

Klinik für Anaesthesiologie
der Technischen Universität München
Klinikum rechts der Isar
(Direktor: Univ.-Prof. Dr. E. Kochs)

**Effekte von Faktor XIII
auf die Gerinnelbildung und Gerinnselfestigkeit
vor und nach herzchirurgischen Eingriffen**

Maria Elisabeth Estner

Klinik für Anaesthesiologie
der Technischen Universität München
Klinikum rechts der Isar
(Direktor: Univ.-Prof. Dr. E. Kochs)

**Effekte von Faktor XIII auf die Gerinnselbildung und
Gerinnselfestigkeit vor und nach herzchirurgischen Eingriffen**

Maria Elisabeth Estner

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines Doktors der Medizin genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. D. Neumeier

Prüfer der Dissertation:

1. Privatdozent Dr. E. Entholzner
2. Univ.-Prof. Dr. E. Kochs

Die Dissertation wurde am 23.04.2001 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 14.11.2001 angenommen.

Abkürzungsverzeichnis

A.	Arterie
a	aktiviert
ACT	activated clotting time
ADP	Adenosindiphosphat
AT III	Antithrombin III
bzw.	beziehungsweise
°C	Grad Celsius
ca.	zirka
CaCl ₂	Kalziumchlorid
CCD	charge coupled Devices
cft	clot formation time
cm	Zentimeter
ct	coagulation time
d.h.	das heißt
DIC	dissiminierte intravasale Gerinnung
dl	Deziliter
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
EKG	Elektrokardiogramm
EKZ	extrakorporale Zirkulation
ff.	folgende
FFP	gefrorenes Frischplasma, fresh froozen plasma
F	Faktor
h	Stunde
Hb	Hämoglobin
HIV	human immunodeficiency virus
Hkt	Hämatokrit
HLM	Herzlungenmaschine
HMWK	high molecular weight kininogen
i.d.R.	in der Regel
I.E.	Internationale Einheit
InTEG	intrinsisch aktiviertes Thrombelastogramm

k	Gerinnselbildungszeit
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
KHK	koronare Herzkrankheit
MA	maximale Amplitude
max.	Maximum
mcf	maximum clot firmness
mg	Milligramm
µg	Mikrogramm
ml	Milliliter
mm	Millimeter
min.	Minimum
'	Minute
mw	Mittelwert
NADH	reduziertes Nicotinsäureamid-adenin-dinucleotid
nm	Nanometer
PCR	Polymerase Kettenreaktion
pH	potentia hydrogenii
PK	Präkallikrein
%	Prozent
post	postoperativ
prä	präoperativ
PTT	partielle Thromboplastinzeit
r	Gerinnungszeit
roTEG	„Rotation“ Thrombelastographie
s. Abb.	siehe Abbildung
sd	Standardabweichung
sec, s	Sekunde
StartTEG	gepufferte Kalziumchloridlösung
TEG	Thrombelastogramm, Thrombelastographie
thr	Thrombozyten
t-PA	tissue Plasminogenaktivator
U	Unit(s)

u.a.	unter anderem
UFH	unfraktioniertes Heparin
v.a.	vor allem
Vgl.	Vergleiche
vWF	von-Willebrand-Faktor
z.B.	zum Beispiel
ZVK	Zentralvenöser Katheter

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1 Einleitung	1
1.1 Einführung in die Herzchirurgie	1
1.2 Gerinnungsproblematik in der Herzchirurgie	3
1.3 Zielsetzung	6
2 Patienten und Methoden	7
2.1 Patientenauswahl	7
2.2 Anaesthesie	7
2.3 Eingriffe mit der Herzlungenmaschine	9
2.3.1 Aufbau	9
2.3.2 Funktion	10
2.4 Untersuchungsmaterial	10
2.4.1 Gruppeneinteilung	10
2.4.2 Abnahmezeitpunkt	11
2.4.3 Gewinnung und Bearbeitung der Proben	11
2.5 Durchgeführte Gerinnungsanalysen	12
2.5.1 Blutbild	12
2.5.2 Thrombelastographie	12
2.5.2.1 Prinzip des roThrombelastogramm (roTEG)	13
2.5.2.2 Messparameter des Thrombelastogramm	14
2.5.2.3 Durchführung der roTEG-Messungen	15
2.5.2.3.1 Intrinsisch aktiviertes Thrombelastogramm (InTEG)	16
2.3 Statistische Methoden	16

3 Ergebnisse	17
3.1 Patientencharakteristik	17
3.2 Narkoseverlauf	18
3.3 Herzlungenmaschine	18
3.4 Laborwerte	19
3.5 Intrinsisch aktiviertes Thrombelastogramm	20
3.6 Bestimmung der Plasmagerinnselfestigkeit (MA) mit dem roTEG	21
3.6.1 Bestimmung der Gerinnselfestigkeit ohne Zusatz von Faktor XIII	21
3.6.2 Bestimmung der Gerinnselfestigkeit mit Zusatz von Faktor XIII	21
3.6.3 Verteilung des Anstiegs der Gerinnselfestigkeit durch Faktor XIII	22
4 Diskussion	23
4.1 Biometrische Daten	23
4.2 Anaesthesie	23
4.3 Herzlungenmaschine	24
4.4 Gerinnungsproblematik	26
4.5 Faktor XIII	30
4.5.1 Allgemein	30
4.5.2 Bestimmung des Faktor XIII	32
4.5.3 Die Bedeutung des Faktor XIII	32
4.6 Thrombelastographie	36
4.6.1 Klassische Thrombelastographie	36
4.6.2 roTEG	38
4.6.3 Vergleich der klassischen Thrombelastographie und dem roTEG	40
4.6.4 Einsatz des Thrombelastogramm in der Klinik	41
5 Zusammenfassung	43

Literaturverzeichnis	45
Abbildungsverzeichnis	51
Tabellenverzeichnis	52
Danksagung	53
Lebenslauf	54

1 Einleitung

1.1 Einführung in die Herzchirurgie

Operationen am offenen Herzen gehören mittlerweile zu den Routineverfahren. Es werden weltweit täglich über 2000 herzchirurgische Eingriffe durchgeführt. Dies ist um so bemerkenswerter, da erst 1952 die erste erfolgreiche Operation am offenen Herzen durchgeführt wurde. Damals verschloss F. John Lewis einen Septum-secundum-Defekt bei einem fünfjährigen Mädchen (Lillehei, 1994). Der Einsatz der Herzlungenmaschine wurde 1953 das erstemal beschrieben. 1961 erfolgte die Durchführung des orthotopen Herzklappenersatzes, 1964 die Venenbypassoperation und 1967 die erste Herztransplantation (R. Lange in Siewert: Chirurgie, 1998).

Indikationen für herzchirurgische Eingriffe ergeben sich bei Patienten mit koronaren Herzerkrankungen (KHK) durch Stenosierungen beziehungsweise (bzw.) Verschlüsse der Koronargefäße, bei Patienten mit Herzklappendefekten und bei Kindern mit kongenitalen Herzfehlern. Bei Einengung von Koronargefäßen besteht die operative Möglichkeit des Bypasses. Das heißt (d.h.), dass die Stenose mit körpereigenen Gefäßen überbrückt wird. Zur Anwendung kommen Venen, zum Beispiel (z.B.) die Vena saphena magna (arteriovenöser Bypass) oder die Arteria (A.) thoracica interna, auch A. mamaria genannt. Die A. thoracica interna bietet den Vorteil, dass sie im Normalfall weniger atherogen ist und damit das Langzeitergebnis positiv beeinflusst. Klappenvitien, d.h. Herzklappenstenosen bzw. Herzklappeninsuffizienzen können rekonstruiert oder durch eine Kunststoff-, Bioklappe oder Homokraft ersetzt werden. Des Weiteren werden angeborene Defekte behandelt, wie z.B. ein Ventrikelseptumdefekt.

Herzchirurgische Operationen werden im Normalfall unter Einsatz der sogenannten Herzlungenmaschine (HLM) durchgeführt (Abbildung 1). Dies ermöglicht die Stilllegung des schlagenden Herzens und damit die Schaffung besserer Operationsbedingungen. Die Blutversorgung und die Oxygenierung des Organismus werden weiterhin aufrechterhalten.

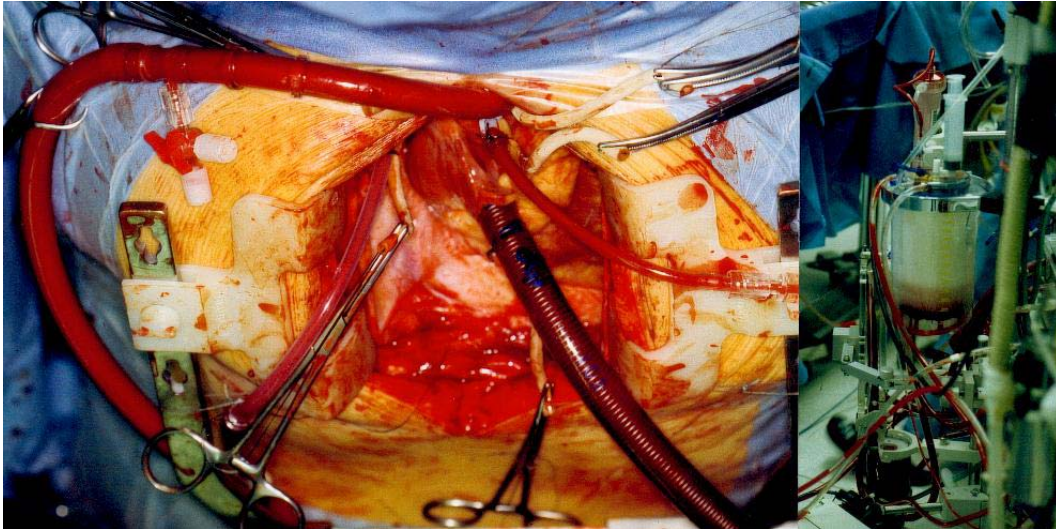


Abbildung 1: Herzlungenmaschine

Das linke Bild gibt einen Einblick in das Operationsfeld. Es zeigt das offene Herz und die bereits abgeschlossene Kanülierung der Venae cavae und der Aorta. Die rechte Abbildung zeigt einen Teil (die Schläuche, das Reservoir und den Filter) der von uns verwendeten Herzlungenmaschine.

1.2 Gerinnungsproblematik in der Herzchirurgie

Trotz Verfeinerung der Operationstechnik können hämodynamisch wirksame postoperative Blutungen eine Komplikation herzchirurgischer Eingriffe darstellen. Sie erfordern den Einsatz von Blutprodukten oder sogar die chirurgische Intervention. Des Weiteren ist auch bekannt, dass Patienten nach Operationen mit Herzlungenmaschine mehr oder minder diffuse Blutungen aufweisen, obwohl die konventionellen Gerinnungsanalysen im oder nahe dem Normbereich liegen. Andererseits zeigen Patienten auch pathologische Laborwerte, ohne klinisch hämostatische Probleme aufzuweisen.

Die Blutungsquelle kann chirurgischen oder nichtchirurgischen Ursprungs sein. Eine von vielen möglichen, nichtchirurgischen Ursachen stellt die Aktivierung des Gerinnungssystems (Tilsner et al., 1990) und deren Folgeerscheinungen dar. Der Kontakt des Blutes mit den Fremdoberflächen der Herzlungenmaschine und die großen Wundflächen bei einem herzchirurgischen Eingriff sind unter anderem (u.a.) Auslöser für den Ablauf der Blutgerinnung. Über die sogenannte Gerinnungskaskade kommt es zur Entstehung eines Blutgerinnsels (Fibrinnetzwerk) (Abbildung 2). Dieses führt als erwünschte Wirkung zum Stillstand einer Blutung. Unerwünschter Weise kann es auch zu einer überschießenden Reaktion (zum „Clotten“) kommen, und u.a. zum Verbrauch der Gerinnungsfaktoren. Um dies zu verhindern, wird das Antikoagulanz Heparin zugesetzt. Am Ende der Gerinnungskaskade werden die lockeren Fibrinmonomere durch den Faktor XIII (auch fibrinstabilisierender Faktor genannt) kovalent vernetzt und stabilisiert (Abbildung 2). Dies erhöht die mechanische Belastbarkeit des Fibringerinnsels (Lorand et al., 1993; Wagner et al., 1994). Der Faktor XIII ist somit wichtig für eine anhaltende Blutstillung.

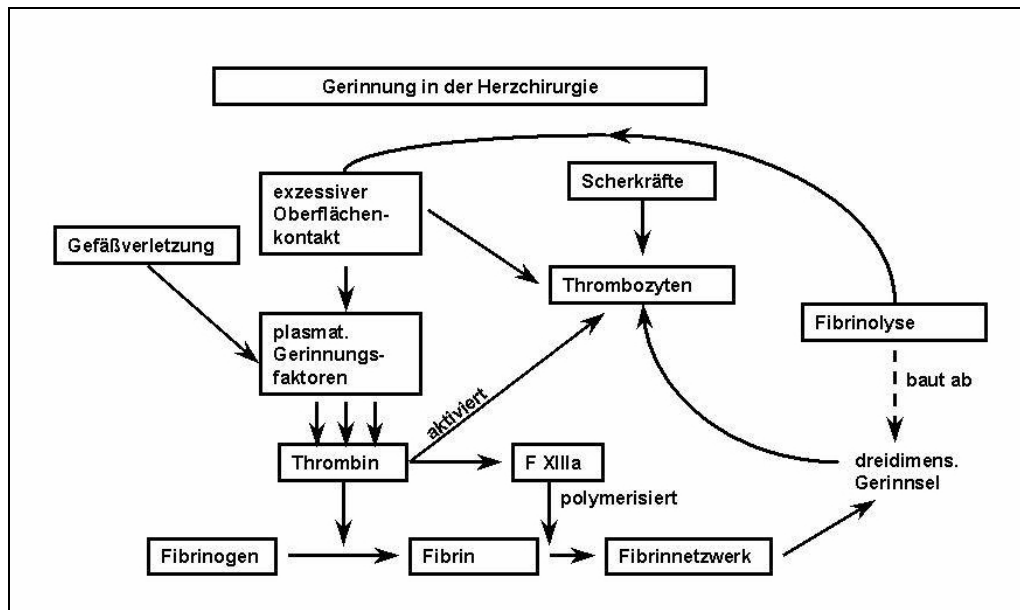


Abbildung 2: Gerinnung in der Herzchirurgie

Diese Abbildung zeigt verschiedene Faktoren, die die Gerinnungsaktivierung auslösen und die anschließende Entstehung des Blutgerinnsels (Fibrinnetzwerk).

