

# Zur Wirkung von Cortison und Roßkastanienextrakten auf eine experimentell ausgelöste Blutungsbereitschaft

Aus der Universitäts-Augenlinik Köln (Direktor: Prof. Dr. K. vom Hofe)

G. Berneaud-Kötz und A. Nover

Bei der Behandlung hämorrhagischer Zustände verschiedener Genese wird im Schrifttum immer wieder auf die günstige Wirkung des *Cortisons* und seiner Derivate und die permeabilitätsregulierenden Eigenschaften des Roßkastanienextraktes *Venostasin* hingewiesen. Diese Mitteilungen waren Anlaß, die Wirksamkeit dieser Medikamente auf eine experimentell ausgelöste Blutungsbereitschaft zu untersuchen.

In früheren Arbeiten über die Entstehung von Blutungen bei Paraproteinämien haben wir versucht, die diesen Veränderungen zugrundeliegenden Faktoren zu analysieren. Ausgehend von der Vorstellung, daß Gefäßwandalteration und hämodynamische Störungen bei schweren Dys- und Paraproteinämien zu einer hämorrhagischen Diathese führen könnten, war es gelungen, diese Verhältnisse im Tierexperiment bis zu einem gewissen Grade zu reproduzieren und unter bestimmten Bedingungen regelmäßig Blutungen in der Kaninchen-Nickhaut zu erzeugen (Nover und Berneaud-Kötz).

Dabei waren Kaninchen über mehrere Wochen mit heterologen Seren sensibilisiert und schließlich ein hochmolekulares und zähflüssiges Fremdkolloid — z. B. Kollidon 90 — (mit einem mittleren Mol.-Gewicht von 810 000) injiziert worden. Regelmäßig traten dann nach 20 bis 45 Minuten an der Nickhaut in Gefäßnähe Blutungen auf, die sich in das umgebende Gewebe ausbreiteten.

Außer diesen Blutaustritten war in den Nickhautgefäßen das sog. sludged-blood-Phänomen, d. h. eine intravasale Verklumpung der Erythrozyten sichtbar. Dieses Phänomen, das durch die Zuführung des hochmolekularen Fremdkolloids allein hervorgerufen ist, weist auf eine erhebliche Störung in der Hämodynamik hin. Es findet sich auch klinisch bei schweren Dys- und Paraproteinämien als Ausdruck einer Instabilität der Blutsuspension.

## Experimentelle Untersuchungen

Zehn Versuchstiere wurden über längere Zeit mit Pferde-, Rinder- bzw. Schweineserum sensibilisiert und der Sensibilisierungseffekt durch vergleichende

Serum-Elektrophoreseuntersuchungen kontrolliert. Dabei fand sich als Ausdruck der Antikörpervermehrung eine auffällige Erhöhung der  $\gamma$ -Globulinfraction.

1. Fünf dieser vorbehandelten Tiere erhielten vor Versuchsbeginn an 3 aufeinander folgenden Tagen *Cortison* (CIBA) (10 mg/kg Gew.) subkutan. Am 4. Tag wurde Kollidon 90 (7 ccm K. in 15 ccm phys. NaCl-Lösung) intravenös appliziert und unmittelbar anschließend 2 ccm des entsprechenden Serums re-injiziert.

*Ergebnis:* Ein Einfluß auf das bereits erwähnte sludged-blood-Phänomen war nicht zu erkennen, es trat unmittelbar nach der Injektion des Fremdkolloids in extremer Ausprägung auf. Während in dem Grundversuch — ohne Cortison — innerhalb der ersten Stunde außerdem in allen Fällen zahlreiche Blutungen in der Nickhaut sichtbar wurden, fehlten sie zu dieser Zeit bei den Cortison-Tieren völlig. Erst nach 12 bis 24 Stunden fanden sich vereinzelte punktförmige Hämorrhagien in der Nick- und Bindehaut, nie jedoch so zahlreich und ausgedehnt wie in den Vorversuchen; auch waren sie relativ schnell resorbiert.

2. In einer zweiten Versuchsserie wurden 5 sensibilisierte Kaninchen einer intensiven Vorbehandlung mit *Venostasin* unterzogen. Die Tiere bekamen über 2 Wochen täglich 1 ccm/kg Gew. intravenös appliziert.

