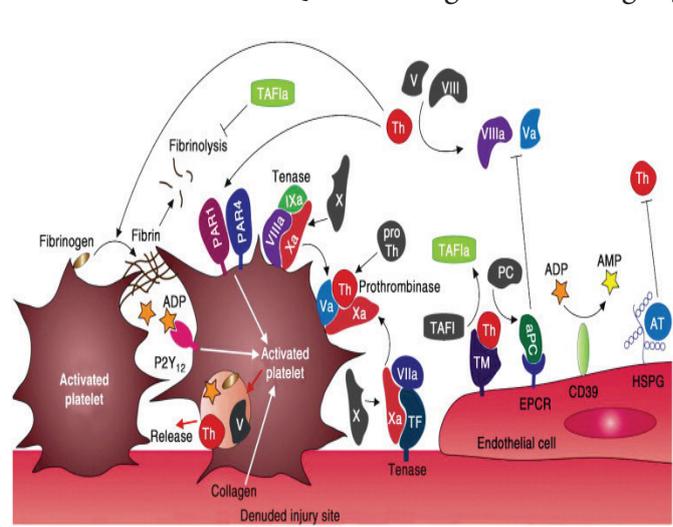


József BÓDIS

DAS THROMBOZYTEN-ASSOZIIERTE REGULIERUNGSSYSTEM (PARS)

Es ist bekannt, dass Thrombozyten die wichtigsten Teilnehmer der Blutgerinnung sind. Aber in den letzten Jahrzehnten wurde ihre Bedeutung auch in vielen anderen physiologischen und pathologischen Prozessen erforscht.

Die physiologische Ausarbeitung der Koagulation und Plättchenaktivierung wird durch ruhende Endothelzellen unter Quarantäne gestellt. Erzeugung von Thrombin (Th) aus der Gerinnungskaskade ermöglicht die Fibrinvernetzung, um einen hämostatischen Pfropfen zu bilden und ist eng mit der Aktivierung von Blutplättchen verbunden.



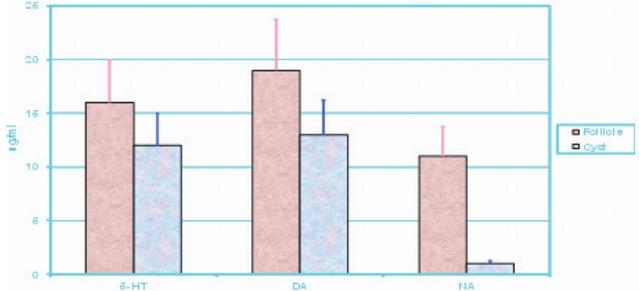
Selbstverstärkungsrückkopplungssysteme verstärken die Herstellung von Th durch die Aktivierung von Faktor VIII und V sowie die Blutplättchen-Aktivierung, die Agonisten freisetzen, wie beispielsweise Th, Faktor V und ADP. Endogene Regulatoren der Gerinnung im Endothel umfassen Heparansulfat-Proteoglykanen (HSPG). Diese stören die Inaktivierung von Th durch Antithrombin III (AT) sowie Thrombomodulin (TM) (einen Cofaktor der Th-Katalyse), ihre

prothrombotische Aktivität, die Erzeugung von aktiviertem und beschleunigten Protein C (aPC), die Bildung von gespanntem und Prothrombinase Komplexen (TF, Gewebefaktor).

Wir hatten eine Reihe von Experimenten im Bereich der menschlichen Fortpflanzung durchgeführt und jedes Mal traf ich auf die Blutplättchen. Wir haben den Noradrenalin (NA)-, Serotonin (5-HT)- und Dopamin (DA)- Gehalt von 47 normal gesättigten und 16 zystisch degenerierten Follikelflüssigkeitsproben von Patientinnen gemessen, die am in-vitro-Fertilisation- und Gametentransferprogramm beteiligt waren. Wir gingen davon aus, dass die höhere Menge an NA in der Follikelflüssigkeit möglicherweise eine wichtige Rolle bei der Ovulation spielt, die Regulierung der postovulatorischen Eileitermotilität und die Freisetzung von Progesteron aus Granulosazellen begünstigt.