Die Stimulierung des Fibroblasten- und Osteoblastenwachstums gehört neben der Bedeutung in der Hämostase zu den physiologischen Funktionen des Faktor XIII. Er dient somit der Förderung der Wundheilung (Mishima et al., 1984; Gierhake et al., 1974; Baer et al., 1980). Dies ist auch für die Herzchirurgie ein entscheidender Faktor, da unter anderem die Sternotomie und Gefäßentnahme große Wundflächen darstellen.

Die Bestimmung des Faktor XIII im Routinelabor gestaltet sich jedoch problematisch. Die in der Routine eingesetzten Gerinnungstests (partielle Thromboplastinzeit (PTT), Quick und activated clotting time (ACT)) erfassen nur einen definierten Punkt, nämlich den Beginn der Gerinnelbildung und nicht dessen Verlauf. Somit kann der am Ende der Kaskade wirkende Faktor XIII von den herkömmlichen Tests nicht erfasst werden. Seit 1991 ist der photometrische Test von Fickenscher verfügbar. Damit wird die Faktor XIII-Konzentration indirekt gemessen (Fickenscher et al., 1991). So ist nur die Quantität des Faktor XIII in Prozent

bestimmbar und nicht dessen Einfluss auf die Gerinnselbildung und damit auf die Qualität der Blutstillung.

In verschiedenen Studien wurde der Einfluss des Faktor XIII in der Herzchirurgie bereits belegt. Die Studie von Shainoff et al. bei Patienten, die sich einer koronaren Bypassoperation unterzogen, zeigte einen erheblichen Abfall der Faktor XIII-Konzentration. Sie beschrieben eine inverse Korrelation zwischen Faktor XIII-Konzentration und postoperativen Blutungen (Shainoff et al., 1994). Auch konnte durch eine Studie gezeigt werden, dass durch Faktor XIII-Zugabe eine Reduzierung des Blutverlustes bzw. der Fremdblutgabe erzielt wurde (Goedje et al., 1998). Somit stellt sich die Frage, ob eine sich am Faktor XIII-Abfall orientierende Gabe des Faktor XIII, Blutungen verhindern kann. Damit könnte auch die chirurgische Reexploration oder die Fremdblutgabe verringert werden.

Da wie oben erwähnt, die routinemäßig eingesetzten Gerinnungstests (z.B. PTT, Quick) nur den Beginn der Gerinnselbildung erfassen, kann nichts über den am Ende der Kaskade wirkenden Faktor XIII ausgesagt werden. Im Gegensatz dazu können im Thrombelastogramm (TEG), das 1948 von Hartert vorgestellt wurde, die verschiedenen Blutgerinnungsphasen betrachtet werden. Das TEG liefert Informationen über die Aktivität der Gerinnungsfaktoren, Plättchenfunktion und klinisch signifikanter Fibrinolyse in 20–30 Minuten (Mallet et al., 1992). Somit können mit Hilfe des TEG auch Aussagen über den Faktor XIII-Einfluss auf die Gerinnselbildung getroffen werden.

Die Analysen werden hier mit dem roTEG Coagulation Analyzer durchgeführt. Das roTEG ist ein Gerät, das auf einer Weiterentwicklung der Thrombelastographie (TEG) nach Hartert basiert (Mallet et al., 1992). Es beruht auf einer Vereinigung der konventionellen Thrombelastographie

und der Verwendung von aktivierten Blutproben. Auf diese Weise werden die Messungen beschleunigt.

1.3 Zielsetzung

In unserer Studie untersuchten wir, ob die Faktor XIII-Substitution einen Effekt auf die Gerinnelbildung und Gerinnselfestigkeit in der Herzchirurgie hat. Dazu verglichen wir vor und nach herzchirurgischen Eingriffen die Gerinnselkonsistenz mit und ohne Faktor XIII-Zugabe mit einer funktionellen Methode, der Thrombelastographie.

2 Patienten und Methoden

2.1 Patientenauswahl

Patienten, die sich vom 09.03.1998 bis zum 20.04.1998 elektiven herzchirurgischen Eingriffen im Klinikum Großhadern in München unterzogen, wurden nach Aufklärung und Zustimmung in unsere Studie eingeschlossen. Sie bekamen aortokoronare Bypassoperationen oder Klappenoperationen (Aortenklappen- oder Mitralklappenersatz) mit Einsatz der Herzlungenmaschine (Gerät: Sarns 9000).

Als Ausschlusskriterien galten ein Körpergewicht (KG) über 120 Kilogramm (kg) bzw. unter 55 kg, ebenso wie ein Alter über 80 Jahre oder unter 18 Jahren. Des weiteren wurden Patienten ausgeschlossen, die bereits präoperativ pathologische Gerinnungswerte aufwiesen.

2.2 Anaesthesie

Am Vortag der Operation erfolgte die Prämedikationsvisite. Der Anaesthesist machte sich ein Bild über den Patienten, insbesondere über den kardiovaskulären Zustand. Patienten, die keine linksventrikulär eingeschränkte Funktion hatten, erhielten am Vorabend Lormetazepam und eine Stunde vor Operationsbeginn Midazolam (Dosierung nach Wirkung).

Die Narkoseneinleitung bestand aus einer intravenös verabreichten Kombination von Sufentanil (0,4-0,8 µg (Mikrogramm)/kg KG), Etomidat (0,2-0,3 mg (Milligramm)/kg KG) und Pancuronium (0,1 mg/kg KG), die inhalative Fortführung aus Isoflurane und einem Sauerstoff-Luft-Gemisch. Die Analgesie wurde mit Sufentanil als Perfusor (1 µg/kgKG/h (Stunde)) aufrechterhalten und die Muskelrelaxation mit intermittierend Pancuronium.

Die orale Intubation der Patienten erfolgte nach Präoxygenierung. Die Beatmung wurde durch das Beatmungsgerät Servo Ventilator 900 D gewährleistet. Des weiteren erhielt jeder Patient eine Magensonde.

Das Monitoring beinhaltete die elektrokardiographische (EKG)-Überwachung, Pulsoxymetrie, die kontinuierliche Blutdruckmessung über den arteriellen Katheter, den Zentralvenösendruck über den zentralvenösen Katheter (ZVK), gegebenenfalls einen Pulmonalkatheter, die Körpertemperatur über eine orale und rektale Temperatursonde und die Urinausscheidung über einen Dauerkatheter. Zur Überwachung des Patientenzustandes während des Eingriffes diente das oben aufgeführte Monitoring und regelmäßige Blutgasanalysen.

Falls der Hämoglobinwert präoperativ über dem Normwert lag, wurden vor dem Schnitt 500-1000 Milliliter (ml) Eigenblut abgenommen und dem Patienten wieder reinfundiert, wenn keine große Blutung mehr abzusehen war. Je nach Kreislaufsituation kamen diverse Katecholamine (Adrenalin, Dopamin und Noradrenalin) zur Anwendung.

Zusätzlich zur Heparinisierung der Primingflüssigkeit wurden vor Bypassbeginn zur Antikoagulation in der Regel (i.d.R.) 400 Internationale Einheiten (I.E.) pro Kilogramm (kg) Körpergewicht (KG) Heparin intravenös über den zentralvenösen Katheter verabreicht. Die Dosierung des Heparins wurde anhand der activated clotting time kontrolliert. Am Ende der Operation wurde das Heparin mit Protamin (1ml Protamin für 1000 I.E. Heparin) neutralisiert, um die Gerinnungshemmung zu beenden. Während der extrakorporalen Zirkulation erfolgte die Fortführung der Narkose (Gas oder intravenös, je nach Gerätetyp) und jegliche zusätzliche Medikamentengabe (z.B. kreislaufregulierende Medikamente) über einen Zugang an der Herzlungenmaschine. Des weiteren bekam jeder Patient/-in das Antifibrinolytikum Aprotinin intravenös verabreicht (vor HLM zwei Millionen I. E. und während HLM 500 000 I.E. pro Stunde). Der Blutverlust wurde nicht gemessen.

2.3 Eingriffe mit der Herzlungenmaschine

2.3.1 Aufbau

Die Herzlungenmaschine ist eine Funktionseinheit, die die Pumpfunktion des Herzens und die Gasaustauschfunktion der Lungen übernimmt, wenn während einer Operation Herz und Lunge aus dem normalen Kreislauf herausgenommen werden.

Das künstliche System der extrakorporalen Zirkulation (EKZ) besteht aus dem Oxygenator (hier: Membranoxygenator), der die künstliche Lunge repräsentiert. Der Oxygenator beinhaltet zudem den Wärmeaustauscher. Als weitere Komponenten zählen das Pumpsystem (hier: Rollerpumpen), das für einen kontinuierlichen Blutfluss sorgt und die Schlauchsysteme mit Konnektoren und Filter (Birnbäum, 1990) (Abbildung 3).

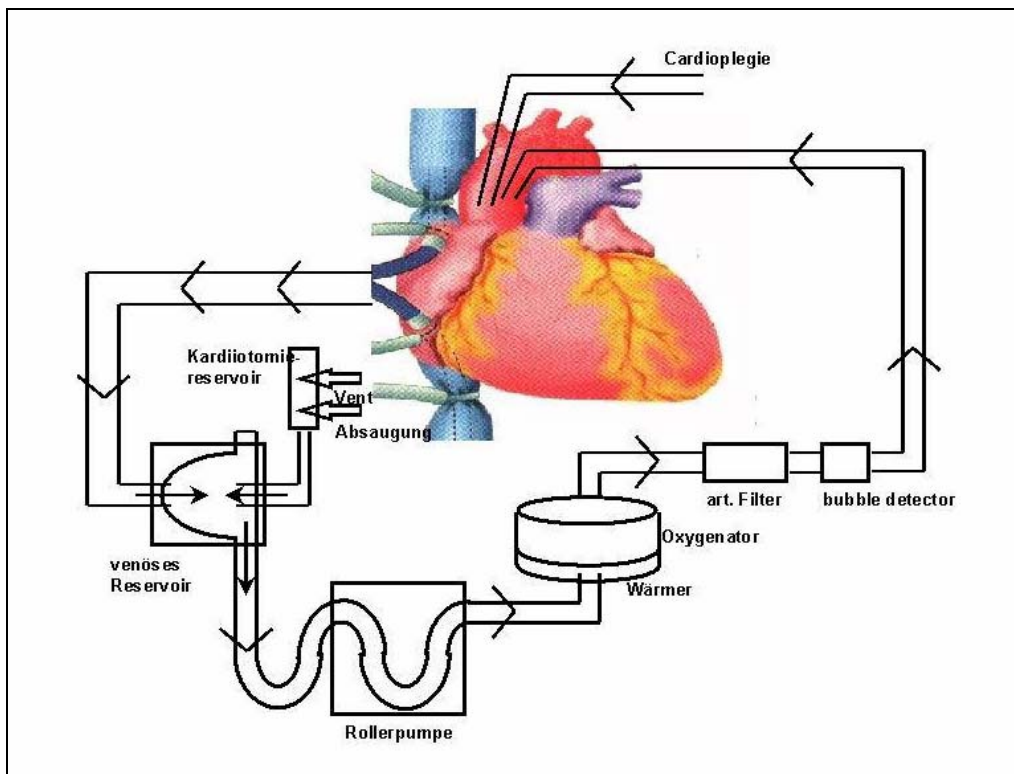


Abbildung 3: Schema der Herzlungenmaschine

Diese Abbildung zeigt die Bestandteile und den Aufbau der Herzlungenmaschine (Herzdarstellung, Siewert, 1998).

Das System der Herzlungenmaschine wird vor Inbetriebnahme mit einer sogenannten Primingflüssigkeit (z.B. Vollelektrolytlösung 1000 ml, Hydroxyethylstärke 500 ml, Natriumhydrogencarbonat 50 ml, Mannit 200 ml und Aprotinin 200 ml) gefüllt. Der Primingflüssigkeit müssen in der Regel 5000 I.E. unfraktioniertes Heparin (UFH) zugesetzt werden.

2.3.2 Funktion

Die Herzlungenmaschine arbeitet nach folgendem Prinzip: Nachdem die Aorta und die beiden Hohlvenen bzw. der rechte Vorhof kanüliert sind, wird der Rückfluss langsam freigegeben und das venöse Blut fließt gemäß der Schwerkraft über ein Reservoir in den Gasaustauscher. Über die arterielle Kanüle wird Flüssigkeit substituiert, um den Kreislauf aufrecht zu erhalten. Mit der Erhöhung des Rückflusses und der parallelen Steigerung des arteriellen Flusses beginnt die extrakorporale Zirkulation. Nach vollständiger Übernahme der Kreislaufarbeit durch die Herzlungenmaschine, erfolgt die endgültige Abkühlung des Patienten.

2.4 Untersuchungsmaterial

2.4.1 Gruppeneinteilung

Wir definierten jeweils prä- und postoperativ folgende Gruppeneinteilungen:

- erste Gruppe: konventionelle Laborwerte (Hämatokrit (Hkt) und Thrombozytenanzahl (Thr))
- zweite Gruppe: Bestimmung der Gerinnungszeit (r), Gerinnselbildungszeit (k) und der maximalen Amplitude (MA) mit dem intrinsisch aktivierten Thrombelastogramm (InTEG) mit Hilfe des roTEG-Geräts aus Blutproben
- dritte Gruppe: Bestimmung der maximalen Amplitude (MA) und damit der Gerinnselhaftigkeit anhand des intrinsisch aktivierten Thrombelastogramm mit dem roTEG-Gerät aus Blutplasma

- vierte Gruppe: Bestimmung der maximalen Amplitude wie in Gruppe drei, aber mit Zusatz von Faktor XIII

2.4.2 Abnahmezeitpunkt

Es wurden zu zwei Zeitpunkten Blutproben genommen:

Die erste Probe wurde zehn Minuten vor Schnitt abgezogen, die zweite Probe nach Antagonisierung des Heparins mit Protamin am Ende der Operation.

2.4.3 Gewinnung und Bearbeitung der Proben

Wir füllten ein 3,4-ml-EDTA-Röhrchen mit einem Milliliter Blut und zogen fünf Milliliter Blut in ein 5-ml-Zitratröhrchen je aus dem proximalen Schenkel des zentralvenösen Katheters .

- Das EDTA-Röhrchen für die Gruppe eins wurde zur Bestimmung des Hämatokrits und der Thrombozytenanzahl in das Routinelabor gesandt.
- Ein Eppendorfgefäß wurde für die Gruppe zwei mit Zitratblut gefüllt.
- Zur Gewinnung von Plasma für die Gruppen drei und vier teilten wir das restliche Zitratblut in zwei Eppendorfgefäße auf. Anschließend erfolgte die Zentrifugation mit dem Gerät Hettich Rotanta zehn Minuten bei 3000 Umdrehungen in der Minute. Danach wurde der Überstand abpipettiert und in Küvetten gefüllt.
- Das restliche plättchenarme Plasma wurde eingefroren und bis zur weiteren Analyse bei -70 Grad Celsius ($^{\circ}\text{C}$) gelagert.

