

Diskussion

Wir können in unseren Fällen als bewiesen ansehen, daß das vermehrte endogene Antikoagulans der Thrombokinase entgegenwirkt. Dafür spricht:

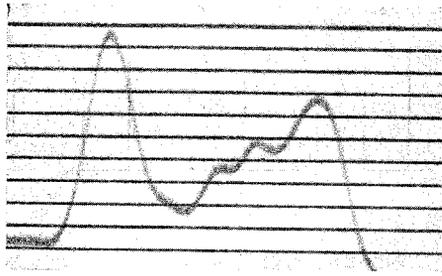


Fig. 1.

Albumin	38,6%		α_2 Globulin	8,8%
α_1 Globulin	4,4%	γ Globulin	β Globulin	13,5%

1. Die Gerinnungszeit war bedeutend verlängert, das Blut der Kranken hat auch die Gerinnungszeit normalen Blutes verlängert. 2. Die Prothrombinzeit der Plasmen war bedeutend verlängert. Die Prothrombinzeit von mit physiologischer NaCl-Lösung verdünnten Plasmen näherte sich der Prothrombinzeit von gleich verdünntem normalen Plasma; praktisch konnten die Werte bei 25%iger Verdünnung als identisch betrachtet werden. Bei Plasmatauschversuchen konnten wir beobachten, daß sich bei Vermehrung der Menge des normalen Plasmas die Prothrombinzeit verkürzt, um sich schließlich zu normalisieren. Auch das Serum der Kranken verlängerte die Prothrombinzeit von Normalplasmen bedeutend. 3. Die Vermehrung von Heparin oder lipoidartigem Antithrombin war durch die normale, meistens sogar ausdrücklich verkürzte Thrombingerinnungszeit auszuschließen, wie auch durch das normale oder herabgesetzte Vermögen des Serums zur Inaktivierung von Thrombin. Die Unwirksamkeit von Toluidinblau auf die Prothrombinzeit sprach gleichfalls gegen Heparinämie. Man könnte noch eine Vermehrung von Anti-Prothrombokinase in Betracht ziehen. Dieses Antikoagulans wäre jedoch nur in der ersten Gerinnungsphase (Vorphase) wirksam, d. h. es würde nur die Aktivierung der Prothrombokinase (Deutsch) beeinträchtigen, jedoch nicht die Wirksamkeit der bereits aktivierten Thrombokinase. Die Verlängerung der Prothrombinzeit kann demnach nicht mit der Vermehrung einer Anti-Prothrombokinase erklärt werden.

Wie aus unseren Daten hervorgeht, führt das Ansteigen von endogener Antithrombokinase nicht unbedingt zu Blutungsbereitschaft. Parallel mit der Antithromboplastinämie sinkt der disponible Heparinspiegel des Plasmas, und die Fähigkeit des Serums Thrombin zu inaktivieren, mutmaßlich deswegen, weil die niedrige Konzentration von Heparin und lipoidartigem Antithrombin die pathologische Vermehrung des dritten Antikoagulans bis zu einem gewissen Grade ausgleicht. Spontane Blutungen sind nur bei 2 von unseren 4 Fällen aufgetreten, aber nur bei Fall 1. in besorgniserregendem Maße. Die Spontanblutungen hörten in 2 bis 3 Tagen von selbst auf, was für ihre Gutartigkeit spricht.

Es ergibt sich nun die Frage, warum bei thrombo-embolischen Prozessen Vermehrung der endogenen Antithrombokinase auftritt. Es kommen hier drei Erklärungen in Betracht. 1. Wie erwähnt, geht die Meinung von Beaumont und Mitarbeitern dahin, daß das Antikoagulans dem nekrotischen Gewebe entstamme. Auch die Untersuchungen von McClaughry weisen darauf hin, daß aus Rinderlunge hochaktive Antithrombokinase isoliert werden kann. Es ist durchaus denkbar, daß anoxämisches Lungengewebe besonders große Mengen von Antikoagulantien liefert. 2. Bekanntlich ist die Blutgerinnung normalerweise ein gut kompensierter Mechanismus. Der Organismus sucht die Vermehrung aktiver Koagulantien damit zu kompensieren, daß er andere Koagulantien hemmt oder aber Antikoagulantien mobilisiert, wodurch die drohende Verschiebung der Gleichgewichtslage des Gerinnungssystems korrigiert wird. Auch unsere eigenen Untersuchungen (Kovács und Mitarbeiter) haben gezeigt, daß der Organismus die nach Operation auftretende Hyperkoagulabilität durch Aktivierung von Antikoagulantien zu neutralisieren bestrebt ist. Es ist anzunehmen, daß gegebenenfalls der regulative Mechanismus versagt und die Kompensation infolgedessen nicht innerhalb der gebotenen Grenzen verläuft, wodurch Überkompensation mit schwerer Hypokoagulabilität eintritt. Die Untersuchungen von Kovács und Pásztor scheinen diese Annahme zu unterstützen: bei Kranken, die als Vorbereitung zur Operation in Dauerschlaf („medikamentöser Schlaf“) versetzt wurden — bei denen demnach die in der Regulation maßgeblichen kortikalen Funktionen eine Hemmung erlitten haben — trat Überkompensierung, d. h. Vermehrung der endogenen Antikoagulantien verhältnismäßig häufig (in etwa 50% der Fälle) in Erscheinung. 3. Auch jene Annahme kann nicht verworfen werden, daß die Vermehrung des endogenen Antikoagulans Folge von Antigenwirkung sei. Das Antigen wäre in diesem Falle die aus den zerfallenden Geweben freiwerdende Thrombokinase, der auf Wirkung des Antigenreizes entstehende Antikörper dagegen das endogene Antikoagulans. Es ist möglich, daß die chemische Struktur der aus den nekrotischen Geweben stammenden Thrombokinase nicht identisch ist mit der Struktur der aus gesunden Geweben mobilisierbaren Kinase, und daß eine solche „körperfremde“ Thrombokinase die Antikörper-Bildung veranlaßt. Wir weisen darauf hin, daß bei unserem Fall von Myokardinfarkt zur Zeit der Aufnahme ins Krankenhaus im qualitativen Blutbild 14% Eosinophile zu zählen waren. 24 Stunden nach Aufhören der Hypokoagulabilität war eine Eosinophilie nicht mehr festzustellen, was einen allergischen Mechanismus wahrscheinlich macht, und zwar umso mehr, als laut Kirkby Eosinopenie für die Frühphase des Myokardinfarkts charakteristisch ist.

