

# Das plasmatische Gerinnungssystem in verschiedenen Stadien der akuten lymphoblastischen Leukämie

Von

B. GOLDSCHMIDT und Rosalie KOÓS

II. Kinderklinik der Medizinischen Universität Semmelweis, Budapest

Eingegangen am 14. Januar 1980

Bei 48 Kindern mit akuter lymphatischer Leukämie wurde die humorale Hämostase in den verschiedenen Stadien der Krankheit, insgesamt 73-mal untersucht. Bei der Mehrheit der unbehandelten Kindern konnten — mit Ausnahme der in einigen Fällen vorgefundenen niedrigeren Plasmaspiegel der Gerinnungsfaktoren — keine pathologischen Abweichungen registriert werden. In den ersten Tagen der Induktionstherapie waren in der Mehrzahl der Fälle verkürzte partielle Thromboplastinzeit, erniedrigte Gerinnungsfaktoraktivität und erhöhter Spiegel der Fibrin-Fibrinogen-Spaltprodukte nachzuweisen. In der späteren Behandlungsphase ließen sich bei etwa der Hälfte der Patienten Normalwerte verzeichnen, während bei der anderen Hälfte die Aktivität der Vitamin K dependenten Gerinnungsfaktoren und die des Faktors V niedriger, die des Faktors VIII dagegen höher als die Norm waren. Bei totaler hämatologischer Remission lagen die Werte der Gerinnungsfaktoren innerhalb des Normalbereiches.

Die im Kindersalter auftretende akute lymphatische Leukämie gehörte vor einigen Jahren noch unter die sehr rasch, in wenigen Monaten zum Tode führenden Krankheiten. Heute kann mit Hilfe der Chemotherapie und der prophylaktischen Strahlenbehandlung eine Remission erreicht werden; die Überlebenszeit hat sich so auf Jahre verlängert, und in der Literatur wurde sogar über definitive Heilungen berichtet [18]. Heutzutage hört man immer mehr über die der Grundkrankheit bzw. der intensiven Behandlung zufolge auftretenden, das

Leben der Patienten akut gefährdenden zwei Komplikationen, namentlich über die Infektionskrankheiten und die Störungen der Hämostase. Im Zusammenhang mit den letzterwähnten Abweichungen stehen uns relativ wenig Daten zur Verfügung, obwohl sich unter den Todesursachen die Rate der Blutungen auf 17% beläuft. Die Zielsetzung vorliegender Untersuchungen war, das Koagulationssystem bei an akuter lymphatischer Leukämie leidenden Kindern in den verschiedenen Phasen der Krankheit zu erfassen.

## MATERIAL UND METHODIK

Unser Untersuchungsmaterial bestand aus 48 Kindern mit akuter lymphoider Leukämie, im Alter zwischen 2 und 14 Jahren, bei denen insgesamt 73 Blutgerinnungsanalysen aufgenommen wurden. Zur Behandlung der Kinder lag das Schema der Ungarischen Arbeitsgruppe für Kinderleukämie zugrunde [19]. Die Patienten wurden in vier Gruppen unterteilt. Gruppe »A«: 11 frisch diagnostizierte, medikamentös noch nicht behandelte Fälle; Gruppe »B«: 10 Kinder, bei denen die Untersuchung zwischen dem 2. und 5. Tag der Induktionsbehandlung stattfand; die kombinierte Medikation dieser Kinder bestand aus Prednisolon (80 mg/m<sup>2</sup>/die per os), Vincristin (1,5 mg/m<sup>2</sup>/Woche i.v.), Methotrexat (Einmaldosis von 12 mg/m<sup>2</sup> intrathekal) und Daunorubicin (25 mg/m<sup>2</sup> i.v.); Gruppe »C«: 22 Patienten, bei denen die Induktionstherapie bereits seit 14 Tagen angewendet wurde; Medikation: 6-Thioguanin (40 mg/m<sup>2</sup>/die) und Methotrexat (8 mg/m<sup>2</sup> intrathekal pro Woche); Gruppe »D«: 30, sich im vollkommeneren hämatologischen Remissionsstadium befindliche Kinder, die zum Zeitpunkt der Behandlung eine aus Mercaptopurin (50 mg/m<sup>2</sup>/die per os) und Methotrexat (20 mg/m<sup>2</sup>/Woche per os) bestehende Therapie erhielten. Als Kriterium der hämatologischen Remission betrachteten wir ein weniger als 5% ausmachendes Vorkommen der Blastzellen im Knochenmark. 15 Kinder wurden auch in den verschiedenen Krankheitsstadien untersucht. Im Zeitpunkt der Untersuchung waren die Kinder normothermisch, ohne jegliche, auf eine Infektionskrankheit bzw. auf einen Entzündungsprozeß weisende Zeichen. Wegen technischer Ursachen konnten wir sämtliche Untersuchungen nicht bei jeder Gelegenheit durchführen.