2.5 Durchgeführte Gerinnungsanalysen

2.5.1 Blutbild

Im Routinelabor wurde das Blutbild per automatischer Analyse (Gerät: Coulter) ermittelt.

2.5.2 Thrombelastographie

Die Analysen wurden mit Hilfe des roTEG Coagulation Analyzer (Nobis, Endingen) (Calatzis et al., 1996, P90, P87) durchgeführt. Das roTEG ist ein Gerät, das auf einer Weiterentwicklung der Thrombelastographie (TEG) nach Hartert basiert (Abbildung 4) (Mallet et al., 1992).



Abbildung 4: roTEG Coagulation Analyzer

Zu sehen sind die 4 Meßkanäle, die automatische Pipette, sowie die automatische Auswertung durch einen Notebook-Computer. Mit diesem Gerät werden die Probe und die Aktivatoren pipettiert und zugegeben. Die Messung wird automatisch gestartet.

2.5.2.1 Prinzip des roThrombelastogramm (roTEG)

Die Probe (Blut oder Plasma) wird in eine vorgewärmte (37°C) zylindrische Küvette verbracht. In die Probe taucht ein Stempel ein, welcher mittels einer Feder abwechselnd um 4,75° (Grad) nach rechts und links gedreht wird (Drehpendelbewegung).

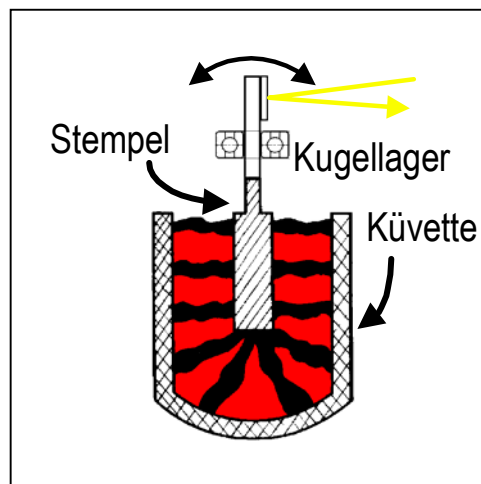


Abbildung 5: Prinzip der roTEG-Analyse

Die Achse, welche den Stempel aufnimmt, wird durch ein Kugellager mechanisch stabil geführt. Dadurch werden die Freiheitsgrade der Achse auf Rotation (entspricht roTEG) begrenzt (Abbildung 5).

Solange die Probe flüssig ist, ist die Drehung des Stempels ungehindert. Wenn sich ein Gerinnsel bildet, haftet es den Oberflächen von Stempel und Küvette an, und wirkt einer Drehung des Stempels entgegen. Die Drehung des Stempels wird mittels einer Anordnung Lichtquelle - Spiegel - CCD (charge coupled devices)-Zeilensensor optisch abgetastet und durch ein internes 32-bit Computersystem in Echtzeit verrechnet.

Die Drehung des Stempels wird in die TEG-Amplitude umgerechnet, welche ein stetiges Maß für die Gerinnselfestigkeit darstellt. Die Aufzeichnung der TEG-Amplitude gegen die Zeit ergibt das Thrombelastogramm.

2.5.2.2 Messparameter des Thrombelastogramm

Seit der Einführung 1948 durch Hartert gilt die Verwendung verschiedener Parameter, die auch für das roTEG ihre Bedeutung haben (Abbildung 6):

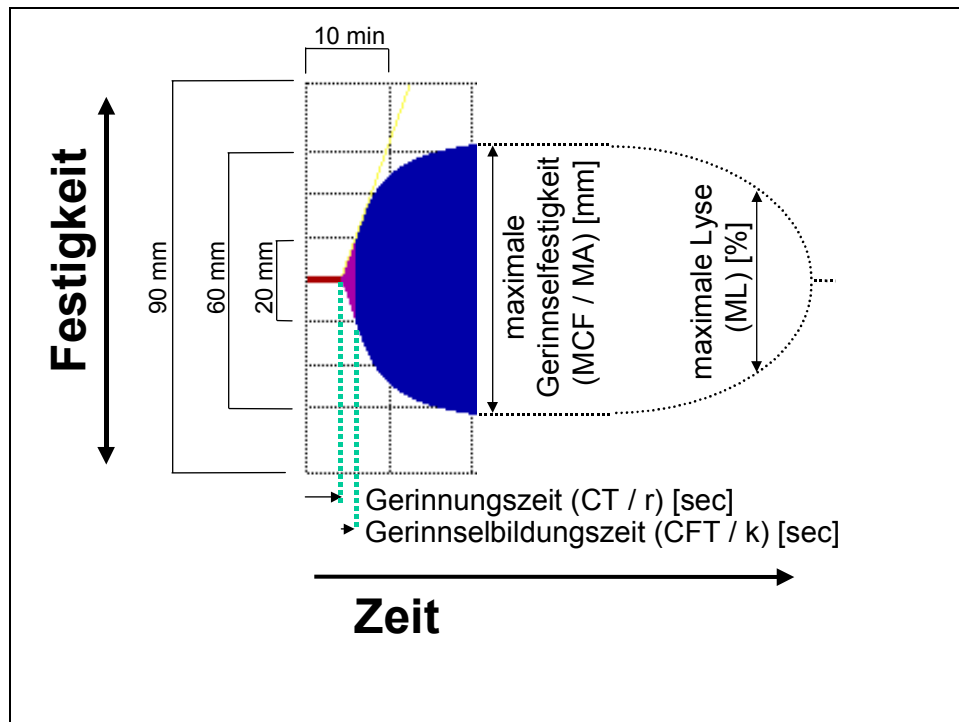


Abbildung 6: Skalierung und Parameter der roTEG-Analyse

Diese Abbildung zeigt eine typische TEG-Analyse mit ihren Parametern.

- **Gerinnungszeit (r)**
Gerinnungszeit (r) ist die Zeit von Beginn an, bis das Einsetzen der Gerinnung detektiert wird und liefert Informationen über die Thrombinentstehung. Daher beeinflusst das intrinsische System diesen Wert.
- **Gerinnselfestigungszeit (k)**
Gerinnselfestigungszeit (k), ist die Zeit ab r bis eine gewisse Grundfestigkeit erreicht wird (20 Millimeter (mm)) und wird auch als clot formation time bezeichnet. Die k-Zeit charakterisiert die Entstehung des Gerinnsels, von dem Zeitpunkt an, an dem die sichtbare Phase

beginnt, bis zu dem definierten Ausmaß der Gerinnselfestigkeit von 20 mm. Dies führt zur Aussage über die Thrombinaktivität, Fibrinogenspiegel, Thrombozytenfunktion und Polymerisation.

- Maximale Amplitude (MA)

MA steht für die maximale Amplitude oder maximale Elastizität. MA gibt die Reflexion der Festigkeit des Fibringerinnsels wieder und damit dessen Qualität an. Die Thrombozytenfunktion und -zahl beeinflussen die Maximalamplitude.

Tabelle 1: Parameter der roTEG-Analyse

biologisches Ereignis	Parameter [Einheit]	klassische Bezeichnung	neue Bezeichnung
Beginn des Gerinnungsprozesses	Gerinnungszeit [sec]	Reaktionszeit (r)	coagulation time (ct)
Dynamik des Gerinnungsprozesses	Gerinnselbildungszeit [sec]	Koagulationszeit (k)	clot formation time (cft)
mechanische Eigenschaften des Gerinnsels	maximale Gerinnselfestigkeit [mm]	Maximalamplitude (MA)	maximum clot firmness (mcf)

Diese Tabelle stellt die Gegenüberstellung des biologischen Ereignisses, des sich daraus ergebenden Parameters und der alten und neuen Abkürzungen (Tabelle 1).

2.5.2.3 Durchführung der roTEG-Messungen

Alle Messungen mit dem roTEG wurden innerhalb von höchstens zehn Minuten nach Blutentnahme gestartet. Des weiteren wurden alle Proben identisch zu den plasmatischen Gerinnungstests aktiviert.

Das roTEG-Gerät (Abbildung 4) wurde vorab eingeschaltet, damit es sich auf 37°C aufwärmte und die Messungen unter

Körpertemperaturbedingungen abliefen (Downing et al., 1995). Wir ließen alle Messungen mindestens 20 Minuten laufen.

2.5.2.3.1 Intrinsisch aktiviertes Thrombelastogramm (InTEG)

Mit einer Pipette, die mit dem roTEG-Gerät verbunden war, zogen wir prä- und postoperativ je 300 µl Blut (Gruppe 2) bzw. Plasma (Gruppe 3) auf und gaben es in die Messküvette. Mit 20 µl gepufferter Kalziumchloridlösung (StartTEG, Nobis, Endingen, 2% Hepes-Puffer, pH 7.4, Kalziumchlorid (CaCl₂) 0.2) rekalzifizierten wir die Probe. Anschließend fügten wir 20 µl eines Aktivators des intrinsischen Gerinnungssystems zu (Dapttin®, Immuno, Heidelberg), vermischten die Lösungen und starteten sofort die Messung.

2.5.2.3.2 Intrinsisch aktiviertes Thrombelastogramm mit Faktor XIII Zugabe

Parallel zu den oben beschriebenen InTEG-Bestimmungen mit Plasma ließen wir prä- und postoperativ jeweils eine Plasmaprobe mit Faktor XIII-Zugabe laufen. Das roTEG wurde ebenfalls auf 37°C erwärmt. Anschließend pipettierten wir 300 µl Plasma mit der automatischen Pipette in die Küvette. Dazu gaben wir in gleicher Weise 0,6 Units (U) Faktor XIII (entspricht 200 %) (Fibrogammin®), 20 µl gepufferte Kalziumchloridlösung (StartTEG, Nobis, Endingen, 2% Hepes-Puffer, pH 7.4, CaCl₂ 0.2) und 20 µl des Aktivators des intrinsischen Gerinnungssystems (Dapttin®, Immuno, Heidelberg). Anschließend vermischten wir die Lösungen und starteten sofort die Messung.

2.3 Statistische Methoden

Die Signifikanz der Veränderungen durch die Operation oder die In-vitro-Zugabe von Faktor XIII wurde mit dem Wilcoxon-Test überprüft ($p < 0,05$).

3 Ergebnisse

3.1 Patientencharakteristik

Nach Aufklärung und Zustimmung wurden 28 Patienten, die sich im Klinikum Großhadern in München, elektiven herzchirurgischen Eingriffen mit der Herzlungenmaschine (16 Bypassoperationen und 12 Klappenoperationen (Aorten- und Mitralklappenersatz)) unterzogen in unsere Studie eingeschlossen.

Insgesamt nahmen 25 Männer und drei Frauen daran teil. Ihr Alter bewegte sich zwischen 21 und 77 Jahren, dies bedeutete ein Durchschnittsalter von 62,6 Jahren. Das Körpergewicht betrug zwischen 57 und 116 kg, das war ein Durchschnittsgewicht von 83,3 kg. Die Körpergröße lag zwischen 159 und 190 Zentimeter (cm), die eine Durchschnittsgröße von 172 cm bedeutete (Tabelle 2). Zwei Patienten wurden ausgeschlossen, da sie nicht in die Gewichtsnorm passten (50 und 54 kg).

Tabelle 2: Biometrische Daten der Patienten

	Alter	Größe	Gewicht
Maximum (max)	77	190	116
Minimum (min)	21	159	57
Mittelwert (mw)	62,60	172,00	83,30
Standard-abweichung (sd)	11,50	7,00	12,20

3.2 Narkoseverlauf

Die durchschnittliche Operationsdauer betrug 5 h 15 min (max.: 7 h 30 min, min.: 4 h). Die Patienten wurden anschließend intubiert, beatmet auf die herzchirurgische Intensivstation zur postoperativen Überwachung verlegt.

Der Hämoglobinwert präoperativ lag im Durchschnitt bei 10,9 mg/dl (max.: 12,1 mg/dl, min.: 8,9 mg/dl), so dass bei keinem der Patienten vor dem Schnitt Eigenblut abgenommen wurde.

Drei Patienten benötigen eine zusätzliche Heparin-gabe von 5000 I.E. vor Bypassbeginn, da die ACT zu niedrig war.

Wegen diffuser Blutung bekamen vier Patienten, die vorab Acetylsalizylsäure nahmen, kurz vor Ende der Operation Desmopressin (20-40 µg) verabreicht.

Fünf Patienten benötigten eine weitere zusätzliche Gabe von 5 ml Protamin zur Antagonisierung.

3.3 Herzlungenmaschine

Die Patienten befanden sich durchschnittlich zwei Stunden (max.: 5 h, min.: 1 h 10 min) an der Herzlungenmaschine. 15 Patienten benötigten eine zusätzliche Gabe von 5000-10000 I.E.: Heparin, da der ACT-Wert unter 480 Sekunden (s) lag. Der Durchschnittswert der ACT war bei 580 s. Die Operationen wurden in milder Hypothermie (28-32°C) durchgeführt.

3.4 Laborwerte

Im Blutbild zeigte sich präoperativ ein Hämatokritwert von durchschnittlich 34% (max: 38%, min: 28,3%). Er sank postoperativ auf einen Durchschnittswert von 28% (max: 30,7%, min: 22,7%).

Ein Abfall wurde ebenso bei der Anzahl der Thrombozyten verzeichnet. Diese sanken von einem Durchschnittswert präoperativ von 159 000/ μ l (max: 252 000/ μ l, min: 105 000/ μ l) auf 86 140/ μ l (max: 163 000/ μ l, min: 45 000/ μ l) (Tabelle 3) (Abbildung 7).

