Zeitschrift: Bulletin der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften = Bulletin de l'Académie suisse des sciences médicales = Bollettino dell' Accademia svizzera delle scienze mediche

Herausgeber: Schweizerische Akademie der Medizinischen Wissenschaften

Band: 29 (1973)

Artikel: Die diagnostische Verwendung des markierten Fibrinogens

Autor: Duckert, F.

DOI: https://doi.org/10.5169/seals-307951

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist die Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften auf E-Periodica. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Zeitschriften und ist nicht verantwortlich für deren Inhalte. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern beziehungsweise den externen Rechteinhabern. Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen sowie auf Social Media-Kanälen oder Webseiten ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Mehr erfahren

Conditions d'utilisation

L'ETH Library est le fournisseur des revues numérisées. Elle ne détient aucun droit d'auteur sur les revues et n'est pas responsable de leur contenu. En règle générale, les droits sont détenus par les éditeurs ou les détenteurs de droits externes. La reproduction d'images dans des publications imprimées ou en ligne ainsi que sur des canaux de médias sociaux ou des sites web n'est autorisée qu'avec l'accord préalable des détenteurs des droits. En savoir plus

Terms of use

The ETH Library is the provider of the digitised journals. It does not own any copyrights to the journals and is not responsible for their content. The rights usually lie with the publishers or the external rights holders. Publishing images in print and online publications, as well as on social media channels or websites, is only permitted with the prior consent of the rights holders. Find out more

Download PDF: 13.07.2025

ETH-Bibliothek Zürich, E-Periodica, https://www.e-periodica.ch

Departement für Innere Medizin, Erste Medizinische Universitätsklinik, Gerinnungs- und Fibrinolyse-Laboratorien, Kantonsspital, Basel

Die diagnostische Verwendung des markierten Fibrinogens

F. Duckert

Die Thrombose der Beinvenen ist eine sehr häufige Komplikation, die praktisch alle hospitalisierten und bettlägerigen Patienten betreffen kann, besonders nach chirurgischem Eingriff, Trauma oder Geburt, nach Herzinfarkt, bei Karzinom usw. Obschon diese Komplikation häufig ist, wird sie klinisch oft nicht diagnostiziert oder erst nach einer Lungenembolie. Die Frühdiagnose der Thrombose würde eine adäquate Therapie und wahrscheinlich eine Verminderung der Spätkomplikationen wie Veneninsuffizienz und Ulcus cruris ermöglichen.

Die bis jetzt beste diagnostische Methode ist die Phlebographie. Sie kann jedoch nicht als Triagemethode verwendet werden. Man braucht einfachere, wenig aufwendige Methoden, die wiederholte Kontrollen erlauben. Dazu gehören die elektrische Impedanz, die Ultraschalltechnik, die Plethysmographie und der Jodfibrinogen-Test. In den letzten Jahren steht die diagnostische Methode mit *jodmarkiertem Fibrinogen* im Vordergrund.

Das Fibrin als wichtiger Bestandteil wird während der Thrombusbildung kontinuierlich eingebaut. Hobbs und Davies [5] haben 1960 gezeigt, dass auch ^{131}I-Fibrinogen in den Thrombus eingebaut wird und den Thrombus markieren kann. Die Radioaktivität kann von aussen gemessen werden und erlaubt dadurch die Lokalisierung und die Bestimmung der Bildungsgeschwindigkeit des Fibrins und des Thrombus.

Diese Messung ist erst dann spezifisch, wenn das mit Jod markierte Fibrinogen sich wie das native Fibrinogen verhält. Die wichtigsten Eigenschaften sind die Löslichkeit, die Gerinnbarkeit, die In-vivo-Halbwertzeit und die In-vitro-Stabilität des markierten Fibrinogens. Das Fibrinogen ist relativ unstabil, seine Löslichkeit und Gerinnbarkeit werden durch inadäquate Manipulationen schnell reduziert. McFarlane [10] hat jedoch gezeigt, dass man ein fast normales Fibrinogen bekommen kann, wenn die Markierung ungefähr 0,5 I-Atome per Fibrinogenmolekül nicht überschreitet. Dieses Jodfibrinogen hat eine normale Halbwertzeit von 4,0 bis 6,0 Tagen. Bei höherem Jodgehalt nehmen Stabilität und Überlebensdauer rasch ab.

