

# Antikoagulantien

Ihre Bedeutung für die angewandte  
Gerinnungsphysiologie, Pathologie und Klinik  
thromboembolischer Erkrankungen

Von

**Prof. Dr. med. habil. Eberhard Perlick**

Oberarzt der Med. Klinik der Medizinischen Akademie Magdeburg

Mit einem Geleitwort von

**Prof. Dr. Rolf Emmrich**

Direktor der Med. Klinik der Medizinischen Akademie Magdeburg

Mit 58 Abbildungen und 10 Tabellen



---

VEB Georg Thieme · Leipzig

# Antikoagulantien

Ihre Bedeutung für die angewandte  
Gerinnungsphysiologie, Pathologie und Klinik  
thromboembolischer Erkrankungen

Von

**Prof. Dr. med. habil. Eberhard Perlick**

Oberarzt der Med. Klinik der Medizinischen Akademie Magdeburg

Mit einem Geleitwort von

**Prof. Dr. [redacted] Emmrich**

Direktor der Med. Klinik der Medizinischen Akademie Magdeburg

Mit 58 Abbildungen und 10 Tabellen

19



57

---

VEB Georg Thieme · Leipzig

Alle Rechte vorbehalten  
Copyright 1957 by VEB Georg Thieme, Leipzig  
Veröffentlicht unter der Lizenz-Nr. 490/58/56  
des Amtes für Literatur und Verlagswesen der Deutschen Demokratischen Republik  
Auftragsnummer des Verlages 58

 Satz und Druck: VEB Leipziger Druckhaus, Leipzig (III/18/208)

## Antikoagulantien

Ihre Bedeutung für die angewandte Gerinnungsphysiologie,  
Pathologie und Klinik thromboembolischer Erkrankungen

## Geleitwort

Wenn in heutiger Zeit ein Arzt nicht nur helfen, sondern auch heilen will, so muß er *wissen*. In der naturwissenschaftlich ausgerichteten Medizin der letzten 100 Jahre kreiste dieses Wissen jahrzehntelang um eine exakte Diagnostik, die dem ärztlichen Handeln eine sichere Grundlage bot. Die oft weniger befriedigende Therapie wurde als Erfahrungsgut vermittelt und verhältnismäßig leicht beherrscht. Hier hat sich ein Wandel vollzogen. Wer zum Wohle seiner Kranken alle Möglichkeiten einer zweckmäßigen und damit segensreichen Therapie ausschöpfen will, muß viel über Therapie wissen.

Eines der wichtigsten Spezialgebiete moderner Therapie stellt die Behandlung mit *Antikoagulantien* dar. Das sind gerinnungshemmende Stoffe, welche nicht nur für die operativen Fächer, für Chirurgie und Gynäkologie — Geburtshilfe, sondern auch für die innere Medizin größte Bedeutung erlangt haben. Es gibt wohl keinen Kliniker, der nicht zugibt, daß er lernen und immer wieder lernen mußte, mit den Antikoagulantien richtig umzugehen. Keineswegs genügt es, einem vorgeschriebenen Schema zu folgen; schon die ersten bitteren Erfahrungen würden darüber belehren, daß eine Anwendung der Antikoagulantien gründliche Kenntnisse über die Gerinnungsphysiologie, über Thrombose-Embolie einerseits und hämorrhagische Diathese andererseits, über Medikament und Gegenwirkstoff voraussetzt. Die Behandlung mit Antikoagulantien bleibt in der Regel der Klinik vorbehalten. Dennoch sollte auch der praktische Arzt das Wesentliche dieses Verfahrens kennen; denn oft genug wird es notwendig sein, daß er bei einer Dauerbehandlung mit Antikoagulantien an der ärztlichen Überwachung des Kranken oder auch der Prophylaxe beteiligt wird.