Die Blutentnahmen erfolgten in den Vormittagsstunden aus der Kubitalvene, stauungsfrei, mit einer Einmalnadel (S. I.) in Polystyrol-Plastik-Zentrifugenröh-

chen. Als Antikoagulant diente 0,12 M Trisnatriumzitat in einer Proportion von 1 : 9. Zwecks Herstellung des zu untersuchenden Plasmas wurden die Blutproben 20 Minuten lang mit einer Tourenzahl von 4 000/Min zentrifugiert. Zur Bestimmung der Fibrin(ogen)-Degradationsprodukte wurde das Blut in Thrombin und Antifibrinolytikum enthaltende Plastikröhrchen entnommen. Im Laufe der Untersuchungen wurden folgende Parameter bestimmt:

aktivierte partielle Thromboplastinzeit, einphasige Prothrombinzeit und Thrombinzeit mit Hilfe der Reagentien der Firma Boehringer Mannheim (BRD) [1],

Reptilasezeit mit Reptilasepräparat der Firma Laboratoire Stago (Frankreich) [21],

Plasma-Fibrinogenkonzentration mittels Gravimetrie,

die Faktoren II, V und X mit Reagentien der Firma Boehringer Mannheim [1],

Faktor VII nach Koller Loeliger und Duckert [1],

Faktor VIII nach Langdell und Mitarb. [11], mit Reagentien der Firma Immuno A. G. (Österreich),

Faktor IX mit Hilfe der mit Kaolin aktivierten partiellen Thromboplastinzeit nach Langdell und Mitarb. [11]; als Substrat kam das Faktor IX-freie Plasma der Firma General Diagnostic (New Jersey, USA) zu Anwendung.

quantitative Bestimmung der Fibrin(ogen)-Degradationsprodukte mit der auf der Hemmung der Hämagglutination beruhenden Immunoassaymethode nach Merskey und Mitarb. [12], mit Hilfe des Fibrin(ogen)-Degradationsprodukt-Kits (Wellcome, USA),

Nachweis der zirkulierenden Fibrinmonomere mit dem Äthanol-Gelationstest nach Breen und Tullis [2].

Die mathematische Analyse der Ergebnisse erfolgte mit dem »t« Zweistichtest, unter Anwendung eines Tischcomputers (Olivetti 100, Italien). Als Kriterium einer statistischen Signifikanz betrachteten wir p-Werte unter 0,05.

ERGEBNISSE

Die Ergebnisse der Blutgerinnungs-Gruppentestes (aktivierte partielle Thromboplastinzeit, einphasige Prothrombinzeit und Thrombinzeit) sind

in Abbildung 1, die der Vitamin K dependenten Gerinnungs-faktoren (Faktor II, VII, IX und X) in Abbildung 2 dargestellt, während die Abbildungen 3 bzw. 4 die Daten der Fibrinogen sowie der Faktor V- und

