

Fibrinolytischer Effekt und biochemische Aspekte der intermittierenden Beinkompression

P. Knox

Department of Biochemistry

St. George's Hospital Medical School

Cranmer Terrace

GB London SW 17

Die intermittierende Kompression hat sich als außerordentlich nützlich bei der Behandlung von Ödemen und zur Prophylaxe gegen Thromboembolien erwiesen. In den vorangestellten Arbeiten wurden die systemischen Veränderungen dargestellt, die die intermittierende Kompression bewirkt. Im Vordergrund standen dabei bereits die erhöhte Fibrinolyse und die Auswirkungen auf die Hämodynamik.

Wie aus der intermittierenden Kompression der Extremitäten der fibrinolytische Effekt resultiert, ist keineswegs geklärt. Anschließend wird auf die Schwierigkeiten einer solchen Klärung anhand von Validitätsvergleichen unterschiedlicher biochemischer Methoden zur Bestimmung der Fibrinolyse hingewiesen.

Die Hypothese, daß die intermittierende Kompression die Fibrinolyse, die erwiesenermaßen nach chirurgischen Eingriffen herabgesetzt ist, erhöht, erscheint vielversprechend. Da Fibrinbildung und Abbau normalerweise ein fein abgestimmtes Gleichgewicht darstellen, kann ein verringerter Abbau zur Bildung von Thromben führen. Ein Thrombus stellt ein Netzwerk aus unlöslichem Fibrin dar, das Thrombozyten und rote Blutzellen enthält. Die Aktivierung des Gerinnungssystems läuft auf zwei Bahnen ab, dem Intrinsic System, das nur im Blut vorhandene Faktoren einbezieht, und dem Extrinsic System, das Gewebs- und Plasmafaktoren beisteuert. Beide Bahnen resultieren in der Aktivierung von Thrombin und der Umwandlung von Fibrinogen in Fibrin. Dieser Vorgang wird in Abbildung 1 dargestellt. Wichtig erscheint in diesem Zusammenhang, daran zu erinnern, daß es noch eine weitere Reaktion in diesem Ablauf gibt.

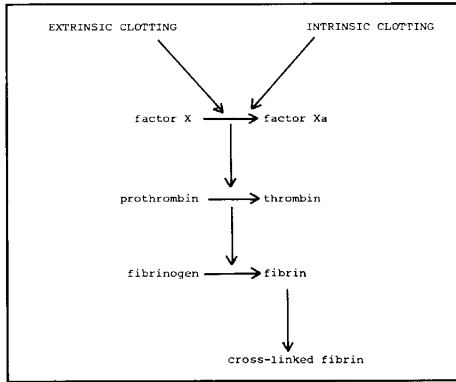


Abb. 1: Gerinnungswege

Es ist die Vernetzung von Fibrin durch das Enzym Transglutaminase. Diese Vernetzung ist bedeutungsvoll, denn sie verfestigt den Thrombus und schwächt die Wirksamkeit von Plasmin ab.

Die Lyse eines Gerinnsels durch fibrinolytische Mechanismen erfolgt durch Umwandlung von inaktivem Plasminogen zu aktivem Plasminogen. Abbildung 2 zeigt, daß durch den Gerinnungsmechanismus selbst Plasmin aktiviert wird ebenso wie die Freisetzung spezifischer Gewebsaktivatoren. Durch diese Gewebsaktivatoren beeinflusst die intermittierende Kompression wahrscheinlich die Fibrinolyse.