Mein Oberarzt, Prof. Dr. med. habil. E. PERLICK, berichtet in der vorliegenden Monographie vom Standpunkte des Internisten aus über Antikoagulantien und ihre Bedeutung für die angewandte Gerinnungsphysiologie, über Pathologie und Klinik thromboembolischer Erkrankungen. Das Buch enthält die wichtige neue und neueste Literatur auf diesem Gebiete, enthält ferner ein reiches eigenes Erfahrungsgut aus langjähriger klinischer und poliklinischer Tätigkeit und bringt Ergebnisse eigener Untersuchungen und Beobachtungen. In erfolgreicher Zusammenarbeit mit Prof. PALME, dem Leiter des Institutes für experimentelle Pathologie an der Universität Halle, und mit dessen Mitarbeiter Dr. KALKOFF schuf PERLICK Grundlagen über die Beziehungen zwischen der Blutgerinnung und nervalen Kreislaufregulationen. Die hierbei gewonnenen Erkenntnisse ziehen wie ein roter Faden durch das Buch, immer wieder darauf hinweisend, daß die Gerinnungsphysiologie bzw. -pathologie „in vivo“ und nicht allein „in vitro“ zu betreiben und zu verstehen ist. Es wird offenbar, in wie komplexer Weise

Gerinnung und Gerinnungshemmung ineinandergreifen, abgeschirmt werden oder nach Versagen der Sicherungen das Leben bedrohen.

Auf die Häufigkeit und die Gefahren thromboembolischer Erkrankungen braucht an dieser Stelle nicht eingegangen zu werden. Die innere Medizin besaß jedenfalls vor Einführung der Therapie mit Antikoagulantien keine rechte Möglichkeit des Eingreifens. Die Indikationen zur Anwendung der Antikoagulantien in der inneren Medizin sind zahlreich; es gibt aber auch eine Reihe von Gegenindikationen. Die Antikoagulantientherapie ist noch keineswegs formvollendet, über manches Für und Wider wird noch zu diskutieren sein, schon im Hinblick auf die heute mögliche Dauerbehandlung mit ihren Gefahren.

Die im letzten Jahrzehnt intensiv betriebene Forschung auf dem Gebiete der Blutgerinnung, an der Mediziner, Chemiker und Biologen in vielen Ländern beteiligt waren, hat zu einer bis in feinste Details hineinreichenden Gerinnungslehre geführt. Unsere Aufgabe besteht darin, diese der Klinik nutzbar zu machen. Aber wie es nicht anders sein kann und darf, die ärztliche Praxis stellt jede neue Therapie auf eine harte Probe.

Der Leser dieses Buches wird überrascht sein von der Fülle bereits erhobener Befunde, aber auch von der großen Zahl noch ungelöster Probleme; immer wieder wird er die Kritik spüren, welche der Verfasser anlegte, um die Spreu vom Weizen zu scheiden.

Magdeburg, im November 1956

*Rolf Emmrich*

## Vorwort

Im Laufe der letzten Jahre wurde immer deutlicher, daß die Therapie mit Antikoagulantien auch für die innere Medizin an Bedeutung gewinnt. Eine Darstellung der sich mit dieser Therapie ergebenden Möglichkeiten erschien deshalb notwendig. Eine gewisse Berechtigung, den vorhandenen Wissensstoff in Buchform zusammenzufassen, erblickte der Verfasser in dem Bestreben der modernen Inneren Medizin, den Funktionen und Funktionsstörungen besondere Beachtung zu schenken und diese in den Mittelpunkt ihrer Betrachtungsweise zu stellen. Die Schilderung der Antikoagulantientherapie durch einen einzelnen Autor hat zweifellos Vor- und Nachteile; bei der Fülle des Stoffes kann eine einseitige Darstellung nicht immer vermieden werden. Eine lückenlose Besprechung aller Einzelfragen, die mit der Pathologie und der Klinik thromboembolischer Erkrankungen, darüber hinaus mit der Pharmakologie der gerinnungshemmenden Substanzen zusammenhängen, würde bei dem jetzigen Stande dieser Wissensgebiete den Umfang eines Handbuches ausmachen. Dem Verfasser kam es darauf an, in die klinische Praxis der Antikoagulantientherapie einzuführen und diesem Therapieverfahren weitere Wege zum Wohle unserer Kranken zu ebnen.

Besonderer Dank gebührt Fräulein Aline Bergmann, die als technische Assistentin im Gerinnungslaboratorium und als Zeichnerin wertvolle Mitarbeit leistete.

