

Hochschule für Angewandte Wissenschaften Hamburg

Fachbereich Ökotoxikologie  
Studiengang Ökotoxikologie

**Bedeutung der bakteriellen Vitamin-K-Synthese für  
den Gerinnungsstatus**

Diplomarbeit

vorgelegt am 17.08.06  
von

Nina Mediaty  


Betreuung:  
Prof. Dr. Behr-Völtzer

Korreferent:  
Prof. Dr. Hamm

## Abkürzungsverzeichnis

B. fragilis	Bacteroides fragilis
B. vulgatus	Bacteroides vulgatus
E. coli	Escherichia coli
HPLC	<b>h</b> igh <b>p</b> erformance <b>l</b> iquid <b>c</b> hromatographie
INR-Wert	<b>I</b> nternational <b>N</b> ormalized <b>R</b> atio
MK	Menachinon
PIVKA	<b>p</b> rothrombin induced in <b>v</b> itamin <b>k</b> absence
PK	Phyllochinon
PT	Prothrombinzeit (Quick-Wert)
PTT	Partielle Thromboplastinzeit (T= time)
TPZ	Thromboplastinzeit (Prothrombinzeit, Quick-Wert)
TT	Thrombo Test

## Inhaltsverzeichnis:

<b>1</b>	<b>Einleitung</b>	<b>5</b>
<b>2</b>	<b>Vitamine</b>	<b>6</b>
2.1	Geschichte der Vitamine	6
2.2	Chemische Struktur und Funktion / Definition	7
2.3	Einteilung der Vitamine	8
<b>3</b>	<b>Fettlösliche Vitamine</b>	<b>10</b>
3.1	Absorption der fettlöslichen Vitamine	10
<b>4</b>	<b>Die Geschichte des Vitamin K</b>	<b>14</b>
4.1	Nomenklatur und Chemie	14
4.2	Vorkommen und Bedarf	16
4.3	Hyper-Hypovitaminose	19
4.4	Stoffwechsel	20
<b>5</b>	<b>Bakterielle Vitamin K-Produktion</b>	<b>23</b>
<b>6</b>	<b>Funktion und Aktivierung der Gerinnungsfaktoren</b>	<b>24</b>
<b>7</b>	<b>Geschichte der Blutgerinnung</b>	<b>26</b>
7.1	Das Gerinnungssystem	26
7.1.1	Blutstillung	27
7.1.2	Blutgerinnung	27
7.2	Gerinnungsfaktoren	29
<b>8</b>	<b>Antikoagulantien</b>	<b>32</b>
8.1	Ätiologie der Thromboembolie	32
8.2	Antikoagulantien Geschichte	33
<b>9</b>	<b>Cumarinderivate</b>	<b>35</b>
9.1	Therapeutisch relevante Cumarinderivate	36
9.2	Wirkung der Cumarinderivate	36
9.3	Blutgerinnungstets	37
<b>10</b>	<b>Antibiotika</b>	<b>39</b>
<b>11</b>	<b>Evidenz-basierte Medizin</b>	<b>41</b>

<b>12</b>	<b>Beurteilung von fünf Studien</b>	<b>44</b>
12.1	Studie von Johanni, M. et al. (Deutschland, 1990): “Influence of anticoagulants on growth and vitamin K production of intestinal bacteria”	44
12.2	Studie von Conly, J., Stein, K. (a) (Canada, 1992): “The absorption and bioactivity of bacterially synthesized menaquinones”	47
12.3	Studie von Conly J., Stein K. (b) (Canada, 1992): “Quantitative and Qualitative Measurements of K Vitamins in Human Intestinal Contents	51
12.4	Studie von Conly J., Stein K. (c) (Canada, 1994): “Reduction of Vitamin K <sub>2</sub> concentrations in human liver associated with the use of broad spectrum antimicrobials	54
12.5	Studie von Conly J., Stein K. (d) (Canada, 1994): “The Contribution of Vitamin K <sub>2</sub> (Menaquinones) Produced by the Intestinal Microflora to Human Nutritional Requirements for Vitamin K	56
<b>13</b>	<b>Diskussion</b>	<b>61</b>
<b>14</b>	<b>Zusammenfassung / Abstract</b>	<b>65</b>
	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>68</b>
	<b>Abbildungsverzeichnis</b>	<b>72</b>
	<b>Tabellenverzeichnis</b>	<b>73</b>
	<b>Eidesstattliche Erklärung</b>	<b>75</b>

## 1 Einleitung

Häufig wird Patienten, die mit Antikoagulantien (Blutgerinnungshemmer) behandelt werden, empfohlen auf „grünes Gemüse“ zu verzichten, da das enthaltene Vitamin K die Einstellung dieser Medikamente aus dem Gleichgewicht bringen würde. Aus heutiger Sicht der Wissenschaft ist diese Empfehlung jedoch überholt. Die Empfehlung sollte lauten eine möglichst gleich bleibende Ernährung (z.B. auch vegetarische Kost) einzuhalten, da die Dosis des Medikaments auf diese eingestellt ist.

Inzwischen sind bei den Forschern Zweifel aufgetreten, ob die alleinige Quelle für Vitamin K die Nahrung ist. Vielmehr als bisher angenommen, scheint das im Darmtrakt bakteriell synthetisierte Vitamin K<sub>2</sub> von Bedeutung zu sein. Plötzliche Änderungen des Gerinnungsstatus würden dann nicht nur über die orale Vitamin K-Aufnahme erklärbar sein, sondern könnten auch auf eine Veränderung der bakteriellen Besiedlung des Colons zurück zu führen sein. Diese Arbeit beschäftigt sich mit der Klärung der Frage, wie bedeutend die endogene Vitamin K<sub>2</sub> Synthese für den Menschen ist und ob dieser Einfluss auf die Blutgerinnung des Menschen hat. Es wird systematisch untersucht, ob Ergebnisse von bisher durchgeführten Studien einen Einfluss der bakteriellen Vitamin K Synthese auf den Gerinnungsstatus des Menschen erkennen lassen. Die vorliegende Arbeit ist daher so gegliedert, dass zunächst Vitamin K und seine Bedeutung im Blutgerinnungssystem erläutert wird. Danach werden die Funktionsweise der Blutgerinnung und die darauf einwirkenden Antikoagulantien vorgestellt. Im Anschluss werden fünf Studien beschrieben und die Ergebnisse in einen Gesamtzusammenhang gebracht. Eine abschließende Diskussion dient dazu aus den Ergebnissen ein Fazit zu ziehen.

## 2 Vitamine

In diesem Kapitel werden zuerst die Vitamine allgemein beschrieben, um dann im weiteren Verlauf auf die fettlöslichen Vitamine, im Besonderen auf Vitamin K einzugehen.

### 2.1 Geschichte der Vitamine

Die Folgen eines Vitaminmangels sind der Menschheit schon seit einigen tausend Jahren bekannt.

Jedoch bis vor hundert Jahren konnte niemand die Ursache dieser Krankheiten erklären. Bereits im Jahre 1500 v. Chr. wussten die Menschen, dass Nachtblindheit durch den Verzehr von Leber zu verhindern ist. Die Menschen lernten wie sie durch eine Auswahl von geeigneten Lebensmitteln bestimmte Krankheitssymptome verhüten konnten, ohne von den Vitaminen selbst zu wissen (Bässler, 2002, S. 1).

James Lind, ein Schiffsarzt, veröffentlichte 1753 ein Buch in dem er die Heilung von an Skorbut erkrankten Seeleuten beschrieben hat. Die Gabe von zwei Apfelsinen und einer Zitrone pro Tag konnte eine Heilung bewirken (Elmadfa, 2004, S. 19). Die Zeit der Erforschung der Vitamine liegt in der ersten Hälfte des zwanzigsten Jahrhunderts. Während dieser Zeit gelang die Identifizierung und Synthetisierung aller bislang bekannten Vitamine.

Im Jahre 1911 prägte Kasimir Funke den Begriff „Vitamine“. Er bezeichnete damit „einen Faktor“, stickstoffhaltige Substanzen, den er aus Reiskleie isoliert hat. Mit diesem konnte die Krankheit Beriberi geheilt werden (Elmadfa, 2004, S. 19).

Der Begriff „Vitamine“ wird die gesamte Klasse der später entdeckten Mikronährstoffe prägen.

Im Jahre 1941 war die Entdeckung aller 13 Vitamine abgeschlossen (Bässler, 2002, S. 1).

## 2.2 Chemische Struktur und Funktion / Definition

Der Begriff „Vitamin“ stammt ursprünglich aus dem Lateinischen. In ihm verbinden sich die Worte „Vita“, das Leben, und „Amin“, Stickstoffverbindung. Der Name könnte darauf schließen lassen, dass es sich bei allen dieser Stoffe um Stickstoffverbindungen handelt. Auch wenn die meisten der nachträglich entdeckten Vitamine keine Aminogruppe tragen, wurde dieser Begriff beibehalten. Die Nomenklatur der Vitamine ist historisch bedingt. Als Bezeichnung der einzelnen Vitamine wurden Buchstaben und Zahlenindizes eingeführt. Diese Nomenklatur erwies sich jedoch als irreführend, da selbstständige Vitamine (z.B. B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, B<sub>6</sub>) zusammen mit Vitaminen, Vitaminderivaten und verschiedenen Verbindungen zu einer bestimmten Vitamingruppe (z.B. D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub>, K<sub>1</sub>, K<sub>2</sub>, K<sub>3</sub> u.a) zusammengefasst werden. Nicht alle der ursprünglich isolierten Substanzen zeigten Vitamincharakter auf, daher ist das System lückenhaft (Vitamin B<sub>7</sub>, B<sub>8</sub>, B<sub>10</sub> und B<sub>11</sub> existieren nicht). Nach der Isolierung und Strukturaufklärung erhielten die Vitamine spezifische chemische Namen. Vitamine sind organische Verbindungen. Sie werden von dem Organismus für lebenswichtige Funktionen benötigt und können nicht in ausreichendem Umfang synthetisiert werden. Sie müssen in genügenden Mengen regelmäßig mit der Nahrung zugeführt werden und werden nur zu einem geringen Teil im Energiestoffwechsel abgebaut. Vitamine stellen keine Bauelemente der Gewebe oder Organe dar, sondern sie werden im Körper zur Ausübung und Aufrechterhaltung physiologischer Funktionen benötigt. Vitamine gehören mit den essentiellen Fett- und Aminosäuren, Mineralstoffen, Spurenelementen und Wasser zu den essentiellen Nährstoffen. Sie werden entweder als fertige Vitamine oder als Provitamine, die dann in die entsprechenden Vitamine umgewandelt werden, aufgenommen. Gemeinsam ist jedoch allen Vitaminen die Unentbehrlichkeit für den Organismus, da durch Defektmutationen im Laufe der Evolution die Biosynthese für diese Stoffe unterbrochen worden ist.

## 2.3 Einteilung der Vitamine

Die Einteilung der Vitamine erfolgt nur grob in zwei Klassen, wasserlösliche Vitamine und fettlösliche Vitamine. Vitamine gehören völlig verschiedenen Stoffklassen an und sind durch ihre Wirkung definiert und nicht durch ihre chemische Struktur (Bässler, 2002, S. 3).

Die wasserlöslichen Vitamine sind Coenzyme bzw. Coenzymvorstufen. Ascorbinsäure bildet jedoch die Ausnahme.

Fettlösliche Vitamine sind dahingegen keine Coenzyme. Der Aufbau der fettlöslichen Vitamine geht von dem Molekül Acetyl-CoA aus.

Die wasserlöslichen und fettlöslichen Vitamine unterscheiden sich in ihren biologischen Eigenschaften. Vorgänge wie Resorption, Transport, Verteilung, Speicherung und Ausscheidung von Vitaminen können in Abhängigkeit von der Löslichkeit sehr unterschiedlich verlaufen.

Der Körper speichert fettlösliche Vitamine im Vergleich zu wasserlöslichen Vitaminen in relativ großem Umfang (mit Ausnahme von Vitamin K).

Eine überhöhte Zufuhr, besonders von Vitamin A und D, kann schnell zu Hypervitaminosen führen. Wasserlösliche Vitamine werden nur in geringen Mengen gespeichert und überschüssige Zufuhr führt grundsätzlich zur Ausscheidung im Harn. Vitamin B<sub>12</sub> bildet unter den wasserlöslichen Vitaminen die Ausnahme.

Tab. 1 Mangelkrankungen durch Unterversorgung mit fettlöslichen Vitaminen  
(Bässler et al. 2002, S. 4f.; Elmadfa, 2004, S. 290)

<b>Fettlösliche Vitamine</b>	<b>Mangel- erkrankung</b>	<b>Wirksame Verbindung</b>	<b>Synonyme (zu vermeidende Bezeichnungen)</b>
Vitamin A (Retinol)	Nachtblindheit, Xerophthalmie, trockene Haut	Retinol (alle Wirkungen), Retinal, Retinsäure (differenzierte Wirkungen)	Antiinfektiöses Vitamin, Wachstumsvitamin, Epithelschutzvitamin,
Vitamin D (Calciferol)	Rachitis, Osteomalazie	Ergocalciferol (D <sub>2</sub> ), Cholecalciferol (D <sub>3</sub> ),	Antirachitisches Vitamin, Rachitamin
Vitamin E (Tocopherol)	Muskelschwäche	α-, β-, γ-, δ-Tocopherol, Tocotrienole	Fertilitätsvitamin, Anitsterilitätsvitamin, Faktor X
Vitamin K	Gerinnungs- störungen	Phyllochinon (K <sub>1</sub> ), Menachinon (K <sub>2</sub> )	Koagulationsvitamin, Antihämorrhagisches Vitamin



Tab. 2 Mangelkrankungen durch Unterversorgung mit wasserlöslichen Vitaminen  
(Bässler et al. 2002, S. 4f.; Elmadfa, 2004, S. 290)

<b>Wasserlösliche Vitamine</b>	<b>Mangel- erkrankungen</b>	<b>Wirksame Verbindungen</b>	<b>Synonyme (zu vermeidende Bezeichnungen)</b>
Vitamin B <sub>1</sub> (Thiamin)	Beriberi, Wernicke- Emephalopatie		Antiberiberi Vitamin, Antineuritische Vitamin
Vitamin B <sub>2</sub> (Riboflavin)	Glossitis, Lippenschrunden		Hepatoflavin, Ovoflavin, Vitamin G
Niacin	Pellagra	Nicotinsäure, Nicotinamid	Pellagra- Schutzfaktor, Schwarze-Zunge- Schutzfaktor
Vitamin B <sub>6</sub> (Pyridoxin)	Krämpfe (Kinder), periphere Neuropathie (Erwachsene)	Pyridoxol, Pyridoxal, Pyridoxamin	Anti-Dermatitisfaktor, Anti-Akrodyniefaktor
Pantothenensäure	Burning-foot-Syndrom		Anti-Graues Haar- Faktor Hefe-Faktor
Biotin	Dermatitis, Hypercholesterinämie		Schutzfaktor X, Eiweißschadfaktor, Vitamin H
Folat	Megaloblastische Änämie, Haarausfall		Antianämischer Faktor, L. casei-Faktor
Vitamin B <sub>12</sub> (Cobalmine)	Perniziöse Anämie	Cyanocobalamin, Hydroxocobalamin u.a.	Vitamin PP, Extrinsic- Faktor, Animal-protein- factor
Vitamin C (Ascorbinsäure)	Skorbut		Antiskorbutische Vitamin, Cevitaminsäure

## 3 Fettlösliche Vitamine

Zu den fettlöslichen Vitaminen zählen die Vitamine A, D, E und K.

Diese Vitamine sollten zusammen mit Fetten aufgenommen werden, da sonst die Resorption im Darm nicht optimal verlaufen kann. Die fettlöslichen Vitamine A, D, E und K sind nichtpolare Moleküle, sie lassen sich schlecht in Wasser, jedoch gut in Lipiden lösen. Bei fettlöslichen Vitaminen besteht, im Gegensatz zu den wasserlöslichen, die Gefahr einer Überdosierung. Fettlösliche Vitamine werden im Körper in relativ großen Mengen gespeichert, vor allem in der Leber und im Depotfett. Chronische Überdosen dieser Vitamine wirken toxisch. Die Ausnahme bildet Vitamin K, dieses Vitamin wird nur in geringen Mengen gespeichert und weist eine sehr geringe Toxizität auf.

(Klinke, 2000, S. 437; Elmadfa, 2004, S. 112).

### 3.1 Absorption der fettlöslichen Vitamine

Die mit der Nahrung aufgenommenen Fette bestehen zu 90% aus Triglyceriden, der Rest setzt sich aus Cholesterin, Cholesterinestern, Phospholipiden und fettlöslichen Vitaminen zusammen. Die Verdauung der Fette beginnt gleich nach dem Schlucken der Nahrung im Magen. Die von-Ebner-Zungendrüsen sezernieren nichtspezifische Lipase, die bei niedrigen pH-Werten aktiv ist und bevorzugt kurzkettige Fettsäuren aus Milchfett-Triglyceriden abspaltet. 30% der Nahrungsfette werden innerhalb 3-4 Stunden, die eine fetthaltige Nahrung im Magen verweilt, verdaut (Klinke, 2001, S. 435). Die freigesetzten kurzkettigen Fettsäuren können direkt in das venöse Blut des Magens absorbiert werden. Die peristaltischen Kontraktionen des Magens sorgen für eine gute Durchmischung mit den Enzymen und für eine Verkleinerung der Fettpartikel. Durch die fettemulgierende Wirkung trägt dieses wesentlich zur Fettverdauung bei (Klinke, 2001, S. 435). Die entstandene Fettemulsion wird, gesteuert durch den Pylorus, ins Duodenum abgegeben (Biesalski, 2004, S. 92). Im Duodenum wird die Fettverdauung fortgesetzt, wo die Pankreaslipase, die Phospholipase A<sub>2</sub> und eine weitere unspezifische Lipase aus dem Pankreas auf den Chymus einwirken (Klinke, 2001, S. 435).

Die Hydrolyse der Nahrungsfette erfolgt vor allem im Dünndarm durch die Pankreaslipase, die durch Salze der Gallensäuren aktiviert wird. Diese Salze wirken außerdem emulgierend auf die Fette, wodurch die Grenzfläche Öl-Wasser vergrößert und die Spaltung erleichtert wird (Karlson, 1994, S. 292). Durch die Unterstützung der Darmmotorik bleibt dabei eine komplexe Emulsion aufrechterhalten. Die kleinen Fettpartikel haben nun einen Durchmesser von wenigen Mikrometern (Klinke, 2001, S. 435).

Die Gallensäuren heften sich an die Fettpartikel und verursachen so eine negative Oberflächenladung. Der Colipase wird dadurch eine Bindung an die Triglyceride ermöglicht. Es kann nun an der Öl-Wasser-Grenzfläche die Hydrolyse der Triglyceride in 2-Monoglyceride, Diglyceride und freie Fettsäuren erfolgen.

Eine Vielzahl weiterer Pankreasenzyme arbeitet auf gleiche Weise. Eine Cholesterase hydrolysiert die Cholesterolester, die Phospholipasen A<sub>1</sub> und A<sub>2</sub> hydrolysieren Phospholipide.