*Ergebnis:* Etwa eine Stunde nach Injektion von Kollidon 90 und intravenöser Reinjektion des Serums wurden bei diesen Tieren mehrere flohstichartige Blutungen in den Nickhäuten sichtbar. Ihre Zahl und Ausbreitung war jedoch geringer als bei den sensibilisierten Kontrolltieren ohne *Venostasin*. Andere Abweichungen gegenüber dem Grundversuch fanden sich nicht.

### Diskussion

Bis heute kennt man die Ursachen der verschiedenen hämorrhagischen Diathesen nicht genau. Im Schrifttum wird immer wieder auf Störungen im Gerinnungsablauf und Gefäßwandalterationen hingewiesen. Darüber hinaus sind aber auch Störungen der Hämodynamik zu berücksichtigen.

Die Ergebnisse unserer Untersuchungen über die paraproteinämische Blutungsbereitschaft ließen erkennen, daß eine latent — durch langfristige Serum-Sensibilisierung — alterierte Gefäßwand der zusätzlichen Beanspruchung durch eine veränderte Hämodynamik nicht gewachsen ist. Die durch Zuführung eines hochmolekularen und -viskösen Fremdkolloids hervorgerufenen hämodynamischen Störungen führen dann zu Blutaustritten (Nover). Dabei hatten wir das sensibilisierende Antigen zunächst subkutan, zuletzt aber auch auf dem Blutwege in das Gewebe gebracht. Abell und Schenk fanden, daß das Antigen sofort zur Kontraktion der Arterien und Arteriolen und damit zu einer Blutstrom-

verlangsamung im Endstrombahngebiet der Kapillaren mit Prästase und Stase führt. Damit ist die Grundlage für die hier eintretenden Diapedesisblutungen gegeben, die einmal ein Phänomen gestörten Kreislaufes und zum anderen Folgen einer direkt an der Kapillare ablaufenden Antigen-Antikörperreaktion sind (Letterer). Hierbei stehen die funktionellen Störungen im Vergleich zu den gestaltlich faßbaren im Vordergrund, zumal diese je nach den Struktureigentümlichkeiten der befallenen Gefäßprovinz bei den verschiedenen allergiebedingten Angiopathien recht variabel sind (Randerath). In diesem Zusammenhang ist von besonderem Interesse, daß auch für gewisse Purpuraformen allergische Vorgänge verantwortlich gemacht werden. Als Beispiel für eine so ausgelöste funktionelle Gefäßreaktion im arteriolokapillären Gebiet gilt die Purpura *Schönlein-Henoch*, die daher als Kapillarallergose angesehen und zu den immuno-vaskulären Erkrankungen gerechnet wird.

Die Fähigkeit des Cortisons Immunomechanismen zu hemmen, erklärt die Wirksamkeit dieses Medikaments bei allergischen Erkrankungen.

So haben die Corticosteroide auch bei den essentiellen Thrombopenien, für die ein Thrombozyten-Antikörpermechanismus als gesichert angesehen wird (Harrington, Sprague, Minnich u. a.), einen günstigen Einfluß auf Blutungszeit, Kapillarresistenz und Spontanblutungen, dies vor allem durch eine Steigerung der Kapillarwandresistenz (Robson und Duthie; Geyer und Keibl; Stefanini, Santiago, Chatterjea, Dameshek und Salomon; Beickert und Klupsch).

Linneweh wies kürzlich darauf hin, daß Cortison zu denjenigen Medikamenten gehört, die den Gefäßfaktor beeinflussen können. Blutungszeit und Fragilität werden innerhalb weniger Stunden gebessert. Therapeutische Erfolge mit Cortison und seinen Derivaten auf die hämorrhagische Diathese sind auch bei der Makroglobulinämie *Waldenström* beschrieben worden (Fièrè; Jim und Steinkamp; Revol, Creyssel, Morel und Gauthier). Nach den Berichten von Olmer und Mitarb.; Oxrow und Schleifer konnten die Netzhautblutungen durch Prednison günstig beeinflußt werden. Allerdings ist die Wirkung der Steroide meist nur vorübergehend und es sind auch Versager bekannt (Jim und Steinkamp, Mathieu und Mitarbeiter; Oettgen und Quitmann; Wanner und Siebenmann; Kappeler und Mitarbeiter).

