

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

**Herausgeber:** Schweizerische Akademie der Medizinischen Wissenschaften

**Band:** 32 (1976)

**Artikel:** Die Thrombozytenmembran

**Autor:** Lüscher, E.F. / Massini, P.

**DOI:** <https://doi.org/10.5169/seals-308053>

### **Nutzungsbedingungen**

Die ETH-Bibliothek ist die Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften auf E-Periodica. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Zeitschriften und ist nicht verantwortlich für deren Inhalte. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern beziehungsweise den externen Rechteinhabern. Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen sowie auf Social Media-Kanälen oder Webseiten ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. [Mehr erfahren](#)

### **Conditions d'utilisation**

L'ETH Library est le fournisseur des revues numérisées. Elle ne détient aucun droit d'auteur sur les revues et n'est pas responsable de leur contenu. En règle générale, les droits sont détenus par les éditeurs ou les détenteurs de droits externes. La reproduction d'images dans des publications imprimées ou en ligne ainsi que sur des canaux de médias sociaux ou des sites web n'est autorisée qu'avec l'accord préalable des détenteurs des droits. [En savoir plus](#)

### **Terms of use**

The ETH Library is the provider of the digitised journals. It does not own any copyrights to the journals and is not responsible for their content. The rights usually lie with the publishers or the external rights holders. Publishing images in print and online publications, as well as on social media channels or websites, is only permitted with the prior consent of the rights holders. [Find out more](#)

**Download PDF:** 30.04.2026

**ETH-Bibliothek Zürich, E-Periodica, <https://www.e-periodica.ch>**

Theodor Kocher Institut, Universität Bern

## DIE THROMBOZYTENMEMBRAN

E. F. LÜSCHER und P. MASSINI

### Zusammenfassung

Die Membran der Thrombozyten oder Blutplättchen weist verschiedene Eigenheiten auf, zunächst in morphologischer Hinsicht durch das Vorliegen zahlreicher tiefer Invaginationen, welche das ganze Zellinnere durchziehen, und des weiteren durch ihre Fähigkeit, durch eine Vielfalt scheinbar in keinerlei Beziehung zueinander stehender Agentien aktiviert werden zu können. Solche Stimulatoren der Thrombozytenaktivität sind u.a. Thrombin, Kollagen, gewisse Immunkomplexe, aber auch niedrigmolekulare Substanzen wie z.B. ADP, Adrenalin, Serotonin und Vasopressin.

Die erste Reaktion der Membran auf die Stimulation besteht in einer weitgehenden Umlagerung ihrer Komponenten; sowohl Proteine wie Phospholipide, die auf der Oberfläche des ruhenden Plättchens nicht nachweisbar sind, werden von aussen zugänglich. Die Membranstimulation führt entweder zu morphologischen Veränderungen und zur Aggregation, oder aber zu weitergehenden, ebenfalls mit der Aggregation verknüpften Manifestationen, wie die Freisetzungsreaktion und selbst makroskopisch zu verfolgende kontraktile Prozesse. Die Propagation dieser Folgereaktionen hängt von der Aussendung eines ins Zellinnere gerichteten Signals durch die stimulierte Membran ab. Dieses Signal, resp. sein Träger, ist zurzeit noch weitgehend unbekannt. Eine der wesentlichsten Konsequenzen dieses Signals besteht in der Ausschüttung von Calciumionen aus intrazellulären Speichern in das Cytoplasma. Calciumionen sind direkt beteiligt an den raschen morphologischen Veränderungen, welche stimulierte Plättchen durchlaufen; sie vermögen die Microtubuli, die als Cytoskelett dienen, zu depolymerisieren. Sie setzen ausserdem die Freisetzungsreaktion in Gang, an der wahrscheinlich auch das Prostaglandinsystem beteiligt ist, und schliesslich sind sie essentiell für die Aktivierung des kontraktilen Systems.

Gleichzeitig mit dem Einsetzen der Freisetzungsreaktion wird die Plasmamembran für Cal-

ciumionen in beiden Richtungen permeabel; in der späteren Aggregationsphase entstammt das cytoplasmatische Calcium folglich nicht mehr nur einem intrazellulären Speicher, sondern ebenfalls dem umgebenden Medium. Es ist besonders bemerkenswert, dass alle wesentlichen Veränderungen der Plasmamembran reversibel sind: selbst Plättchen, welche die Freisetzungsreaktion durchlaufen haben, können wieder normal zirkulieren und erneut stimuliert werden. Dies bedeutet, dass nicht nur die strukturellen Veränderungen, die im Laufe der Aktivierung aufgetreten sind, rückgängig gemacht werden können, sondern dass die Zelle auch fähig ist, das in den Cytoplasmaraum eingedrungene Calcium wieder zu eliminieren.

### Summary

The thrombocyte membrane is characterized by several peculiarities, first by its morphology which includes deep invaginations into the interior of the cell and, second, by its capacity to become stimulated by a wide variety of seemingly unrelated external agents which extend from proteases to collagen, certain immune complexes and small molecular weight substances such as ADP, adrenaline, serotonin and vasopressin.

The response of the membrane to stimulation consists in a drastic rearrangement of its constituents, as exemplified by the appearance on the outer surface of components which are not accessible in the resting platelet. Stimulation may either lead to morphological changes and to aggregation or to more far-reaching alterations linked to aggregation, namely the release of substances from storage organelles and manifestations of gross contractile activity. The generation of these sequential reactions involves the production, by the excited membrane of a hitherto ill-defined signal to the interior of the cell. One of the most important consequences of this signal consists in the release, from internal sources, of calcium ions. Calcium ions are directly involved in the rapid shape change of stimulated platelets, due to their depolymerizing effect on the microtubules; they furthermore trigger the release reaction, in which the prostaglandin system seems also to be involved and, finally, they are essential for the activation of the contractile system.

