

Arzneimittelwirkungen als Thromboseursachen

Autor(en): **Zbinden, G.**

Objektyp: **Article**

Zeitschrift: **Bulletin der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften = Bulletin de l'Académie suisse des sciences médicales = Bollettino dell' Accademia svizzera delle scienze mediche**

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

PDF erstellt am: **26.09.2024**

Persistenter Link: <https://doi.org/10.5169/seals-307950>

Nutzungsbedingungen

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

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

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

Haftungsausschluss

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

Arzneimittelwirkungen als Thromboseursachen

G. ZBINDEN

Unter den Umwelteinflüssen, die für die Zunahme kardiovaskulärer Erkrankungen in unserem Jahrhundert mitverantwortlich sein könnten, müssen chemische Substanzen, und damit auch Medikamente, in Erwägung gezogen werden. Im vorliegenden Beitrag werden pathogenetische Vorgänge erläutert, durch die Arzneimittel eine Thrombose erzeugen oder die Thrombosebereitschaft verstärken können. Ausserdem werden einige experimentelle Modellsysteme beschrieben, die es ermöglichen, die thrombogenen Eigenschaften von Arzneimitteln zu beurteilen.

1. Wirkungsmechanismen thrombogener Substanzen

In den vergangenen Jahren hat man über Vorgänge, die bei der Hämostase eine Rolle spielen, zahlreiche Aufschlüsse erlangt. Diese Kenntnisse beruhen hauptsächlich auf Untersuchungen von Zuständen, bei denen mangelhafte Funktion eines Teilfaktors zu Störungen der Blutstillung führte. Umgekehrt könnte eine übermässige Funktion solcher Teilfaktoren die Gerinnbarkeit des Bluts erhöhen, die Thrombosebereitschaft steigern und im Extremfall sogar den thromboembolischen Prozess auslösen. Sollte diese Hypothese richtig sein, dann müsste es auch chemische Substanzen geben, welche die Funktion dieser Teilfaktoren fördern. Der Nachweis thrombogener Eigenschaften chemischer Verbindungen ist jedoch schwierig, weil sich die meisten Laboratoriumsmethoden um die Messung von Gerinnungsstörungen bemühen und zur Erfassung erhöhter Thrombosebereitschaft wenig geeignet sind. Solche Testmethoden wären jedoch erwünscht, weil es durch sie möglich würde, die thrombosefördernden Wirkungen verschiedener Umweltfaktoren, einschliesslich der Medikamente, im Experiment und am Menschen nachzuweisen. Bevor jedoch auf diese Möglichkeiten eingegangen wird, sollen einige pathogenetisch wichtige Mechanismen, durch die thrombogene Substanzen wirken könnten, erwähnt werden. Sie sind in Tabelle 1 zusammengestellt.

Tabelle 1
Mögliche Wirkungsmechanismen thrombogener Substanzen

Beeinflusstes (Organ) System	Wirkung	Beispiele
Gefäßendothel Thrombozyten	Nekrose, Ablösung	Endotoxin
	Vermehrung	Serotonin, Vinkristin
	Herabsetzung der Oberflächenladung	Polylysin
	Aggregation	ADP, Epinephrin, Thrombin, Liquoid, Phthalanilide, Alzianblau
	vermehrte Adhäsion	ADP, Epinephrin
Gewealthrombokinasen	Verminderung des zyklischen AMP	ADP, Epinephrin, Thrombin
	Freisetzung von ADP	Epinephrin, freie Fettsäuren, Thrombin
	Freisetzung von PF3	ADP, Alzianblau, Fettsäuren
Blutgerinnung	Potenzierung der ADP-Wirkung	Prostaglandin E ₂ (niedrige Konzentration), Alzianblau
	Freisetzung	gewebszerstörende Injektionslösungen
Fibrinolyse	Aktivierung des Hageman-Faktors	Fettsäuren? Poly I-C
	Vermehrung und Aktivierung von Gerinnungsfaktoren	orale Kontrazeptiva, Epinephrin, Guanethidin
Freie Fettsäuren	Fibrinvermehrung	orale Kontrazeptiva?
	Hemmung des Antithrombin III	orale Kontrazeptiva
	Hemmung exzessive Freisetzung	ϵ -Aminokapronsäure
Freie Fettsäuren	verminderte Bindung durch Hypalbuminämie	ACTH, Epinephrin, Theophyllin, Amphetamin und Derivate
	verminderte Bindung durch Konkurrenz aus Serumalbumin	L-Asparaginase, Östrogene
		Sulfonamide