Mit fortschreitender Hydrolyse bilden sich immer kleinere Fettpartikel. Die Lipolyseprodukte bilden zusammen mit Gallensäuren spontan negativ geladene Teilchen. Dieser Vorgang erfordert eine Überschreitung einer kritischen Konzentration, was durch Ca<sup>2+</sup>-Ionen bewerkstelligt wird. Bei dieser spontanen Aggregation werden alle lipophilen Teilchen der Umgebung eingeschlossen, man spricht daher von gemischten Mizellen.

(Biesalski, 2004, S. 92).

Die Gallensalze sitzen auf der Oberfläche der Mizellen. Die hydrophilen Moleküle sind dabei dem Wasser zugewandt, die hydrophoben sind dem Mizelleninneren zugewandt.

Die lipophilen Moleküle von Cholesterin, Phospholipiden und Monoglyceriden sind nach innen gerichtet. Cholesterinester und die fettlöslichen Vitamine sitzen völlig im Inneren der Mizellen (Klinke, 2001, S. 436).

Der Durchmesser der Mizellen liegt im Nanometerbereich, sie haben einen Durchmesser von höchstens 50nm. Sie sind im Gegensatz zu den ca. 100mal

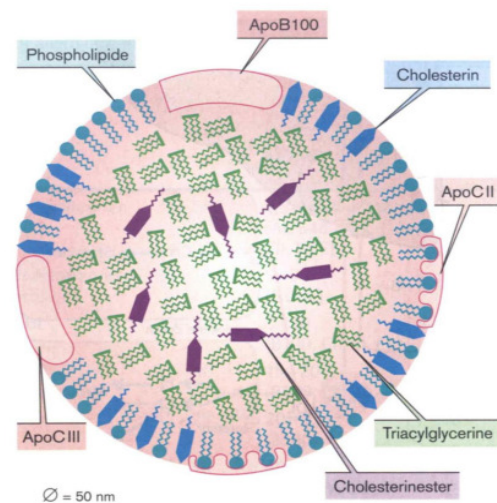


Abb.1 Lipid- und Apolipidverteilung in Lipoproteinen (Klinke, 2000, S. 376)

größeren Fettemulsionströpfchen in der Lage zwischen die Mikrovilli des Bürstensaumes von Duodenum und Jejunum einzudringen und sich an dessen luminaler Membran anzulagern (Klinke, 2001, S. 436).

Die Passage der Lipide vom Darminhalt zur Bürstensaummembran kann man sich wie einen durch die Darmperistaltik geförderten Massageprozess vorstellen.

Peristaltik in ständiger Bewegung. Nur die unmittelbar an die Darmwand anliegende Grenzschicht befindet sich in völliger Ruhe. Man bezeichnet diese als UWL. Bei fehlender Darmmotorik kann die

Fettresorption erheblich gestört sein. Die Lipide können die dünne Wasserschicht passiv nicht durchqueren (Biesalski, 2004, S. 94).

In der Membran angekommen lösen sich die Lipide und werden absorbiert. Auch wenn sich die Lipide gut in der Zellmembran lösen und so in die Enterozyten gelangen können, scheint es auch spezifische Transportproteine zu geben (z.B. für Cholesterin). Die

Gallensalze werden dabei nicht mit aufgenommen. Sie werden im Lumen freigesetzt, wo sie zur erneuten Mizellenbildung zur Verfügung stehen oder im terminalen Ileum ebenfalls absorbiert werden.

Mizellen werden im oberen Dünndarmabschnitt absorbiert. Nach Aufnahme der Lipide in die Mukosazelle werden die Lipide an zytolisches Protein gebunden und zum endoplasmatischen Reticulum transportiert. Dort werden Cholesterinester sowie die Ester von fettlöslichen Vitaminen und anderen Lipiden wieder resynthetisiert. Diese Aufgabe übernimmt die nichtspezifische Lipase. Dieses Enzym war schon zuvor, vor dem Übertritt in die Mukosazelle, für die Spaltung verantwortlich. In der Mukosa katalysiert dieses Enzym nun die Umkehrreaktion (Klinke, 2001, S. 436).

Triglyceride, Cholesterinester, Phospholipide und verschiedene Apoproteine werden schließlich in Chylomikronen eingebaut. Die „Schale“ der Chylomikronen wird von Cholesterin und Phospholipiden gebildet. Diese haben hydrophile als auch lipophile Teile. Die stark hydrophoben Lipide wie Cholesterinester,

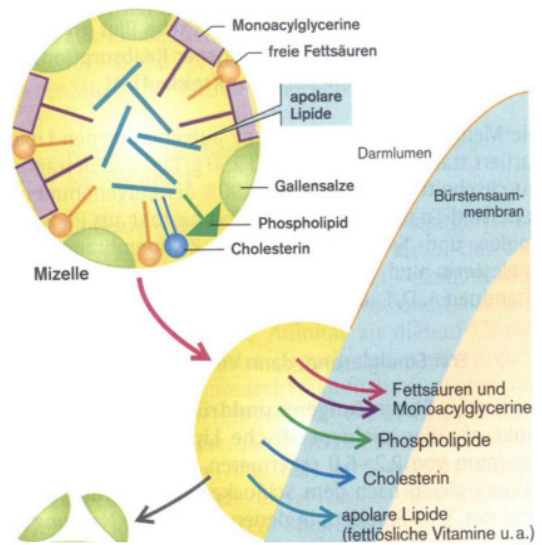


Abb. 2 Fettresorption aus Mizellen (Klinke, 2000, S. 436)

Triacylglycerine und fettlösliche Vitamine bilden das lipophile Milieu im Inneren (Klinke, 2001, S. 436).

Dieser Aufbau macht sie wasserlöslich und sie können von den Mukosazellen an das Lymphsystem abgegeben werden. Chylomikronen verlassen die Zelle und treten dann in das wässrige Milieu der Lymphgefäße über. Sie gelangen über den Ductus thoracicus in den systemischen Kreislauf (Klinke, 2001, S. 475).

## 4 Die Geschichte des Vitamin K

Im Jahre 1929 führte der Däne Henrik Dam einen Versuch mit Küken, die ausschließlich fettfrei ernährt wurden, durch. Er stellte fest, dass mit Ether extrahiertes Futter zu tödlichen Blutungen führte. Spätere Untersuchungen zeigten, dass das Blut dieser Tiere schlecht koagulierbar war. Die Verfütterung der Etherextrakte aus den Futtermitteln an die betroffenen Tiere ließ den Gerinnungsstatus der Tiere normalisieren (Friedrich, 1987, S. 186). Die spontane Blutungsneigung der Tiere stand mit einem erniedrigten Prothrombingehalt (Faktor II) des Blutes in Zusammenhang. Da zu diesem Zeitpunkt kein Vitamin bekannt war, das in der Lage war Gerinnungsstörungen zu beseitigen, bedeutete dies die Entdeckung eines neuen Vitamins (Bässler, 2002, S. 482).

Den diesen Extrakten zugrunde liegenden hypothetischen Koagulationsfaktor nannte man Koagulationsvitamin, antihämorrhagisches Vitamin oder Vitamin K (Friedrich, 1987, S. 186). Später wurden noch weitere Vitamin K-abhängige Blutgerinnungsfaktoren (VII, IX, und X), sowie mehrere Vitamin K-abhängige Proteine gefunden.

Im Jahre 1939 gelang es Henrik Dam und Paul Karrer aus grünen Pflanzen ein gelbes Öl, Vitamin K<sub>1</sub> bzw. Phyllochinon, zu isolieren. Im gleichen Jahr wurde das kristalline Vitamin K<sub>2</sub> (Menachinon) von E.A. Doisy, aus faulendem, von Bakterien infiziertem Fischmehl gewonnen. 1943 erhielten Dam und Doisy den Nobelpreis in Medizin und Physiologie.

### 4.1 Nomenklatur und Chemie

Vitamin K ist keine einheitliche Substanz, sondern kommt in drei strukturellen Varianten vor (Bässler, 2002, S. 482). Alle Formen des Vitamin K sind Derivate des Naphtochinons (2-Methyl-1,4-naphtochinon) (Friedrich, 1987, S. 187). Die einzelnen Substanzen der Vitamin K-Gruppe weisen im Wesentlichen nur Unterschiede in der Seitenkette in C<sub>3</sub>-Stellung auf (Friedrich, 1987, S. 186). Soweit sie in der Natur vorkommen, ist an C<sub>3</sub> grundsätzlich eine ungesättigte isoprenoide Seitenkette angehängt (Bässler, 2002, S. 482). Vitamin K<sub>1</sub> (Phyllochinon) besitzt als Seitenkette Hexahydrotetraprenyl (Phytyl) (Biesalski, 1997, S. 59). Die verschiedenen Menachinone (Vitamin K<sub>2</sub>) werden von Bakterien gebildet und

besitzen eine Seitenkette mit variierenden Isoprenresten (Bässler, 2002, S. 482). Durch die Anzahl (n) der Isoprenreste (Prenyl) werden sie dementsprechend als Menachinon MK-n bezeichnet (Biesalski, 1997, S. 59). Vitamin K<sub>1</sub> und K<sub>2</sub> sind natürlich vorkommende Vitamine. Vitamin K<sub>3</sub> (Menadion) ist synthetisch hergestellt und erscheint in wasserlöslicher Form als Vitamin K<sub>3</sub>-Natriumhydrogensulfit oder -diphosphat. Vitamin K<sub>3</sub> ist jedoch nicht mehr von klinischer Bedeutung und sollte wegen toxischer Nebenwirkungen nicht mehr verwendet werden (Biesalski, 1997, S. 59; Kasper, 2004, S. 38). Die Methylgruppe in C<sub>2</sub>-Stellung ist für die spezifische biologische Wirksamkeit von Vitamin K verantwortlich. Die Phytyl- bzw. Prenylketten bestimmen die Löslichkeit und andere Eigenschaften des Vitamins (Biesalski, 1997, S. 59). Die K Vitamine sind empfindlich gegen Licht, ionisierende Strahlen und gegen Alkali. Gegen Hitze und Sauerstoff sind sie jedoch relativ stabil. Die nativen K Vitamine sind im Wasser gut löslich, in Alkohol wenig löslich, jedoch gut löslich in Ether, Chloroform sowie in Fetten und Ölen (Bässler, 2002, S. 482).

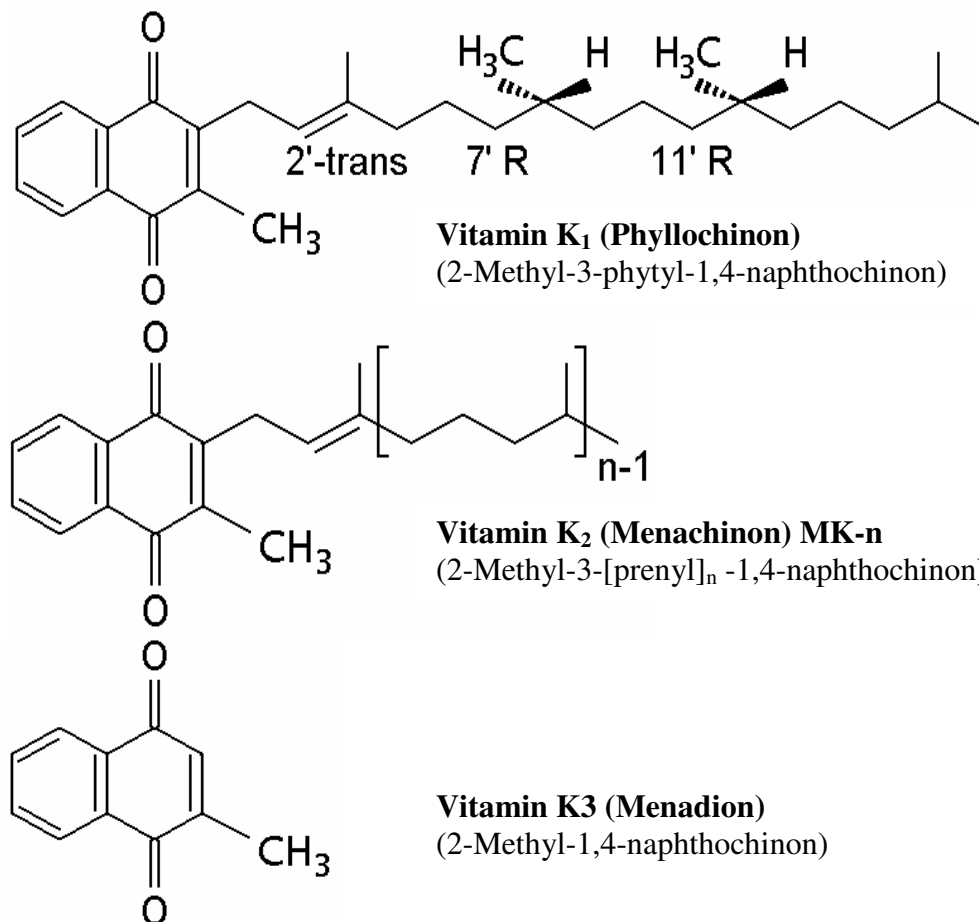


Abb.3 Grundstruktur: Vitamin K<sub>1</sub>, K<sub>2</sub> und K<sub>3</sub> (Biesalski et al., 1997, S. 59)

## 4.2 Vorkommen und Bedarf

Vitamin K ist in der Natur weit verbreitet. Man kann es in tierischen sowie in pflanzlichen Lebensmitteln finden. Die Biosynthese des Vitamin K ist jedoch nur in den Grundzügen bekannt (Friedrich, 1987, S. 190). In Grönpflanzen ist Vitamin K (Phyllochinon) in den Chloroplasten zu finden. Phyllochinon ist ein Bestandteil des Photosyntheseapparats der h6heren Pflanzen und kommt aber auch in Gr6n- und Braunalgen vor (Friedrich, 1987, S. 190). Grampositive Bakterien, z.B. einige Stämme von *Escherichia coli* und *Bacteroides fragilis*, produzieren Menachinone (Vitamin K<sub>2</sub>) (Biesalski, 2004, S. 166). Das erste aus einer bakteriellen Reinkultur isolierte Menachinon stammte vom *Bacillus brevis* (Friedrich, 1987, S. 186). Die von den Bakterien produzierten Menachinone werden zusammen mit den von Pflanzen produzierten Phyllochinonen vom tierischen Organismus resorbiert. Man kann daher Vitamin K in tierischen sowie in pflanzlichen Lebensmitteln vorfinden (Biesalski, 2004, S. 166).

Messungen des Vitamin K-Gehalts in verschiedenen Lebensmitteln k6nnen sehr unterschiedliche Werte zeigen. Zum einen divergieren die Werte abh6ngig von der analytischen Untersuchungsmethode und zum anderen schwankt der Vitamin K-Spiegel der Pflanzen jahreszeitlich (B6ssler, 2002, S. 484) wie z.B. Kuhmilch (Friedrich, 1987, S. 204). Im Allgemeinen sind gr6ne, blattf6rmige Pflanzen reich an Vitamin K. Fleisch und Molkereiprodukte sind mittelm6Bige Vitamin K-Quellen. Fr6chte und Getreidearten sind schlechte Phyllochinonquellen (B6ssler, 2002, S. 484).

Tab. 3 Vitamin K-Gehalt ausgew6hlter Lebensmittel (www.sfk-online.net, 01.08.2006)

<b>Lebensmittel</b>	<b>Vitamin K-Gehalt in ng / 100g</b>	<b>Lebensmittel</b>	<b>Vitamin K-Gehalt in ng / 100g</b>
Frauenmilch	483	Kuhmilch 1,5 %	200
Kuhmilch 3,5 %	319	Kuhmilch, entrahmt	10



Tab. 4 Vitamin K-Gehalt ausgewählter Lebensmittel (www.sfk-online.net, 01.08.2006)

<b>Lebensmittel</b>	<b>Vitamin K-Gehalt in µg / 100g</b>	<b>Lebensmittel</b>	<b>Vitamin K-Gehalt in µg / 100g</b>
Grünkohl	817	Weißkohl	66 (bis 149)
Petersilie (Blatt)	421	Haferflocken	63
Schnittlauch	380	Blumenkohl	57 (bis 300)
Spinat	305	Porree	47
Traubenkernöl	280	Sellerie	41
Broccoli	270	Mais	40
Kichererbse	264	Spargel	39
Brunnenkresse	250	Kiwi	33
Fenchel	240	Honig	25
Rosenkohl	236	Schwein (Muskel)	18
Sojamehl	200	Weintrauben	15
Mungobohnen	170	Karotte	15
Rapsöl	150	Champignon	14
Sojaöl	138	Rind (reiner Muskel)	13
Weizenkeime	131	Gurke	13
Linsen	123	Zucchini	11
Kopfsalat	109 *	Paprikaschote	11
Kalbsleber	89	Hühnerei (gesamt)	8,9
Weizenkleie	83	Tomate	5,6
Erbsen	81	Makrele	5,0
Chinakohl	80	Apfelsine	3,8
Hagebutte	92	Kartoffel	2,1

\* In den Blättern ohne Stängel 160 µg / 100g frischem Produkt

### Bedarf:

Der menschliche Vitamin K-Bedarf ist nicht genau bekannt. Es liegen Vermutungen vor, dass durch die Nahrungsaufnahme (Vitamin K<sub>1</sub> und K<sub>2</sub>) und den Beitrag der enteral synthetisierten Menachinone die Versorgung gesichert ist. Es liegen keine genauen Untersuchungsergebnisse vor, trotzdem nimmt man an, dass die Bioverfügbarkeit des Vitamin K aus der Nahrung, im Gegensatz zu Supplementen, gering ist. Die Resorptionsrate, z.B. aus Spinat, beträgt lediglich 4% im Vergleich zu einer entsprechenden Menge in Supplementform. Wird der Spinat mit Fett z.B. Butter zubereitet steigt die Bioverfügbarkeit auf 12%. Aufgrund dieser Erkenntnisse ist die Aussagekraft von Analysen zum Vitamin K-Gehalt der Lebensmittel eingeschränkt und der Vitamin K-Bedarf des Menschen lässt sich nur abschätzen (Bässler, 2002, S. 494). Schätzungen konnten aufgrund von Erfahrungen getätigt werden, die bei total parenteral ernährten Patienten gesammelt wurden. Man hat die Vitamin K-Mengen zugrunde gelegt, die bei dieser Ernährungsform früheste Anzeichen eines Mangels verhindern. Weiterhin liegt die Empfehlung der Vitamin K-Aufnahme dem Bedarf offensichtlich gesunder Menschen der Bevölkerung zugrunde. Die DGE (1985) teilte lange Zeit keine korrekten Angaben zur wünschenswerten Höhe der Vitamin K-Zufuhr mit. Es wurden nur vermutete Größenordnungen bekannt gegeben. In den DGE-Empfehlungen von 1991 wurden die Empfehlungen erstmals konkreter. In den DACH-Empfehlungen 2000 werden für den Erwachsenen 70µg (Männer) bzw. 60µg (Frauen) Vitamin K / Tag als wünschenswert bezeichnet. Die Empfehlungen für Jugendliche liegen bei 50µg / Tag, die für Kinder bei 15-30µg / Tag. Dabei wird davon ausgegangen, dass der Vitamin K-Bedarf bei 1µg / kg Körpergewicht liegt. Anhand der Erkenntnis, dass eine zu geringe Vitamin K-Aufnahme mit erhöhtem Risiko von Osteoporose und hip fracture einhergeht, erscheint es sinnvoll, die Empfehlungen zu erhöhen. Der amerikanischen DRI (Institute of Medicine 2001) macht im Vergleich zu den DACH Referenzwerten, 30% höhere Empfehlungen für Erwachsene und doppelt so hohe für Kinder bzw. Jugendliche. Trotz bestehender Unklarheiten sollte die tägliche Zufuhr von 80µg Vitamin K nicht unterschritten werden. Bei einer Zufuhr von 40-60µg Vitamin K wurden erhöhte Konzentrationen PIVKA gefunden. PIVKA (Prothrombin Induced in Vitamin K Absence or antagonists) ist ein biologisch inaktives Prothrombin, ein metabolischer Vorläufer des Vitamin K-abhängigen Gerinnungsfaktors. Fehlt Vitamin K, so liegen diese als

unwirksame Acarboxy-Vorstufen vor. Erst ab einer Aufnahme von 80µg können Mangelsymptome nicht mehr beobachtet werden. Folgen bei Mangel sind Blutungen in den verschiedenen Geweben. Beim Erwachsenen sind am häufigsten: Nasenbluten, Blutungen im Bereich des Urogenitaltraktes, Magen-Darm-Blutungen, Blutungen in Muskel- und Unterhautzellgewebe (Bässler, 2002, S. 494).