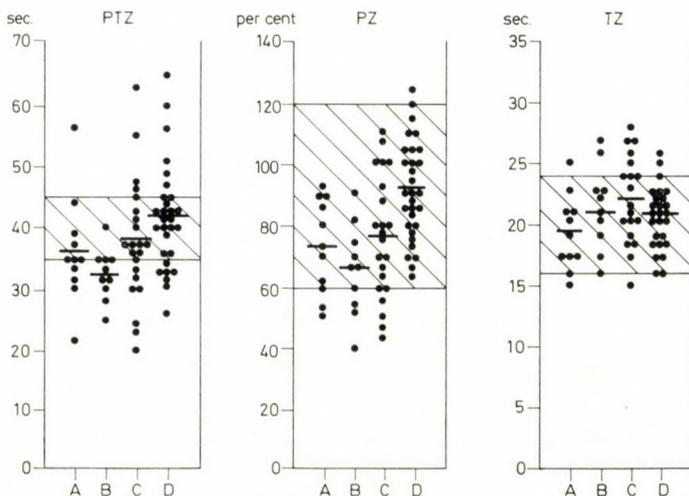


ABB. 1. Partielle Thromboplastinzeit (PTZ), Prothrombinzeit (PZ), Thrombinzeit (TZ) bei Kindern mit akuter lymphatischer Leukämie: Vor der Behandlung (A), während der ersten Woche (B) und nach der dritten Woche (C) der Induktionstherapie, und während der Remission (D). Die gestrichelten Gebiete veranschaulichen die Normalwerte, die horizontalen Linien zeigen die Durchschnittswerte der einzelnen Gruppen

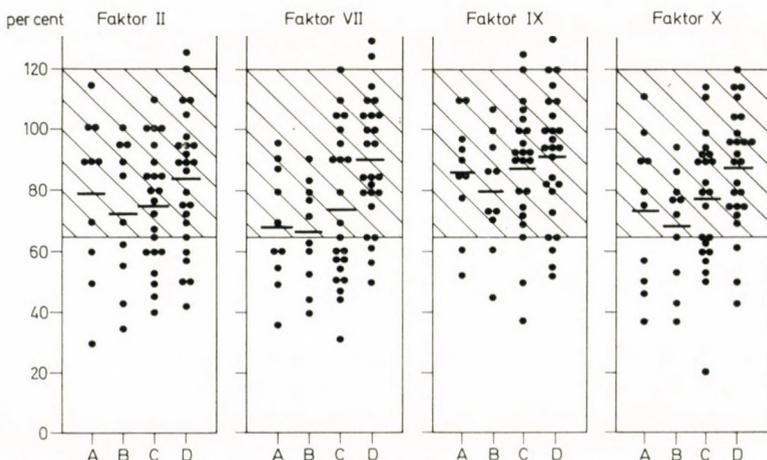


ABB. 2. Vitamin K dependente Gerinnungsfaktoren bei Kindern mit akuter lymphatischer Leukämie. Zeichen und Abkürzungen s. in Abbildung 1.

TABELLE I  
Blutgerinnungsangaben der Kinder

| Test                                 | Gruppe A |           |          | Gruppe B |           |          |
|--------------------------------------|----------|-----------|----------|----------|-----------|----------|
|                                      | n        | $\bar{x}$ | $\pm$ SD | n        | $\bar{x}$ | $\pm$ SD |
| Partielle Thromboplastinzeit<br>sec. | (11)     | 36        | 8        | (10)     | 32        | 6        |
| Prothrombinzeit %                    | (11)     | 73        | 6        | (10)     | 66        | 12       |
| Thrombinzeit sec.                    | (11)     | 19        | 3        | (10)     | 21        | 4        |
| Reptilasezeit sec.                   | (10)     | 19        | 2        | (10)     | 21        | 2        |
| Fibrinogen g/l                       | (11)     | 2,1       | 1,0      | (10)     | 1,9       | 0,8      |
| Faktor II %                          | (11)     | 79        | 26       | (10)     | 73        | 23       |
| Faktor V %                           | (10)     | 71        | 24       | (10)     | 60        | 21       |
| Faktor VII %                         | (10)     | 68        | 11       | (10)     | 66        | 10       |
| Faktor VIII %                        | (11)     | 110       | 35       | (10)     | 80        | 32       |
| Faktor IX %                          | (10)     | 86        | 18       | (10)     | 80        | 19       |
| Faktor X %                           | (10)     | 74        | 21       | (10)     | 69        | 18       |