Die Verweildauer des Fibrinogens in der Zirkulation ist für die Entwicklung einer diagnostischen Methode sehr wichtig. Einerseits muss das markierte Jodfibrinogen relativ rasch verschwinden, um die Differenz zwischen thrombusgebundener und zirkulierender Radioaktivität zu erhöhen, und andererseits soll es lange genug zirkulieren, um eine genügende Markierung des Thrombus zu erlauben. Dieser Punkt ist besonders wichtig, wenn die Thrombusbildung nur langsam fortschreitet. Die physiologische Halbwertzeit des Fibrinogens scheint glücklicherweise günstig zu sein.

Daneben muss man auch mit der *Halbwertzeit des Jods* rechnen. Zwei Isotopen sind bisher verwendet worden: zuerst das ^{131}I, dessen Halbwertzeit 8 Tage beträgt. Diese Methode war nicht sehr praktisch, einerseits wegen der kurzen Halbwertzeit, andererseits wegen der harten Strahlen, welche die Verwendung von grösseren Messgeräten notwendig machten. NANSON u. Mitarb. [12] haben immerhin diese Methode mit Erfolg benützt und 24–48 Std. vor den klinischen Symptomen eine Thrombose diagnostizieren können.

1965 haben ATKINS und HAWKINS [1] ^{125}I mit einer Halbwertzeit von 60 Tagen und viel weicheren γ-Strahlen eingeführt. Hier spielt die Halbwertzeit des Jods praktisch keine Rolle mehr, weder in vivo noch in vitro, und die Messung nach KAKKAR u. Mitarb. [7] wird mit einem einfacheren, tragbaren Gerät «Isotope localisation Monitor 235» von Pitman, möglich. Das markierte Fibrinogen wird entweder lyophilgetrocknet oder in tiefgefrorener Lösung während maximal 3 Wochen aufbewahrt. Damit wird die Methode praktisch verwendbar. Nachteilig wirkt sich jedoch die grosse Absorption der weichen ^{125}I-Strahlen durch das Gewebe aus. Bei einer Tiefe von 3 cm werden nur noch 23% der Aktivität registriert.

Eine einzige Injektion von 1 mg mit 100 μCi ^{125}I-Fibrinogen erlaubt eine längere Kontrolle des Patienten und die Markierung eines Thrombus noch nach 4–5 Tagen.

Die mit der Methode einhergehenden *Risiken* werden wie folgt beseitigt:

Die Schilddrüse wird mit Lugol-Lösung oder Natriumjodid (per os 24 Std. oder i.v. 30 min. vor der ^{125}I-Fibrinogen-Injektion) blockiert. Die Dosis variiert zwischen 90 und 150 mg, und die Dauer der Applikation schwankt zwischen einmaliger und täglicher Verabreichung während 1–3 Wochen. Daneben muss das freie radioaktive Jod vom markierten Fibrinogen durch Dialyse, Gelfiltration oder Fällung des Fibrinogens entfernt werden. Das Jod wird in vivo enzymatisch von Fibrinogen abgespaltet, deswegen ist eine Sättigung der Schilddrüse mit Jodid über eine längere Zeit notwendig.

Die fibrinogenbedingte Hepatitisgefahr wird durch eine sorgfältige Wahl der Spender reduziert. Die Spender stehen unter ständiger Kontrolle, und ihr Blut muss mindestens 5mal transfundiert worden sein, ohne eine Hepatitis über 6 Monate ausgelöst zu haben. Das Blut muss natürlich bezüglich Australia-Antigen negativ sein. Es sind bis jetzt sicher einige Tausend Patienten mit markiertem Fibrinogen untersucht worden. Mindestens für die veröffentlichten Studien wurden keine Hepatitisfälle gemeldet,

Das jodmarkierte Fibrinogen kann in zwei prinzipiell verschiedenen Situationen verwendet werden: Erstens um eine beginnende Thrombose, meistens postoperativ, früh zu erkennen, und zweitens, um bei Thromboseverdacht den allfälligen Thrombus darzustellen.