Tab. 5 Schätzwerte für eine angemessene Vitamin K-Zufuhr (DACH, 2001, S. 95)

Alter	Vitamin K µg / Tag	
	m	w
<b>Säuglinge</b>		
0 bis unter 4 Monate		4
4 bis unter 12 Monate		10
<b>Kinder</b>		
1 bis unter 4 Jahre		15
4 bis unter 7 Jahre		20
7 bis unter 10 Jahre		30
10 bis unter 13 Jahre		40
13 bis unter 15 Jahre		50
<b>Jugendliche und Erwachsene</b>		
15 bis unter 19 Jahre	70	60
19 bis unter 25 Jahre	70	60
25 bis unter 51 Jahre	70	60
51 bis unter 65 Jahre	80	65
65 Jahre und älter	80	65
<b>Schwangere</b>		60
<b>Stillende</b>		60

### 4.3 Hyper-Hypovitaminose

Ein klinisch relevanter Vitamin K-Mangel tritt beim gesunden Menschen nicht auf, da die durchschnittliche Ernährung ausreichende Mengen Vitamin K enthält um eine normale Blutgerinnung zu gewährleisten (Biesalski, 2002, S. 39).

Eine Hypovitaminose kann verursacht werden durch:

- **Unzureichende exogene Zufuhr**

(Unterernährung, parenterale Ernährung)

- **Mangelhafte Absorption**

(ungenügender Gallenfluss, Malabsorption als Folge gastrointestinaler Störungen)

- **Gestörten Transport**

(erniedrigtes Carrierprotein (VLDL), Lymphabflussstörungen)

- **Blockade des Vitamin K-Zyklus**

(Antikoagulantien: Hemmung der Vitamin K-Epoxidase und -Reduktase

Antibiotika: Hemmung der Vitamin K-Carboxylase und -Exposid-Reduktase,

verändern die Darmflora und inhibieren die Produktion von Vitamin K

Megadosierungen von Salicylaten: Hemmung der Vitamin K-Reductase

Megadosierungen von Vitamin A und E: Hemmung der Vitamin K-Carboxylase)

- **Verminderte Verwertung**

(Leberzirrhose)

- **Ungenügende Vitamin K<sub>2</sub>-Produktion**

(Elmadfa, 2004, S. 338, S.343; Biesalski, 2002, S. 39)

Säuglinge neigen durch ihre geringen Vitamin K-Speicher, der geringen Menge von Vitamin K-abhängigen Gerinnungsfaktoren und den sterilen Darm in den ersten Lebenstagen zu Hämorrhagien, insbesondere Hirnblutungen (Leizmann, 2003, S. 38). Zu der Vermeidung von Vitamin K-Mangelblutungen empfahl die Ernährungskommission der Deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde eine orale Vitamin K-Prophylaxe (Kasper, 2004, S. 38).

Vitamin K hat eine sehr niedrige Toxizität. Für Phyllochinonmengen im Bereich des 500-fachen Schätzwertes sind keine toxischen Nebenwirkungen bekannt. Es gibt keine Vitamin K-Hypervitaminose, wenn man von der Substitutionsbehandlung bei Neugeborenen absieht. (DACH, 2001, S. 98).

#### 4.4 Stoffwechsel

Die intestinale Absorption der verschiedenen Vitamin K-Formen (K<sub>1</sub>, K<sub>2</sub>, K<sub>3</sub>) verläuft auf unterschiedlichem Wege (Biesalski, 1997, S. 60). In der menschlichen Ernährung spielt jedoch Phyllochinon (Vitamin K<sub>1</sub>) die Hauptrolle. Wie alle fettlöslichen Vitamine wird Vitamin K<sub>1</sub>, unter Mitwirkung von Gallensäure und

Pankreaslipase als Emulgatoren, im Dünndarm unter Mizellenbildung durch einen sättigbaren aktiven und energieabhängigen Transport in die Mukosazellen des Jejunums aufgenommen. Von den Mukosazellen gelangt es in Chylomikronen und anderen Lipoproteinen über intestinale Lymphe in den Ductus thoracicus. Auf dem Blutweg gelangt Vitamin K schließlich in die Leberzellen (Biesalski, 1997, S. 60). Dort wird es in die Lipoproteine eingebaut und mit LDL im Blut weitertransportiert. Die LDL-Partikel binden an Membranrezeptoren und entlassen Vitamin K an die Zielzellen im Körper (Elmadfa, 2003, S. 125).

Die Absorptionsrate des Vitamin K ist umso höher, je niedriger der pH-Wert ist. Das im menschlichen Darm gebildete Menachinon (Vitamin K<sub>2</sub>) wird von z.B. *Escherichia coli* und *Lactobacillus acidophilus* produziert. Diese Bakterien sind im terminalen Ileum und Colon lokalisiert. Menachinon wird durch passiven, nicht sättigbaren Transport und nur zu einem geringen Teil absorbiert (Bässler, 2002, S. 486). Menadion (Vitamin K<sub>3</sub>) und seine wasserlöslichen Derivate werden durch einen passiven, energieunabhängigen Prozess unabhängig von Gallensäure und Pankreaslipasen im Dünndarm sowie auch im Colon absorbiert und gelangen direkt in die Blutbahn (Bässler, 2002, S. 486). Oral aufgenommenes Vitamin K erscheint im Plasma innerhalb von 20 Minuten und erreicht den maximalen Wert im Plasma in zwei Stunden (Friedrich, 1987, S. 204). Die verschiedenen K Vitamine werden im Körper ungleichmäßig verteilt. Phyllochinon (Vitamin K<sub>1</sub>) und Menachinon (Vitamin K<sub>2</sub>) werden hauptsächlich in der Leber, aber auch in Nebennieren, Nieren, Lunge und Knochenmark angereichert. Die Speicherfähigkeit ist gering, ein bis zwei Wochen können in Zeiten des Mangels überbrückt werden. Vitamin K<sub>3</sub> ist in der Leber kaum anzutreffen, es verteilt sich schneller im Organismus und ist auch schneller wieder eliminiert. Erst nach Alkylierung an C<sub>3</sub> erhält Menadion Vitamin K Aktivität. Menschen über dem 60. Lebensjahr haben höhere Phyllochinonspiegel im Plasma als Menschen unter dem 40. Lebensjahr. Durch den Anstieg der Plasma-Triglyceridkonzentration im Alter ist dieses erklärbar. Es kann daher zu der Fehlannahme führen, dass ältere Menschen eine gute Vitamin K Versorgung haben. Bezieht man die Phyllochinonkonzentration auf die Triglyceridkonzentration so ergibt der Quotient Phyllochinon/ Triglycerid bei Älteren geringere Werte als bei Jüngeren und zeigt einen schlechteren Vitamin K-Status an (Bässler, 2002, S. 486). Vitamin K<sub>1</sub> und K<sub>2</sub> werden unter normalen physiologischen Bedingungen zu über 50% über die Galle

mit dem Fäzes ausgeschieden. 20% werden nach Verkürzung der Seitenkette durch  $\beta$ -Oxidation in Form von wasserlöslichen Metaboliten über die Niere mit dem Urin ausgeschieden (Bässler, 2002, S. 486). Die Leberspeicher bestehen zu etwa 10% aus Phyllochinon, der Hauptanteil setzt sich (nahe zu 90%) aus verschiedenen Menachinonen zusammen. Diese sind wahrscheinlich von der Intestinalflora synthetisiert worden.

## 5 Bakterielle Vitamin K-Produktion

In Jahre 1948 wurde Vitamin K zum ersten Mal aus einer Bakterienkultur isoliert. Seitdem sind eine Fülle von Bakterien gefunden worden, die die Fähigkeit besitzen Vitamin K zu produzieren. Besonders obligat anaerobe Bakterien sind in der Lage Vitamin K<sub>2</sub> herzustellen. Neben Menachinonen können diese Bakterien andere ähnliche isoprenoide Chinone enthalten z.B. Ubichinon. Diese Chinone sind in der Zytoplasmamembran des Bakteriums zu finden und spielen eine bedeutende Rolle beim Elektronentransport. Die Menachinone haben für die Bakterien die Funktion Elektronen von NADH (Nicotinsäureamidadenindinucleotid) auf Furamat zu transferieren und spielen damit eine bedeutende Rolle bei der Zellatmung. Es ist wenig bekannt darüber in welchem Umfang Menachinone von Bakterien abgegeben werden und ob diese als biologisch aktive Form vorliegen. Menachinone sind im Bakterium an eine Membran gebunden und damit nicht als freie Form verfügbar. Die Abgabe der Menachinone erfolgt hauptsächlich nach dem Absterben des einzelnen Bakteriums. Nach dem Zelltod werden Membranfragmente (mit daran befestigten Menachinonen) an das umgebende Gewebe abgegeben. Durch die Lage der Menachinone in der Zytoplasmamembran, liegt es nahe zu vermuten, dass diese leichter in einer wasserlöslichen Form als in einer lipophilen Form abgegeben werden können. Diesem Hinweis auf die Existenz von wasserlöslichen Vitamin K Formen sind Lev und Milford nachgegangen. Sie extrahierten einen wasserlöslichen Faktor mit Vitamin K-Wirkung aus einer Schweineleber. Ein noch nicht genauer beschriebenes Protein ist für den Transport dieses Faktors verantwortlich.

Die Hauptproduzenten von Menachinonen im menschlichen Darm sind *Bacteroides vulgatus*, *Escherichia coli* und *Eubacteria*.

Es zeigte sich, dass es sich bei dem von *E. coli* gebildeten Hauptisoprenollog um MK-8 handelt. *Bacteroides fragilis* produziert hauptsächlich MK-10 und MK-11. *B. vulgatus*, der zu der Gruppe des *B. fragilis* gehört stellt überwiegend MK-10 und MK-11 her, in geringen Mengen aber auch MK-9. (Conly, 1992, (e) S. 314ff.)

## 6 Funktion / Aktivierung der Gerinnungsfaktoren

Die biologische Aktivität von Vitamin K drückt sich in der Fähigkeit aus zwischen oxidierten und reduzierten Formen zu wechseln. Verbindungen mit Vitamin K-Wirkung sind für die Bildung einiger Blutgerinnungsproteine notwendig (DACH, 2001, S. 96). Vitamin K ist daran beteiligt die Blutgerinnungsfaktoren (Faktor II, VII, IX, Protein C und S) in ihre gerinnungswirksame Form zu überführen. Die noch inaktiven Vorstufen der Gerinnungsfaktoren sind in der Leber synthetisiert worden. Vitamin K übernimmt bei dieser Reaktion die Rolle des Coenzym.

Im rauhen endoplasmatischen Reticulum der Leberzellen findet die Hydroxylierung des Vitamin K in seine biologisch aktive Form statt.

$\gamma$ -Glutamylcarboxylase ist für die Aktivierung der Gerinnungsfaktoren zuständig. Vitamin K wirkt als Cofaktor der  $\gamma$ -Glutamylcarboxylase, während der Umsetzung wird Vitamin K zu einem 2,3-Exposid umgewandelt (Biesalski, 2004 S. 165). 2,3-Epoxid wird nun in zwei Schritten wieder zu hydroxyliertem Vitamin K reduziert. Es kann nun erneut für die Carboxylierung der Gerinnungsvorstufen zur Verfügung stehen. Mit diesem Vorgang ist die Carboxylierung der Vorstufen aller Vitamin-K-abhängigen Gerinnungsproteine abgeschlossen. Sie sind in ihre gerinnungswirksame Form überführt. Durch ihre Carboxylglutamatreste können sie in Gegenwart von Calciumionen an Phospholipidmembranen gebunden werden. Darin liegt ihre biochemische Aktivität im Gerinnungssystem, indem sie wesentliche Funktionen beim Ablauf der plasmatischen Gerinnung haben (Biesalski, 1997, S. 60).

Weiterhin werden in der Leber über den gleichen Mechanismus Protein C und S unter Mitwirkung von Vitamin K carboxyliert. Protein C hat starke antikoagulatorische Eigenschaften. Es wird unter Beteiligung von Protein S aktiviert. Aktiviertes Protein C spaltet die aktivierten Gerinnungsfaktoren Va und VIIIa und hemmt den Ablauf der Gerinnung.

Die zyklische Regeneration von Vitamin K könnte der Grund für den sehr niedrigen physiologischen Tagesbedarf sein.



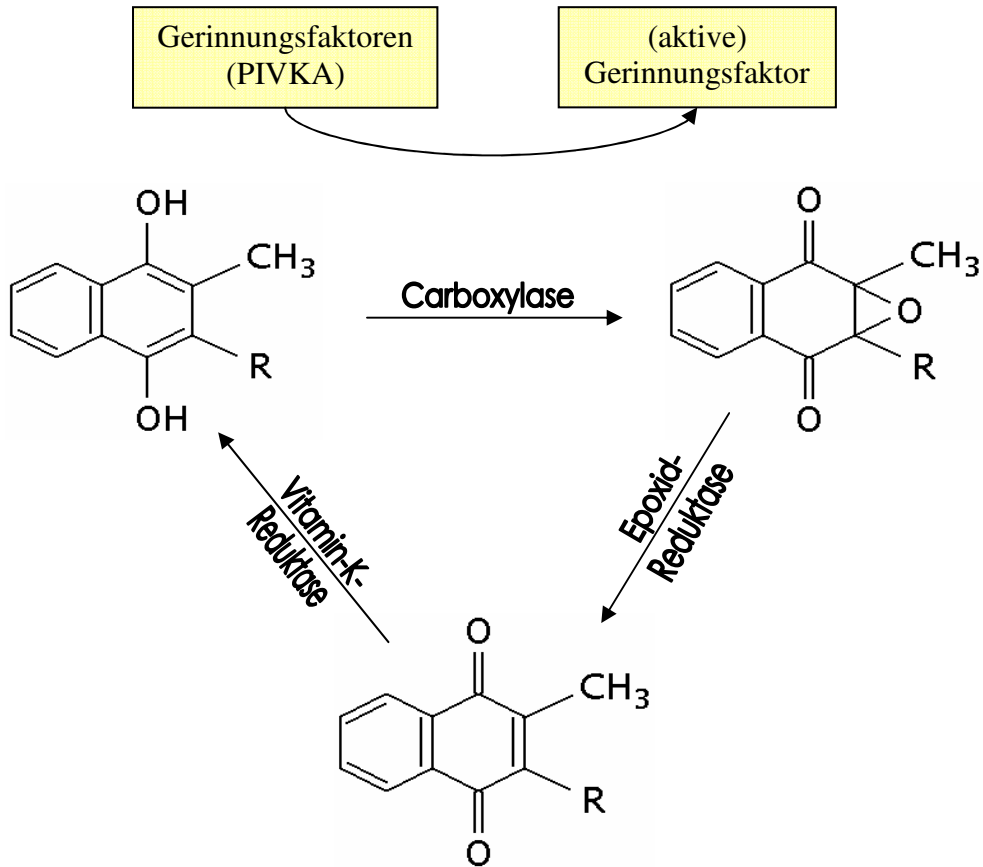


Abb. 4 Vitamin K-Zyklus (Biesalski et al., 1997, S. 62)

## 7 Die Geschichte der Blutgerinnung

Die ersten belegten Beobachtungen zur Blutgerinnung wurden von den griechischen Naturphilosophen vorgenommen. In einer Schrift des Hippokrates findet sich im 4. vorchristlichen Jahrhundert der Hinweis, dass Blut von Opfertieren so lange flüssig bleibt, wie es warm ist. Ist das Blut erkaltet, so ist es geronnen.

Von diesem Zeitpunkt an vergingen Jahrhunderte, ohne dass es wesentliche Erkenntnisse auf diesem Gebiet gegeben hat. Erst im 17. Jahrhundert fand Willis (1659) heraus, dass das Blutserum vom Fibringerinnsel getrennt werden kann.

Im Jahre 1666 beschrieb Malpighi die fadenartige Struktur des Materials, welche das Gerinnsel ausmacht. Dieses wurde von nun an Fibrin genannt.

Hewson (1771) war der erste, der entdeckte, dass nichtzelluläre Elemente in der Blutgerinnung eine wichtige Rolle spielen. Weiterhin beschrieb er die Fähigkeit des Gefäßendothels, das Blut flüssig zu halten, selbst wenn kein Blutstrom floss.

Mit der Entdeckung des Thrombins durch Buchanan und Schmidt war der erste wichtige Schritt in der Identifizierung der einzelnen Gerinnungskomponenten getan. Im Jahre 1859 wurde durch Deniz das Fibrinogen entdeckt. Er bewies, dass dieses die lösliche Vorstufe des Fibrins ist.

In den nächsten Jahren konnte Prothrombin isoliert werden. Dieser Gerinnungsfaktor ist als Vorstufe im Blut vorhanden und wird während des Gerinnungsprozesses zu Thrombin.

Morawitz verfasste 1904 als erster die klassische Gerinnungstheorie in ein Schema. Dieses wurde für die nächsten Jahrzehnte bestimmend und im Laufe der Jahre weitergeführt und verbessert (Jaenecke, 1996, S. 2).

### 7.1 Das Gerinnungssystem

Nicht nur äußere Verletzungen sind dafür verantwortlich, dass in dem Gefäßsystem Schäden auftreten. Im menschlichen Körper werden permanent kleinste Gefäße undicht. Dieses geschieht aufgrund von Wachstumsprozessen, Entzündungen oder Stößen. Da das arterielle Gefäßsystem unter Druck steht, könnten schon kleinste Verletzungen zum Verbluten führen. Es ist daher notwendig, dass diese schnellstmöglich durch das Gerinnungssystem abgedichtet

werden. Es werden dabei mehrere Mechanismen zur Blutstillung und Blutgerinnung in Gang gesetzt:

- Gefäßreaktion
- Thrombozytenaggregation
- Gerinnungskaskade ausgelöst durch die Gerinnungsfaktoren

Als Blutungszeit wird die Zeitspanne bezeichnet, die zwischen Verletzung und Stillstand der Blutung liegt. Die Zeitspanne bis zur endgültigen Blutstillung durch Bildung eines festen Pfropfes (Thrombus) wird Gerinnungszeit genannt (Faller, 1999, S. 278).

