

**Institut für Röntgendiagnostik  
Abteilung für Interventionelle Radiologie  
Technische Universität München  
Klinikum rechts der Isar**

( Direktor: Univ.-Prof. Dr. H. Berger )

**Der Einsatz von Unfraktioniertem Heparin in der  
Perkutanen Transluminalen Angioplastie.  
Die Aktivierte Gerinnungszeit (ACT) als Kontrollparameter.**

Tobias Werner Reuter

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. Univ. -Prof. Dr. H. Berger  
2. Univ. -Prof. Dr. H.-H. G. U. Eckstein

Die Dissertation wurde am 11.02.2008 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 24.09.2008 angenommen.

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung</b> .....	<b>1</b>
1.1	Einsatz von unfraktioniertem Heparin während der PTA.....	1
1.2	Zielsetzung der Arbeit.....	1
<b>2</b>	<b>Allgemeine Übersicht</b> .....	<b>3</b>
2.1	Perkutane Transluminale Angioplastie .....	3
2.2	Heparin .....	4
2.2.1	Heparingabe während der PTA.....	4
2.2.2	Geschichte.....	4
2.2.3	Unfraktionierte und Niedermolekulare Heparine .....	5
2.2.4	Chemischer Aufbau .....	5
2.2.5	Wirkmechanismus .....	6
2.2.6	Pharmakokinetik .....	7
2.2.7	Halbwertszeit .....	8
2.2.8	Nebenwirkungen.....	8
2.2.9	Wechselwirkung mit anderen Medikamenten .....	9
2.3	Aktivierte Gerinnungszeit (ACT).....	10
2.3.1	Weitere Gerinnungsparameter .....	10
2.4	Hämostase.....	11
2.4.1	Primäre Hämostase .....	11
2.4.2	Sekundäre Hämostase .....	12
2.4.3	Antithrombin.....	14

---

<b>3</b>	<b>Patienten und Methoden</b> .....	<b>15</b>
<b>3.1</b>	<b>Untersuchungszeitraum</b> .....	<b>15</b>
<b>3.2</b>	<b>Patientenkollektiv</b> .....	<b>15</b>
3.2.1	Alters- und Geschlechtsverteilung .....	15
3.2.2	Sonstige Kenngrößen des Patientenkollektivs .....	17
<b>3.3</b>	<b>Perkutane Transluminale Angioplastie (PTA)</b> .....	<b>24</b>
3.3.1	Ablauf .....	24
3.3.2	Art der PTA .....	25
3.3.3	Dauer .....	25
<b>3.4</b>	<b>Heparin</b> .....	<b>26</b>
3.4.1	Liquemin .....	26
3.4.2	Dosierung .....	26
3.4.3	Zeitpunkt der Heparin .....	26
<b>3.5</b>	<b>Prä- und sonstige Medikation</b> .....	<b>27</b>
<b>3.6</b>	<b>ACT-Messung</b> .....	<b>27</b>
3.6.1	ACTester .....	27
3.6.2	Funktionsprinzip und Handhabung des ACTester .....	28
<b>3.7</b>	<b>Blutentnahme</b> .....	<b>29</b>
<b>3.8</b>	<b>Messzeitpunkte</b> .....	<b>29</b>
<b>3.9</b>	<b>Methoden der Datenverarbeitung</b> .....	<b>30</b>
3.9.1	Statistische Auswertungen .....	30
3.9.2	Abbildungen und Tabellen .....	30
3.9.3	Erläuterungen zu Abbildungen und Tabellen .....	30

---

<b>4</b>	<b>Ergebnisteil</b> .....	<b>31</b>
<b>4.1</b>	<b>Gemessene ACT-Werte</b> .....	<b>31</b>
4.1.1	0-Werte .....	31
4.1.2	Verlauf der ACT-Werte über zwei Stunden .....	32
4.1.3	Beschreibung des Verlaufs der ACT-Werte über zwei Stunden .....	35
4.1.4	Unterschreitung bestimmter ACT-Werte.....	37
<b>4.2</b>	<b>Die ACT-Werte 20 Minuten nach der Gabe von Heparin</b> .....	<b>40</b>
<b>4.3</b>	<b>Einflussgrößen auf die ACT; 20 Minuten nach Heparin</b> .....	<b>41</b>
4.3.1	Zusammenhang BSA – ACT-Wert 20 Minuten nach Heparin .....	42
4.3.2	Zusammenhang BMI – ACT-Wert 20 Minuten nach Heparin .....	43
4.3.3	Zusammenh. Körpergröße – ACT-Wert 20 Min. nach Heparin .....	44
4.3.4	Zusammenh. Körpergewicht – ACT-Wert 20 Min. nach Heparin .....	45
<b>4.4</b>	<b>Komplikationen</b> .....	<b>46</b>
<b>4.5</b>	<b>Einfluss von 0,9% NaCl-Lösung auf die ACT</b> .....	<b>46</b>

---

<b>5</b>	<b>Diskussion</b> .....	<b>48</b>
5.1	Übersicht.....	48
5.2	Die Problematik des Heparineinsatzes während der PTA.....	48
5.3	Die Kontrolle der Heparinwirkung mittels der ACT.....	53
5.3.1	Die ACT.....	53
5.3.2	Die ACT im Vergleich zur aPTT.....	53
5.3.3	ACT-Meßgeräte.....	53
5.4	Blutproben.....	55
5.5	Heparin-gabe.....	56
5.6	ACT-Messungen.....	57
5.6.1	Messzeitpunkte.....	57
5.6.2	ACT 0-Werte.....	57
5.6.3	ACT-Werte nach Heparin-gabe.....	58
5.6.4	Verlauf der ACT im Zeitraum von zwei Stunden.....	60
5.7	Überschreitung bestimmter ACT-Werte.....	60
5.8	Einflussfaktoren auf die ACT.....	61
5.9	Komplikationen.....	64
5.10	Einfluss von 0,9% NaCl-Lösung auf die ACT.....	65
5.11	Der Einsatz von neueren Antikoagulantien während der PTA.....	66
<b>6</b>	<b>Zusammenfassung</b> .....	<b>67</b>
<b>7</b>	<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>69</b>
<b>8</b>	<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>70</b>
<b>9</b>	<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>71</b>
<b>10</b>	<b>Literaturverzeichnis</b> .....	<b>73</b>
<b>11</b>	<b>Danksagung</b> .....	<b>82</b>

# **1 Einleitung**

## **1.1 Einsatz von unfraktioniertem Heparin während der PTA**

Unfraktioniertes Heparin wird während der perkutanen transluminalen Angioplastie (PTA) standardmäßig als Antikoagulans eingesetzt. Durch den gerinnungshemmenden Effekt des Heparins soll eine Thrombenbildung insbesondere am endoluminalen Instrumentarium während des Eingriffs verhindert werden. Die Methode der perkutanen transluminalen Angioplastie wurde erstmals im Jahre 1964 von Dotter und Judkins [18] beschrieben und erwies sich als effiziente Möglichkeit, krankhafte Gefäßverengungen zu behandeln. Im Laufe der Zeit verbesserten sich Material und Methoden, so dass sich die Einsatzmöglichkeiten dieser Technik immer mehr ausweiteten.

Auch der Einsatz von unfraktioniertem Heparin (UFH) während der PTA befand sich hinsichtlich der Art und Weise der Dosierung in einem ständigen Wandel. Einheitliche Dosierungsschemata für den Einsatz von Heparin während der PTA sind jedoch bis heute nicht vorhanden. Dies liegt hauptsächlich daran, dass die Wirkung von Heparin durch viele Faktoren beeinflusst wird und daher der jeweilige Wirkungsgrad schlecht vorhersehbar ist. Hinzu kommt, dass eine einheitlich standardisierte Kontrolle der Heparinwirkung mittels klinischer Laborparameter wie der aPTT (aktivierte partielle Thromboplastinzeit) und der ACT (aktivierte Gerinnungszeit) nur bedingt möglich ist. Insofern verwundert es nicht, dass die Frage der optimalen Antikoagulierung mit unfraktioniertem Heparin während der PTA weiterhin nicht eindeutig beantwortet ist. Klar ist nur, dass unterschiedliche Eingriffe und unterschiedliche Patientengruppen eine den jeweiligen Bedürfnissen angepasste Antikoagulierung bedürfen.

## **1.2 Zielsetzung der Arbeit**

Im Rahmen dieser Arbeit beschäftigten wir uns mit dem Einsatz von unfraktioniertem Heparin (UFH) während der perkutanen transluminalen Angioplastie. Da die Arbeit im Bereich der Interventionellen Radiologie durchgeführt wurde, beschäftigt sich diese

Arbeit nicht mit dem Einsatz von Heparin während der perkutanen transluminalen koronaren Angioplastie (PTCA).

Wir untersuchten Patienten die eine PTA im Bereich Becken-Bein, der Carotis oder der Nierenarterien erhielten.

Anhand von drei unterschiedlich hohen Heparindosierungen gingen wir der Frage nach, wie sich diese auf die Gerinnung auswirken. Hierzu untersuchten wir je 15 Patienten, welche 2500 I.E. Heparin, 15 Patienten, die 3000 I.E. Heparin und 15 Patienten, welche 5000 I.E. Heparin als intraarteriellen Bolus erhalten hatten. Die Heparinwirkung bestimmten wir durch die Messung der ACT (aktivierte Gerinnungszeit).

Insbesondere interessierte uns hierbei, inwiefern sich diese unterschiedlich hohen Dosen von unfraktioniertem Heparin, wie sie typischerweise bei der PTA eingesetzt werden, auf die Gerinnung auswirken.

Wir gingen der Frage nach, wie sich die Gerinnung - anhand der Messung der ACT - nach Heparingabe über einen längeren Zeitraum verhält. Es sollte unter anderem der Zeitpunkt des höchsten ACT-Anstiegs nach der Bolusinjektion von drei unterschiedlichen hohen Heparindosierungen ermittelt werden, sowie der Zeitpunkt, an dem bestimmte ACT-Werte unterschritten werden.

Ebenfalls untersuchten wir Faktoren, welche die Heparinwirkung beeinflussen können, wie die Körpergröße, das Gewicht, Body-Mass-Index (BMI) und Body-Surface-Area (BSA) der Patienten.