Im ersten Fall wird nach Blockierung der Schilddrüse 1 mg Fibrinogen mit 100 μCi i.v. injiziert. Die erste Kontrollmessung erfolgt vor der Operation, die zweite unmittelbar nachher. Weitere Messungen erfolgen täglich, eventuell häufiger bei fraglich positivem Resultat.

Die Aktivität wird an 12–14 Punkten, die in gleichen Abständen liegen, gemessen. Die Punkte liegen entlang einer Linie, die von der Mitte der Inguinalfalte zum medialen Femurkondylus und weiter entlang der Tibiakante verläuft. Die Radioaktivität wird direkt in Prozent der über dem Herz gemessenen Aktivität angegeben [7]. Der Test ist als positiv zu betrachten, wenn ein Punkt eine Aktivitätserhöhung von mehr als 20% zum nächstoberen oder unteren Messpunkt am gleichen Bein oder zum symmetrischen Punkt am anderen Bein zeigt. Wenn sich diese Differenz nach 24 Std. erhöht oder ausgedehnt hat, wird das Resultat als Thrombose gewertet [7]. Eine Erhöhung von 15% oder eine 5prozentige Erhöhung der Aktivität über 3 angrenzende Segmente wird manchmal auch als Zeichen einer Thrombose aufgefasst [3, 12].

Die Zuverlässigkeit dieser diagnostischen Methode wird durch Vergleich mit der aufsteigenden Phlebographie getestet. Die Übereinstimmung ist im allgemeinen gut. Die falsch negativen Jodfibrinogen-Tests sind selten; nur 4 von 118 Fällen. Die falsch positiven Diagnosen mit Jodfibrinogen sind etwas häufiger: 18 von 167 Fällen für die 7 berücksichtigten Studien (Tab. 1).

In einigen Fällen kann die Phlebographie versagen, wenn ein in den Muskelvenen lokalisierter Thrombus nicht dargestellt wird. In anderen Fällen kann der falsch positive ^{125}I-Fibrinogen-Test durch Hämatom, Suffusionen, Entzündungen oder Varizen erklärt werden.

Unter Umständen kann auch eine Lungenembolie eine negative Phlebographie erklären, wenn die Embolie zwischen Jodfibrinogen-Test und Phlebographie stattgefunden hat. Becker [2] hat den Effekt einer Lungenembolie über die lokale Radioaktivität verfolgen können. Tabelle 2 zeigt einen Anstieg der Aktivität über dem dritten Punkt (von der Ferse her gemessen) am ersten Tag und eine weitere Aktivitätserhöhung am dritten Tag, gefolgt von einem plötzlichen Abfall am vierten Tag nach einer klinisch manifesten Lungenembolie. Es ist nicht verwunderlich, dass eine spätere Phlebographie negativ ausfallen kann.

Diese Beobachtung ist sehr wichtig, um die Studien bei etablierter Thrombose zu interpretieren. Die Resultate sind hier sehr verschieden. Mavor u. Mitarb. [9] finden einen sehr hohen Prozentsatz von falsch negativen Jodfibrinogen-Tests (Tab. 3). Ungefähr die Hälfte wird durch die Lokalisierung der Thrombose in der Beckenvene erklärt. Man weiss aber, dass die Jodfibrinogen-Methode nicht in der Lage ist, Thromben oberhalb der Inguinalfalte zu entdecken. Die Venen sind zu weit entfernt von der Oberfläche und

Tabelle 1
Frühdiagnose der Beinvenenthrombose

^{125}I-Fibrinogen	Positiv		Negativ	
Phlebographie	+	—	+	—
Flanc u. Mitarb. [4]	17	1	0	7
Negus u. Mitarb. [13]	26	2	0	29
Lambie u. Mitarb. [8]	40	4	2	16
Milne u. Mitarb. [11]	18	5	0	12
Kakkar [6]	32	4	2	50
Becker [2]	16	2	—	—

Tabelle 2
Lungenembolie und ^{125}I-Fibrinogen-Test: Aktivität in % von Herzaktivität

Segmente	1	2	3	4	5	6	7	8
1. Tag	12	15	*43*	19	19	21	25	28
3. Tag	14	20	*58*	21	22	23	26	28
4. Tag	15	18	*19*	19	21	22	26	27
6. Tag	12	15	*15*	15	17	19	22	26

* Nach Becker [2].

