

Thrombose- und Hämostaseforschung 1984

**Berichtsband 3. Kongreß
für Thrombose und Blutstillung
(28. Jahresversammlung der Deutschen
Arbeitsgemeinschaft für Blutgerinnungsforschung)
Bern 1984**

Herausgegeben von
E. A. Beck

in Zusammenarbeit mit
F. Duckert, E. F. Lüscher, P. W. Straub
und J. van de Loo

Mit 110 Abbildungen und 53 Tabellen



F. K. SCHATTAUER VERLAG · STUTTGART – NEW YORK

INHALTSVERZEICHNIS

H. SCHMID-SCHÖNBEIN, Aachen Albrecht von Haller als Mikrozirkulationsforscher, Hämorheologe und Hämostasiologe	XV
---	----

1. Neue Aspekte der Thrombolyse-Therapie

U. HEDNER, Bagsvaerd The role of the fibrinolytic system in the pathogenicity of thrombophilic state . . .	3
E. F. RICKLI, Bern Biochemistry of plasminogen	13
A. HENSCHEN, Martinsried/München Biochemistry of urokinase	23
H. R. LIJNEN, D. COLLEN, Leuven Tissue-type plasminogen activator: properties and mechanism of action	35
F. BACHMANN, J. BAUER, M. STALDER, J. HAUERT, E. K. O. KRUTHOF, Lausanne Plasminogen-Aktivatoren im Plasma vor und nach Stimulation	47
M. MARTIN, B. J. O. FIEBACH, L. MAGNUS, M. FELDKAMP, C. RIEDEL, Duisburg Erfahrungen mit der ultrahohen Streptokinase-(UHSK) Behandlung bei arteriellen und venösen peripheren Verschlüssen	57
R. ZIMMERMANN, F. SCHWARZ, Heidelberg Streptokinase versus Urokinase bei massiver Lungenembolie	67
B. LÄMMLE, F. DUCKERT, G. NOLL, A. LOHRI, G. A. MARBET, P. HUBER, L. BILAND, H. E. SCHMITT, Basel Thrombolyse mit acylierten Streptokinase-Plasminogen-Komplexen (BRL 26 921 und BRL 33 575)	83
C. MIYASHITA, M. KÖHLER, G. VON BLOHN, P. HELLSTERN, E. WENZEL, Homburg/Saar Charakterisierung und Qualitätskontrolle von Urokinase-Präparation	95
P. HELLSTERN, M. KÖHLER, P. DOENECKE, C. ÖZBEK, C. MIYASHITA, G. VON BLOHN, R. KIEHL, B. REITER, L. BURGER, L. BETTE, E. WENZEL, Homburg/Saar Streptokinase (SK) – Bolusinjektion bei akutem Myokardinfarkt (AMI) – eine prospektive randomisierte Untersuchung mit zwei verschiedenen Dosierungen . .	97

H. STRAUB, W. JAEDICKE, M. AVRAMIDIS, Bochum und Lünen Koronarthrombolytische Wirkung der Streptokinase beim akuten Myokardinfarkt bei herkömmlicher intravenöser Applikation über 24 Stunden	99
K. L. NEUHAUS, U. TEBBE, G. SAUER, H. KÖSTERING, H. KREUZER, Göttingen Hochdosierte intravenöse Kurzlyse beim akuten Myokardinfarkt	101
H. KÖSTERING, M. WALDMANN, J. SCHRADER, H. BLANKE, U. TEBBE, K. L. NEUHAUS, Göttingen Blutgerinnungsergebnisse bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt unter einer intrakoronaren und hochdosierten Kurzzeit-Steptokinase-Behandlung	103
K. HASLER, K. KLÖHN, Freiburg Fibrinolyse tiefer Bein-Beckenvenenthrombosen mit Urokinase	105
K. HASLER, K. MATHIAS, M. GEIGER, K. KLINK, Freiburg Lokale Fibrinolyse peripherer arterieller Verschlüsse	107
C. BETHGE, B. MENCHE, R. OTTO, H. LEISING, M. WEHR, R. EGBRING, A. HARDEWIG, Marburg Zur Bedeutung der Antithrombin III Therapie nach erfolgreicher intracoronarer Thrombolyse	109
A. BOHL, E. LECHLER, M. SCHULTE, Köln Spätergebnisse der Therapie tiefer Venenthrombosen	111