Unsere tierexperimentellen Untersuchungen bestätigen diese Ergebnisse, denn die vorher durch die Sensibilisierung geschädigte Gefäßwand war unter dem Einfluß von Cortison den hämodynamischen Veränderungen besser gewachsen. Das Auftreten der Hämorrhagien war erheblich verzögert und ihre Zahl blieb deutlich geringer.

So war es mit obiger Versuchsanordnung nicht nur möglich einige der Makroglobulinämie vergleichbare Symptome zu reproduzieren, sondern auch diese experimentell gesetzten Schädigungen durch Corticosteroide ebenso zu beeinflussen wie in der klinischen Therapie.

Ob dieser membranstabilisierende Effekt durch eine direkte Beeinflussung der Kapillarwand oder durch Eingriffe in die Antigen-Antikörper-Gewebsreaktion zustande kommt, läßt sich auf Grund unserer und der in der Literatur bisher vorliegenden Beobachtungen nicht entscheiden.

Der permeabilitätsregulierende Effekt des Vitamin-B-haltigen Roßkastanienextraktes *Venostasin* gründet sich auf eine Erhöhung der Kapillarresistenz und eine kreislaufdynamische Wirkung, die als Strömungsbeschleunigung objektiv erfaßbar ist (Scheele und Matis; Chott und Kühlmayer; Sartori). — Sie wird von den meisten Untersuchern auf eine Venotonisierung zurückgeführt (Perlick und Bödecker; Ratschow und Bödecker; Küchmeister; Matis, Scheele und Dortenmann; Koch).

Besonders hervorzuheben ist die Wirksamkeit bei der Thrombophlebitis, in deren Genese Gefäßwandschädigungen und venöse Stase kausale Faktoren darstellen.

Giggelberger und Kleibel weisen auf die Möglichkeit einer Behandlung der pathologischen Kapillarbrüchigkeit bei Hypertonikern und auch bei hämorrhagischen Diathesen (*Morbis Osler*, thrombopenische Purpura, Leukämie u. a.) mit *Venostasin* hin. Ratschow und Bödecker nehmen an, daß bei hämorrhagischen Zuständen das *Venostasin* außer der Abdichtung des Endothels auch den Kapillarfaktor, der hierbei stets eine große Rolle spielt, günstig beeinflusst.

Durch eine zweiwöchige Vorbehandlung mit *Venostasin* intravenös war es in unserer Versuchsanordnung möglich, Zahl und Ausdehnung der Blutungen deutlich zu verringern. Es gelang jedoch nicht, die durch Sensibilisierung geschädigte Gefäßwand durch *Venostasin* völlig abzudichten. Auch im übrigen Schrifttum ist nie eine wirksame Beeinflussung allergisch bedingter Permeabilitätsstörungen durch *Venostasin* erwähnt.

Ein Einfluß des *Venostasins* auf die durch das zugeführte Fremdkolloid veränderte Blutviskosität ist unwahrscheinlich. Auch war ein Eingriff in die veränderten Stabilitätsverhältnisse nicht zu beobachten, denn sowohl das Sludged-blood-Phänomen als auch die Strömungsverlangsamung blieben während der ganzen Versuchsdauer unverändert bestehen. Der venotonisierende Effekt, der zur Strömungsbeschleunigung führt, kam also unter unseren Versuchsbedingungen nicht zur Auswirkung.

Zusammenfassend ist zu sagen, daß wir durch Vorbehandlung mit *Cortison* bei unseren Versuchen das Auftreten von Nickhaut- und Bindehautblutungen erheblich verzögern und weitgehend unterdrücken konnten. Diese Tatsache steht mit der bekannten antiallergischen Wirksamkeit der Corticosteroide in Einklang. Dagegen waren unter gleichen Versuchsbedingungen die therapeutischen Erfolge mit *Venostasin* nur quantitativ an der verminderten Zahl der erzeugten Blutungen faßbar. Die Erklärung hierfür glauben wir darin zu sehen, daß *Venostasin* die durch die Sensibilisierung alterierte Gefäßwand nicht völlig abdichten kann. Eine Beeinflussung der Hämodynamik war — wie zu erwarten — in unseren Versuchen nicht nachzuweisen.

