



Det här verket är upphovrättskyddat enligt *Lagen (1960:729) om upphovsrätt till litterära och konstnärliga verk*. Det har digitaliserats med stöd av Kap. 1, 16 § första stycket p 1, för forskningsändamål, och får inte spridas vidare till allmänheten utan upphovsrättsinnehavarens medgivande.

Alla tryckta texter är OCR-tolkade till maskinläsbar text. Det betyder att du kan söka och kopiera texten från dokumentet. Vissa äldre dokument med dåligt tryck kan vara svåra att OCR-tolka korrekt vilket medför att den OCR-tolkade texten kan innehålla fel och därför bör man visuellt jämföra med verkets bilder för att avgöra vad som är riktigt.

This work is protected by Swedish Copyright Law (*Lagen (1960:729) om upphovsrätt till litterära och konstnärliga verk*). It has been digitized with support of Kap. 1, 16 § första stycket p 1, for scientific purpose, and may no be disseminated to the public without consent of the copyright holder.

All printed texts have been OCR-processed and converted to machine readable text. This means that you can search and copy text from the document. Some early printed books are hard to OCR-process correctly and the text may contain errors, so one should always visually compare it with the images to determine what is correct.

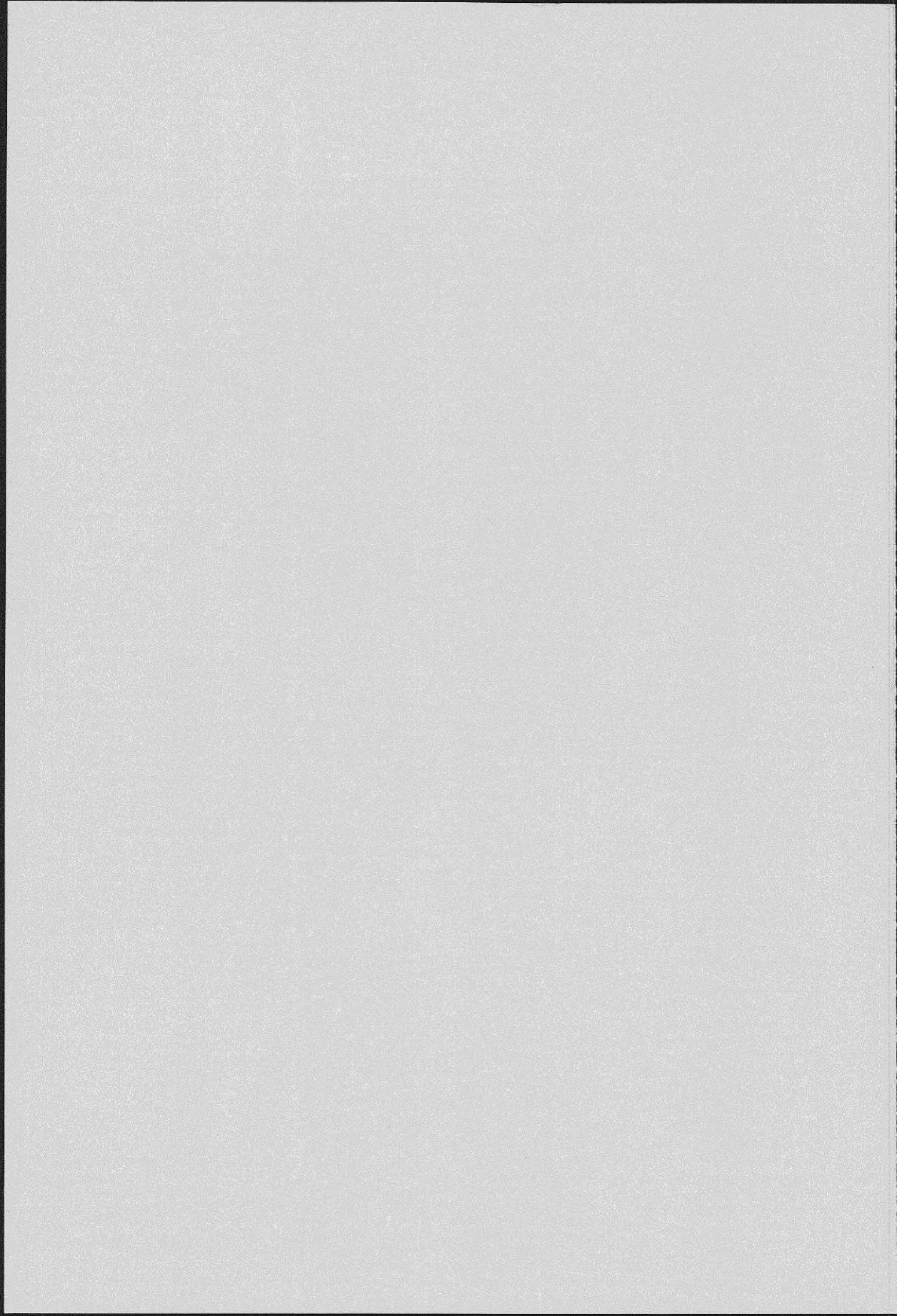


**STUDIER ÖVER DEN ADRENERGA REGLERINGEN
AV DEN UTBYTBARA TROMBOCYTMJÄLTPOOLEN OCH
AV DEN VENÖSA TROMBOCYTKONCENTRATIONEN**

av

Krister Fredén

Göteborg 1979



**STUDIER ÖVER DEN ADRENERGA REGLERINGEN
AV DEN UTBYTBARA TROMBOCYTMJÄLTPOOLEN OCH
AV DEN VENÖSA TROMBOCYTKONCENTRATIONEN**

AKADEMISK AVHANDLING

som för avläggande av medicinæ doktorsexamen
med vederbörligt tillstånd av Medicinska Fakulteten vid Universitetet i Göteborg
offentligen försvaras i stora föreläsningssalen, Centralkliniken,
Östra sjukhuset,
fredagen den 26 januari 1979 kl. 09.00 f.m.

av

Krister Fredén
med. lic.

Göteborg 1979

STUDIES ON THE ADRENERGIC REGULATION OF THE EXCHANGEABLE SPLENIC PLATELET POOL AND OF THE VENOUS PLATELET COUNT.

Language: Swedish.

By: Krister Fredén, Department of Medicine I, Sahlgren's Hospital, and Department of Medicine, Östra Hospital, University of Göteborg, Sweden.

ABSTRACT

The purpose of the present study was threefold: 1) to determine the adrenoceptors responsible for the adrenaline induced effects on the exchangeable splenic platelet pool (ESPP) 2) to study changes in the distribution of the total platelet mass between the ESPP and the venous blood at stimulation and blockade of adrenoceptors 3) to investigate the existence of a nonsplenic platelet pool regulated by adrenergic mechanisms.

The evaluation of the venous platelet concentration was performed by phase microscopy and by using ^{51}Cr -labelled autologous platelets with determination of the platelet-bound radioactivity (PBR). Adrenoceptor agonists used were infused intravenously, while the adrenoceptor antagonists were given orally. The experiments were mainly performed on healthy subjects but both asplenic subjects and patients with different myeloproliferative disorders participated in some of them.

Isoprenaline as well as the β_1 -selective agonist prenalterol and the β_2 -selective agonist salbutamol caused a decrease in the peripheral platelet count in healthy subjects. The decrease caused by prenalterol was, however, considerably less pronounced. The effect of isoprenaline was partly blocked by both β_1 -receptor blockade (metoprolol) and by nonselective β -receptor blockade (propranolol). Propranolol but not metoprolol was able to block the effect on the platelet count induced by salbutamol. It is concluded that both β_1 - and β_2 adrenoceptors mediate a lowering of the peripheral platelet count, but the effect is mainly accomplished via β_2 -receptors.

Using labelled platelets it was shown that during an isoprenaline infusion the radioactivity over the spleen increased concomitantly with a decrease in venous PBR. No change in the PBR was induced by isoprenaline in a group of asplenic subjects. It is concluded that the β -receptor mediated decrease in the venous platelet count is due to an increased pooling of platelets in the ESPP.