n = Patientzahl

$\bar{x}$  = Durchschnittswert

## mit akuter Lymphoblastenleukämie

| Gruppe C |           |          | Gruppe D |           |          | Signifikanz |        |
|----------|-----------|----------|----------|-----------|----------|-------------|--------|
| n        | $\bar{x}$ | $\pm$ SD | n        | $\bar{x}$ | $\pm$ SD | Gruppen     | p      |
| (22)     | 38        | 10       | (30)     | 42        | 10       | A—D         | <0,05  |
|          |           |          |          |           |          | B—C         | <0,05  |
|          |           |          |          |           |          | B—D         | <0,001 |
|          |           |          |          |           |          | C—D         | <0,05  |
| (22)     | 76        | 16       | (30)     | 92        | 16       | A—D         | <0,001 |
|          |           |          |          |           |          | B—D         | <0,001 |
|          |           |          |          |           |          | C—D         | <0,001 |
| (26)     | 21        | 5        | (26)     | 21        | 5        |             | n.s.   |
| (22)     | 20        | 2        | (22)     | 19        | 2        |             | n.s.   |
| (19)     | 2,7       | 1,2      | (28)     | 2,8       | 1,1      | B—C         | <0,05  |
|          |           |          |          |           |          | B—D         | <0,05  |
| (22)     | 75        | 16       | (25)     | 84        | 16       |             | n.s.   |
| (22)     | 76        | 21       | (25)     | 86        | 29       | B—D         | <0,05  |
| (22)     | 74        | 16       | (25)     | 90        | 16       | A—D         | <0,001 |
|          |           |          |          |           |          | B—D         | <0,001 |
|          |           |          |          |           |          | C—D         | <0,001 |
| (22)     | 170       | 54       | (25)     | 123       | 51       | A—B         | <0,05  |
|          |           |          |          |           |          | A—C         | <0,001 |
|          |           |          |          |           |          | B—C         | <0,001 |
|          |           |          |          |           |          | B—D         | <0,01  |
|          |           |          |          |           |          | C—D         | <0,05  |
| (22)     | 88        | 17       | (25)     | 92        | 16       |             | n.s.   |
| (22)     | 77        | 18       | (25)     | 88        | 16       | B—D         | <0,05  |

SD = Standarddeviation  
n.s. = nicht signifikant

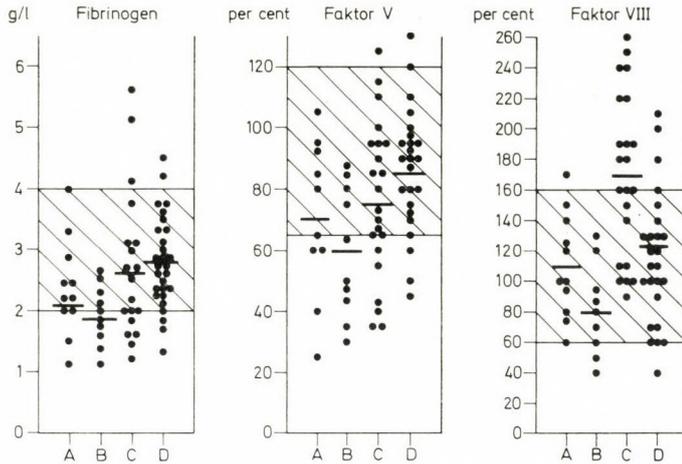


ABB. 3. Gerinnungsaktivität von Fibrinogen und der Faktoren V und VIII bei Kindern mit akuter lymphatischer Leukämie. Zeichen und Abkürzungen s. in Abbildung 1.