2. Die Blutstillung als biologisches System

U. GESSNER, St. Gallen Eine Einführung in die Systemtheorie	115
T. KENNER, Graz Der Blutkreislauf als biologisches System	127
H. C. HEMKER, H. L. L. FRANK, Maastricht Blood coagulation as a biochemical system	139
E. DEJANA, C. CERLETTI, G. DE GAETANO, Milano Aspirin's pharmacological effects and pharmacokinetics: a systemic approach . . .	145

3. Thrombozyten: Membranrezeptoren – Funktionsstörungen – pharmakologische Beeinflussung

K. J. CLEMETSON, Bern The role of the von Willebrand factor in platelet adhesion: Facts and problems . .	151
---	-----

N. O. SOLUM, Oslo The interaction of platelets with thrombin: via substrate, receptor or both?	163
G. MARGUERIE, J.-J. RYCKEWAERT, E. F. PLOW, Le Kremlin Bicêtre and La Jolla Interaction of human fibrinogen with platelet	177
H. PATSCHEKE, P. FELDHAUS, K. STEGMEIER, Mannheim Thrombozyten-Rezeptoren für niedermolekulare Agonisten	187
D. HEINRICH, Gießen Immunrezeptoren humaner Blutplättchen	197
E. F. LÜSCHER, Bern Die Kupplung der Rezeptorbesetzung mit der Auslösung der Plättchenaktivität . .	209
G. MARONE, S. QUATTRIN, M. MASTURZO, O. FINIZIO, A. GENOVESE, M. CONDORELLI, Neapel Adenosin-Rezeptoren von menschlichen Plättchen: Charakterisierung des A_2/R_a Rezeptors und des P-Lokus	221
R. DIERICHS, H. PATSCHEKE, Münster und Mannheim Thrombozytenaktivierung durch einen polyvalenten Stimulator (kationisiertes Ferritin = CF) und Umverteilung seiner Bindungsstellen	225
R. E. SCHARF, W. SCHNEIDER, Düsseldorf In-vitro-Thromboxan A_2 -Synthesekapazität degranulierter Blutplättchen nach Nierentransplantation	229
E. SEIFRIED, G. PINDUR, H. HINDER, H. RASCHE, H. HEIMPEL, Ulm/Donau und Bremen Thrombozytenfunktionsuntersuchungen bei Patienten mit Myelodysplasie und myeloproliferativen Syndromen	231
R. E. SCHARF, M. FREDE, C. FINKEN, B. GRABENSEE, W. SCHNEIDER, Düsseldorf Thrombozytärer alpha-Granula-Speicherdefekt unter Hämodialysebehandlung . .	233
K.-P. VÖLKL, R. DIERICHS, Münster Die Wirkung i.v. injizierter Collagenase auf die Gefäßwand von Ratten	235
C. M. KIRCHMAIER, D. ROSENTHAL, N. BENDER, H. K. BREDDIN, Frankfurt/Main Thrombozytenaktivierung durch Gewebeextrakte bei Haubenratten mit einem Blutungsdefekt	239

J. W. J. VAN WERSCH, M. P. VAN DIEIJEN-VISSER, C. A. VINCENT, Heerlen Platelet aggregation tests as laboratory parameter for the choice of the therapy with oral anticoagulants or with platelet aggregation inhibitors	241
R. VOSS, D. SÖHNGEN, J. SIMON, H. DITTER, F. R. MATTHIAS, Gießen Einfluß mononukleärer Zellen auf Thrombozyten-Release und -Aggregation . . .	243
H. RIESS, C. SALAT, G. BREHM, E. HILLER, München Medikamentöse Beeinflussung der Thrombozytenaggregation in plättchenreichem Plasma (PRP) und in Vollblut (VB)	245
R. HABERL, E. HILLER, H. RIESS, M. PROSIEGEL, K. M. EINHÄUPL, München Erhöhte Thromboxan-B ₂ Spiegel bei Vasospasmus nach Subarachnoidalblutung .	247
R. E. SCHARF, W. SCHNEIDER, Düsseldorf Die Forskolin-induzierte Hemmung der Plättchenaggregation ist reversibel	249
R. E. SCHARF, O. THEIS, R. M. JUNGBLUT, W. SCHNEIDER, Düsseldorf Aktiviert die Injektion von Röntgenkontrastmitteln das Hämostasesystem?	251
K. STEGMEIER, J. PILL, B. MÜLLER-BECKMANN, F. H. SCHMIDT, H. PATSCHEKE, Mannheim Hemmung von Bronchokonstriktion und „sudden death“ durch den TXA ₂ Ant- agonisten BM 13 177	253
H. RIESS, E. HILLER, T. BINSACK, C. BRÄUNING, München und Mannheim Thrombozytenfunktionshemmung durch BM 13 177 bei Patienten mit Arterioskler- ose	255