Magdeburg, im November 1956

*Eberhard Perlick*

## **Allgemeiner Teil**

## Inhaltsverzeichnis

Geleitwort . . . . .	V
Vorwort . . . . .	VII

### Allgemeiner Teil

A. Einleitung . . . . .	1
B. Neuere Auffassungen über den Vorgang der Blutgerinnung . . . . .	4
1. Thromboplastinbildung . . . . .	5
a) Faktoren des Gewebs- und Blutthromboplastins . . . . .	5
b) Faktor X, PTA und neuere Gerinnungsfaktoren . . . . .	8
c) Threone . . . . .	8
d) Antithromboplastine . . . . .	10
2. Thrombinbildung . . . . .	10
a) Vorgang der Thrombinentstehung . . . . .	10
b) Synonyma der Gerinnungsfaktoren . . . . .	11
c) Autokatalytische Reaktionen durch Thrombin . . . . .	13
3. Thrombozyten . . . . .	15
a) Thrombozytenfaktoren . . . . .	15
$\alpha$ ) Serotonin . . . . .	16
$\beta$ ) Retraktion . . . . .	16
4. Entstehung von Fibrin . . . . .	16
5. Fibrinolyse . . . . .	17
a) Entwicklung der Fibrinolyse . . . . .	17
b) Fibrinolyse und hämorrhagische Diathesen . . . . .	18
6. Plasmatische Hemmsubstanzen . . . . .	18
C. Antikoagulantien . . . . .	21
1. Allgemeine Chemie und biologische Wirkung der Kumin- und Indandionderivate . . . . .	21
a) Allgemeine Einteilung und chemische Zusammensetzung der Kumarine und Indandione . . . . .	21
b) Gerinnungsphysiologische Wirkungen . . . . .	24
c) Verteilung der Kuminerivate und Stoffwechsel im Körper . . . . .	26
d) Der Einfluß der Kumarine auf verschiedene Enzymsysteme, Bakteriostase und Harnsäureausscheidung . . . . .	27
e) Toxizität . . . . .	28
f) Kapillarresistenz und -permeabilität . . . . .	30

2. Heparin und Heparinoide . . . . .	31
a) Allgemeine Chemie und biologische Eigenschaften des Heparins . . . . .	31
b) Allgemeine gerinnungsphysiologische Eigenschaften . . . . .	32
c) Die klinische und praktische Anwendung . . . . .	33
d) Art der Verabfolgung . . . . .	34
e) Kontrolle der gerinnungshemmenden Wirkung . . . . .	35
f) Toxische Nebenwirkungen . . . . .	36
g) Chemie, gerinnungsphysiologische und biologische Wirkungen der Heparinoide . . . . .	36
3. Antagonisten des Heparins und der Heparinoide . . . . .	37
4. Einfluß von Heparin und Heparinoiden auf die Serumkolloide . . . . .	38
a) Lipoproteine, Lipide und Phospholipide . . . . .	38
b) Proteine . . . . .	39
c) Cholesterin und Neutralfette . . . . .	40
d) Lipämie und „Clearing-Faktor“ . . . . .	41
e) Lipämie und Blutgerinnung . . . . .	43
5. Heparin bei der menschlichen und experimentellen Athero- und Arteriosklerose . . . . .	43
6. Heparin und Hochdruck . . . . .	46
7. Nephritis-Nephrose und Heparin . . . . .	48
D. Nervale Regulationen und Blutgerinnung . . . . .	51
1. Experimentelle Untersuchungen über die neurohumorale Regulation der Blutgerinnung . . . . .	52
a) Neurovegetative Pharmaka und Blutgerinnung . . . . .	52
b) Der Einfluß direkter Eingriffe am Nervensystem auf die Blutgerinnung . . . . .	56
c) Eingriffe am pressorezeptorischen Kreislaufreflexbogen . . . . .	57
d) Orthostatischer Kollaps . . . . .	69
e) Natürlicher Winterschlaf . . . . .	75
2. Klinische Untersuchungen . . . . .	77
a) Künstlicher Winterschlaf — kontrollierte Hypotonie — potenzierte Narkose . . . . .	77
b) Künstlicher Winterschlaf — Phenothiazinschlaf . . . . .	77
c) Potenzierte Narkose und Fibrinolyse . . . . .	78
$\alpha$ ) Fibrinolyse und hämorrhagische Diathesen . . . . .	79
$\beta$ ) Utero-plazentare Apoplexie . . . . .	80
$\gamma$ ) Fibrinolyse und Allergie . . . . .	80
d) Kontrollierte und gesteuerte Hypotension . . . . .	82
e) Gerinnungshemmende Wirkung der Neuroplegika . . . . .	83
$\alpha$ ) Sympathikolytika . . . . .	83
$\beta$ ) Phenothiazine . . . . .	85
f) Adreno-sympathikotone Reaktionen und Thrombose . . . . .	86
g) Der Einfluß der lumbalen Ganglionektomie, der Peridural- und Lumbalanästhesie auf die Blutgerinnung in den peripheren Gefäßen . . . . .	86
h) Elektroschock . . . . .	87
i) Psychosomatische Faktoren . . . . .	88
k) Enzephalographie . . . . .	89

