

Aus dem Institut für Gefäßbiologie und Thromboseforschung (Leiter: Prof. Dr. B. R. Binder) der Universität Wien

Pathophysiologie der Immobilisation

Margarethe Geiger und B. R. Binder

Schlüsselwörter: Stase – Hypoxie – Gerinnung – Fibrinolyse – Gefäßwand.

Key-words: Stasis – hypoxia – coagulation – fibrinolysis – vessel wall.

Zusammenfassung: Thrombosen entstehen bevorzugt in den Taschen hinter den Klappen der tiefen Bein- und Beckenvenen. Neben einer genetischen Prädisposition stellen verschiedene Grundkrankheiten und Zustände ein Risiko für das Entstehen von Thrombosen dar, wie zum Beispiel große Operationen, Traumata, maligne Erkrankungen, Schwangerschaft und Immobilisation. Während bei den erstgenannten Zuständen Veränderungen des Gerinnungssystems und der Fibrinolyse zur Entwicklung des thrombotischen Geschehens beitragen dürften, sind die Auslöser der Thrombose bei reiner Immobilisation ohne zugrundeliegende Erkrankung eher unklar. Es ist gezeigt worden, daß bei venöser Stase bzw. bei Fehlen einer intermittierend-pulsatilen Strömung das Blut in den Taschen hinter den Venenklappen rasch hypoxisch wird. Bei Hypoxie wiederum kommt es zur prokoagulatorischen Veränderung des Gefäßendothels (z. B. Produktion von plättchenaktivierendem Faktor [PAF], Expression von Gewebefaktor), zur Adhäsion und Aktivierung von Leukozyten, verbunden mit der Expression von Gewebefaktor an deren Oberfläche, sowie zur Aktivierung von Thrombozyten. Diese Mechanismen könnten – insbesondere in Verbindung mit einem verminderten Abtransport und/oder einer verminderten Inaktivierung lokal angehäufter aktiver Gerinnungsfaktoren – zur Entstehung von tiefen Venenthrombosen bei Immobilisation beitragen. (Wien. med. Wschr. 1999;149:33-34)

Pathophysiology of Immobilization

Summary: Deep venous thrombosis is initiated primarily in the pockets of the valves of the veins of the lower limbs and the main pelvic veins. In addition to a genetic predisposition there are several acquired conditions associated with deep venous thrombosis such as major surgery, trauma, cancer, pregnancy, and immobilization. While major diseases as well as hormonal changes have been shown to cause changes in blood coagulation and fibrinolytic factors, the impact of immobilization per se is much less clear. It has been shown that in the absence of intermittent pulsatile flow the blood within the valve pockets became rapidly hypoxic when undisturbed during streamline flow (i.e. when "static"). Hypoxia on the other hand has been shown to cause procoagulatory changes of the vascular endothelium (e.g. production of platelet activating factor [PAF], expression of tissue factor), adhesion and activation of leukocytes and expression of tissue factor on their surface, as well as the activation of platelets. Together with

reduced removal and/or inactivation of active clotting factors these mechanisms might contribute to the development of deep venous thrombosis during immobilization.

Tiefe Venenthrombosen treten bevorzugt in den Venen der unteren Extremitäten und des Beckens auf, wobei im allgemeinen keine makroskopisch sichtbaren Gefäßveränderungen nachweisbar sind. Der Ausgangspunkt der Thrombusentwicklung ist häufig in den Taschen hinter den Venenklappen gelegen. Obwohl Thrombosen auch spontan bei mobilen, gesunden jungen Erwachsenen auftreten können, sind meist Personen im höheren Lebensalter, die aus unterschiedlichen Ursachen immobilisiert sind, davon betroffen. Meist sind Thrombosen mit verschiedenen anderen Grundkrankheiten (Zuständen) vergesellschaftet, aber auch die Immobilisierung an sich ohne zusätzliche Erkrankung stellt bereits einen Risikofaktor dar (Tab. 1).

Tab. 1. Tiefe Beinvenenthrombosen: prädisponierende Zustände.