2. Klassifizierung thrombogener Substanzen

Da Wirkungsstärke und -qualität thrombogener Substanzen unterschiedlich sind, muss ihre toxikologische und damit auch die klinische Bedeutung verschieden beurteilt werden. Aus diesem Grunde wird folgende Klassifizierung vorgeschlagen:

a) *Thrombogene Substanzen 1. Ordnung*: Diese Stoffe führen bei geeigneter Verabreichung häufig zu Thrombosen und Thromboembolien.

b) *Thrombogene Substanzen 2. Ordnung*: Diese Stoffe fördern einen oder mehrere für die Thrombose wichtige Vorgänge und Teilfaktoren. Sie führen jedoch nur unter bestimmten experimentellen Bedingungen, z. B. bei starker Überdosierung oder paravenöser Infusion, zu Thrombose.

c) *Thrombogene Substanzen 3. Ordnung*: Diese Stoffe fördern einen oder mehrere für die Thrombose wichtige Vorgänge und Teilfaktoren, führen jedoch auch im Tierversuch nicht zu nachweisbaren Thrombosen.

Allen thrombogenen Substanzen gemeinsam ist die Eigenschaft, das fein-regulierte Gleichgewicht des hämostatischen Systems nach der Seite der Gerinnung und Thrombose zu verschieben. Dies kann durch einen oder mehrere der in Tabelle 1 aufgeführten Mechanismen geschehen. Da die thrombogenen Substanzen 1. Ordnung häufig Thrombosen erzeugen, kommt ihre Verwendung am Menschen in der Regel nicht in Frage. Im Tierexperiment dienen sie als Modellsubstanzen zum Studium von Thromboseentstehung und -verhütung. Thrombogene Substanzen 2. Ordnung dürfen bei Einhaltung geeigneter Vorsichtsmassnahmen beim Menschen verwendet werden. Dies trifft auch für thrombogene Substanzen 3. Ordnung zu, welche ja nur auf Grund einer Beeinflussung von Laboratoriumsbefunden und nicht wegen nachgewiesener Erzeugung einer Thrombose in die Liste der verdächtigen Stoffe aufgenommen wurden.

3. Nachweis thrombogener Eigenschaften chemischer Substanzen

a) *Thrombogene Substanzen 1. Ordnung*. – Die Annahme, dass gewisse chemische Stoffe die Thrombosebereitschaft fördern, beruht vor allem auf Beobachtungen mit thrombogenen Substanzen 1. Ordnung. Diese können Vorgänge, die bei der Hämostase eine Rolle spielen, aktivieren und lösen dadurch den thrombotischen Prozess aus. Auf dieser Beobachtung beruht die Hypothese, dass Substanzen, die dieselben Vorgänge in ähnlicher Weise zu beeinflussen vermögen, ebenfalls thrombogene Eigenschaften besitzen müssen.

Durch Verwendung thrombogener Substanzen 1. Ordnung war es möglich, experimentelle Nachweismethoden für thrombosefördernde Eigenschaften chemischer Verbindungen zu entwickeln. Als Beispiele seien Endotoxin, Adenosindiphosphat (ADP), Na-polyanätholsulfonat (Liquoid, Roche) und langkettige, gesättigte Fettsäuren erwähnt, Substanzen, die nach Injektion beim Tier zu Thrombosen führen. Endotoxin z. B. bewirkt nicht nur Thrombozytenaggregation und Fibrinbildung, sondern auch Gefässschäden, was durch Nachweis zirkulierender Endothelien im Blut bewiesen wurde [20]. Die thrombogene Wirkung von ADP dagegen beruht hauptsächlich auf Thrombozytenaggregation mit nachfolgender Mikroembolisierung [14]. Na-polyanätholsulfonat führt zu erhöhter Thrombozytenadhäsion in vitro [21], Thrombozytenaggregation und intravaskulärer Gerinnung [5]. Langkettige, gesättigte Fettsäuren beeinflussen zahlreiche Faktoren: sie bewirken Thrombozytenaggregation [11], Freisetzung von ADP [9], Histamin [19] und Plättchenfaktor 3 (PF 3) [24] aus Thrombozyten und aktivieren den Gerinnungsvorgang möglicherweise durch Beeinflussung des Hageman-Faktors [4, 15] oder des Faktors XI (PTA) [2]. Diese Wirkung lässt sich mit der Gerinnungsmethode von CHANDLER [3], welche die Thrombusbildung in