### 7.1.1 Blutstillung

Die erste Phase der Blutstillung nach einer Verletzung wird als primäre Hämostase bezeichnet. Unmittelbar nach der Verletzung kommt es zu einer Gefäßverengung (Vasokonstriktion) durch Kontraktion der glatten Gefäßwandmuskulatur. Im Anschluss daran lagern sich Thrombozyten an die verletzte Gefäßwand an. Es entsteht ein Blutplättchenpfropf. Hierbei kommt es zur Aktivierung der Blutplättchen, die ihre Form ändern (aus der runden Form stülpen sich Fortsätze aus), in Vesikeln gespeicherte Stoffe freisetzen und die Bildung eines Blutgerinnsels (Thrombus) durch Aggregation einleiten.

### 7.1.2 Blutgerinnung

Die Blutgerinnung, die auch Koagulation genannt wird, wird über eine Kaskade von Reaktionen bewerkstelligt. Es findet eine enzymatische Umwandlung des löslichen Plasmaproteins Fibrinogen in ein faseriges Netzwerk von unlöslichen Fibrinmolekülen statt. Das Fibrin fällt regelrecht aus. Es ist nicht mehr in flüssiger Form im Blut vorhanden, sondern zunächst gallertartig und dann fest (sekundäre Hämostase). Dieser Prozess besteht aus zahlreichen Einzelreaktionen, der so genannten Gerinnungskaskade, wobei insgesamt 13 Gerinnungsfaktoren beteiligt sind. Die Blutgerinnung kann auf zwei verschiedenen Wegen ausgelöst werden.

**Exogene Aktivierung:** Der Start der Gerinnung erfolgt durch Verletzungen des Gewebes, wobei Gewebsthromboplastin freigesetzt wird.

**Endogene Aktivierung:** Die endogene Aktivierung entsteht durch Prozesse, die auf der Innenseite eines Blutgefäßes beginnen (z.B. durch Kontakt mit anderen Geweben als dem Gefäßendothel oder durch Kontakt mit Fremdoberflächen, z.B. Glas bei in-vitro-Versuchen).

Bei dem exogenen sowie dem endogenen Mechanismus kommt es zur Aktivierung des Enzyms Thrombokinase. Dieses wird entweder aus den Thrombozyten oder aus dem verletzten Gewebe freigesetzt. Thrombokinase verwandelt in Anwesenheit von Calciumionen Prothrombin (eine im Blutplasma gelöste Eiweißvorstufe) in das Enzym Thrombin um. Thrombin verwandelt anschließend Fibrinogen in Fibrin um. Fibrin besteht aus „Fasern“, die sich miteinander vernetzen und eine Art Filz bilden. Durch Einlagerung von Blutzellen entsteht nun der endgültige Thrombus. Nach der Gerinnung zieht dieser sich zusammen und verfestigt sich (Retraktion).

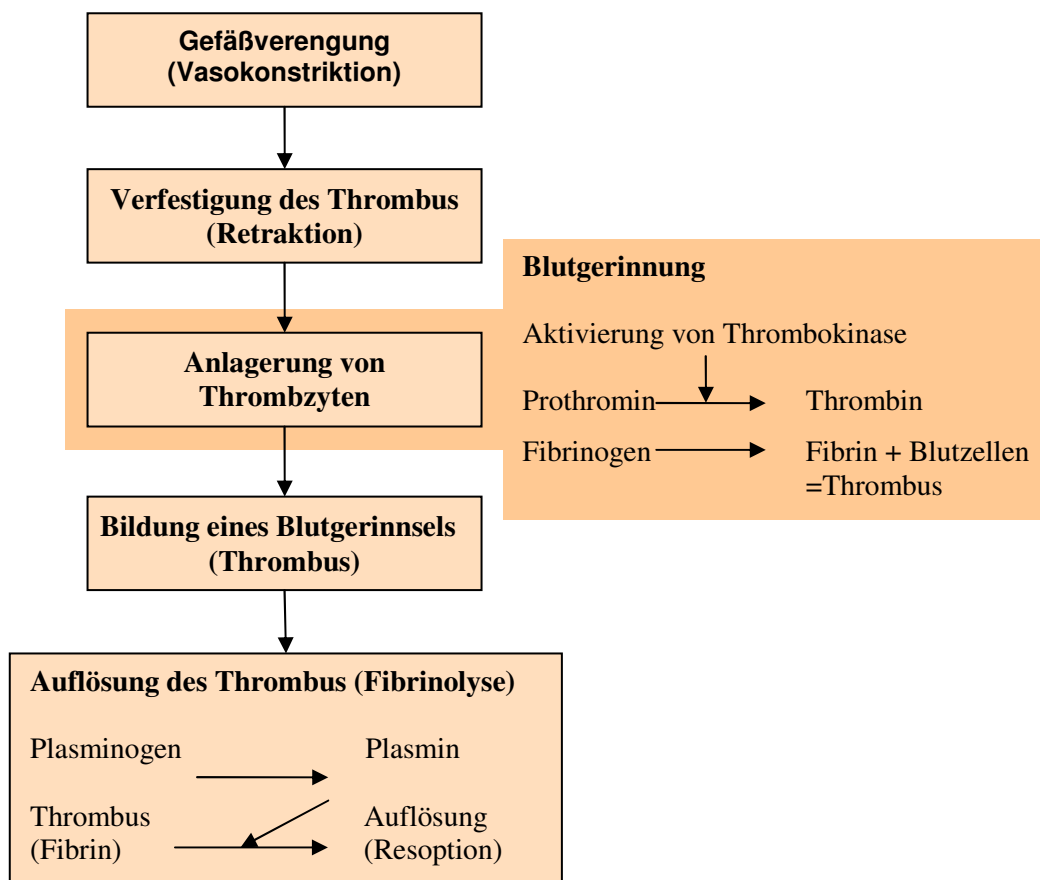


Abb. 5 Schematische Übersicht über die Blutstillung, Blutgerinnung und die Fibrinolyse (Faller, 1999, S. 279)

## 7.2 Gerinnungsfaktoren

In diesem Kapitel werden zunächst die einzelnen Gerinnungsfaktoren vorgestellt. Anschließend wird ihr Zusammenwirken während des Blutgerinnungsprozesses erläutert und anhand eines Diagrammes (siehe Abb. 6) verdeutlicht.

Tab.6 Gerinnungsfaktoren (Klinke, 2001, S. 212)

<b>Faktor Nr.</b>	<b>Name</b>	<b>Halbwertszeit (h)</b>	<b>Synthese Vitamin-K-abhängig</b>
I	Fibrinogen	96	-
II	Prothrombin	72	+
III	Gewebethromboplastin	-	-
IV	Ionisiertes Ca <sup>+</sup>	-	-
V	Akzeleratorglobulin	20	-
VII	Proconvertin	5	+
VIII	Antihämophiles Globulin A	12	-
IX	Antihämophiles Globulin B (Christmas-Faktor)	24	+
X	Stuart-Prower-Faktor	30	+
XI	Plasma-Thromboplastin- Antecedent (PTA)	48	-
XII	Hagemann-Faktor	50	-
XIII	Fibrinstabilisierender-Faktor	250	-
-	Präkallikrein (PKK; Fletcher-Faktor)		-
-	Hochmolekulares Kininogen (HMK; Fitzgerald-Faktor)		-

### Exogener Mechanismus (extravaskuläres System der Blutgerinnung)

Durch eine Gewebsverletzung wird der Kontakt des Blutes mit Bestandteilen der zertrümmerten Zellen verursacht. In diesen befindet sich das Gewebethromboplastin. Dieses ist ein Lipid-Protein-Komplex, der den Faktor VII aktiviert.

Faktor VII bildet gemeinsam mit  $\text{Ca}^{2+}$  und Phospholipiden einen Komplex, der für die Aktivierung des Faktors X verantwortlich ist.

#### Endogener Mechanismus (intravaskuläres System der Blutgerinnung)

Bei kleinen Endotheldefekten wird hauptsächlich das endogene System der Blutgerinnung aktiviert. Die Reaktion wird durch die Aktivierung des Hagemann-Faktors (Faktor XII) an negativ geladenen Oberflächen eingeleitet. Dieses ist immer der Fall, wenn der Plasmafaktor (XII) mit anderen Flächen als der Endotheloberfläche in Kontakt kommt. Weiterhin sind an dieser Reaktion Proteine wie Kininogen und Kallikrein beteiligt.

Als Folge werden darauf die Faktoren IX und XI aktiviert. Faktor IXa bildet zusammen mit Phospholipiden,  $\text{Ca}^{2+}$  und aktiviertem Faktor VIII einen Enzymkomplex. Dieser aktiviert Faktor X.

Beide Systeme aktivieren gemeinsam oder alternativ den Faktor X.

Es entsteht nun ein Enzymkomplex, der aus Phospholipiden,  $\text{Ca}^{2+}$ , aktiviertem Faktor X (Xa) und Plasmafaktor (V) zusammengesetzt ist.

Dieser wird als Prothrombinaktivator oder Prothrombinase bezeichnet und überführt das Prothrombin zu Thrombin.

Thrombin aktiviert nicht nur Fibrinogen, welches dann zu Fibrin wird, sondern auch den fibrinstabilisierenden Faktor XIII und die Faktoren V und VIII. Weiterhin wirkt Thrombin während der Blutstillung auf die Thrombozyten ein.

Die einzelnen Fibrinfäden werden zu Fibrin<sub>s</sub> vernetzt. Faktor XIIIa stabilisiert Fibrin<sub>s</sub> zu Fibrin<sub>l</sub>.

Bei dem Gerinnungsvorgang muss verhindert werden, dass es über die lokale Reaktion hinaus zu einer ausgedehnten Gerinnung (Thrombose) kommt. Das Antithrombin 3 hat dadurch eine wichtige Funktion, dass es mit Thrombin und den Faktoren IXa, XIa, und XIIa Komplexe bildet und diese Faktoren damit hemmt.

Plasmin ist in der Lage das Fibrin wieder aufzulösen (Fibrinolyse). Die dabei entstehenden Fibrinbruchstücke hemmen die Fibrinbildung und tragen so zu der Begrenzung der Blutgerinnung bei.

(Klinke, 2001, S. 212; Silbernagel, 1991, S. 76)

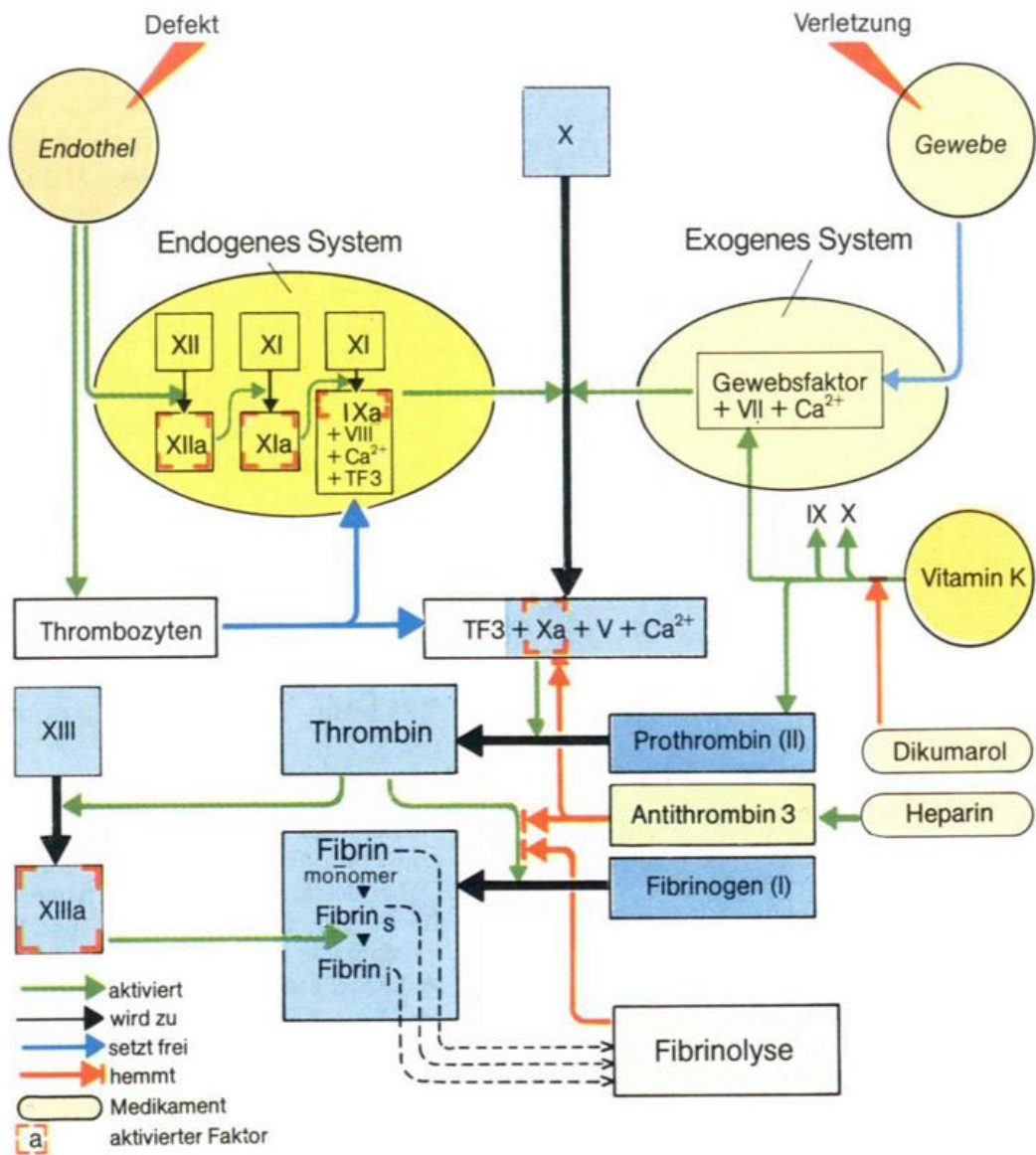


Abb. 6 Blutgerinnung (Silbernagel, 1991, S. 77)

## 8. Antikoagulantien

Der Begriff Antikoagulantien ist ein Sammelbegriff für Hemmstoffe der Blutgerinnung. Sie finden therapeutische Verwendung in der Thromboseprophylaxe. Mit den Blutgerinnungshemmenden Substanzen ist man in der Lage ein Zuviel an plasmatischer Gerinnbarkeit weitgehend zu verhindern. Das Risiko einer Thrombose wird gemindert.

Es stehen zwei Gruppen Antikoagulantien zur Verfügung:

1. Heparin und Heparinoide
2. Cumarinderivate und Indandione

### 8.1 Ätiologie der Thromboembolie

Thromboembolische Erkrankungen haben in der heutigen Zeit eine große Bedeutung. Aufgrund von klinischen Erfahrungen weiß man, dass es bei einer Reihe von Ursachen zu Thrombosen kommen kann.

Ursachen für das Auftreten von Thrombosen können z.B. sein:

- Alter
- Strömungsgeschwindigkeit des Blutes
- Immobilisierung eines Patienten
- Gefäßwandveränderungen
- Operative Gewebsverletzungen (mit der Aktivierung von Gewebsthrombokinase)

Faktoren die ebenfalls eine Thrombosebildung fördern sind:

- Übergewicht
- Medikamente wie Östrogene und Cortison
- maligne Tumore
- Lebererkrankungen
- nephrotisches Syndrom
- Gravidität
- Wochenbett
- Infektionen und Sepsis (Stoffwechselprodukte der Bakterien können die Blutgerinnung aktivieren)



Als weiterer Risikofaktor ist ein erhöhter Fibrinogenspiegel zu sehen. Dieser ist unter verschiedenen Bedingungen erheblichen Schwankungen unterworfen.

Bei Rauchern steht der Fibrinogenspiegel in direktem Zusammenhang mit der Höhe des Zigarettenkonsums. Je mehr geraucht wird desto höher liegt der Fibrinogenspiegel.

Diabetes mellitus, Hypertonie und Hyperlipoproteinämie bewirken sekundär über eine Steigerung des Fibrinogenspiegels, eine Gefährdung.

Die Möglichkeiten ein erhöhtes Thromboserisiko nachzuweisen sind bis heute begrenzt. Dieses ist nur möglich wenn ein Mangel an Antithrombin III, Protein C und S vorliegt. Diese Diagnose wird jedoch meistens erst gestellt, wenn eine erste Thrombose aufgetreten ist.

Die Untersuchung von einzelnen Gerinnungsfaktoren lässt im Anschluss keine Aussagen über generelle Thrombosegefahren machen, da die Gerinnungsfaktoren zu geringe Halbwertszeiten haben. Weiterhin ist die Potenz des Gerinnungssystems zu groß und komplex, als dass sichere Prognosen gestellt werden können (Jaenecke, 1996, S. 94).

## **8.2 Geschichte der Antikoagulantien**

Die erste bekannte Therapie zur Gerinnungshemmung war die Anwendung der Blutegel. Der Ursprung dieser Therapie ist jedoch nicht bekannt. Im 17. Jahrhundert wurden Blutegel regelmäßig von Böhmen und aus Bayern bis nach Frankreich versandt, um dort zur Verwendung zu kommen.

Auch für Hamburger Kaufleute stellte der Handel mit Blutegeln einen lohnenden Erwerb dar. Bis 1914 blühte dieser Handel.

Der Blutegel kann als der Vorläufer des Heparins bezeichnet werden. Dieses wurde 1914 erstmals aus einer Hundeleber gewonnen und erhielt seinen Namen nach dem Ursprungsort.

In den Wintern der Jahre 1921-1923 berichteten Tiermediziner aus Kanada über eine neue Krankheit bei Rindern, der „Süßkleekrankheit“. Es wurde herausgefunden, dass das Fressen von verdorbenem Süßklee zu dieser Krankheit führte. Bei den Tieren traten exzessive, oft tödliche Blutungen spontan oder nach Verletzungen auf.

1924 wurde erkannt, dass die Blutungen aufgrund eines Defekts des Gerinnungssystems hervorgerufen wurden. Erst einige Jahre später konnte die Ursache für dieses Phänomen gefunden werden, die verantwortliche Substanz Dicumarol (ein Cumarin Derivat) wurde identifiziert.

Dicumarol ist ein in Stellung 3 substituiertes Derivat von 4-Hydroxycumarin. Es ist eine Verbindung die bei dem mikrobiellen Vergärungsprozess von Klee aus Cumarin entsteht. Dieses verleiht dem normalen, frischen Süßklee den bitteren Geschmack.

Die erste klinische Anwendung zur Kurzzeitbehandlung bei 6 Patienten fand 1941 statt. 1944 wurde die Einführung von Dicumarolderivaten zur Langzeitprophylaxe bei aufgetretenem Herzinfarkt empfohlen.

1948 wurde das Dicumarolderivat Warfarin als Rattengift eingeführt (Jaenecke, 1996, S. 15, S. 29)

## 9 Cumarinderivate

Chemisch werden bei den Cumarinderivaten Dicumarole von Monocumarolen unterschieden. Beides sind Derivate des 4-Hydroxycumarins.