4. Schocklunge – disseminierte intravasale Gerinnung – Thrombophilie

M. BACHOFEN, Bern Klinisches und morphologisches Bild der „Schocklunge“	259
A. B. MALIK, Albany, New York The role of fibrin-leukocyte interactions in the pathogenesis of shock lung	273
T. SALDEEN, Uppsala Blood calculation and related systems in the pathogenesis of acute respiratory distress	287
W. KLAUBERT, C.-H. BUSHE, R. HAFTER, R. GOLLWITZER, H. GRAEFF, München Haemostaseparameter und Fibronektin im Verlauf von Reanimation	299

W. KLAUBERT, K. EISLER, E. KLAUBERT, R. HAFTER, J. LANGE, B. LANDAUER, R. GOLLWITZER, H. GRAEFF, München Koagulation und Fibrinolyse während Ganzkörperhyperthermie	301
H. KÖSTERING, H. HERING, H. A. MERTEN, J. SCHRADER, P. SCHUFF-WERNER, Göttingen Auswirkungen von intakten und lysierten Granulozyten und Monozyten auf das Blutgerinnungssystem (in vitro-Untersuchungen)	303
R. EGBRING, R. SEITZ, H.-G. KLINGEMANN, G. FUCHS, A. AMERI, J. KRÜGER, J. FISCHER, H. E. KARGES, Marburg Indikation zur Plasmaderivatsubstitution bei Patienten mit Sepsis und Ver- brauchschoagulopathie	305
V. HACH, R. WALTER-FINCKE, C. MAAS, H. HEYLAND, J. SCHARRER, Frankfurt/Main Untersuchungen zur Thrombogenese bei 205 jüngeren Patienten mit venöser Thrombose	307
L. HEILMANN, H.-J. GENZ, U. SIEKMANN, R. P. SPIELMANN, Essen Rheologische Besonderheiten bei venösen Thrombosen in der Gravidität	309
A. LOY, E. HILLER, W. SCHRAMM, M. JOCHUM, München Die Beeinflussung der Hämostase durch zytostatische Polychemotherapie bei aku- ten Leukämien	311

5. Inhibitoren der Blutgerinnung und der Fibrinolyse: Natürliche Inhibitoren – Heparin

P. M. MANNUCCI, A. TRIPODI, S. VIGANÒ, Milano Thrombotic syndromes associated to deficiencies of naturally-occurring inhibitors of blood coagulation	315
H. R. LIJNEN, D. COLLEN, Leuven Inhibition of fibrinolysis: mechanism and clinical implications	335
H. A. WEINAND, H. KRIEG, M. ERDWEG, M. HOFFMANN, Krefeld Antithrombin III in der postoperativen Thromboembolie-Prophylaxe	349
S. HAAS, A. STEMBERGER, P. WENDT, G. BLÜMEL, München Einfluß von niedermolekularem Heparin (LMWH) auf verschiedene Parameter der Blutgerinnung und Fibrinolyse	351
P. HELLSTERN, M. KÖHLER, G. VON BLOHN, C. MIYASHITA, R. KIEHL, E. WENZEL, Homburg/Saar Beeinflussung der Hämostase durch subcutane Applikation von Na-Heparinat und von Heparinen mit niedrigerem Molekulargewicht	353