E. ACTH und Cortison . . . . .	90
1. Wirkung auf die Blutgerinnung . . . . .	90
2. ACTH, Cortison und Antikoagulantien . . . . .	91
a) Kumarinderivate . . . . .	91
b) Heparin . . . . .	92
3. Nebennierenrindenfunktion und Heparinozyten . . . . .	93
F. Praxis der klinischen und ambulanten Anwendung von Antikoagulantien 94	
1. Allgemeine Hinweise zur Prophylaxe und Therapie . . . . .	94
2. Indikationen zur Langdauerbehandlung mit Antikoagulantien . . . . .	97
3. Kontraindikationen und relative Kontraindikationen . . . . .	97
4. Intermittierende Stoßtherapie mit Kumarinderivaten . . . . .	100
5. Parenterale und rektale Verabfolgung der Kumarinderivate . . . . .	102
6. Vitamin K <sub>1</sub> als Antagonist der Kumarin- und Indandionderivate . . . . .	103
7. Hämorrhagische und thromboembolische Zwischenfälle . . . . .	107
a) Antibiotika und Sulfonamide . . . . .	109
b) Salizylate und Pyrazole . . . . .	111
c) Purinkörper . . . . .	112
d) Novokain-, Phenothiazin- und Penicillininjektionen . . . . .	114
e) Perkutane Hirudinapplikation . . . . .	114
f) Herzglykoside und Quecksilberdiuretika . . . . .	115
g) Alkohol, Chinin, Kumadin-Puder, Mißbrauch von Antikoagulantien . . . . .	117
h) Röntgenstrahlen und radioaktive Substanzen . . . . .	117
8. Kontrolle der Antikoagulantientherapie . . . . .	118
a) Zur Prothrombinzeitbestimmung nach Quick, zum Heparintoleranztest und zu Kapillarblutbestimmungsmethoden . . . . .	118
b) Kontrolle der Antikoagulantientherapie durch Faktorenbestimmung . . . . .	121
α) Prothrombin — Faktor VII . . . . .	121
β) P-P-Methode nach OWREN und KOLLER . . . . .	125
γ) Partielle Thromboplastinzeit, Faktor X und Antikoagulantientherapie . . . . .	125

## Spezieller Teil

A. Wandthromben und Arteriosklerose . . . . .	129
1. Wandthrombose als Ursache und Folge der Arteriosklerose . . . . .	129
2. Experimentelle Untersuchungen über die Entstehung der Arteriosklerose . . . . .	135
3. Generalisierte Arteriosklerose . . . . .	136
4. Mikrothrombotische Wandveränderungen bei anderen arteriellen Gefäßkrankungen . . . . .	136
5. Arteriosklerose und unspezifische Immunitätsreaktionen . . . . .	138