Der sekundäre Pflanzenstoff Cumarin ist in der Natur weit verbreitet. Cumarin leitet sich von den Phenolsäuren ab und findet sich häufig in den Pflanzen der Familien der Dolden- und Rautengewächse.

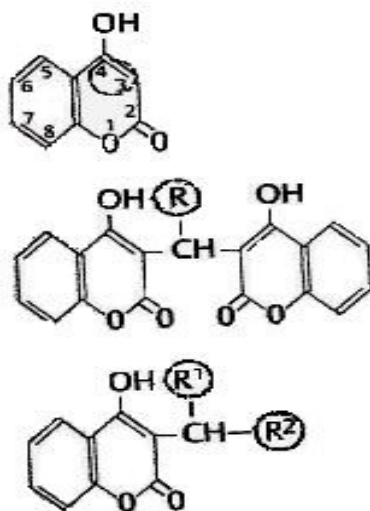
Cumarin wird als Duftstoff bei Parfümerieprodukten oder bei der Fermentierung von Tabaken verwandt. Cumarin hat keine antikoagulierende Wirkung.

Bei den Derivaten des Cumarins findet eine Substitution in Stellung 3 statt, es werden Seitenketten an das Grundgerüst angefügt. Es entsteht dadurch strukturelle Ähnlichkeit mit Vitamin K. Cumarinderivate besitzen daher die Fähigkeit Vitamin K kompetitiv zu verdrängen. Ein funktioneller Vitamin-K-Mangel entsteht. Bei den Dicumarinderivaten sind zwei 4-Hydroxycumarin-Ringsysteme über eine CH-Brücke miteinander verbunden.

Monocumarinderivate basieren nur auf einem 4-Hydroxycumarin-Ringsystem mit Substitution in Stellung 3.

Der Antikoagulanzieneffekt steht in enger Verbindung mit den Substitutionen in Stellung 3. Die angelagerten Seitenketten bestimmen das Ausmaß der Antikoagulation.

(Jaenecke, 1996, S. 29; Pschyrembel, 1998, S. 312)



4-Hydroxy-cumarin

### Dicumarole

1. R=H=Dicumarol
2. R=COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub> = Tromexan

### Monocumarole

1. R<sup>1</sup> = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> = Marcumar  
R<sup>2</sup> = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>
2. R<sup>1</sup> = CH<sub>2</sub>-CO-CH<sub>3</sub> = Cumadin (Warfarin)  
R<sup>2</sup> = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>
3. R<sup>1</sup> = CH<sub>2</sub>-CO-CH<sub>3</sub> = Sintrom  
R<sup>2</sup> = p-NO<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>

Abb. 7 chemische Grundgerüste der Cumarinderivate (Jaenecke, 1991, S. 27)

## 9.1 Therapeutisch relevante Cumarinderivate

In Deutschland sind zwei orale Antikoagulantien zugelassen.

Phenprocoumon (Marcumar®) und Warfarin (Coumadin®).

Acencoumarol (Sintrom®) und Ethylbiscumacetat (Tromexan®) sind in Deutschland nicht erhältlich.

Sintrom® wird in Frankreich und Spanien bevorzugt, Tromexan® in Belgien und z.B. Kroatien.

Tab. 7 Antikoagulantien und ihre Eigenschaften (Hiendlmayer, 1998, S. 29)

Wirkstoff	Handelsname	Wirkmenge	Einsetzen der Wirkung	Wirkdauer
Phenprocoumon	Marcumar	3mg/Tbl.	48-72 Std.	7-10 Tage
Warfarin	Coumadin	5mg/Tbl	36-48 Std.	3-5 Tage
Ethylbiscumacetat	Tromexan	300mg/Tbl	18-30 Std.	3-5 Tage
Acencoumarol	Sintrom	4mg/Tbl.	36-48 Std.	1-3 Tage

Die Medikamente haben eine verschieden lange Wirkungsdauer.

In Deutschland wird hauptsächlich das lang wirksame Präparat Marcumar® verwendet. Die Patienten können gleichmäßiger auf einen Prothrombinwert eingestellt werden.

In den angelsächsischen Ländern ist vorwiegend das mittellang wirksame Coumadin® im Gebrauch.

Die kurzwirksamen Präparate haben nur bei kurzzeitiger Antikoagulation Vorteile. Aus diesem Grund sind sie heute in Deutschland fast nicht mehr im Handel.

(Hiendlmayer, 1998, S. 27)

## 9.2 Wirkung der Cumarinderivate

Orale Antikoagulantien sind klassische Vitaminantagonisten mit einer kompetitiven Hemmung des Vitamin K.

Die Cumarinderivate hemmen dosisabhängig die Vitamin K-Wirkung und damit die Aktivierung der Gerinnungsfaktoren.

Außerdem wird die Reduktion des Vitamin K-2,3-Epoxides und des Vitamin K-Chinons durch Cumarinderivate inhibiert.

Die Carboxylierung der Glutaminsäurereste der Vitamin K-abhängigen Gerinnungsfaktoren wird verhindert. Diese Carboxylierung ist mit der Oxidation

von Vitamin K zu der 2,3-Epoxidform kombiniert. Cumarinderivate hemmen die Zurückführung der Epoxidform in die native Form durch Hemmung der Epoxidreduktase. Die native Form wird durch eine Vitamin K-Reduktase zum Vitamin KH<sub>2</sub> (Vitamin K-Hydrochinon) reduziert.

In höheren Dosen zugeführtes Vitamin K überwindet diese Blockade der Cumarinderivate.

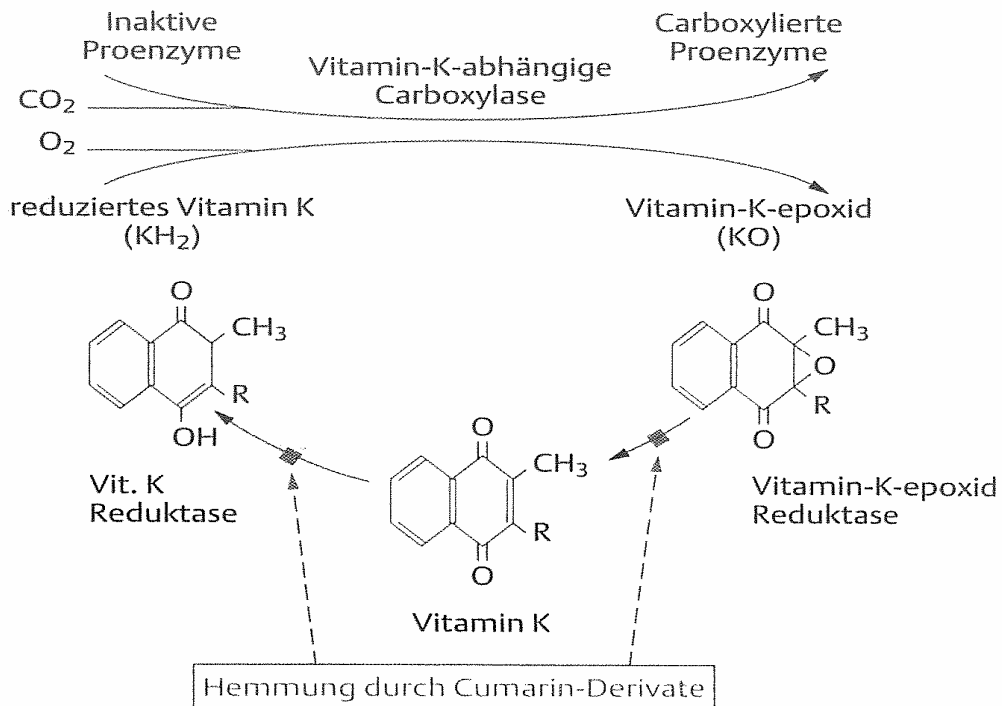


Abb. 8 Hemmung des Vitamin K-Zyklus durch cumarinderivate (Jaenecke, 1991, S. 27)

### 9.3 Blutgerinnungstests

Bei einer Therapie mit Gerinnungshemmern muss regelmäßig eine Kontrolle der Gerinnungsfähigkeit des Blutes durchgeführt werden.

Beim Quick-Test wird Plasma mit Ca<sup>2+</sup> vorübergehend ungerinnbar gemacht. Im Anschluss wird dem Plasma Ca<sup>2+</sup> und Gewebsthromboplastin (Faktor III) im Überschuss zu der Probe hinzugegeben. Die nun gemessene Gerinnungszeit wird nun mit der Gerinnungszeit von Verdünnungsreihen von normalen Plasmen verglichen (Thromboplastinzeit).

Ein gemessener Quick-Wert von 50% heißt, dass das Testplasma die gleiche Zeit zur Gerinnung benötigt wie ein 1:1 verdünntes Normalplasma. Ist die Thromboplastinzeit (TPZ) verlängert, ist der Quick-Wert erniedrigt.

Mit der TPZ wird die Plasmakonzentration der Gerinnungsfaktoren des exogenen Systems geprüft. Die Funktion der Faktoren VII, X, V, II und I werden kontrolliert. Als Synonym für die Thromboplastinzeit ist besonders im englischen Sprachraum auch der Begriff Prothrombin-Zeit (PT) gebräuchlich.

Aufgrund fehlender Vergleichbarkeiten von Quick-Werten aus verschiedenen Laboratorien, wurde damit begonnen den Quick-Wert durch den INR (International Normalized Ratio) zu ersetzen.

Bei der Ermittlung des INR wird auf Standardreagenzien Bezug genommen.

Ein INR-Wert von 1,0 entspricht einem Quick-Wert von 100% und zeigt damit einen normalen Gerinnungsstatus an. Ein INR von 2,0 entspricht einem Quick-Wert von etwa 50%. Die Blutgerinnungszeit ist verdoppelt.

Die Bestimmung der TPZ eignet sich besonders zur Kontrolle bei Patienten, die mit Cumarinderivaten behandelt werden, da die Faktoren VII, X und II erfasst werden. Die Serumkonzentrationen dieser Faktoren sinken durch die Behandlung mit Cumarinderivaten ab. Während der Antikoagulantientherapie werden die Patienten je nach Indikation auf einen INR-Wert zwischen 2,0 und 3,5 eingestellt. Der Thrombotest (TT) kann ebenso bei der Überwachung der Gerinnungswerte bei antikoagulierten Patienten eingesetzt werden. Er entspricht prinzipiell der Thromboplastinzeit.

Die Thromboplastinzeit wird zur Kontrolle bei heparinisierten Menschen eingesetzt. Der Name partielle Thromboplastinzeit (PTT) lässt sich auf die Verwendung partiellen Thromboplastins (Plättchenfaktor P<sub>3</sub>) zurückzuführen.

Die PTT gibt Aufschluss über den endogenen Anteil der Blutgerinnung. Dieser läuft langsamer ab als der mit dem Quickwert gemessene exogene Anteil und dauert im Körper sechs bis acht Minuten, im Reagenzglas jedoch nur weniger als 40 Sekunden.

(Greten, 2002, S. 332f.; Meyer, 1986, S. 29ff.)

## 10 Antibiotika

Im ursprünglichen Sinne sind Antibiotika natürlich gebildete Stoffwechselprodukte von Pilzen oder Bakterien. Schon in geringer Menge hemmen sie das Wachstum von anderen Mikroorganismen oder töten diese ab. Darüber hinaus werden inzwischen auch solche Medikamente mit antimikrobieller Wirkung (Antiinfektiva) als Antibiotika bezeichnet, die in der Natur nicht vorkommen und synthetisch oder gentechnisch hergestellt werden.

### Wirkungsweisen von Antibiotika:

- bakteriostatisch (Bakterien werden an der Vermehrung gehindert)
- bakterizid (Bakterien werden zwar getötet, sind aber weiterhin physisch vorhanden)
- bakteriolytisch (Bakterien werden getötet und deren Zellwand aufgelöst)

Die gebräuchlichen Antibiotika gehören unterschiedlichen chemischen Verbindungen an. Innerhalb einer Antibiotikagruppe gibt es häufig mehrere strukturelle Varianten, so dass die Anzahl der Antibiotika unüberschaubar geworden ist. Der unterschiedliche chemische Aufbau der Antibiotika begründet daher die verschiedenen Wirkmechanismen der Antibiotika. Diese wirken durch eine Hemmung der bakteriellen Zellwandsynthese, der Proteinsynthese am Ribosom, der DNA-Replikation oder der Folsäuresynthese. Menschliche Zellen haben keine Zellwand (nur eine Zellmembran), sie besitzen andere Ribosomen zur Proteinbiosynthese und andere Enzyme zur DNA-Replikation. Menschliche Zellen bilden im Gegensatz zu Bakterien keine Folsäure, sondern sie nehmen diese fertig mit der Nahrung auf. Nur so ist es möglich, dass Antibiotika für den Menschen vergleichsweise gut verträglich sind. Antibiotika sind in der Regel gut verträglich und haben eine große therapeutische Breite. Hauptnebenwirkungen sind Allergien und z.B. Störungen der Darmflora (Antibiotika-assoziierte Diarrhoe und das Auftreten von Pilzinfektionen). Antibiotika töten auch die immunrelevanten nützlichen Bakterien im Darm ab. Die Gewichtung der verschiedenen Bakterienarten im Darm verschiebt sich, so dass die Vermehrung normalerweise seltener Bakterien oder auch Pilze begünstigt werden kann. So kann es zu postantibiotischen Infektionen kommen, Beispiele sind die Antibiotika-induzierte

Diarrhoe oder die durch das Bakterium Clostridium diffizile ausgelöste pseudomembranöse Colitis.

(Beckmann, 2000, S. 23; Hof, 2000, S. 258, 264ff.)



## 11 Evidenz-basierte Medizin

Der Begriff „Evidence-based Medicine“ kann als „nachweisbare Medizin“ übersetzt werden. Diese beinhaltet eine systematische Methode mit definierten Kriterien, die aktuelle Forschungsergebnisse evaluiert und bestimmte Vorgehensweisen standardisiert.

„Evidence-based Medicine ist der gewissenhafte, ausdrückliche und vernünftige Gebrauch der gegenwärtig besten externen, wissenschaftlichen Evidenz für Entscheidungen in der medizinischen Versorgung individueller Patienten“, so Prof. D. L. Sackett ([www.ebm-netzwerk.de](http://www.ebm-netzwerk.de), 10.08.2006).

### Verfahren der evidenzbasierten Medizin

Das Verfahren lässt sich in folgende fünf Schritte unterteilen:

#### 1. Die Frage

Aufgrund eines Informationsbedarfes wird eine Frage formuliert.

#### 2. Die Suche

Suche nach der besten verfügbaren Evidenz in Datenbanken (z.B. PubMed, Medline) und Fachzeitschriften.

#### 3. Die Überprüfung der gefundenen Antworten

Die recherchierten Studien werden beurteilt. Besonders die Validität, Reliabilität, und Relevanz der Untersuchung sollen überprüft werden.

#### 4. Überprüfung der Anwendbarkeit

Es muss geprüft werden, ob die gefundenen Antworten mit den Erfahrungen des Arztes übereinstimmen. Der Patient muss mit der Behandlung einverstanden sein.

#### 5. Die Evaluation

Als Abschluss erfolgt eine kritische Evaluation der eigenen Leistung.

([www.medizinalrat.de](http://www.medizinalrat.de), 10.08.2006)

Die Einschätzung der wissenschaftlichen Studien erfolgt nach einem Klassifikationsschema. Dieses lässt nach der Einteilung die Aussagekraft der Studie richtig bewerten.

Tab. 8: Evidenzklassen: Empfehlung der US Agency for Health Care Policy and Research (AHCPR, 1992) (Schumacher, Schulgen, 2002, S. 142)

<b>Evidenz-klasse</b>	<b>Evidenz-Typ</b>
Ia	Evidenz aufgrund von Meta-Analysen randomisierter kontrollierter Studien in systematischen Übersichtsarbeiten
Ib	Evidenz aufgrund mindestens einer randomisierten kontrollierten Studie
IIa	Evidenz aufgrund mindestens einer gut angelegten kontrollierten Studie ohne Randomisierung
IIb	Evidenz aufgrund einer gut angelegten, quasi-experimentellen Studie
III	Evidenz aufgrund gut angelegter, nicht experimenteller deskriptiver Studien (z.B. Fall-Kontrollstudien)
IV	Evidenz aufgrund von Expertenmeinungen und / oder klinischer Erfahrungen anerkannter Autoritäten ohne transparenten Beleg

Zur Beurteilung der Aussagekraft (Validität) der Studien kann das Klassifikationsschema herangezogen werden. Es teilt die Evidenz von Untersuchungen in verschiedene Klassen (Ia-IV) ein.

Die Evidenzklasse I hat die größte Aussagekraft. Die Evidenz IV entspricht der geringsten Bedeutung in der Wissenschaft.

Zusätzlich zu der Einteilung in Evidenzklassen findet eine Einteilung in Empfehlungsgrade statt.

Die Einteilung in Empfehlungsgrade (A-C) wird vorgenommen um eine klinische Relevanz auszudrücken.

Empfehlungsgrad **A**: Starke Empfehlung (z.B. Evidenzklassen Ia und Ib)

Empfehlungsgrad **B**: Empfehlung (z.B. Evidenzklassen IIa, IIb und III)

Empfehlungsgrad **0**: Empfehlung offen (z.B. Evidenzklasse IV)

Die Empfehlungsgrade scheinen die jeweils bestimmten Evidenzklassen zu beschreiben. Sie sind jedoch doch unabhängig davon zu betrachten. Studien können der Evidenzklasse Ia zugeordnet werden und trotzdem nicht umsetzbar sein. Sie erhalten dann den Empfehlungsgrad C.

Das bedeutet, dass eine Studie trotz der Evidenzklasse Ia den geringsten Empfehlungsgrad erhalten kann, wenn ihre klinische Bedeutung geringfügig ist.

([www.versorgungsleitlinien.de](http://www.versorgungsleitlinien.de), 10.08.1006)

## 12 Beurteilung von 5 Studien

In den vorausgegangenen Kapiteln wurden Vitamin K, die Blutgerinnung und Antikoagulantien besprochen. Die folgenden 6 Studien befassen sich nun mit der Frage inwieweit das im menschlichen Darm bakteriell synthetisierte Vitamin K genutzt werden kann und Einfluss auf die Blutgerinnung des Menschen hat.

### **12.1 Studie von Johanni, M. et al. (Deutschland, 1990):**

#### **“Influence of anticoagulants on growth and vitamin K production of intestinal bacteria”**

Diese Studie untersucht den Einfluss von Antikoagulantien auf Wachstum und Vitamin K-Bildung von Darmbakterien. Obwohl die Wirkungsweise der Antikoagulantien auf die Blutgerinnung schon lange bekannt ist, besteht die Möglichkeit, dass diese nicht nur dort Wirkung entfalten.

Es besteht die Hypothese, dass Antikoagulantien direkt auf das Wachstum und/oder die Vitamin K-Produktion von Darmbakterien einwirken. Sie sollen daher zu einer Verminderung der Vitamin K-Konzentration in der Leber führen.

#### Studienaufbau:

Bei dieser Studie sind die Bakterien *Bacteroides vulgatus* und *Escherichia coli* in vitro-Anzucht in Gegenwart steigender Mengen Antikoagulantien angezogen worden.