G. VON BLOHN, I. VOLKMER, G. MARKARIAN, P. HELLSTERN,
M. KÖHLER, E. WENZEL, Homburg/Saar
Einfluß von Heparin- und Protamin-Konzentration auf das Verhalten von Anti-
thrombin III-Aktivität und -Konzentration während extrakorporaler Zirkulation . 355

H. KÖSTERING, P. HUNGER, E. DECKER, J. SCHRADER, J. WIEDING,
Göttingen
Auswirkungen einer körperrgewichtbezogenen (100 E/kg KG), 8stündlichen low-
dose-Heparin-Therapie auf die Blutgerinnung und den Heparinspiegel bei 17 frei-
willigen Normalpersonen und 31 Patienten nach operativen Eingriffen 357

6. Angeborene und erworbene Störungen der Blutstillung: Klinik – Therapie – Epidemiologie

G. AUERSWALD, A. NOVÁKOVÁ-BANET, N. HEIMBURGER, M. POPP,
Marburg/Lahn
Herstellung, klinische Wirksamkeit und Hepatitissicherheit von pasteurisiertem
Faktor IX-Konzentrat 361

M. KÖHLER, P. HELLSTERN, B. REITER, G. VON BLOHN,
C. VON BLOHN, C. MIYASHITA, E. WENZEL, Homburg/Saar
Heimselfbehandlung mit subcutan appliziertem DDAVP bei Patienten mit
Hämophilie A und von Willebrand-Jürgens-Syndrom 363

R. WEBER, G. VON BLOHN, A. RODEWALD, E. WENZEL, Homburg/Saar
und Hamburg
Besonderheiten des Hautleistensystems bei Patienten mit von Willebrand-Syn-
drom 365

W. KLAUBERT, E. KLAUBERT, R. HAFTER, C. H. BUSHE,
R. GOLLWITZER, H. GRAEFF, München
Fibronektin und Gerinnungsproteine in Plasma und Aszites von Patienten mit
Leberzirrhose oder Karzinom 367

7. Biochemie und Biologie der Blutgerinnung – Analytik

H. HÖRMANN, M. SEIDL, Martinsried
Unterschiedliche Affinität von Plasmafibronektin zu Fibrinogen und Fibrin 373

H. D. BRUHN, N. HEIMBURGER, S. WORMSBÄCHER, K. H. ZURBORN,
Marburg/Lahn
Untersuchungen zum Mechanismus der Thrombin- und Faktor XIII-Wirkung auf
Fibroblasten und Leukämiezellen 375

R. SPAETHE, S. GREBER, A. LAMPART, München und Düdingen
Faktorempfindlichkeit von Thromboplastinreagenzien 379

R. SPAETHE, M. NAUMANN, J. STRAUSS, München Actin FS – Ein neues faktorempfindliches PTT-Reagenz	381
R. SPAETHE, M. NAUMANN, J. STRAUSS, München Bestimmung des Heparins im Plasma im „low dose“ und im therapeutischen Bereich der intravenösen Therapie sowie bei sehr hohen Heparinspiegeln	383
H. E. KARGES, H. SCHNEIDER, N. HEIMBURGER, R. EGBRING, Marburg Heparinbestimmung im Plasma mit einer modifizierten PTT	385
H. E. KARGES, D. MERTE, N. HEIMBURGER, Marburg Bestimmung aktiven Fibronectins durch Präzipitation mit Heparin	387
K. HUBER, E. HATTEY, J. KIRCHHEIMER, B. R. BINDER, Wien ELISA zur Bestimmung von Urokinase-Antigen	389
W. MÜLLER-ESTERL, E. TRUSCHEIT, H. FRITZ, München und Wuppertal Quantifizierung von Aprotinin in Plasma und Urin mittels Enzymimmunoassay . .	391
M. JOCHUM, V. JONÁKOVÁ, H. HARKE, H. FRITZ, München, Prag und Kiel Aprotininbestimmungen im Plasma: Methodik und erste klinische Ergebnisse . . .	393
J. U. WIEDING, H. A. MERTEN, H. KÖSTERING, Göttingen Modifizierte Fibrinmonomerkomplex-Bestimmung zur raschen und zuverlässigen Diagnostik von Umsatzsteigerungen im Gerinnungssystem	397
J. U. WIEDING, J. BEHNKE, H. KÖSTERING, Göttingen Gegenstromelektrophorese (CIE) zur raschen immunologischen Akut-Diagno- stik	399
J. U. WIEDING, I. LEMKE, H. KÖSTERING, Göttingen Nachweis von Antikörpern gegen Streptokinase (SK) in der Gegenstromelektro- phorese und bei isoelektrischer Focussierung von SK-Antigen-Antikörper-Kom- plexen	401
J. BEHNKE, J. U. WIEDING, H. KÖSTERING, Göttingen Nachweis von Fibrinogenspaltprodukten (FDP) im Serum und D-Neo-Antigen im Plasma bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt unter einer hochdosierten Streptokinasetherapie mit Hilfe der Gegenstromelektrophorese (CIE)	403
H. WOHLFARTH, C. M. KIRCHMAIER, K. BREDDIN, Darmstadt und Frankfurt/Main Zum Nachweis von Fibrinogen/Fibrinspaltprodukten durch isoelektrische Fokus- sierung	405
Autorenverzeichnis	407