## 2 Allgemeine Übersicht

Zum besseren Verständnis werden in diesem Abschnitt zunächst kurze Einführungen zu den Themengebieten PTA und dem Wirkstoff Heparin gegeben. Es folgen dann im Weiteren kurze Darstellungen zu den Themen ACT und Gerinnungssystem des menschlichen Körpers.

### 2.1 Perkutane Transluminale Angioplastie

Die perkutane Rekanalisation von Gefäßverschlüssen wurde zunächst von Dotter und Judkins im Jahr 1964 eingeführt und zur Therapie bei chronischen, kurzstreckigen Verschlüssen oder Stenosen der Femoralarterie eingesetzt [18]. In Seldinger-Technik wurde die Arteria femoralis communis vom Leistenband her punktiert. Über einen Führungskatheter wurden dann nacheinander zwei unterschiedlich große Katheter (8 und 12 Charrière) durch den Verschluss vorgeschoben und somit ein neues, vergrößertes Lumen geschaffen. Dieses Verfahren wurde von mehreren Arbeitsgruppen aufgegriffen [20, 91].

Grüntzig und Hopff veröffentlichten im Jahr 1974 eine Modifikation der Dotter-Technik [25]. Ein dünnwandiger Polyvinylchloridschlauch, der fest mit dem Hauptkatheter verbunden war, wurde an der Engstelle mit Flüssigkeit gefüllt, wodurch das Verschlussmaterial im Gefäß an die Gefäßwand gepresst wurde. Mit dieser Technik erzielten sie günstige Ergebnisse bei Patienten mit Oberschenkel- und Iliacalstenosen.

1977 wurde von Grüntzig die erste PTCA (Perkutane Transluminale Koronare Angioplastie) durchgeführt [26].

Sigwart et al. stellten im Jahr 1987 den Einsatz von Stents als Therapieoption bei der PTA vor [77].

Um einer Restenosierung, welche nach einer PTA auftreten kann, vorzubeugen, wurden ab dem Jahr 2000 so genannte „drug-eluting stents“ eingeführt. Vom Ansatzpunkt her wirken diese mit Medikamenten beschichteten Stents im Wesentlichen immunologisch (Sirolimus) oder zytostatisch (Paclitaxel) [50, 79].

## 2.2 Heparin

### 2.2.1 Heparinabgabe während der PTA

Unfraktioniertes Heparin wird während der PTA als Antikoagulans eingesetzt. Dies ist hauptsächlich aus zweierlei Gründen erforderlich:

Zum einen kann es durch das Einbringen des Kathetersystems in das arterielle Blutsystem trotz der antithrombogenen Beschichtung des Kathetersystems leichter zur Thrombenbildung am und im Kathetersystem kommen. Dies kann durch die Gabe von Heparin verhindert werden.

Zum anderen werden während der PTA - insbesondere durch Ballondilatationen und dem Setzen von Stents - der Gefäßwand Verletzungen zugefügt. Die unerwünschte, da in der Folge möglicherweise fatale Thrombenbildung auf diesen Verletzungen kann durch eine ausreichende Antikoagulierung mit unfraktioniertem Heparin verhindert werden [62].

### 2.2.2 Geschichte

1916 gewann der Medizinstudent McLean aus der Leber von Hunden eine gerinnungshemmende Substanz [48], die von Howell, seinem Doktorvater, nach ihrem Ursprungsort als „Heparin“ bezeichnet wurde [34].

Jorpes konnte im Jahr 1935 den chemischen Aufbau von Heparin weitestgehend aufklären. Er beschrieb Heparin als Mukopolysaccharid-Polyschwefelsäureester, bestehend aus Glucuronsäure, Hexosamin und Esterschwefelsäure [36].

1939 zeigten Brinkhous et al., dass Heparin für seine gerinnungshemmende Wirkung einen Plasma-Kofaktor benötigt [9], welcher 1968 von Aabilgaard Antithrombin III genannt wurde [1].

In den 70er Jahren erforschten Rosenberg, Lindahl und andere die näheren Mechanismen, welche für die Heparin-Antithrombin III Wechselwirkungen ausschlaggebend sind [46, 69].

Heute ist die Konstitution des Heparin zwar weitgehend aufgeklärt, die synthetische Herstellung steht jedoch noch am Anfang [38, 53], so dass es immer noch aus biologischem Ausgangsmaterial gewonnen wird - üblicherweise Rinderlunge und

Schweinedarmmukosa - und nach einem Extraktionsverfahren hergestellt wird, dessen Grundlagen bereits 1933 beschrieben wurden [13].

### **2.2.3 Unfraktionierte und Niedermolekulare Heparine**

Grundsätzlich kann man zwischen unfraktionierten und niedermolekularen Heparinen unterscheiden, wobei wir in unserer Arbeit ausschließlich mit unfraktioniertem Heparin arbeiteten.

Niedermolekulare Heparine sind durch chemische oder enzymatische Depolymerisation hergestellte Heparinfragmente, mit einem mittleren Molekulargewicht zwischen 4500 und 5000 Dalton [32]. Je nach Art der Herstellung unterscheiden sie sich in ihrer Pharmakokinetik und dem gerinnungshemmenden Effekt. Niedermolekulare Heparine wirken hauptsächlich über die Hemmung von Faktor Xa, wohingegen Thrombin (Faktor IIa) nicht gehemmt wird [71]. Der genauere Mechanismus der hierfür verantwortlich ist, wird weiter unten beschrieben. Klinisch interessant sind die niedermolekularen Heparine aufgrund ihrer gegenüber den unfraktionierten Heparinen verbesserten pharmakokinetischen Eigenschaften. Da sie weniger stark an Plasmaproteine binden, besitzen sie eine verbesserte Dosis-Wirkungs-Beziehung [27]. Eine verlängerte Plasmahalbwertszeit resultiert aus einer verringerten Bindung an Makrophagen und Endothelzellen [85]. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen der unfraktionierten Heparine wie die heparininduzierte Thrombozytopenie und Knochenabbau treten unter niedermolekularen Heparinen weniger häufig auf [71, 76]. Da niedermolekulare Heparin jedoch hauptsächlich über die Niere ausgeschieden werden, ist ihre Halbwertszeit bei Patienten mit Nierenversagen verlängert.

### **2.2.4 Chemischer Aufbau**

Heparine sind Glycosaminoglycane, Molekülkomplexe, welche aus Kohlehydraten und Proteinen aufgebaut sind. Im Heparinmolekül sind Mukopolysaccharidketten über Zuckermoleküle an eine Peptidstruktur gebunden, welche zu gleichen Anteilen aus den Aminosäuren Serin und Glycin aufgebaut ist.

Die Mukopolysaccharidketten sind aus Disaccharideinheiten aufgebaut. Bausteine der Disaccharide sind Derivate der D-Glucose. D-Glucosamin bildet mit jeweils einer der

Uronsäuren, D-Glucuronsäure oder L-Iduronsäure, ein Disaccharid. An den Disacchariden befinden sich kovalent gebundene Sulfatreste [72].

Für die gerinnungshemmende Wirkung des Heparins durch Bindung an Antithrombin, ist nur ein Glucosaminmolekül in einer speziellen Pentasaccharideinheit verantwortlich. Diese Pentasaccharideinheit ist jedoch nur in einem Drittel der Heparinmoleküle vorhanden [47].

Heparine sind polydispers (Moleküle mit unterschiedlicher Molekülgröße), mit einem in weiten Bereichen schwankenden Molekulargewicht von 3000 bis 30 000 Dalton, wobei das durchschnittliche Molekulargewicht 15 000 Dalton beträgt [35].

### **2.2.5 Wirkmechanismus**

Die gerinnungshemmende Wirkung von Heparin ist an das Vorhandensein des Plasmaproteins Antithrombin gebunden, welches auch als Antithrombin III oder Heparin-Cofaktor-I bezeichnet wird.

Die Bindung von Heparin an Lysinregionen des Antithrombin bewirkt dessen Konformationsänderung [68]. Diese Konformationsänderung findet in einem spezifischen Argininzentrum des Antithrombin statt. Das veränderte Argininzentrum ist nun in der Lage, durch die Bindung an ein aktives Serinzentrum die aktivierten (a) Gerinnungsfaktoren IIa (Thrombin), IXa, Xa, XIa und XIIa zu inaktivieren. Thrombin und der Faktor Xa sind für diese Inaktivierung am sensitivsten [57], Thrombin seinerseits zehnmal sensitiver als der Faktor Xa [32].

Sobald sich Antithrombin an die Serinbindungsstelle der Gerinnungsfaktoren gebunden hat, dissoziiert Heparin von Antithrombin und steht wieder zur Verfügung [68]. Insofern kann Heparin als echter Katalysator bezeichnet werden, da es eine Beschleunigung der Reaktion bewirkt, seinerseits durch die Reaktion selber jedoch nicht verbraucht wird [72].

Damit Thrombin gehemmt wird, muss Heparin sowohl mit seiner spezifischen Pentasaccharidstruktur an Antithrombin als auch mit mindestens dreizehn Saccharideinheiten an Thrombin binden [11]. Da allerdings nur ein Drittel aller Heparinmoleküle diese Pentasaccharidstruktur aufweisen, sind nur diese in der Lage an Antithrombin zu binden.

Zur Hemmung von F Xa ist nur die Bindung von Heparin an Antithrombin nötig. Eine zusätzliche Bindung von F Xa ist nicht erforderlich [11]. Hieraus folgt, dass Heparinmoleküle, welche zwar die spezifische Pentasaccharidstruktur aufweisen, jedoch insgesamt weniger als 18 Saccharideinheiten besitzen, Thrombin nicht hemmen können, da sie nicht in der Lage sind sowohl Antithrombin als auch Thrombin zu binden. Der Faktor Xa kann jedoch auch von Heparinmolekülen mit weniger als 18 Sacchariden inaktiviert werden, insofern diese die spezifische Pentasaccharidstruktur aufweisen [47]. Dies ist insbesondere der Grund, weshalb Niedermolekulare Heparine hauptsächlich zwar den Faktor Xa inaktivieren, nicht jedoch Thrombin.