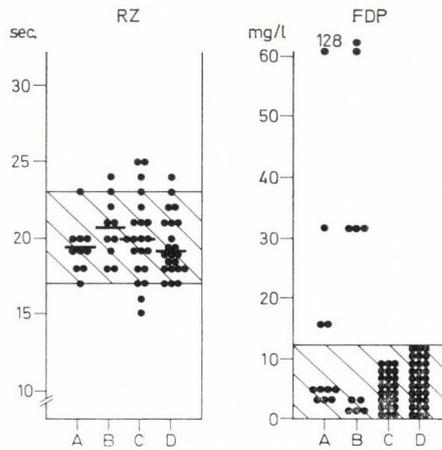


ABB. 4. Reptilasezeit (RZ) und Fibrin(ogen)-Degradationsprodukte (FDP) bei Kindern mit akuter lymphatischer Leukämie. Zeichen und Abkürzungen s. in Abbildung 1.

VIII-Untersuchungen bzw. die der Reptilasezeit- und der Fibrin(ogen)-Degradationsprodukt - Bestimmungen veranschaulichen. Die Markierung der Kolonnen, in denen die Ergebnisse der einzelnen Parameter geordnet sind, entspricht der im methodischen Teil beschriebenen Gruppierung der Patienten. Die statistische Analyse

der Untersuchungsergebnisse sowie die Signifikanz der zwischen den einzelnen Gruppen gefundenen Abweichungen sind in Tabelle I zusammengefaßt.

Die Bestimmung des Äthanol-Gelationstests fiel in der Gruppe B in 2 von 10 Fällen positiv aus, während in den übrigen Fällen einheitlich negative Ergebnisse zu verzeichnen waren.

## BESPRECHUNG

Bei der Mehrzahl der unbehandelten, an akuter lymphatischer Leukämie leidenden Kinder wiesen die Untersuchungsergebnisse auf eine normale humorale Hämostase. Die Fibrinogenkonzentration sowie die Aktivität der Faktoren II, V, VII, IX und X lagen bei einem Teil der Fälle unter der Normalgrenze. Theoretisch kann diese Erniedrigung auf zwei Wegen entstehen: 1. in der leukämisch infiltrierten Leber verringert sich die Synthese der Prokoagulantien [6] und/oder 2. der sich in subklinischer Form abspielenden disseminierten intravasalen Gerinnung zufolge steigt die Verwertung an. Da die Vermehrung des löslichen Fibrinmonomers in keinem unserer Fälle in Erscheinung trat und die Aktivität des Faktors VIII bei allen Patienten normal war, halten wir die letzterwähnte Möglichkeit als fraglich. Die erhöhte Konzentration der Fibrin(ogen)-Degradationsprodukte ist vermutlich auf den Anstieg der primären Fibrinolyse zurückzuführen. Was die Entstehung dieses Prozesses angeht, gibt es mehrere Hypothesen: Freiwerden des Plasminogenaktivators [4, 17] bzw. der spezifischen Serinproteasen und der lysosomalen Enzyme [18] aus den leukämischen Zellen; durch eine insuffiziente Clearing-Funktion der Leber wird eine Verschlechterung des sich auf diese Weise entwickelnden proteolytischen Zustands herbeigeführt. Bei Leberkrankheiten läßt sich bekanntlich nicht selten ein Anstieg des Serumspiegels der

Fibrin(ogen)-Degradationsprodukte registrieren, für den einerseits das im Kreislauf aktivierte Plasmin, andererseits die Insuffizienz der Elimination der durch das Plasmin zustandegebrachten Spaltprodukte verantwortlich ist [4]. Die von Ogston und Mitarb. [14] bei unbehandelten Kindern mit akuter lymphatischer Leukämie registrierten normalen Plasma-Plasminogen-Konzentrationen sprechen zwar gegen eine hochgradige Konsumption, dies schließt aber die Möglichkeit einer mäßig gesteigerten Plasminbildung nicht aus. Im Einklang mit der Hypothese von Gerhartz [6] halten es auch wir für wahrscheinlich, daß die Abweichungen der humoralen Hämostase der unbehandelten Kinder mit akuter lymphatischer Leukämie die Folgen einer Leberfunktionsstörung sind. Das mannigfaltige Bild hängt von der — durch die sich wegen der leukämischen Infiltration unterschiedlichen Grades und wegen des Ödems entwickelnden — Gallenstauung und Zellschädigung bedingten Schwere der Leberschädigung ab.