Simultaneous with the release reaction, the platelet plasma membrane acquires calcium permeability; hence, in a later phase, cytoplasmic calcium originates not only from internal sources, but also from the surrounding medium. It is particularly noteworthy that all these alterations of the plasma membrane are reversible, which means that not only the essential structural rearrangements which occur upon stimulation in the membrane are reversed but also that the cell is capable of removing the  $\text{Ca}^{2+}$ -ions which have entered the cytoplasm during the activation phase.

## Einleitung

Die Thrombozyten oder Blutplättchen sind kernlose Cytoplasmafragmente des Megakaryozyten und ihre Plasmamembran ist folglich abgeleitet vom intrazellulären Membransystem dieser Stammzelle (12). Elektronenoptische Untersuchungen der Plättchenmembran lassen allerdings kaum wesentliche Unterschiede zu andern Zellen erkennen: Sie weist die übliche "unit-membrane" Struktur auf. Auffallend ist aber, dass die Zelloberfläche Poren enthält, die den Eingängen ins Zellinnere von ausgedehnten Invaginationen der Plasmamembran entsprechen, die als das "surface connected canalicular system" bezeichnet werden (1, 55). Diese weitverzweigte Struktur ermöglicht den engen Kontakt mit dem Aussenmedium auch für im Zellinneren gelegene Bezirke der Plasmamembran.

Die auffallendste Eigenschaft der Thrombozyten ist wohl ihre Fähigkeit, auf eine grosse Anzahl von äussern Reizen, ausgeübt von völlig verschiedenen Effektoren, mit einer Reihe von Manifestationen zu reagieren, die für ihre Funktion bei der Blutstillung und der Thrombose von grösster Bedeutung sind.

Diese kurze Uebersicht wird sich zunächst mit den Reaktionen der Membran auf äussere Reize befassen; dann werden die Folgereaktionen dieser Stimulierung kurz besprochen und schliesslich wird auf die Rolle der Calciumionen bei der Aktivierung der Blutplättchen etwas ausführlicher eingegangen.

### 1. Die stimulierte Thrombozytenmembran

Die Agentien, die imstande sind, die Blutplättchen zu aktivieren, sind bemerkenswert heterogen. Die Liste, die hier beschränkt ist auf Substanzen, die unter physiologischen Bedingungen auftreten, wird angeführt vom Gerinnungsferment Thrombin, gefolgt von Kollagen, aggregierten Immunglobulinen (der Klasse G) oder Antigen-Antikörperkomplexen (33), Adenosin-5-Diphosphat (ADP) und schliesslich von vasoaktiven Substanzen wie Adrenalin, Serotonin und Vasopressin (18, 32). Die Reaktionen, die von allen diesen Materialien ausgelöst werden, sind fast immer dieselben: morphologische Veränderungen, Aggregation, meist gefolgt von der Freisetzungsreaktion und kontraktile Prozesse. Es muss daraus geschlossen werden, dass die völlig unterschiedlichen Primärreaktionen immer in den gleichen Weg einmünden. Die Stimulierung der Plättchenmembran ist mit bemerkenswerten Strukturveränderungen verbunden, die sich unter anderem darin äussern, dass vorher nicht zugängliche Proteine und Phospholipide auf der Zelloberfläche nachweisbar werden (4, 22, 34, 43). Es ist postuliert worden, dass der Reaktion des stimulierenden Agens mit der Zelloberfläche in der Regel eine Umlagerung der Membranbausteine im Sinne einer intramembranären Aggregation (ver-

gleichbar dem "capping" Phänomen der stimulierten Lymphocyten (51)) folgt. Es muss angenommen werden, dass im Gefolge dieser Umlagerung ein Signal ins Zellinnere abgegeben wird, das zur Auslösung der weiteren Reaktionen der Zelle führt. Ueber die Natur dieses Signals ist gegenwärtig noch sehr wenig bekannt; dagegen lässt die nähere Analyse der Natur der ausgelösten Folgereaktion Rückschlüsse über die Auswirkungen dieses Signals zu.

## 2. Folgereaktionen der Membranstimulierung

### a) "Rapid shape change"

Auf die Zugabe der meisten (aber nicht aller) Aktivatoren reagiert das Plättchen innert weniger Sekunden mit dem Uebergang von der Scheibchenform zu unregelmässig kugeligen Gebilden mit langen, fadenförmigen Fortsätzen (3). Diese Erscheinung ist unabhängig von der äusseren Calcium-Konzentration und tritt besonders prominent bei Zugabe von ADP auf. Der Uebergang von der Scheiben- zur Kugelform unter Wahrung des Zellvolumens bedingt den Zerfall des Ringes von Microtubuli, welcher, der Plasmamembran innenanliegend, den Äquator des ruhenden Plättchens umspannt (2, 44) und oft als Cytoskelett bezeichnet wird. Die Pseudopodienbildung kann als Folge der aktiven Kontraktion eines der Innenseite der Plasmamembran anliegenden Systems von Microfibrillen (56, 57) angesehen werden. Actin ist ein integraler Bestandteil der Plättchenmembran (50) und dürfte als Verankerungspunkt für die im Cytoplasma lokalisierten Actomyosinfibrillen, deren Kontraktion damit zwangsläufig Gestaltsänderungen der Membran haben muss, dienen.