Operationen
Traumata
maligne Erkrankungen
Schwangerschaft / orale Kontrazeptiva
Adipositas
Immobilisation / Langstreckenflüge

Es wird allgemein angenommen, daß es bei Immobilisation zu einem verminderten venösen Abfluß insbesondere aus den Venen der unteren Extremitäten kommt, einem Zustand, der häufig auch als Stase bezeichnet wird. Verschiedene Untersuchungen (Übersicht durch Thomas [20]) haben ergeben, daß venöse Stase eine notwendige Voraussetzung, jedoch allein keine ausreichende Ursache für das Entstehen einer Thrombose ist. Auch Endothelschädigung dürfte – mit oder ohne zusätzliche Stase – einen relativ schwachen thrombogenen Stimulus darstellen. Sehr wahrscheinlich ist ein zusätzlicher Faktor für die Auslösung der Thrombose notwendig. Dieser „zusätzliche Faktor“, der letztlich im Zusammenhang mit venöser Stase die tiefe Venenthrombose auslöst, dürfte eine erhöhte Gerinnungsbereitschaft des Blutes sein. Bei vielen Thrombosepatienten konnten angeborene Störungen von Faktoren des Blutgerinnungssystems (Anti-thrombin-III-Mangel, Protein-C- oder Protein-S-Mangel, Faktor-V-Leiden) oder der Fibrinolyse (abnormes Plasminogen) festgestellt werden (8, 15). In vielen anderen Fällen konnte jedoch bisher kein derartiger Defekt identifiziert werden. Im folgenden soll versucht werden, mögliche pathogenetische Mechanismen der Thromboseentstehung bei Immobilisation zu erörtern, die auch ohne das Vorliegen angeborener Störungen oder prädisponierender Erkrankungen/Zustände für die Auslösung von tiefen Venenthrombosen bei Immobilisation verantwortlich sein könnten.

Aus der Literatur ist bekannt, daß Blut in den Taschen von Venenklappen rasch hypoxisch wird, wenn die Blutströmung in dem betreffenden Venenabschnitt nicht „in-

Korrespondenzanschrift: Dr. Margarethe Geiger, Institut für Gefäßbiologie und Thromboseforschung, Universität, Schwarzschanerstraße 17, A-1090 Wien.

Fax: ++43/1/4277 – 9625

E-mail: margarethe.geiger@univie.ac.at

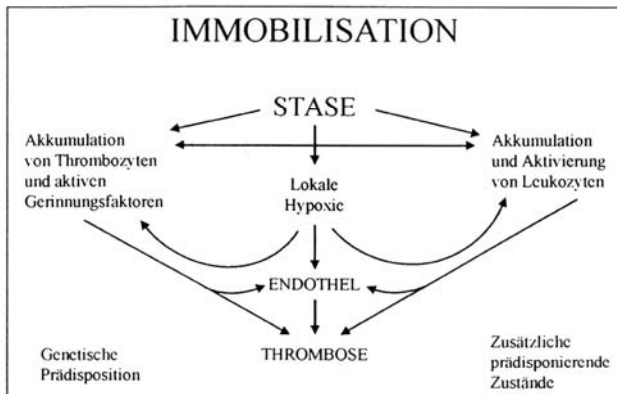


Abb. 1. Immobilisation.

termittierend-pulsatil“ erfolgt, und somit die rasch aufeinanderfolgende regelmäßige Entleerung und Füllung der Taschen nicht gewährleistet ist (9). Es ist weiters bekannt, daß Stase zu Migration von Leukozyten durch das Gefäßendothel führt (21). Was eine mögliche Aktivierung der Blutgerinnung unter Stase-Bedingungen betrifft, kann als gesichert angenommen werden, daß venöse Stase alleine – zumindest kurz- und mittelfristig – weder zu Thrombozytenaggregation noch zu Fibrinbildung führt (17, 21). Es konnte jedoch bereits 1977 im Kaninchen-Modell gezeigt werden, daß unter Stasebedingungen bereits minimale Mengen an aktivierten Gerinnungsfaktoren (nmol) genügen, um Thrombusbildung zu bewirken (7). Der Grund dafür liegt möglicherweise darin, daß unter Stasebedingungen Mechanismen, die normalerweise das Entstehen und die Ausbreitung von Thromben verhindern, nicht oder zumindest nicht in ausreichendem Ausmaß zur Verfügung stehen. Verminderte Aktivität von gerinnungshemmenden bzw. fibrinolytischen Mechanismen könnten dabei eine Rolle spielen. So wurde beispielsweise postuliert, daß bei vermindertem venösen Abfluß nicht in ausreichendem Maße aktiviertes Protein C, welches im Kapillarbereich durch endothelständiges Thrombin/Thrombomodulin gebildet wird, in die Zirkulation gelangt (5).