Tabelle 3: Laborwerte prä- und postoperativ

	prä-operativ		post-operativ	
	hkt	thr	hkt	thr
Maximum (max)	0,38	252	0,307	163
Minimum (min)	0,283	105	0,227	45
Mittelwert (mw)	0,34	159,00	0,28	86,14
Standard-abweichung (sd)	0,02	41,00	0,02	26,79

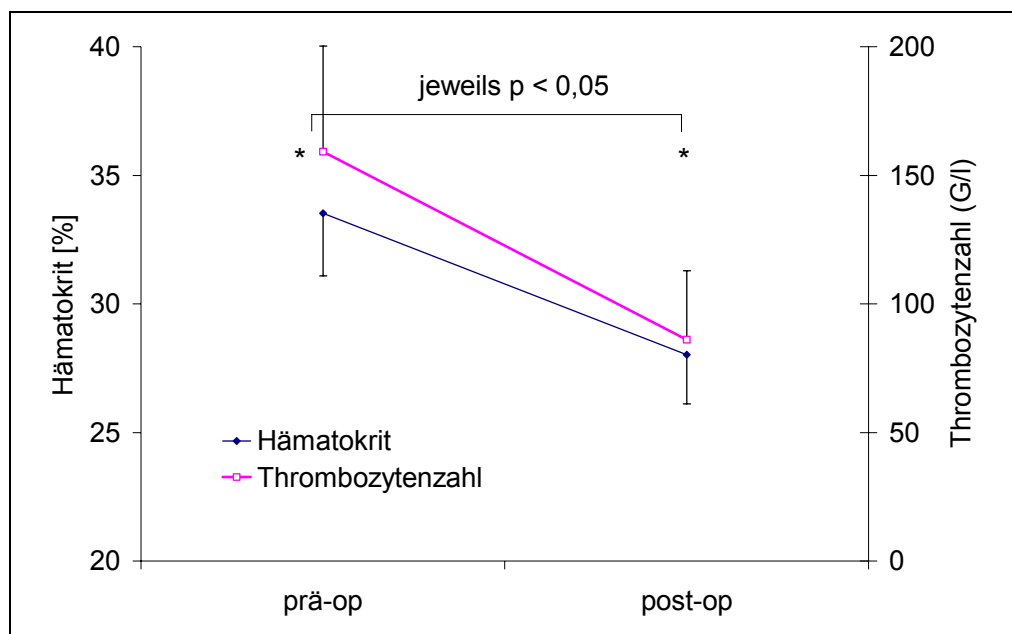


Abbildung 7: Hämatokrit und Thrombozytenzahl prä- und post-operativ
* $p < 0,05$ Wilcoxon prä-operativ versus post-operativ, (mw \pm sd).

3.5 Intrinsisch aktiviertes Thrombelastogramm

Es kam zu einer signifikanten Veränderung der Werte des durchgeführten intrinsisch aktivierten Thrombelastogramms. Die Gerinnungszeit (r) verzögerte sich durchschnittlich von anfangs 104,61 (max: 284, min: 75) auf 181,68 (max: 257, min: 80) Sekunden. Die Gerinnselfestigkeit (k) verlängerte sich von im Durchschnitt 104,39 (max: 176, min: 37) auf 206,96 (max: 362, min: 88) Sekunden. Ebenso zeigte die maximale Gerinnselfestigkeit (MA) eine Reduzierung von durchschnittlich 60,46 (max:74, min: 47) auf 47,14 (max: 60, min: 34) Millimeter (Tabelle 4) (Abbildung 8).

Tabelle 4: Intrinsisch aktivierte TEG-Werte

	prä-operativ			post-operativ		
	r	k	MA	r	k	MA
Maximum (max)	284	176	74	257	362	60
Minimum (min)	75	37	47	80	88	34
Mittelwert (mw)	104,61	104,39	60,46	181,68	206,96	47,14
Standard-abweichung (sd)	40,23	40,77	6,79	42,95	80,96	7,07

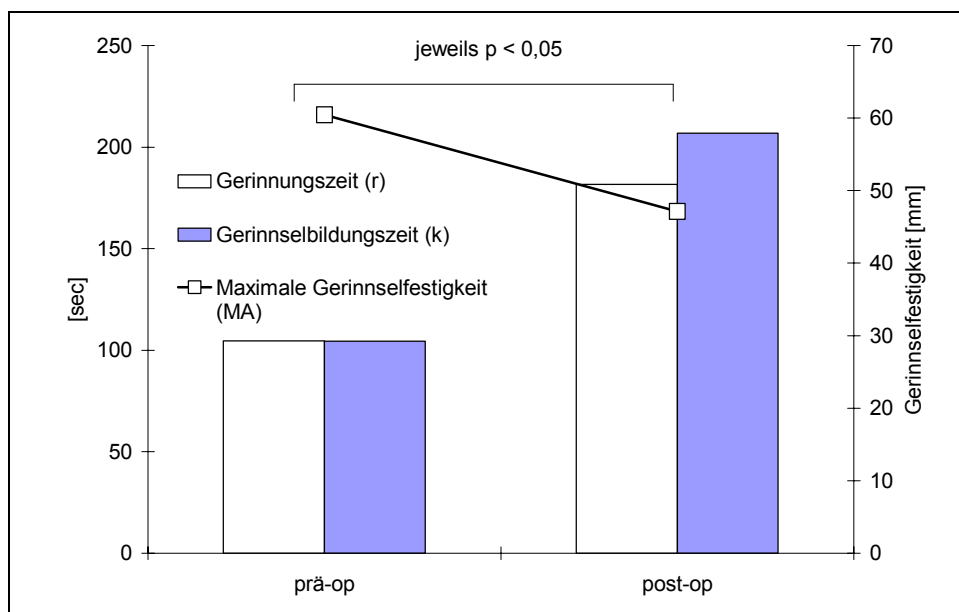


Abbildung 8: Veränderung im intrinsisch aktivierten roTEG im Vergleich präoperativ zu postoperativ.

3.6 Bestimmung der Plasmagerinnselfestigkeit (MA) mit dem roTEG

3.6.1 Bestimmung der Gerinnselfestigkeit ohne Zusatz von Faktor XIII

Im Plasma betrug die Gerinnselfestigkeit präoperativ 17,1 mm (100%) und postoperativ 9,1 mm (53%). Dies bedeutete einen Abfall der Festigkeit um durchschnittlich 47% (Tabelle 5) (Abbildung 9).

3.6.2 Bestimmung der Gerinnselfestigkeit mit Zusatz von Faktor XIII

Durch die Zugabe von Faktor XIII konnte die Festigkeit der Plasmagerinnselfestigkeit präoperativ durchschnittlich um 27% (3,7 mm) gesteigert werden, postoperativ durchschnittlich um 57% (4,4 mm) (Tabelle 5) (Abbildung 9).

Tabelle 5: Gerinnselfestigkeit mit und ohne Faktor XIII Zugabe

	prä-operativ	prä-operativ	post-operativ	post-operativ
	Gerinnselfestigkeit ohne FXIII-Zugabe	Gerinnselfestigkeit mit FXIII-Zugabe	Gerinnselfestigkeit ohne FXIII-Zugabe	Gerinnselfestigkeit mit FXIII-Zugabe
	17,14	20,82	9,07	13,56
Standardabweichung (sd)	7,27	8,62	4,51	6,16

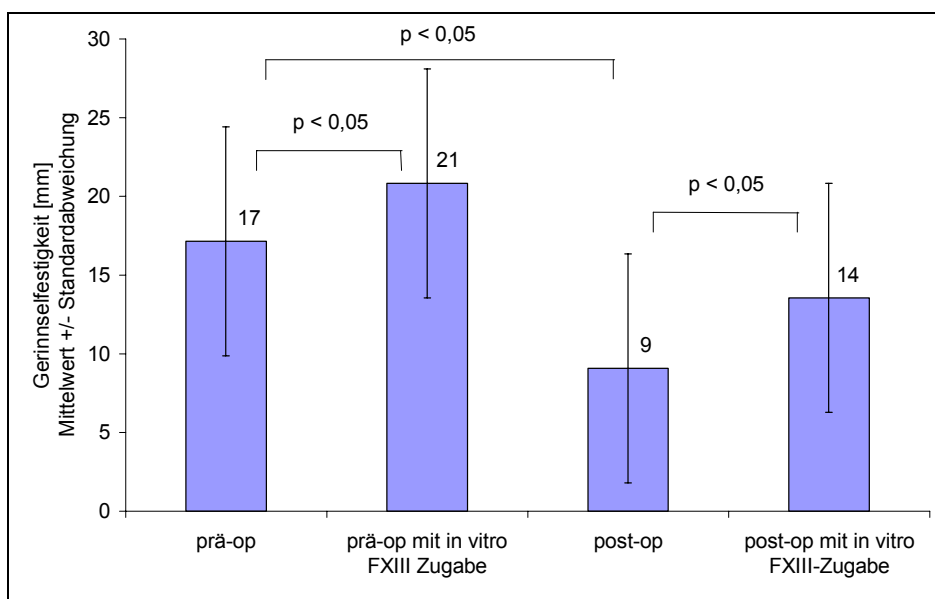


Abbildung 9: Gerinnselfestigkeit aus der Plasmaprobe prä- und postoperativ bzw. mit und ohne in-vitro-Zusatz von Faktor XIII.

3.6.3 Verteilung des Anstiegs der Gerinnselfestigkeit durch Faktor XIII

Bei 61% (17) der Patienten konnte durch Zugabe von Faktor XIII präoperativ ein Anstieg von kleiner als 25 Prozent im Vergleich zur Kontrolle beobachtet werden. Postoperativ waren es nur noch 25% (7) der Patienten. Ein Anstieg von 25-50% konnte präoperativ bei 21% (6) und postoperativ bei 39% (11) der Patienten gefunden werden. Ein Anstieg von >50% der Festigkeit durch die Faktor XIII-Zugabe konnte präoperativ bei 18% (5) der Patienten gemessen werden und postoperativ bei 36% (10) der Patienten (Tabelle 6) (Abbildung 10).

Tabelle 6: Anstieg der Gerinnselfestigkeit durch F XIII Zugabe

	prä-operativ	post-operativ
< 25% der Kontrolle	17	7
25-50% der Kontrolle	6	11
>50% der Kontrolle	5	10

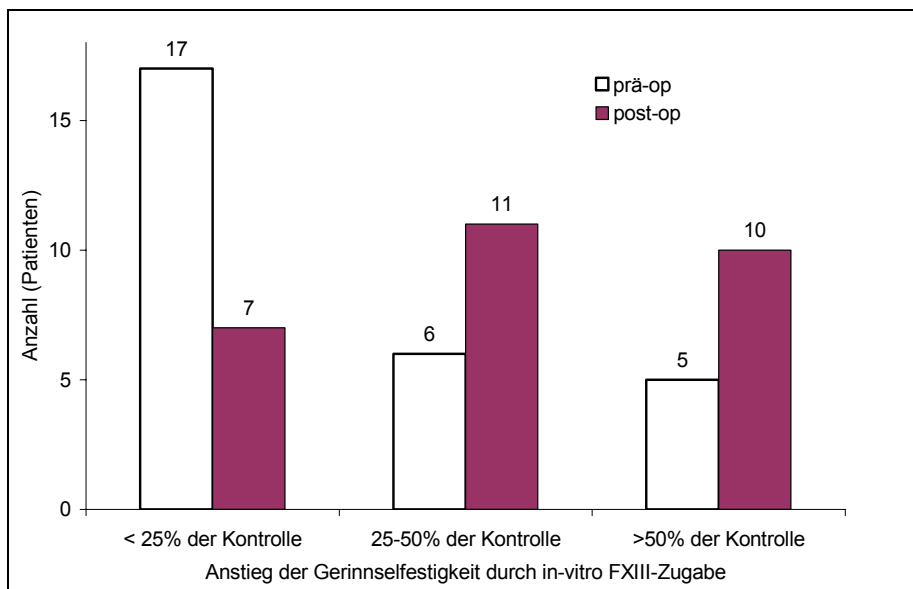


Abbildung 10: Verteilung des Anstiegs der Gerinnselfestigkeit durch Faktor XIII auf die einzelnen Patienten.

4 Diskussion

Ein relevanter Faktor der Gerinnungsproblematik in der Herzchirurgie ist der Faktor XIII. Wir konnten im Thrombelastogramm zeigen, dass die Plasmagerinnselfestigkeit im Vergleich prä- zu postoperativ um durchschnittlich 47% abfällt. Durch Zugabe von Faktor XIII steigt die Gerinnselfestigkeit präoperativ um durchschnittlich 27% und postoperativ um durchschnittlich 57%.

4.1 Biometrische Daten

In der Studie nahmen mehr Männer als Frauen teil. Dies spiegelt das Patientengut in der Herzchirurgie wieder, denn Männer werden zu einem höheren Prozentsatz kardiologisch behandelt. Es mussten zwei Patient ausgeschlossen werden, da sie nicht den Gewichtsnormen entsprachen.

4.2 Anaesthesie

Für die balancierte Anaesthesie wurden Substanzen verwendet, die möglichst wenig kardiodepressiv wirken (z.B. Etomidat). Die Wahl des Anaesthesieverfahrens hat nur eine geringe Bedeutung für das Risiko in der Herzchirurgie. Entscheidender sind zusätzliche Erkrankungen der anderen Organe und die Schwere der kardialen Vorerkrankung (Kettler et al., 1990). Dies wurde im Rahmen der Prämedikationsvisite ermittelt. Patienten, die eine schlechte linksventrikuläre Funktion aufwiesen, erhielten keine Prämedikation. Bei schwerkranken Patienten war die Indikation für einen Pulmonalkatheter sinnvoll.

Homann et al. untersuchten, ob ein Einfluss des Narkoseverfahren auf die Plasmakonzentration des Faktor XIII besteht. Sie stellten bei gesunden Patienten, die sich einer Varizenoperation unterzogen, folgendes fest: obwohl die Faktor XIII-Konzentration sank, lag sie jedoch stets im

Normalbereich. Daraus lässt sich schließen, dass die unterschiedlichen Narkosemittel keinen Einfluss auf die Faktor XIII-Konzentration haben (Homann et al., 1984).

Das Anaesthesistenteam wechselte durch, so dass sich kleine Änderungen in der Narkoseführung aufheben.

Der Blutverlust wurde nicht gemessen, da wir die Gerinnungsproblematik nicht über die Blutungsneigung bewerteten, sondern über die Blutgerinnungskonsistenz. Die Substitutionsgrenze für die Gabe von Fremdblut war abhängig vom Allgemeinzustand und von der aktuellen Klinik des Patienten (Hb-Grenze: zirka (ca.) 8 mg).

4.3 Herzlungenmaschine

Herzchirurgische Eingriffe erfordern in der Regel den Einsatz der Herzlungenmaschine (HLM). Die Herzlungenmaschine führt jedoch zu einer Reihe von pathophysiologischen Folgen.

- Allgemein

Die Komponenten der Herzlungenmaschine bestehen wie oben erwähnt aus dem Oxygenator, der vorübergehend die Lungen ersetzt und dem Pumpsystem mit seinen Kunststoffschläuchen, das für den Blutfluss sorgt. Aufgrund des mechanischen Transportes des Blutes wirken erhöhte Scherkräfte und führen zur Hämolyse der Erythrozyten.