### b) Aggregation

Die Bildung von Aggregaten ist die nächste und auffallendste Reaktion der Plättchen auf ihre Stimulation. Es liegt nahe, diesen Vorgang als direkte Folge der eingetretenen Membranstrukturänderungen und der damit verbundenen Ladungsverschiebungen anzusehen. Der Aggregationsvorgang tritt nur auf, wenn das Suspensionsmedium Calciumionen enthält. Es ist schon lange bekannt, dass bis zu einer bestimmten Schwellenkonzentration des auslösenden Agens eine spontan reversible Aggregation eintritt. Es muss daraus geschlossen werden, dass bei nicht zu grossem Ausmass der induzierten Störung die Plasmamembran die Fähigkeit der spontanen Wiederherstellung ihrer ursprünglichen Struktur besitzt. Wird diese Grenzkonzentration des Aktivators überschritten, treten weitere Veränderungen auf, die zwar ungleich nachhaltiger, aber immer noch partiell reversibel sind. Sie bestehen in der Bildung grösserer Aggregate, der Freisetzung von Substanzen aus spezifischen Speicherorganellen und einer auch makroskopisch wahrnehmbaren aktiven Kontraktion der zunächst lockeren Aggregate.

Die Freisetzungsreaktion muss interpretiert werden als die Fusion der Plasmamembran mit der Membran der Speicherorganellen. Aus der Tatsache, dass vor allem diese Reaktion, oder besser die Membranveränderungen, die dazu Voraussetzung sind, unter anderem durch Agentien beeinflusst werden, die entweder die Prostaglandinsynthese hemmen (z.B. Acetylsalicylsäure (46)) oder aber steigern (z.B. Arachidonsäure (20)) ist geschlossen worden, dass vor allem die Zwischenprodukte auf dem Wege zu den Prostaglandinen  $E_2$  und  $F_2$  an der Auslösung der Freisetzungsreaktion entscheidend beteiligt sind (s. dazu 15, 16, 47). Neuerdings ist festgestellt worden, dass bei Anwesenheit physiologischer Calcium-Konzentrationen im Suspensionsmedium selbst hohe Konzentrationen von ADP zwar eine zunehmend stärker werdende Aggregation, aber keine Freisetzungsreaktion ergeben (25, 26, 29, 30). Dieser Befund ist deshalb wesentlich, weil aus ihm hervorgeht, dass nicht das quantitative Ausmass der Membranstörung, sondern ebenso sehr deren besondere Art zur Auslösung des Membransignals für die Folgereaktionen wesentlich ist.

#### c) Kontraktile Aktivität

Die Blutplättchen enthalten erhebliche Mengen eines aktomyosin-ähnlichen kontraktile Proteins, das grösstenteils im Cytoplasma lokalisiert ist (23; s. auch 57). Dieses Material manifestiert sich im Zuge der Aktivierung der Plättchen durch morphologische Veränderungen, durch die selbst makroskopisch sichtbare Kontraktion der Aggregate und schliesslich auch durch die Gerinnselretraktion.

#### d) Metabolische Veränderungen

Aggregation, Freisetzungsreaktion wie kontraktile Manifestationen sind energieabhängige Prozesse. ATP wird in einer Initialphase ("metabolic burst") synthetisiert, dann aber konsumiert (10). Im Zuge der Freisetzungsreaktion wird metabolisch aktives ATP zu IMP und Hypoxanthin abgebaut (19).

Cyclisches Adenosin-3'5'-Monophosphat (cAMP) spielt eine wesentliche Rolle als Regulator der Plättchenfunktion: Hohe Konzentrationen des Nukleotids, wie sie z.B. durch Applikation von Prostaglandin  $E_1$ , einem Stimulator der Adenylcyclase, bewirkt werden können, machen diese Plättchen bemerkenswert resistent gegen äussere Reize (40, 52). Bei Stimulierung der Plättchen mit Thrombin wird eine Hemmung der Adenylcyclase-Aktivität beobachtet (7); die Konzentration des cyclischen Nukleotids zeigt jedoch keine bedeutende Abnahme und mit Adrenalin wird sogar eine Zunahme beobachtet (17, 39, 41). Cyclisches Guanosinmonophosphat (cGMP) wird nach Stimulation der Plättchen, unabhängig vom auslösenden Agens, regelmässig erhöht gefunden (17); über die funktionelle Bedeutung dieses Anstieges herrscht noch weitgehend Unklarheit.

Schliesslich wird in aktivierten Plättchen eine rasch einsetzende Synthese von Prostaglandinen und ihrer Intermediärprodukte aus ungesättigten Fettsäuren, von denen angenommen werden muss, dass sie aus Phospholipiden abgespalten werden, beobachtet (16, 47).

### 3. Die Rolle der Calcium-Ionen bei der Aktivierung der Plättchen

#### a) Hinweise auf die zentrale Bedeutung der $\text{Ca}^{2+}$ -Ionen für die Plättchenfunktion

Eine kritische Analyse der verschiedenen Reaktionen, welche der Stimulierung der Plättchen folgen, zeigt, dass es sich bei zahlreichen von ihnen um Prozesse handelt, die durch  $\text{Ca}^{2+}$ -Ionen ausgelöst oder zumindest beeinflusst werden.