Tabelle 3
Diagnose der etablierten Thrombose

^{125}I-Fibrinogen	Positiv		Negativ	
Phlebographie	+	—	+	—
Iliofemoralisthrombose*	16		34	
nach Lungenembolie*	2	6	38	26
Tiefe Venenthrombose und/oder Lungenembolie**	46	20	19	110
Klinisch manifeste Thrombose***	62	13	12	15

* Mavor u. Mitarb. [9] ** Browse u. Mitarb. [3] ***Kakkar [6]

die Grundaktivität wegen der vielen Blutgefässe viel zu hoch. Die zwei anderen Studien von Browse u. Mitarb. [3] und Kakkar [6] zeigen etwas günstigere Ergebnisse. Die Zahl der falsch negativen Resultate bleibt jedoch ziemlich hoch, ebenso die Zahl der falsch positiven Resultate. In Basel[1] wurden bei Thromboseverdacht 31 Patienten mit ^{125}I-Fibrinogen untersucht und phlebographiert. In 26 Fällen stimmen beide Methoden überein. 1mal

[1] Für die Resultate, die mir freundlicherweise von PD Dr. R. Fridrich, Röntgeninstitut, Leiter der Abteilung für Nuklearmedizin, und Dr. G. Madar, Angiologie, Departement für innere Medizin, Kantonsspital Basel, mitgeteilt wurden, möchte ich mich bedanken.

Tabelle 4
Diagnose und Alter der Thrombose (79 Beine)*

Alter	I-Fibr. Phlebogr. übereinstimmend		I-Fibr. Phlebogr. + —		I-Fibr. Phlebogr. — +	
0–5 Tage	13	39%	5	23%	4	18%
6–10 Tage	11	48%	3	13%	9	38%
11 Tage	19	56%	10	29%	5	15%

* Nach Browse u. Mitarb. [3].

Tabelle 5
Diagnose der Thrombose und Antikoagulation (47 Beine)

	I-Fibr. Phlebogr. übereinstimmend		I-Fibr. Phlebogr. + —		I-Fibr. Phlebogr. — +	
Heparin	7	50%	4	29%	3	21%
0–5 Tage Warfarin	14	61%	5	22%	4	17%
6 Tage Warfarin	4	40%	0	0%	6	60%

* Nach Browse u. Mitarb. [3].

ist der Jodfibrinogen-Test falsch negativ, in 4 Fällen falsch positiv, wobei 2 Patienten eine Aktivitätserhöhung an Stichstellen gezeigt haben.

Bei Lungenembolien wird möglicherweise der markierte Teil des Thrombus verschleppt [2], mit oder ohne Thrombusreste in den Beinvenen, was sowohl die richtig als auch die falsch negativen Jodfibrinogen-Werte (Tab. 3) erklärt. Weiter ist die Markierung eines Thrombus von seinem fortschreitenden Wachstum und von seinem Alter abhängig. Alte Thromben werden Fibrinogen nicht mehr als Fibrin einbauen, höchstens noch adsorbieren. Die Adsorption dürfte ein viel langsamerer und quantitativ schwierig zu verfolgender Prozess sein.

Nach Browse u. Mitarb. [3] jedoch spielt, sobald einmal die Thrombose etabliert ist, das Alter des Thrombus eine geringe Rolle (Tab. 4). Diese Beobachtung spricht für eine passive Adsorption des markierten Fibrinogens am Thrombus oder, wie Straub [15] es beim Aortenaneurysma gezeigt hat, für einen Austausch des Fibrinogens im Thrombus. Dafür würden auch die Beobachtungen bei mit Antikoagulantien behandelten Patienten sprechen. Eine einfache Adsorption scheint auch in diesem Falle wahrscheinlich. Browse u. Mitarb. [3] finden noch positive ^{125}I-Fibrinogen-Tests unter Antikoagulation (Tab. 5). Wenn man noch annehmen kann, dass die orale Antikoagulation die Fibrin- und Thrombusbildung nicht völlig verhindert, trifft diese Überlegung nicht mehr zu bei richtiger Heparinisierung.