### Zusammenfassung

In Analogie zu entsprechenden klinischen Veränderungen bei Dys- und Paraproteinämien war es gelungen, im Tierversuch bei bestimmter Versuchsanordnung

hämodynamische Störungen und vor allem auch regelmäßig Blutungen in Nick- und Bindehaut hervorzurufen. An dieser experimentell ausgelösten Blutungsbereitschaft wurde die Wirkung von Cortison und Roßkastanienextrakten auf Auftreten und Zahl der Blutungen geprüft und die Befunde mit Behandlungsergebnissen der klinischen Therapie verglichen.

### Summary

The authors succeeded to produce a hemorrhagic diathesis in rabbits prepared by heterologous serum and treated by an injection of collidon (colloidal substance with a molecular weight of 810 000). Cortison was able to prevent completely this action of collidon, whereas venostasin had only a partial preventive effect.

### Résumé

Les auteurs ont réussi à produire une diathèse hémorragique chez le lapin sensibilisé par du sérum hétérologue à qui on avait injecté du collidon (substance colloïde avec un poids moléculaire de 810 000). La cortisone est capable de prévenir totalement cette action du collidon tandis que la vénostasine ne présente qu'un effet préventif partiel.

### Literatur

- Abell, R. G. und Schenk, A. C.: Microscopic observations on behavior of living blood vessels of rabbit during reaction of anaphylaxis. *J. Immunol.* 34: 195 (1938).
- Beickert, A. und Klupsch, E.: Was leisten ACTH und Cortison in der Behandlung der essentiellen Thrombopenie? *Zschr. ges. inn. Med.* 10: 856 (1955).
- Berneaud-Kötz, G. und Nover, A.: Klinische und experimentelle Beobachtungen über Augenveränderungen bei der Makroglobulinämie Waldenström. *Klin. Wschr.* 35: 472 (1957).
- Chott, F. und Kühlmayer, F.: Experimentelle Untersuchungen über die Beeinflussung der Geschwindigkeit des venösen Blutstromes durch Venostasin. *Münch. med. Wschr.* 97: 1309 (1955).
- Cleve, H., Heckner, F. und Schoen, R.: Das morphologische Substrat der idiopathischen thrombopenischen Purpura im Lichte neuer pathogenetischer Erkenntnisse. *Schweiz. med. Wschr.* 88: 323 (1958).
- Fière, H.: Contribution à l'étude de la macroglobulinaémie de Waldenström. Thèse de Lyon, 72 p. (Bosc Frères, edit.). *Presse méd.* 65: 2027 (1957).