So sind die Microtubuli calcium-empfindliche Strukturen (53); auf Zugabe des Kations depolymerisieren sie rasch. Das Actomyosin der Plättchen wird gleich wie dasjenige des Muskels durch  $\text{Ca}^{2+}$ -Ionen zur Kontraktion angeregt; die dazu benötigten minimalen Konzentrationen sind ebenfalls die gleichen wie beim Muskel, wie durch Versuche an retrahierenden, plättchenhaltigen Fibringerinnseln bestimmt worden ist (9); sie liegen in der Grössenordnung von  $10^{-6}$  M. Es muss daraus geschlossen werden, dass das Cytoplasma des ruhenden Plättchens  $\text{Ca}^{2+}$ -Konzentrationen aufweist, die wesentlich unter diesem Wert, in der Nähe von  $10^{-8}$  M, liegen. Dass tatsächlich schon der rasche, mit dem Zerfall der Microtubuli und lokalen kontraktile Erscheinungen verknüpfte Gestaltswandel der Thrombozyten mit dem Verfügbarwerden cytoplasmatischen Calciums parallel geht, ist letzthin von LE BRETON und FEINBERG (5) durch direkte Messung des Kations gezeigt worden.

Auch die Aggregation und die Freisetzungsreaktion bedingen die Anwesenheit von cytoplasmatischem Calcium. Die Freisetzungsreaktion wird ausgelöst, wenn Plättchensuspensionen Ionophoren für 2-wertige Kationen zugesetzt werden (27, 45). Diese Substanzen sind befähigt, den Transport von Kationen durch die Plasmamembran und innere Membransysteme von Zellen zu bewerkstelligen. Es ist bemerkenswert, dass bei den Blutplättchen, im Unterschied beispielsweise zur Mastzelle (8), die Freisetzungsreaktion auch in einem calcium-freien oder sogar EGTA-haltigen Medium abläuft (14). Dies zeigt, dass der Ionophor intrazellulär gespeichertes Calcium zu mobilisieren vermag und dass dessen Verfügbarwerden im Cytoplasma die Freisetzungsreaktion auszulösen vermag.

Calcium-Ionophore sind auch imstande, die Gerinnselretraktion in einem System auszulösen, das inerte Plättchen eingebaut in einem Fibringerinnsel enthält (27). In diesem Fall ist es aber erforderlich, dass das Aussenmedium ebenfalls Calciumionen enthält. Ionophoren für einwertige Kationen bleiben bei den Blutplättchen, gleich wie auch bei Muskelzellen, ohne Effekt (13, 42).

Es ist schon darauf hingewiesen worden, dass die Aggregation nur möglich ist, wenn das Suspensionsmedium eine adäquate Menge  $\text{Ca}^{2+}$ -Ionen enthält – sie ist zwar noch möglich in Citratplasma, nicht aber bei Anwesenheit von EDTA oder EGTA.

Es ist von einigem Interesse, dass auch verschiedene metabolische Prozesse durch die  $\text{Ca}^{2+}$ -Konzentration beeinflusst werden. So ist bekannt, dass die Adenylat-Cyclase des Muskels durch das Kation gehemmt wird (11) und es liegt nahe, für das Plättchen ähnliche Verhältnisse anzunehmen.

Wenn auch noch in einigen Fällen an den Thrombozyten selbst erhobene experimentelle Daten fehlen, dürfte aus dieser Liste doch hervorgehen, dass den Calciumionen eine wesentliche Reglerfunktion bei der Steuerung der Folgereaktionen der Plättchenstimulierung zukommt.

#### b) Die Verteilung der Calcium-Ionen im ruhenden Plättchen

Die weitaus grösste Menge der  $\text{Ca}^{2+}$ -Ionen findet sich im ruhenden Plättchen in den elektronendichten Organellen, vergesellschaftet mit Adenin-Nukleotiden und biogenen Aminen, beim Menschen vor allem mit Serotonin, gespeichert (36, 45). Bei der Freisetzungsreaktion wird dieses Calcium exklusiv nach aussen freigesetzt; es bestehen zur Zeit keine Anhaltspunkte dafür, dass es direkt an das Cytoplasma abgegeben werden kann oder mit diesem in einem Gleichgewicht steht. Es ist folglich anzunehmen, dass diesem Kompartiment der  $\text{Ca}^{2+}$ -Ionen keine direkte Reglerfunktion für intrazellulär ablaufende Prozesse zukommt.

Gleich wie Muskelzellen enthalten auch die Thrombozyten ein vesikuläres Membransystem, das als "dense tubular system" bezeichnet wird und das imstande ist,  $\text{Ca}^{2+}$ -Ionen aktiv zu akkumulieren (48). Morphologische und biochemische Argumente sprechen dafür, dass dieses System das Äquivalent zum sarkoplasmatischen Retikulum des Muskels darstellt (54) und dementsprechend muss ihm bei der Regulation der intrazellulären Calciumkonzentration eine kapitale Bedeutung zukommen.

Schliesslich sind im ruhenden Plättchen auch geringe, membrangebundene Calciumdepots beschrieben worden (45) und zuletzt muss noch darauf hingewiesen werden, dass die Thrombozyten unter physiologischen Verhältnissen in einem Medium, dem strömenden Blut, suspendiert sind, das ca 1 mM  $\text{Ca}^{2+}$  enthält. Es ist schon vermerkt worden, dass die cytoplasmatische  $\text{Ca}^{2+}$ -Konzentration ausserordentlich niedrig ist; dies bedeutet, dass die Plasmamembran normalerweise für das Kation praktisch impermeabel ist (26, 49).