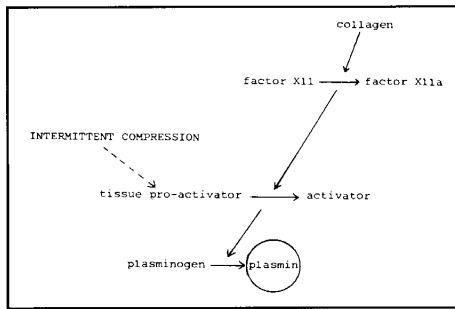


Abb. 2: Aktivierung von Plasminogen

In früheren Untersuchungen wurde die Bestimmung der fibrinolytischen Aktivität mit Hilfe der Auflösungszeit am Euglobulin-Koagulum (ECT: Euglobulin Clot Lysis Time) durchgeführt. Diese Methode, die in Abbildung 3 beschrieben wird, nutzt die Tatsache, daß sowohl Fibrinogen als auch fibrinolytische Enzyme bei geringer Salzkonzentration aus dem Plasma ausgefällt werden. Dieses Präzipitat kann zentrifugiert und in einer geeigneten Salzkonzentration aufgelöst werden. Es entsteht sofort ein Gerinnsel, das sich mit Hilfe einer Inkubation bei 37°C durch die

Wirkung des fibrinolytischen Enzyms, Plasmin, auflöst. Je rascher sich das Gerinnsel löst, je größer ist die fibrinolytische Aktivität. Aus Gründen der Vereinfachung drücken wir unser Ergebnis als reziproken Wert, 1000/ECT, aus, denn mit wachsender Zahl wächst auch die fibrinolytische Aktivität.

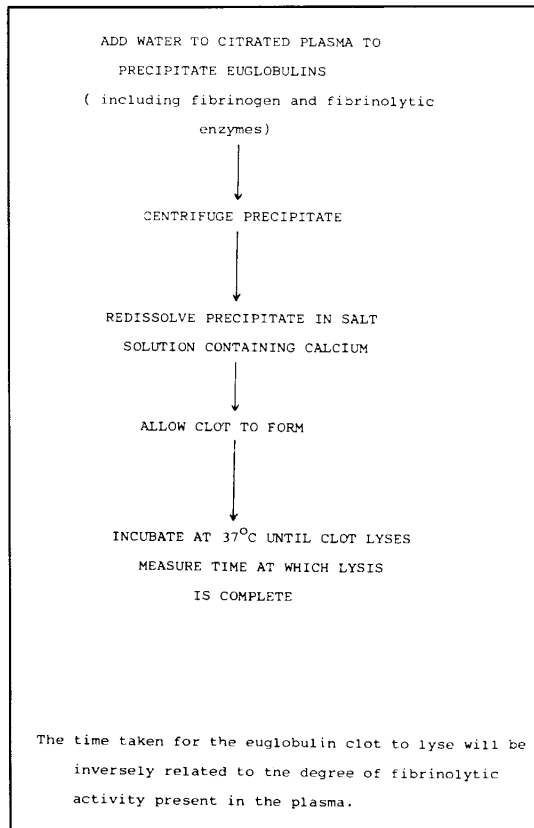


Abb. 3: Methode zur Bestimmung der Auflösungsgeschwindigkeit des Euglobulin-Koagulums.

Wir führen Hunderte von Bestimmungen der fibrinolytischen Aktivitäten durch. Wie bei anderen biochemischen Parametern besteht auch hierbei ein weitgefäßer Normalbereich. Abbildung 4 stellt die Ergebnisse, die mit Blutproben von gesunden Probanden unter einheitlichen Bedingungen erzielt wurden, kumulativ dar. Die breite Varianz stimmt mit den Ergebnissen anderer Laboratorien überein.

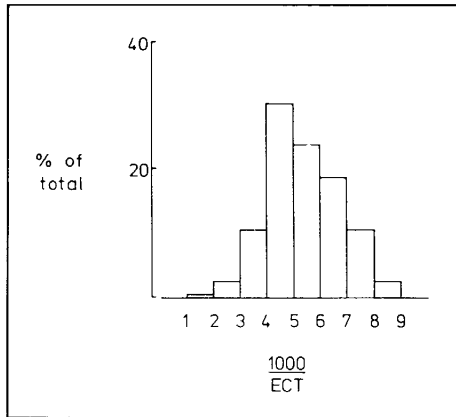


Abb. 4: Normalverteilung der Auflösungsgeschwindigkeit am Euglobulin-Koagulum.

Die Gesamtergebnisse, die im Hinblick auf die intermittierende Kompression erzielt wurden, weisen auf einen leichten Anstieg der fibrinolytischen Aktivität hin (die Durchschnittswerte 1000/ECT betragen 5,2 vor und 6.0 nach nächtlicher Kompression).