Durch die Inaktivierung von Thrombin hemmt Heparin auch indirekt die thrombinvermittelte Aktivierung der Gerinnungsfaktoren V und VIII [57].

Wichtig ist es, zu wissen, dass Heparin im Zusammenspiel mit Antithrombin nicht in der Lage ist, den Faktor Xa im Prothrombinasekomplex zu inaktivieren. Ebenso wenig ist die Inaktivierung von fibrin gebundenem oder subendothelial gelegenem Thrombin möglich [32]. Thrombozyten hemmen die gerinnungshemmende Wirkung von Heparin, indem sie den Gerinnungsfaktor Xa vor der Inaktivierung schützen [83] und durch die Sekretion des Plättchenfaktor 4 (PF 4), welches Heparin neutralisiert [41].

### **2.2.6 Pharmakokinetik**

Heparin kann subkutan, intravenös oder intraarteriell verabreicht werden. Wegen seiner Molekülgröße und der negativen Oberflächenladung wird es jedoch im Darm nicht resorbiert, auch eine inhalative Aufnahme ist nicht möglich [33]. Die intramuskuläre Injektion ist kontraindiziert, da die Gefahr besteht, dass sich große Hämatome bilden [33].

Heparin wird, sobald es in den Blutkreislauf gerät, an Plasmaproteine gebunden. Durch die Bindung an das Plasmaprotein Antithrombin übt es seinen gerinnungshemmenden Effekt aus.

Verschiedene Plasmaproteine, an die Heparin bindet, sind Akute-Phase-Proteine, deren Konzentration unter anderem bei verschiedenen Krankheitsprozessen erhöht ist. Dies kann zu einer verminderten Wirksamkeit bis hin zur Heparinresistenz führen [87]. Die Bindung an Endothelzellen und Makrophagen trägt wesentlich zu der komplizierten

Pharmakokinetik des Heparins bei [6]. Eine verstärkte Bindung des Heparins an diese Strukturen kann ebenfalls zum Phänomen der Heparinresistenz führen [87].

Durch die Bindung an von-Willebrand-Faktor hemmt Heparin die von-Willebrand-Faktor abhängige Plättchenfunktion [78].

Heparin wird zum einen durch schnelle, sättigbare Mechanismen, zum anderen durch sehr viel langsamere Mechanismen erster Ordnung inaktiviert [17]. Die sättigbare Phase der Heparinclearance wird auf die Heparinbindung an Endothelzellrezeptoren und Makrophagen zurückgeführt an denen Heparin depolymerisiert wird [16]. Die langsamere nicht sättigbare Phase der Heparinclearance verläuft größtenteils über die Niere [33]. Längere Heparinmolekülketten werden schneller abgebaut als kürzere.

### **2.2.7 Halbwertszeit**

Die Halbwertszeit von Heparin ist dosisabhängig und beträgt ca. 30 Minuten nach einem i.v. Bolus von 25 I.E./kg, 60 Minuten bei einem i.v. Bolus von 100 I.E./kg, und 150 Minuten nach einem i.v. Bolus von 400 I.E. Heparin [17].

### **2.2.8 Nebenwirkungen**

Primär besteht als unerwünschte Nebenwirkung von Heparin die Blutungsgefahr. Mit dem Medikament Protamin steht jedoch ein gut wirksames Antidot zur Verfügung.

Als weitere unerwünschte Nebenwirkungen von Heparin sind die Osteopenie und die heparininduzierte Thrombozytopenie (HIT) zu nennen.

Die Osteopenie entsteht durch die Bindung von Heparin an Osteoblasten, welche Faktoren freisetzen, die Osteoklasten aktivieren [76].

Bei der heparininduzierten Thrombozytopenie (HIT) lassen sich zwei Formen unterscheiden. Die HIT Typ I tritt in den ersten 2 Tagen bei ca. 25% aller Patienten die mit unfraktioniertem Heparin behandelt werden auf, wobei die Thrombozytenzahl um 30% des Ausgangswertes abfällt. Es erfolgt eine Normalisierung der Thrombozytenzahl bei weiterer Heparinabgabe, so dass die Behandlung im Normalfall fortgesetzt werden kann. Ursächlich ist die proaggregatorische Wirkung des Heparins durch eine Hemmung der Adenylatcyclase [31].

Die HIT Typ 2 ist immunologisch bedingt und tritt bei der Behandlung mit UFH in bis zu 3% der Fälle zwischen dem 5. und 14. Behandlungstag auf. Durch die Bindung von Heparin an den Plättchenfaktor 4 (PF 4) wird ein Epitop gebildet, an welches die HIT-Antikörper binden können [82]. Es kommt zum so genannten „White clot Syndrom“, welches zu lebensbedrohlichen Thrombosen in 50% der Fälle führt [31].

Häufig kann es nach der Gabe von Heparin zu einem reversiblen Anstieg der Serum-Transaminasen (GOT, GPT) der Gamma-GT, der LDH und der Lipase kommen<sup>1</sup>.

In seltenen Fällen kommt es nach der Gabe von Heparin zu allergischen Reaktionen und reversibler Alopezie<sup>1</sup>.

### **2.2.9 Wechselwirkung mit anderen Medikamenten<sup>1</sup>**

Medikamente wie Acetylsalicylsäure, Dextran, Phenylbutazon, Ibuprofen, Indomethacin, Dipyridamole, Hydroxychloroquin und andere Medikamente, die Reaktionen, die bei der Plättchenaggregation während der Blutgerinnung ablaufen, beeinflussen, können durch den Einsatz von Heparin in ihrer Wirkung verstärkt werden und zu Blutungen führen.

Die Heparinwirkung wird durch Stoffe wie Nitroglycerin, Digitalis, Tetracycline, Nikotin und Antihistaminika teilweise abgeschwächt.

In der Kombination mit trizyklischen Psychopharmaka, Antihistaminika, Chinin, Doxorubicin, Droperidol, Ciprofloxacin und Mitoxantron kann es bei der Anwendung von Heparin zu einer Ausfällungsreaktion kommen, weshalb von der gleichzeitigen Anwendung abzusehen ist.

Außerdem kann Heparin, da es Propranolol aus seiner Plasma-Eiweißbindung verdrängt, bei gleichzeitiger Anwendung zu einer Wirkungsverstärkung dieses Medikamentes führen.

---

<sup>1</sup> Gebrauchsinformation Liquemin N 25000; Hoffmann-La Roche AG, 79639 Grenzach-Wyhlen, Deutschland

## 2.3 Aktivierte Gerinnungszeit (ACT)

Die Methode der ACT-Messung wurde erstmalig im Jahr 1966 von Hattersley beschrieben [30].

Untersuchungen der Gerinnungszeit bezogen sich bis dato zumeist auf die Bestimmung der Gerinnungszeit aus Citrat-Plasma [29, 61]. Hattersley beschrieb als erster die Gerinnungszeit von Vollblut, dem ein Gerinnungsaktivator zugesetzt wird: die ACT.

Die ACT ist somit eine elegante Modifikation der Whole-blood-clotting-time. Die Whole-blood-clotting-time ist, wie der Name schon sagt, die Zeit, welche Vollblut zum Gerinnen benötigt.

Das Problem ist, dass sich mit der Whole-blood-clotting-time Blutungsstörungen oder Veränderungen im Gerinnungssystem nicht besonders sensitiv feststellen lassen. Dies liegt insbesondere daran, dass die Dauer, die die Kontaktaktivierung des Plasmas in Anspruch nimmt, sehr variabel ist. Dieses Problem kann durch die Zugabe von Kontaktaktivatoren, wie es bei der Messung der ACT erfolgt, umgangen werden. Durch den in der ACT-Messung verwendeten Kontaktaktivator wird der F XII direkt aktiviert und somit der intrinsische Weg des Gerinnungssystems in Gang gesetzt.

Zur Bestimmung der ACT nach der Methode von Hattersley wird ein vorgewärmtes, mit Kieselgur gefülltes Teströhrchen mit venösem Blut gefüllt. Zu diesem Zeitpunkt beginnt die Messung der ACT. Nach gründlicher Mischung wird das Teströhrchen in ein 37°C warmes Wasserbad gestellt. Nun wird nach einer Minute und darauf folgend in 5 Sekunden Abständen durch Kippen des Teströhrchens festgestellt wann sich ein Gerinnsel gebildet hat. Sobald dies der Fall ist, ist die Messung abgeschlossen [30].

Heutzutage gibt es zahlreiche Messgeräte, mit welchen auf unterschiedlichste Art und Weise die ACT bestimmt werden kann.

### 2.3.1 Weitere Gerinnungsparameter

Im klinischen Alltag kommen als Gerinnungsparameter die aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT) und der Quickwert sowie der INR-Wert zum Einsatz.

Mit der aPTT kann der intrinsische Weg der Gerinnungsaktivierung überprüft werden. Hierbei werden dem Blutplasma ein Aktivator (z.B. Ellagsäure, Celit, Kaolin) - deshalb die Bezeichnung „aktivierte“ - und Phospholipide (partiell Thromboplastin - deshalb die Bezeichnung „partielle Thromboplastinzeit“) zugeführt. Die Phospholipide sind entweder synthetisch hergestellt oder entstammen tierischem Gewebe. Bis auf die Faktoren VII und XIII können mit der aPTT alle Gerinnungsfaktoren beurteilt werden [80]. Es ist jedoch darauf zu achten, dass eine chargenspezifische Variabilität der aPTT Reagenzien besteht [80].

Der Quickwert wird zur Ermittlung der Funktionsleistung des extrinsischen Systems der Blutgerinnung bestimmt (F VII, F X, F V, F II und Fibrinogen). Zur Überwachung der Patienten mit oraler Antikoagulation sollte allerdings nicht mehr der Quickwert sondern der daraus abgeleitete INR-Wert (International Normalized Ratio) herangezogen werden [80].

## **2.4 Hämostase**

Das hämostatische System schützt den Körper vor Blutungen. Es lassen sich drei Phasen der Hämostase unterscheiden. Die primäre (zelluläre) Hämostase, die sekundäre (plasmatische) Hämostase und die Fibrinolyse, wobei diese drei Phasen eng miteinander verknüpft sind.