Adrenaline is known to induce an increased release of platelets from the ESPP. In the present study this effect of adrenaline was potentiated by pretreatment with propranolol. It is concluded that this effect of adrenaline on the ESPP is mediated via α -adrenoceptors. Furthermore, adrenaline administration to asplenic but otherwise healthy subjects resulted in a slight increase in the PBR. The results suggest the existence of a comparatively small nonsplenic platelet pool.

Acute oral administration of metoprolol and propranolol caused an increase in the platelet count. This increase persisted after one week's treatment with metoprolol in ordinary doses. No similar changes were observed in asplenic subjects. It is concluded that acute and subacute β -receptor blockade cause a shift of platelets from the ESPP to the venous blood.

Key words: adrenoceptor agonist – adrenoceptor antagonist – blood platelets – body surface counting – ^{51}Cr – nonsplenic platelet pool – splenic platelet pool.

Från Medicinska kliniken I, Sahlgrenska sjukhuset, och Medicinska kliniken, Östra sjukhuset, Göteborg.

**STUDIER ÖVER DEN ADRENERGA REGLERINGEN
AV DEN UTBYTBARA TROMBOCYTMJÄLTPOOLEN OCH
AV DEN VENÖSA TROMBOCYTKONCENTRATIONEN**

av

Krister Fredén

Göteborg 1979

STUDIES ON THE ADRENERGIC REGULATION OF THE EXCHANGEABLE SPLENIC PLATELET POOL AND OF THE VENOUS PLATELET COUNT.

Language: Swedish.

By: Krister Fredén, Department of Medicine I, Sahlgren's Hospital, and Department of Medicine, Östra Hospital, University of Göteborg, Sweden.

ABSTRACT

The purpose of the present study was threefold: 1) to determine the adrenoceptors responsible for the adrenaline induced effects on the exchangeable splenic platelet pool (ESPP) 2) to study changes in the distribution of the total platelet mass between the ESPP and the venous blood at stimulation and blockade of adrenoceptors 3) to investigate the existence of a nonsplenic platelet pool regulated by adrenergic mechanisms.

The evaluation of the venous platelet concentration was performed by phase microscopy and by using ^{51}Cr -labelled autologous platelets with determination of the platelet-bound radioactivity (PBR). Adrenoceptor agonists used were infused intravenously, while the adrenoceptor antagonists were given orally. The experiments were mainly performed on healthy subjects but both asplenic subjects and patients with different myeloproliferative disorders participated in some of them.

Isoprenaline as well as the β_1 -selective agonist prenalterol and the β_2 -selective agonist salbutamol caused a decrease in the peripheral platelet count in healthy subjects. The decrease caused by prenalterol was, however, considerably less pronounced. The effect of isoprenaline was partly blocked by both β_1 -receptor blockade (metoprolol) and by nonselective β -receptor blockade (propranolol). Propranolol but not metoprolol was able to block the effect on the platelet count induced by salbutamol. It is concluded that both β_1 - and β_2 adrenoceptors mediate a lowering of the peripheral platelet count, but the effect is mainly accomplished via β_2 -receptors.

Using labelled platelets it was shown that during an isoprenaline infusion the radioactivity over the spleen increased concomitantly with a decrease in venous PBR. No change in the PBR was induced by isoprenaline in a group of asplenic subjects. It is concluded that the β -receptor mediated decrease in the venous platelet count is due to an increased pooling of platelets in the ESPP.

Adrenaline is known to induce an increased release of platelets from the ESPP. In the present study this effect of adrenaline was potentiated by pretreatment with propranolol. It is concluded that this effect of adrenaline on the ESPP is mediated via α -adrenoceptors. Furthermore, adrenaline administration to asplenic but otherwise healthy subjects resulted in a slight increase in the PBR. The results suggest the existence of a comparatively small nonsplenic platelet pool.

Acute oral administration of metoprolol and propranolol caused an increase in the platelet count. This increase persisted after one week's treatment with metoprolol in ordinary doses. No similar changes were observed in asplenic subjects. It is concluded that acute and subacute β -receptor blockade cause a shift of platelets from the ESPP to the venous blood.

Key words: adrenoceptor agonist – adrenoceptor antagonist – blood platelets – body surface counting – ^{51}Cr – nonsplenic platelet pool – splenic platelet pool.

Denna avhandling bygger på följande delarbeten:

- I. Olsson L-B, Kutti J, Lundborg P, Fredén K: The peripheral platelet count in response to intravenous infusion of isoprenaline. *Scand J Haematol* 17: 213, 1976.
- II. Kutti J, Olsson L-B, Lundborg P, Fredén K: The peripheral platelet count in response to intravenous infusion of salbutamol. *Acta Med Scand* 201: 515, 1977.
- III. Fredén K, Olsson L-B, Suurküla M, Kutti J: The exchangeable splenic platelet pool in response to intravenous infusion of isoprenaline. *Scand J Haematol* 20: 335, 1978.
- IV. Fredén K, Olsson L-B, Vilén L, Kutti J: Peripheral platelet count in response to salbutamol before and after adrenergic beta-receptor blockade. *Acta Haematol (Basel)* 60: 310, 1978.
- V. Fredén K, Lundborg P, Vilén L, Kutti J: The peripheral platelet count in response to adrenergic alpha- and beta-1-receptor stimulation. *Scand J Haematol*. In press.
- VI. Kutti J, Fredén K, Melberg P-E, Lundborg P: The exchangeable splenic platelet pool in response to selective adrenergic beta-1-receptor blockade. *Br J Haematol* 37: 277, 1977.
- VII. Fredén K, Lundborg P, Olsson L-B, Vilén L, Kutti J: The peripheral platelet count and the isoprenaline-induced splenic platelet pooling in response to beta-adrenoceptor blockade. Submitted for publication.

Delarbetena kommer att refereras till i texten med sina romerska siffror.

INTRODUKTION

Sedan länge har det varit känt att trombocyterna spelar en viktig roll i koagulationsprocessen. Först under de allra senaste åren har deras betydelse i andra biologiska sammanhang börjat uppmärksammas. Det får nu anses vara klarlagt, att trombocyterna exempelvis aktivt deltar i atherogenesen och i skilda inflammatoriska och immunologiska reaktioner. Den aktuella forskningen har sålunda intensivt fokuserat sitt intresse mot trombocyternas biokemiska och kvalitativa egenskaper.

Mycket liten uppmärksamhet har däremot ägnats åt kvantitativa förändringar i perifera blodets trombocyt-koncentration. Sarajas⁶³ har dock diskuterat möjligheten av att även en relativt liten förhöjning av blodets trombocyt-halt kan vara av betydelse som riskfaktor för utvecklandet av kärlsjukdomar. Inducerad trombocytos anges öka risken för vaskulära komplikationer^{32, 48}. Experimentellt framkallad trombocytopeni har å andra sidan visats minska risken för utveckling av atheroscleros^{24, 52} och av trombo-embolisk sjukdom⁵³. Den trombocytos som man ser vid vissa myeloproliferativa sjukdomstillstånd är förenad med ökad trombosbenägenhet, men paradoxalt nog ibland också med ökad blödningsbenägenhet⁷⁰.

Man har länge känt till att parenteral tillförsel av adrenalin åstadkommer en övergående stegring av trombocyt-halten i blodet^{8, 13}. Mycket tidigt observerades också att splenektomi orsakade en bestående stegring av den venösa trombocyt-koncentrationen⁴¹. Först 1966 visades det dock att ca 30 % av de cirkulerande trombocyterna under normala betingelser finns i mjälten i en sk utbytbar trombocytmjältpool (UTMP)^{5, 57}.

Med ⁵¹Cr-märkta trombocyter har det också klart kunnat beläggas, att UTMP i det närmaste omedelbart mobiliseras vid parenteral adrenalin-tillförsel med en perifer trombocyt-ökning som följd^{5, 9, 39, 42}. Man har också visat, att UTMP ökar med stigande mjältstorlek^{3, 44}. Någon adrenalin-inducerad trombocytökning hos splenektomerade människor har dock inte kunnat påvisas^{5, 9, 39}. Helt nyligen visade emellertid Freedman *et al*²² att adrenalin åstadkom en signifikant perifer trombocytos hos splenektomerade djur. Utifrån dessa resultat postulerade författarna, att det även hos homo bör existera en icke mjältbunden trombocyt-pool.