<b>B. Thrombosen und Embolien der venösen und arteriellen peripheren Gefäße . . . . .</b>	<b>139</b>
1. Phlebothrombosen . . . . .	139
a) Grund- und Begleitkrankheiten bei Phlebothrombosen: Überalterung, Herz- und Kreislaufkrankungen und Infekte . . . . .	139
b) Frühsymptome der peripheren Phlebothrombose . . . . .	141
α) Anamnestische Frühsymptome . . . . .	142
β) Klinische Frühsymptome . . . . .	142
γ) Der Lowenberg-Test zur klinischen Früherkennung der Thrombose . . . . .	144
c) Früh- und Spätergebnisse der Antikoagulantientherapie bei Phlebothrombosen	145
2. Arterielle Thrombosen und Embolien . . . . .	147
a) Antikoagulantien und periphere arterielle Embolie, Thrombose sowie Endangiitis obliterans, Arteriitis und Morbus Raynaud . . . . .	147
b) Chronisch obliterierende arterielle Gefäßkrankheiten und Antikoagulantien . . . . .	149
c) Diabetische und arteriosklerotische Gangrän . . . . .	151
3. Lumbale Sympathikusblockade und Antikoagulantientherapie . . . . .	151
4. Antikoagulantien und Gefäßchirurgie . . . . .	152
5. Regionale Heparinverabfolgung . . . . .	153
<b>C. Thromboembolie der Lunge . . . . .</b>	<b>155</b>
1. Häufigkeit der Lungenembolie . . . . .	155
2. Grundkrankheit und Lungenembolie . . . . .	155
a) Herz- und Kreislaufkrankungen . . . . .	156
b) Venenthrombose . . . . .	156
c) Varikosis . . . . .	157
d) Infekte . . . . .	158
e) Ernährung . . . . .	158
f) Neoplasma . . . . .	158
3. Diagnose und klinischer Verlauf der Lungenembolie . . . . .	159
a) Klinischer Verlauf . . . . .	159
b) Zur klinischen Diagnostik . . . . .	160
c) Zur Röntgendiagnostik . . . . .	162
d) Zur Ekg-Diagnostik . . . . .	163
4. Experimentelle Lungenembolie und neuroplegische Pharmaka . . . . .	164
5. Therapie der Lungenembolie und -thrombose . . . . .	165
6. Rezidive von Lungenembolien und -thrombosen mit und ohne Antikoagulantien . . . . .	168
7. Dauer der Antikoagulantienbehandlung . . . . .	169
8. Lungenbluten und Antikoagulantientherapie . . . . .	169
a) Hämoptysen . . . . .	169
b) Pleurapunktion . . . . .	170

D. Herzthrombosen . . . . .	171
1. Endokardthrombose . . . . .	171
2. Intrakardiale Thromben . . . . .	171
a) Diagnose der intrakardialen Thromben . . . . .	172
3. Koronarthrombose . . . . .	173
a) Zur Pathogenese und Häufigkeit der Koronarthrombose . . . . .	173
b) Komplikationen der Koronarthrombose . . . . .	177
4. Wandthromben als Quelle von Embolien . . . . .	177
5. Experimenteller Myokardinfarkt und Antikoagulantien . . . . .	178
6. Angina pectoris und Antikoagulantien . . . . .	179
a) Angina pectoris als Syndrom einer Präthrombose oder eines Präinfarktes . . . . .	179
b) Ergebnisse der Antikoagulantientherapie bei Angina pectoris . . . . .	180
α) Langdauerbehandlung mit Kumarin- und Indandionderivaten . . . . .	180
β) Intermittierende Heparinverabreichung . . . . .	181
7. Früh- sowie Spätmortalität unter dem Einfluß der Antikoagulantien- therapie . . . . .	182
a) Frühmortalität . . . . .	183
b) Spätmortalität . . . . .	183
8. Frühkomplikationen des Herzinfarktes . . . . .	184
9. Die Indikation zur Antikoagulantientherapie beim Myokardinfarkt und bei Herzinsuffizienz . . . . .	185
a) Indikation zur Antikoagulantientherapie beim Myokardinfarkt . . . . .	185
b) Indikation zur Antikoagulantientherapie bei Herzinsuffizienz . . . . .	186
10. Komplikationen der Antikoagulantientherapie beim Myokardinfarkt 188	
a) Subintimale und intimale Koronargefäßblutungen . . . . .	188
b) Hämorrhagische Perikarditis . . . . .	188
α) Zur Diagnose . . . . .	189
β) Zur Therapie . . . . .	189
c) Herzwandaneurysmen . . . . .	189
11. Blutgerinnungsstatus bei Myokardinfarkt und Stauungsherz- insuffizienz . . . . .	190
12. Dauer der Antikoagulantienbehandlung beim Myokardinfarkt . . . . .	191
13. Hochdruck-Myokardinfarkt-Antikoagulantien . . . . .	192
14. Diabetes-Myokardinfarkt-Antikoagulantien . . . . .	194
15. Myokardinfarkt und Phenothiazine . . . . .	196
a) Klinische Erfahrungen . . . . .	196
16. Rheumatische Herzerkrankungen und Antikoagulantientherapie . . . . .	197
a) Häufigkeit der thromboembolischen Komplikationen . . . . .	197
b) Erfolge der Antikoagulantientherapie . . . . .	198
α) Intrakavitäre Thromben . . . . .	198
β) Endokardthrombose der Mitralklappen . . . . .	199
γ) Endocarditis lenta . . . . .	199
δ) Mitravalvulotomien . . . . .	200