- Kardioprotektion

Zur Protektion des Myokards wird der Patient nach kardioplegischem Herzstillstand abgekühlt (Hypothermie). Die Koronargefäße werden retrograd mit 4°C kalter kaliumreicher kardioplegischer Lösung (Bretschneiderlösung) (N. Bleese in Hombach: Kardiovaskuläre Chirurgie, Kardiologie Band 3, 1990) oder mit einer Mischung aus vier Teilen Blut und einem Teil Kardioplegielösung perfundiert. Dadurch

kommt das Herz in der Diastole zum Stillstand und verbraucht weniger Sauerstoff. Die mittlere Hypothermie von 28-32°C wird heute durch Blutstromkühlung in hocheffizienten Wärmeaustauschern, die Bestandteile des Oxygenators sind, herbeigeführt. Des Weiteren wird das Herz mit Eiswasser von der Oberfläche aus abgekühlt (N. Bleese in Hombach: Kardiovaskuläre Chirurgie, Kardiologie Band 3, 1990). Durch die Temperatursenkung reduziert sich die Stoffwechselaktivität und so erhöht sich die Ischämietoleranz. Durch die Abnahme der Stoffwechselaktivität und damit der Verringerung des Sauerstoffbedarfs und der erhöhten Organprotektion erlaubt die Hypothermie eine Senkung der Flussrate, welche wiederum die Bluttraumatisierung und den Rückstrom von Blut über Bronchialgefäße und nichtkoronare Kollateralgefäße verringert. Letzteres ermöglicht dem Chirurgen bessere Sichtverhältnisse und minimiert die Notwendigkeit des Saugens, das ebenfalls zur Hämolyse führt.

Die zunehmende Hypothermie bedingt eine Viskositätssteigerung und dadurch eine Verminderung der Organperfusion und die Gefahr der Thrombenbildung. Bei niedrigen Temperaturen neigen die Erythrozyten zur Aggregationsbildung und können somit die Kapillaren verstopfen. Diese Nachteile werden allerdings durch die Hämodilution kompensiert.

- Hämodilution

Die Hämodilution bewirkt eine Abnahme der Viskosität des Blutes, wodurch die Gewebedurchblutung zunimmt. In der Regel werden bei Erwachsenen kristalloide oder kolloide blutisotone Lösungen angewendet. Zur Pufferung dient Natriumhydrogencarbonat und zur Förderung der Diurese Mannit. Die Hämodilution mit Kristalloiden alleine führt zur Senkung des kolloidosmotischen Drucks. Es kann hierdurch zur Flüssigkeitsbewegung von intra- nach extravasal und als Konsequenz zum Lungenödem kommen. Daher werden häufig künstliche Kolloide eingesetzt. Ein niedriger kolloidosmotischer Druck

wirkt sich andererseits positiv auf die renale Ausscheidung aus. Die Vorteile der Hämodilution bestehen in der genannten gesteigerten Gewebedurchblutung und der geringeren Verwendung von Blutprodukten. Der Hauptnachteil zeigt sich jedoch in der Herabsetzung der Sauerstofftransportkapazität des Blutes. Deshalb werden in der Kinderkardiochirurgie Blutprodukte als Primingflüssigkeit verwendet.

4.4 Gerinnungsproblematik

Wie bekannt und hier auch durch signifikante TEG-Veränderungen gezeigt, kommt es im Rahmen der Herzchirurgie zu Gerinnungsstörungen (Abbildung 11). Strategien um der Verschlechterung der Gerinnungsstörungen entgegen zusteuern sind wünschenswert, um intra- und postoperative Blutungen zu reduzieren, chirurgische Reexplorationen zu vermeiden und den Outcome insgesamt zu verbessern.

Bei der Verwendung von Fremdblut besteht weiterhin die Gefahr der Infektion (zum Beispiel mit Hepatitis oder dem Human Immunodeficiency Virus (HIV)) sowie der Auslösung immunologischer Reaktionen.

Als Ursachen nichtchirurgischer Blutungen stehen verschiedene Punkte zur Diskussion: Verschlechterung der Thrombozytenfunktion (Zilla et al., 1989; Holloway et al., 1988), Hyperfibrinolyse (Stibbe et al., 1984), inadäquate Heparinneutralisation –„heparin rebound“- (Gollub, 1967) und Verbrauch der Gerinnungsfaktoren (Tilsner et al., 1990).

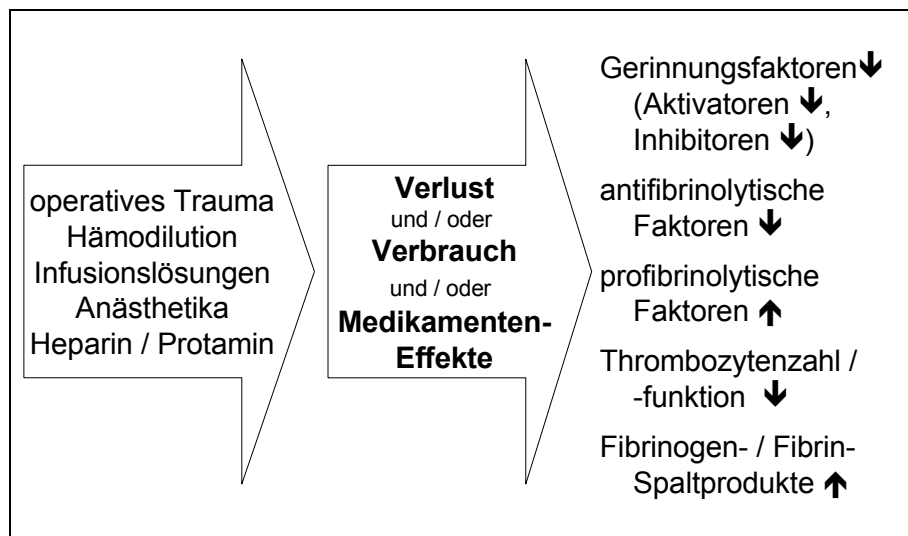


Abbildung 11: Pathogenese von Gerinnungsstörungen in der Herzchirurgie

Diese Abbildung zeigt im Überblick die Pathogenese der Gerinnungsstörungen und Eingriffe in die Physiologie. Das operative Trauma, die Hämodilution, die Infusionslösungen und Medikamente (Anaesthetika, Heparin und Protamin) führen zu einem Verlust und/ oder Verbrauch von Faktoren und/ oder Medikamenteneffekte. Dadurch kommt es zu einem Abfall der Gerinnungsfaktoren, der antifibrinolytischen Faktoren und Thrombozytenzahl und -funktion. Gleichzeitig werden profibrinolytische Faktoren erhöht, ebenso wie die Fibrinogen- und Fibrin-spaltprodukte.

Die heutigen Oxygenatoren und Schlauchsysteme der Herzlungenmaschine haben ein Fassungsvermögen von 1,2–2,0 Liter. Somit erfolgt ein exzessiver Oberflächenkontakt des Blutes mit Fremdmaterial. Die Folge wäre (ohne Antikoagulation) das Einsetzen des intrinsischen Gerinnungssystems. Durch die Kunststoffoberflächen wird der Faktor XII aktiviert, wodurch die Gerinnungskaskade in Gang gesetzt wird. Als Folge kommt es auch zu einem gesteigerten Verbrauch der Gerinnungsfaktoren. Zur Unterbrechung des Vorgangs dient wie erwähnt der Einsatz von Heparin, ein polysulfatiertes Mukopolysaccharid. Heparin bindet an Antithrombin III (AT III) und bewirkt einen um den Faktor von 1000 gesteigerte Hemmung von Thrombin gegenüber der Hemmung des Thrombins durch Antithrombin allein (Abbildung 12).

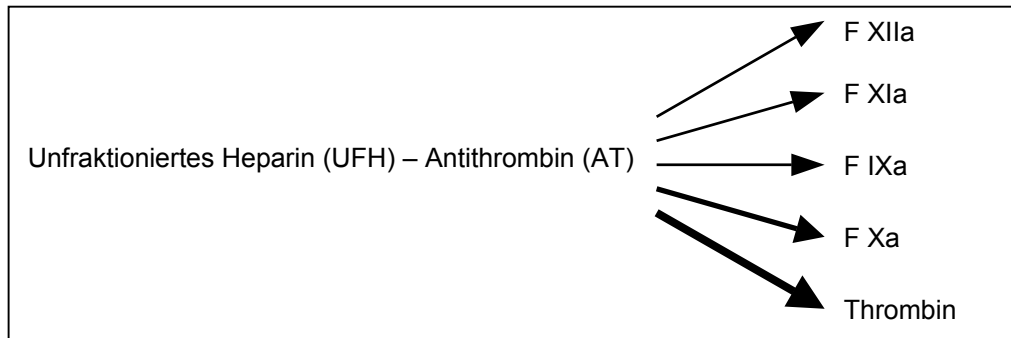


Abbildung 12: Heparinwirkung

Unfraktioniertes Heparin (UFH) geht mit Antithrombin (AT) einen Komplex ein und inaktiviert verschiedene Faktoren F XIIa, F XIa, F IXa, F Xa und Thrombin (stärkste Wirkung).

Es wird auch von einem Heparin-rebound berichtet. Nach Antagonisierung des Heparins mit Protamin trat nach einiger Zeit wieder eine Verstärkung der Blutgerinnung ein. Diese reagierte auf weitere Protamingabe positiv. Damit wurde gezeigt, dass nur zirkulierendes Heparin gebunden wird (Gollub, 1967).

Neben Faktor XII wird an den Oberflächen auch Präkallikrein (Pk) und hochmolekulares Kininogen (HMWK) aktiviert (D. Birnbaum in Hombach: Kardiovaskuläre Chirurgie, Kardiologie Band 3, 1990) (Abbildung 13). Kallikrein fördert die Aktivierung des Faktor XII, die Fibrinolyse, das Komplementsystem und über Bradykinin die Freisetzung von Gewebeplasminogenaktivator (t-PA).

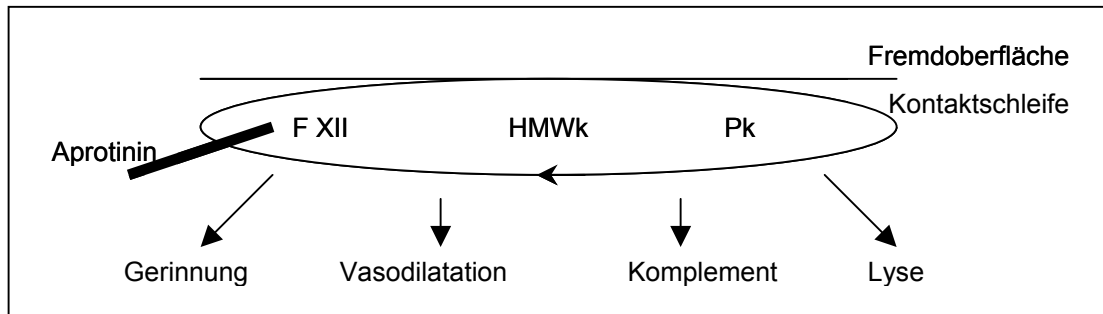


Abbildung 13: Kontaktschleife

An der Kunststoffoberfläche werden der Faktor XII, der die Gerinnungskaskade in Gang setzt, Präkallikrein (Pk) und hochmolekulares Kininogen (HMWK) aktiviert. Kallikrein aktiviert seinerseits auch den F XII, die Fibrinolyse und das Komplementsystem. Die Kinine bewirken eine Vasodilatation. Diese Beziehungen werden als Kontaktschleife bezeichnet. Diese Kontaktschleife kann durch Aprotinin gehemmt werden.

Kinine sind vasodilatatorische Gewebshormone. Sie bewirken über eine vermehrte Freisetzung von Thromboxan A₂ eine Thrombozytenaggregation und damit eine Thrombozytopenie. Das Komplementsystem zählt zum unspezifischen humoralen Abwehrsystem. Es verursacht Entzündungsreaktionen. Klinisch zeigen sich u.a. Temperaturanstieg, Leukozytose, erhöhte Kapillarpermeabilität mit Ödembildung und sekundären Organfunktionsstörungen.

Diese Beziehungen werden als Kontaktschleife bezeichnet und können durch den Proteaseinhibitor Aprotinin gehemmt werden. Aprotinin muss jedoch langsam injiziert werden, da es sonst zu Kreislaufreaktionen oder allergischen Reaktionen kommen kann.

Die Thrombozyten sind ein essentieller Bestandteil des Gerinnungssystems. Zirkulierende Thrombozyten sind in der Regel inaktiv. Physiologische Stimuli (z.B. Kollagen, Thrombin, Scherkräfte) führen zur Aktivierung, dann zur Anlagerung (Adhäsion) der Thrombozyten an den geschädigten Gefäßwänden und zu ihrer Zusammenballung (Aggregation). Dem aktivierten Thrombozyt wird die Anbindung an die Gefäßverletzung bzw. das Gerinnsel ermöglicht. Ferner werden bei der

Thrombozytenaktivierung prokoagulatorische Faktoren freigesetzt (Thromboxan A₂, Faktor V, Adenosindiphosphat (ADP)) sowie vasokonstriktorische Faktoren (Thromboxan A₂). Durch das Thrombozytenaggregat und die Vasokonstriktion wird der Ablauf der plasmatischen Gerinnung oft erst ermöglicht, da diese unter den Flussbedingungen nicht ablaufen kann. Während EKZ fällt die Thrombozytenzahl i.d.R. um ungefähr 40 % ab (Cullmann et al., 1980). Dies hängt von der Operationstechnik und von den Bedingungen während HLM ab. Des Weiteren zeigt Protamin, das Heparin neutralisiert, durch einen Heparin-Protamin-Komplex Effekte an den Blutplättchen (Anzahl und Funktion) und auf die Fibrinolyse (Holloway et al., 1988). Protamin wirkt paradoxerweise, obwohl es Heparin neutralisiert, auch fibrinolytisch (Holloway et al., 1988). Durch die EKZ kommt es zur Thrombozytopenie und Thrombozytenfunktionsstörung (Holloway et al., 1988).

4.5 Faktor XIII

4.5.1 Allgemein

Die Leber ist der Hauptsyntheseort des plasmatischen Faktor XIII (Ballerini et al., 1995). Somit können diverse Lebererkrankungen eine erniedrigte Faktor XIII-Konzentration bedingen. Ein erworbener Faktor XIII-Mangel kann auch bei verschiedenen Erkrankungen auftreten, wie zum Beispiel entzündlichen Darmerkrankungen, hämatologischen Erkrankungen, disseminierter intravasaler Gerinnung (DIC), septischen Infektionen und bei großen chirurgischen Eingriffen, zu denen die Herzchirurgie zählt.

- Struktur und Aktivierung

Der Faktor XIII liegt im Plasma mit einem Molekulargewicht von 320 000 vor (Schwartz et al., 1973) und besteht aus je zwei identischen Untereinheiten A und B (A₂B₂) (Lorand et al., 1993). Enzymatische Aktivität besitzt ausschließlich die Untereinheit A (Mosesson, 1990).