Es wurden im Verlauf der Studie drei verschiedene Antikoagulantien getestet (Phenprocoumon, Warfarin und Acenocoumarol).

#### **1a Versuchsteil:**

Der Einfluss der einzelnen Antikoagulantien wurde auf das anaerobe Wachstum von *Bacteroides vulgatus* und *Escherichia coli* getestet.

Zu diesem Zwecke wurden Kulturen von *Bacteroides vulgatus* und *Escherichia coli* auf Agar-Platten gezüchtet. Anschließend wurden die Kulturen mit 10µl gelöster Antikoagulanzen geimpft. Die Konzentration der einzelnen Antikoagulanzen bis zur Wachstumshemmung wurde ausgetestet.

### Ergebnisse:

Eine Wachstumshemmung von *B. vulgatus* konnte bei zwei von drei getesteten Antikoagulantien beobachtet werden. Warfarin zeigte keine Beeinträchtigungen auf das Wachstum auch bei Konzentrationen über  $100 \text{ mmol} \cdot \text{l}^{-1}$ .

Tab. 9 Einfluss von Antikoagulantien auf das Wachstum von *B. vulgatus*  
(Johanni et al., 1991, S. 596)

<b>Antikoagulanz</b>	<b>Konzentration bis zur Wachstumshemmung</b>
Phenprocoumon	$50\text{-}60 \text{ mmol} \cdot \text{l}^{-1}$
Acenocoumarol	$90 \text{ mmol} \cdot \text{l}^{-1}$
Warfarin	keine Hemmung

Phenprocoumon hemmte das Wachstum am meisten, Warfarin am wenigsten. Geringere Konzentrationen beeinträchtigten das Wachstum nicht.

Ein Einfluss auf das Wachstum von *E. coli* konnte nicht festgestellt werden. Die Antikoagulantien haben selbst bei einer Konzentration von  $1 \text{ mmol} \cdot \text{l}^{-1}$  das Wachstum nicht gehindert.

#### **1b** Versuchsteil:

Als zweite Frage sollte geklärt werden wie unterschiedliche Konzentrationen der einzelnen Antikoagulantien auf das Wachstum und die Vitamin K-Synthese einwirken. Diese Versuche wurden in einem flüssigen Medium unter anaeroben Bedingungen ausgeführt. Den Bakterienkulturen wurde über drei Tage steigende Mengen Antikoagulantien zugeführt ( $0; 250; 500; 750; 1000 \text{ mmol} \cdot \text{l}^{-1}$ ). Danach wurde die Anzahl der lebenden Zellen und die Menge des Vitamin K ermittelt.

### Ergebnisse:

Phenprocoumon hemmte das Wachstum von *B. vulgatus* am stärksten, Warfarin am wenigsten.

Eine 50%ige Wachstumshemmung von *B. vulgatus* wurde erreicht durch:

Tab. 10 Antikoagulantienkonzentration bis zur 50%igen Wachstumshemmung  
(Johanni et al., 1991, S. 596)

<b>Antikoagulanz</b>	<b>Konzentration</b>
Phenprocoumon	0,25 mmol · l <sup>-1</sup>
Acenocoumarol	0,5 mmol · l <sup>-1</sup>
Warfarin	1 mmol · l <sup>-1</sup>

Die Bakterien sind nach der Wachstumsbestimmung von den Kulturen entfernt worden und die für *B. vulgatus* charakteristischen Menachinone (MK-9, MK-10, MK-11) wurden quantitativ mit HPLC-Verfahren ermittelt. Die Menachinonproduktion wurde nicht besonders beeinträchtigt, jedoch reduziert in annähernd demselben Umfang wie das Wachstum. Es hat daher keinen signifikanten Wechsel im Verhältnis der einzelnen Menachinone stattgefunden. Die Menachinonproduktion war durch die Anwesenheit der Antikoagulantien bei *E. coli*, genau wie das Wachstum, nicht beeinträchtigt.

Diese Studie hat gezeigt, dass die getesteten Antikoagulantien das Wachstum von *B. vulgatus* beeinflussten, jedoch nicht das von *E. coli*. Die Biosynthese der Menachinone wurde nicht besonders beeinträchtigt. Therapeutische Dosen Antikoagulantien hemmen/ beeinflussen wahrscheinlich nicht das Wachstum von Darmbakterien und deren Vitamin K-Synthese. Die Dosierungen in dieser Versuchsreihe waren um ein Vielfaches höher als die normalen therapeutischen Dosierungen.

### Beurteilung:

Nach dem zuvor schon vorgestellten Schema ist diese Studie in die Evidenzklasse IIb einzuordnen. Die Ergebnisse dieser Studie sprechen zwar gegen einen Zusammenhang zwischen Antikoagulantieneinnahme und einer Beeinträchtigung der Darmflora, jedoch beschränkten sich die Versuche in dieser Studie auf reine Laborversuche. Die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den Menschen, müsste in einer weiteren Studie geprüft werden. Die Studie erhält daher den Empfehlungsgrad 0.

### **12.2 Studie von Conly, J., Stein, K. (a) (Canada, 1992):**

#### **“The absorption and bioactivity of bacterially synthesized menaquinones”**

Es hat sich zu einer beträchtlichen Streitfrage entwickelt, ob die in der Darmflora produzierten Menachinone vom Menschen genutzt werden können. Es ist anerkannt, dass diätetische Vitamin K-Unterversorgungen im gesunden Menschen keinen Mangel hervorrufen, der sich in einer Erhöhung der Prothrombinzeit ausprägt.

Zahlreiche Berichte dokumentieren das Auftreten einer Hypothromboämie bei Einnahme von Breitspektrumantibiotika während Erkrankungen, bei denen meist auch die Nahrungsaufnahme verringert ist. Diese Berichte liefern einen indirekten Beweis für die Annahme, dass Menachinone vom Menschen genutzt werden können.

Das Ziel dieser Studie liegt nun darin die Absorption und biologische Aktivität von im menschlichen Darm synthetisierten Menachinonen zu untersuchen.

### Studienaufbau:

Diese Studie ist in zwei Teilabschnitte gegliedert. Sie besteht aus einem experimentellen Teil und einer Kontrollphase. Beide Phasen werden von den gleichen Probanden durchlaufen um inter-individuelle Unterschiede ausschließen zu können. Es haben an dieser Studie fünf gesunde Männer teilgenommen, die zwischen 22 und 30 Jahre alt waren. Das Körpergewicht der Personen bewegte sich innerhalb von 10% des Idealgewichts. Krankheiten wie z.B. Blutungsstörungen, Geschwüre im Magen-Darmtrakt, Hypertonie oder

Malabsorption wurden bei den Teilnehmern getestet und ausgeschlossen. Blutuntersuchungen sicherten normale Blutwerte und ein normales Koagulationsprofil.

*Teil 1 / Vitamin K-Mangeldiät:*

Während der ersten Phase, die 15 Tage dauerte, erhielten die Teilnehmer eine Diät mit  $\leq 25$   $\mu\text{g}$  Phyllochinon/Tag. Sie bestand aus: Reis, Gelatine, Eiweiß, schwarzem Kaffee, Kristallzucker, kohlen säurehaltigen Getränken, Salz und Pfeffer. Rauchen und Tee trinken war den Teilnehmern gestattet.

Ab dem 6. Tag der Diät wurden die Teilnehmer warfarinisiert um eine PT zu erreichen, die 1,5 bis 2 fach erhöht ist. Zum Einstieg bekamen die Probanden zwei Tage eine Dosis von 7,5 mg Warfarin, anschließend wurde die Erhaltungsdosis individuell angepasst, um den Wert zu erhalten.

An dem 12. Tag der Diät (7. Tag der Warfarinisierung) wurde den Probanden eine Menachinonmischung verabreicht in Form von 1mg Menachinonen in 0,5ml Ethylalkohol in einer Gelatine kapsel. Diese wurde oral nach über-Nacht-Fasten eingenommen. Der 12. Tag war zugleich der letzte Tag an dem eine Dosis Warfarin verabreicht wurde.

*Teil 2 / Vitamin K-Zufuhr ist eingeschränkt:*

Der zweite Teil der Studie beschränkte die Vitamin K-Zufuhr nicht mehr auf  $\leq 25$   $\mu\text{g}$  Phyllochinon/Tag, sondern die Teilnehmer durften sich wieder fast „normal“ ernähren. Es wurden sorgfältige Unterweisungen gegeben um ausschweifenden Vitamin K-Genuß zu vermeiden. Bestimmte Lebensmittel wurden auf eine Portion pro Tag beschränkt, in der Bemühung den Einfluss der Ernährung auf die Prothrombinzeit zu limitieren.

Beschränkte Lebensmittel waren: Leber, Blumenkohl, Kresse, Kohl, Salat, Spinat, Mangold, Rosenkohl, Broccoli und Soja.

Den Teilnehmern wurde wieder über zwei Tage 7,5 mg Warfarin verabreicht, um dann anschließend zwei weitere aufeinander folgende Tage, eine stabile PT von 1,5- 2 facher Höhe zu halten. Hierzu wurde die Erhaltungsdosis jeweils individuell angepasst. Nachdem zwei Tage der Level der Ziel-PT gehalten wurde, wurde das Warfarin abgesetzt. Die Teilnehmer führten die Diät weiter, um eine Beeinflussung der PT durch mit der Nahrung aufgenommenes Vit. K zu verhindern, ebenso wie in der experimentellen Phase.



### Ergebnisse:

Die Teilnehmer tolerierten die Vitamin K-Mangeldiät und zwei Perioden der Warfarineinnahme ohne unerwünschte Nebeneffekte. Der Phyllochinonlevel im Plasma bei den nüchternen Probanden betrug vor Beginn der Studie 9,9 ( $\pm 2,5$ ) mmol/l. Menachinone waren zu diesem Zeitpunkt im Blut nicht nachweisbar.

Der Serumphylochinonspiegel verschlechterte sich signifikant nach Einführung der Mangeldiät auf ungefähr 24% des Ausgangswertes. Zu diesem Zeitpunkt waren im Serum keine Menachinone nachweisbar. Anschließende Werte wurden am 5., 8., 11. und 13. Tag ermittelt. Der Serumphylochinonspiegel war zwischen dem 3. und 13. Tag auf annähernd 38% gesunken.

Nach Beendigung der ersten Testphase und der damit verbundenen uneingeschränkten Nahrungsaufnahme erholten sich die Werte auf ihren ursprünglichen Ausgangswert. Menachinone konnten an keinem Tag nachgewiesen werden.

Tab. 11 Auswirkungen der oral zugeführten Menachinone auf Faktor II und Faktor VII bei warfarinisierten Probanden (Conly, Stein, 1992, S. 50)

Experimentelle Phase				
Orale MK-Zufuhr	Studientag		Faktor II ( $\mu$ /ml, Durchschnitt $\pm$ SEM)	Faktor VII ( $\mu$ /ml, Durchschnitt $\pm$ SEM)
	Diät	Warfarin (ohne Warfarin)		
-	Basiswerte	—	1.00 $\pm$ 0.06	1.06 $\pm$ 0.04
-	3	—	—	0.76 $\pm$ 0.08
-	5	0	0.89 $\pm$ 0.05	0.71 $\pm$ 0.08
-	8-9	3-4	0.58 $\pm$ 0.03	0.15 $\pm$ 0.04
-	11-12	6-7	0.35 $\pm$ 0.01	0.14 $\pm$ 0.03
1mg	12	7		
-	13	(1)	0.43 $\pm$ 0.03	0.50 $\pm$ 0.06
-	14	(2)	0.50 $\pm$ 0.04	0.61 $\pm$ 0.06
-	16	(4)	0.80 $\pm$ 0.07	0.95 $\pm$ 0.11

Tab. 12 Die Erholung des Gerinnungsstaus nach absetzen des Warfarins ohne Menachinonzufuhr (Conly, Stein, 1992, S. 50)

Kontroll Phase				
Orale MK-Zufuhr	Studientag		Faktor II ( $\mu$ /ml, Durchschnitt $\pm$ SEM)	Faktor VII ( $\mu$ /ml, Durchschnitt $\pm$ SEM)
	Diät	Warfarin (ohne Warfarin)		
-	Basiswerte	—	1.01 $\pm$ 0.08	0.86 $\pm$ 0.10
-	—	—	—	—
-	—	—	—	—
-	3-4	3-4	0.58 $\pm$ 0.03	0.14 $\pm$ 0.03
-	6-7	6-7	0.40 $\pm$ 0.01	0.05 $\pm$ 0.02
nein	7	7		
-	8	(1)	0.28 $\pm$ 0.01	0.08 $\pm$ 0.01
-	9	(2)	0.28 $\pm$ 0.02	0.30 $\pm$ 0.06
-	11	(4)	0.56 $\pm$ 0.03	0.67 $\pm$ 0.07

Tabelle: Effekt oraler Menachinone (Vitamin K<sub>2</sub>) auf Faktor II, Faktor VII und S/E ratio auf warfarinisierte Personen

Nach 5 Tagen Mangel diät und bevor die Einnahme von Warfarin begonnen hatte, wurden PT, PTT und Faktor II und VII bestimmt. Es wurden keine Abweichungen von den normalen Werten gefunden.

*Reaktionen von PT, Faktor II, Faktor VII und S/E-Ratio auf orale Menachinongabe:* Während der experimentellen Phase bekamen die fünf Probanden am 12. Tag 1 mg Menachinone. Die PT und Faktor VII veränderten sich daraufhin signifikant innerhalb der nächsten 24 Stunden.

Die Prothrombinzeit verringerte sich und Faktor VII-Level nahm wieder zu. Auch in der Kontrollphase sanken die PT-Zeit und stiegen die Faktor VII-Level nach dem Absetzen des Warfarins, jedoch waren die Veränderungen weit aus weniger ausgeprägt, denn in dieser Kontrollphase wurden keine Menachinone zugeführt. Der Faktor II-Level stieg in der experimentellen Gruppe schneller, als in der Kontrollgruppe.

### Beurteilung:

Diese Studie ist in die Evidenzklasse IIb einzuordnen.

Der starke Abfall der PT in der experimentellen Phase der Studie innerhalb von 24 Stunden nach Einnahme der Menachinonkapsel lässt auf eine Absorption und Bioverfügbarkeit der Menachinone schließen. Unterstützt wird diese Vermutung durch die Beobachtungen in der Kontrollphase, in der Warfarin ebenfalls abgesetzt wurde, jedoch keine Menachinonkapsel verabreicht wurde. In dieser Phase wurden innerhalb der nächsten 48 Stunden kaum Veränderungen der PT bemerkt. Die Ergebnisse demonstrieren die Bioverfügbarkeit von Vitamin K im menschlichen Körper. Jedoch ist die Teilnehmerzahl der Studie gering. Die Aussagekraft ist daher nicht so stark. Diese Studie erhält den Empfehlungsgrad B.

### **12.3 Studie von Conly J., Stein K. (b) (Canada, 1992):**

#### **“Quantitative and Qualitative Measurements of K Vitamins in Human Intestinal Contents”**

Diese Studie untersucht die Produktion von Menachinonen innerhalb des menschlichen Darmtraktes. Die einzelnen Menachinone sollen quantitativ und qualitativ bestimmt werden.

### Studienaufbau:

Als Untersuchungsgegenstand wurden in dieser Studie Stuhlproben verwendet. Diese wurden aus verschiedenen Darmabschnitten entnommen und anschließend auf ihren Menachinongehalt und die Menachionzusammensetzung geprüft.

#### *Probensammlung:*

Stuhlproben sind vertretend für den distalen Colon von 10 Personen gesammelt worden. Der totale intestinale Inhalt ist zum Zeitpunkt der Vorbereitung auf eine Koloskopie von fünf Personen entnommen worden.

Weiterhin wurden Proben von neun Personen von mehr proximalen Regionen des Darmes untersucht. Durch nasojejunale Intubation wurden Proben des proximalen Jejunum von zwei Personen gewonnen. Die Probenentnahme aus dem distalen Ileum fand während einer Blinddarmoperation bei zwei Personen statt.

Die Colon- und Ileumproben wurden bei 4C° nicht länger als 24 Stunden bis zur Auswertung gelagert. Die Proben des Jejunum wurden unverzüglich ausgewertet.

*Studienteilnehmer:*

Alle Teilnehmer nahmen eine uneingeschränkte normale Diät zu sich und hatten innerhalb einer Woche bevor die Proben gesammelt wurden keine Antibiotika eingenommen. Eine antibiotische Prophylaxe wurden, von den zwei Teilnehmern, die sich der Blinddarmoperation unterzogen und die die Proben aus dem Ileum lieferten, nicht eingenommen.

Die Teilnehmer, die die zehn Stuhlproben einreichten waren alle männlich und im Durchschnitt 26,8 ± 1,4 Jahre alt. Die Jejunum-, Ileum-, Ileumstomie- und Kolostomieproben stammten aus einer Gruppe von 7 Frauen und 6 Männern im Alter von 18-57 Jahren. Die fünf Personen, die den Darminhalt vor einer Koloskopie gesammelt haben, bewegten sich in einem Alter von 66-74 Jahren (zwei Männer und drei Frauen).

Ergebnisse:

Die Ergebnisse der Prüfung auf Menachinon und Phyllochinon wurden als µg / g Trockengewicht beschrieben. Die Nachweisgrenze beim Phyllochinon/ Menachinon Nachweis in Stuhlproben bewegt sich zwischen 0,02µg / g (MK-4) und 0,05µg / g (MK-10).

Die Durchschnittswerte der quantitativen Stuhlkulturen der normalen Teilnehmer und jenen, die sich einer Kolostomie oder Ileostomie, unterzogen sowie Ileum- und Jejunumproben sind in einer Tabelle zusammengestellt.

Abb.13 Ergebnisse quantitativer Stuhlkulturen PK/MK Mengen  
(Conly, Stein, 1991, S. 313)

Herkunft der Probe	(µg / g Trockengewicht)		
	K <sub>1</sub>	MK-4 bis MK-7	MK-9, MK-10
Distaler Kolon	1,31	5,55	14,54
Kolostomie	0,77	1,64	4,50
Ileostomie	1,04	0,69	1,16
Terminales Ileum	1,36	0,92	7,93
Jejunum	0,002	0,01	0,02

Die Anwesenheit von MK-8 konnte in den meisten Proben nicht zuverlässig ermittelt werden. Ein störender co-chromatographischer Peak mit einer identischen Laufzeit behinderte die Auswertung. Dieser Peak konnte später als Häm-Pigment identifiziert werden.

Die Hauptkonzentrationen von  $K_1$  (im distalen Kolon und Ileum) bewegten sich zwischen 0,77 und 1,36  $\mu\text{g} / \text{g}$  Trockengewicht. Die Proben aus dem Jejunum enthielten viel geringere Konzentrationen (0,002  $\mu\text{g} / \text{g}$  Trockengewicht). In allen Proben stellten MK-9 und MK-10 mit 61-89% den Hauptanteil der Menachinone. Bei 17 von 21 Proben (Ileum und Kolon) zeigten sich bei der chromatographischen Auswertung Peaks, die die Anwesenheit von MK-11 anzeigen. Da die Prüfungsmethode nicht dem Internationalen Standard entspricht, ist die erwartete Laufzeit für MK-11 berechnet worden. Auf diesem Wege wurde dann MK-11 nachgewiesen.