- Geyer, G. und Keibl, E.: Über den Einfluß von Cortison und ACTH auf die Permeabilität der Kapillaren. *Wien. Z. inn. Med.* 33: 148 (1952).
- Giggelberger, H. und Kleibel, F.: Beeinflussung erhöhter Kapillarbrüchigkeit bei Hypertonie und hämorrhagischen Diathesen durch Roßkastanienextrakt. *Dtsch. med. Wschr.* 77: 462 (1952).
- Harrington, W. J., Sprague, C. C. und Minnich, W.: Immunologic Mechanism in Idiopathic and Neonatal Thrombocytopenic Purpura. *Ann. intern. Med.* 38: 433 (1953).
- Jim, R. T. S. und Steinkamp, R. C.: Macroglobulinemia and its relationship to other paraproteins. *J. Lab. clin. Med.* 47: 540 (1956).
- Kappeler, R., Krebs, A. und Riva, G.: Klinik der Makroglobulinämie Waldenström. *Helv. med. Acta* 25: 1 (1958).
- Koch, W.: Beeinflussung der Kapillarresistenz durch Vitamin-B<sub>1</sub>-haltigen Roßkastanienextrakt. *Die Medizinische* 326 (1956).
- Küchmeister, H.: Läßt sich die Wirkung des Roßkastanienextraktes auf die Kapillarwandfunktionen objektivieren? *Ärztl. Forsch.* 7 I/102 (1953).
- Letterer, E.: Die Morphologie der allergischen Gefäßreaktionen. *Ber. Dtsch. Ophthalm. Ges.* 35 (1957).
- Linnéweh, F.: Über den Gefäßfaktor bei Blutungsübeln. 7. Dtsch. Kongr. f. Ärztl. Fortbildung. Berlin Mai (1958).
- Mathieu, L., Pernot, C., Metz, J., Streiff, F. und Racador, C.: Macroglobulinémie de Waldenström. *Bull. Soc. Med. Hôp. Paris* 73: 538 (1957).
- Matis, P., Scheele, J. und Dortenmann, S.: Beitrag zur Wirkungsweise und Anwendung des Venostasin unter besonderer Berücksichtigung seiner membranabdichtenden und durchblutungsfördernden Wirkung. *Die Medizinische* 716 (1953).
- Nover, A.: Die Bedeutung von Sensibilisierung und Hämodynamik für die Gefäßpermeabilität. *Ber. Dtsch. Ophthalm. Ges.* 86 (1957).
- Nover, A. und Berneaud-Kötz, G.: Experimentelle Untersuchungen über die Permeabilität der Bindehautgefäße. *Graefes Arch.* 159: 582 (1958).
- Oettgen, H. F. und Quitmann, K.: Weitere Untersuchungen zur Morphologie der Makroglobulinämie Waldenström. *Frankfurt. Z. Path.* 67: 599 (1956).
- Olmer, J., Mongin, M. und Muratore, R.: Le retentissement hépatique de la macroglobulinémie de Waldenström. *Presse méd.* 65: 524 (1957).
- Oxbrow, D. W.: Waldenström's syndrome or macroglobulinaemia. *Proc. roy. Soc. Med.* 50: 402 (1957).
- Perlick, E. und Bödecker, H.: Die Beeinflussung der Erythrozyten und Kapillarresistenz, der Permeabilität und der Plasma-Antithrombin-Aktivität durch Venostasin. *Münch. med. Wschr.* 93: 1465 (1951).
- Randerath, E.: Die Bedeutung der allergischen Pathogenese bei der Arteriitis. *Verh. dtsch. Ges. inn. Med.* 359 (1954).
- Ratschow, M. und Bödecker, H.: Die parenterale Venostasintherapie. *Münch. med. Wschr.* 94: 1368 (1952).
- Revol, L., Creyssel, R., Morel, P. und Gauthier: Deux cas de macroglobulinémie de type Waldenström. *Lyon. méd.* 88/51: 533 (1956).
- Robson, H. N. und Duthie, J. J. R.: Further observations on capillary resistance and adrenocortical activity. *Brit. med. J.* 4761: 994 (1952).
- Sartori, C.: 1. Über den Einfluß kreislaufwirksamer Substanzen auf die Blutungszeit. *Münch. med. Wschr.* 1227 (1956); 2. Blutgerinnung bei der venösen Stase. *Münch. med. Wschr.* 481 (1958).

- Scheele, J. und Matis, P.: Zur Frage der Venostasinwirkung unter Berücksichtigung der Therapie und Prophylaxe der thromboembolischen Krankheit. *Die Medizinische* 20: 693 (1952).
- Schleifer, G.: Augenveränderungen bei einem Fall von Makroglobulinämie Waldenström. *Klin. Mbl. Augenheilk.* 133: 291 (1958).
- Stefanini, M., Santiago, E. P., Chatterjea, J. B., Dameshek, W. und Salomon, L.: Corticotropin (ACTH) and cortisone in idiopathic thrombocytopenic purpura. *J. Amer. med. Ass.* 149: 647 (1952).
- Wanner, J. und Siebenmann, R.: Über eine subakut verlaufende osteolytische Form der Makroglobulinämie Waldenström mit Plasmazellenleukämie. *Schweiz. med. Wschr.* 87: 1243 (1957).

(Anschritt des Verf.: Priv.-Doz. Dr. A. Nover, Univ.-Augenklinik, Köln-Lindenthal, Josef-Stelzmann-Straße 9.)