Im ersten Schritt spaltet Thrombin ein Aktivierungspeptid von der A-Untereinheit ab. Dies führt zur Demaskierung des aktiven Zentrums. Jedoch wird dieses noch von der B-Untereinheit verdeckt. In Anwesenheit von Kalziumionen (bei Thrombozyten) und Kalzium und Fibrinogen (bei Plasma) kommt es zur Abspaltung der B-Einheit und damit zum aktiven Faktor XIII (A₂^{*}) (Lorand et al., 1993; Mosesson, 1990). Die A₂-Untereinheit bindet vollständig an Fibrin und zirkuliert im Gegensatz zur B₂-Einheit nicht im Plasma.

- Funktion

Die spontan polymerisierten Fibrinmonomere werden von Faktor XIII kovalent vernetzt. Des Weiteren kommt es mit Hilfe des Faktor XIII zu einer höhergradigen Quervernetzung. Es entstehen sogenannte D-Trimere und D-Tetramere. Dies erhöht die Stabilisierung des Fibringerinnsels. Ebenso wie Fibrin kann auch Fibrinogen zur Quervernetzung beitragen. Verschiedene Adhäsivproteine wie z.B. von-Willebrand-Faktor (vWF) und Fibronectin werden von Faktor XIII mit Fibrin vernetzt (Devine et al., 1996). Zur weiteren Stabilität des Gerinnsels wird der Fibrinolyseinhibitor α_2 -Antiplasmin eingebaut und schützt damit vor Lyse durch Plasmin (Devine et al., 1996). Physiologische Faktor XIII-Inhibitoren konnten bisher nicht nachgewiesen werden.

4.5.2 Bestimmung des Faktor XIII

Faktor XIII ist ein Gerinnungsparameter, der von den herkömmlichen Gerinnungstests nicht erfasst wird, da er nach der Fibrinbildung wirkt, welche den Endpunkt der üblichen Tests (Quick, PTT, Thrombinzeit) darstellt. Er ist das einzige nicht proteolytisch wirkende Enzym innerhalb des plasmatischen Gerinnungssystems.

Der seit 1991 verfügbare photometrische Test von Fickenscher et al. ist in bezug auf Präzision, Schnelligkeit und Handhabung sehr gut. Dem zu untersuchenden Plasma wird Thrombin und Kalziumionen zugefügt. Dadurch bildet sich Fibrin. Dieses aktiviert dann Faktor XIII. Der aktivierte Faktor XIII vernetzt einen Glycinethylester mit einem glutaminhaltigen Peptidsubstrat. Das freigesetzte Ammoniak wird durch Glutamatdehydrogenase in α -Ketoglutarat eingebaut und der reduzierte Nicotinsäureamid-adenin-dinucleotid (NADH) -Verbrauch photometrisch bei 340 Nanometer (nm) gemessen (Fickenscher et al., 1991).

Auf diese Weise wird die Faktor XIII-Konzentration indirekt gemessen. Um jedoch einen Faktor XIII-Mangel zu erfassen, muss die Bestimmung direkt erfolgen. Eine Ausnahme bildet die Thrombelastographie (M. Barthels, H. Poliwoda: Gerinnungsanalysen, 1997).

4.5.3 Die Bedeutung des Faktor XIII

Um den Effekt des Faktor XIII bei der Blutgerinnselfestigkeit nachzuweisen, gaben Shen und Lorand zu normalen Plasma spezifische Inhibitoren (z.B. Hydroxylamin) der Fibrinstabilisation zu. Sie bestimmten dann die Festigkeit des Gerinnsels. Diese Inhibitoren verhindern die Bildung der γ -Glutamyl- ϵ -Lysin Bindungen. Es wurde festgestellt, dass die Inhibitoren die Festigkeit auf ca. 1/5 des Ausgangswertes reduzierten. 80%iger Verlust der Gerinnselfestigkeit zeigte sich auch in Faktor XIII-

Mangelplasmen. Dies wurde dadurch gezeigt, dass bei Zugabe von gereinigtem Faktor XIII eine bis zu fünffache Zunahme der Festigkeit erreicht wurde (Shen et al., 1983).

Ein Beispiel außerhalb der Herzchirurgie sind die akut entzündlichen Darmerkrankungen. Sie gehen häufig mit intestinalen Blutverlusten einher und einem Mangel an Faktor XIII. Lorenz et al. zeigten in einer Studie eine klinische Verbesserung durch eine Faktor XIII-Substitution bei Patienten mit akuter therapieresistenter Colitis ulcerosa (Lorenz et al., 1996).

Die Bedeutung des Faktor XIII ist auch bei Patienten mit angeborenen Faktor XIII-Mangel (autosomal dominant) zu sehen. Sie neigen zu hämorrhagischer Diathese. Die Patienten sind einer erhöhten Gefahr der intrakraniellen Blutungen ausgesetzt. Bei einem Viertel der Fälle treten auch Wundheilungsstörungen auf (Rasche, 1975). Wegen der Schwere der Erkrankungen wird eine prophylaktische Gabe des Faktor XIII empfohlen (Rasche, 1975).

Shainoff et al. untersuchten bei 19 Patienten, die sich einer koronaren Bypassoperation unterzogen, ob Faktor XIIIa eine Verbesserung der Gerinnselfestigkeit bringt und damit auch eine Reduzierung der postoperativen Blutung. Shainoff et al. zeigten eine inverse Korrelation zwischen Faktor XIIIa-Konzentration und postoperativen Blutungen, die durch das Drainagevolumen dokumentiert wurden. Am Beginn und während der extrakorporalen Zirkulation (EKZ) ging der Verlust an Faktor XIIIa über das Maß hinaus, welches durch die Hämodilution begründet werden kann. Dies zeigt sich im Vergleich mit dem Fibrinogenwert, der nur im Verhältnis zur Hämodilution sank. Bei Initiation der EKZ fiel die Faktor XIIIa-Konzentration auf 43% (im Gegensatz zu der des Fibrinogen auf 58%) des Initialwertes. Die Ursache für den Faktor XIII Abfall ist nicht bekannt. Shainoff et al. fanden bei sechs von neunzehn Patienten, die sich einer kardiopulmonalen Bypassoperation unterzogen, einen Faktor

XIIIA Abfall auf 30% des Normalwertes während EKZ, weiche Gerinnsel und Wundsekret (Shainoff et al., 1994).

Goedje et al. untersuchten die Faktor XIII-Spiegel vor und nach der Anwendung der Herzlungenmaschine und ob eine postoperative Gabe von Faktor XIII den Blutverlust und Fremdblutverbrauch reduziert. Zweiundzwanzig Patienten (die sich einer aortokoronaren Bypassoperation mit Einsatz der Herzlungenmaschine unterzogen) wurden in der Studie von Goedje in zwei Gruppen eingeteilt. Die Faktor XIII-Gruppe erhielt 2500 I.E. Faktor XIII (Fibrogammin®) postoperativ. Bei der Kontrollgruppe erfolgte keine Substitution. Intraoperativ fiel die Faktor XIII-Konzentration in beiden Gruppen ab. Die Substitutionsgruppe profitierte signifikant in Bezug auf die postoperative Transfusionen. Sie erreichte mit Faktor XIII-Gabe, im Gegensatz zur Kontrollgruppe, wieder normwertige Faktor XIII-Spiegel. Des Weiteren war das gemessene Drainagevolumen in der Faktor XIII-Gruppe niedriger und es verringerte sich die Fremdblutgabe (Goedje et al., 1998).

Ein relevanter Faktor der Gerinnungsproblematik in der Herzchirurgie ist der Faktor XIII. Wie die Arbeiten von Shainoff und Goedje zeigen, fällt der Faktor XIII im Rahmen herzchirurgischer Eingriffe ab, welcher mit vermehrten Blutungen assoziiert ist. Eine Supplementation von Faktor XIII bei allen Patienten führt im Vergleich zu einer Kontrollgruppe zu einem reduzierten Fremdblutverbrauch, wobei das Verfahren insgesamt jedoch nicht wirtschaftlich war, da die Kosten des Faktor XIII-Präparates die eingesparten Blutprodukte überstiegen.

Prinzipiell ist anzumerken, dass nicht zu erwarten ist, dass von einer sehr spezifischen Therapie wie der Faktor XIII-Supplementation alle herzchirurgischen Patienten im gleichen Maße profitieren. Dies bestätigen auch die vorgestellten Messergebnisse, welche eben bei einigen Patienten einen weitaus höheren Effekt einer Faktor XIII-Zugabe auf die Gerinnselfestigkeit zeigte, als bei anderen Patienten. Verfahren, welche

ermöglichen die Therapieindikation zu individualisieren, sowie einen Nachweis der Wirksamkeit der therapeutischen Intervention ermöglichen sind wünschenswert und werden zukünftig sicherlich verstärkt Anwendung finden.

Hier ist zu berücksichtigen, dass das Faktor XIII-Konzentrat ebenfalls ein Fremdblutpräparat darstellt. Es handelt sich allerdings um ein Hochkonzentrat mit geringen anderen Plasmaproteinbestandteilen, außer Faktor XIII und Albumin (Stabilisator), so dass Effekte auf das Immunsystem des Patienten deutlich unwahrscheinlicher sind, als bei der Transfusion von Fremdblutprodukten wie Erythrozytenkonzentrate und gefrorenes Frischplasma (FFP). In Bezug auf die Übertragung von Infektionen ist heute ein Faktorhochkonzentrat durch moderne Virusinaktivierungsverfahren sowie die Kontrolle der Einzelspenden und Plasmaprodukte durch Antikörpersuchtests und indirekten Gennachweis (Hepatitis-, HIV-Viren) mittels Polymerase Kettenreaktion (PCR)-Verfahren ein extrem hohes Maß an Sicherheit erreicht worden. Hingegen weisen Blutprodukte wie Erythrozytenkonzentrate oder FFP auch heute noch ein weitaus höheres Risiko einer Infektion aus.

In einer Untersuchung zeigten Calatzis et al., dass die Festigkeit von Plasmagerinnenseln im Thrombelastogramm durch die in-vitro-Zugabe von Faktor XIII ansteigt und dass dieser Effekt invers mit der initialen Faktor XIII-Aktivität korreliert (Calatzis et al., 1997).

Die Gerinnselfestigkeit ist ein funktioneller Parameter, welcher das Ergebnis des Gerinnungsprozesses als Endresultat der Fibrinbildung und Polymerisation sowie der Quervernetzung durch Faktor XIII quantifiziert. Die Steigerung der Gerinnselfestigkeit durch Faktor XIII-Zugabe wird hier als Resultat einer veränderten Gerinnselfestigkeit und Quervernetzung angesehen. Hier ist noch zu bemerken, dass das dreidimensionale Fibrinnetzwerk das Leitsystem für einsprossende Fibroblasten fungiert und somit eine wichtige Funktion für die

Wundheilung hat. Insofern wäre es durchaus denkbar, dass Patienten, welche in vitro einen besonders starken Effekt auf die Faktor XIII-Zugabe zeigen, spontan (ohne Faktor XIII-Zugabe) eine irreguläre Gerinnselstruktur aufweisen und von einer Faktor XIII-Supplementation auch in vivo profitieren würden. Durch die zentrale Rolle des Gerinnsels für Blutstillung und nachfolgender Wundheilung sind hier klinisch relevante Effekte einer Faktor XIII-Supplementation durchaus plausibel.

Eine Studie in Japan zeigte, bei Patienten mit verminderter Wundheilung, einen Benefit bei Gabe von Faktor XIII. Die Verbesserung der Wundheilung wurde von einem unabhängigen Expertenteam beurteilt (Mishima et al., 1984).

4.6 Thrombelastographie

4.6.1 Klassische Thrombelastographie

Die Thrombelastographie wurde 1948 von Hartert eingeführt. Damit ist die kontinuierliche Messung des Gerinnungsprozesses möglich. Die folgende Abbildung zeigt das Prinzip der klassischen Thrombelastographie nach Hartert (Abbildung 14).

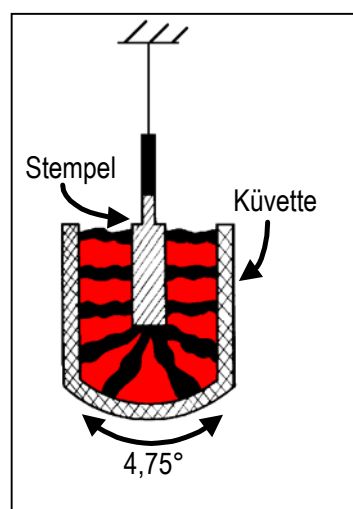


Abbildung 14: Prinzip der klassischen (konventionellen) Thrombelastographie

Beim klassischen TEG dreht sich die auf 37°C erwärmte und mit Vollblut gefüllte Küvette mit einem Winkel von 4°75' (4 Grad 75 Minuten) abwechselnd nach rechts und links. Der Stempel, der frei an einem Torsionsdraht hängt, taucht in die Küvette ein. Wenn sich ein Gerinnsel bildet, haftet es an den Oberflächen von Stempel und Küvette an und überträgt die Drehung der Küvette auf den Stempel. Die Drehung des Stempels ist somit ein Maß für die Festigkeit des Gerinnsels. Dieser Vorgang wird aufgezeichnet und somit bildlich dargestellt. Verschiedene Beispiele sind in Abbildung 15 zu sehen. Sie zeigen den bildlichen Ablauf bei verschiedenen Gerinnungszuständen des Patienten.

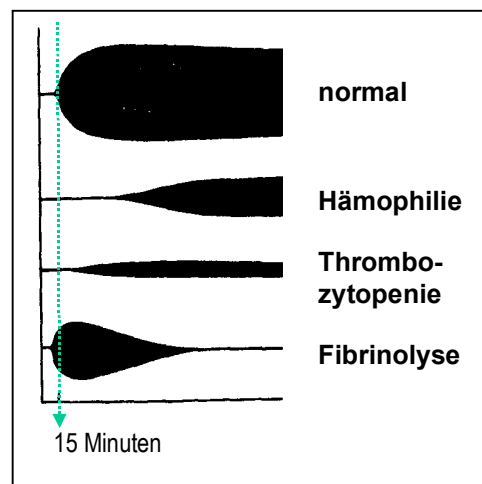


Abbildung 15: Thrombelastogramme

Nicht-aktivierte TEG-Messungen geben einen Überblick über den Gerinnungsprozess. Der Verlauf der Festigkeit ergibt typische Bilder je nach Gerinnungssituation. Nachteile: Messung sind langwierig und relativ unspezifisch.

Die anschließende Abbildung zeigt das Verhältnis von der Bestimmung der Trübung der Probe während des Gerinnungsablaufs (wie z.B. bei einer PTT-Bestimmung) und der Bestimmung der Gerinnselfestigkeit in der Thrombelastographie. Bei den konventionellen Gerinnungstests werden die Prozesse der Polymerisation, Quervernetzung und Fibrin-Thrombozyten-Interaktion nicht erfasst. (Abbildung 16).