*Menge, Gewicht und  $K_1$  und  $K_2$  Profil des totalen Darminhaltes:*

In den Proben des gesamten Darminhaltes der 5 Personen sind Durchschnittswerte für die Mengen der verschiedenen Vitamin K Formen errechnet worden:

$K_1$	: 1,3 $\mu\text{g} / \text{g}$ Trockengewicht
MK-4 bis MK-6	: 0,35 $\mu\text{g} / \text{g}$ Trockengewicht
MK-7, MK-9 bis MK-10	: 1,8 $\mu\text{g} / \text{g}$ Trockengewicht

MK-10 war in allen Proben der überwiegende Isoprenolog. Nicht in jeder Testperson wurden alle Isoprenologe gefunden, kleine Peaks wurden aufgezeichnet, die mit den Laufzeiten von MK-5 und MK-6 übereinstimmten. Wahrscheinlich repräsentierten diese geringe Mengen unterhalb der Nachweisgrenze der chromatographischen Analyse. Ebenso verhielt es sich mit MK-11, was in allen 5 Proben gefunden wurde. Quantitative Daten konnten jedoch aufgrund des fehlenden Standards nicht erhalten werden. Die Ergebnisse der quantitativen Menachinonanalyse des gesamten Darminhaltes zeigten große Mengen Menachinone. Im Durchschnitt 1,6 mg / Gesamtprobe oder 5,4  $\mu\text{g} / \text{g}$  Trockengewicht.

### Beurteilung:

Diese Studie ist nach den Kriterien der evidenzbasierten Medizin in die Klasse IIb einzuordnen. Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass Menachinone in bedeutenden Mengen im menschlichen Darmtrakt zu finden sind. Sie stellen ein potentiell großes Reservoir Vitamin K dar, welches möglicherweise vom Menschen genutzt werden kann. In dieser Studie wurde mit einer kleinen Anzahl Teilnehmer gearbeitet und sie hätte eine größere Aussagekraft, wenn mehr Menschen untersucht worden wären. Die einzelnen Darmabschnitte sollten bei Menschen verschiedener Altersklassen untersucht werden, da ein Einfluss des Alters auf die Beschaffung der Darmflora nicht auszuschließen ist. Die Zunahme von gram-negativen Bakterien und Pilzen, sowie die Abnahme der anaeroben Flora wurde mit zunehmendem Alter berichtet. Dieser Studie kann kein Empfehlungsgrad zugeordnet werden. Aus den Ergebnissen lassen sich keine Empfehlungen für Patienten ableiten oder Modifikationen für Therapien ableiten.

### **12.4 Studie von Conly J., Stein K. (c) (Canada, 1994):**

#### **“Reduction of Vitamin K<sub>2</sub> concentrations in human liver associated with the use of broad spectrum antimicrobials”**

Die Verbindung zwischen der Einnahme von Breitspektrumantibiotika und der Verminderung der Menachinonkonzentration in der Leber ist in dieser Studie der Untersuchungsgegenstand. Damit soll der Hypothese nachgegangen werden, dass die Zerstörung bzw. Verminderung der Darmflora verantwortlich für die Verminderung der Vitamin K-Leberkonzentration ist.

### Studienaufbau:

In dieser Studie wurden die Leberproben von plötzlich Verstorbenen gesammelt und mit Leberproben von Verstorbenen verglichen, die vor ihrem Tode krank waren und Breitspektrumantibiotika erhalten haben. Die individuelle K<sub>1</sub> und K<sub>2</sub> Leberkonzentration wurde gemessen. Die Gruppe der plötzlich Verstorbenen bestand aus 13 Personen. Sie waren bis zu ihrem Tode bei guter Gesundheit und haben keine Antibiotika eingenommen. Die Leberproben der zweiten Gruppe wurden 9 Personen entnommen, die die letzte Zeit vor ihrem Tod im Krankenhaus

verbracht haben. Diese Personen mussten 2 Kriterien erfüllen, um in die Studie aufgenommen zu werden. Zum einen mussten sie über 2 Tage lang Breitspektrumantibiotika erhalten haben und zum anderen musste das innerhalb der letzten 5 Tage vor Eintritt des Todes geschehen sein.

#### Ergebnisse:

Phyllochinon und Menachinon einschließlich der langkettigen Menachinone bis MK-11 wurden in den Leberproben identifiziert. Ein unbekannter Peak trat bei der HCLP- Analyse einheitlich bei allen Proben in der Nähe von MK-7 auf. Das verhinderte die Quantifizierung dieses Isoprenologen. Die Konzentration des Vitamin K in den Leberproben, von Patienten die Breitspektrumantibiotika eingenommen haben und von Verstorbenen, die kein Breitspektrumantibiotikum vor ihrem Tode erhalten haben, zeigten große Unterschiede auf. Die Vitamin K<sub>1</sub>-Konzentration war, bei denen, die Breitspektrumantibiotika erhalten haben, viel höher, als bei denen die kein Antibiotikum eingenommen haben. Drei Patienten von denen, die Antibiotika eingenommen hatten, bekamen Vitamin K-supplementiert und wiesen eine Konzentration von 324 pmol / g Leber auf. Diejenigen, denen kein Vitamin K zugeführt wurde (sechs Personen), wiesen eine durchschnittliche Konzentration von 21,9 pmol / g Leber auf. Dieser Wert (21,9 pmol / g) ist vergleichbar mit der durchschnittlichen Konzentration von 16,0 pmol / g Leber, die in der Gruppe ohne Antibiotikaeinnahmen zu finden war. Die Konzentration der kurzkettigen Menachinone (MK-4 bis MK-6) war bei Personen, die Breitspektrumantibiotika erhalten haben viel geringer. Die Konzentration der langkettigen Menachinone (MK-8 bis MK-10) war in der Antibiotika-Gruppe ebenfalls niedriger ausgeprägt, jedoch nicht so stark auffällig.

Tab. 14 Durchschnittliche Konzentration der Vitamin K-Verbindungen in pmol / g Leber  
(Conly, Stein, 1994, S.536)

Vitamin K- Verbindungen	Breitspektrumantibiotika erhalten (n=9)	Keine Breitspektrumantibiotika erhalten (n=13)
K <sub>1</sub>	122,0	16,0
MK-4 bis MK-6	21,0	348,0
MK-8 bis MK-10	49,0	77,4
MK-4 bis MK-10	70,0	423,1
Gesamte Vitamin K Menge	181,6	436,7

Beurteilung:

Die Studie lässt sich in die Evidenzklasse IIb einordnen.

Diese Ergebnisse deuten an, dass es eine Verbindung zwischen der Einnahme von Breitspektrumantibiotika und der Verminderung der hepatischen Menachinonkonzentration gibt. Woraufhin die Hypothese gestützt werden kann, dass eine Reduktion der Darmflora verantwortlich für die Verminderung der hepatischen Vitamin K Speicher ist. Dieser Studie ist der Empfehlungsgrad 0 zuzuordnen.

**12.5 Studie von Conly J., Stein K. (d) (Canada, 1994):**

**“The Contribution of Vitamin K<sub>2</sub> (Menaquinones) Produced by the Intestinal Microflora to Human Nutritional Requirements for Vitamin K“**

Erhöhte Blutungsneigung bei Patienten, die sich in einer verlängerten Prothrombinzeit bemerkbar macht, tritt bei Behandlungen mit Breitspektrumantibiotika auf. Dieses deutet auf die Beteiligung, der Darmflora hin, in der Menachinone mikrobiell synthetisiert werden, die zur Aufrechterhaltung einer normalen Koagulation notwendig sind. Ziel dieser Studie war es, die biologische Aktivität bakteriell synthetisierter Menachinone nach Absorption aus dem distalen Dünndarm nachzuweisen.



### Studienaufbau:

Diese Studie wurde in zwei Phasen aufgeteilt, eine experimentelle und eine Kontrollphase. Beide Phasen erstreckten sich über einen Zeitraum von 18 Tagen, in denen eine phyllochinonarme Diät eingenommen wurde. Zwischen der ersten und der zweiten Phase lag ein Zeitraum von sechs Wochen. Beide Phasen verliefen fast identisch mit der Ausnahme, dass in der experimentellen Phase eine Einzeldosis Menachinone direkt ins Ileum verabreicht wurde. Am sechsten und siebten Tag der Diät wurde den Teilnehmern 10mg Warfarin verabreicht. Anschließend wurden den Teilnehmern individuell angepasste Erhaltungsdosen verabreicht um einen INR (International Normalized Ratio) von 2,0-2,2 aufrecht zuhalten. Am 10. Tag der Warfarinisierung und damit am 15. Tag der Diät wurde den Teilnehmern eine Einzeldosis Menachinone verabreicht. Es handelte sich dabei um 1,5mg Menachinone, in 4ml Ethylalkohol gelöst. Diese Menachinone wurden morgens nach 12-stündigem Fasten über eine nasoileale Intubation direkt ins Ileum verabreicht. Anschließend wurde die Diät für weitere drei Tage aufrechterhalten.

### *Studienteilnehmer:*

Die Teilnehmergruppe dieser Studie bestand aus vier Männern, die jeweils beide Phasen der Studie durchliefen. So sollten inter-Individuelle Unterschiede als Fehlerquelle ausgeschlossen werden. Alle Teilnehmer hatten innerhalb der letzten 14 Tage vor Studienbeginn keine Antibiotika eingenommen oder nahmen sonst irgendwelche Medikamente ein. Ausschlusskriterien, die die Teilnahme an der Studie verhinderten waren Krankheiten, die den Magen-Darm-Trakt betrafen, Malabsorption, Geschwüre im Magen-Darm-Trakt, Bluthochdruck oder Blutgerinnungsstörungen. Bei allen Teilnehmern wurden Blutuntersuchungen vorgenommen, um eine normale Koagulation und Blutwerte innerhalb der normalen Werte zu garantieren. Die Prothromboplastinzeit (PT), partielle Thromboplastinzeit (PTT) und Thrombinzeit (TT) wurden bestimmt. Weiterhin wurde bei allen Teilnehmern die Funktion des Ileums mit Bezug auf die Gallensäurenabsorption geprüft. Dazu unterzogen sich die Teilnehmer einer Untersuchung mit radioaktiv markierten Gallensäuren.

### *Diät:*

Während der zwei Phasen der Studie nahmen die Teilnehmer eine Diät zu sich, die die Zufuhr von Vitamin K einschränkte. Diese Kost enthielt im Durchschnitt 32-40 µg Vitamin K / Tag. Um dieses Ziel zu erreichen wurden Vitamin K reiche Lebensmittel in den Diätphasen verboten (Leber, Blumenkohl, Kresse, Kohl, Spinat, Broccoli, Sojabohnen, Salat und Mangold). Rauchen und Teetrinken wurden nicht verboten.

### Ergebnisse:

Alle vier Teilnehmer haben die Diät und Warfarineinnahme ohne negative Begleiterscheinungen überstanden. Es traten keine allergischen Reaktionen oder Blutungen auf. Der durchschnittliche Phyllochinonwert der nüchternen Probanden lag vor der Studie bei 3,6 ( $\pm$  0,02) nmol / l. Menachinone waren zu diesem Zeitpunkt im Blut der Probanden nicht nachweisbar. Der INR betrug im Durchschnitt 1,02 ( $\pm$  0,02) und die Prothrombinzeit (PT) 11 Sekunden. Die Faktoren II und VII bewegten sich innerhalb der normalen Werte (Faktor II 1,01 ( $\pm$  0,06), Faktor VII 1,08 ( $\pm$  0,16) U / ml).

### *Effekt der Vitamin K eingeschränkten Diät:*

Die Serumphylllochinonwerte verschlechterten sich nach Einführung der phyllochinoneingeschränkten Diät in beiden Phasen der Studie signifikant. Am Ende der ersten Diät-Woche beider Phasen sanken die Serumphylllochinonwerte auf 2,0 nmol / L in der Experimentellen Phase und auf 0,74 nmol / L in der Kontroll-Phase. Das entsprach Werten, die bei 55% bzw. 21% der Ausgangswerte lagen. Im weiteren Verlauf der Studie bewegten sich die Werte zwischen 13% und 68% der Ausgangswerte. Am 15. Tag der experimentellen Phase, dem Tag der Menachinongabe, lag der Serumphylllochinonwert im Durchschnitt bei 16% des Ausgangswertes vor der Studie. In der Kontrollphase lag zum gleichen Zeitpunkt der Wert bei 20% des Ausgangswertes. Der durchschnittliche Serum K<sub>1</sub>-Gehalt unterschied sich während der gesamten Zeit in beiden Phasen nicht auffällig voneinander. Serummenachinone konnten in keiner Diätphase vor Erhalt der Menachinone nachgewiesen werden. Nach fünf Tagen Diät und vor Erhalt des Warfarins wurden die Gerinnungsfaktoren erneut bestimmt. Faktor II und VII sowie PT, PTT und TT. Kein Wert zeigte starke Veränderungen an.

### *Auswirkungen der ileal verabreichten Menachinone auf PT, Faktor II und VII:*

Nach Zuführung von 1,5mg Menachinone in der experimentellen Phase zeigten sich innerhalb von 24 Stunden signifikante Veränderungen in der INR, PT und im Faktor II und VII-Spiegel. Im Vergleich zu den vorherigen durchschnittlichen PT-Werten, die relativ stabil waren, sank die PT auf  $2,5 \pm 0,1$  s in der experimentellen Gruppe. In der Kontrollgruppe stieg die Pt auf  $0,2 \pm 1,3$  s in der entsprechenden Zeitspanne. Faktor VII, einer der sensitivsten Gerinnungsfaktoren, stieg im Durchschnitt auf  $0,28 \pm 0,10$  U/ml in der experimentellen Gruppe. In der Kontrollgruppe war der Anstieg bedeutungslos ( $0,07 \pm 0,04$  U / ml). Der durchschnittliche Faktor II-Gehalt betrug zwei Tage vor der Menachinongabe in der experimentellen Gruppe  $0,37 \pm 0,03$  U / ml und in der Kontrollgruppe  $0,38 \pm 0,02$  U / ml. Die Veränderung der Werte war 48 Stunden nach der Menachinongabe nicht besonders stark ausgeprägt.  $0,42 \pm 0,02$  U / ml in der experimentellen Gruppe und  $0,39 \pm 0,02$  U / ml in der Kontrollgruppe. Serumanalysen enthielten drei Stunden bzw. fünf Stunden nach der Menachinonverabreichung nur bei einem Teilnehmer einen MK-8 Gehalt von  $1,4$  nmol / L. In allen anderen Proben der restlichen drei Teilnehmer wurden keine weiteren Menachinone gefunden.

### Bewertung:

Diese Studie ist in die Evidenzklasse IIb einzuordnen.

Die Daten deuten an, dass die Menachinone aus dem Ileum absorbiert wurden. Die Menachinone wurden ohne zusätzliche Gallensalze aufgenommen, es ist aber wahrscheinlich, dass im distalen Ileum Gallensalze vorhanden sind, die die Aufnahme ermöglichten. Innerhalb von 24 Stunden nach der Menachinonverabreichung sank der durchschnittliche PT und der Faktor II stieg. Mit einer Halbwertszeit von 42 Stunden für Warfarin würden die ersten geringen Veränderungen im Gerinnungsstatus nach Absetzen des Medikaments nach 24 Stunden zu erwarten sein. Diese erwarteten Veränderungen wurden so in der Kontrollgruppe beobachtet.

Die Anzahl der Studienteilnehmer ist jedoch viel zu gering. Weiterhin ist die Gruppe nur auf junge, gesunde Männer beschränkt. Die Aussagekraft der Studie

würde bei einer größeren Anzahl und gemischten Alters- und Geschlechtergruppe steigen. Diese Studie erhält den Empfehlungsgrad B.

## 13 Diskussion

Die fünf bereits vorgestellten Studien sollen alle der Klärung dienen, inwieweit bakteriell synthetisiertes Vitamin K für den Gerinnungsstatus des Menschen von Bedeutung ist. Im weiteren Verlauf werden die Ergebnisse der Studien miteinander verglichen und in einen Zusammenhang gebracht.

### Interpretation der Studienergebnisse

Eine klare Aussage, wie wichtig bakteriell synthetisiertes Vitamin K für den Gerinnungsstatus des Menschen ist, gestaltet sich schwierig. Die Ergebnisse der fünf Studien weisen auf eine Nutzung der bakteriell gebildeten Menachinone hin, jedoch konnte keine Studie den zweifelsfreien Beweis liefern (siehe Tab. 15, S. 64).

Die Ergebnisse der Studie von Johanni et al. (12.1) lassen darauf schließen, dass therapeutische Dosen Antikoagulantien nicht die Darmflora des Menschen beeinflussen. Jedoch sind nur in vitro-Versuche vorgenommen worden. Die uneingeschränkte Übertragbarkeit auf den Menschen kann daher in Frage gestellt werden. Trotzdem kann davon ausgegangen werden, dass ein störender Einfluss der Antikoagulantien auf die Darmflora nicht besteht. Diese Studie ist wichtig im Zusammenhang der Fragestellung, da zwei der vorgestellten Studien (12,2 und 12,5) ebenfalls Antikoagulantien in ihre Versuche einbinden. Die Beeinflussung der Darmflora durch Antikoagulantien hätte einen Störfaktor dargestellt, wodurch die Aussagekraft der Versuche unbedeutend geworden wäre, wenn diese Medikamente tatsächlich einen Einfluss auf die Darmflora ausübten. Bei der Studie von Conly und Stein (12.2) wurde warfarinisierten Probanden, bei gleichzeitigem Absetzen des Medikaments Menachinone verabreicht. Im Bezug auf die Ergebnisse der Kontrollgruppe lässt sich schlussfolgern, dass die Menachinone aufgenommen wurden und diese ihre biologische Aktivität entfaltet haben. Eine ähnliche Studie mit fast identischem Versuchsaufbau wurde einige Zeit später erneut von Conly und Stein (12.5) durchgeführt. Der Unterschied zwischen den beiden Studien liegt darin, dass den Probanden die Menachinone nicht oral zugeführt wurden, sondern über eine Sonde direkt ins Ileum appliziert wurden. Es wurden keine zusätzlichen Gallensalze zu den Menachinonen

hinzugefügt, die für die Aufnahme notwendig sind. Die Ergebnisse der Studie sprechen dafür, dass die Menachinone aufgenommen und ihre Wirkung im Körper der Probanden entfaltet haben. Es ist daher wahrscheinlich, dass im distalen Ileum die Konzentration der Gallensalze hoch genug ist, um die Aufnahme der Menachinone zu gewährleisten. In einer anderen Studie (12.3) wurden von Conly und Stein die verschiedenen Darmregionen auf die Anwesenheit und Menge von Menachinonen untersucht. Das Ergebnis dieser Studie zeigte signifikante Konzentrationen, die ein potentiell Reservoir Menachinone für den Menschen darstellen. Der Frage, ob diese Menachinone aufgenommen werden können wurde in dieser Studie nicht nachgegangen. Mit dieser Thematik beschäftigte sich eine andere Studie (12.4), in der die Leberproben von Personen untersucht wurden, die zum einen vor ihrem Tode Breitspektrumantibiotika erhalten haben und zum anderen von Personen, die bis zum Eintritt des Todes gesund waren und keine Antibiotikatherapie erhielten. Das Ergebnis deutet auf einen Zusammenhang zwischen der Vitamin K bildenden Mikroflora des Darmes, die durch Einnahme von Antibiotika reduziert wird, und einer Verminderung der hepatischen Vitamin K-Speicher hin. Die Ergebnisse demonstrieren erhebliche Unterschiede zwischen den Leberproben der Personen, die Antibiotika erhalten haben und denen, die keines einnahmen. Das Ergebnis lässt den Schluss zu, dass Antibiotika die Darmflora so verändert hat, dass es zu einer reduzierten Absorption von Vitamin K<sub>2</sub> kam und somit die Vitamin K-Speicher der Leber herangezogen wurden.