E. Apoplexia cerebri als kreislaufbedingter apoplektischer Insult . . .	202
1. Zur Pathogenese der Apoplexia cerebri . . . . .	202
a) Angiospastischer Insult . . . . .	203
b) Hirnödem . . . . .	204
c) Enzephalomalazie . . . . .	204
d) Herz- und Kreislaufinsuffizienz . . . . .	204
2. Zur Diagnose der Apoplexia cerebri . . . . .	207
a) Schwierigkeiten der Diagnose und Differentialdiagnose . . . . .	207
3. Therapie des kreislaufbedingten apoplektischen Insultes . . . . .	209
a) Allgemeine Sofortmaßnahmen . . . . .	210
α) Theophyllinderivate . . . . .	210
β) Megaphen-Propaphenin . . . . .	212
γ) Infusionsbehandlungen mit neuroplegischen Pharmaka . . . . .	214
γ <sub>1</sub> ) Novocain — Atosil . . . . .	214
γ <sub>2</sub> ) Panthesin — Hydergin — Megaphen . . . . .	214
δ) Cortison-Cordalin . . . . .	215
b) Spezielle Sofortmaßnahmen . . . . .	216
α) Cortison-Protaminsulfat-Thrombin . . . . .	216
β) Ganglion stellatum-Anästhesie, Magnesium- und Nikotinsäure-Injektionen . . . . .	217
γ) Kumarin- und Indandionderivate bei zerebraler Thromboembolie und Sklerose . . . . .	218
δ) Heparin und akuter thromboembolischer Gefäßverschuß . . . . .	220
ε) Antikoagulantien und Antibiotika bei infizierter Hirnembolie . . . . .	220
ζ) Intermittierende Heparinverabfolgung bei Zerebralsklerose . . . . .	220
4. Blutgerinnungsstatus und Apoplexia cerebri . . . . .	221
5. Aderlaß . . . . .	222
6. Strophanthin . . . . .	223
F. Erweiterte Indikationen zur Heparin- und Kumarintherapie . . . . .	224
1. Akute und chronische Polyarthrits rheumatica . . . . .	224
2. Narben, Keloide, Kontrakturen und Adhäsionen . . . . .	225
3. Dermatologische Erkrankungen . . . . .	226
4. Lipidosen mit und ohne Xanthome . . . . .	227
5. Wundheilungen . . . . .	228
6. Wachstumshemmende und bakteriostatische Wirkung des Heparins . . . . .	228
7. Otologische und ophthalmologische Erkrankungen . . . . .	231
8. Gynäkologische Erkrankungen . . . . .	232
9. Arthus-Schwartzman-Sanarelli-Phänomen . . . . .	233
10. Hämolyse-Zytolyse-Komplement . . . . .	234
G. Schlußbetrachtungen . . . . .	236
Schrifttum . . . . .	237
Namenverzeichnis . . . . .	268
Sachverzeichnis . . . . .	276

## A. Einleitung

Eingehende Kenntnisse über die *Gerinnungsphysiologie* und die *Pharmakologie der Antikoagulantien* gehören zu den unbedingten Voraussetzungen einer erfolgreichen und gefahrlosen Therapie mit den gerinnungshemmenden Substanzen. Von den Antikoagulantien können nur diejenigen zur Anwendung gelangen, deren Wirkungen in Klinik und Praxis allseitig gesichert und erprobt sind. Einige sog. Antithrombotika, deren therapeutische Wirksamkeit nicht hinreichend bestätigt wurde oder die andererseits einer strengen Kritik nicht standhalten, werden hier nicht besprochen. Die Entwicklung neuer Antikoagulantien mit gänzlich anderen Angriffspunkten im Gerinnungsvorgang, wie des phosphorylierten Hesperidins und Plasmins, zeigt neue Möglichkeiten.