Von einer Reihe von Autoren konnte gezeigt werden, daß Hypoxie sowohl in kultivierten Endothelzellen wie auch in Monozyten die Expression von prokoagulatorischer Aktivität induzierte (6, 13, 14). Außerdem erhöht Hypoxie die Adhäsion von polymorphkernigen neutrophilen Granulozyten (PMN) an Endothelzellen (1, 4), wobei einer der zugrundeliegenden Mechanismen die erhöhte Produktion von Plättchen aktivierendem Faktor (PAF) durch Endothelzellen sein dürfte (2, 16). PAF wird von Endothelzellen als Antwort auf Hypoxie produziert und bewirkt in einer autokrinen Weise die Aktivierung von Proteinkinase C, was wiederum zur Phosphorylierung von PECAM-1 (platelet endothelial cell adhesion molecule-1) und somit in weiterer Folge zur transendothelialen Migration von Monozyten führt (12). Außerdem konnte gezeigt werden, daß Hypoxie die durch LPS-induzierte Tissue-factor-Expression in kultivierten Endothelzellen und Monozyten ebenfalls über einen PAF-abhängigen Mechanismus in vitro und in vivo verstärkt (10). Sowohl Hypoxie als auch Zytokine, die von aktivierten Leukozyten freigesetzt werden (z. B. TNF α oder Interleukin-1) bewirken an kultivierten Endothelzellen ebenfalls die Expression von Gewebefaktor (11,

22, 23). Zusätzlich könnten von Leukozyten freigesetzte Proteasen (z. B. Kathepsin G) zu Endothelschädigung und zum Freilegen subendothelialer Strukturen führen, was auch zur Aktivierung von Gerinnungsenzymen beitragen könnte (18, 19). Ist es einmal zur Bildung von Thrombin gekommen, kann Thrombin selbst – so wie möglicherweise auch andere Proteasen – über sogenannte PAR (Protease-aktivierte Rezeptoren) zu einer weiteren Stimulierung von Endothelzellen und Thrombozyten und somit zur Gerinnungsaktivierung führen (3). In Abbildung 1 sind jene hypothetische Mechanismen dargestellt, die bei Immobilisation zur Entstehung von tiefen Venenthrombosen beitragen könnten. Es ist nicht sehr wahrscheinlich, daß einer der dargestellten Mechanismen alleine ausreichend für die Entwicklung einer Thrombose ist. Inwieweit bei Immobilisation und Stase das Zusammentreffen mehrerer „Risikofaktoren“ tatsächlich Thrombosen auslösen kann, ist ebenfalls unklar. Möglicherweise bedarf es anderer, bisher noch nicht identifizierter angeborener oder erworbener Mängel, die letztlich dafür ausschlaggebend sind, daß manche Personen ein viel höheres Risiko haben, an einer Thrombose zu erkranken, als andere.