Auf eine nähere Darstellung der Fibrinolyse wird im Folgenden verzichtet, da sie im Rahmen dieser Arbeit keine weitergehende Bedeutung hat, die ersten beiden Phasen werden kurz vorgestellt.

### **2.4.1 Primäre Hämostase [42]**

Die primäre Hämostase dient dem primären Verschluss einer Gefäßverletzung. In einem komplexen Zusammenspiel bewirken Thrombozyten, die Gefäßwand und Adhäsionsproteine den Verschluss einer Gefäßverletzung durch einen plättchenreichen Thrombus.

Die erste Reaktion auf eine Gefäßverletzung ist die Muskelkontraktion der Gefäßwand. Thrombozyten, diskoide Zytoplasmaabschnürungen der Megakaryozyten des Knochenmarks, heften sich zur gleichen Zeit an die durch die Verletzung freigesetzte

subendotheliale Matrix (Kollagen). Beteiligt ist hierbei vor allem der von-Willebrand-Faktor (vWF), welcher an Kollagen und den GP Ib-IX Rezeptor der Thrombozyten bindet.

Den vWF findet man in Endothelzellen, in den alpha-Granula der Megakaryozyten und Thrombozyten und auch im Plasma.

Ausgelöst durch die Bindung von vWF an den Rezeptor GP Ib-IX erfolgt eine reversible Konformationsänderung der Thrombozyten. Durch ein differenziert aufgebautes Zytoskelett aus Mikrotubuli und Mikrofilamenten sind die Thrombozyten in der Lage, ihre Struktur nach Aktivierung zu verändern. Durch die Ausbildung von Pseudopodien wird eine bessere Aggregation ermöglicht. Die Speichergranula der Thrombozyten werden zentralisiert. Somit kann die Sekretion der in den Speichergranula enthaltenen aktiven Substanzen erfolgen.

Zwei Arten von Granula sind hierbei zu unterscheiden: Dense-Granula enthalten ADP und ATP. Alpha-Granula enthalten vWF, beta-Thromboglobulin und Wachstumsfaktoren [66]. Die Sekretion dieser Substanzen führt zu verstärkter Adhäsion und Aggregation der Thrombozyten (ADP, vWF, Fibrinogen, Thrombospondin), Aktivierung der plasmatischen Gerinnung (Faktor V, Fibrinogen), Kontraktion der Gefäßwand (Serotonin) und verstärkter Zellproliferation und -migration (PDGF).  $\text{TXA}_2$  und Plättchenaktivierender Faktor sind von Thrombozyten abgesonderte Substanzen, die an spezifischen Rezeptoren anderer Thrombozyten binden und somit eine verstärkte Aktivierung bewirken.

Bedeutsam ist auch die Expression des GP IIb-IIIa Rezeptors, welcher nach der Thrombozytenaktivierung vermehrt exprimiert wird. GP IIb-IIIa bindet Fibrinogen und führt so zur Verknüpfungen zwischen benachbarten Thrombozyten, wodurch die Plättchenaggregation abgeschlossen wird. Nach diesen Schritten ist der primäre Verschuß der Gefäßverletzung erfolgt.

#### **2.4.2 Sekundäre Hämostase [42]**

Die sekundäre Hämostase kann auf zwei unterschiedlichen Wegen aktiviert werden, dem extrinsischen und dem intrinsischen Weg. Diese Einteilung ist jedoch eher

theoretischer Natur, faktisch gibt es zahlreiche Interaktionen und Überschneidungen zwischen den beiden Aktivierungswegen.

Die extrinsische Aktivierung beginnt mit dem Kontakt zwischen Blut und dem zellulären Lipoprotein TF (Tissue Factor). Dies geschieht bei Verletzungen von nicht-vaskulärem Gewebe. Außerdem kann der TF von aktivierten Monocyten und Endothelzellen im Rahmen einer Entzündungsreaktion freigesetzt werden.

Der TF-F VII-Komplex aktiviert F X wodurch geringe Mengen an F Xa gebildet werden. Durch die folgende Bildung von Thrombin aus Prothrombin, werden F V, F VIII und F XI aktiviert, was wiederum zu einer verstärkten Bildung von F Xa führt.

Die intrinsische Aktivierung wird durch den Kontakt von Blut mit negativ geladenen Oberflächen ausgelöst. Dies ist im menschlichen Körper bei der Verletzung von Endothel der Fall. Durch die Aktivierung von Präkallikrein, Kininogen und F XII, kommt es zur Bildung von F XIa. F XIa aktiviert F IX und F IXa aktiviert zusammen mit F VIIIa, Phospholipiden und  $\text{Ca}^{2+}$  F X zu F Xa.

Beide Signalwege haben dann eine gemeinsame Endstrecke, die über die Aktivierung von F X zu F Xa zu der Umwandlung von Prothrombin zu Thrombin führt. Hierzu bilden F Xa zusammen mit Phospholipiden, F Va und  $\text{Ca}^{2+}$  den Prothrombinasekomplex, welcher Prothrombin (F II) in Thrombin (F IIa) verwandelt. Thrombin spaltet nun Fibrinogen in Fibrinmonomere, welche sich verknüpfen. Nachdem der F XIII von Thrombin aktiviert worden ist, stabilisiert dieser F XIIIa das Fibringerinnsel durch die Bildung von kovalenten Verbindungen zwischen den einzelnen Fibrinmonomeren.

Gerinnungsfaktoren werden in der Leber gebildet und zirkulieren im Blutkreislauf, sie liegen meist als inaktive Zymogene (Enzymvorstufen) vor, eine Ausnahme bildet F VII, der im aktivierten Zustand vorliegt [51]. Die Faktoren V, XI und XIII findet man auch in Thrombozyten. Die Faktoren X, IX, VII, und II und einige weitere Faktoren benötigen für ihre Aktivität Vitamin K.

Ein wichtiger Regulierungsfaktor der Hämostase ist das Antithrombin, welches im Anschluss besprochen wird.

### 2.4.3 Antithrombin

Antithrombin (Antithrombin III, AT3) ist ein endogenes Serpin (SERinProteaseINHibitor), das die Serinproteasen der plasmatischen Gerinnung hemmt. Die Primärsequenz dieses Moleküls ist vollständig entziffert [72].

Antithrombin hemmt Thrombin, F Xa und andere Serinproteasen. Es dient Thrombin als Pseudosubstrat und bildet mit ihm einen Antithrombin-Thrombin-Komplex, welcher über den Blutkreislauf beseitigt wird [60]. Antithrombin bildet equimolare Komplexe mit den Gerinnungsenzymen. Serinproteasen, die von Antithrombin inhibiert werden sind im Gerinnungssystem F VIIa, F IXa, F Xa, F XIa, F XIIa und Thrombin (F IIa). In der Fibrinolyse wird Plasmin und im Kininsystem Kallikrein durch Antithrombin inhibiert. In allen drei Systemen werden jeweils die aktivierten Formen der Serinproteasen inhibiert [80].

## **3 Patienten und Methoden**

### **3.1 Untersuchungszeitraum**

Der Untersuchungszeitraum lag zwischen dem Juni 2005 und dem Juni 2006.

### **3.2 Patientenkollektiv**

Insgesamt wurden von uns ACT-Werte bei 45 Patienten, welche eine PTA erhielten, vor und nach Heparinbolusgabe gemessen.

Von diesen 45 Patienten erhielten 15 Patienten jeweils 2500 I.E. Heparin, 15 Patienten jeweils 3000 I.E. Heparin und 15 Patienten jeweils 5000 I.E. Heparin als Bolusgabe während der perkutanen transluminalen Angioplastie intraarteriell.

Eine klassische Randomisierung der Patienten fand nicht statt. Die Patienten erhielten je nach Einschätzung der Interventionsdauer 2500 I.E., 3000 I.E. oder 5000 I.E. Heparin.

#### **3.2.1 Alters- und Geschlechtsverteilung**

14 der 45 Patienten waren weiblich und 31 männlich.

Das Alter des gesamten Patientenkollektivs lag zwischen 45 und 88 Jahren. Das mittlere Alter betrug  $69 \pm 10$  Jahre, der Median lag bei 67 Jahren. Bei den weiblichen Patienten lag das Alter zwischen 45 und 88 Jahren, bei den männlichen Patienten zwischen 53 und 87 Jahren, das mittlere Alter betrug bei den Frauen  $66 \pm 12$  Jahre, der Median lag bei 66 Jahren. Bei den Männern lag das mittlere Alter bei  $70 \pm 10$  Jahren, der Median bei 69 Jahren.

In der Patientengruppe, die 2500 I.E. Heparin erhielt, waren 6 Personen weiblich und 9 männlich. Das Alter der Patienten lag zwischen 45 und 85 Jahren, das mittlere Alter in dieser Gruppe betrug  $65 \pm 11$  Jahre, der Median lag bei 65 Jahren.

3 Patienten in der Gruppe, die 3000 I.E. Heparin erhielten, waren weiblich und 12 männlich. Das Alter der Patienten lag zwischen 53 und 80 Jahren, das mittlere Alter betrug  $68 \pm 8$  Jahre, der Median 67 Jahre.

Von den Patienten die 5000 I.E. Heparin erhielten waren 5 weiblich und 10 männlich. Die Altersspanne lag zwischen 55 und 88 Jahren und das mittlere Alter betrug  $74 \pm 10$  Jahre, der Median lag bei 72 Jahren.