Trotz der statistischen Signifikanz ist der Anstieg wegen der großen Streubreite unter Normalbedingungen unserer Meinung nach biologisch nicht aussagekräftig. Hinzu kommt, daß nur bei einigen Probanden die Wirkung der intermittierenden Kompression auf die ECT feststellbar war. Abbildung 5 stellt einige der typischen Ergebnisse dar. In einigen Fällen zeigte die intermittierende Kompression keine Ergebnisse. Insgesamt gesehen konnte der Effekt bei 67% der Fälle nicht nachgewiesen werden.

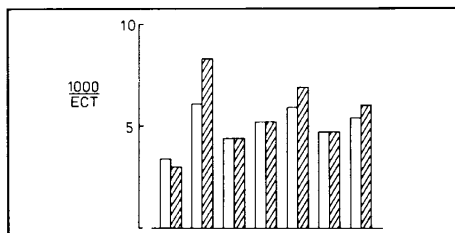


Abb. 5: Auswirkung der intermittierenden Kompression auf die jeweilige Auflösungsgeschwindigkeit am Euglobulin-Koagulum. Die unschraffierten Flächen stellen die Werte vor der Kompression, die schraffierten Flächen die Werte nach nächtlicher intermittierender Kompression dar.

Auch andere Methoden zur Bestimmung der Plasmin-Aktivität wurden von uns verwendet. Der Fibrin-Plattentest besteht aus einer Einzelschicht radioaktiv markierten Fibrinogens, das durch Plasmin löslich gemacht wurde. Eine andere Technik verwendet im Handel erhältliche chromogene Substanzen. Irritierend wirkt die

Tatsache, daß sich keine Korrelationen zwischen den Ergebnissen zeigen, die mit verschiedenen Bestimmungsmethoden erzielt wurden, obgleich identische Plasma-proben verwendet wurden. Abbildung 6 stellt ein solches Beispiel dar.

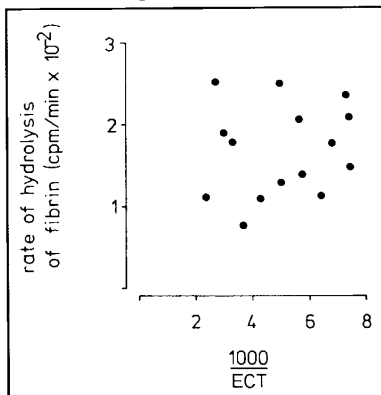


Abb. 6: Korrelation zwischen verschiedenen Methoden zur Bestimmung der Plasmin-Aktivität; Fibrin-Plattentest im Vergleich zur Bestimmungsmethode der Auflösungsgeschwindigkeit am Euglobulin-Koagulum.

Eine weitere Komplikation bei der Messung von Plasminspiegeln im Plasma stellt das Vorhandensein von potentiellen Plasmin-Inhibitoren dar. Dazu gehört α_2 -Antiplasmin als wichtigster und α_2 -Makroglobulin sowie andere Trypsininhibitoren. Freies Plasmin wird rasch an diese Inhibitoren gebunden. Tabelle 1 gibt die durchschnittlichen Plasmakonzentrationen von Plasminogen und die Konzentrationen der Inhibitoren an. Die Konzentrationen der Inhibitoren zusammengenommen sind größer als die von Plasminogen. Auch für den unwahrscheinlichen Fall, daß das gesamte Plasminogen aktiviert werden würde, bestünde immer noch ein Überschuß an Inhibitoren. Es hat sich gezeigt, daß der Plasmin-Antiplasmin-komplex einen sehr geringen Aktivitätsgrad besitzt. Deshalb ist es wahrscheinlicher, daß die ECT eher noch als der Plasminspiegel die Restaktivität des Plasmin-Antiplasminkomplexes beeinflusst.