Wie aus unseren Daten ersichtlich, folgte die Antikoagulantienvermehrung binnen recht kurzer Zeit (10 Stunden bis 2 Tage) der klinischen Erscheinung der

Embolie. Es ist anzunehmen, daß die Antithromboplastinämie in einzelnen Fällen auch schon vorher zu beobachten gewesen wäre.

Auf Grund unserer Erfahrungen möchten wir nachdrücklich darauf hinweisen, daß *im Falle von Thromboembolie und Myokardinfarkt vor Beginn der Behandlung mit Antikoagulantien Gerinnungsuntersuchungen unumgänglich notwendig sind*. Wenn die Antithromboplastinämie unbemerkt bleibt und mit Antikoagulantien behandelt wird, können schwere, sogar tödliche Blutungen auftreten. Besonders gefährlich erweist sich in solchen Fällen die Dosierung von Dicumarolderivaten wegen ihrer prolongierten Wirkung. Außerdem hat Dicumarin nach Ansicht mancher Forscher (P a n e l l a) eine ausgesprochen antithromboplastische Wirkung.

Therapeutische Verfahren, durch die die Vermehrung der Antithrombokinase beeinflußt bzw. deren Wirkung neutralisiert werden könnte, kennen wir nicht. F r o m m e y e r, E p s t e i n und T a y l o r empfehlen bei Hemmkörperhämophilie anderen Ursprungs Exsanguino-Transfusion. Diese soll aber nach C r e v e l d und P a u l s s e n unwirksam sein, außerdem wäre ein solcher Eingriff bei Thromboembolie und Myokardinfarkt kontraindiziert. Die Antikörpurnatur der Antithrombokinase vorausgesetzt könnte ACTH- und Cortison-Therapie versucht werden, doch steigern diese Mittel — wie allbekannt — die Bereitschaft zur Thrombose. Auf Empfehlung von D e u t s c h versuchen wir die Blutungen — falls dies überhaupt notwendig erscheint — lokal mit Anwendung von Thrombin zu stillen (siehe Fall 1.).

Zusammenfassung

Wir haben über die Gerinnungsverhältnisse bei drei Fällen von Lungenembolie und einem Fall von Myokardinfarkt berichtet, in denen wir eine pathologische Vermehrung endogener Antithrombokinase beobachtet haben. Die im Laufe der thromboembolischen Erkrankung auftretende Vermehrung des Antikoagulans war während 2 bis 7 Tagen im Blute der Kranken nachweisbar. Bei zwei Kranken traten spontan Blutungen auf. Untersuchungen über die Artpezifität und einige physiko-chemische Eigenschaften des endogenen Antikoagulans werden kurz referiert. Außerdem wurden einige Annahmen über mögliche Ursachen der Antikoagulantienvermehrung diskutiert: 1. Die Antithrombokinase entstammt aus nekrotischen Geweben. 2. Die Antithromboplastinämie wird durch Störung im Kompensationsmechanismus (Überkompensation) verursacht. 3. Die Antikoagulantienvermehrung setzt auf Antigenwirkung ein. Endlich betonten wir die praktische Bedeutung der Antikoagulantienvermehrung.

Summary

Pathological alterations of coagulation were described in three patients suffering from embolism of the lungs and one patient with myocardial infarction. In all cases pathological increase of endogenous antithrombokinase was observed. The anticoagulant was proved to be present in the patients' blood for 2 to 7 days. In two patients spontaneous bleeding occurred. The species specificity and some chemo-physical qualities of the endogenous anticoagulant were studied. Probable causes of the increase of the anticoagulant are: 1. The antithrombokinase is liberated from necrotic tissues. 2. The coagulation defect is brought about by disturbances in the mechanism of regulating compensation. 3. The increase of anticoagulant is brought about by antigen-stimulus. Attention has been called to the practical importance of the increase of anticoagulants.