Abbildung 3.1: Geschlechtsverteilung im Gesamtkollektiv und in den Untergruppen

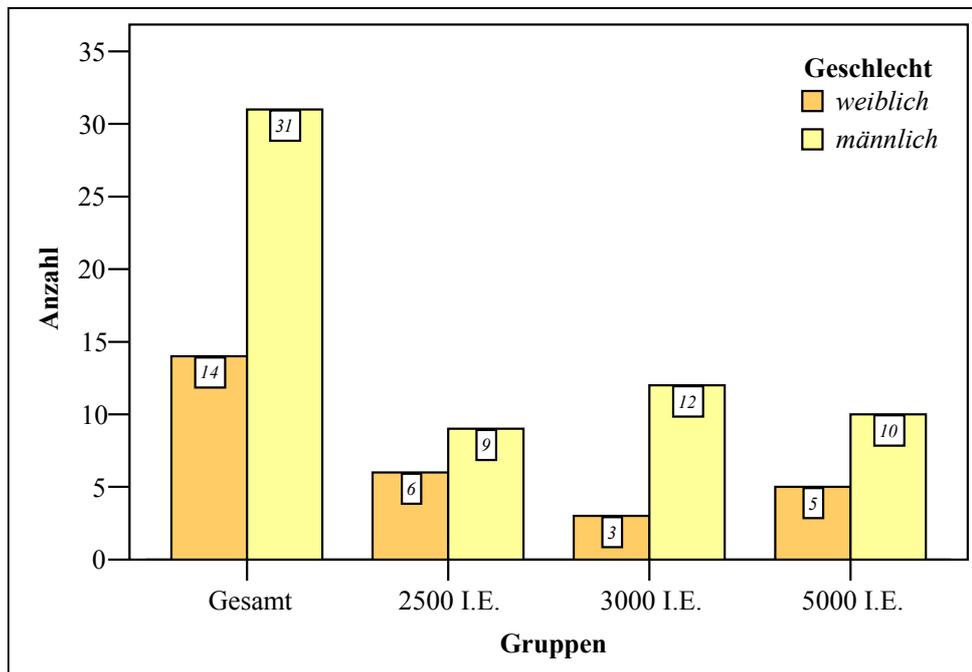
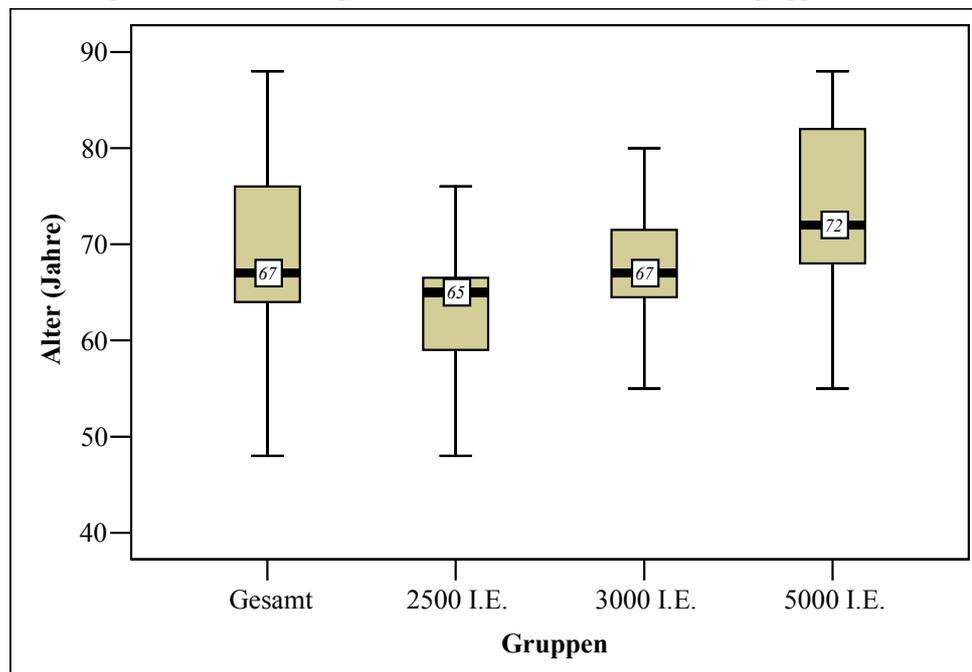


Abbildung 3.2: Altersverteilung im Gesamtkollektiv und in den Untergruppen



### 3.2.2 Sonstige Kenngrößen des Patientenkollektivs

Als weitere Kenngrößen wurden die Faktoren Körpergröße, Körpergewicht, Körperoberfläche (Body-Surface-Area; BSA) und Body-Mass-Index (BMI) der Patienten aufgezeichnet.

Zusätzlich wurden die Risikofaktoren pAVK, Rauchen, Hypertonus, insulinpflichtiger Diabetes mellitus und Veränderungen in der aPTT von jedem Patienten festgehalten.

Alle Daten werden im Folgenden für die jeweilige Kenngröße in Form von Boxplots dargestellt. Tabelle 3.1 gibt eine zusammenfassende Übersicht über die im Anschluss aufgelisteten Daten wieder.

### Körpergröße

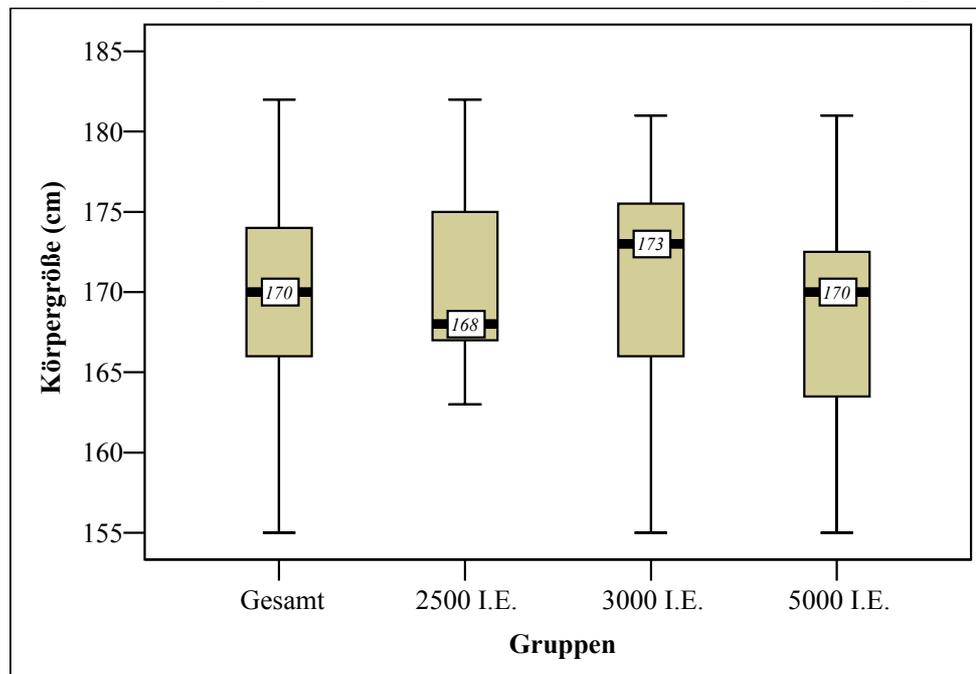
Die mittlere Körpergröße des gesamten Patientenkollektivs betrug  $170 \pm 7$  cm, der Median lag bei 170 cm.

In der Untergruppe, die 2500 I.E. Heparin erhielt, betrug die mittlere Größe  $171 \pm 5$  cm, der Median 168 cm.

Die durchschnittliche Körpergröße in der Gruppe, welche 3000 I.E. Heparin erhielt, lag bei  $170 \pm 8$  cm, der Median bei 173 cm.

In der Untergruppe mit 5000 I.E. Heparin betrug die mittlere Größe  $168 \pm 7$  cm, der Median 170 cm.

Abbildung 3.3: Körpergröße der Patienten im Gesamtkollektiv und in den Untergruppen



### Körpergewicht

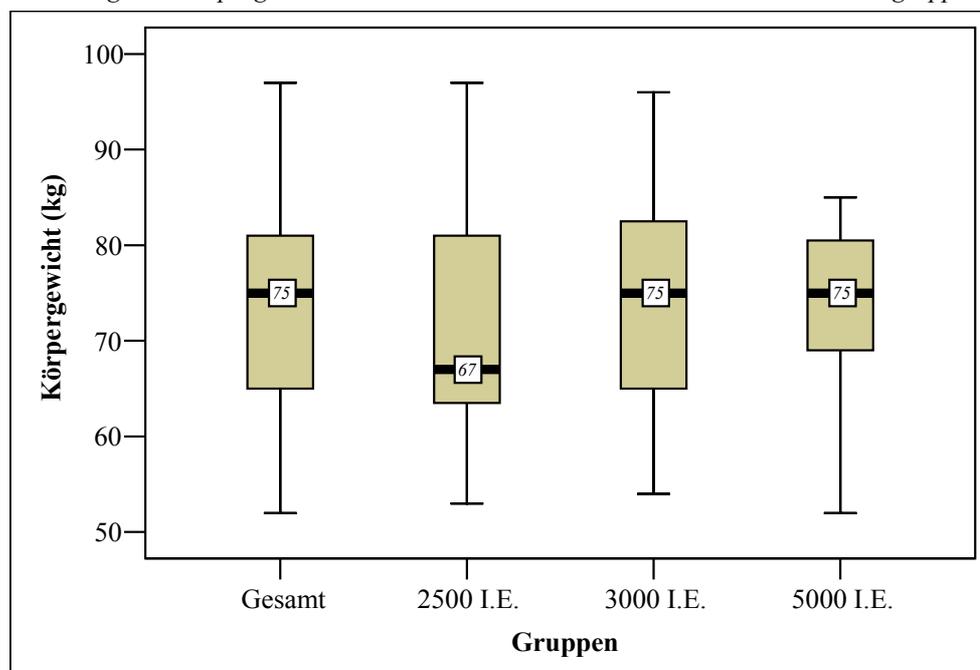
Das mittlere Körpergewicht des Patientenkollektivs lag bei  $74 \pm 14$  kg, der Median bei 75 kg.

In der Untergruppe, die 2500 I.E. Heparin erhielt, betrug das mittlere Gewicht  $72 \pm 13$  kg, der Median 67 kg.

Das mittlere Körpergewicht in der Gruppe, welche 3000 I.E. Heparin erhielt, lag bei  $76 \pm 15$  kg, der Median bei 75 kg.

In der Untergruppe mit 5000 I.E. Heparin betrug das mittlere Gewicht  $75 \pm 15$  kg, der Median 75 kg.