Hitintills har man dock föga intresserat sig för vilken mekanism som ligger bakom denna adrenalineffekt. Några få studier finns utförda med tillförsel av adrenalin före och efter β -adrenoceptor blockad, men resultaten har varit motsägande^{40, 49}.

Det har upprepade gånger visats att kroppsansträngning kan utlösa en övergående stegring av den perifera trombocyt-halten^{31, 33, 34, 63, 67, 69}. Mekanismen bakom denna trombocytstegring har ingående diskuterats av bl a Sarajas⁶³. Till skillnad från den adrenalinutlösta trombocytstegringen har det i 2 studier angivits, att den ansträngningsutlösta trombocytökningen förefinns även hos aspleniker^{15, 22}.

En adrenergt reglerad fördelning av kroppens trombocytmassa mellan UTMP och perifera blodet i övrigt skulle kunna innebära, att den venösa trombocyt-koncentrationen också påverkas av β -blockerande läkemedel. Dessa medel har under senare år snabbt tillskansat sig en ledande position inom terapin vid olika hjärt-kärlsjukdomar. Det finns mot bakgrund av ovanstående diskussion därför skäl att studera, hur dessa läkemedel påverkar fördelningen av trombocyter.

Den föreliggande studien har planerats *i avsikt att* hos homo:

1. definiera de adrenoceptorer som medierar adrenalinetts effekt på UTMP,
2. studera förskjutningar i trombocytmassan mellan periferi och UTMP vid stimulering och blockering av adrenerga receptorer,
3. undersöka förekomsten av en adrenergt påverkbar extra-lienal trombocytpool.

MATERIAL OCH METODIK

I samtliga delarbeten har experiment utförts på friska försökspersoner. I delarbetena III och VI deltog också en grupp patienter som tidigare splenektomerats av skilda anledningar. Slutligen undersöktes i delarbete VI en grupp patienter med myeloproliferativa sjukdomar med eller utan splenomegali. I föreliggande ramberättelse finns dessutom redovisat resultat av adrenalininfusioner utförda på 3 friska försökspersoner vilka tidigare splenektomerats pga traumatisk mjältruftur. Som "frisk" definierades en försöksperson som: 1) inte hade någon av honom/henne känd pågående sjukdom, 2) vid undersökning av hjärta, lungor, blodtryck, buk och lymfkörtlar befanns ha ett normalt status, 3) hade normalt EKG, 4) hade normala blodprover (hemoglobin, vita, differentialräkning av vita, trombocyter, levervärden och SR).

Alla försökspersoner informerades noggrant om såväl utförandet som ändamålet med undersökningen. Studien var godkänd av den lokala etiska kommittéen.

I samtliga delarbeten bestämdes den venösa trombocyt-koncentrationen med faskontrastmikroskopi¹⁰. I delarbetena III – VII bestämdes också med hjälp av autologa ⁵¹Cr-märkta trombocyter inducerade förändringar i blodets trombocytbundna radioaktivitet. Denna isotopmetod är tidigare i detalj beskriven av Kutti & Weinfeld⁴³. Vid märkningsproceduren användes en Ringer-citrat-dextrose lösning² som inkubationsmedium^{45, 55}. Genomgående skedde trombocytmärkningen dagen före det första försöket. Den längsta tid som förlöpte från återinfusion av märkta trombocyter till sista blodprov i ett enstaka experiment var ca 72 timmar (VII).

I delarbete III utfördes upptagsmätningar över mjälte, lever och hjärta. Den metod som användes finns beskriven i delarbetet och ansluter sig till internationella rekommendationer⁶⁰.

I flera av delarbetena gavs intravenösa infusioner av farmakologiskt aktiva substanser. Under dessa infusionsförsök fanns alltid minst en läkare närvarande. Försöken skedde under så standardiserade betingelser som möjligt. Försökspersonen kopplades via extremitetsavledningar till ett oscilloskop med defibrillator och övervakades med denna apparatur under försökets gång. Venflon-kanyler (diameter 1,4 – 1,7 mm) inlades bilateralt i armbågsvenerna. Den ena kanylen anslöts via en plastslang av engångstyp till en 50 ml glasspruta monterad horisontellt i en konstantinfusionspump. Efter inkoppling och påsättande av blodtrycksmanschett vilade försökspersonen i 10 – 15 minuter innan försöket startades. Under infusionsförsöken togs blodprover från den kontralaterala armen. De adrenerga receptagonister och antagonisterna som användes, kan kort beskrivas enligt följande:

- 1) isoprenalin är en potent stimulerare av både β_1 - och β_2 -receptorer, men är däremot väsentligen överksam vid α -receptorer.
- 2) salbutamol (Ventoline[®], Glaxo Sverige) är en β_2 -receptor agonist. Den stimulerar β -receptorerna i glatt muskulatur i kärlvägg i avsevärt lägre doser, än vad som krävs för att påverka hjärtats β_1 -receptorer.
- 3) prenalterol (Hässle, Sverige) är en selektiv β_1 -receptor stimulerare med ingen eller endast obetydlig effekt på β_2 -receptorerna.
- 4) adrenalin har ungefär samma affinitet till α - som till β_1 - och β_2 -receptorer.
- 5) metoprolol (Seloken[®], Hässle Sverige) är en selektiv β_1 -receptor blockerare.
- 6) propranolol (Inderal[®], ICI, England) blockerar β_1 - och β_2 -receptorer i lika hög grad, d v s den kan karakteriseras som en oselektiv β -blockerare.

RESULTAT OCH SLUTSATSER

Effekt av isoprenalin på UTMP och på perifer trombocytkoncentration

Intravenöst infunderat isoprenalin i en dos av $0.03 \mu\text{g} \times \text{kg}^{-1} \times \text{min}^{-1}$ givet under 6 min orsakade en 6 – 16 %-ig sänkning av den perifera trombocytkoncentrationen i vila hos friska försökspersoner (I, III, VII). Denna nedgång i det perifera trombocyttallet uppträdde samtidigt med en anhopning av trombocytbunden radioaktivitet i mjälten (III). Hos aspleniska individer åstadkom isoprenalin ingen ändring av det perifera trombocyttallet (III). β -adrenoceptor stimulering inducerar alltså en ansamling av trombocyter i mjälten, d v s UTMP ökar i storlek.

Effekt av salbutamol och prenalterol på perifer trombocytkoncentration

En intravenös infusion av salbutamol i dosen $0.27 \mu\text{g} \times \text{kg}^{-1} \times \text{min}^{-1}$ givet under 6 min orsakade, liksom isoprenalin, en minskning av det perifera trombocyttallet på 8 – 14 % (II, IV). I lägre doser (0.03 , 0.06 och $0.09 \mu\text{g} \times \text{kg}^{-1} \times \text{min}^{-1}$) orsakade salbutamol däremot ingen signifikant nedgång av trombocyttallet (II). Den med isoprenalin jämförbara sänkningen erhöles alltså först när salbutamol infunderades i 9-faldigt högre dos än isoprenalin.

Vid intravenös infusion av prenalterol (V) erhöles efter högsta dosen (4.5 mg), som hade en uttalad effekt på hjärtats kontraktilitet och frekvens, endast en lätt sänkning av trombocyttallet på 4 % hos friska försökspersoner.