Wir untersuchten die direkte Wirkung von Serotonin auf die Progesteron (P)- und Estradiol (E2)- Sekretion von menschlichen Granulosazellen, kultiviert in serumfreiem Medium. Serotonin stimuliert eine dosisabhängige Erhöhung der P-Sekretion mit einem maximalen stimulierenden Effekt bei 10 (-4) M. Diese Antwort wurde speziell

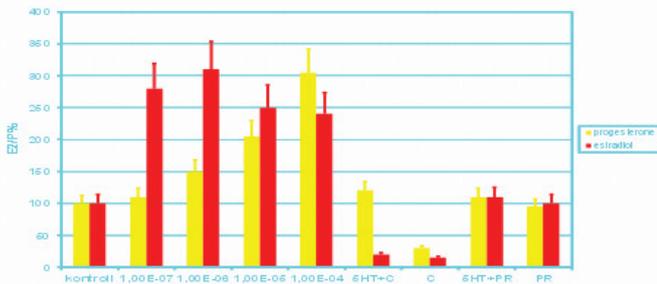
Serotonin, Dopamin und Noradrenalinegehalt der Follikelflüssigkeit



Bódis J, Borcsik Z, Havrannik G, Terék A, Csaba IF. Measurement of noradrenaline, dopamine and serotonin contents in follicular fluid of human graafian follicles after superovulation treatment. *Gynecol Obstet Invest.* 1992;33(3):165-7.

von dem beta-Rezeptor-Antagonist Propranolol blockiert (10^{-4} M). Die Estradiol-Sekretion in Reaktion auf Serotonin war dosisunabhängig, sie war bei 10^{-6} M am höchsten und wurde von 10^{-4} M Propranolol gehemmt. Der Proteinsyntheseinhibitor Cycloheximid reduziert deutlich die stimulierende Wirkung von Serotonin auf die P-Sekretion. Die Estradiol-Produktion in Gegenwart von Cycloheximid wurde deutlich reduziert; Serotonin hatte keine stimulierende Wirkung unter diesen Bedingungen. Serotonin kann eine physiologische Rolle im Corpus hemorrhagicum haben, wenn Luteinisierung initiiert wird.

Die Wirkung von Serotonin auf Östradiol- und Progesteron-Sekretion in menschlichen Granulosazellen



Bodin J, Torök A, Timberg KR, Hauf V, Hamori M, Cledou Ph: Influence of serotonin on progesterone and estradiol secretion of cultured human granulosa cells. *Fertil Steril* 57:1008-1011,1992.
Kosman M, Bodin J, Lervan Z, Timberg KR, Torök A: Serotonin may alter the pattern of gonadotropin-induced progesterone release of human granulosa cells in superfusion system. *Endocrine* 2004 Jul;24(2):155-9.

Granulosazellen (GC) wurde in einem Granulosa-Zellsuperfusionsystem unter Wirkung von Serotonin (5-HT), Propranolol (PR) oder Mianserin (MI) untersucht. Serotonin ($100 \mu\text{M}$) induzierte die P-Freisetzung aus humanen GCs. Dieser Effekt wurde speziell von $100 \mu\text{M}$ MI blockiert, während $100 \mu\text{M}$ PR in diesem Zustand unwirksam war. Die Ergebnisse legen nahe, dass das superfused GC-System zur Untersuchung der Dynamik von Steroid-Sekretion durch menschliche GCs geeignet ist.

