

## E. Zusammenfassung

Die Bedeutung der Verbrauchskoagulopathie (disseminierten intravasalen Gerinnung, DIG) beim Hund ist durch zahlreiche Literaturberichte belegt. Sie tritt infolge verschiedener, schwerer Grunderkrankungen auf und führt oft zu einer dramatischen Verschlechterung des gesamten Krankheitsverlaufes.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es daher:

1. die therapeutische Wirksamkeit von niedermolekularem Heparin (NMH) bei akuter DIG zu untersuchen und
2. eine Dosierungsempfehlung für die klinische Anwendung beim Hund zu entwickeln.

In einem Tiermodell wurde dazu eine akute DIG in Pentobarbitalnarkose durch vierstündige Infusion von 2 ml/kg KGW eines Hundelungenthromboplastinextraktes induziert. 2 Stunden nach Beginn der Thromboplastininfusion begann nach einer initialen intravenösen Injektion von NMH (isotoner NaCl-Lösung: Kontrollgruppe) eine 24stündige intravenöse Dauerinfusion von NMH (isotoner NaCl-Lösung: Kontrollgruppe) in unterschiedlichen Dosierungen:

Gruppe 1 (Kontrollgruppe; n=4): - erhielt anstelle von NMH isotone NaCl-Lösung injiziert und infundiert,

Gruppe 2 (n=4): - erhielt initial: **20** Anti-FXaE/kg KGW i.v.,  
- anschließend als Dauerinfusion: **400** Anti-FXaE/kg KGW/24 h,

Gruppe 3 (n=4): - erhielt initial **40** Anti-FXaE/kg KGW i.v. und  
- anschließend als Dauerinfusion **800** Anti-FXaE/kg KGW/24 h.

Es wurden folgende Ergebnisse erzielt:

1. Die zunehmende Verlängerung von aktivierter partieller Thromboplastinzeit (aPTT) und Prothrombinzeit kennzeichnen neben einer Verminderung der Faktor V- und Antithrombin III (AT III)-Aktivität, Fibrinogenkonzentration und Thrombozytenzahl sowie dem Auftreten hoher Fibrinmonomerspiegel die sich bei allen Tieren im Verlauf der ersten beiden Stunden entwickelnde Verbrauchskoagulopathie. Die sekundär einsetzende Fibrinolyse spiegelt sich in hohen Fibrin- und Fibrinogenspaltproduktkonzentrationen wider.
2. Nach dem Ende der Thromboplastininfusion zeigen die Meßergebnisse von aPTT, Prothrombinzeit, Faktor V-Aktivität, der Fibrinogen- und Fibrinmonomerkonzentration in den Gruppen 1 und 2 durch eine unverzüglich einsetzende Entwicklung in Richtung der Ausgangswerte das Ende der Verbrauchsreaktion sensitiv an.
3. Die unter 2. angeführten Tests können daher auch als Indikatoren einer wirksamen Heparinbehandlung herangezogen werden. Die während der zweiten Hälfte der

Thromboplastininfusion erzielten Veränderungen dieser Gerinnungstests unterscheiden sich jedoch nicht auffällig zwischen Gruppe 2 und Kontrolle, obgleich den Hunden der Gruppe 2 parallel NMH infundiert wurde. Damit sind die in der Gruppe 2 während dieser Zeit erzielten  $0.27 \pm 0.01$  bis  $0.36 \pm 0.02$  Anti-FXaE./ml ( $\bar{x} \pm s$ ) nicht in der Lage, den intravasalen Gerinnungsvorgang zu unterbrechen.

4. Bei paralleler Infusion der höheren Dosis von NMH kommt es hingegen in der Gruppe 3 bei NMH-Spiegeln zwischen  $0.62 \pm 0.08$  und  $0.90 \pm 0.07$  Anti-FXaE./ml, noch während die Thromboplastininfusion andauert, zur Verkürzung von aPTT, Prothrombinzeit, Zunahme der Faktor V-Aktivität und Abnahme der Fibrinmonomerkonzentration. Die Ergebnisse dieser Tests sind daher als Indikator einer wirksamen Unterbrechung der Verbrauchsreaktion anzusehen.
5. Wenig geeignet zur Verlaufskontrolle einer DIG ist neben der Thrombozytenzahl auch die AT III-Aktivität. Letztgenannte zeigt bei den Hunden der Gruppe 3 ein hinsichtlich der Wirksamkeit des Heparins als kritisch zu wertendes Absinken bis zum Versuchsende.
6. Bei den gewählten Dosierungsschemata des NMH steigt der Plasmaspiegel der Anti-FXaE. noch bis zur 12. Stunde nach Beginn der NMH-Infusion an.
7. Da sich NMH-Plasmaspiegel oberhalb  $0.6$  Anti-FXaE./ml in vivo als wirksam erwiesen haben, läßt sich unter Berücksichtigung der beiden Verlaufskurven der Anti-FXa-Aktivitäten folgendes Dosierungsschema für die klinische Erprobung des NMH Fragmin<sup>R</sup> bei Hunden mit akuter DIG ableiten: nach einer initialen intravenösen Bolusinjektion von  $40$  Anti-FXaE./kg KGW sind über eine intravenöse Dauerinfusion kontinuierlich  $20$  Anti-FXaE./kg KGW/h zuzuführen. Da das beschriebene Tiermodell keine Aussage bezüglich einer auf die verwendeten NMH-Dosierungen zurückzuführenden erhöhten Blutungsbereitschaft erlaubt, bleibt die Klärung des hämorrhagischen Risikos der angegebenen Dosierung ihrer Anwendung beim Patienten vorbehalten.