Inverkan av metoprolol och propranolol på isoprenalins och salbutamols sänkning av trombocytkoncentrationen

Isoprenalin infunderades ($0.03 \mu\text{g} \times \text{kg}^{-1} \times \text{min}^{-1}$) under 6 min före och efter peroral tillförsel av metoprolol (50 mg) respektive propranolol (40 mg) (VII). Båda medlen blockerade partiellt den isoprenalin inducerade sänkningen av den venösa trombocytkoncentrationen. Dock syntes propranolol vara något mer effektivt i detta avseende. Däremot blockerade propranolol fullständigt effekten på trombocyttallet av en salbutamolinfusion i dosen $0.27 \mu\text{g} \times \text{kg}^{-1} \times \text{min}^{-1}$, medan metoprolol föga påverkade densamma (IV). Det kan tolkas som att salbutamolets påverkan på den perifera trombocytkoncentrationen medieras via

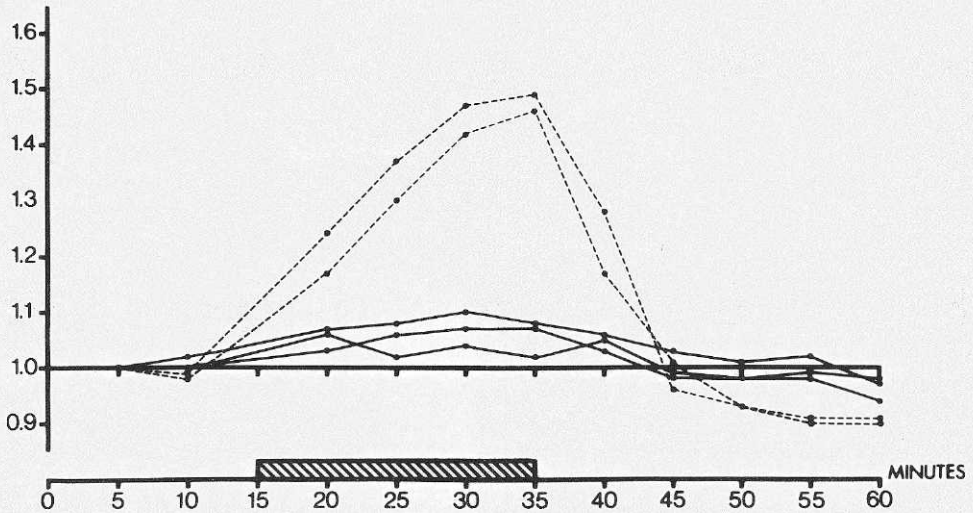


Fig. 1. Förändringar i trombocytbunden radioaktivitet vid i.v. infusion av adrenalin i en dos av $0.35 \mu\text{g} \times \text{kg}^{-1} \times \text{min}^{-1}$ givet under 20 min till 3 splenektomerade (—) och 2 friska (----) försökspersoner. Försöken utfördes med hjälp av autologa ^{51}Cr -märkta trombocyter. Det första värdet i varje försök sattes arbiträrt till 1.0 och alla därpå erhållna värden relaterades till detta utgångsvärde.

β_2 -receptorer och att dess effekt på β_1 -receptorerna i detta sammanhang synes negligierbar. Isoprenalinetts effekt på blodets trombocyt-koncentration förefaller följaktligen huvudsakligen vara medierad via β_2 -receptorer, även om β_1 -receptor stimulering synes innebära en additiv effekt.

Inverkan av α -receptor stimulering på den perifera trombocyt-koncentrationen

Adrenalin infunderades under 6 min i dosen $0.09 \mu\text{g} \times \text{kg}^{-1} \times \text{min}^{-1}$ till 3 friska försökspersoner före och efter oral tillförsel av 40 mg propranolol (V). I alla 3 försöken åstadkoms en momentan förhöjning av det perifera trombocyttalet både före och efter β -receptor blockad. Den adrenalinutlösta förhöjningen av trombocyttalet accentuerades av β -blockaden och ökade från 12 till 20 % (medelvärden efter 5 min infusion). Det tycks således som om uttömningen av trombocyter från UTMP medieras via α -receptorer.

Effekt av adrenalin på den perifera trombocyt-koncentrationen vid avsaknad av mjälte

I avsikt att undersöka förekomsten av en icke mjältbunden trombocyt-pool gavs till 3 aspleniska, i övrigt friska försökspersoner intravenösa infusioner av adrenalin i dosen $0.35 \mu\text{g} \times \text{kg}^{-1} \times \text{min}^{-1}$ under 20 minuter. Försökspersonerna var 35, 33 och 32 år gamla och hade alla splenektomerats mer än 5 år tidigare på grund av traumatisk mjältruftur. Deras respektive trombocyt-tal i vila var 241, 374 och $302 \times 10^9 / \text{l}$. Som framgår av Fig. 1 erhöles man i alla tre experimenten en klar uppgång i den venösa trombocytbunda radioaktivite-

ten på 10, 6 och 7 % över respektive basälvärde. Vidare utfördes som jämförelse identiska försök på 2 friska försökspersoner, båda 18 år gamla. Deras trombocyttal i vila var 263 och $257 \times 10^9/l$. I anslutning till adrenalininfusionen steg deras trombocyttal med 46 % respektive 49 % (Fig. 1). Försöken utfördes med användning av autologa ^{51}Cr -märkta trombocyter. Hämatokritvärdet förhöll sig hos en av de splenektomerade försökspersonerna oförändrat (48 %), medan det hos de 2 övriga steg från 42 % till 43 %. Hämatokritvärdet hos de 2 friska kontrollerna steg från 42 % till 44 % respektive från 43 % till 46 %. Dessa resultat talar starkt för att det hos homo existerar en liten, icke mjältbunden trombocyt-pool, som kan mobiliseras vid adrenoceptor stimulering.

Effekt av β -receptor blockad på den perifera trombocytkoncentrationen

Den selektiva β_1 -blockeraren metoprolol gavs i en peroral dos av 50 mg till tre grupper av försökspersoner, nämligen: 1) 15 friska 2) 5 splenektomerade 3) 10 patienter med myeloproliferativa sjukdomar och varierande grad av splenomegali (VI). I grupp 1) noterades en signifikant förhöjning av det perifera trombocyttalet som varade mer än 4 timmar. Det genomsnittligt högsta värdet förelåg vid 2.5 timme och uppgick till 10 % över basälvärdet. Grupp 2) uppvisade däremot ingen förhöjning av den venösa trombocytkoncentrationen efter 50 mg metoprolol. I grupp 3) orsakade metoprolol en förhöjning av det perifera trombocyttalet som dock inte var signifikant. En tendens till förhöjning noterades dock med ett maximum efter 2.5 timme och en genomsnittlig ökning vid denna tidpunkt på 6 % över basälvärdet ($t = 2.0; 0.10 > p > 0.05$). Någon skillnad i trombocytökning mellan de av patienterna som hade splenomegali och de som hade normalstor mjälte kunde inte iakttagas. Dessa försök visar att blockad av β_1 -receptorerna orsakar en minskning av UTMP med en ökad venös trombocytkoncentration som följd. Effekten tycks dock inte accentueras vid tillstånd med patologiskt förstörd mjältpool.

I en jämförande studie erhöles 20 friska försökspersoner 50 mg metoprolol respektive 40 mg propranolol peroralt i engångsdos (VII). Studien genomfördes cross-over enligt randomiserat mönster med minst 1 vecka mellan varje administreringstillfälle. De använda doserna av β -blockerare har visat sig vara ekvipotenta med avseende på reduktion av arbetsinducerad tachycardi, alltså en β_1 -effekt på hjärtat³⁶. Båda medlen befanns åstadkomma signifikanta förhöjningar av det perifera trombocyttalet på 8 respektive 6 % över basälvärdet.

En isoprenalininfusion till 7 friska försökspersoner i dosen $0.03 \mu\text{g} \times \text{kg}^{-1} \times \text{min}^{-1}$ före och efter β -receptor blockad med 50 mg metoprolol respektive 40 mg propranolol visade, att båda medlen utöver att förhöja antalet trombocyter i plasma också reducerade isoprenalinets trombocytkoncentrationssänkande effekt (VII). Isoprenalin efter β -blockad förmådde inte sänka trombocytkoncentrationen från det av respektive β -blockerare förhöjda basälvärdet ner till det ursprungliga utgångsvärdet. Man kan sammanfatta dessa fynd så att såväl β_1 -selektiv som oselektiv β -receptor blockad kan åstadkomma en förhöjning av den venösa trombocytkoncentrationen både i vila och vid tillförsel av isoprenalin. Eftersom vare sig isoprenalin eller metoprolol åstadkom någon förändring av den venösa trombocytkoncentrationen hos aspleniker (III, VI) bör slutsatsen kunna dras att β -blockerarna utövar sin effekt genom att blockera mjältens trombocytupptagande förmåga.