Histamin stimuliert eine dosisabhängige Erhöhung der Estradiolsekretion mit einem maximalen stimulierenden Effekt bei 10^{-3} mol / l. Diese Antwort wurde speziell von dem H1-Rezeptor-Antagonist Terfenadin blockiert. Die Progesteron-Produktion in Reaktion auf Histamin-Stimulation war unabhängig von der Dosis und nicht sehr bedeutend. Der spezifische H2-Rezeptor-Antagonist Cimetidin hat den stimulierenden Effekt von Histamin nicht blockiert. Wir nehmen an, dass Histamin eine direkte stimulierende Wirkung auf die Steroidproduktion von Granulosazellen hat, die über die

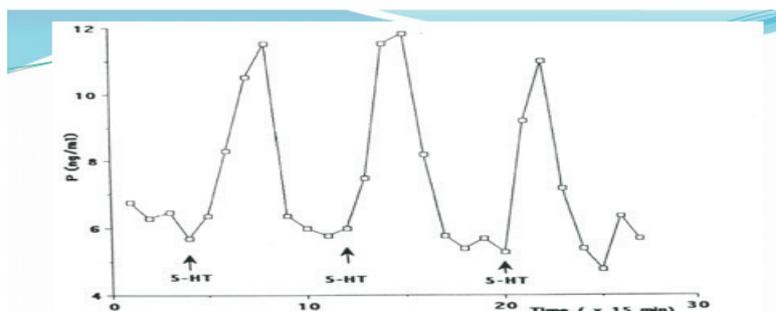
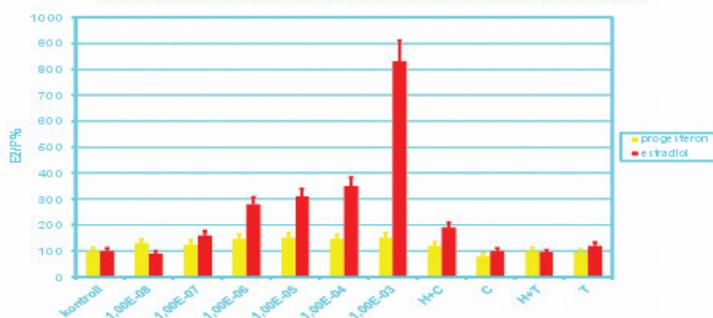


Fig. 1. Progesterone (P) release by human granulosa cells that were stimulated by 3 minute pulses of $100 \mu\text{M}$ serotonin (5-HT). Samples were collected at 15 minute intervals.

Bodin J, Torök A, Timberg KR, Hauf V, Papefuß F, Schwarz H: Serotonin induces progesterone release from the human granulosa cells in a superfused granulosa cells system. *Arch Gynecol Obstet* 253:59-64,1993.

Die Wirkung von Histamin auf Östradiol- und Progesteron-Sekretion in menschlichen Granulosazellen