Abbildung 3.4: Körpergewicht der Patienten im Gesamtkollektiv und in den Untergruppen



### Körperoberfläche (Body-Surface-Area; BSA)

Die Körperoberfläche der Patienten wurde anhand der Mostellerformel [52] berechnet.

$$BSA (m^2) = \sqrt{\frac{\text{Körpergröße (cm)} \times \text{Körpergewicht (kg)}}{3600}}$$

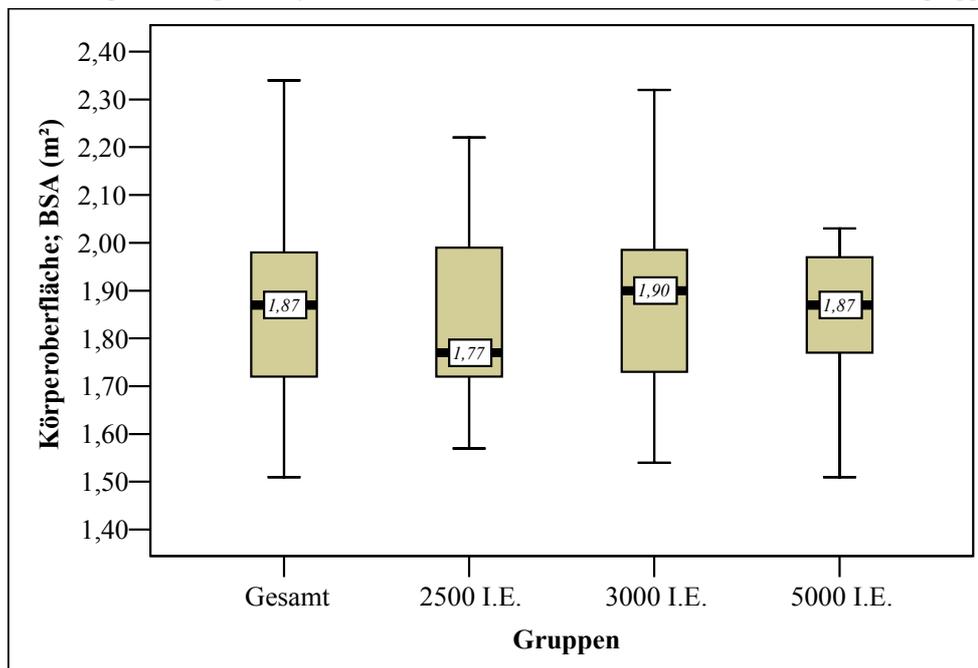
Die durchschnittliche Körperoberfläche des gesamten Patientenkollektivs betrug  $1,86 \pm 0,20 m^2$ , der Median lag bei  $1,87 m^2$ .

In der Untergruppe mit 2500 I.E. Heparin betrug die durchschnittliche Körperoberfläche  $1,85 \pm 0,19 m^2$ , der Median  $1,77 m^2$ .

Die Untergruppe, welche 3000 I.E. Heparin erhielt hatte im Durchschnitt eine Körperoberfläche von  $1,87 \pm 0,21 m^2$ , der Median lag bei  $1,90 m^2$ .

In der Untergruppe, die 5000 I.E. Heparin erhielt, lag die durchschnittliche Körperoberfläche bei  $1,86 \pm 0,21 m^2$ , der Median bei  $1,87 m^2$ .

Abbildung 3.5: Körperoberfläche der Patienten im Gesamtkollektiv und in den Untergruppen



### Body-Mass-Index (BMI)

Der jeweilige BMI der Patienten wurde anhand der folgenden Formel berechnet:

$$BMI = \frac{\text{Körpergewicht (kg)}}{(\text{Körpergröße (m)})^2}$$

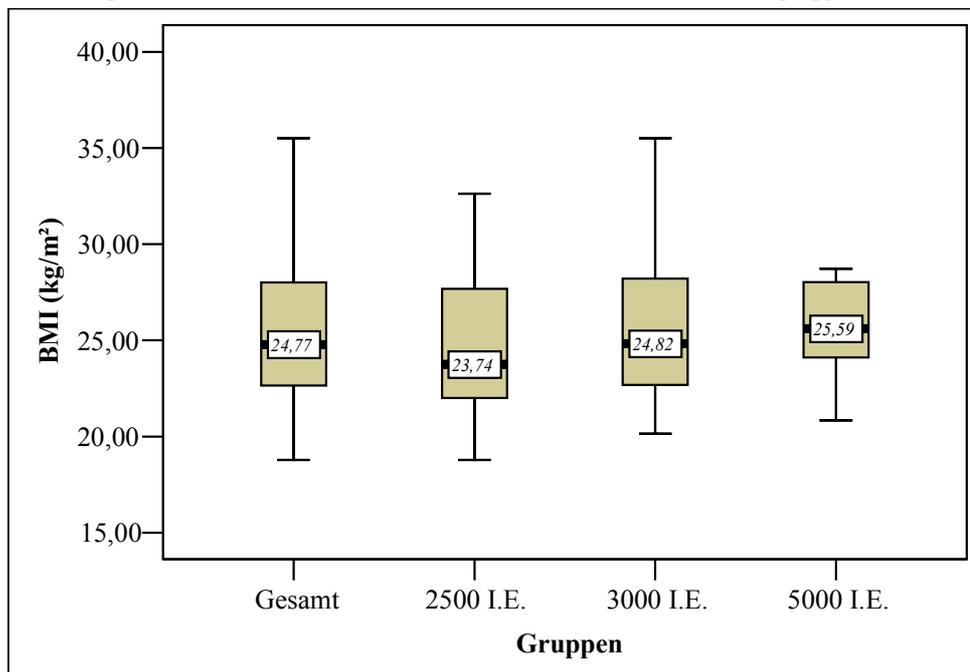
Das gesamte Patientenkollektiv hatte im Mittel einen BMI von  $25,66 \pm 4,02 \text{ kg/m}^2$ , der Median lag bei  $24,77 \text{ kg/m}^2$ .

Die Untergruppe, welche 2500 I.E. Heparin als Bolus erhalten hatte, hatte einen durchschnittlichen BMI von  $24,74 \pm 3,83 \text{ kg/m}^2$ , der Median lag bei  $23,74 \text{ kg/m}^2$ .

In der Gruppe, die 3000 I.E. Heparin erhielt, betrug der BMI im Durchschnitt  $25,97 \pm 4,19 \text{ kg/m}^2$ , der Median  $24,82 \text{ kg/m}^2$ .

Die Untergruppe mit einer Heparindosis von 5000 I.E. hatte einen durchschnittlichen BMI von  $26,27 \pm 4,15 \text{ kg/m}^2$ , der Median lag bei  $25,59 \text{ kg/m}^2$ .

Abbildung 3.6: BMI der Patienten im Gesamtkollektiv und in den Untergruppen



**pAVK**

43 der 45 Patienten hatten eine periphere arterielle Verschlusskrankheit. Vier Patienten im Stadium IIa nach Fontaine-Ratschow, 32 Patienten im Stadium IIb, und sieben Patienten im Stadium IV.

**Rauchen**

34 von 45 Patienten hatten entweder ein Jahr vor der aktuellen Aufnahme noch geraucht oder insgesamt mehr als 20 Raucherjahre aufzuweisen.

**Arterieller Hypertonus**

36 Patienten des Kollektivs wurden medikamentös wegen eines bekannten arteriellen Hypertonus behandelt.

**Insulinpflichtiger Diabetes mellitus**

Bei zehn Patienten bestand die Diagnose insulinpflichtiger Diabetes mellitus.

**aPTT-Veränderungen**

Als Veränderungen der aPTT galten Werte über 37 Sekunden und unter 26 Sekunden, gemessen jeweils vor dem Eingriff. Von 45 Patienten hatte ein Patient mit 51 Sekunden eine Verlängerung der aPTT und ein Patient mit 22 Sekunden eine geringe Verkürzung der aPTT.

Tabelle 3.1: Wesentliche Daten des gesamten Patientenkollektivs und der Untergruppen

	<b>Gesamt</b>	<b>2500 I.E. Heparin</b>	<b>3000 I.E. Heparin</b>	<b>5000 I.E. Heparin</b>
<b>Anzahl</b>	45	15	15	15
<b>Weiblich</b>	14	6	3	5
<b>Männlich</b>	31	9	12	10
<b>Altersdurchschnitt (Jahren) ± Standardabweichung</b>	69 ± 10	65 ± 11	68 ± 8	74 ± 10
<b>Größe (cm) ± Standardabweichung</b>	170 ± 7	171 ± 5	170 ± 7	168 ± 7
<b>Gewicht (kg) ± Standardabweichung</b>	74 ± 14	72 ± 13	76 ± 15	75 ± 15
<b>Körperoberfläche; BSA (m<sup>2</sup>) ± Standardabweichung</b>	1,86 ± 0,20	1,85 ± 0,19	1,87 ± 0,21	1,86 ± 0,21
<b>Body-Mass-Index; BMI (kg/m<sup>2</sup>) ± Standardabweichung</b>	25,66 ± 4,02	24,74 ± 3,83	25,97 ± 4,19	26,27 ± 4,15
<b>IIa</b>	4	1	2	1
<b>pAVK<sup>1</sup> IIb</b>	32	11	12	9
<b>IV</b>	7	2	1	4
<b>Raucher</b>	34	12	11	11
<b>Arterieller Hypertonus</b>	36	8	14	14
<b>Diabetes mellitus (insulinpfl.)</b>	10	3	3	4
<b>aPTT Veränderungen</b>	2	0	1 (51 sec)	1 (22 sec)

<sup>1</sup> Mit Stadieneinteilung nach Fontaine-Ratschow

### **3.3 Perkutane Transluminale Angioplastie (PTA)**

#### **3.3.1 Ablauf**

Im Folgenden wird in kurzer Form der Ablauf einer PTA wiedergegeben.