#### c) Calcium-Verschiebungen im stimulierten Plättchen

Wenn die Erklärung der mit Ionophoren erhobenen Befunde, welche zeigen, dass die wesentlichen Reaktionen stimulierter Plättchen durch intrazelluläre Mobilisierung oder den Ein-

strom von  $\text{Ca}^{2+}$ -Ionen zu erklären sind, zu Recht besteht, dann muss der Nachweis angetreten werden, dass die Stimulation der Plättchen ebenfalls mit Verschiebungen des Kations verbunden ist. Ueber den direkten Nachweis von cytoplasmatischem Calcium im Zuge des mit ADP ausgelösten, raschen Gestaltwandels (5) ist schon berichtet worden. Diese Befunde werden erhärtet durch die Beobachtung, dass das Einbringen eines Chelators für zweiwertige Kationen in die Zelle sowohl den Gestaltswandel wie die Aggregation hemmt (6).

Werden Plättchen mit Thrombin oder anderen Agentien wie ADP, aggregierten Immunglobulinen oder Adrenalin stimuliert, wird eine rasch einsetzende Aufnahme von Calcium aus dem Suspensionsmedium beobachtet. Diese Aufnahme setzt sich zusammen aus der offenbar erhöhten Calciumbindungskapazität der stimulierten Membran und einen echten Einstrom in das Cytoplasma-Kompartiment (28). Der rasche Gestaltswandel wie auch die Freisetzungsreaktion laufen auch im calciumfreien System ab und es erhebt sich die Frage, ob die Mobilisierung intrazellulären Calciums synchron mit dem Einstrom von aussen erfolgt, oder diesem vorangeht. Das Studium des zeitlichen Verlaufs an menschlichen Plättchen lässt deutlich werden, dass die für den Calciumeinstrom verantwortliche Permeabilitätsänderung der Plasmamembran simultan mit der Freisetzungsreaktion auftritt und damit kaum für deren Inangasetzung verantwortlich gemacht werden kann (28). Es muss daraus geschlossen werden, dass die gleichen Veränderungen der Plasmamembran, welche zur Fusion mit den Membranen der Speicherorganellen prädisponieren, auch die Voraussetzung für die erhöhte Calcium-Permeabilität darstellen. Damit in Einklang steht, dass dieselben Inhibitoren, welche die Freisetzung blockieren, auch den Calcium-Einstrom hemmen (28).

#### 4. Die Rolle der Plasmamembran bei der Aktivierung der Thrombozyten

Aus den vorstehenden Darlegungen ergibt sich, dass alle für die physiologische und pathologische Funktion der Blutplättchen essentiellen Reaktionen ihren Ursprung in der Stimulierung der Plasmamembran haben. Aus verschiedenen Daten ist klar ersichtlich, dass als Folge des Primäreignisses, der Kombination, resp. Reaktion des auslösenden Agens mit spezifischen Membrankomponenten, weitgehende Folgereaktionen in der Membran selbst auftreten, die als eine räumliche Neuorientierung der Membrankomponenten interpretiert werden müssen. Es liegt nahe, in dieser Strukturänderung der Membran den Grund für die Aggregationsbereitschaft solcher Thrombozyten zu sehen; der Umstand jedoch, dass eine weitgehende Aggregation ohne weitere Folgereaktionen möglich ist (25, 26, 29, 30) lässt klar werden,

dass zwischen Aggregationsbereitschaft und der Fähigkeit der Membran, ein Signal zu produzieren, das die Folgereaktionen im Zellinnern auslöst, ein wesentlicher Unterschied besteht.

In neuerer Zeit sind in zunehmendem Masse Versuche unternommen worden, die verschiedenen Komponenten der solubilisierten Membran in Beziehung zu funktionellen Eigenschaften zu setzen. Im Vordergrund stehen die Membranglycoproteine, die tatsächlich in definierten pathologischen Zuständen, die auf Plättchenfunktionsstörungen zurückgehen, Abweichungen von der Norm zeigen. Die Plättchen von Patienten mit dem Bernard-Soulier Syndrom, einer Störung der Blutstillung, sind unfähig, an subendotheliales Gewebe anzuhaften. Sie sind charakterisiert durch eine weitgehende Anomalie, vor allem der Membranglycoproteine (21). Solche Plättchen sind auch unfähig, in vitro mit dem Antibiotikum Ristocetin in Anwesenheit von von Willebrand-Faktor zu aggregieren (21) und es wird deshalb vermutet, dass sie einen essentiellen Membranrezeptor für den von Willebrand-Faktor nicht aufweisen. Die Plättchen von Patienten mit Thrombasthenie Glanzmann sind unfähig zu aggregieren. Auch sie weisen typische Abweichungen im normalen Membran-Glycoproteinmuster auf (31, 35). Es ist bemerkenswert, dass in diesen beiden schwerwiegenden Funktionsstörungen mit definierten Membrandefekten die Plättchen nach wie vor in der Lage sind, auf Stimulation mit einer Freisetzungsreaktion zu antworten. Der Schluss scheint berechtigt, dass, zumindest in diesen beiden pathologischen Fällen, die betroffenen Glycoproteine für die Produktion des essentiellen Signals nicht nötig sind. Es kann nur festgestellt werden, dass heute die Kenntnisse über diesen wesentlichen Mechanismus noch rudimentär sind.

Ebenso fehlen konkrete Vorstellungen über die Natur dieses Signals, d.h. über den im Plättchen wirksamen "second messenger". Aus dem Umstand, dass sehr frühe Veränderungen, die ohne weitere Folgereaktionen ablaufen, wie z.B. der rasche Gestaltswandel, auch schon calcium-abhängig sind (5, 6) könnte der Schluss gezogen werden, dass Calcium, freigesetzt aus membrangebundener Form, selbst diese Botenfunktion übernehmen könnte, wenn nicht angenommen werden will, dass auch dieses frühe Auftauchen des Kations in unmittelbarer Nähe der Plasmamembran bereits die Reaktion auf einen vorgeschalteten Prozess ist.