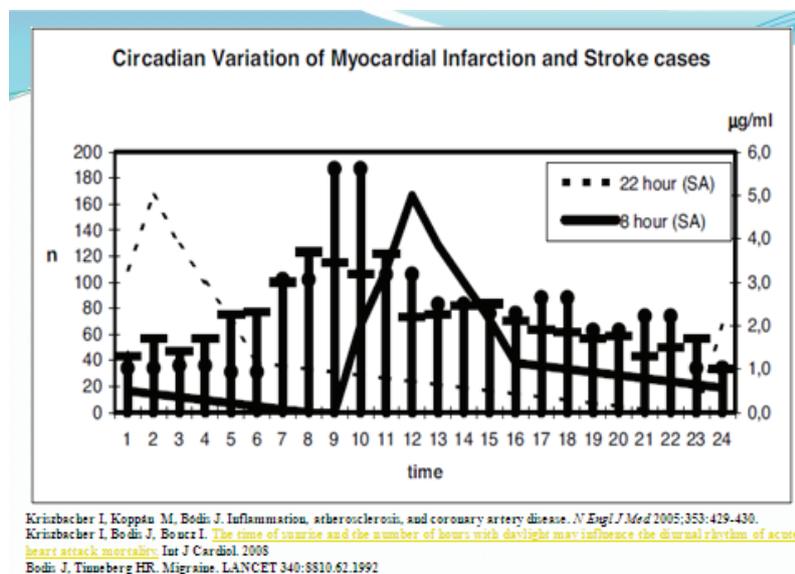
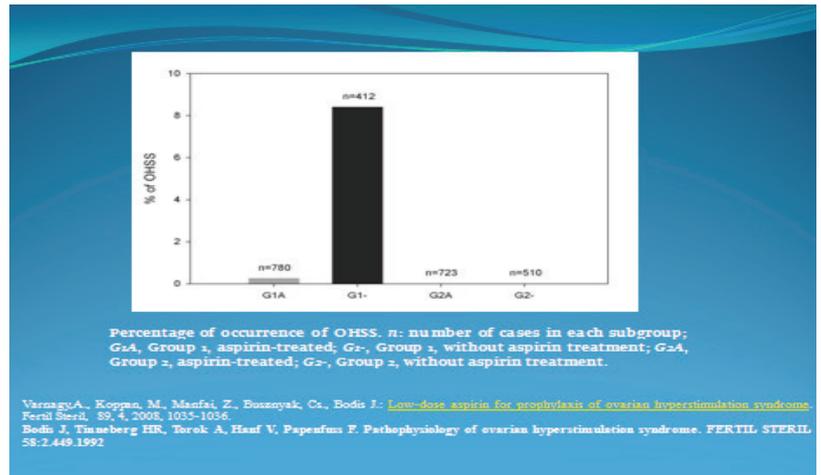
Bodin J, Timberg KR, Schwarz H, Papefuß F, Torök A, Hauf V: The effect of histamine on progesterone and estradiol secretion of human granulosa cells in serum-free culture. *Gynecol Endocrinol* 1993 Dec; 7(4): 235-9.

Granulosazellen hat, die über die H1-Rezeptoren vermittelt wird. Dieser Effekt kann eine physiologische Rolle bei der Regulation der Zellfunktion der Granulosa während des Menstruationszyklus haben.

Wir studierten die Wirkung von niedrig dosiertem Aspirin auf das ovarielle Überstimulationssyndrom (OHSS) in einer ausgewählten Gruppe von Patientinnen. Bei IVF Patientinnen, die sich zwischen 2000 und 2006 einer Initiierung von 3154 IVF-Zyklen unterzogen, wurden Gonadotropin-

Releasing-Hormon-Agonisten in 2425 Zyklen verwendet. 1503 Zyklen wurden nach dem Zufallsprinzip mit niedrig dosiertem Aspirin behandelt, ausgewählt am ersten Tag der kontrollierten ovariellen

Überstimulation, im Vergleich dazu die verbleibenden 922 Zyklen, die nicht behandelt wurden. Die Inzidenz von schwerem oder kritischem OHSS und die Rate der klinischen Schwangerschaften wurde bestimmt. Während dieser Zeitperiode, konnten 45 Fälle von schwerer OHSS nachgewiesen werden. Nur zwei der OHSS Patientinnen hatten zuvor eine Behandlung mit Aspirin erhalten. Auf der Basis unserer vorläufigen Ergebnisse, gehen wir davon aus, dass die Verabreichung von niedrig dosiertem Aspirin während des Eisprungs zur Verhinderung des OHSS bei Hochrisiko-Patientinnen in Betracht gezogen werden sollte.