Résumé

La coagulabilité sanguine a été étudiée dans 3 cas d'embolie pulmonaire et 1 cas d'infarctus du myocarde, où l'on a pu mettre en évidence une augmentation pathologique d'antithrombokinase endogène. Cette augmentation d'une substance anticoagulante dans le sang des malades lors de l'épisode thrombo-embolique dura pendant 2 à 7 jours. Chez deux sujets, on observa même des hémorragies spontanées. Les recherches sur la nature spécifique et quelques propriétés physico-chimiques de cet anticoagulant sont brièvement rapportées: 1) l'antithrombokinase est formée dans les tissus nécrotiques, 2) l'antithromboplastinémie résulte d'un trouble dans le mécanisme régulateur (hypercompensation). 3) la cause primaire de l'augmentation de l'anticoagulant semble être de nature antigénique. Enfin, les conséquences pratiques de cette hypocoagulabilité sont soulignées.

Littérature

- Beaumont, J. L. und Lenegre, J.: Les accidents du traitement anticoagulant. *Sem. Hop. Paris* 28: 1932 (1952).
- Beaumont, J. L. und Lenegre, J.: La crase sanguine dans les thromboses des artères coronaires et pulmonaires. Déductions thérapeutiques. *Rev. Hémat.* 7: 228 (1952).
- Beaumont, J. L., Chevalier, H. und Lenegre, J.: Studies on spontaneous variations in blood coagulability immediately following myocardial infarction. *Amer. Heart J.* 45: 756 (1953).
- Biggs, R. und Macfarlane, R. G.: *Human blood coagulation and its disorders*. Blackwell, Oxford, 1953.
- Craddock, C. G. und Lawrence, J. S.: Haemophilia. A report of the mechanism of the development and action of an anticoagulant in 2 cases. *Blood* 2: 505 (1947).
- v. Creveld, S. und Paulssen, M. M. P.: Plasma transfusions in hemophilia. *Blood* 7: 710 (1952).

- De Gennes, L. und Beaumont, J. L.: L'embolie pulmonaire cause d'hémorragie dans deux cas de phlébite traités par le Tromexane. *Presse méd.* 60: 61 (1952).
- Deutsch, E.: Die Hemmkörperhämophilie. Springer, Wien, 1950.
- Deutsch, E.: Blutgerinnungsfaktoren. Deuticke, Wien, 1955.
- Fantl, P. und Nance, M. H.: An acquired haemorrhagic disease in a female due to an inhibitor of blood coagulation. *Med. J. Aust.* 2: 125 (1946).
- Harrington, W. J., Desforges, J. F., Stohlman, F., Crow, C. B. und Moloney, W. C.: Studies on a case of acute antithromboplastinaemia. *J. Lab. clin. Med.* 36: 87 (1950).
- Horn, Z., Kovács, E. und Altmann, O.: Die komplexe Registrierung der Koagulationsteilprozesse als Hilfsmittel in der Diagnostik der Thromboembolie. *Z. ges. inn. Med.* 10: 776 (1955).
- Kirkeby, K.: Diagnostic and prognostic significance of eosinopenia in acute myocardial infarction. *Am. J. Med. Sci.* 232: 50 (1956).
- Kovács, E., Geszti, O., Stefaits, G. und Loványi, S.: A véralkadási tényezők változása műtéti beavatkozások után. *Magyar Belorvosi Archivum* 5: 122 (1952) (ung.).
- Kovács, E. und Pásztor, J.: Vortrag in 1953, Budapest, Chirurg-Kongress.
- Lanchantin, G. F. und Ware, A. G.: Identification of a thromboplastin inhibitor in serum and in plasma. *J. clin. Invest.* 32: 381 (1953).
- Lenegre, J. und Beaumont, J. L.: Traitement anticoagulant de l'infarctus du myocarde et de l'angine de poitrine rebelle. *Presse Méd.* 60: 1365 (1952).
- McCloughry, R. J.: The specificity of antithromboplastic activity. *J. Mich. med. Soc.* 49: 685 (1950).
- Munro, F. L. und Munro, M. P.: Electrophoretic isolation of a circulating anticoagulant. *J. Clin. Invest.* 25: 814 (1946).
- Panella, M.: Attività antithromboplastinica della ferula e del dicumarolo. *Med. Internaz.* 59: 58 (1951).
- Schilling, F. J. und De Natal, A.: Naturally-occurring anticoagulants and accelerator substance in human blood. *Am. J. Med. Sci.* 218: 70 (1949).
- Tzanck, A., Soulier, J. P. und Blatrix, Ch.: Deux nouvelles observations de syndromes hémorragiques avec présence d'un anticoagulant circulant. *Rev. Hémat.* 4: 502 (1949).
- Weis, F.: Importanza dello studio della coagulazione del sangue nelle cardio- e vasculopatie. *Minerva Medica* 44: 1153 (1953).