Tabelle 2
Wirkung von Laurinsäure auf Thrombusbildungszeit im Meerschweinchenblut,
Methode von CHANDLER [3]

Endkonzentration von Laurinsäure	Anzahl Tiere	Thrombusbildungszeit in % der Kontrollen (\pm Standardabweichung)
$1,1 \times 10^{-3}$ M	13	64,54 \pm 10,17
$1,1 \times 10^{-4}$ M	12	85,92 \pm 16,69

einem rotierenden Polyäthylenschlauch misst, eindeutig darstellen. Das Beispiel in Tabelle 2 zeigt, wie die Thrombusbildungszeit durch Laurinsäure deutlich beschleunigt wird.

b) Thrombogene Substanzen 2. Ordnung. – Mit diesen Stoffen lassen sich die Wirkungsmechanismen der chemischen Thrombogenese näher analysieren. Als Beispiele sollen Verbindungen erwähnt werden, deren Wirkung wahrscheinlich auf Thrombozytenaggregation, Freisetzung freier Fettsäuren und Aktivierung von Hageman-Faktor beruhen.

Substanzen, die Thrombozyten aggregieren, sind nicht selten. Ihre Wirkung lässt sich *in vitro* z. B. im Aggregometer nach BORN [1], durch selektive Zählung nicht-aggregierter Thrombozyten mit dem Coulter Counter [23] oder durch direkte mikroskopische Beobachtung im Ausstrichpräparat [22] leicht nachweisen. Ein Beispiel ist der Farbstoff Evans Blue, der bei einer Konzentration von 7×10^{-4} M und mehr zu starker Aggregation menschlicher Thrombozyten führte. Derselbe Effekt konnte *in vivo* nach langsamer i.v. Infusion am Meerschweinchen durch direkte Auszählung aggregierter Thrombozyten im EDTA-antikoagulierten Blut nachgewiesen werden, sobald die Evans-Blue-Konzentration $5 \times$ bis 7×10^{-4} M erreicht hatte (GIGER und ZBINDEN, in Vorbereitung). Dass Evans Blue bei Überdosierung auch zu Thrombose führt, geht aus Untersuchungen von GIBSON und GREGERSEN [7] und ZBINDEN u. Mitarb. [23] hervor.

Ein komplizierter und noch nicht restlos erforschter Mechanismus der chemischen Thrombogenese stellt die Freisetzung freier Fettsäuren dar. Sie kommt z. B. durch Stimulierung (Katecholamine) oder Vermehrung (Thyroxin) der Adenylzyklase, Hemmung der Phosphodiesterase (Methylxanthine) [13] und durch Aktivierung der Plasmalipoprotein-Lipase (Heparin) zustande. Freigesetzte Fettsäuren werden durch Serumalbumin gebunden und inaktiviert. Bei exzessiver Freisetzung reicht die Bindungskapazität des Serums nicht mehr aus, und die Fettsäuren können ihre membranschädigenden und thrombosefördernden Eigenschaften entfalten. Dass dieser Wirkungsmechanismus tatsächlich zu Thrombose führen kann, geht aus Versuchen von HOAK u. Mitarb. [10] hervor: Bei Kaninchen, die mit grossen Dosen ACTH behandelt wurden, kam es zu sehr starkem Anstieg der freien Fettsäuren im Blut, was von toxischen Erscheinungen und ausgedehnten Lungenthrombosen begleitet war. Die Wirkung von ACTH lässt sich auch

Tabelle 3

Spontanaggregation der Thrombozyten im Blut, Thrombusbildungszeit nach CHANDLER [3] und Thrombozytenzahl vor und 50 min nach i.a. Injektion von 50 E/kg ACTH oder physiologischer NaCl-Lösung beim Meerschweinchen*