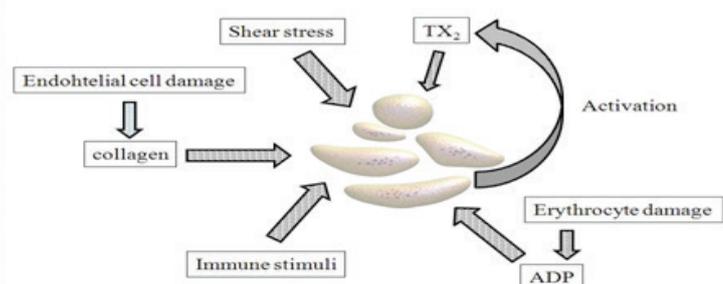
Die Inzidenz von Myokardinfarkt und Stroke zeigen eine deutliche zirkadiane Variation, mit einer Spitzenzeit während des Morgens. Akuter Myokardinfarkt und Stroke treten gehäuft in den frühen Morgenstunden auf (zwischen 05.00 und 12.00 Uhr, Abbildung), wenn die Aggregation von Blutplättchen erhöht ist. Zur Vorbeugung von kardiovaskulären Erkrankungen nehmen Patientinnen in der Regel Aspirin am Morgen. Mit diesem Schema tritt der höchste Plasmaspiegel des Arzneimittels nach der morgendlichen Spitze der kar-

diovaskulären Ereignisse (Bild) auf. Würde man im Gegensatz dazu Aspirin am Abend einnehmen, würde man den höchsten Plasmaspiegel vor der Spitze der thromboembolischen Störungen erreichen.

Heute ist es offensichtlich, dass Blutplättchen eine sehr wichtige Rolle bei der Herausbildung einer Gestose spielen. Es gib Zentren, in denen seit Jahrzehnten die Aspirin-Prophylaxe mit Erfolg eingesetzt wird.

Lymphozyten von 628 schwangeren Frauen wurden auf natürliche zytotoxische Aktivität an humanen embryonalen Fibroblasten-Zellen getestet. Die Werte waren größer oder gleich 40% und wurden als hoch angesehen. Erhöhte Zytotoxizität wurde mit dem Auftreten

Aktivierung der Thrombozyten bei Präeklampsie

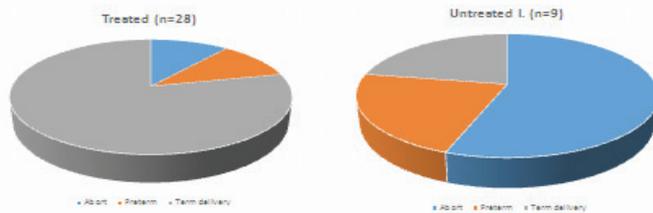


Bodin J, Török A, Timneberg HR: Hypothesis of preeclampsia requires inclusion of the role of platelets. *Am J Obstet Gynecol* 177:1.143-144.1997.
Tamás P, Bodin J: The possible role of microcirculation in the pathophysiology of preeclampsia. *Hypertension in Pregnancy*, 13:215-216.1994.

von vorherigen spontanen Aborten verbunden sowie mit Blutungen und Gebärmutterkontraktionen während der Schwangerschaft, und dies wurde auch zum Zeitpunkt des Testes beobachtet. In 15 von

35 Fällen bei spontanem Abort und in 15 von 34 Schwangerschaften, die zu einem späterem Abort führten, war die zytotoxische Aktivität der Lymphozyten während der Schwangerschaft höher als normal. Eine ähnliche Erhöhung wurde in 38% und 32,7% der Schwangerschaften mit frühresultierendem (n = 121) oder mit niedrigem Geburtsgewicht (n = 101) die Lymphozyten-Zytotoxizität festgestellt, im Gegensatz zu den in 5,4% der unkomplizierten normalen Schwangerschaften. Diese Daten

Habituelle Aborte (LCT>40%)

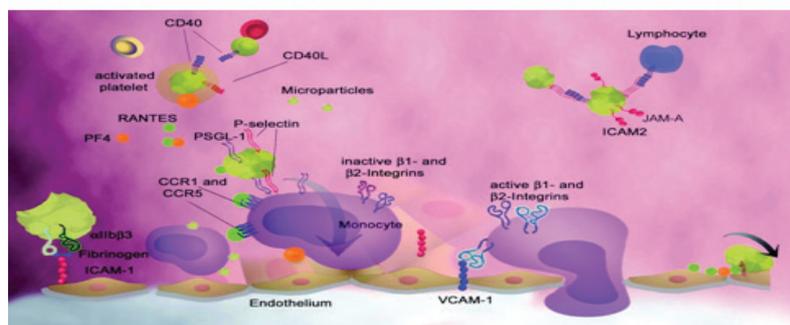


Varga P, Bodis J, Szekeres-Bartho J. High risk pregnancies - where immunology can be of help. AM J REPROD IMMUNOL 51:460 2004

deuten darauf hin, dass zumindest einige der Schwangerschaftspathologien immunologisch vermittelt werden.