Die in den ersten Tagen der Induktionsbehandlung vorgenommenen Gerinnungstestes ergaben nur in der Minderzahl der Fälle Normalwerte. In der Mehrzahl der Fälle ließen sich eine Verkürzung der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit, die Erniedrigung der Konzentrationen der Gerinnungsfaktoren bzw. in einigen Fällen ein Anstieg der Spiegel der Fibrinmonomere sowie der Fibrin(ogen)-Degradationsprodukte registrieren. Angesichts dieser Abweichungen

erhebt sich die Möglichkeit, daß in diesen Fällen eine mit Fibrinolyse kombinierte, subklinische disseminierte intravasale Gerinnung vorliegt. Es gibt auch weitere Daten, die für die Gegenwart der disseminierten intravasalen Gerinnung sprechen. Im Laufe der Induktionstherapie tritt Fibrinogen-Hyperkatabolismus in Erscheinung: verringerter Fibrinogenspiegel [13], verkürzte Lebensdauer und gesteigerter Turnover des Fibrinogens [8], erhöhte Konzentration der Alpha-Polymer-, D- Dimer und Spaltprodukt -E des Fibrinogens im Blut der Patienten [5]. Laut der einschlägigen Literatur kam bei an akuter lymphatischer Leukämie leidenden Kindern auch zu Tode führende akute disseminierte intravasale Gerinnung vor [20]. Die Kinder erhielten eine Prednisolon- und zytostatische Therapie, durch die eine bedeutende Menge der leukämischen Zellen vernichtet wird. Die Thrombose-prädisponierende Wirkung von Prednisolon ist ebenfalls bekannt [9]. Die Prednisolonbehandlung und die Verringerung der Clearing-Kapazität der leukämisch infiltrierten Leber führen vermutlich zur Entwicklung eines Hyperkoagulabilitätszustands, obwohl sich die in der Leber abspielende Prokoagulantsynthese verringert hat. Der Hyperkoagulabilitätszustand bedeutet in sich selbst noch keine Thrombusbildung, nur eine thrombotische Tendenz, auf deren Ebene durch die aus den zerfallenden leukämischen Zellen freiwerdenden proteolytischen (das Gerinnungs- und das fibrinolytische System aktivierenden) Substanzen der

zur intravaskulären Fibrinbildung bzw. zur primären und sekundären Fibrinolyse führende Prozeß in Gang gesetzt und auch aufrechterhalten werden kann [15].

Die Ergebnisse der nach dem 14. Tag der Induktionsbehandlung bei den Kindern mit akuter lymphatischer Leukämie durchgeführten Blutgerinnungs-Gruppentestes zeigten sowohl in thrombotischer als auch in hämorrhagischer Richtung eine breite Streuung. Die Werte der Vitamin K dependenten Prokoagulantien, die des Faktors V sowie der Fibrinogenspiegel lagen in der Hälfte der Fälle unter der Norm, während sich die Aktivität des Faktors VIII über die Normalgrenze erhöhte. Die Vermehrung der Fibrinmonomere und der Fibrin(ogen)-Degradationsprodukte konnte nicht nachgewiesen werden. In diesem Stadium der Krankheit haben auch andere Verfasser normale Werte der

Fibrin(ogen)-Degradationsprodukte gefunden [5]. Bei unter Induktionsbehandlung stehenden Patienten mit akuter lymphatischer Leukämie meldet sich während des Rezidivs eine im Verhältnis zur Norm erniedrigte Aktivität des Faktors XIII [10]. Unsere früheren Untersuchungen, in deren Mittelpunkt Lebensdauer und Turnover von Fibrinogen standen, sprachen dafür, daß bei diesen Patienten während der Induktionstherapie auch eine latente disseminierte intravasale Gerinnung von niedriger Intensität vorkommen kann [8].

