



Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Fakultät für Klinische Medizin Mannheim
Dissertations-Kurzfassung

**Untersuchungen zum Einfluss der Fibrinolyseaktivierung auf die
Fibrinogen-Heterogenität**

Autor: Pamela Dreeßen
Institut / Klinik: I. Medizinische Klinik
Doktorvater: Prof. Dr. C.-E. Dempfle

Fibrinogen kommt im Plasma in mehreren Formen mit unterschiedlichem Molekulargewicht vor. Dabei stellt das HMW-Fibrinogen, die frisch von Hepatocyten synthetisierte Form dar. LMW-, und LMW'-Fibrinogen entstehen durch proteolytische Abspaltung. Da Patienten mit Leberzirrhose wenig HMW-Fibrinogen und Patienten mit Aplasminogenämie eine normale Fibrinogen-Heterogenität und Fibrinogenabbauprodukte im Plasma aufweisen, muss es alternative Systeme zur Fibrinogenspaltung durch Plasmin geben.

Im Rahmen der vorliegenden Dissertation wurde im Rahmen eines Stautestes und der dadurch ausgelösten Fibrinolyseaktivierung untersucht, ob es zu einer Änderung der Fibrinogenheterogenität kommt und ob bei Patienten mit Leberzirrhose eine veränderte Fibrinogenheterogenität besteht und diese mit einer Gerinnungs- oder Fibrinolyseaktivierung korreliert.

Es zeigte sich, dass es während venöser Okklusion zur Freisetzung proteolytischer Enzyme, die zu einer Umwandlung von HMW- in LMW-Fibrinogen führen kommt. Diese Umwandlung ist, im Gegensatz zur Plasmin induzierten Umwandlung, ein langsamer Mechanismus, der erst nach ex vivo Inkubation der nach venöser Okklusion gewonnenen Proben, evident wird. Die Korrelation zwischen dem durch venöse Okklusion induziertem tPA-Anstieg und dem relativen Anteil von LMW-Fibrinogen in den vor Stau gewonnenen Plasmaproben, weist darauf hin, dass die Fibrinolysekapazität Einfluß auf die proteolytische Umwandlung von HMW- in LMW-Fibrinogen hat. Da die unter venöser Okklusion veränderte Haemokonzentration, Einfluss auf die Messergebnisse nimmt, kommt es nicht zu einer Gerinnungsaktivierung mit Fibrinbildung, sondern zum Abbau von vorhandenem Fibrin.

Im Vergleich von Patienten mit Leberzirrhose ohne relevanten portocavalen Shunt, zu Patienten mit Leberzirrhose mit portocavalem Shunt, ergab sich kein signifikanter Unterschied bezüglich des relativen Anteils des LMW-Fibrinogens. Mit zunehmendem Schweregrad der Leberzirrhose zeigte sich bei Patienten mit Shunt eine Abnahme des relativen Anteils des LMW-Fibrinogens, was auf eine verminderte proteolytische Aktivität hinweist. Gleichzeitig bestand eine erhöhte Fibrinolyseaktivierung und höhere Korrelationen zur tPA-Aktivität in dieser Gruppe, die entweder auf eine stimulierte endotheliale Funktion oder auf eine beschleunigte Elimination von LMW-Fibrinogen hinweisen. Da sich die Fibrinogen-Heterogenität bei zunehmendem Schweregrad der Leberzirrhose in beiden Gruppen nicht signifikant ändert, ist eine hepatische Synthese dieser Enzyme unwahrscheinlich. Die Identität der an der Entstehung der Fibrinogen-Heterogenität beteiligten Enzyme muss offen bleiben, allerdings bestätigen die vorliegenden Untersuchungen die vorangegangenen Studien an Patienten mit angeborenem Plasminogen-Mangel, dass es sich nicht um eine limitierte Proteolyse durch Plasmin handelt. Bestätigt wurden frühere Ergebnisse, die eine verminderte optische Dichte des Fibrins bei Patienten mit Leberzirrhose zeigten, hervorgerufen durch eine langsamere Fibrinbildung. Dieser Effekt führt zu einer relativ zu niedrigen apparenten Fibrinogenkonzentration bei Verwendung der derived-Fibrinogen-Bestimmung, während in der kinetischen Methode höhere Werte gemessen werden.