Literatur

- (1) Arnould T, Michiels C, Janssens D, Delaive E, Remacle J: Hypoxia induces PMN adherence to umbilical vein endothelium. *Cardiovasc Res* 1995;30:1009-1016.
- (2) Arnould T, Michiels C, Remacle J: Increased PMN adherence endothelial cells after hypoxia: Involvement of PAF, CD18/CD11b and ICAM-1. *Am J Physiol* 1993;264:C1102-C1110.
- (3) Brass LF, Molino M: Protease-activated G-protein-coupled receptors on human platelets and endothelial cells. *Thromb Hemost* 1997;78:234-241.
- (4) Carlos TM, Harlan JM: Leukocyte-Endothelial Adhesion Molecules. *Blood* 1994;84:2068-2101.
- (5) Esmon CT, Esmon NL: Protein C activation. *Seminars in Thrombosis and Haemostasis* 1984;10:122.
- (6) Gertler JP, Weibe DA, Ocasio VH, Abbott WM: Hypoxia induces procoagulant activity in cultured human venous endothelium. *J Vasc Surg* 1991;13:428-433.
- (7) Gitel SN, Stephenson RC, Wessler S: In vitro and in vivo correlation of clotting protease activity: effect of heparin. *Proc Natl Acad Sci USA* 1977;74:3028.
- (8) Gladson CL, Scharrer I, Hach V, Beck KH, Griffin JH: The frequency of type I heterozygous protein S and protein C deficiency in 141 unrelated young patients with venous thrombosis. *Thromb Haemost* 1988;59:18-22.
- (9) Hamer JD, Malone PC, Silver IA: The PO2 in the venous valve pockets: its possible bearing on thrombogenesis. *Br J Surg* 1981;68:166-170.
- (10) Herbert JM, Corseaux D, Lale A, Bernat A: Hypoxia primes endothelin-induced tissue factor expression in human monocytes and endothelial cells by a PAF-dependent mechanism. *J Cell Physiol* 1996;169:290-299.
- (11) Herbert JM, Savi P, Laplace MCI, Lale A: IL-4 inhibits LPS-, IL1b and TNF α -induced expression of tissue factor in endothelial cells and monocytes. *FEBS Lett* 1992;310:31-33.
- (12) Kalra VK, Shen Y, Sultana C, Rattan V: Hypoxia induces PECAM-1 phosphorylation and transendothelial migration of monocytes. *Am J Physiol* 1996;271:H2025-H2034.
- (13) Kucey DS, Cheung PYC, Rotstein OD: Platelet activating factor modulates endotoxin-induced macrophage procoagulant activity by a protein kinase C-dependent mechanism. *Infect Immun* 1992;60:944-950.
- (14) Michiels C, Arnould T, Remacle J: Hypoxia-induced activation of endothelial cells as a possible cause of venous diseases: Hypothesis. *Angiology* 1993;44:639-646.
- (15) Petäjä JM, Griffin JH: Activated protein C resistance: What have we learned now that the dust has settled? *Ann Med* 1997;29:469-472.
- (16) Pietersma A, De Jong N, Koster JF, Sluiter W: Effect of hypoxia on adherence of granulocytes to endothelial cells in vitro. *Am J Physiol* 1994;267:H874-H879.
- (17) Schaub RG, Simmons CA, Koets MH, Romano PJ, Stewart GJ: Early events in the formation of a venous thrombus following local trauma and stasis. *Lab Invest* 1984;51:218-224.
- (18) Springer TA: Traffic signal on endothelium for lymphocyte recirculation and leukocyte emigration. *Ann Rev Physiol* 1995;57:827-872.
- (19) Stewart GJ: Neutrophils and deep venous thrombosis. *Haemostasis* 1993;23:127-140.
- (20) Thomas DP: Pathogenesis of venous thrombosis. In Bloom AL, Forbes CD, Thomas DP, Tuddenham EGD (eds): *Haemostasis and Thrombosis*. 3rd ed. Edinburgh, Churchill Livingstone, 1994, pp 1335-1347.
- (21) Thomas DP, Merton RE, Hockley DJ: The effect of stasis on the venous endothelium: an ultrastructural study. *Br J Haematol* 1983;55:113.
- (22) Wakefield TW, Strieter RM, Prince MR, Downing LJ, Greenfield LJ: Pathogenesis of venous thrombosis: a new insight. *Cardiovasc Surg* 1997;5:6-15.
- (23) Westlin WF, Gimbrone MA jr: Neutrophil-mediated damage to human vascular endothelium. Role of cytokine activation. *Am J Pathol* 1993;142:117-128.