Zunächst wird der zu behandelnde Patient in korrekter Position auf dem Untersuchungstisch gelagert. Es wird darauf geachtet, dass die Leistenregion akkurat ausrasiert ist. Die Seite, von der aus die Arterie punktiert werden soll, wird großzügig desinfiziert. Anschließend wird die vorgesehene Punktionsstelle mit einem sterilen Lochtuch abgedeckt. Nun erfolgt eine Infiltration der Punktionsstelle mit dem Lokalanästhetikum Mepivacain (Mecain<sup>®</sup> 2% - 5 ml). Im Folgenden wird mit einem Skalpell eine kleine Inzision der Haut durchgeführt, so dass hier die Schleuse später leichter eingeführt werden kann. Danach wird mit einer 19UT Hohlneedle die Punktion der A. femoralis communis in Seldinger-Technik vorgenommen. Über den im Gefäß liegenden Führungskatheter wird nun die während des Eingriffs permanent dort verbleibende Schleuse in die Arterie vorgeschoben. Wichtig ist, dass alle Systeme permanent gespült werden, wobei in unserem Fall auf die Verwendung von Heparin in der Spülflüssigkeit verzichtet wurde, um eine Verfälschung der Messergebnisse zu vermeiden. Der Führungskatheter wird unter Durchleuchtung und Kontrastmittelgabe bis zur Stenose vorgeschoben. Nun können Ballonkatheter, Stents, etc. je nach Gegebenheiten und Erfordernissen eingesetzt werden. Bevor größere Manipulationen im Gefäßsystem erfolgen sollen, wird unfraktioniertes Heparin intraarteriell über die Schleuse als Bolus gegeben. Zusätzlich wird das Schleusensystem mit Kochsalzlösung permanent gespült um Thrombenbildung zu vermeiden. Ist die Problematik des Gefäßsystems erfolgreich behoben, kann das Kathetersystem über die Schleuse zurückgezogen werden. Die Schleuse verbleibt bis zur annähernden Normalisierung des Gerinnungsstatus im Gefäßsystem und kann dann entfernt werden. Nun erfolgt zunächst eine manuelle Kompression der Punktionsstelle; anschließend wird ein Druckverband angelegt, der in der Regel nach 6 bis 24 Stunden, abhängig von der Größendimension des Gefäßzugangsinstrumentariums, abgenommen werden kann.

### 3.3.2 Art der PTA

Von den 45 untersuchten Patienten erhielten 39 Patienten eine PTA im Bereich Becken-Bein (BB-PTA), bei vier Patienten erfolgte der Eingriff im Gebiet der Carotis und bei zwei Patienten wurde eine Nierenarterienstenose (NAST) behandelt.

Tabelle 3.2: Art der PTA

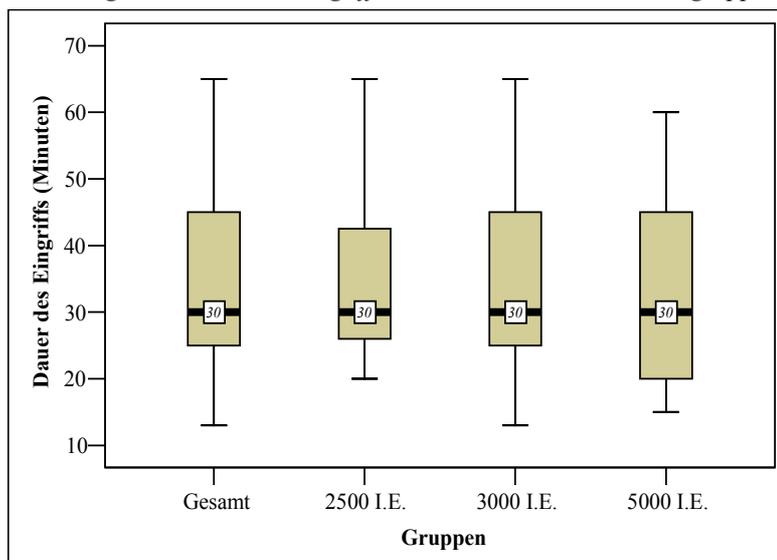
		Anzahl
Gesamt		45
Art	Becken-Bein	39
	Carotis	4
	NAST	2

### 3.3.3 Dauer

Mit Dauer der PTA wird die Zeit beschrieben, die eine PTA nach Gabe des jeweiligen Heparinbolus in Anspruch nahm. Endzeitpunkt ist das Entfernen des Kathetersystems aus der Schleuse.

Bei den untersuchten 45 Patienten dauerte eine PTA im kürzesten Fall 13 Minuten, im längsten Fall 65 Minuten. Im Mittel nahm sie  $35 \pm 15$  Minuten in Anspruch.

Abbildung 3.7: Dauer des Eingriffs; Gesamtkollektiv und Untergruppen



## **3.4 Heparin-gabe**

### **3.4.1 Liquemin**

In unserer Studie wurde das Medikament Liquemin N 25 000 der Firma Hoffmann-La Roche AG, 79639 Grenzach-Wyhlen, Deutschland, verwendet.

Eine Ampulle des Medikaments Liquemin N 25 000 mit 5 ml wässriger Injektionslösung enthält 25 000 I.E. Heparin-Natrium aus Schweinedarm-Mucosa.

Als sonstige Bestandteile enthält die Injektionslösung Natriumchlorid, Salzsäure und Natriumhydroxid sowie Wasser für Injektionszwecke.

### **3.4.2 Dosierung**

Aus einer Ampulle mit 5 ml Liquemin N 25 000 wurde mit einer 10 ml Spritze 1 ml entnommen und in 9 ml isotoner, steriler Natriumchloridlösung<sup>1</sup> gelöst.

Dies entsprach einem Verhältnis von 5000 I.E. Heparin / 10 ml oder 500 I.E. Heparin / 1 ml. Entsprechend wurden nun während der PTA 5 ml (entspr. 2500 I.E. Heparin), 6 ml (entspr. 3000 I.E. Heparin) oder 10 ml (entspr. 5000 I.E. Heparin) der Heparin – 0,9% NaCl-Lösung – Mischung als Bolus injiziert.

### **3.4.3 Zeitpunkt der Heparin-gabe**

Die Heparin-gabe erfolgte während der PTA jeweils vor Beginn der Manipulation im Gefäßsystem, also jeweils vor einer Dilatation, dem Setzen eines Stents oder eines Carotisfilters. Nach der einmaligen Bolus-gabe von Heparin erfolgte dann keine weitere Heparinbolus-gabe.

---

<sup>1</sup> DeltaSelect GmbH, 72793 Pfullingen, Deutschland

### 3.5 Prä- und sonstige Medikation

Alle Patienten erhielten als Medikation täglich, auch am Tag des Eingriffs, 100 mg ASS (z.B. Aspirin<sup>®</sup>) und gegebenenfalls eine Aufsättigungsdosis von Clopidogrel (z.B. Plavix<sup>®</sup>). Während des Eingriffs erhielten die Patienten außer der Gabe von unfraktioniertem Heparin keine weiteren Medikamente.

### 3.6 ACT-Messung

Zur Kontrolle der Heparinwirkung wurde in unserer Studie die aktivierte Gerinnungszeit (ACT) bestimmt. Die ACT wird mit einem Gerinnungszeittest bestimmt, bei dem ein Reagenz (z.B. gereinigte Silikonerde) mit Vollblut vermischt und die Zeit bis zur Gerinnung durch eine automatisierte Methode erfasst wird. Durch das Reagenz wird eine Oberflächenvergrößerung erreicht und der Gerinnungsprozess dadurch beschleunigt. Die ACT-Messung ist in der Lage, bis auf den Faktor VII, Mängel aller gerinnungsfördernden Faktoren nachzuweisen [30].

#### 3.6.1 ACTester

Zur Messung der ACT-Werte wurde der ACTester der Firma Quest Medical Inc.<sup>1</sup> verwendet. In Deutschland wird der ACTester von der Firma Smiths Medical Deutschland GmbH<sup>2</sup> vertrieben. Für die Messung der ACT werden sowohl der ACTester als auch die dazugehörigen, mit Kieselgur als Kontaktaktivator gefüllten Teströhrchen, benötigt.

---

<sup>1</sup> Quest Medical Inc., One Allentown Parkway, Allen, Texas 75002, USA

<sup>2</sup> Smiths Medical Deutschland GmbH, Hauptstr. 45-47, 85614 Kirchseeon, Deutschland

Abbildung 3.8: ACTester der Firma Quest Medical Inc. mit Teströhrchen<sup>1</sup>



### 3.6.2 Funktionsprinzip und Handhabung des ACTester

Der ACTester bestimmt mittels einer lichtemittierenden Elektrode und einem Phototransistor den Zeitpunkt, zu dem in einem mit Blut gefüllten Teströhrchen eine Gerinnselbildung stattfindet. Zur Messung der ACT wird das spezielle Teströhrchen mit Blut gefüllt. Zwei Markierungen in der Wand des Teströhrchens bei 0,5 ml bzw. 0,7 ml ermöglichen eine exakte Füllung, wobei wir die Teströhrchen konstant mit 0,7 ml Blut füllen. Anschließend wird das Teströhrchen verschlossen und das Blut sorgfältig mit der Kieselerde vermischt. Sobald das Blut mit der Kieselerde in Berührung kommt, wird manuell am ACTester der START-Knopf betätigt, wodurch der Messvorgang beginnt. Auf der Digitalanzeige des ACTesters beginnt die Zeitmessung in Sekunden. Nun wird das Teströhrchen in die Probenöffnung des drehbaren Heizschachtes positioniert. Der Heizschacht beginnt daraufhin zu rotieren. Bei der Abwärtsrotation des Heizschachtes, fließt das Blut im Teströhrchen abwärts und bricht den Lichtstrahl, der von der LED auf den Phototransistor fällt, da LED und Phototransistor auf gegenüberliegenden Seiten der Probenöffnung des drehbaren Heizschachtes positioniert sind. Die durch den Phototransistor erkannte Unterbrechung bewirkt mittels Schaltverbindung eine Richtungsänderung der Bewegung des Heizrades. Vor dem

<sup>1</sup> Mit freundlicher Genehmigung von Smiths Medical Deutschland GmbH (Michael Schulte, Marketing)

Auftreten der Gerinnung rotiert der Heizschacht somit auf und ab. Die Lichtschwächung in Auf- und Abwärtsstellung der Probe wird jeweils verglichen. Ist die Schwächung zwischen beiden Positionen unverändert - d.h. das Blut ist nicht mehr flüssig - bewegt sich der Heizschacht abwärts, so dass ein Überlaufsensor aktiviert wird. Die Messung ist zu diesem Zeitpunkt abgeschlossen, die Digitalanzeige des ACTesters hält die verstrichene Zeit fest, ein hörbares Signal ertönt und der Heizschacht kehrt in die aufrechte Position zurück.