Von diesen frühen Veränderungen sind die späteren deutlich abgrenzbar. Sie sind charakterisiert durch die Fähigkeit der Plasmamembran mit den Membranen von Speicherorganellen zu fusionieren und so die Freisetzungsreaktion zu ermöglichen. Wohl zu Recht wird vermutet, dass bei diesem Vorgang den Prostaglandinen und den Intermediärprodukten bei ihrer Synthese eine wesentliche Bedeutung zukommt; dies deshalb, weil Agentien, welche mit

dieser Synthese interferieren, selektiv die Freisetzungsreaktion und die mit ihr verknüpfte "second phase aggregation" hemmen (46, 47). Es könnte daraus geschlossen werden, dass der gleiche Mechanismus auch kausal an der simultan auftretenden Permeabilitätserhöhung der Plasmamembran für Calciumionen verantwortlich ist; tatsächlich blockieren Freisetzungsinhibitoren auch diesen Effekt (28). Diese Permeabilitätserhöhung ist in mancher Hinsicht bemerkenswert. Sie ist nicht gerichtet:  $^{45}\text{Ca}^{2+}$ -Ionen, die vor Stimulation in die Zelle gebracht werden, treten nach Stimulation vermehrt aus ihr aus. Sie beschränkt sich auf das Kation: andere Cytoplasmakomponenten treten aus der Zelle nicht aus (28). Schliesslich ist sie offensichtlich reversibel, ist doch nachgewiesen worden, dass Plättchen, welche die Freisetzungsreaktion durchlaufen haben, weiterhin normal zirkulieren und auf neuerliche Stimulation ansprechen können (37). Dies aber bedingt, dass die essentiellen Membranveränderungen voll rückgängig gemacht werden können und dass der Thrombozyt imstande ist, das aus inneren Quellen mobilisierte und von aussen hereingeströmte Calcium wieder aus dem Cytoplasma zu eliminieren. Es stellt sich die Frage, ob dieser letzte, für die Reversibilität aller Manifestationen der Plättchenaktivität entscheidend wichtige Prozess allein von den Calcium-Speichervesikeln, dem sarkoplasmatischen Retikulum des Plättchens, bewerkstelligt werden kann, oder ob nicht zusätzlich eine wirksame Extrusionspumpe in der Plasmamembran postuliert werden muss (38). Verschiedene Erscheinungen, die an der stimulierten Plättchenmembran beobachtet werden, lassen die Möglichkeit in Erwägung ziehen, dass Teile der Membran von innen nach aussen wechseln: So wird Actin, ein obligater Bestandteil der Thrombozytenmembran, erst nach Stimulierung aussen nachweisbar (4) und das gleiche gilt für andere Proteine. Phosphatidyl-Aethanolamin, Träger der Procoagulanswirkung der Plättchen, ist normalerweise auf der Innenseite des Lipid-Bilayers lokalisiert; nach Stimulation manifestiert es sich aussen (43). Wenn sich diese überraschenden Beobachtungen, die sich vielleicht am ehesten in die Vorstellungen von LUCY (24) über die Bilayer-Micell-Transformation als Voraussetzung zur Membranfunktion einfügen, bewahrheiten sollten, so könnte dies bedeuten, dass die Calcium-Extrusionspumpe in der stimulierten Zelle zwangsläufig zu einem Vehikel der Calciumaufnahme werden muss.

Es ergibt sich aus diesen Darlegungen, dass über viele entscheidende Geschehnisse, die sich in der Membran der Plättchen bei ihrer Aktivierung abspielen, heute nur Spekulationen möglich sind. Es ist zu hoffen, dass neue Kenntnisse es bald gestatten, ein klareres und konkreteres Bild dieser Vorgänge zu entwerfen, die wohl zu entsprechenden, die an vielen anderen Zellen beobachtet werden, in Analogie zu setzen sind.