Es können Wechselwirkungen von Blutplättchen mit verschiedenen Leukozytensubtypen beobachtet werden. Eine Vielzahl von molekularen Mechanismen und Thrombozyten-assoziierten Komponenten vermitteln die Thrombozyten-induzierte Leukozyten-Infiltration, einschließlich Chemokin-Abscheidung und Regulierung der Aktivierung der Endothelzellen. Eine Vielzahl von Mechanismen und Schlüsselementen wird detaillierter im Text beschrieben.

Plättchen-Leukozyten Interaktionen (1)

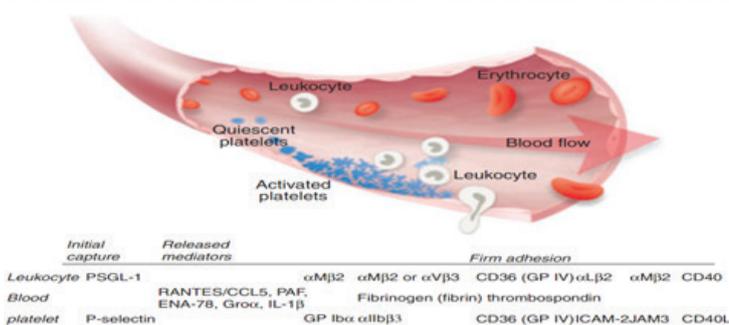


Hundelshausen et al. Platelets as immune cells bridging inflammation and cardiovascular disease. Circ. Res. 100:27.2007

Eskommt zu Rollen, Anbinden, Festhalten und Transmigration der durch die Blutplättchenablagerung geförderten Leukozyten an der Stelle der Gefäßverletzung.

Aktiviert Blutplättchen können Leukozyten an Stellen der Verletzung oder Entzündung rekrutieren. ENA, epitheliales Neutrophil aktivierendes Peptid; GP, Glykoprotein; Gro, wachstumsbedingtes Onkogen; IL, Interleukin; ICAM, ICAM; JAM, junctional Adhäsionsmolekül; PAF.

Plättchen-Leukozyten Interaktionen (2)