Die Thrombosediagnose mit Hilfe von ^{125}I-markiertem Fibrinogen ist rasch und zuverlässig, wenn das markierte Jod kurz vor der Thrombusbildung injiziert werden kann. Die jetzige Popularität dieser Methode wird

teilweise durch Vereinfachung der Messungen erklärt, aber auch durch die Möglichkeit, die Entstehung einer Thrombose bei grossen Patientengruppen zu erkennen und zu verfolgen. Die Entwicklung der Methode trifft mit einer intensiven Suche nach einer wirksameren antithrombotischen Prophylaxe zusammen, welche die wertvolle, jedoch spät wirkende orale Antikoagulation vervollständigen sollte.

Diese Popularität ist berechtigt, wenn die Methode bei Studien über neue antithrombotische Mittel und bei besonders thrombosegefährdeten Patienten mit erhöhtem Blutungsrisiko verwendet wird. Die Methode hat aber Grenzen. Sie kann die Thrombose der Beckenvenen, eine häufige Ursache der Lungenembolie, sicher nicht erfassen. Sie ist nicht verwendbar bei Beintrauma, Ödem oder Varikosis. Bei älteren Thrombosen ist die Zuverlässigkeit der Methode wesentlich reduziert und für die Diagnose ungenügend. Ihre generalisierte Applikation wäre zu kostspielig und zeitraubend. Diese wertvolle Methode sollte gezielt bei gut definierten Patientengruppen und für klinische Studien über Thrombogenese bei hospitalisierten Patienten und ihre prophylaktische Behandlung angewendet werden.

Die diagnostische Verwendung des markierten Fibrinogens beschränkt sich nicht nur auf eine Thrombusdarstellung. Man kann damit den Stoffwechsel, Synthese, Abbau und Verbrauch des Fibrinogens, besonders bei chronisch intravasaler Gerinnung, wie auch die Fibrinablagerung in der Niere als Frühdiagnose der Transplantatabstossung verfolgen [14].

Zusammenfassung

Das mit ^{125}I markierte Fibrinogen wird während der Thrombusbildung in vivo wie natives Fibrinogen eingebaut. Damit wird es möglich, einen Thrombus in den Beinvenen darzustellen. Die lokal erhöhte Radioaktivität kann am Krankenbett gemessen werden. Wenn das ^{125}I-Fibrinogen vor Beginn der Thrombose bei frisch operierten Patienten injiziert wird, stimmt der Jodfibrinogen-Test mit der Phlebographie in mehr als 90% der Fälle überein. Die Darstellung einer schon etablierten Thrombose ist weniger zuverlässig, eine Übereinstimmung mit der Phlebographie wird nur in 50–60% der Fälle beobachtet. Die Methode wird bei prospektiven Studien über Thrombogenese und für die Entwicklung einer neuen antithrombotischen Prophylaxe mit Vorteil verwendet.

Résumé

Le fibrinogène marqué à l'iode^{125} est incorporé comme le fibrinogène natif dans un thrombus en formation. Il est alors possible de démontrer la présence d'un thrombus dans les veines de la jambe. L'élévation locale de la radioactivité est mesurée avec un appareil portatif au chevet du malade. Si le I^{125}-fibrinogène est injecté avant le début de la thrombose, avant une opération, le test au fibrinogène marqué est en accord avec la phlébographie dans

plus de 90% des cas. La démonstration d'une thrombose préexistante est moins certaine, il y a accord avec la phlébographie dans 50–60% des cas. La méthode est indiquée pour les études prospectives sur la thrombogénèse et la recherche de nouvelles prophylaxies de la thrombose.

Riassunto

Il fibrinogeno marcato con iodio^{125} è usato «in vivo» durante il processo di formazione del trombo come fibrinogeno in forma nativa. Ciò permette di visualizzare un trombo nelle vene della gamba. La radioattività localmente aumentata può venir misurata direttamente al letto dell'ammalato. Se il fibrinogeno marcato viene iniettato ad un paziente appena operato prima che subentri la trombosi, il test dà risultati uguali alla flebografia in più del 90% dei casi. La messa in evidenza di trombi già formati è meno sicura e dei risultati concordanti con la flebografia si ottengono nel 50 al 60% dei casi. Il metodo potrà venir usato vantaggiosamente in studi prospettivi sulla trombogenesi e nello sviluppo di nuove vie profilattiche delle trombosi.