	ACTH		Kontrolle	
	vor	nach	vor	nach
Spontanaggregation	32,8 ± 18,0	71,0 ± 22,0	14,3 ± 13,0	23,4 ± 13,0
Thrombusbildungszeit (in % der Ausgangswerte)	100	64,0 ± 17,0	100	78,0 ± 28,0
Thrombozytenzahl (in % der Ausgangswerte)	100	89,6 ± 13,0	100	90,8 ± 4,0

* Durchschnitt ± Standardabweichung von 5 Tieren. – Aggregation im Blut nach GORDON und GRESHAM [8]. – ACTH: Synacthen (Ciba).

durch Laboratoriumsuntersuchungen nachweisen. Tabelle 3 zeigt die Befunde an Meerschweinchen, bei denen i.a. Injektion von ACTH eine Verkürzung der Thrombusbildungszeit und eine verstärkte Thrombozytenaggregation im Blut erzeugte. Aus diesen Untersuchungen geht hervor, dass Arzneimittel, die freie Fettsäuren freisetzen, unter Umständen die Thrombose fördern, sofern die freigesetzten Fettsäuren die Bindungskapazität des Plasmas überschreiten. Medikamente können aber auch die Bindungsstellen von Albuminen besetzen und damit die Inaktivierung freigesetzter Fettsäuren beeinträchtigen. Somit müssen auch Stoffe, welche eine höhere Bindungsaffinität zu Albumin haben als freie Fettsäuren, zu den potentiell thrombogenen Verbindungen gerechnet werden.

Dass auch Aktivierung von Hageman-Faktor als Mechanismus der chemischen Thrombogenese in Frage kommt, geht aus Beobachtungen mit Poly I-C («polyinosinic-polycytidylic acid») hervor. Es handelt sich um eine synthetische Ribonukleinsäure, die zur Behandlung von Viruskrankheiten und malignen Tumoren vorgeschlagen wurde und deshalb toxikologisch geprüft werden musste. Unter den zahlreichen toxischen Wirkungen, die nach Verabreichung hoher Dosen an Hunden und Affen auftraten, fielen auch Thrombosen auf (H. LEVY, persönliche Mitteilung). Untersuchungen in mehreren In-vitro-Systemen ergaben, dass das Präparat die Thrombozytenaggregation und -adhäsion nicht beeinflusste. Dagegen führte es zu deutlicher Kontaktaktivierung des Bluts und verkürzte auch die Thrombusbildungszeit nach CHANDLER [3] (Tab. 4). Es ist somit möglich, dass Poly I-C seine thrombogene Wirkung durch Aktivierung des Hageman-Faktors ausübte. Ein solcher Mechanismus wurde übrigens auch für langkettige, ungesättigte Fettsäuren postuliert [4, 15].

c) *Thrombogene Substanzen 3. Ordnung.* – Die Frage, ob Arzneimittel, die einen Teilfaktor im hämostatischen Gleichgewicht aktivieren, ohne dadurch zu Thrombose zu führen, als potentiell gefährlich zu erachten sind, stellt ein

Tabelle 4
Wirkung von Poly I-C auf Thrombozyten und Blutgerinnung in vitro (Mensch)

Test*	Ergebnis**
Thrombozytenaggregation [22]	schwache Aggregation (5 µg/ml), keine Aggregation (2,5 µg/ml)
Thrombozytenadhäsion [21]	keine Wirkung (2,5 µg/ml)
Blutgerinnungszeit, Glas	keine Wirkung (1 µg/ml)
Blutgerinnungszeit, silikonisiertes Glas	starke Aktivierung (0,1 µg/ml)
Plasma-Rekalzifizierungszeit	mässige Aktivierung (0,1 µg/ml)
Plasma-Rekalzifizierungszeit nach Aktivierung mit Glasperlen	keine Wirkung (1 µg/ml)
Prothrombinzeit	keine Wirkung (2,5 µg/ml)
Stypvenzeit	keine Wirkung (2,5 µg/ml)
Thrombinzeit	keine Wirkung (2,5 µg/ml)
Thrombusbildungszeit [3]	deutliche Aktivierung (0,1 µg/ml)
Gerinnungszeit von heparinisiertem Blut in silikonisiertem Glas	deutliche Aktivierung (0,3 µg/ml)

* Wo keine Literaturhinweise gegeben sind, wurden Standardmethoden verwendet.