Die Literaturdaten weisen darauf hin, daß während der fortgeschrittenen Induktionsbehandlung der an

akuter lymphatischer Leukämie leidenden Kindern sowohl die sich in der Leber abspielende insuffiziente Produktion, als auch die gesteigerte Verwertung der Gerinnungsfaktoren vorliegen kann. Der Grad der Leberschädigung kann nur schwierig beurteilt werden. Die leukämische Infiltration der Leber setzt sich zwar herab, gleichzeitig tritt aber die hepatotoxische Wirkung der angewandten Medikamente in Erscheinung. Durch 1-Asparaginase werden laut der Literaturdaten die Produktion von Fibrinogen und der Faktoren II, X bzw. XI sowie die Synthese von Antithrombin III, von Plasminogen bzw. von Antiplasmin herabgesetzt [6]. Ein ähnlicher Effekt wurde neuestens auch nach der Verabreichung von hohen Methotrexat-Dosen beobachtet [7]. Durch die Erniedrigung der Konzentrationen der Prokoagulantien und der Antiplasminase wird das Gerinnungssystem in Richtung der Hypokoagulabilität und durch die niedrigen Antithrombin III- bzw. Plasminogenspiegel in Richtung der Hyperkoagulabilität verschoben. Die erhöhte Aktivität des Faktors VIII bekräftigt ebenfalls die letzterwähnte Tendenz. Die Frage, ob sich die humorale Hämostase in hämorrhagische oder in thrombotische Richtung verschiebt, wird durch die aktuelle Auflösung des Gleichgewichtszustands der hemmenden und fördernden Faktoren entschieden.

Bei der Mehrzahl, der sich in totaler hämatologischer Remission befindlichen Kinder mit akuter lymphatischer Leukämie, ergaben die Blutge-

rinnungsuntersuchungen normale Ergebnisse. Über ähnliche Beobachtungen haben auch andere Autoren berichtet [13, 15]. In einem geringen Teil der Fälle waren die aktivierte partielle Thromboplastinzeit und die einphasige Prothrombinzeit verlängert und die Aktivität einiger Gerinnungsfaktoren unter die Normalgrenze gesunken. Da in dieser Krankheitsphase mit der von uns angewandten Methode (Bestimmung der Halbwertszeit des mit Isotop markierten Fibrinogens [8]) keine disseminierte intravasale Gerinnung nachzuweisen war, darf angenommen werden, daß die Leber in diesen Fällen ihre ursprüngliche Funktionsfähigkeit noch nicht zurückgewonnen hat.

Aufgrund unserer Untersuchungen weisen wir auf die Möglichkeit einer zu Beginn der Induktionsbehandlung auftretenden Gerinnungsstörung hin, welche mangels klinischer Symptome keine Therapie beansprucht. In dieser Phase der Krankheit müssen die Patienten streng kontrolliert und sofern disseminierte oder lokale Thrombose auftritt, unmittelbar einer adäquaten Therapie unterworfen werden.

#### LITERATUR

1. BANG, N. U., BELLER, F. K., DEUTSCH, E., MAMMEN, E. F.: Thrombosis and bleeding disorders. Theory and methods. Thieme Verlag, Stuttgart 1971.
2. BREEN, F. A., TULLIS, J. L.: Ethanol gelation: A rapid screening test for intravascular coagulation. *Ann. Intern. Med.* **69**, 1197 (1968).
3. EVANS, A. E., WOLMAN, I. J.: Problems in the diagnosis and management of acute leukemia in childhood. *Clin. Pediat.* **10**, 571 (1971).
4. FLETSCHER, A. P., BIEDERMAN, O., MOORE, D.: Abnormal plasminogen-