APROTININBESTIMMUNGEN IM PLASMA: METHODIK UND ERSTE KLINISCHE ERGEBNISSE

M. Jochum¹, V. Jonáková^{1*}, H. Harke² und H. Fritz¹

¹Abteilung für Klin. Chemie und Klin. Biochemie in der Chirurgischen Klinik Innenstadt der Universität München, D-8000 München

*Humboldtstipendiatin; Institut für Molekulare Genetik, Prag, CSSR

²Abteilung Anaesthesiologie, Universitätsklinikum Kiel, D-2300 Kiel

EINLEITUNG

Die therapeutische Anwendung des polyvalenten Proteinaseinhibitors Aprotinin (Trasylol®) wird schon seit Jahren bei Erkrankungen empfohlen, bei denen der unkontrollierten Freisetzung proteolytischer Enzyme (Plasmin, Trypsin, Kallikrein etc.) ein hoher pathogener Stellenwert eingeräumt wird [1]. Allerdings zeigen die vorgeschlagenen Dosierungen sowie die Applikationsformen (Bolusinjektion, Dauerinfusion) ein sehr heterogenes Spektrum, weshalb sich Versuche, die klinische Wirksamkeit einer Aprotinintherapie in prospektiven, kontrollierten Studien eindeutig zu belegen, als sehr schwierig erweisen. Einer der Gründe hierfür mag darin liegen, daß eine in vitro durchaus hinreichende Hemmkonzentration in vivo aufgrund der raschen Elimination des Inhibitors aus der Zirkulation kaum oder nicht lange genug erreicht wird. Wir beschreiben deshalb nachfolgend ein Testsystem, das zukünftig eine rasche, präzise und spezifische Kontrolle der Aprotininhemmkapazität im Plasma unter Bedingungen der klinischen Routinediagnostik ermöglicht.

TESTPRINZIP

Im Gegensatz zu körpereigenen Plasmaproteinaseinhibitoren stellt Aprotinin einen sehr potenten Sofortinhibitor für Gewebskallikrein dar. Säurebehandeltes, Aprotinin-haltiges Plasma wird mit einem Überschuß an Gewebskallikrein inkubiert und die restliche, amidolytische Enzymaktivität gegenüber dem Substrat D-V-Val-Leu-Arg-pNA (S-2266) anhand der Freisetzung von p-Nitroanilin photometrisch bei 405 nm bestimmt ("initial rate method").

MATERIAL UND METHODE

Die verwendeten Substanzen sind kommerziell erhältlich: S-2266 (AB Kabi Diagnostica Stockholm, Schweden); Schweinepankreas-kallikrein (=Kininogenase Standard, Bayer AG Wuppertal-Elberfeld, BRD); Aprotinin (Trasylol®, Bayer AG Leverkusen, BRD); Perchlorsäure (PCA), Kaliumcarbonat (K₂CO₃), Tris (Merck Darmstadt, BRD).