** In Klammern: bei negativen Ergebnissen: höchste verwendete Endkonzentration von Poly I-C; bei positiven Ergebnissen: niedrigste verwendete Endkonzentration von Poly I-C.

wichtiges medizinisches Problem dar. Das Schulbeispiel für solche Arzneimittel sind die oralen Kontrazeptiva, welche zahlreiche Gerinnungsfaktoren aktivieren [12, 16, 18], das Antithrombin III hemmen [17] und möglicherweise auch die Thrombozytenaggregation und -adhäsion fördern [6], jedoch nicht direkt eine Thrombose auslösen. Es braucht ausserordentlich aufwendige epidemiologische Untersuchungen, um mit einiger Sicherheit festzustellen, ob derartige Medikamente tatsächlich das statistische Thromboseisiko erhöhen. Trotzdem sollte jede toxikologische Arzneimittelprüfung auch die Wirkung auf die Vorgänge der Hämostase und Thrombose einschliessen. Nur auf Grund solcher Kenntnisse wird es möglich sein, die Beziehungen zwischen Thrombosehäufigkeit und medikamentöser Therapie gezielt und systematisch zu erfassen.

Zusammenfassung

Dass chemische Stoffe Thrombosen erzeugen können, wurde durch experimentelle Untersuchungen mit Modellsubstanzen (thrombogene Substanzen 1. Ordnung) nachgewiesen. Mit diesen Versuchen konnten auch zahlreiche Wirkungsmechanismen, durch die chemische Verbindungen eine Thrombose erzeugen können, festgestellt werden. Es ist wahrscheinlich, dass jedes Medikament, welches das hämostatische Gleichgewicht in ähnlicher Weise wie die thromboseerzeugenden Verbindungen beeinflusst, das Thromboserisiko

ebenfalls erhöht. Diese Hypothese wird durch Beobachtungen mit Medikamenten, die als thrombogene Substanzen 2. Ordnung bezeichnet werden, gestützt. Diese Verbindungen haben eine nachweisbare fördernde Wirkung auf die Vorgänge, die für die Thromboseentstehung wichtig sind. Sie führen bei therapeutischer Dosierung nicht zu Thrombose. Bei Überdosierung im Experiment können sie jedoch Thrombose erzeugen. Das beweist, dass sie thrombogene Eigenschaften besitzen. Auf Grund dieser Beobachtungen wird geschlossen, dass alle Arzneimittel, die einen oder mehrere Teilfaktoren im hämostatischen Gleichgewicht in Richtung Gerinnung und Thrombose verschieben, zu den potentiell thrombogenen Verbindungen gehören, auch wenn es selbst im Tierexperiment nicht gelingt, durch sie eine Thrombose zu erzeugen (thrombogene Substanzen 3. Ordnung). Es wird deshalb gefordert, dass die Wirkung von Arzneimitteln auf Thrombozytenfunktion, Blutgerinnung und Fibrinolyse im Rahmen der toxikologischen Prüfung untersucht werden muss. Um die Bedeutung dieser Befunde abzuklären, muss der Thrombosehäufigkeit von Patienten, die thrombogene Substanzen 2. und 3. Ordnung erhalten, besondere Beachtung geschenkt werden.

Résumé

Les recherches expérimentales ont prouvé que des substances chimiques peuvent provoquer des thromboses, substances types dites substances thrombogènes de 1er ordre. Grâce à ces recherches on a pu mettre en évidence de nombreux mécanismes, selon lesquels des liaisons chimiques sont capables de provoquer une thrombose. Il paraît vraisemblable que tout médicament qui peut influencer l'équilibre hémostatique de la même façon que les liaisons chimiques thrombogènes augmente également le risque de thromboses. Cette hypothèse a pu être confirmée par l'étude de médicaments, que l'on considère comme substances thrombogènes de 2e ordre. Ces dernières substances ont une action réelle sur les processus qui jouent un rôle dans l'apparition des thromboses; à des doses thérapeutiques elles ne provoquent pas de thrombose; mais un surdosage expérimental peut amener l'apparition d'une thrombose. Ceci prouve que ces dérivés ont des propriétés thrombogènes. A la suite de ces observations l'on a décidé que tous les médicaments qui contiennent une ou plusieurs substances capables de déplacer l'équilibre hémostatique dans le sens d'une coagulation ou d'une thrombose, sont à classer comme substances à potentialité thrombogène, et ceci même si l'on n'a pas réussi dans l'expérimentation sur l'animal à provoquer une thrombose (dites substances thrombogènes de 3e ordre). On doit exiger désormais que l'effet d'un médicament soit également examiné, dans le cadre d'un contrôle toxicologique, sur la fonction thrombocytaire, la coagulation sanguine et la fibrinolyse. Et c'est afin de souligner l'importance de ces contrôles qu'il faut prêter une attention sans relâche à la fréquence des thromboses chez les patients qui reçoivent des médicaments contenant des substances thrombogènes de 2e et de 3e ordre.