1. Behnke, O.: Electron microscopic observations on the membrane systems of the rat blood platelet. *Anat. Rec.* 158, 121 - 137 (1967).
2. Behnke, O.: Some possible practical implications of the lability of blood platelet microtubules. *Vox Sang.* 13, 502 - 507 (1967).
3. Born, G.V.R.: Applicability of in vitro observations on the aggregation of platelet to their function in vivo. In: *Erythrocytes, Thrombocytes, Leukocytes*. Gerlach, E., Moser, K., Deutsch, E. and Wilms, W., ed. 253 - 257 (Thieme, Stuttgart 1972).
4. Bouvier, C.A., Gabbiani, G. und Majno, G.: Binding of anti-actin auto-antibodies to platelets. *Abstr. Vth Congr. Int. Soc. Haemostasis and Thrombosis*, p. 264 (1975).
5. Breton Le, G. und Feinberg, H.: ADP-induced changes in intraplatelet  $Ca^{2+}$ -ion concentration. *Pharmacologist* 16, 313 (1974).
6. Breton Le, G.C., Sandler, W.C. und Feinberg, H.: The effect of D<sub>2</sub>O and chlortetracycline on ADP-induced platelet shape change and aggregation. *Thromb. Res.* 8, 477 - 485 (1976).
7. Brodie, G.N., Baenziger, N.L., Chase, L.R. und Majerus, P.W.: The effects of thrombin on adenyl cyclase activity and a membrane protein from human platelets. *J. clin. Invest.* 51, 81 - 88 (1972).
8. Cochrane, D.E. und Douglas, W.W.: Calcium-induced extrusion of secretory granules (Exocytosis) in mast cells exposed to 48/80 or the ionophores A-23187 and X-537A. *Proc. nat. Acad. Sci. Wash.* 71, 408 - 412 (1974).
9. Cohen, J. und De Vries, A.: Platelet contractile regulation in an isometric system. *Nature, Lond.* 246, 36 - 37 (1973).
10. Doery, J.C.G., Hirsh, J. und Gruchy de, G.C.: Platelet metabolism and function. *Haematologia* 4, 405 - 413 (1970).
11. Drummond, G.I. und Severson, D.L.: Preparation and characterization of adenylate cyclase from heart and skeletal muscle. *Meth. Enzym.* 38, part C, 143 - 149 (1974).
12. Falcão, L.: La démarcation des plaquettes sanguines dans les mégacaryocytes de la moelle osseuse humaine. *Coagulation* 1, 229 - 235 (1968).
13. Feinman, R.D. und Detwiler, T.C.: Platelet secretion induced by divalent cation ionophores. *Nature, Lond.* 249, 172 - 173 (1974).
14. Feinman, R.D. und Detwiler, T.C.: Absence of a requirement for extracellular calcium for secretion from platelets. *Thromb. Res.* 7, 677 - 679 (1975).
15. Hamberg, M., Svensson, J. und Samuelsson, B.: Thromboxanes: a new group of biologically active compounds derived from prostaglandin endoperoxides. *Proc. nat. Acad. Sci. Wash.* 72, 2994 - 2998 (1975).
16. Hamberg, M., Svensson, J., Wakabayashi, T. und Samuelsson, B.: Isolation and structure of two prostaglandin endoperoxides that cause platelet aggregation. *Proc. nat. Acad. Sci. Wash.* 71, 345 - 349 (1974).
17. Haslam, R.J.: Roles of cyclic nucleotides in platelet function. In: *Biochemistry and Pharmacology of Platelets*. Ciba Foundation Symposium 35 (new series) pp. 121 - 143. Elsevier, Amsterdam, Oxford, New York, 1975.
18. Haslam, R.J. und Rosson, G.M.: Aggregation of human blood platelets by vasopressin. *Am. J. Physiol.* 223, 958 - 967 (1972).
19. Holmsen, H.: Biochemistry of the platelet release reaction. In: *Biochemistry and Pharmacology of Platelets*. Ciba Foundation Symposium 35 (new series) pp. 175 - 204. Elsevier, Amsterdam, Oxford, New York, 1975.
20. Ingeman, C., Smith, J.B., Kocsis J.J. und Silver, M.J.: Arachidonic acid induces platelet aggregation and platelet prostaglandin formation. *Fed. Proc.* 32, 219 (1973).
21. Jenkins, C.S.P., Phillips, D.R., Clemetson, K.J., Meyer, D., Larrieu, M.-J. und Lüscher, E.F.: Platelet membrane glycoproteins implicated in ristocetin-induced aggre-

- gation. Studies of the proteins on platelets from patients with Bernard-Soulier syndrome and von Willebrand's disease. *J. clin. Invest.* 57, 112 - 124 (1976).
22. Lüscher, E.F.: Function of platelets in relation to cell membranes. In: *Thrombosis: Mechanism and Control*; K.M. Brinkhous, S. Hinnom, ed. pp. 251 - 260, Schattauer, Stuttgart, 1973.
  23. Lüscher, E.F.: Microfilaments in blood platelets. In: *Molecular Basis of Motility; 26th Colloquium Mosbach 1975*; L. Heilmeyer, J.C. Rüegg, Th. Wieland, ed. p. 175 - 185 (Springer, Berlin, Heidelberg, New York, 1976).
  24. Lucy, J.A.: The fusion of biological membranes. *Nature, Lond.* 227, 815 - 817 (1970).
  25. Macfarlane, D.E., Walsh, P.N., Mills, D.C.B., Holmsen, H. und Day, H.J.: *Br. J. Haemat.* 30, 457 - 464 (1975).
  26. Massini, P.: The role of calcium in the stimulation of platelets. In: *Platelets and Thrombosis*. D.C.B. Mills and F.I. Pareti, eds. (Academic Press, New York 1976) In press.
  27. Massini, P. und Lüscher, E.F.: Some effects of ionophores for divalent cations on blood platelets - comparison with the effects of thrombin. *Biochim. Biophys. Acta* 372, 109 - 121 (1974).
  28. Massini, P. und Lüscher, E.F.: On the significance of the influx of calcium ions into stimulated human blood platelets. *Biochim. Biophys. Acta* 436, 652 - 663 (1976).
  29. Mills, D.C.B. und Roberts, G.C.K.: Membrane active drugs and the aggregation of human blood platelets. *Nature, Lond.* 213, 35 - 38 (1967).
  30. Mustard, J.F., Perry, D.W., Kinlough-Rathbone, R.L. und Packham, M.A.: Factors responsible for ADP-induced release of platelet constituents. *Am. J. Physiol.* 228, 1757 - 1765 (1975).
  31. Nurden, A.T. und Caen, J.P.: Specific roles for platelet surface glycoproteins in platelet function. *Nature, Lond.* 255, 720 - 722 (1975).
  32. Packham, M.A. und Mustard, J.F.: Platelet reactions. In "Disorders of Hemostasis"; P.A. Miescher, E.R. Jaffé, E.F. Lüscher, ed.; p. 30 - 64. Grune & Stratton, N.Y., London, 1971.
  33. Pfueller, S.L. und Lüscher, E.F.: The effects of immune complexes on blood platelets and their relationship to complement activation. *Immunochemistry* 9, 1151-1165 (1972).
  34. Phillips, D.R. und Agin, P.P.: Thrombin-induced alterations in the surface structure of the human platelet plasma membrane. *Ser. Haemat.* 6, 292 - 310 (1973).
  35. Phillips, D.R., Jenkins, C.S.P., Lüscher, E.F. und Larrieu, M.-J.: Molecular differences of exposed surface proteins on thrombasthenic platelet plasma membrane. *Nature, Lond.* 257, 599 - 600 (1976).
  36. Pletscher, A. und Da Prada, M.: The organelles storing 5-hydroxytryptamine in blood platelets. In: *Biochemistry and Pharmacology of Platelets*. Ciba Foundation Symposium 35 (new series), pp. 261 - 279 Elsevier, Amsterdam, Oxford, New York, 1975.
  37. Reimers, H.J., Kinlough-Rathbone, R.L., Cazenave, J.P., Senyi, A.F., Hirsh, J., Packham, M.A. und Mustard, J.F.: in vitro and in vivo functions of thrombin-treated platelets. *Thrombos. Haemostas.* 35, 151 - 166 (1976).
  38. Robblee, L.S., Shepro, D. und Belamarich, F.A.: Calcium uptake and associated adenosine triphosphatase activity of isolated platelet membranes. *J. gen. Physiol.* 61, 462 - 481 (1973).
  39. Robison, G., Cole, B., Arnold, A. und Hartmann, R.: Effects of prostaglandins on function and cyclic AMP-levels of human blood platelets. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 180, 324 - 331 (1971).
  40. Salzman, E.W.: Cyclic AMP and platelet function. *N.Engl. J. Med.* 286, 358-363 (1972).
  41. Salzman, E.W., Kensler, P.C. und Levine, L.: Cyclic 3',5'-adenosine monophosphate in human blood platelets. IV. Regulatory role of cyclic AMP in platelet function. In: *Platelets and their role in hemostasis*. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 201, 61 - 71 (1972).

