



Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Medizinische Fakultät Mannheim
Dissertations-Kurzfassung

**Mechanismen der Fibrinbildung und Fibrinolyse unter i.v.-
Ancrodtherapie - Ermittlung einer geeigneten
Bestimmungsmethode für das Monitoring**

Autorin: Sotiria Argiriou-Martin
Institut / Klinik: I. Medizinische Klinik
Doktorvater: Prof. Dr. C.-E. Dempfle

Ancrod ist die gereinigte Fraktion des Giftes der malaysischen Grubenotter *Calloselasma rhodostoma*. Die vorliegende Studie wurde durchgeführt, um die Mechanismen zu überprüfen, die nach Gabe von Ancrod zur Senkung der Fibrinogenkonzentration im Plasma führen. Es handelt sich um die bislang umfassendste Studie zu den Mechanismen der Fibrinbildung sowie Fibrinolyse unter Ancrodtherapie. Zwölf gesunde Probanden erhielten jeweils über sechs Stunden eine standardisierte i.v.-Infusion mit 0,17 U/kgKG Ancrod. Die Blutabnahmen fanden an mehreren Zeitpunkten vor, während und nach Verabreichung von Ancrod statt, wobei im Unterschied zu bisherigen Studien auch enge Blutentnahmen in der Anfangsphase der Infusion durchgeführt wurden. Für die Fibrinogenmessung stehen eine Vielzahl von Labormethoden zur Verfügung, die im Rahmen der Studie miteinander verglichen wurden, um herauszufinden, welche dieser Methoden sich am besten zum Monitoring einer Ancrodtherapie eignet.

Ancrod spaltet Fibrinopeptid A von Fibrinogen ab, so dass DesAA-Fibrinmonomere entstehen. Aufgrund der engmaschigen Blutentnahmen zu Beginn der Ancroddgabe wurde im Rahmen dieser Studie erstmals festgestellt, dass bei niedrigen Ancrodkonzentrationen auch beträchtliche Mengen an DesA-Profibrin gebildet werden, während bei hohen Ancrodkonzentrationen das DesA-Profibrin schnell zu DesAA-Fibrin umgewandelt wird. Sowohl DesA-Profibrin als auch DesAA-Fibrin bilden Fibrinkomplexe. Ein Teil der Fibrinkomplexe trägt eine freie Fibrinpolymerisationsstelle E_A , die darauf hinweist, dass der endständige Anteil des Protofibrills eine DesAA-Fibrinmonomereinheit ist.

Lösliche Fibrinkomplexe fördern die tPA-induzierte Plasminogenaktivierung. Nachdem das lösliche Fibrin eine Schwellenkonzentration erreicht, wird Plasmin gebildet, das zur proteolytischen Spaltung von Fibrinogen und Fibrin führt. In dieser Studie zeigten sich eine Stunde nach Beginn der Ancrodinfusion hohe Konzentrationen an löslichem Fibrin. Ein Anstieg der Fibrinogen- und Fibrinspaltprodukte sowie des Spiegels an Plasmin- α_2 -Antiplasminkomplexen zeigte sich jedoch erst zwei Stunden nach Infusionsbeginn. Erstmals konnte gezeigt werden, dass die Behandlung mit Ancrod zur Bildung von quervernetzten Fibrinspaltprodukten (D-dimer) führt und diese Quervernetzung unabhängig vom Faktor XIII stattfindet.

Die Senkung des Fibrinogenspiegels ist durch die systemische Fibrinämie und die daraus resultierende massive Plasminbildung bedingt. Die genauesten Werte während der Ancrodtherapie konnten mit photometrischen Gerinnungsmethoden und Vorverdünnung der Proben erzielt werden. Diese Ergebnisse waren vergleichbar mit den Ergebnissen der Referenzmethoden, zu denen die Bestimmung des gesamten Proteingehaltes (TCP= total clottable protein) und die ELISAS für intaktes Fibrinogen zählten. Bei den mechanischen Gerinnungstests und den photometrischen Methoden ohne Probenvorverdünnung lagen die Ergebnisse der Fibrinogenspiegel niedriger als sie tatsächlich während der Ancrodtherapie waren. Dagegen zeigten die PT-derived Methoden scheinbar höhere Plasmafibrinogenspiegel an als die Referenzmethoden. Dabei beeinflussen Fibrinkomplexe und Fibrinogen-/ Fibrinabbauprodukte die Fibrinogenbestimmung.