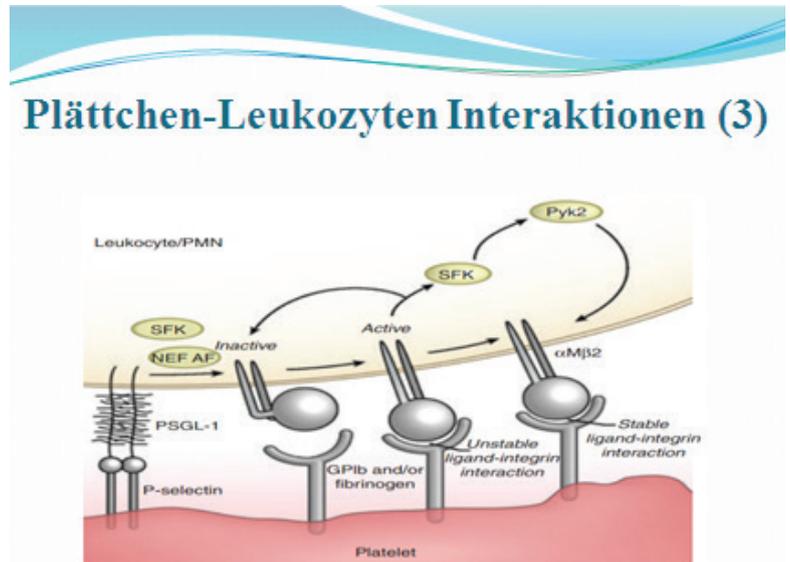


Wagner DD et al. The vessel wall and its interactions. Blood 111:5271.2008

Hypothetisches Schema eines dreistufigen Modells der α M β 2 Aktivität während polymorphkerniger Zellen (PMN) -platelet Haftung. Schritt 1: platelet-PMN Wechselwirkungen werden von P-Selectin vermittelt. Schritt 2: Erzeugung eines von außen nach innen, Src-Familie-Kinase (SFK) -Pyk2-vermit-

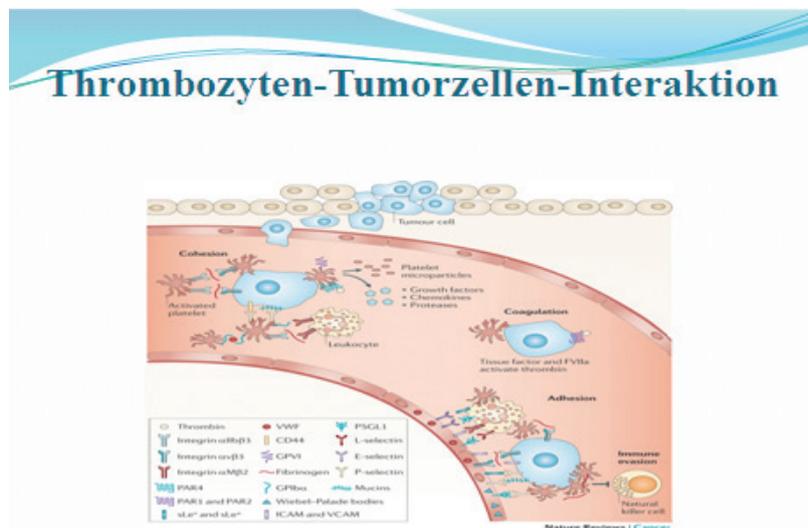
telten Signals (s). Schritt 3: Stabilisierung von Integrin-Ligand-Bindung. AF, Faktor zu aktivieren; GP, Glykoprotein; NEF, negativer Faktor.

Molekulare Koordination zwischen Thrombozyten und Tumorzellen unterstützten Metastasen aus dem Blut. Da Thrombozyten aktiviert werden, durchlaufen sie eine Formänderung und erhöhen ihre Klebrigkeit. Freisetzungsgrenulat und Mikropartikel und der Zusammenhalt der Heteroaggregate führt zur Verewigung von Tumorzellen. Zirkulierende Tumorzellen können mit aktivierten Thrombozyten und Leukozyten interagieren, die Heteroaggregation unterstützt die Bindung an das Endothel und tragen dadurch zur Metastasierung bei. Aktivierte Thrombozyten und Fibrinogen schützen Tumorzellen gegen die natürlichen Killerzellen-Lyse während der hämatogenen Metastasierung. GP, Glykoprotein; ICAM ICAM; PAR, Protease-aktivierten Rezeptor; PSGL1, P-Selektin-Glykoprotein-Ligand-1; sLea, Sialyl-Lewis ein Antigen; sLex, Sialyl-Lewis-x-Antigen; VCAM vascular cell adhesion molecule; vWF von Faktor-Willebrand.



Evangelista V. et al. Src family kinases mediate neutrophil adhesion to adherent platelets. *Blood* 109.2461.2007.

Beachten Sie, dass die Blutplättchen den Ovarien Informationen aus dem zentralen Nervensystem übermitteln, und zwar mit Hilfe der Speicherung und Freigabe von Gehirnstammfaktoren. GnRH: Gonadotropin-Hormon-Releasing-; LH: Luteinisierendes Hormon; FSH: Follikel stimulierendes Hormon; PAF: Platelet Activating Factor; +: Stimulation; -: Hemmung, BDNF: brain-derived neurotrophic factor.