Tabelle 1

<u>Plasmaspiegel von Plasminogen- und Plasmin-Inhibitoren</u>	
	<u>Durchschnittliche</u>
	<u>Plasmakonzentrationen</u>
α_2 -Antiplasmin	1 μM
α_2 -Makroglobulin	0.4 μM
Andere Antiserinproteasen	0.3 μM
Gesamtplasminogen	1.5 μM

Weitere Schwierigkeiten in der Bestimmung der Gerinnungslyse verursachen die individuellen Eigenschaften des Gerinnsels. Innerhalb des Gerinnsels besteht ein breites Spektrum an Fibrin und anderen Proteinen, die natürlich die Auflösungsgeschwindigkeit mitbestimmen.

In vivo bindet sich Plasminogen an Fibrin. In dieser Bindung an Fibrin kann es zu Plasmin aktiviert werden. Plasmin in dieser Form wird kaum durch Inhibitoren beeinflusst. Dieser Sachverhalt wird durch Abbildung 7 schematisch wiedergegeben. Da Plasminogen-Aktivatoren instabil sind, verwenden wir eine spezielle Blutproben- und Zentrifugentechnik, um Aktivatorenspiegel vor und nach den kurzen Intervallen der intermittierenden Kompression zu messen. Abbildung 8 stellt das Ergebnis einer solchen Studie dar. Nach der Kompression ist der Aktivatorenspiegel deutlich erhöht. Dieses Ergebnis überrascht nicht zu sehr. Eine ähnliche Methode zur Bestimmung von Plasminogen-Aktivatoren wird routinemäßig in einer Reihe von hämatologischen Labors verwendet.

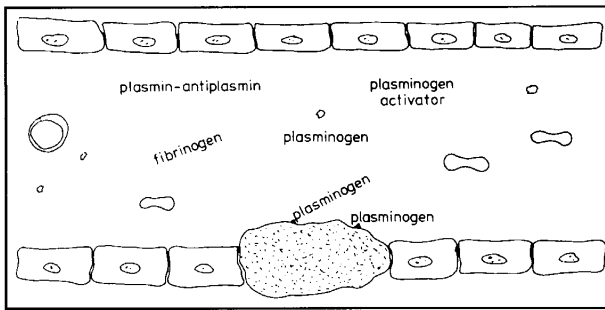


Abb. 7: Plasminogen-Bindung an ein fibrinhaltiges Gerinnsel im Endothel.

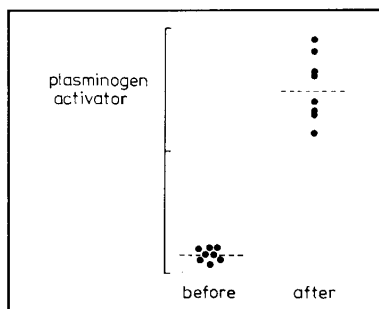


Abb. 8: Wirkung der intermittierenden Kompression nach kurzer Anwendung auf Plasminogen-Aktivatorspiegel.

Als Schlußfolgerung läßt sich feststellen, daß die ECT-Methode wahrscheinlich nicht die geeignetste Technik zur Messung systemischer Veränderungen durch die

intermittierende Kompression ist. Diese Bestimmungsmethode wird durch verschiedene Faktoren wie natürliche Inhibitoren und die Unterschiedlichkeit des jeweiligen Gerinnsels kompliziert. Direktere Bestimmungsmethoden zur Messung von Plasmin- und Plasminogen-Aktivatoren sind wahrscheinlich aussagekräftiger. Die Verwendung von immunchemischen Techniken weist einen neuen Weg in der Bestimmung von Plasmin-Antiplasminkomplex-Spiegeln. Es hat sich gezeigt, daß dieser Komplex Neoantigen-Determinanten enthält, die bei keinem der Proteine allein für sich zu finden waren. Andere Gebiete im Zusammenhang mit der intermittierenden Kompression, die untersucht werden müssen, sind die plasmin-unabhängigen fibrinolytischen Mechanismen. Es besteht kein Zweifel, daß Makrophagen und andere weiße Zellen äußerst aktive fibrinolytische Enzyme erzeugen, die nicht aus Plasmin bestehen. Welche Bedeutung diese Enzyme bei der Auflösung von Thromben in vivo besitzen, muß sich noch zeigen.