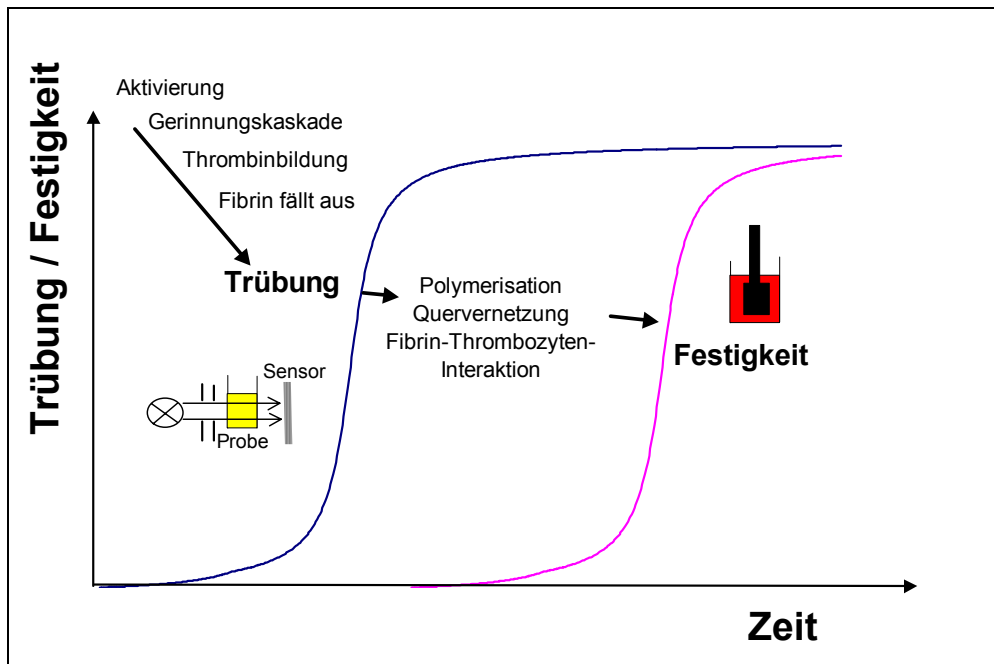


Abbildung 16: Verhältnis von der Bestimmung der Trübung

Diese Abbildung zeigt das Verhältnis von der Bestimmung der Trübung der Probe während dem Gerinnungsprozess (wie diese während einer Quick- oder aPTT-Messung erfolgt) und der Bestimmung der Gerinnselfestigkeit in der TEG. Die Prozesse der Polymerisation, Quervernetzung und Fibrin-Thrombozyten-Interaktion werden mittels der Standard-Gerinnungstests Quick und aPTT nicht erfasst.

4.6.2 roTEG

Wir verwenden in unserer Studie den roTEG Coagulations Analyzer. Das roTEG basiert auf einer Weiterentwicklung des Thrombelastogramms nach Hartert. Es beruht auf der Vereinigung der konventionellen Thrombelastographie und der Verwendung von aktivierten Blutproben.

Die Probe (Blut oder Plasma) wird in eine zylindrische Küvette gebracht. In die Probe taucht ein Stempel ein, welcher mittels einer Feder abwechselnd um $4,75^\circ$ nach rechts und links gedreht wird (Drehpendelbewegung).

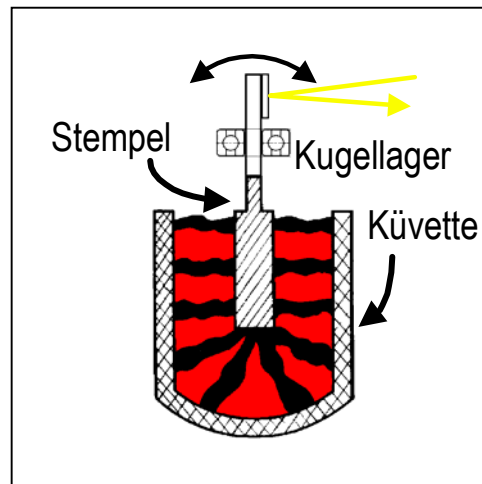


Abbildung 17: Prinzip der roTEG-Analyse

Die Achse, welche den Stempel aufnimmt, wird durch ein Kugellager mechanisch stabil geführt. Dadurch werden die Freiheitsgrade der Achse auf Rotation (entspricht roTEG) begrenzt (Abbildung 17). Das Instrument ist dadurch stoßunempfindlich und leicht transportabel (die hohe Stoßempfindlichkeit ist eines der großen Probleme der konventionellen Thrombelastographie).

Solange die Probe flüssig ist, ist die Drehung des Stempels ungehindert. Wenn sich ein Gerinnsel bildet, haftet es den Oberflächen von Stempel und Küvette an, und wirkt einer Drehung des Stempels entgegen (gegen das Rückstellmoment der Feder, welche den Stempel antreibt).

Die Drehung des Stempels wird mittels einer Anordnung Lichtquelle - Spiegel - CCD-Zeilensensor optisch abgetastet und durch ein internes 32-bit Computersystem in Echtzeit verrechnet.

Die Drehung des Stempels wird in die TEG-Amplitude umgerechnet, welche ein stetiges Maß für die Gerinnselfestigkeit darstellt. Die Aufzeichnung der TEG-Amplitude gegen die Zeit ergibt das Thrombelastogramm.

4.6.3 Vergleich der klassischen Thrombelastographie und dem roTEG

Beim roTEG wird das Meßsystem durch ein Kugellager geführt (Abbildung 17). Dadurch ist es gegenüber Erschütterungen und Vibrationen unempfindlich. Es kann transportiert werden und ist somit vor Ort (z.B. im Operationssaal) einsetzbar.

Im Gegensatz zum klassischen TEG dreht sich beim roTEG der Stempel und nicht die Küvette. Wenn sich ein Gerinnsel bildet, haftet es an den Oberflächen von Stempel und Küvette an, und wirkt einer Drehung des Stempels entgegen.

Die Auswertung der roTEG-Analysen erfolgt automatisch und kann auf dem Bildschirm abgelesen werden. Die Ergebnisse korrelieren sehr gut mit den konventionellen TEG Bestimmungen (Calatzis et al., 1996, P87).

Wir verwenden Zitratblut, um eine Gerinnungsaktivierung unmittelbar nach Abnahme der Probe aus dem ZVK zu verhindern. Somit könnte auch später noch eine Kontrolluntersuchung laufen. Um unsere Messungen dann zu starten, rekalkifizieren wir die Proben erst mit gepufferter Kalziumchloridlösung. Gepufferte Kalziumchloridlösung nehmen wir um einen eventuellen Einfluss eines niedrigen pH-Wertes oder ionisiertes Kalzium zu vermeiden.

Des weiteren aktivieren wir unsere Proben mit Daptin® (ein Aktivator des intrinsischen Gerinnungssystems). Damit ahmen wir den Gerinnungsablauf im Körper nach. So werden die Messungen beschleunigt und die Reproduzierbarkeit gesteigert (Calatzis et al., 1996, P87).

Die Analysen laufen alle bei 37°C Körpertemperatur ab. Dazu wird das roTEG-Gerät bereits vorab eingeschaltet, damit es sich (v.a. Küvette und Stempel) auf 37°C erwärmt. Niedrigere Temperaturen würden den Gerinnungsprozess verlangsamen und somit falsch verlängerte r-Werte

liefern (Wagner et al., 1994). Downing et al. stellten in ihrer Studie fest, dass bei hypothermen Blutproben die k- und r-Werte signifikant verlängert waren. MA war nicht signifikant betroffen (Downing et al., 1995).

4.6.4 Einsatz des Thrombelastogramm in der Klinik

Die gemessenen Veränderungen im prä- und postoperativen Thrombelastogramm entsprechen den in der Literatur bekannten Veränderungen. In vielen vor allem US-amerikanischen Zentren wird die Thrombelastographie für die Steuerung der intra- und postoperativen Therapie angewendet.

Spiess et al. verglichen in ihrer Studie die Überwachung der intra- und postoperativen Blutung bei herzchirurgischen Operationen mit Hilfe konventioneller Gerinnungstests und mit dem Thrombelastogramm. Die herkömmlichen Gerinnungstests sind nicht fähig Thrombozytenveränderungen anzuzeigen. Diese Plättchenveränderungen und die Fibrinolyse sind jedoch wichtige Parameter in der Gerinnungsproblematik in der Herzchirurgie (Spiess, 1995). Spiess et al. zeigten einen signifikanten Rückgang bei der Gabe von Fremdblut und der Notwendigkeit einer Reexploration in der Gruppe, die mit dem TEG überwacht wurde (Spiess, 1995).

Es konnte gezeigt werden, dass das Thrombelastogramm für Gerinnungsunregelmäßigkeiten in der Herzchirurgie und in der Lebertransplantation die beste Sensitivität und Spezifität der verfügbaren Gerinnungstests für abnorme Blutungen zeigt (Essell et al., 1993).

Bei der Lebertransplantation konnte mit Hilfe des Thrombelastogramms die Fremdblutgabe reduziert werden und die Faktorsubstitution überwacht werden (Kang et al., 1985).

Auch in der Kinderkardiochirurgie bewiesen Martin et al. eine 100%ige Übereinstimmung zwischen einem unnormalen TEG und exzessiver Blutung. Die Autoren zeigten, dass die maximale Amplitude des TEGs nach extrakorporaler Zirkulation der beste Indikator für Blutungen ist (Martin et al., 1991).

In einer Studie mit 34 herzchirurgischen Patienten beschrieb Kang et al. die Messungen mit dem TEG und konventionellen Methoden. 92% der Patienten erhielten gefrorenes Frischplasma und 30% auch Plättchenkonzentrate. Bei Betrachtung des TEGs ergab sich in allen Fällen eine überflüssige Gabe des FFP und bei 60% der Thrombozyten (Kang et al., 1989).

Für die weitergehende klinische Evaluation unserer Studie wird folgendes Konzept ausgearbeitet. Zunächst einmal ist es aller Voraussicht nach ineffizient klinisch unauffälligen Patienten, welche erfahrungsgemäß ein geringes Risiko für postoperative Komplikationen aufweisen, durch Transfusion von Fremdblutprodukten zu therapieren, da diese Patienten in aller Regel auch ohne jede (teure) Gabe eines Fremdblutproduktes gesunden. Bei Risikopatienten allerdings könnte man durch die in vitro-Messung abschätzen, ob ein vergleichsweise starker Effekt einer Faktor XIII-Gabe zu erwarten ist. Patienten, welche einen vergleichsweise starken Effekt von Faktor XIII zeigen (z.B. über 50% Gerinnselfestigkeitsanstieg) könnte man doppelblind randomisiert Faktor XIII oder Placebo verabreichen. Zur Risikostratifizierung könnte entweder der klinische Eindruck des Operateurs als Einschlusskriterium oder das postoperative Thrombelastogramm angewendet werden (von Normbereich abweichendes TEG als Einschlusskriterium).

Unsere Ergebnisse und die amerikanischer Studien zeigen, dass die Thrombelastographie eine Methode darstellt, die Gerinnungsprozesse während herzchirurgischer Eingriffe zu betrachten.

5 Zusammenfassung

Zur Durchführung herzchirurgischer Operationen kommt im Normalfall die sogenannte Herzlungenmaschine zum Einsatz. Dies bedeutet einen exzessiven Oberflächenkontakt des Blutes mit Fremdmaterialien. Es kommt zur Aktivierung des intrinsischen Gerinnungssystems mit all ihren Folgen. Daher wird, während der Verwendung der Herzlungenmaschine, zur Antikoagulierung Heparin eingesetzt. Am Ende neutralisiert Protamin die Wirkung von Heparin.

In verschiedenen Studien konnte bewiesen werden, dass die Konzentration von Faktor XIII (auch fibrinstabilisierender Faktor genannt) postoperativ abgefallen ist. Faktor XIII ist ein Bestandteil des Gerinnungssystems.

Er hat seine Wirkung am Ende der Kaskade. Faktor XIII vernetzt kovalent die spontan polymerisierten Fibrinmonomere. Dies erhöht die mechanische Belastbarkeit des Gerinnsels. Somit folgt auch eine erhöhte Lyseresistenz. Die Quervernetzung des Fibrins ist ebenso Voraussetzung für das Einsprossen der Fibroblasten. Somit ist es mitentscheidend für die Qualität der Wundheilung. Da Faktor XIII nach der Fibrinbildung wirkt, wird er durch die herkömmlichen Gerinnungstests nicht erfasst. Dies könnte eine Erklärung für postoperative Blutungen sein, auch wenn die konventionellen Gerinnungstests keine Auffälligkeiten zeigen.

Shainoff et al. zeigten, dass ein Faktor XIII-Abfall während herzchirurgischen Operationen mit erhöhten Blutungen korreliert. Goedje et al. konnten beweisen, dass eine Faktor XIII-Substitution das Blutungsrisiko reduziert. Der Faktor XIII-Test nach Fickenscher findet im artifiziellen Milieu statt. Er erlaubt daher keine Indikationsstellung zur Faktor XIII-Gabe. Wir untersuchten mit Hilfe des sogenannten roTEGs, dass ein funktionelles Korrelat des Faktor XIII-Abfalls besteht. Es muss

jedoch davon ausgegangen werden, dass nicht alle Patienten gleichermaßen von einer Substitution profitieren.

Wir konnten zeigen, dass mit dem roTEG eine Möglichkeit besteht, bereits im Operationsraum, die Indikation für eine Faktor XIII-Substitution zu stellen. Weitere Studien sollen zeigen, dass die Patienten, für die die Indikationsstellung der Substitution anhand des roTEGs gestellt wurde, klinisch profitieren.

Literaturverzeichnis

Baer, U., Bauknecht, J., Stangl, T., Häring, R.

Verminderung postoperativer Wundheilungsstörungen durch prä- oder postoperative quantitative Faktor-XIII-Substitution.

Zentralbl. Chr. 105 (1980) 642 – 651

Ballerini, G., Gemmati, D., Moratelli, S., Morelli, P., Serino, M.L.

A photometric method for the dosage of factor XIII applied to the study of chronic hepatopathies.

Thromb. Res. 78 (1995) 451 – 456

Barthels, M., Poliwoda, H.

Fibrinstabilisierender Faktor XIII.

In: „Gerinnungsanalysen, Schnellorientierung, Befundinterpretation, klinische Konsequenzen“,

Barthels, M., Poliwoda, H. (Hrsg.), Georg Thieme Verlag, Stuttgart – New York, 1997, 5. Auflage, 291 - 294

Birnbaum, D.

Pathophysiologie , Technik und Klinik der extrakorporalen Zirkulation.

In: “Kardiovaskuläre Chirurgie, Kardiologie Band 3“,

Hombach, V. (Hrsg.), Schattauer Verlag,

Stuttgart – New York, 1990, 1 – 25

Bleese, N.

Myokardprotektion.