För att studera om effekten på UTMP kvarstår vid längre tids tillförsel av β -blockerare gavs till 9 friska, manliga försökspersoner metoprolol i dosen $100 \text{ mg} \times 2$ per os under 7 dagar. Tabletterna intogs kl. 08 och kl. 20. En förhöjning av det perifera trombocyttalet

som kvarstod efter 7 dagar kunde noteras. Medelvärdet för trombocyt-koncentrationen den första dagens morgon, omedelbart före den första läkemedelsdosen, var 194 ± 9 (SE) $\times 10^9/l$. Den 7:e dagens morgon var motsvarande trombocyt-tal 214 ± 17 (SE) $\times 10^9/l$. Medelvärdet 150 min efter morgondosen den sista dagen var 223 ± 17 (SE) $\times 10^9/l$. Uppgången från första dagens basalvärde till sjunde dagens andra värde var statistiskt signifikant ($t = 2.5$; $p < 0.05$). Hos friska försökspersoner tycks alltså den trombocythöjande effekten av β_1 -receptor blockad kvarstå efter en veckas regelbunden behandling.

DISKUSSION

En receptor kan definieras som en del av en målcell som specifikt och reversibelt interagerar med en effektormolekyl, för att bilda ett komplex med de speciella egenskaper som initierar en kedja av händelser, vilka slutligen leder till en svarsaktion hos cellen. Storleken på detta svar anses vara proportionell till den koncentration av receptor-agonist komplex som föreligger⁵¹.

Föreliggande arbete har försökt klarlägga den utbytbara trombocytmjältpoolens adrenerga receptorreglering. Isoprenalin inducerar vid infusion en sänkning av trombocyt-koncentrationen i venblod. Denna sänkning är förenad med ett ökat upptag av trombocyter i mjälten (III). Samtidigt ses en minskad trombocytansamling i levern trots att detta organ, liksom mjälten, under isoprenalintillförsel erhåller ett ökad blodtillflöde⁶⁶. Hos aspleniker inducerar däremot isoprenalin inte någon förändring av blodets trombocyttal (III). β -receptorer medierar alltså ett ökat upptag av trombocyter i mjälten (UTMP) och effekten tycks vara selektiv just för detta organ.

1973 visades i ett kort meddelande att isoprenalin orsakade en minskning av den perifera trombocyt-koncentrationen hos friska försökspersoner och att denna isoprenalineffekt kunde blockeras med propranolol⁴⁵. Detta fynd har bekräftats i föreliggande arbete (VII). β -receptor blockad har emellertid också angetts kunna förhindra adrenalinets trombocythöjande effekt⁴⁹. Denna observation kunde emellertid inte reproduceras av Kral *et al.*⁴⁰. Vi har visat att propranolol genom att "demaskera" α -receptorerna i stället förstärker adrenalinets förmåga att höja den perifera trombocyt-koncentrationen (V). Detta fynd talar för att minskningen av trombocyter i UTMP vid adrenalintillförsel medieras via α -receptorer. Vid noggrann genomgång av McClure och medarbetares data⁴⁹ finner man, att adrenalin även efter β -blockad åstadkom en ökning av trombocyttalet på i genomsnitt 21 %. Motsvarande ökning före blockad var 26 %. Detta antyder att β -blockad skulle något minska adrenalinets effekt på UTMP. Någon statistisk redovisning av resultaten finns ej i nämnda arbete. Efter tillförsel av α -blockeraren phentolamin sjönk trombocyttalet i vila med 17 %. Vid infusion av adrenalin under pågående α -blockad sjönk trombocyttalet ytterligare 16 %. Den sänkning som iaktogs efter α -blockad och som förstärktes vid adrenalininfusion kan förklaras med att β -receptorerna i den situationen ökade trombocytinnehållet i UTMP. Dessa iakttagelser stödjer de av oss ovan framlagda bevisen om α - och β -receptorernas respektive inverkan på mjältpoolingen av trombocyter. Adrenalinets välkända förmåga till uttömning av mjältpoolen^{5, 9, 39} beror alltså på en kombinerad effekt av oppositionellt verkande α - och β -receptorer.

Både selektiv β_1 - och β_2 -receptor stimulering inducerar en sänkning av det perifera trombocyttalet (II, IV, V). Liknande resultat har nyligen också publicerats av Ingram *et al.*³⁵. Salbutamol kan åstadkomma en lika stor sänkning av trombocytkoncentrationen som isoprenalin (I, II). Även prenalterol kan sänka blodets trombocythalt men i mindre omfattning (V). Dessa fynd talar för att huvudsakligen β_2 -receptorer är av betydelse även om β_1 -receptorerna har en additiv effekt.

Verknings sättet för den adrenerga regleringen av UTMP är på intet sätt klarlagd. I det följande redovisas några faktorer som bör kunna påverka mjältens trombocythalt. Det är väl känt, att mjältblodflödet och mjältvolymen står under inflytande av det autonoma nervsystemet^{12, 14}. Basalflödet i mjälten anges till mellan 100 och 500 – 700 ml per min och mjältvolymen till cirka 120 ml^{44, 73, 74}. Mjältflödet anges under maximala betingelser kunna öka med 275 %⁴⁷. Även mjältvolymen kan under dessa omständigheter öka något²⁷. Hos människa synes emellertid den kontraktila ”nät kapseln” av glatta muskelceller i mjältens trabekelverk vara föga utvecklad, vilket innebär att den möjliga volymförändringen vid muskelkontraktion är liten²⁷. Adrenalin orsakar en kontraktion av den glatta muskulaturen i mjältblodkärlets väggar och följaktligen också en vasokonstriktion^{7, 56}. Isoprenalin å andra sidan initierar en dilatation av mjältens kärlbädd^{7, 29, 61}. Rena flödesförändringar utgör sannolikt en del av grunden för de iakttagna förändringarna i perifer trombocytkoncentration vid tillförsel av olika adrenerga agonister. β -receptor stimulering orsakar ett ökat mjältblodflöde och förser därmed mjälten med fler trombocyter per tidsenhet. Den samtidiga volymökningen av mjälten är emellertid så liten⁷ att den inte ensam kan förklara ökningen av UTMP. En sekvestrering av trombocyter i mjältvävnaden genom någon aktiv mekanism måste därför också anses föreligga.

I mjälten föreligger två typer av kretslopp för blodet, ett öppet och ett slutet^{59, 71}. Det slutna är av den vanliga kärlbäddstypen med direkt endotelkontinuitet från artär till ven. Det öppna kretsloppet består i, att en viss mängd av tillfört artärblod leds ut i den röda pulpan, för att sedan via denna söka sig åter till vensidan, till de s.k. sinusoiderna. Hur stor del av det totala mjältflödet som vardera av dessa två kretslopp svarar för under olika omständigheter är oklart. Mjältpulpan har visats vara rik på noradrenalin²⁰. Man har också påvisat adrenerga nervändterminaler i den röda pulpan⁷⁵. Trombocyter har iakttagits ansamlade enstaka och i löst packade aggregat längs sinusoidernas väggar och i den röda pulpan^{17, 18}. Dessa trombocyter var ofta förändrade till formen vilket tolkades som att de var aktiverade¹⁸. Man har föreslagit att nervändterminalerna genom en noradrenalininducerad effekt skulle kunna ansamla trombocyter genom reversibel aggregation^{11, 75}. Man kan därför föreslå hypotesen att den röda pulpan genom ökat blodflöde i mjälten vid β -receptor stimulering får tillgång till fler trombocyter per tidsenhet. Detta i sin tur skulle ge en ökad möjlighet till infångning av dessa trombocyter i den röda pulpan och i sinusoiderna. Vid α -receptor stimulering minskas å andra sidan den röda pulpans tillflöde av trombocyter, samtidigt som kärlträdets kontraktion tvingar ut trombocyterna i mjältvenen.

UTMP och cirkulationen i övrigt utgör två fritt kommunicerande kärl avseende trombocytfördelningen dem emellan^{5, 30, 57}. Uttömningen av mjältens trombocytpool vid adrenalininfusion är närmast momentan^{5, 9, 39}. Hos vissa species får man i anslutning till adrenalin tillförsel också en signifikant ökning av det venösa hämatokritvärdet beroende på en aktiv tömning av en stor röd blodkroppspool i mjälten. Hos friska människor är denna pool av underordnad betydelse^{7, 58} och hämatokritstegringen därför ingen eller mycket liten.