Summary

The ^{125}I labelled fibrinogen is incorporated as native fibrinogen during the in vivo formation of a thrombus. It is then possible to detect a thrombus in the leg veins. The local increase of radioactivity can be measured with a portable monitor at the bedside. When ^{125}I-fibrinogen is injected before the thrombosis, in operated patients, the fibrinogen method agrees in 90% of the cases with the phlebography. The demonstration of a preexisting thrombus is less reliable, there is an agreement with the phlebography in only 50 to 60% of the cases. The method is especially valid for prospective studies on thrombogenesis and for the search of new antithrombotic prophylaxis.

1. Atkins P. und Hawkins L. A.: Detection of venous thrombosis in the legs. Lancet *1965*/II, 1217.
2. Becker J.: The diagnosis of venous thrombosis in the legs using I-labelled fibrinogen. Acta chir. scand. *138*, 667 (1972).
3. Browse N. L., Clapham W. F., Croft D. N., Jones D. J., Thomas M. L. und Williams J. O.: Diagnosis of established deep vein thrombosis with the ^{125}I-fibrinogen uptake test. Brit. med. J. *1971*/IV, 325.
4. Flanc C., Kakkar V. V. und Clarke M. B.: The detection of venous thrombosis of the legs using ^{125}I-labelled fibrinogen. Brit. J. Surg. *55*, 742 (1968).
5. Hobbs J. T. und Davies J. W. L.: Detection of venous thrombosis with ^{131}I-labelled fibrinogen in the rabbit. Lancet *1960*/II, 134.
6. Kakkar V. V.: The diagnosis of deep vein thrombosis using the ^{125}I-fibrinogen test. Arch. Surg. *104*, 152 (1972).
7. Kakkar V. V., Nicolaides A. N., Renney J. T. G., Friend J. R. und Clarke M. B.: I-labelled fibrinogen test adapted for routine screening for deep vein thrombosis. Lancet *1970*/I, 540.

8. Lambie J. M., Mahaffy R. G., Barber D. C., Karmody A. M., Scott M. M. und Matheson N. A.: Diagnostic accuracy in venous thrombosis. Brit. med. J. *1970*/II, 142.
9. Mavor G. E., Mahaffy R. G., Walker M. G., Duthie J. S., Dhall D. P., Gaddie J. und Reid G. F.: Peripheral venous scanning with ^{125}I tagged fibrinogen. Lancet 1972/I, 661.
10. McFarlane A. S.: In vivo behaviour of ^{131}I-fibrinogen. J. clin. Invest. *42*, 346 (1963).
11. Milne R. M., Griffiths J. M. T., Gunn A. A. und Ruckley C. V.: Postoperative deep vein thrombosis. A comparison of diagnostic techniques. Lancet *1971/II*, 445.
12. Nanson E. M., Palko P. D. und Fedoruk S. O.: Early detection of deep venous thrombosis of the legs using ^{131}I tagged human fibrinogen. A clinical study. Ann. Surg. *162*, 438 (1965).
13. Negus D., Pinto D. J., Le Quesne L. P., Brown N. und Chapman M.: ^{125}I-labelled fibrinogen in the diagnosis of deep vein thrombosis and its correlation with phlebography. Brit. J. Surg. *55*, 835 (1968).
14. Straub P. W.: Behaviour of fibrinogen in transplant rejection, in: Duckert F.: Immunological mechanisms in blood coagulation, thrombosis and haemostasis. Thrombos. Diathes. haemorrh. (Stuttg.) Suppl. *45*, 191 (1971).
15. Straub P. W.: Chronic intravascular coagulation: Localized or generalized? With evidence of thrombus turnover. Thrombos. Diathes. haemorrh. (Stuttg.) Suppl. (1973), im Druck.

Adresse des Autors: Prof. Dr. F. Duckert, Departement für Innere Medizin, Erste Medizinische Universitätsklinik, Kantonsspital, CH-4056 Basel.