42. Scarpa, A. und Inesi, G.: Ionophore mediated equilibration of calcium ion gradients in fragmented sarcoplasmic reticulum. *FEBS Letters* 22, 273 - 276 (1972).
43. Schick, P.K., Kurica, K.B. und Chacko, G.K.: Location of phosphatidylethanolamine and phosphatidylserine in the human platelet membrane. *Persönl. Mitteilung* (1976).
44. Schulz, J.: *Thrombocyten und Thrombose im elektronenoptischen Bild*. Springer, Berlin, Heidelberg, New York, 1968.
45. Skaer, R.J., Peters, P.D. und Emmines, J.P.: The localization of calcium and phosphorus in human platelets. *J. Cell Sci.* 15, 679 - 692 (1974).
46. Smith, J.B. und Willis, A.L.: Aspirin selectively inhibits prostaglandin production in human platelets. *Nature New Biology* 231, 235 - 237 (1971).
47. Smith, J.B., Ingerman, C.M. und Silver, M.J.: Prostaglandins and precursors in platelet function. In: *Biochemistry and Pharmacology of Platelets*. Ciba Foundation Symposium 35 (new series) pp. 207 - 218 (Elsevier, Amsterdam, Oxford, New York 1975).
48. Statland, B.E., Heagan, B.M. und White, J.G.: Uptake of calcium by platelet relaxing factor. *Nature, Lond.* 223, 521 - 522 (1969).
49. Steiner, M. und Tateishi, T.: Distribution and transport of calcium in human platelets. *Biochim. Biophys. Acta* 367, 232 - 246 (1974).
50. Taylor, D.G., Mapp, R.J. und Crawford, N.: The identification of actin associated with pig platelet membranes and granules. *Biochem. Soc. Trans.* 3, 161 - 164 (1975).
51. Taylor, R.B., Duffus, W.P.H., Raff, M.C. und De Petris, S.: Redistribution and pinocytosis of lymphocyte surface immunoglobulin molecules induced by anti-immunoglobulin antibody. *Nature New Biol.* 233, 225 - 229 (1971).
52. Vigdahl, R.L., Marquis, N.R. und Tavormina, P.A.: Platelet aggregation II. Adenyl cyclase, prostaglandin E<sub>1</sub>, and calcium. *Biochem. biophys. Res. Comm.* 37, 409 - 415 (1969).
53. Weisenberg, R.: Microtubule formation in vitro in solutions containing low calcium concentrations. *Science* 177, 1104 - 1105 (1972).
54. White, J.G.: Interaction of membrane systems in blood platelets. *Am. J. Path.* 66, 259 - 312 (1972).
55. White, J.G. und Conard, W.J.: The fine structure of freeze-fractured blood platelets. *Am. J. Path.* 70, 45 - 52 (1973).
56. Zucker-Franklin, D.: The submembranous fibrils of human blood platelets. *J. Cell Biol.* 47, 293 - 299 (1970).
57. Zucker-Franklin, D.: Localization of contractile elements. In: *The Blood Platelet Contractile System* (I. Cohen, E.F. Lüscher, eds). *Haemostasis* 4, 156 - 158 (1975).

Adresse des Autors: Prof. Dr. E.F. Lüscher, Theodor Kocher Institut, Freiestrasse 1, CH-3012 Bern (Schweiz)