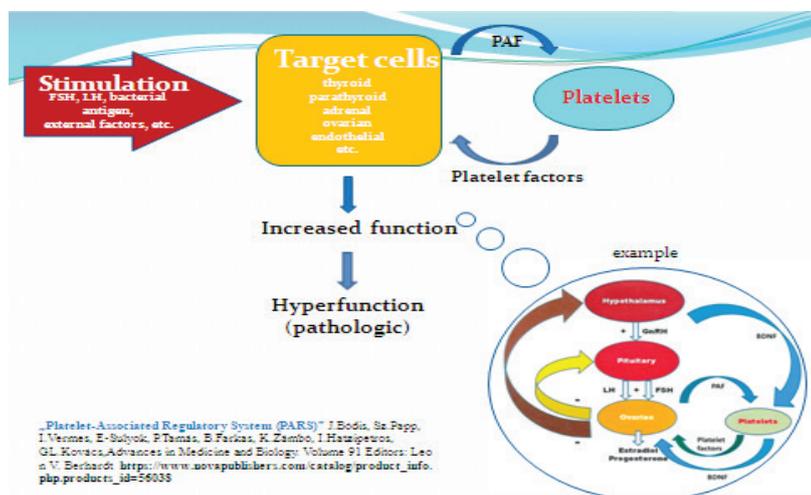


Gay LJ. Et al. Contribution of platelets to tumour metastasis. *Nat.Rev.Cancer* 11.123.2011.

Chemokine, Cytokine und Neurotransmitter in ihrer Granula und mehrere Adhäsionsmoleküle und Rezeptoren auf ihrer Oberfläche. Bedenkt man, dass Blutplättchen in zahlreichen homöostatischen endokrinen Funktionen notwendig sind, ist es sinnvoll, dass ein Plättchen-assoziiertes Regulationssystem (PARS) existiert; interne oder externe Trigger und/oder Reize ergänzen das System und Regulationswege ausgerichtet in Richtung Zielgewebe und/oder Zellen stehen in Verbindung.

Das Signal (PAF oder andere Gewebe-/Zellspezifische Faktoren) kommt aus stimulierten (durch z.B. Hypophysenhormone, Bakterien, externe Faktoren, etc.) Organen oder Zellen und aktiviert Blutplättchen.

Platelet-Aktivierung bedeutet, deren Aggregation, Schlammbildung, weiterhin die Freigabe der genannten biologisch sehr starken Faktoren, die sich lokal verstärken können und gewebespezifische Zellreaktionen vertiefen.



Wenn dieser Prozess herunterreguliert wird oder aus irgendeinem Grund gehemmt wird, kann dies zu einer Unterfunktion eines speziell stimulierten Organs führen. Wenn PARS verstärkt wird, kann es in einer Organüberfunktion gipfeln, was zu schweren Erkrankungen führen kann. Deshalb sind wir der Meinung, dass Blutplättchen nicht nur Zuschauer, sondern Leiter oder aktive Vermittler dieses komplexen Regulationssystems sind, dem

mehrere, noch nicht enthüllte Mechanismen zu Grunde liegen. Mit anderen Worten Blutplättchen sind korpuskulare Boten, die mehr sind als nur ein Mitglied der Hämostase-Familie.



Prof. Dr. József BÓDIS wurde im Jahre 2010 zum Rektor der Universität Pécs ernannt. Vorher war er Dekan der Fakultät für Gesundheitswissenschaften. Er ist Direktor der Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe und Präsident der Ungarischen Rektorenkonferenz, dem Vertretungsorgan von 66 ungarischen Universitäten. Er wurde im Jahre 1989 von der Universität Pécs zum Professor für Gynäkologie und Geburtshilfe ernannt. Im Jahre 1995 erhielt er sein PhD von der Ungarischen Akademie der Wissenschaften, und hat sich 1996 habilitiert. Er erwarb sein DSc an der Ungarischen Akademie der Wissenschaften im Jahre 1999.