Det är också intressant att notera, att det i mjälten föreligger skillnader i trombocyt- och lymfocytkinetiken. Man har vid adrenalintillförsel iakttagit en ökad lymfocythalt i perifer blodet^{23, 26} och en minskad lymfocythalt i mjältvävnaden²⁸. Emellertid förorsakar även isoprenalintillförsel en ökad lymfocytkoncentration perifert²⁶. Både α - och β -receptorstimulering har visats orsaka ett ökat utflöde av lymfocyter från mjälten¹⁹. Dessa iakttagelser antyder att det finns en för trombocyter selektiv fångstmekanism i mjälten.

Nyligen har det klart visats att trombocyter på sin yta bär α -receptorer^{4, 38}. Även förekomst av β -receptorer på trombocytytan har diskuterats^{1, 50}. Huruvida en aktivering av dessa ytbundna receptorer spelar någon roll för trombocyternas fördelning mellan UTMP och blod kan man för närvarande inte spekulera över.

I vissa studier har man gjort gällande att det existerar en extra-lienal trombocyt-pool och lungorna har föreslagits vara en trombocytreservoar^{37, 64, 65}. Kroppsansträngning orsakar trombocytos både hos friska och hos aspleniska individer^{15, 22}. Trombocytökningen förefaller dock i gemen vara kraftigare hos intakta individer. På homo har det upprepade gånger visats att adrenalintillförsel i frånvaro av mjälte inte ger en ökning av den perifera trombocyt-koncentrationen^{5, 9, 39}. Helt nyligen har det dock visats att adrenalin kan orsaka en perifer trombocytos hos hund och kanin även efter splenektomi²². De preliminära resultat som redovisats i föreliggande arbete visar dock att man hos splenektomerade men i övrigt friska försökspersoner kan framkalla en måttlig trombocytökning vid adrenalintillförsel. Våra fynd skiljer sig alltså från resultaten av tidigare undersökningar och orsaken till dessa skillnader låter sig inte helt förklaras ens vid en noggrann genomgång av de olika publikationerna. Vissa synpunkter förtjänar dock att tas fram i detta sammanhang. Kotilainens³⁹ försök utfördes på tre individer, varav två var pancytopena och en hade lymfosarkom. Branehög *et al.*⁹ infunderade adrenalin till sex splenektomerade patienter med idiopatisk trombocytopen purpura. I båda dessa grupper av sjuka individer kan man givetvis tänka sig någon okänd faktor som förhindrar extra-lienal trombocyt-pooling. Alternativt kan man också tänka sig att de extra-lienalt anhopade trombocyterna av någon anledning inte kunde mobiliseras av adrenalintillförsel. Aster⁵ infunderade däremot adrenalin till nio friska försökspersoner. Tre av dem studerades med hjälp av ⁵¹Cr-märkta autologa trombocyter. De sex övriga studerades med trombocyträkning i faskontrastmikroskop. Orsaken till skillnaderna mellan Asters⁵ och våra försök är tills vidare oklar.

Som redan nämnts är UTMP känsligare för β_2 - än för β_1 -receptorstimulering. Trots detta påverkade ekvipotenta doser av metoprolol och propranolol likvärdigt den perifera trombocyt-koncentrationen i vila (VII). Vid tillförsel av isoprenalin syntes däremot propranolol blockera den trombocyt-sänkande effekten bättre än metoprolol (VII). En infusion av salbutamol orsakade å andra sidan, trots metoprololtillförsel, en oförminskad sänkning av trombocyt-koncentrationen perifert (IV). Däremot var under försöket salbutamols effekt på β_1 -receptorerna (av hjärtfrekvensen att döma) helt blockerad. Propranolol å andra sidan blockerade salbutamols effekt på den venösa trombocytthalten fullständigt (IV). Eftersom det visats att β_2 -receptorer dominerar vad gäller regleringen av UTMP, kunde man förvänta sig att propranolol mer effektivt än metoprolol skulle öka den perifera trombocytthalten. Det är dock svårt att bedöma betydelsen för mjältens blodflöde av de centrala och perifera hämodynamiska förändringarna som åstadkoms av β_1 -selektiv respektive oselektiv β -blockad, och därmed också dess betydelse för ansamlingen av trombocyter i UTMP. Att β -blockad påverkar den perifera trombocyt-koncentrationen hos friska förklaras sannolikt av

att den endogena, basala tonusen på α -receptorerna då "demaskeras", varför jämvikten i trombocytmassans fördelning förskjuts till blodets förmån. Det är troligen också så, att ju större mjältpoolen är hos en frisk människa, desto större blir utsläppet av trombocyter från mjälten vid β -blockad²¹. Detta tycks emellertid inte gälla vid tillstånd med patologiskt ökad trombocytmassa och förstörd mjälte (VI).

Som en konsekvens av förändringarna i mjältens trombocytpool finner man relaterade förskjutningar i den venösa trombocytkoncentrationen. Huruvida dessa av adrenoceptor manipulation inducerade förändringarna av blodets trombocythalt är av klinisk betydelse är givetvis svårbedömt. Man får förmoda att de förskjutningar i trombocytkoncentrationen som iaktas i venöst blod också avspeglar sig i artärblodet. En intressant fråga i detta sammanhang är om den akuta β -blockadens trombocythöjande effekt kvarstår även under långtidsbehandling med β -blockerande medel. Förskjutningar i blodtrombocytkoncentrationen är en faktor av patogenetisk betydelse i utvecklandet av kardio-vaskulära sjukdomstillstånd. Sålunda tycks trombocytopeni kunna skydda mot atheroscleros och trombo-embolism^{24, 52, 53}. Trombocytos å andra sidan synes utgöra en riskfaktor just för dessa sjukdomstillstånd^{48, 70}. I de här refererade arbetena rör det sig dock om kvantitativt relativt stora förändringar i trombocythalten hos patienter med olika sjukdomar eller hos djur under experimentella förhållanden. Den trombocythöjning som erhålls efter akut β -blockad rör sig bara om storleksordningen 10 % över utgångsvärdet. Emellertid föreligger stora interindividuella skillnader och förhöjningar på över 30 % finns registrerade i våra försök. Frågan om den långsiktiga effekten på trombocytkoncentrationen av β -blockad bör därför, med tanke på den växande förståelsen av trombocytternas roll i utvecklandet av akut och kronisk hjärt-kärlsjukdom, bli föremål för närmare analys. I detta sammanhang bör påpekas, att studier visat att propranolol har en hämmande effekt på trombocyttaggregationen^{25, 54, 72}. Denna effekt var inte bunden till läkemedlets β -blockerande egenskap utan förorsakades sannolikt av den s.k. membranstabiliserande faktorn hos medlet^{54, 72}. Practolol, en selektiv β_1 -blockerare som saknar membranstabiliserande effekt, har däremot ingen aggregationshämmande förmåga⁷². Den kliniska betydelsen av förändringar i trombocytternas aggregationsbenägenhet är ännu inte helt säkerställd. Därför är det av vikt, att man i framtida långtidsstudier tar hänsyn till β -blockerarnas inverkan på trombocytterna ur både kvalitativ och kvantitativ synpunkt.

SAMMANFATTNING

Avsikten med föreliggande arbete var att undersöka effekten av adrenoceptor stimulering och blockering på distributionen av kroppens trombocytmassa mellan den utbytbara trombocytmjältpoolen och cirkulationen i övrigt. Experimenten utfördes huvudsakligen på relativt unga, friska försökspersoner. I några studier användes också aspleniska försökspersoner och patienter med myeloproliferativa sjukdomar.