In: “Kardiovaskuläre Chirurgie, Kardiologie Band 3“,

Hombach, V. (Hrsg.), Schattauer Verlag,

Stuttgart – New York, 1990, 27 - 45

Calatzis, A.N., Calatzis, A.L., Fritsche, P., Kling, M., Hipp, R., Stemberger, A.

An analysis of the correlation of the roTEG Coagulation Analyzer and the Hellige Thrombelastograph D.

Ann. Hematol. 72 (suppl. 1) (1996) P87

Calatzis, A.N., Fritsche, P. Calatzis, A.L., Kling, M., Hipp, R., Stemberger, A.
A comparison of the technical principle of the roTEG Coagulation Analyzer and
conventional thrombelastographic systems.
Ann. Hematol. 72 (suppl. 1) (1996) P90

Calatzis, A.N., Kling, M., Calatzis, A.L., Mielke, L., Hipp, R., Stemberger, A.
Fast and specific coagulation monitoring through modified thrombelastography.
Ann. Hematol. 72 (suppl. 1) (1996) P92

Calatzis, A.N., Mößmer, G., Stemberger, A., Lorenz, R.
Increase of firmness of plasma clots depending on initial factor XIII activity by in
vitro addition of factor XIII in 25 patients.
Ann. Hematol. 74 (suppl. 2) (1997) A143

Caprini, J.A., Arcelus, J.I., Goldshteyn, S., Hoffman, K.N., Coats, R.W.
Thrombelastography: Measuring statistical probabilities.
Semin. Thromb. Hemost. 21 (suppl. 4) (1995) 14 – 20

Chandler, W.L.
The thromboelastograph and the thromboelastograph technique.
Semin. Thromb. Hemost. 21 (suppl. 4) (1995) 1 – 6

Cullmann, W., Müller, N., Lie, T.B., Kladetzky, R.G., Jürgens, P.
Coagulation parameters and heparin levels in open–heart surgery.
Res. Exp. Med. 177 (1980) 111 - 117

Devine, D.V., Bishop, P.D.
Platelet-associated factor XIII in platelet activation, adhesion, and clot
stabilisation.
Semin. Thromb. Hemost. 22 (1996) 409 – 413

Downing, L.K., Ramsay, A.E., Swygert, T.H., Hicks, K.N., Hein, H.A.T.,
Gunning, T.C., Suit, C.T.
Temperature corrected thrombelastography in hypothermic patients.
Anesth. Analg. 81 (1995) 608 – 611

Edbring, R., Seitz, R., Kröninger, A.
Faktor-XIII-Mangelkrankungen: Klinik und Therapie.
In: „Hämostasiologie. Molekulare und zelluläre Mechanismen, Pathophysiologie und Klinik“,
Müller-Berghaus, G., Pötzsch, B. (Hrsg.), Springer-Verlag
Berlin-Heidelberg, 1999, 299 - 303

Essel, J.H., Martin, T.J., Salinas, J., Thompson, J. M., Smith, V.C.
Comparison of thrombelastography to bleeding time and standard coagulation tests in patients after cardiopulmonary bypass surgery.
J. Cardiothorac. Vasc. Anest. 7 (1993) 410 – 415

Fickenscher, K., Aab, A., Stuber, W.
A photometric assay for blood coagulation factor XIII.
Throm. Haemost. 65 (1991) 535 – 540

Gierhake, F.W., Papstavrou, N., Zimmermann, K., Bohn, H., Schwick, H.G.
Prophylaxe postoperativer Wundheilungsstörungen durch Faktor-XIII-Substitution.
Dtsch.Med. Wschr. 99 (1974) 1004 – 1009

Goedje, O., Haushofer, M., Lamm, P., Reichart, B.
The effect of factor XIII on bleeding in coronary surgery.
Thorac. Cardiovasc. Surg. 46 (1998) 263 – 267

Gollub, S.
Heparin rebound in open heart surgery.
Surg. Gynecol. Obstet. 124 (1967) 337 - 346

Heins, M., Fahron, U., Withold, W., Rick, W.
Optimisation of a new continuous uv assay for the determination of blood coagulation factor XIII activity in human plasma.
Eur. J. Clin. Biochem. 32 (1994) 479 – 483

Holloway, D.S., Summaria, L., Sandesara, J., Vagher, J.P., Alexander, J.C., Caprini, A.
Decreased platelet number and function and increased fibrinolysis contribute to postoperative bleeding in cardiopulmonary bypass patients.
Thromb. Hemost. 59 (1988) 62 – 67

- Homann, B., Blumenberg, D., Lerner, H.
Zum Einfluss der Narkose auf den Blutgerinnungsfaktor XIII.
Anaesthesist 33 (1984) 145 - 148
- Kang, Y., Martin, L.K., Marquez, J., Lewis, J.H., de Wolf, A.
Thrombelastographic monitoring of coagulation during cardiac surgery.
Anesthesiology 71 (1989) A8
- Kang, Y.G., Martin, D.J., Marquez, J., et al.
Intraoperative changes in blood coagulation and thrombelastographic monitoring
in liver transplantation.
Anesth. Analg. 64 (1985) 888 – 896
- Kettler, D., Kietzmann, D., Kazmeier, S., Mündemann, A.
Extrakardiale Risikofaktoren in der Herzchirurgie – Bedeutung der Narkose.
Z. Kardiol. 79 (suppl. 4) (1990) 79 - 85
- Lange, R.
Herzchirurgie.
In: „Chirurgie“,
Siewert, J.R. (Hrsgs.), Springer-Verlag,
Berlin-Heidelberg-New York, 1998, 6. Auflage, 352 - 355
- Lillehei, C.W.
The birth of open-heart surgery: then the golden years.
Cardiovascular surgery 3 (1994) 308 - 317
- Lorand, L., Jeong, J.M., Radek, J.T., Wilson, J.
Human plasma factor XIII : Subunit interactions and activation of zymogen.
Method. Enzymol. 222 (1993) 22 - 35
- Lorenz, R., Olbert, P., Born, P.
Factor XIII in chronic inflammatory bowel diseases.
Semin. Thromb. Hemost. 22 (1996) 451 – 455
- Mallet, S.V., Cox, D.J.A.
Thrombelastography.
Br. J. Anaesth. 69 (1992) 307 – 313

Martin, P., Horkay, F., Rajah, S.M., Walker, D.R.
Monitoring of Coagulation status using thromboelastography during paediatric open heart surgery.
Int. J. Clin. Monit. Comput. 8 (1991) 183 - 187

Mishima, Y., Nagao, F., Ishibiki, K., Matsuda, M., Nakamura, N.
Faktor XIII in der Behandlung postoperativer therapierefraktärer Wundheilungsstörungen.
Chirurg 55 (1984) 803 – 808

Mosesson, M.W.
Fibrin polymerization and its regulatory role in hemostasis.
J. Lab. Clin. Med. 116 (1990) 8 - 16

Neef, H.
Steuerung der Blutgerinnung bei extrakorporaler Zirkulation.
Med. Klein. 66 (1971) 16 – 21

Pötzsch, B.
Faktor XIII: Biochemie, Molekularbiologie und Physiologie.
In: „Hämostaseologie. Molekulare und zelluläre Mechanismen, Pathophysiologie und Klinik“
Müller-Berghaus, G., Pötzsch, B. (Hrsg.), Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg, 1999, 291 - 292

Rasche, H.
Blutgerinnungsfaktor XIII und Fibrinstabilisierung.
Klein. Wschr. 53 (1975) 1137 – 1145

Shainoff, J.R., Estafanous, F.G., Yared, J.P., DiBello, P.M., Kottke-Marchant, K., Loop, F.D.
Low factor XIII levels are associated with increased blood after coronary artery bypass grafting.
J. Thorac. Cardiovas. Surg. 108 (1994) 437 - 445

Schwartz, M.L., Pizzo, S.V., Hill, R.L., McKee, P.A.
Human factor XIII from plasma and platelets.
J. Biol. Chem. 248 (1973) 1395 – 1407

Shen, L., Lorand, L.

Contribution of fibrin stabilization to clot strength. Supplementation of factor XIII-deficient plasma with the purified zymogen.

J. Clin. Invest. 71 (1983) 1336 – 1341

Spiess, B.D.

Thrombelastography and cardiopulmonary bypass.

Semin. Thromb. Hemost. 21 (suppl.4) (1995) 27 - 33

Stibbe, J., Kluft, C., Brommer, E.J.P., Gommers, H., DeJong, D.S., Nauta, J.

Enhanced fibrinolytic activity during cardiopulmonary bypass in open heart surgery in man is caused by extrinsic (tissue type) plasminogen activator.

Eur. J. Clin. Invest. 14 (1984) 375 – 382

Tilsner, V., Pokar, H., Döring, V., Reuter, H., Marx, G.

Nichtkardiale Risikofaktoren in der Herzchirurgie – Gerinnungssystem.

Z. Kardiologie. 79 (suppl. 4) (1990) 63 – 70

Traverso, C.I., Caprini, J.A., Arcelus, J.I.

The normal thrombelastogram and its interpretation.

Semin. Thromb. Hemost. 21(suppl.4) (1995) 7 – 13

Wagner, B., Seyfert, U.T., Gosse, M., Wenzel, E., Fickenscher, K., Ruhl, H.G.

Determination of factor XIII activity by a new photometric assay in plasma and platelets of healthy blood donors.

Thromb. Res. 74 (1994) 169 – 174

Zilla, P., Fasol, R., Groscurth, P., Klepetko, W., Reichenspurner, H., Wolner, E.

Blood platelets in cardiopulmonary bypass operations.

J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 97 (1989) 379 – 388

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Herzlungenmaschine	2
Abbildung 2: Gerinnung in der Herzchirurgie	4
Abbildung 3: Schema der Herzlungenmaschine	9
Abbildung 4: roTEG Coagulation Analyzer	12
Abbildung 5: Prinzip der roTEG-Analyse	13
Abbildung 6: Skalierung und Parameter der roTEG-Analyse	14
Abbildung 7: Hämatokrit und Thrombozytenzahl prä- und post-operativ	19
Abbildung 8: Veränderung im intrinsisch aktivierten roTEG im Vergleich präoperativ zu postoperativ.	20
Abbildung 9: Gerinnselfestigkeit aus der Plasmaprobe vor und nach der Operation bzw. mit und ohne in-vitro-Zusatz von Faktor XIII.	21
Abbildung 10: Verteilung des Anstiegs der Gerinnselfestigkeit durch Faktor XIII auf die einzelnen Patienten.	22
Abbildung 11: Pathogenese von Gerinnungsstörungen in der Herzchirurgie.	27
Abbildung 12: Heparinwirkung	28
Abbildung 13: Kontaktschleife	29
Abbildung 14: Prinzip der klassischen (konventionellen) Thrombelastographie	36
Abbildung 15: Thrombelastogramme	37
Abbildung 16: Verhältnis von der Bestimmung der Trübung	38
Abbildung 17: Prinzip der roTEG-Analyse	39

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Parameter der roTEG-Analyse	15
Tabelle 2: Biometrische Daten der Patienten	17
Tabelle 3: Laborwerte prä- und postoperativ	19
Tabelle 4: Intrinsisch aktivierte TEG-Werte	20
Tabelle 5: Gerinnselfestigkeit mit und ohne Faktor XIII Zugabe	21
Tabelle 6: Anstieg der Gerinnselfestigkeit durch F XIII Zugabe	22

Danksagung

Ich danke Herrn Univ. Prof. Dr. med. E. Kochs für die Ermöglichung dieser Dissertation in der Klinik für Anaesthesiologie im Klinikum rechts der Isar.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Priv. Doz. Dr. med. E. Entholzner für die Bereitstellung des Themas und die engagierte Betreuung und Unterstützung.

Für die Einarbeitung in die Thematik und die stete Betreuung bedanke ich mich bei Herrn Dr. med. A. Calatzis.

Ebenfalls möchte ich mich bedanken bei der Herzchirurgie des Klinikum Großhadern, Herrn Prof. Dr. B. Reichart (Direktor) und Herrn Dr. med. O. Goedje (Projektleiter), für die Ermöglichung des experimentellen Teils der Dissertation.

Unterstützt wurde diese Arbeit von den Anaesthesisten im herzchirurgischen Operationssaal im Klinikum Großhadern, Herrn Prof. Dr. Dr. h.c. K. Peter (Direktor).

Ich danke dem Team des Klinikum Großhadern für die gute Zusammenarbeit und die freundliche Unterstützung.

Lebenslauf

Persönliche Angaben

Geburtsname: Maria Elisabeth Estner
Geburtstag, -ort: 04. März 1970, Miesbach
Staatsangehörigkeit: deutsch

Schule

09/1983-07/1986 Realschule Miesbach, (Mittlere Reife)
09/1991-07/1993 Berufsoberschule München,
(Allg. Hochschulreife)

Berufsausbildung

09/1986-03/1989 Berufsfachschule für pharmazeutisch
technische Assistenten (PTA), München

Berufstätigkeit

03/1989-09/1991 Pharmazeutisch technische Assistentin (PTA),
Apotheke im PEP, München
10/1991-12/1997 Regelmäßige Teilzeittätigkeit als PTA,
Apotheke im PEP und Partnach Apotheke, München
12/1995-03/1997 Sitzwache auf der Intensivstation,
Klinikum rechts der Isar
08/1997-06/2000 Rettungssanitäter im BRK-Kreisverband,
München (nebenamtlich)
07/1997-05/2000 Sitzwache im PTCA-Zimmer, Klinikum
Großhadern, München

Studium

11/1993 Immatrikulation: Technische Universität, München
03/1996 Ärztliche Vorprüfung: Technische Universität, München
03/1997 1. Staatsexamen: Technische Universität, München
03/1999 2. Staatsexamen: Technische Universität, München
05/2000 3. Staatsexamen: Ludwig-Maximilian-Universität,
München

Dissertation

seit 11/1997 Effekte von Faktor XIII auf die Gerinnselformung und
Gerinnselfestigkeit vor und nach herzchirurgischen
Eingriffen.

Famulaturen

11/1995	Institut für Anaesthesiologie, Klinikum rechts der Isar
09/1996	Chirurgie, Krankenhaus Pasing
10/1996	Innere Medizin, Mayo General Hospital, Castlebar, Irland
04/1997	Innere Medizin, Abteilung für Notfallmedizin, Allgemeines Krankenhaus, Wien
10/1998	Anaesthesiologie, Praxis PD Dr. Entholzner

Praktisches Jahr

04/1999-08/1999	Innere Medizin, Klinikum Großhadern, München
08/1999-12/1999	Anaesthesiologie, Klinikum Großhadern, München
12/1999-02/2000	Chirurgie, Klinikum Großhadern, München

AIP

seit 01.07.2000	Ärztin im Praktikum in der Anaesthesiologie im Krankenhaus Agatharied
-----------------	--