Ein differenzierteres therapeutisches Vorgehen erfordert Wissen und Erfahrungen über die Vorgänge der *neurohumoralen* und *neurohormonalen Regulationen*. Angesichts der großen Bedeutung der Thromboembolien als Ursache einer hohen Morbidität und Mortalität gehören die Bemühungen zur Klärung neurovegetativer Einflüsse auf die intravasalen Gerinnungsvorgänge zu den Problemen und Aufgaben der Gegenwartsmedizin.

Am Krankenbett muß man mehr als im einfachen Experiment und Modellversuch mit dynamischen Veränderungen unter dem Einfluß des neurovegetativen Systems rechnen und fragen, welche Gesetzmäßigkeiten zu erkennen sind. Es wird nicht immer möglich sein, die Regulationsstörungen der Gerinnung im einzelnen zu analysieren, aber es werden Deutungen zu rechtfertigen sein, die das Wesen und die Ursachen der Thrombosen und Hämorrhagien erklären können.

Regulative Gerinnungsreaktionen lassen sich aus den Ergebnissen eigener und anderer Grundlagenforschungen erkennen, deren gesetzmäßiger Ablauf zum Teil an die Regelung der Kreislaufregulationen erinnert. Dies geht aus den plasmatischen Gerinnungsveränderungen während des orthostatischen Kollapses und der Eingriffe am Karotissinus-Reflexbogen, ferner aus dem Einfluß blutdrucksenkender Pharmaka und physiologischer Erregungssubstanzen des vegetativen Nervensystems wie Adrenalin, Histamin und Azetylcholin sowie ihrer Gegenspieler hervor. Allgemeine biologische Reaktionsprinzipien treten in Erscheinung.

Diese sind aus den Vorgängen innerhalb des Kreislaufes und anderer Funktionssysteme allgemein bekannt. Da eine Darstellung der Gerinnungsregulationen zur Zeit noch fehlt, wurde der Versuch unternommen, eine Einführung in die komplexen Gerinnungsvorgänge aus der Sicht des Klinikers zu geben. End-

gültige Deutungen und Erklärungen müssen unterbleiben; groß ist noch die Zahl der offenen Fragen, deren Lösungen z. Z. Schwierigkeiten machen, da es sich bei dem Ferment-Ferment-Inhibitor-System der Gerinnung um ein labiles Reaktionssystem handelt.

Ungeachtet der noch offenen Probleme fällt der Klinik die Aufgabe zu, die gesicherten Erkenntnisse im Sinne einer *angewandten Gerinnungsphysiologie* zu verwerten, besonders im Hinblick auf die Indikationen und Kontraindikationen zur Antikoagulantientherapie.

Als Ursache und Folge einzelner Grund- und Begleitkrankheiten treten unterschiedliche Blutgerinnungsänderungen auf, die sich bei den akuten und chronischen Entzündungsreaktionen verschieden auswirken und *unterschiedliche Reaktionskonstellationen* hervorrufen. Die Grenzen und Kontraindikationen der gerinnungshemmenden Therapie zur Beherrschung thromboembolischer Komplikationen und zur Vermeidung hämorrhagischer Zwischenfälle werden hiervon bestimmt.

Bedeutet an sich eine Infarzierung des Herzmuskels oder andere Kardiopathien mit Emboliegefahr eine absolute Indikation zur Antikoagulantientherapie, so schränken die verschiedenen Dekompensationsgrade des Herzens und des Kreislaufes die Indikationen von Fall zu Fall ein. Sie fordern eine sorgfältige Indikationsstellung unter Berücksichtigung der Wechselbeziehungen zwischen Kreislauf und Funktionszustand des intra- und extrahepatischen RES, das für die Bildung der gerinnungsfördernden und -hemmenden Gerinnungskomponenten ausschlaggebend ist. Da ergotrope bzw. adrenosympathikotone und trophotrope bzw. vagotone Reaktionszustände das intravasale Gerinnungspotential beeinflussen, wird bei unseren therapeutischen Maßnahmen nach den Reaktionen der neurovegetativen Steuerungen und ihrer Auswirkungen zu fragen sein. Erfolge und Gefahren einer Antikoagulantientherapie hängen vom Wissen und Erkennen solcher biologischen Reaktionen ab. Die Bestimmung der einzelnen Gerinnungsfaktoren ermöglicht einen Einblick in die plasmatischen Regulationsvorgänge. Der jeweilige *Status der plasmatischen Gerinnungsfaktoren* gibt einen Hinweis auf die Reaktionskonstellation und kann als *Kriterium des mesenchymalen Funktionszustandes* bewertet werden, ebenso wie uns das Blutzell- und Bluteiweißbild nach SCHILLING und EMMRICH über die humorale Reaktionslage des Organismus Aufschluß geben.