Resultaten har visat att oselektiv β -receptor stimulering minskade halten av trombocyter i venblod genom att öka UTMP:s storlek. I detta avseende var β_2 -receptor stimulering effektivare än β_1 -receptor stimulering. En kombinerad stimulering av båda receptortyperna förefaller ha en additiv effekt på den perifera trombocytkoncentrationen och på UTMP. Genom tillförsel av adrenalin före och efter oselektiv β -blockad har visats att α -receptorer ensamma är ansvariga för adrenalinetts välkända förmåga att mobilisera trombocyter från UTMP. Vidare erhöles i akutförsök med både selektiv β_1 - (metoprolol) och oselektiv β -blockad (propranolol) en ökning av blodets trombocythalt. Hos aspleniska försökspersoner uteblev emellertid den av metoprolol hos friska inducerade trombocytförhöjningen. Dessa fynd har tolkats som att tillskottet av trombocyter till blodet vid β -receptor blockad kommer från UTMP. Efter en veckas regelbunden tillförsel av metoprolol till friska försökspersoner var venblodets trombocythalt fortfarande förhöjd. Slutligen har det också visats, att det hos splenektomerade individer tycks finnas en liten trombocytpool som kan mobiliseras av adrenalin. Däremot påverkar inte β -receptor manipulering den venösa trombocytkoncentrationen hos splenektomerade individer.

Många har bidragit till att jag lyckats fullfölja detta arbete, men särskilt vill jag tacka:

Doc. Jack Kutti som initierade studien och som genom hela dess tillkomst tålmodigt och utifrån djup kunskap, med aldrig sinande kraft, stöttat mig i arbetets alla faser.

Doc. Per Lundborg som genom att deltaga i planeringen av studien, liksom genom att beredvilligt ställa upp för diskussioner i anslutning till dess genomförande, på ett värdefullt och vänligt sätt bidragit till dess fullföljande.

Mina medförfattare i övrigt Per-Erik Melberg, Lars-Bertil Olsson, Madis Suurküla och Lars Vilén, vilka alla genom sina arbetsinsatser och genom diskussioner av studiens olika delar varit till ovärderlig hjälp. Särskilt vill jag dock tacka Lars-Bertil Olsson för allt arbete han lagt ner framför allt under studiens inledning.

Doc. Göran Bojs som hjälpt mig under arbetets gång genom att under tiden på Medicin III förse mig med utmärkta arbetsförhållanden och genom att hela tiden bidra med intressanta synpunkter på olika aspekter av studien.

Doc. Lars Wilhelmsen som visat tilltro till min förmåga att genomföra arbetet genom att under tiden på Östra låta mig disponera forskningstid och lokaler, båda nödvändiga för studiens fullföljande.

Marianne Dahlberg som med gott humör och genom ambitiöst arbete varit till mycket stor hjälp i både laboratorie- och manuskriptarbete.

Helena Nordlinder som under studiens inledningsfas hjälpt mig i laboratoriearbetet.

Bodil och Bo Liander vilka båda med vänlighet och entusiasm hjälpt mig med värdefulla råd och synpunkter under arbetets gång.

Sjuksköterskorna på forna Medicin III vilka hjälpt mig i laboratoriearbetet och dessutom med vänligt tålamod accepterat mitt springande mellan vårdavdelningen och laboratoriet.

Barbro Johansson, Birgitta Lumbye och Suzanne Tullin vilka alla hjälpt mig med det tidsödande förfärdigandet av det slutgiltiga manuskriptet och alla dess förlagor.

Sofia, Katarina och Annika vilka alla tålmodigt stått ut med en allt mer upptagen och tröttkörd pappa.

Det föreliggande arbetet har understötts genom anslag från Göteborgs Läkaresällskap, Göteborgs Universitet, Hässle AB, Mölndal och Förenade Liv Ömsesidiga Gruppörsäkringsbolag, Stockholm.

REFERENSER

1. Abdulla YH: β -adrenergic receptors in human platelets. *J Atheroscler Res* 9: 171, 1969.
2. Abrahamsen AF: A modification of the technique for ^{51}Cr -labelling of blood platelets giving increased circulating platelet radioactivity. *Scand J Haematol* 5: 53, 1968.
3. Abrahamsen AF: Effects of an enlarged splenic platelet pool in Hodgkin's disease. *Scand J Haematol* 9: 153, 1972.
4. Alexander RW, Cooper B, Handin RI: Characterization of the human platelet α -adrenergic receptor. *J Clin Invest* 61: 1136, 1978.
5. Aster RH: Pooling of platelets in the spleen: Role in the pathogenesis of "Hypersplenic" thrombocytopenia. *J Clin Invest* 45: 645, 1966.
6. Ayers AB, Davies BN, Withrington PG: The responses of the isolated perfused spleen of man to sympathetic nerve stimulation, catecholamines and polypeptides. *Br J Pharmacol* 40: 575 P, 1970.
7. Ayers AB, Davies BN, Withrington PG: Responses of the isolated, perfused human spleen to sympathetic nerve stimulation, catecholamines and polypeptides. *Br J Pharmacol* 44: 17, 1972.
8. Benhamou E: L'exploration fonctionnelle de la rate: Diagnostic et traitement des syndromes splénique. Paris, Masson, s. 46, 1933.
9. Branchög I, Weinfeld A, Roos B: The exchangeable splenic platelet pool studied with epinephrine infusion in idiopathic thrombocytopenic purpura and in patients with splenomegaly. *Br J Haematol* 25: 239, 1973.
10. Brecher G, Schneiderman M, Cronkite EP: The reproducibility and constancy of the platelet count. *Am J Clin Pathol* 23: 15, 1953.
11. Bygdeman S: Effect of α - and β -receptor blocking agents on platelet aggregation and uptake of noradrenaline. *Acta Physiol Scand* 73: 28 A, 1968.
12. Celerander O: The range of control exercised by the sympathicoadrenal system. *Acta Physiol Scand suppl* 116, 1954.
13. Chatterjea JB, Dameshek W, Stefanini M: The adrenalin (epinephrin) test as applied to hematologic disorders. *Blood* 8: 211, 1953.
14. Davies BN, Withrington PG: The actions of drugs on the smooth muscle of the capsule and blood vessels of the spleen. *Pharmacol Rev* 25: 373, 1973.
15. Dawson, AA, Ogston D: Exercise-induced thrombocytosis. *Acta Haematol (Basel)* 42: 241, 1969.
16. Didisheim P, Fuster V: Actions and clinical status of platelet-suppressive agents. *Semin Haematol* 15: 55, 1978.
17. Elgjo, RF: Platelets, endothelial cells and macrophages in the spleen. An ultrastructural study on perfusion-fixed organs. *Am J Anat* 145: 101, 1975.
18. Elgjo RF, Hovig T: Ultrastructural studies of platelet 'activation' and aggregation in normal spleen from different species. *Scand J Haematol* 9: 587, 1972.
19. Ernström U, Sandberg G: Effects of adrenergic alpha- and beta-receptor stimulation on the release of lymphocytes and granulocytes from the spleen. *Scand J Haematol* 11: 275, 1973.
20. Euler US von: The presence of a substance with sympathin E properties in spleen extracts. *Acta Physiol Scand* 11: 168, 1946.