- plasmin system activity (fibrinolysis) in patients with hepatic cirrhosis: its cause and consequences. *J. clin. Invest.* **43**, 681 (1964).
5. GADNER, H., WELTE, K., SIEGERT, M., RIEHM, H.: Die Fibrinogen-Spaltprodukte (FSP) während der Induktionsbehandlung der akuten Leukämie des Kindes. *Mschr. Kinderheilk.* **127**, 260 (1979).
  6. GERHARTZ, H.: Der Einfluss der Chemotherapie auf die Blutgerinnung bei Hämoblastosen. *Folia haemat.* (Frankfurt) **8**, 39 (1963).
  7. GOEBEL, U., JUERGENS, H., VOSS, von H., ROSEN, G.: Changes of intravascular coagulation following administration of high dose methotrexate with citrovorum factor rescue in patients with osteogenic sarcoma. XI. Meeting of International Society of Pediatrics, Oncology. Lisboa 1979.
  8. GOLDSCHMIDT, B., KOÓS, R.: Fibrinogen metabolism in children with acute lymphoblastic leukemia. Im Druck.
  9. ISACSON, S.: Effect of prednisolone on the coagulation and fibrinolytic system. *Scand. J. Haemat.* **7**, 212 (1970).
  10. KREISSEL, M., OEHME, J.: Faktor-XIII-Aktivität im Plasma bei akuter Leukämie im Kindesalter. *Klin. Pädiat.* **185**, 267 (1973).
  11. LANGDELL, R. D., WAGNER, R. H., BRINKHOUS, K. M.: Effect of antihemophilic factor on one stage clotting tests. *J. Lab. clin. Med.* **41**, 637 (1953).
  12. MERSKEY, L., KLEINER, G. H., JOHNSON, A. J.: Quantitative estimation of split products of fibrinogen in human serum: Relation to diagnosis and treatment. *Blood* **28**, 1 (1966).
  13. MICHALLET, M., SOTTO, J. J., GRANIER, P., HOLLARD, D.: Protein hypercatabolism in patients with acute leukemia or malignant lymphoma treated with intensive chemotherapy. 2nd International Symposium on Therapy of Acute Leukemias. Roma 1977.
  14. OGSTON, D., MCANDREW, G. M., OGSTON, C. M.: Fibrinolysis in leukaemia. *J. clin. Path.* **21**, 136 (1968).
  15. POCHEDLY, C., MILLER, S. P., MEHTA, A.: "Hypercoagulable state" in children with acute leukemia or disseminated solid tumors. *Oncology* **28**, 517 (1973).
  16. REICH, E.: Tumor-associated fibrinolysis. *Fed. Proc.* **32**, 2174 (1973).
  17. SCHMIDT, W., EGBRING, R., HAVEMANN, K.: Effect of elastase-like and chymotrypsin-like neutral proteases from human granulocytes on isolated clotting factors. *Thrombos. Res.* **6**, 315 (1975).
  18. SCHULER, D.: Recent results in cancer research related to non-solid tumours in children. *Öst. Z. Onkol.* **4**, 121 (1977).
  19. SCHULER, D., RÉVÉSZ, T., HORVÁTH, Á., DOMJÁN, O., ISTVÁN, L., KASSAI, P., KEMÉNY, P., KOÓS, R., LAUB, M. W., SZÉKELY, K., VELKEY, L., VINCELLÉR, M., VIRÁG, I.: Ergebnisse und Probleme bei der Behandlung der kindlichen Leukämien in Ungarn. *Mschr. Kinderheilk.* **126**, 19 (1978).
  20. SMITH, S. B., BLUM, E. B.: Disseminated intravascular DNA thromboemboli. A complication of chemotherapy for acute lymphocytic leukemia. *Amer. J. Dis. Child.* **132**, 294 (1978).
  21. SORIA, J., SORIA, C., YVER, J., SAMAMA, M.: Temps de reptilase. Étude de la polymérisation de la fibrine en présence de reptilase. *Coagulation* **2**, 173 (1969).

DR. B. GOLDSCHMIDT

Tűzoltó-u 9

H-1094 Budapest, Ungarn