## F. Summary

Mischke, Reinhard

### **The Effect of Low Molecular Weight Heparin on acute Disseminated Intravascular Coagulation in Dogs, experimentally induced by Thromboplastin Infusion.**

The importance of disseminated intravascular coagulation (DIC) in dogs has been documented in numerous articles. It occurs as a result of various severe primary diseases and often leads to dramatic worsening of the overall course of the disease.

The aim of the present study was, based on an animal model, to:

1. investigate the therapeutic efficacy of low molecular weight heparin (LMWH) in acute cases of DIC and
2. to develop dosage recommendations for clinical use in dogs.

An acute DIC was induced under pentobarbital narcosis by infusion of 2 ml/kg of a canine lung thromboplastin extract. Two hours after the start of the thromboplastin infusion a continuous infusion with LMWH (control group: isotonic saline solution) was started for 24 hours after an initial intravenous injection of LMWH (control group: isotonic saline solution) in various dosages:

Group 1 (control group, n = 4): - received isotonic saline solution instead of LMWH injection or infusion,

Group 2 (n = 4): - received **20** anti-FXaU/kg i.v. initially, and **400** anti-FXaU/kg/24 h as a continuous infusion,

Group 3 (n = 4): - received **40** anti-FXaU/kg i.v. initially, and **800** anti-FXaU/kg/24h as a continuous infusion.

The following results were obtained:

1. In all animals the first two hours development of an acute DIC is characterized by increasing prolongation of the activated partial thromboplastin time (aPTT) and prothrombin time, decrease of factor V- and antithrombin III-activity, fibrinogen concentration and platelet number as well as the appearance of high fibrin monomer concentrations. The secondary hyperfibrinolysis is reflected in high concentrations of fibrin- and fibrinogen degradation products.
2. The end of the consumption reaction is sensitively indicated by a tendency towards the initial values of the aPTT, prothrombin time, factor V activity, and fibrin monomer concentration in the groups 1 and 2 soon after the end of the thromboplas-

tin infusion. These tests can therefore also be used as indicators of an effective heparin treatment.

3. Despite the simultaneous LMWH-infusion in group 2 during the second half of the thromboplastin infusion, changes of the coagulation tests listed in No. 2 are not different between group 2 and the control group. Consequently, the plasma levels between  $0.27 \pm 0.01$  and  $0.36 \pm 0.02$  anti-FXaU./ml (mean  $\pm$  SD), which are reached at the same time are unable to stop the intravascular coagulation process.
4. However, with the simultaneous infusion of the higher dosis of LMWH in the group 3, resulting in LMWH-plasma levels between  $0.62 \pm 0.08$  and  $0.90 \pm 0.07$  anti-FXaU./ml the shortening of the aPTT and prothrombin time, increase of the factor V-activity, and decrease of the fibrin monomer concentration can already be noted during the thromboplastin infusion. The development of these tests indicates an efficacious interruption of the consumption reaction.
5. Platelet number and AT III activity are less suitable for controlling development of DIC. The latter shows a clear decrease in the dogs belonging to group 3 until the end of the trial, which is critical for the efficacy of heparin.
6. With the choosen doses of LMWH, plasma concentrations of the Anti-FXaE. increased until the twelfth hour following the beginning the LMWH-infusion.
7. As LMWH-plasma concentrations above 0.6 anti-FXaU./ml were effective, and if the two curves of the anti-FXa-activities are taken into account, the following dosage scheme can be recommended for the clinical trial of the LMWH Fragmin<sup>R</sup> in dogs with acute DIC: an initial bolus injection of 40 anti-FXaU./ kg i.v. should be followed by a continous infusion of 20 anti-FXaU./kg/h i.v.. However, as the described experimental procedure does not allow a conclusion concerning the increase of the bleeding risk, which might be due to the LMWH dosages used, the haemorrhagic risk of this dosage has to be cleared up in clinical cases.