21. Fredén K, Kutti J, Lundborg P, Vilén L: The relation between baseline and 150 min platelet counts in response to selective beta-1-receptor blockade. *Blut* 35: 373, 1977.
22. Freedman M, Altszuler N, Karpatkin S: Presence of a nonsplenic platelet pool. *Blood* 50: 419, 1977.
23. Frey W: Zur Frage der funktionellen Milzdiagnostik mittels Adrenalin. *Zeitsch f d ges exp Med* 3: 416, 1914.
24. Friedman RJ, Stemerman MB, Spaet TH, Moore S, Gauldie J: The effect of thrombocytopenia on arteriosclerotic plaque formation. *Fed Proc* 35: 207, 1976.
25. Frishman WH, Weksler B, Christodoulou JP, Smithen C, Killip T: Reversal of abnormal platelet aggregability and change in exercise tolerance in patients with angina pectoris following oral propranolol. *Circulation* 50: 887, 1974.
26. Gader, AMA, Cash JD: The effect of adrenaline, noradrenaline, isoprenaline and salbutamol on the resting levels of white blood cells in man. *Scand J Haematol* 14: 5, 1975.
27. Glaser EM, McPherson DR, Prior KM, Charles E: Radiological investigation of the effects of haemorrhage on the lungs, liver and spleen, with special reference to the storage of blood in man. *Clin Sci* 13: 461, 1954.
28. Gorizontov PD, Belousova OI, Zimin YI: The effect of block of the β -adrenoceptors on early stress reactions of the organs of hemopoiesis. *Biull Eksp Biol Med* 78: 20, 1974.
29. Greenway CV, Stark RD: The vascular responses of the spleen to intravenous infusions of catecholamines, angiotensin and vasopressin in the anaesthetized cat. *Br J Pharmacol* 38: 583, 1970.
30. Harker LA: The role of the spleen in thrombokinetics. *J Lab Clin Med* 77: 247, 1971.
31. Hartman E, Jokl E: Untersuchungen an Sportsleuten. I. Mitteilung: Veränderungen des morphologischen Blutbildes. *Arbeitsphysiologie* 2: 452, 1929.
32. Hirsh J, McBride JA, Dacie JV: Thrombo-embolism and increased platelet adhesiveness in post-splenectomy thrombocytosis. *Aust Ann Med* 15: 122, 1966.
33. Ikkala E, Myllylä G, Sarajas HSS: Haemostatic changes associated with exercise. *Nature* 199: 459, 1963.
34. Ikkala E, Myllylä G, Sarajas HSS: Platelet adhesiveness and ADP-induced platelet aggregation in exercise. *Ann Med exp Fenn* 44: 88, 1966.
35. Ingram GIC, Vaughan Jones R, Hershgold EJ, Denson KWE, Perkins JR: Factor-VIII activity and antigen, platelet count and biochemical changes after adrenoceptor stimulation. *Br J Haematol* 35: 81, 1977.
36. Johnsson G: Influence of metoprolol and propranolol on hemodynamic effects induced by adrenaline and physical work. *Acta Pharmacol Toxicol* 36: suppl V: 59, 1975.
37. Kaufman RM, Airo R, Pollack S, Crosby WH: Circulating megakaryocytes and platelet release in the lung. *Blood* 26: 720, 1965.
38. Kaywin P, McDonough M, Insel PA, Shattil SJ: Platelet function in essential thrombocythemia. *N Eng J Med* 299: 505, 1978.
39. Kotilainen M: Platelet kinetics in normal subjects and in haematological disorders. *Scand J Haematol suppl* 5: 45, 1969.

40. Kral JG, Åblad B, Johnsson G, Korsan-Bengtson K: Effects of adrenaline and alprenolol (Aptin[®]) on blood coagulation and fibrinolysis in man. *Eur J Clin Pharmacol* 3: 144, 1971.
41. Krumbhaar EB: Functions of the spleen. *Physiol Rev* 6: 160, 1926.
42. Kutti J: Studies on platelet kinetics in polycythaemia vera. Elanders Boktryckeri AB, Kungsbacka, 1972.
43. Kutti J, Weinfeld A: Platelet survival in man. *Scand J Haematol* 8: 336, 1971.
44. Kutti J, Weinfeld A, Westin J: The relationship between splenic platelet pool and spleen size. *Scand J Haematol* 9: 351, 1972.
45. Kutti J, Safai-Kutti S, Smith U, William-Olsson T: Effect of beta-receptor stimulation on the platelet count. *Br Med J* 4: 612, 1973.
46. Kutti J, Safai-Kutti S: In vitro labelling of platelets: an experimental study on healthy asplenic subjects using two different incubation media. *Br J Haematol* 31: 57, 1975.
47. Köbler H, Rogausch H: Hat die Milz eine Kreislauffunktion? K Lennert o. D Harms, eds. In *Die Milz*, s 109. Springer Verlag, Berlin, 1970.
48. Marcus JA: Platelet function. *N Eng J Med* 280: 1213, 1969.
49. McClure PD, Ingram GIC, Vaughan Jones R: Platelet changes after adrenaline infusions with and without adrenaline blockers. *Tromb Diath Haemorrhag* 13: 136, 1965.
50. Mills DCB, Smith JB: The influence on platelet aggregation of drugs that affect the accumulation of adenosine 3':5'-cyclic monophosphate in platelets. *Biochem J* 121: 185, 1971.
51. Mills DCB, Macfarlane DE: Platelet receptors. JL Gordon, ed. *I Platelets in biology and pathology*, s 159. North Holland Publishing Company, Amsterdam, 1976.
52. Moore S, Friedman RJ, Singal DP, Gauldie J, Blajchman MA, Roberts RS: Inhibition of injury induced thromboatherosclerotic lesions by anti-platelet serum in rabbits. *Thromb Haemostas* 35: 70, 1976.
53. Mustard JF, Packham MA: Platelet function and myocardial infarction. *Circulation* 40: suppl 4: 20, 1969.
54. Nathan I, Dvilansky A, Sage J, Korczyn AD: Effects of propranolol and pindolol on platelet aggregation and serotonin release. *Life Sci* 20: 407, 1977.
55. Olsson L-B, Kutti J, Weinfeld A: In vitro labelling of platelets. *Acta Haematol (Basel)* 58: 3, 1977.
56. Ottis K, Davis JE Jr, Green HD: Effects of adrenergic and cholinergic drugs on splenic inflow and outflow before and during adrenergic blockade. *Am J Physiol* 189: 599, 1957.
57. Penny R, Rozenberg MC, Firkin BG: The splenic platelet pool. *Blood* 27: 1, 1966.
58. Pranker TAJ: The spleen and anaemia. *Br Med J* 2: 517, 1963.
59. Rappaport H: II. Morphologische und funktionelle Grundlagen der Milzkrankheiten. K Lennert o. D Harm, eds. *I Die Milz*, s 24. Springer Verlag, Berlin, 1970.
60. Report by the panel on diagnostic applications of radioisotopes in haematology of the ICSH: Recommended methods for surface counting to determine sites of red cell destruction. *Br J Haematol* 30: 249, 1975.
61. Ross G: Effects of chatecholamines on splenic blood flow in the cat. *Am J Physiol* 213: 1079, 1967.

62. Ross R, Glomset J, Harker L: Response to injury and atherogenesis. *Am J Pathol* 86: 675, 1977.
63. Sarajas, HSS: Reaction patterns of blood platelets in exercise. *Adv Cardiol* 18: 176, 1976.
64. Sarajas HSS, Konttinen A, Frick MH: Thrombocytosis evoked by exercise. *Nature* 192: 721, 1961.
65. Sharnoff JG: Alterations of fibrinolysis and blood coagulation. *Lancet* 1: 259, 1969.
66. Svanvik J, Lundgren O: Gastrointestinal circulation. RK Crane, ed. *I Int Rev Physiol, Gastrointestinal Physiology II*, vol 12: 1. University Park Press, Baltimore, 1977.
67. Wachholder K, Parchwitz E, Egli H, Kessler K: Der Einfluss körperlicher Arbeit auf die Zahl der Thrombocyten und auf deren Haftneigung. *Acta Haematol (Basel)* 18: 59, 1957.
68. van Aken PG: Platelet function in arterial occlusive disease and its implications for prophylaxis and therapy. *Eur J Cardiol* 2: 137, 1974.
69. Warlow CP, Ogston D: Effect of exercise on platelet count, adhesion, and aggregation. *Acta Haematol (Basel)* 52: 47, 1974.
70. Weinfeld A, Branehög I, Kutti J: Platelets in the myeloproliferative syndrome. *Clin Haematol* 4: 373, 1975.
71. Weiss L: The structure of the normal spleen. *Semin Haematol* 2: 205, 1965.
72. Weksler BB, Gillick M, Pink J: Effect of propranolol on platelet function. *Blood* 49: 185, 1977.
73. Williams R, Parsonson A, Somers K, Hamilton PJS: Portal hypertension in idiopathic tropical splenomegaly. *Lancet* 1: 329, 1966.
74. Wolf R, Fischer J: Das Milzminutenvolumen. K Lennert o. D Harm, eds. *I Die Milz*, s 113. Springer Verlag, Berlin, 1970.
75. Zetterström BEM, Hökfelt T, Norberg K-A, Olsson P: Possibilities of a direct adrenergic influence on blood elements in the dog spleen. *Acta Chir Scand* 139: 117, 1973.

På grund av upphovsrättsliga skäl kan vissa ingående delarbeten ej publiceras här.
För en fullständig lista av ingående delarbeten, se avhandlingens början.

Due to copyright law limitations, certain papers may not be published here.
For a complete list of papers, see the beginning of the dissertation.