Säurebehandlung des Plasmas: Normalplasma (Citrat-) oder Patientenplasma wird 10 min bei 25°C mit gleichem Volumen 3 %iger (w/v) PCA inkubiert. Nach Zentrifugation wird der Überstand mit 5M K₂CO₃ neutralisiert, 30 min bei 4 - 8°C gekühlt und erneut zentrifugiert. Der daraus resultierende Überstand wird für eine längere Aufbewahrung bei mindestens -20°C tiefgefroren.

Standardkurve: Zur Herstellung der Standardproben wird Normalplasma mit Aprotinin versetzt (200 KIU/ml), säurebehandelt und diese Stammlösung (100 KIU/ml) mit Aprotinin-freiem, säurebehandeltem Plasma verdünnt.

Photometrische Bestimmung: Das Reaktionsgemisch wird in der angegebenen Reihenfolge in thermostatisierte 1 ml-Küvetten (37°C) pipetiert: 855 µl Trispuffer (0,2 M, pH 8,2), 25 µl säurebehandeltes Normalplasma (=Vergleichsprobe) oder Aprotinin-haltiges Plasma (=Standard- bzw. Patientenproben) und 20 µl Kallikreinlösung (1 KU). Nach 5 minütiger Inkubation werden 100 µl S-2266-Lösung (1,5 mM) zugefügt und die lineare Extinktionszunahme bei 405 nm über mindestens 3 Minuten verfolgt. Die freie Enzymaktivität ($\Delta E/\text{min}$) der Aprotinin-haltigen Probe wird in Prozent der Vergleichsprobe berechnet. Zur Erstellung der Standardkurve werden die freien Enzymaktivitäten (in %) der Standardproben gegen die entsprechenden Aprotininkonzentrationen (KIU/ml) graphisch aufgetragen und die Hemmaktivitäten des Aprotinins in Patientenplasmen aus dieser Eichkurve ermittelt.

ERGEBNISSE

Evaluierung des Tests: Entsprechend der Standardkurve (Abb. 1) liegt der niedrigste exakt meßbare Aprotininwert bei ca. 20 KIU (Kallikrein-hemmheit)/ml nicht säurebehandelten Plasmas, d.h. bei ca. 0,25 KIU pro Bestimmungsansatz. Bei einem Aprotiningehalt von mehr als 0,75 KIU pro Ansatz sollte die Probe verdünnt werden. Da die Kallikreinaktivität aus bisher unbekanntem Gründen in Abhängigkeit von der zugesetzten Plasamenge erheblich gesteigert wird (durch 25 µl säurebehandeltes Plasma auf das ca. 1,23 fache; n=90, VK 7,8 %), müssen alle Verdünnungen von Aprotinin-haltigen Proben mit Aprotinin-freiem Normalplasma erfolgen. Hierdurch wird jeweils die gleiche Plasamenge (25 µl) dem Testsystem zugesetzt. Verdünnen mit Puffer oder isotonischer Kochsalzlösung anstelle von Plasma führt zu falsch niedrigen Inhibitorkonzentrationen.

Für 40 KIU/ml Plasma lag die "intra assay"-Variation in 8 Serien bei 2 - 11 %, die "inter assay"-Variation bei 4,4 % (n=8). Die Wiederfindungsrate für 20 - 80 KIU/ml belief sich auf 90 - 125 %. Die säurebehandelten Proben waren stabil für mindestens 1 Monat bei -20°C und für 6 Monate bei -70°C. Wiederholtes Auftauen und Einfrieren (n=10) zeigte keinen Einfluß. Die Zugabe des Konservierungsmittels NaN_3 zerstört partiell die Hemmaktivität des Aprotinins. Plasmaproben ohne Säurebehandlung können nicht verwendet werden, da hierdurch die Kallikreinaktivität noch stärker und irregulärer erhöht wird.

Klinische Anwendung: In der vorliegenden Beobachtungsreihe wurde bei Hysterektomiepatientinnen (mit und ohne prophylaktischer Aprotinigungabe) erstmals der intra- und postoperative Verlauf der Aprotininkonzentration bestimmt und zur Höhe der fibrinolytischen Aktivität nach diesem gynäkologischen Eingriff korreliert.