Die *erweiterten Indikationen* zur Antikoagulantientherapie bei den verschiedenen thromboembolischen Komplikationen im arteriellen und venösen Gefäßsystem des großen und kleinen Kreislaufes, ferner bei Arteriosklerose mit und ohne Hochdruck, bei den verschiedensten Herzthrombosen einschließlich des Präinfarktes erfordern Erfahrungen über die Wirkung der verschiedenen *Nebenmedikationen*, um die Therapie erfolgreich zu gestalten und iatrogene Therapieschäden zu unterbinden.

Dem Antikoagulans *Heparin* kommt in einigen biologischen Reaktionen eine gewisse *zentrale Stellung* zu. Bekannt ist, daß Heparin als ein *unmittelbares Antithrombin* in die Blutgerinnung eingreift und die Fibrinolyseaktivität des Blutes erhöht.

Weiterhin hemmt Heparin die *Komplementaktivität* und verhindert so die unmittelbaren Auswirkungen von Antigen-Antikörper-Reaktionen im Blut und Gewebe.

Ferner besteht ein Antagonismus zur *Hyaluronidase*, die einen entscheidenden Einfluß auf die *Permeabilität und Fragilität* der Kapillaren und Blutzellen sowie einen Einfluß auf die interendothelialen und interzellulären Substanzen der *Blutgewebebarriere* ausübt.

Heparin erweist sich in gewissem Sinne als ein indirekter Antagonist gegenüber dem *Histamin*. Antihistaminika können ebenso wie Atropin die Ausschüttung von Heparin während des Peptonschocks verhindern (PARROT und BURSTEIN).

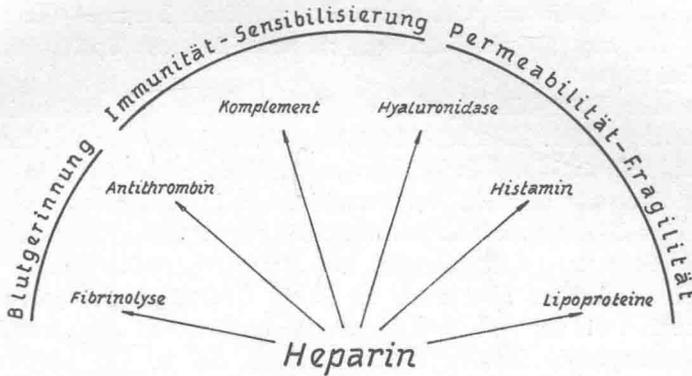


Abb. 1. Schematische Darstellung der polyvalenten biologischen Wirkung des Heparins

Wahrscheinlich bestehen zwischen Heparin und Histamin salzartige Bindungen. Die Adsorption des Heparins in Heparin-Lipoid-Kinase-Komplexe wird durch Histamin aufgehoben, so daß eine Heparinämie zustande kommt. Die Aktivität des RES wird durch Heparin herabgesetzt. (JANCSÓ, ANTALÓCZY AMANN und WERLE.)

Schließlich bewirkt Heparin eine Veränderung der makromolekularen *Lipoproteine*, der *Dysproteinämien*, *Lipämien* und *Cholesterinämien*. Weiterhin hemmt Heparin die Enzym-Systeme *Fumarase*, *Lysozym* und *Ribonuclease* und löst eine Stabilisierung der *Brenztrauben-* und *Ribonucleinsäure* sowie *Leukozytenperoxydase* aus (FISCHER u. HERMANN, DUMAZERT u. GHIGLIONE, ZÖLLNER, WEISSBECKER u. HITZELBERGER, ALLGÖWER). Ferner senkt Heparin den erhöhten *Blutdruck* und wird bereits mit Erfolg bei der Behandlung des Hochdrucks angewandt.

Vielfältige Indikationen zur Heparin-Therapie bahnen sich an. Die Anwendung der polyvalenten Wirkung des Heparins zu *neuen Therapieindikationen* stellt Neuland dar. Vieles ist noch zu klären und zu sichern.