Insgesamt zeigen die Ergebnisse der Studien viele Anhaltspunkte auf einen Zusammenhang von bakteriell synthetisierten Menachinonen und der Unterstützung zur Aufrechterhaltung des Gerinnungsstatus beim Menschen. In ihrer Aussage bestärkt werden diese Studien von weiteren Hinweisen, jedoch gibt es auch Kritikpunkte, die hier nicht außer Acht gelassen werden sollen. Durch Antibiotika hervorgerufene Hypoprothromboämien sind schon seit vielen Jahren beobachtet worden und die Berichte über dieses Phänomen häuften sich in den letzten Jahren. Trotzdem ist nicht genau bekannt, ob die Entwicklung neuer potenter Breitspektrumantibiotika oder einfach nur das intensivere Monitoring dieses Problem in den Blickwinkel der Ärzte gerückt hat. Schon vor vielen Jahren hat Frick nachgewiesen, dass Fasten nicht ausreicht, um einen Vitamin K-Mangel hervorzurufen. Damit ein Vitamin K-Mangel auftritt ist zusätzlich zum Fasten eine

Antibiotikatherapie notwendig, die die Darmflora verändert. Ursprünglich wurde vermutet, dass die Zerstörung der Darmflora und ein Mangel an Vitamin K allein der Grund für eine Blutungsneigung sind. Einige Antibiotika enthalten jedoch auch einen sog. Stoff NMTT (N-Methylthioletrazole), eine Seitenkette, die direkten Einfluss auf den Vitamin K Metabolismus in der Leber hat. Die Wirkung verhält sich ähnlich wie die des Warfarins. Es ist daher einzuräumen, dass dieses ein anderer Faktor ist, der die Blutungsneigung fördern könnte.

Abschließend kann jedoch geschlussfolgert werden, dass Vitamin K<sub>2</sub> zur Vitamin K Versorgung beiträgt und ein Teil der Menachinone im Ileum absorbiert werden. Ein Einfluss der bakteriellen Vitamin K-Synthese auf den Gerinnungsstatus konnte anhand der bewerteten Studien nicht zweifelfrei bewiesen werden. Es ist daher in Zukunft erforderlich, dass weitere Studien auf diesem Gebiet durchgeführt werden. Eine Beurteilung bzw. Modifikation der momentanen Zufuhrempfehlungen für Vitamin K lassen die Ergebnisse dieser Arbeit nicht zu.

Weiterführende Studien sollten in Zukunft randomisiert und kontrolliert sein, um die Aussagekraft der Ergebnisse zu erhöhen. Die Teilnehmerzahl der Probanden zu erhöhen wäre empfehlenswert, sowie möglichst alle Altersklassen einzubeziehen. Der Anteil der weiblichen Probanden muss erhöht werden und eventuelle Medikationen sollten in der Studie berücksichtigt werden. Das Ziel in weiteren Studien sollte daher sein, eine möglichst alters- und geschlechtsumfassende Probandengruppe in eine Studie einzubeziehen. Die Ergebnisse könnten dann aufgrund der hohen Aussagekraft dazu verwendet werden, den noch nicht zweifelsfrei gelösten Fragen auf diesem Gebiet eine Antwort zu geben.

Tab. 15: Gegenüberstellung der fünf Studien

Studie	Probanden	Geschlechts- verteilung	Durchführung	EK	EG	Ergebnisse
<b>Johanni et al. (1991)</b>	Bakterienkulturen: Escherichia coli und Bacteroides vulgatus		In vitro- Anzucht der Bakterien unter steigenden Mengen Antikoagulantien	IIb	C	Therapeutische Dosen Antikoagulantien hemmen/ beeinflussen wahrscheinlich nicht das Wachstum von Darmbakterien und deren Vitamin K-Synthese
<b>Conly, Stein (a) (1992)</b>	5 gesunde Männer im Alter von 22-30 Jahren	0 (w) 5 (m)	2 Phasen (je 15 Tage) -Experimentelle Phase (Phyllochinonarm)+ Menachinongabe -Kontrollphase (Phyllochinon eingeschränkt)	IIb	B	Die Absorption und Bioaktivität von bakteriell synthetisierten Menachinonen wird nachgewiesen
<b>Conly, Stein (b) (1992)</b>	18 Teilnehmer im Alter von 18-67	10 (w) 18 (m)	Entnahme von Proben aus verschiedenen Regionen des Darmes	IIb	0	Die Anwesenheit großer Menachinonmengen im Darm wurde nachgewiesen. 73% der Gesamtmenge entfällt auf MK-9 und MK-10.
<b>Conly, Stein (c) (1994)</b>	13 plötzlich Verstorbene 9 Personen, die Antibiotika einnahmen	3 (w) 19 (m)	Vergleich von Leberproben plötzlich Verstorbener mit Proben von Personen, die vor Ihrem Tod Antibiotika einnahmen	IIb	0	Es wurden keine signifikanten Unterschiede in der durchschnittlichen Phyllochinonmenge gefunden, jedoch gab es einen großen Unterschied bei der gesamten MK Menge. Die plötzlich Verstorbenen wiesen deutlich höhere Konzentrationen auf.
<b>Conly, Stein (d) (1994)</b>	4 gesunde Männer im Alter von 22-30 Jahren	0 (w) 4 (m)	2 Phasen (je 18 Tage) -Experimentelle Phase (Phyllochinonarm)+ Menachinon gabe direkt ins Ileum -Kontrollphase	IIb	B	Innerhalb von 24 Stunden nach der MK Verabreichung ins Ileum stieg der Faktor II Level signifikant an. Die PT-Zeit verkürzte sich. In der Kontrollgruppe gab es keine signifikanten Veränderungen des PT oder Faktor II im gleichen Zeitraum.

**EK** = Evidenzklasse **EG** = Empfehlungsgrad



## 14 Zusammenfassung / Abstract

### **Zusammenfassung**

Schon in der ersten Hälfte des zwanzigsten Jahrhunderts wurde aufgrund von Tierversuchen eine noch unbekanntes essentielle Substanz vermutet, die eine erhöhte Blutungsneigung verhindern konnte. 1939 wurden zwei Varianten dieser Substanz als Phyllochinon bzw. Menochinon identifiziert. Es handelte sich hierbei um zwei Formen des neu entdeckten Vitamin K. Bisher hat es sich als schwierig gestaltet konkrete Empfehlungen für eine tägliche Vitamin K-Zufuhr auszusprechen. Unter anderem liegt das an einer Reihe noch ungeklärter Fragen bezüglich der Bioverfügbarkeit der endogen produzierten Menochinone sowie der von vielen Faktoren (z.B. Fettgehalt der Nahrung) abhängigen Resorptionsrate der Phyllochinone.

Ziel dieser Arbeit war es, die Bedeutung der endogenen Menochinonproduktion für den Gerinnungsstatus zu untersuchen, um unter anderem möglicherweise weitere Modifikationen der Ernährungsempfehlungen zu erlauben. Die hier bewerteten Studien weisen sowohl darauf hin, dass endogen synthetisierte Menochinone im Darm absorbiert werden, als auch dass sie bioaktiv sind. Dieses wurde durch die Bestimmung der Prothrombinzeiten und verschiedenen Gerinnungsfaktoren stellvertretend für die Funktion der Blutgerinnung, untersucht. In den Studien konnte außerdem gezeigt werden, dass eine Veränderung der Darmflora durch Antibiose die Menochinonmengen in der Leber erheblich reduzierte. Die Bedeutung der Darmbakterien als Vitamin K-Produzenten wird damit unterstrichen. Die Studien wiesen die Absorption und Bioaktivität von bakteriell synthetisierten Menochinonen nach und damit also auch ihren Beitrag zum Gerinnungsstatus. Trotzdem sind weitere Studien mit einer größeren Anzahl Studienteilnehmer unverzichtbar. Die bisher veröffentlichten Studien können aufgrund der geringen Probandenzahl nicht als repräsentativ bezeichnet werden. Jedoch sprechen die Hinweise auf die Bedeutung der Menochinone für sich. In weitergehenden Untersuchungen könnte außerdem ein breiteres Spektrum von Probanden untersucht werden, denn es handelte sich in den hier vorliegenden Studien vor allem um Männer. Eine breit angelegte randomisierte Studie insbesondere mit Berücksichtigung des Allgemeinzustandes, womöglicher

Medikation, Alter, Geschlecht und Ernährung der Probanden wäre eine interessante und erforderliche Untersuchung um die Ergebnisse der hier bewerteten Studien zu verifizieren.

## **Abstract**

At the first part of the twentieth century, a still unknown essential substance was assumed as a result of animal experiments, which could prevent an increased bleeding diathesis. In 1939 two versions of this substance were identified as phylloquinone respectively menaquinone. That was two versions of the new detected vitamin K. Until now it was exceedingly difficult to propose exactly references for a daily vitamin K supply. That depends among other things on a lot of unexplained questions in terms of the bioavailability of the endogenous produced menaquinones. As well as the resorption of phylloquinone depends on many factors (e.g. nutriment fat content). The investigation of the importance of the endogenous production of menaquinones for the coagulation was the aim of this work, which maybe could allow to modificate nutritional recommendations.

The valued studies pointed out, that menaquinones are absorbed by the intestine as well as their bioactivity. This was researched by measurement of the various blood-clotting factors and prothrombin times, representative for the functioning of the coagulation. Furthermore these studies were recovering, that the amount of hepatic menaquinones reduced considerable because of a changing intestinal flora by antibiosis. That fact underlined the sense of the intestinal bacteria as a vitamin K producer. Theses studies demonstrated the absorption and bioavailability of menaquinones produced by bacteria and in that way their contribution to coagulation. Nevertheless further studies with a major number of subjects are indispensable. Because of the low number of subjects the studies published until now cannot be qualified as representative studies. However, the indices tell its own for the relevance of menaquinones. Furthermore in advanced studies it would be necessary to examine a wide variety of subjects, because the available studies limited the study population particularly to males. A broad invested randomized study considering the subjects general condition, potential medication, age, gender and nutrition could make it possible to use the results in an evidencebased way. This would be an interesting and essential examination to verify the results of the valued studies in this work.

## Literaturverzeichnis

### **Bücher**

Ardjah, H.; Ledwoch, J.: Vitamine - Ernährung – Prävention, Hannover (LAWM- Verlag), 2001

Bässler, K.-H.; et al: Vitamin- Lexikon, München (Urban & Fischer), 2002

Beckmann, G.; Rüdler, A.: Mikroökologie des Darmes, Hannover (Schlütersche), 2000

Biesalski, H. K.; et al: Vitamine, Stuttgart (Thieme Verlag), 1997

Biesalski, H. K.; Köhrle, J.; Schümann, K.: Vitamine, Spurenelemente und Mineralstoffe, Stuttgart (Thieme), 2002

Biesalski, H. K.; et al: Ernährungsmedizin, Stuttgart (Thieme), 2004

Biesalski, H. K.; Grimm, P.: Taschenatlas der Ernährung, Stuttgart (Thieme) 2004

Brätter, P.; et al.: Mineralstoffe, Spurenelemente und Vitamine, Gütersloh (Bertelsmann Stiftung), 2002

DACH: Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr, Frankfurt am Main (Umschau Braus), 2001

Elmadfa, I.; Leitzmann, C.: Ernährung des Menschen, Stuttgart (Eugen Ulmer), 2004

Faller, A.: Der Körper des Menschen, Stuttgart (Thieme), 1999

Friedrich, W.: Handbuch der Vitamine, München (Urban & Schwarzenberg), 1987

Greten, H.; Schettler, G.: Innere Medizin, Stuttgart (Thieme) 2002

Hiendlmayer, G.: Gerinnungshemmer, Stuttgart (Kohlhammer), 1998

Hof, H.; Müller, R. L.; Dörries, R.: Mikrobiologie, Stuttgart (Thieme), 2000

Karlson, P.; Doenecke, D.; Koolmann, J.: Biochemie, Stuttgart (Thieme), 1994

Kasper, H.: Ernährungsmedizin und Diätetik, München (Urban & Fischer), 2004

Klinke, R.; Silbernagel, S.: Lehrbuch der Physiologie, Stuttgart (Thieme), 2001

Leizmann, C.; et. al: Ernährung in Prävention und Therapie, Stuttgart  
(Hippokrates), 2001

Meyer, J. G.: Blutgerinnung und Fibrinolyse, Köln (Deutscher Ärzte-Verlag), 1986

Müller, M.; et. al: Ernährungsmedizinische Praxis, Berlin (Springer), 1998

Pschyrembel W., et al.: Klinisches Wörterbuch, Berlin (de Gruyter), 1998

Schäffler, A.; Menche, N.: Mensch Körper Krankheit, München (Urban & Fischer),  
1999

Schumacher, M.; Schulungen, G.: Methoden klinischer Studien: methodische  
Grundlagen der Planung, Berlin (Springer), 2002

## **Zeitschriften**

Conly, J., Stein, K. (a):

“The absorption and bioactivity of bacterially synthesized menaquinones”

Clinical and Investigative Medicine, Vol.16, S.45-57, 1992

Conly J., Stein K. (b):

“Quantitative and Qualitative Measurements of K Vitamins in Human Intestinal Contents”

The American Journal of Gastroenterology Vol. 87. No.3, S. 311-316, 1992

Conly J., Stein K. (c):

“Reduction of Vitamin K<sub>2</sub> concentrations in human liver associated with the use of broad spectrum antimicrobials”

Clinical and Investigative Medicine, Vol.17, S. 531-539, 1994

Conly J., Stein K. (d):

“The Contribution of Vitamin K<sub>2</sub> (Menaquinones) Produced by the Intestinal Microflora to Human Nutritional Requirements for Vitamin K “

The American Journal of Gastroenterology Vol.89. No.6, S. 915-923, 1994

Conly J., Stein K. (e):

“The production of menaquinones (vitamin k<sub>2</sub>) by intestinal bacteria and their role in maintaining coagulation homeostasis

Progress in food and nutrition science, Vol 16, S. 307-343, 1992

Johanni, M. et al.:

“Influence of anticoagulants on growth and vitamin K production of intestinal bacteria”

Pharmazie, S.46-47, 1991

## Internet

Bundesärztekammer (BÄK) / Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen  
Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) / Kassenärztliche Bundesvereinigung  
(KBV):

Programm für Versorgungs-Leitlinien: Methoden-Report:

<http://www.versorgungsleitlinien.de/methodik/pdf/nplmethode.pdf>,  
10.08.2006

Deutsches Netzwerk evidenzbasierter Medizin E.V.:

<http://www.ebm-netzwerk.de/grundlagen/grundlagen/definitionen>,  
10.08.2006

Medizinalrat. de EBM Universität Witten / Herdecke:

[http://www.medizinalrat.de/Eb\\_Medicine/EbM\\_-\\_Theorie\\_und\\_Handwerkszeu/ebm\\_-\\_theorie\\_und\\_handwerkszeu1.html](http://www.medizinalrat.de/Eb_Medicine/EbM_-_Theorie_und_Handwerkszeu/ebm_-_theorie_und_handwerkszeu1.html),  
10.08.2006

Souci-Fachmann-Kraut (medpharm):

<http://sfk-online.net/cgi-bin/sfkstart.mysql?language=german>

## Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abb. 1 Lipid- und Apolipidverteilung in Lipoproteinen (Klinke, 2000, S. 376)	11
Abb. 2 Fettresorption aus Mizellen (Klinke, 2000,S. 436)	12
Abb. 3 Grundstruktur: Vitamin K <sub>1</sub> , K <sub>2</sub> und K <sub>3</sub> (Biesalski et al., 1997, S. 59)	15
Abb. 4 Vitamin K-Zyklus (Biesalski et al., 1997, S. 62)	25
Abb. 5 Schematische Übersicht über die Blutstillung, Blutgerinnung und die Fibrinolyse (Faller, 1999, S. 279)	28
Abb. 6 Blutgerinnung (Silbernagel, 1991, S. 77)	31
Abb. 7 chemische Grundgerüste der Cumarinderivate (Jaenecke,1991, S. 27)	35
Abb. 8 Hemmung des Vitamin K-Zyklus durch cumarinderivate (Jaenecke,1991,S. 27)	37



## Tabellenverzeichnis

	Seite
Tab. 1 Mangelkrankungen durch Unterversorgung mit fettlöslichen Vitaminen (Bässler et al., 2002, S. 4f.; Elmadfa, 2004, S. 290)	8
Tab. 2 Mangelkrankungen durch Unterversorgung mit wasserlöslichen Vitaminen ( Bässler et al.: 2002, S. 4f.; Elmadfa, 2004, S. 290)	9
Tab. 3 Vitamin K-Gehalt ausgewählter Lebensmittel (www.sfk-online.net, 01.08.2006)	16
Tab. 4 Vitamin K-Gehalt ausgewählter Lebensmittel (www.sfk-online.net, 01.08.2006)	17
Tab. 5 Schätzwerte für eine angemessene Vitamin K-Zufuhr (DACH, 2001, S. 95)	19
Tab. 6 Gerinnungsfaktoren (Klinke, 2001, S. 212)	29
Tab. 7 Antikoagulantien und ihre Eigenschaften (Hiendlmayer, 1998, S. 29)	36
Tab. 8 Evidenzklassen: Empfehlung der US Agency for Health Care Policy and Research (AHCPR, 1992) (Schumacher, Schulgen, 2002, S. 142)	42
Tab. 9 Einfluss von Antikoagulantien auf das Wachstum von <i>B. vulgatus</i> (Johanni et al., 1991, S. 596)	45
Tab. 10 Antikoagulantienkonzentration bis zur 50%igen Wachstums- hemmung (Johanni et al., 1991, S. 596)	46
Tab. 11 Auswirkungen der oral zugeführten Menachinone auf Faktor II und Faktor VII bei warfarinisierten Probanden (Conly, Stein, 1992, S. 50)	49

Tab. 12	Die Erholung des Gerinnungsstaus nach absetzen des Warfarins ohne Menachinonzufuhr (Conly, Stein, 1992, S. 50)	50
Tab. 13	Ergebnisse quantitativer Stuhlkulturen PK/MK Mengen (Conly, Stein, 1991, S. 313)	52
Tab. 14	Durchschnittliche Konzentration der Vitamin K-Verbindungen in pmol / g Leber (Conly, Stein, 1994, S. 536)	56
Tab. 15	Gegenüberstellung der fünf Studien	64

### Eidesstattliche Erklärung

Ich versichere, dass ich die vorliegende Diplomarbeit ohne fremde Hilfe selbstständig verfasst und nur die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt habe.

Wörtlich oder dem Sinn nach aus anderen Werken entnommenen Stellen sind unter Angabe der Quelle kenntlich gemacht.

Hamburg, den 17. August 2006

---

Nina Mediaty