

Über die Wirkungsdauer eines Heparindepotpräparats im Tierversuch

Um eine möglichst rationelle Heparintherapie zu finden, prüften wir am Kaninchen die Wirkungsdauer zweier Heparinpräparate.

Geringe, gerinnungsphysiologisch eben noch spürbare Heparinmengen lassen sich am zuverlässigsten mit der Antithrombintitration erfassen. Die metachromatische Farbreaktion mit Toluidinblau wird durch andere Eiweißkörper gestört, bei der Protamintitration ändern sich die Neutralisierungsverhältnisse bei verschiedenen Protaminkonzentrationen. Protamin verkürzt zudem die Gerinnungszeit (Thrombinzeit) heparinfreier Plasmen, ist also nicht nur rein auf das Heparin spezifisch.

Kaninchen erhielten verschiedene Mengen der Heparinpräparate Liquemin «Roche» (2000 IE./cm³

Im Wasserbad von 30° C wurde zu 0,2 cm³ Kaninchenoxalatblut 0,1 cm³ Thrombinlösung, was je nach der Verdünnung 10 γ, 5 γ und 3,3 γ oder 1, 1/2 oder 1/3 ME. Thrombin entspricht, zugeblasen und die Gerinnungszeit gemessen.

Normalzeiten, gewonnen aus verschiedenen Leerversuchen:

0,2 cm ³ Oxalatblut =			
1 ME.	1/2 ME.	1/3 ME.	Thrombin
Gerinnungszeit:			
13,2 ± 0,35	17,3 ± 0,71	22,5 ± 0,88	sec

Die folgende Tabelle gibt die Dauer des antikoagulierenden Effektes einzelner Heparindosen an. Die erste Blutprobe, deren Thrombinzeit nicht signifikant über den Normalwerten der Leerversuche stand, gab den Endpunkt der Heparinwirkung an.

Präparatverabreichung	Heparin total IE.	Gewicht des Kaninchens	Heparin pro kg (IE.)	Wirkungsdauer (Stdn.)
Liquemin, wäßrig, i. v.	1100	3,6 kg	300	2
Liquemin, wäßrig, i. v.	1200	3 kg	400	2 3/4
Liquemin, wäßrig, i. v.	4200	3,5 kg	1200	6
Liquemin, wäßrig, i. v.	4800	3 kg	1600	8
Liquemin, Öl-Menstrum, i. m.	2000	4,25 kg	470	9 1/2
Liquemin, Öl-Menstrum, i. m.	4000	4,2 kg	950	20
Liquemin, Öl-Menstrum, i. m.	6000	3 kg	2000	21
Liquemin, Öl-Menstrum, i. m.	8400	3 kg	2800	mehr als 26

wäßriger Lösung) und Liquemin «Roche» (Präp. 12232/661 20000 IE./cm³ in Öl-Menstrum) i. v. bzw. i. m. verabreicht¹. In verschiedenen Abständen wurden durch sorgfältige Punktion mit einer kurzgeschliffenen Nadel aus einer Ohrvene, die vorgängig durch lokale Xylolpinselung zur Dilatation gebracht wurde, in einer Spritze je 2,0 cm³ Blut gewonnen. Um die Gerinnung des hochkoagulablen Kaninchenblutes zu verhindern, wurde es in der Spritze mit 1/10 des Volumens (0,2 cm³) Na-Oxalat 1/5 mol vermischt. Läßt man das Blut frei in ein Oxalatröhrchen tropfen, so gerinnt es, weil sich thrombokinasehaltiger Gewebssaft dem Blute beige-mischt und so die erste Phase der Gerinnung in Gang gebracht hat. Außerdem zerfallen bei der Berührung mit der Haut oder den Haaren die Plättchen, was wiederum thrombokinasebildende Stoffe freisetzt. Oxalat vermag aber den Gerinnungsablauf nicht mehr zu blockieren, ist einmal das Prothrombin in Thrombin umgewandelt, denn die vom Thrombin enzymatisch beeinflusste Fibrinogendenaturierung verläuft auch ohne Kalziumionen.

Thrombintitration

Das von uns verwendete hochaktive Thrombin (Hoffmann-La Roche) enthält ca. 100 Mellanby Einheiten (ME.) pro mg.

10 mg Thrombin werden in 5 cm³ Glycerin 50% gelöst. Glycerin stabilisiert das sonst recht labile Thrombin. Ausgehend von dieser Stammlösung gelangt man durch Verdünnung 1:20, 1:40 und 1:60 zu den wäßrigen Testlösungen. Diese werden erst unmittelbar vor der Antithrombintitration (Bestimmung der Thrombinzeit) hergestellt.

¹ Das Präparat wurde uns von der Firma F. Hoffmann-La Roche, Basel, in verdankenswerter Weise überlassen.

Der Heparineffekt beim Depotpräparat ist ungleich anhaltender als bei Verwendung wäßriger Lösung. Die gleiche Menge Heparin im Öl-Menstrum-Präparat wirkt ungefähr dreimal länger als beim Vergleichsmittel. 1000 IE./kg Depotheparin vermögen das Blut nahezu einen Tag ungerinnbar zu halten. Dies scheint uns die wirtschaftlichste Dosis zu sein, durch Steigerung darüber hinaus kann die Wirkungsdauer nicht entsprechend verlängert werden.

J. WANNER und W. ZINGG

Gerinnungsphysiologisches Laboratorium der medizinischen Klinik und Pathologisches Institut der Universität Zürich, den 4. April 1950.

Summary

The duration of the effect of a water-soluble and an oil-menstrum preparation of heparin was examined on rabbits. The oil-soluble preparation delayed, using equal dosage, the coagulation of the blood about three times longer. 1000 I.U./kg appeared to be the most economical dosage. In rabbits the effect of heparin lasted for approximately 20 hours.

Der Einfluß des adrenocorticotropen Hormons auf die Thrombozytenzahl¹

Die Wirkung des adrenocorticotropen Hormons (ACTH) auf das morphologische Blutbild ist ihrer Deutlichkeit und leichten Erfassbarkeit wegen beson-

¹ Das ACTH (Cortrophin) wurde uns in liebenswürdiger Weise von Herrn Dr. M. TAUSK, Direktor der N. V. Organon-Oss (Holland) zur Verfügung gestellt, wofür wir ihm zu bestem Dank verpflichtet sind.