RIASSUNTO

Studi sperimentali con sostanze modello (sostanze trombogene di primo ordine) hanno dimostrato che una sostanza chimica può provocare una trombosi. Questi esperimenti hanno pure permesso di mettere in evidenza i molteplici meccanismi d'azione, attraverso i quali queste sostanze possono provocare la trombosi. È probabile che ogni farmaco che ha la facoltà di influenzare l'equilibrio emostatico in modo simile alle sostanze trombogene aumenti il rischio di trombosi. Questa ipotesi è corroborata dallo studio di medicamenti denominati sostanze trombogene di secondo ordine. Tali sostanze hanno un potere stimolante dimostrato su dei processi importanti nella formazione dei trombi. In dosi terapeutiche esse non provocano una trombosi ma la possono causare in dosi sperimentali eccessive, ciò che conferma il loro potere trombogeno. Sulla base di queste esperienze si può concludere che ogni prodotto farmaceutico capace di turbare uno o più dei fattori parziali dell'equilibrio emostatico spostandolo in direzione della coagulazione e della trombosi, appartiene al gruppo dei farmaci potenzialmente trombogeni, malgrado non sia possibile, anche negli esperimenti sull'animale, provocare con essi una trombosi (sostanze trombogene di terzo ordine). Si esige dunque che l'azione di una sostanza medicinale sulla funzione delle piastrine, sulla coagulazione e sulla fibrinolisi, sia esaminata nel quadro del suo studio tossicologico. Per chiarire il significato di questi risultati, bisogna considerare attentamente la frequenza delle trombosi in un collettivo di pazienti sottoposti a trattamenti con sostanze trombogene di secondo e terzo ordine.

SUMMARY

Experiments with certain model substances (thrombogenic substances of the 1st order) showed that chemicals can induce thrombosis. These experiments also uncovered various mechanisms by which chemical agents can act as thrombogens. Drugs which influence the hemostatic equilibrium in a similar manner as that shown for true thrombogens must also be regarded as potentially thrombogenic. This hypothesis is supported by experimental findings with thrombogenic substances of the second order. These are drugs which activate various processes which are of importance for hemostasis and thrombosis, but cause thrombosis only under special experimental circumstances, i. e. after excessive doses. This proves that their effect on hemostatic mechanisms was indeed an indication of their thrombogenic properties. There are other drugs which do not cause thrombosis in animal experiments but can also activate one or several factors thought to be important for hemostasis and thrombogenesis (thrombogenic substances of the 3rd order). Clinically it is almost impossible to decide whether or not such drugs represent an increased risk for thrombosis and thromboembolism. It is nevertheless mandatory that their effects on various coagulation parameters be investigated as part of the routine toxicological evaluation.

Dr. HILTON B. LEVY, Chief, Molecular Virology Section, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, NIH, Bethesda Md., wird für die Überlassung von Poly I-C bestens gedankt.