Eine 10minütige Aprotinininfusion wurde kurz nach Narkoseeinleitung appliziert. Entsprechend der Zufallsverteilung diente die Gruppe 0 (n=10) als Kontrolle, erhielt die Gruppe I (n=10) 2 Mill. KIU und die Gruppe II (n=10) 3,5 Mill. KIU Aprotinin (Abb. 2).

Als Ausdruck einer mäßig erhöhten fibrinolytischen Aktivität sank die Plasminogenkonzentration in der Kontrollgruppe (0) während des operativen Eingriffs um ca. 15 % ab. Demgegenüber verblieben die Meßwerte nach einer Initialdosierung von 2 Mill. KIU Aprotinin (Gruppe I) praktisch im Ausgangsbereich und stiegen wohl infolge

eines verminderten Plasminogenumsatzes nach einer Initialdosis von 3,5 Mill KIU (Gruppe II) sogar um ca. 10 % an. Diese Befunde stehen im Einklang mit der intra- und postoperativ ermittelten Aprotininkonzentration im Plasma der therapierten Patientinnen (Abb. 2). Ein Plasmaspiegel von 45 KIU/ml (= 1 μ M) Aprotinin entspricht etwa dem endogenen α_2 -Antiplasminspiegel (0,9 μ M) von gesunden Probanden. Obwohl in der akuten Phase einer Entzündung dieser endogene Spiegel bis auf das Dreifache der Norm ansteigen kann, ist bei gleichzeitig starkem Verbrauch oft keine ausreichende Antiplasminwirkung gegeben (z.B. traumatisch-hämorrhagischer Schock).

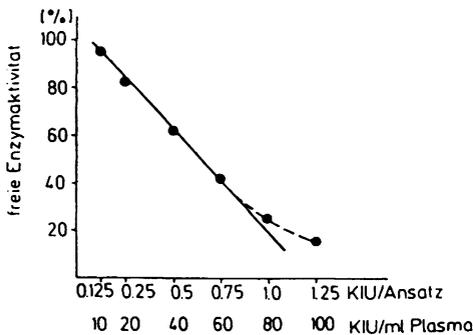


Abb. 1: Standardkurve zur Bestimmung von Aprotinin im Plasma

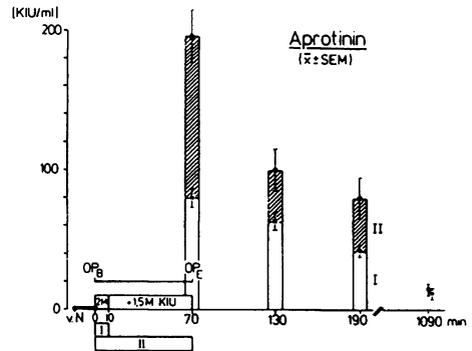


Abb. 2: Plasmaspiegel des Aprotinins nach i.v. Infusion des Inhibitors bei Hysterektomie.

I (n=10): 2 Mill KIU/10 min

II (n=10): 2 Mill KIU/10 min +
1,5 Mill KIU/60 min

v.N.: vor Narkose; OP_B=Operationsbeginn;
OP_E=Operationseende

ZUSAMMENFASSUNG

Die Bestimmung der Aprotininhemmkapazität im Plasma mit der hier beschriebenen anti-enzymatischen Methode kann in ca. 70 - 80 min durchgeführt werden und eignet sich deshalb sehr gut als "bedside monitoring" zur optimalen Einstellung einer hochdosierten Aprotintherapie. Darüberhinaus wurde in unserem Labor (Müller-Esterl et al., Fresenius Z. Anal. Chem. 1984, im Druck) kürzlich auch ein kompetitiver Enzymimmunoassay (Testzeit ca. 4 Stunden) zur Quantifizierung der Aprotininkonzentration entwickelt. Der Einsatz dieses Tests ist aufgrund seiner hohen Sensitivität (0,2 KIU/ml) und der Bewältigung großer Probenzahlen (>300 pro Tag) vor allen Dingen für niedrige Inhibitor dosierung und retrospektive Studien zu empfehlen.

LITERATUR

- [1] Fritz H. und Wunderer G. (1983): Biochemistry and Applications of Aprotinin, the Kallikrein Inhibitor from Bovine Organs. Drug Res. 33 (I): 4, 479-494