1. BORN G. V. R.: Quantitative investigations into the aggregation of blood platelets. *J. Physiol. (Lond.)* 162, 67 P-68 P (1962).
2. BOTTI R. E. und RATNOFF O. D.: The clot-promoting effect of soaps of long-chain saturated fatty acids. *J. clin. Invest.* 42, 1569-1577 (1966).
3. CHANDLER A. B.: In vitro thrombotic coagulation of the blood. A method for producing a thrombus. *Lab. Invest.* 7, 110-114 (1958).
4. CONNOR W. E.: The acceleration of thrombus formation by certain fatty acids. *J. clin. Invest.* 41, 1199-1205 (1962).
5. EVENSEN S. A., JEREMIC M. und HJORT P. F.: Intravascular coagulation with generalized Shwartzman reaction induced by a heparin-like anticoagulant (Liquoid). *Thrombos. Diathes. haemorrh. (Stuttg.)* 18, 24-39 (1967).
6. FARBISZEWSKI R. und KUROWSKA T.: Platelet adhesiveness, aggregation and fibrinolysis after the oral administration of the contraceptive «Lyndiol». *Thrombos. Diathes. haemorrh. (Stuttg.)* 24, 304-307 (1970).
7. GIBSON J. G. und GREGERSEN M. I.: Toxicity of two vital dyes used in plasma volume determination. *Amer. J. Physiol.* 113, 50 (1935).
8. GORDON J. L. und GRESHAM G. A.: The measurement of platelet aggregation in small blood samples. *Atherosclerosis* 15, 383-386 (1972).
9. HASLAM R. J.: Role of adenosine diphosphate in the aggregation of human blood-platelets by thrombin and by fatty acids. *Nature (Lond.)* 202, 765-768 (1964).
10. HOAK J. C., POOLE J. C. F. und ROBINSON D. S.: Thrombosis associated with mobilization of fatty acids. *Amer. J. Path.* 43, 987-995 (1963).
11. HOAK J. C., WARNER E. D. und CONNOR W. E.: Platelets, fatty acids and thrombosis. *Circul. Res.* 20, 11-17 (1967).
12. HOUGIE C., RUTHERFORD R. N., BANKS A. C. und COBURN W. A.: Effect of a progestin-estrogen oral contraceptive on blood clotting factors. *Metabolism* 14, 422-428 (1965).
13. HYNIE S., KRISHNA G. und BRODIE B. B.: Theophylline as a tool in studies of the role of cyclic adenosine 3',5'-monophosphate in hormone-induced lipolysis. *J. Pharmacol. exp. Ther.* 153, 90-96 (1966).
14. JØRGENSEN L., HOVIG T., ROWSELL H. C. und MUSTARD J. F.: Adenosine diphosphate-induced platelet aggregation and vascular injury in swine and rabbits. *Amer. J. Path.* 61, 161-176 (1970).
15. MARGOLIS J.: Activation of Hageman factor by saturated fatty acids. *Austr. J. exp. Biol.* 40, 505-514 (1962).
16. MILLER S. P., LEE S. L. und RITZ N.: Progestin-estrogen (SC 11.800) therapy and the hemostatic mechanisms. A controlled study. *Metabolism* 14, 398-410 (1965).
17. PETERSON R. A., KRULL P. E., FINLEY P. und ETTINGER M. G.: Changes in anti-thrombin III and plasminogen induced by oral contraceptives. *Amer. J. Path.* 53, 468-473 (1970).
18. POLLER L. und THOMSON J. M.: Clotting factors during oral contraception: further report. *Brit. med. J.* 1966/II, 23-25.
19. SHORE P. A. und ALPERS H. S.: Platelet damage and release of amines by microgram quantities of certain fatty acids. *Fed. Proc.* 22, 504 (1963).
20. SPAET T. H. und GAYNOR E.: Vascular endothelial damage and thrombosis. *Advanc. Cardiol.* 4, 47-66 (1970).
21. ZBINDEN G. und TOMLIN S.: In vitro assay of platelet adhesiveness with washed and tanned human red cells. *Thrombos. Diathes. haemorrh. (Stuttg.)* 20, 384-396 (1968).

22. ZBINDEN G., MEHRISHI J. N. und TOMLIN S.: Assessment of damage to human platelets after aggregation and other injuries by microscopic observation and estimation of serotonin uptake. *Thrombos. Diathes. haemorrh. (Stuttg.)* 23, 261-275 (1970).
23. ZBINDEN G., GRIMM L. und MUHEIM M.: Aggregation of platelets remaining in circulation after acute thrombosis. *Thrombos. Diathes. haemorrh. (Stuttg.)* 25, 517-523 (1971).
24. ZBINDEN G. und MUHEIM M.: Die Bedeutung von Laboratoriumsuntersuchungen im Frühstadium experimenteller Thrombosen. *VASA* 1, 275-280 (1972).

Adresse des Autors: Prof. Dr. G. Zbinden, Institut für Pathologische Anatomie der Universität, Schmelzbergstrasse 12, CH-8006 Zürich.