### **3.7 Blutentnahme**

Blutproben zur Bestimmung der ACT-Werte können sowohl von arterieller als auch venöser Seite her entnommen werden. In unserer Studie wurde zur Bestimmung der ACT venöses Blut über eine Venenverweilkanüle am Arm des Patienten entnommen. 0,7 ml des entnommenen Blutes wurden direkt anschließend in ein Teströhrchen abgefüllt und der Messvorgang zur ACT-Bestimmung zu diesem Zeitpunkt gestartet.

Bei einer Gruppe von Patienten wurde über die liegende Venenverweilkanüle 0,9% NaCl-Lösung infundiert. Über einen zwischengeschalteten Drei-Wege-Hahn wurde vor der Blutabnahme die Infusion von 0,9% NaCl-Lösung gestoppt. Anschließend wurden über den Drei-Wege-Hahn mit einer 10 ml Spritze mindestens 5 ml Blut aspiriert und dieses dann verworfen. Mit einer neuen Spritze wurde nun ein weiteres Mal über den Drei-Wege-Hahn Blut aspiriert. Mit dieser Blutprobe wurde dann die ACT bestimmt.

Wir verglichen bei 15 Patienten ACT-Werte (ohne die Gabe von Heparin), vor und während der Infusion von 0,9% NaCl-Lösung. Es sollte festgestellt werden, ob es möglich ist, korrekte ACT-Werte zu bestimmen, wenn die Blutproben, die für die ACT-Messung verwendet wurden, über eine Venenverweilkanüle entnommen wurde, über die zuvor 0,9% NaCl-Lösung infundiert wurde.

### **3.8 Messzeitpunkte**

Die ACT wurde, soweit dies möglich war, zu genau festgelegten Zeitpunkten gemessen. Zunächst wurde ein Nullwert vor der Gabe des Heparinbolus bestimmt. Sodann

erfolgten weitere Messungen jeweils 3, 10, 20, 30, 45, 60 und 120 Minuten nach der Bolusgabe von Heparin. Die gemessenen Werte wurden tabellarisch festgehalten.

## **3.9 Methoden der Datenverarbeitung**

### **3.9.1 Statistische Auswertungen**

Die statistische Auswertung der Arbeit erfolgte mittels des Tabellenkalkulationsprogramms Microsoft<sup>®</sup> Excel 2002, und der Statistik- und Analyse-Software SPSS (Statistical Package for the Social Sciences), Version SPSS 13.0 for Windows.

Bei der statistischen Auswertung kamen der Mann-Whitney Test für unverbundene Stichproben, der Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben und der t-Test für verbundene Stichproben zum Einsatz. Werte mit  $p \leq 0,05$  wurden als signifikant angesehen.

### **3.9.2 Abbildungen und Tabellen**

Sämtliche Abbildungen und Tabellen wurden mit dem Tabellenkalkulationsprogramm Microsoft<sup>®</sup> Excel 2002, und der Statistik- und Analyse-Software SPSS (Statistical Package for the Social Sciences), Version SPSS 13.0 for Windows erstellt.

### **3.9.3 Erläuterungen zu Abbildungen und Tabellen [21]**

In Darstellungen, die in der Form eines Boxplots wiedergegeben sind, repräsentiert die Höhe der rechteckigen Box jeweils das obere und untere Quartil des Datensatzes. Im Bereich der Box liegen folglich 50% der Daten des Datensatzes. Zusätzlich ist als schwarzer, beschrifteter Balken der Median der Daten wiedergegeben. Oberer und unterer Whisker repräsentieren jeweils den minimalen und den maximalen Wert des jeweiligen Datensatzes.

Die Standardabweichung kennzeichnet in dieser Arbeit den einfachen Streuungsbereich von Merkmalswerten. Setzt man eine Normalverteilung des Datensatzes voraus, kann man davon ausgehen, dass 68% der Daten im angegebenen Streuungsbereich liegen.

## 4 Ergebnisteil

### 4.1 Gemessene ACT-Werte

#### 4.1.1 0-Werte

Jeweils vor der Heparinbolusgabe wurde bei jedem Patient ein ACT 0-Wert gemessen.

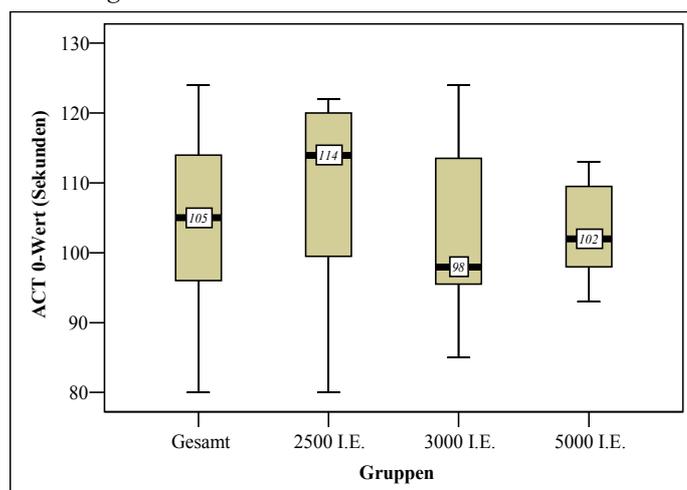
Bei der Gesamtheit der 45 Patienten lag der Mittelwert ACT 0-Werte bei  $105 \pm 11$  Sekunden. Der Median lag bei 105 Sekunden. Der niedrigste Messwert betrug 80 Sekunden, der höchste 124 Sekunden.

In der Patientengruppe, die 2500 I.E. Heparin erhielt, lag der Mittelwert der 0-Werte bei  $109 \pm 13$  Sekunden, der Median bei 114 Sekunden, der niedrigste Messwert betrug 80 Sekunden, der höchste 122 Sekunden.

Patienten die 3000 I.E. Heparin erhielten, hatten im Mittel 0-Werte von  $104 \pm 12$  Sekunden, der Median lag bei 98 Sekunden, der niedrigste Messwert betrug 85 Sekunden, der höchste 124.

In der Patientengruppe mit 5000 I.E. Heparin lag der Mittelwert der 0-Werte bei  $103 \pm 7$  Sekunden, der Median lag bei 102 Sekunden, mit 93 Sekunden lag der niedrigste, mit 113 der höchste Messwert vor.

Abbildung 4.1: ACT 0-Werte im Gesamtkollektiv und in den Untergruppen (Boxplot)



#### 4.1.2 Verlauf der ACT-Werte über zwei Stunden

Der Verlauf der ACT-Werte im Zeitraum von zwei Stunden (120 Minuten) jeweils nach der Bolusgabe von Heparin ist der Übersicht halber in der Abbildung 4.2, 4.3, 4.4, 4.5 und der Tabelle 4.1 wiedergegeben.

Abbildung 4.2: Verlauf der ACT nach Bolusgabe von Heparin (Boxplot)

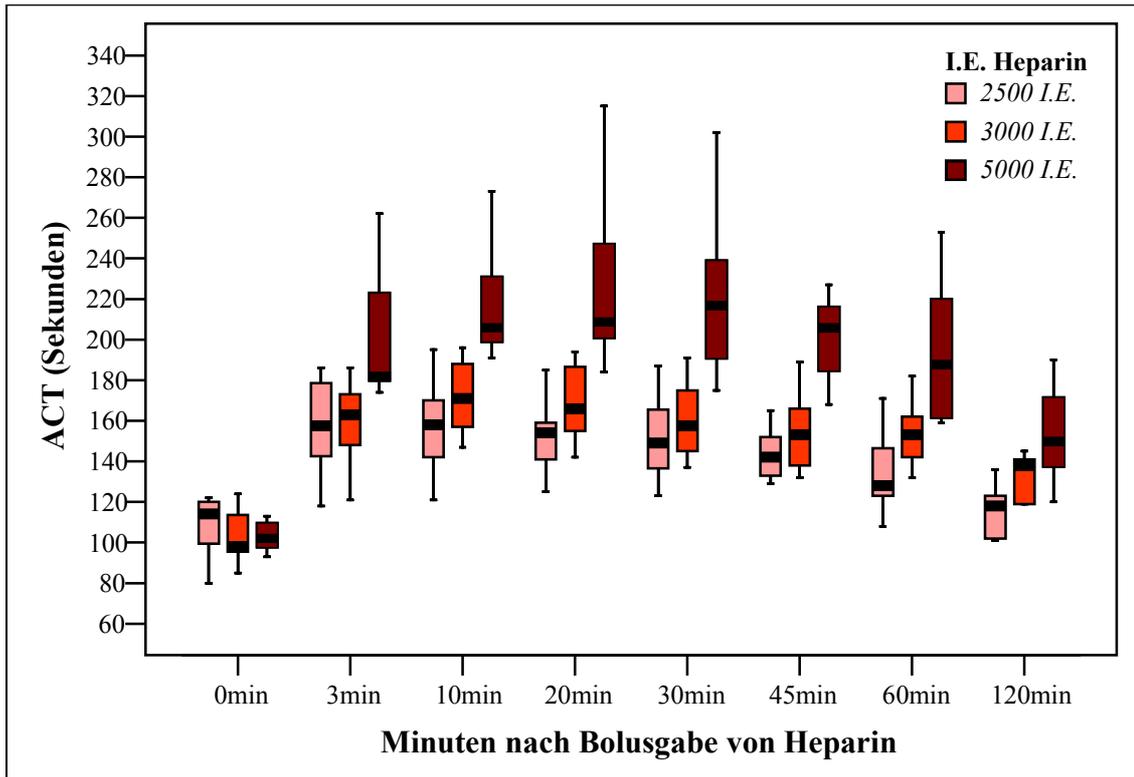


Abbildung 4.3: Verlauf der ACT nach Bolusgabe von Heparin (Mittelwert)

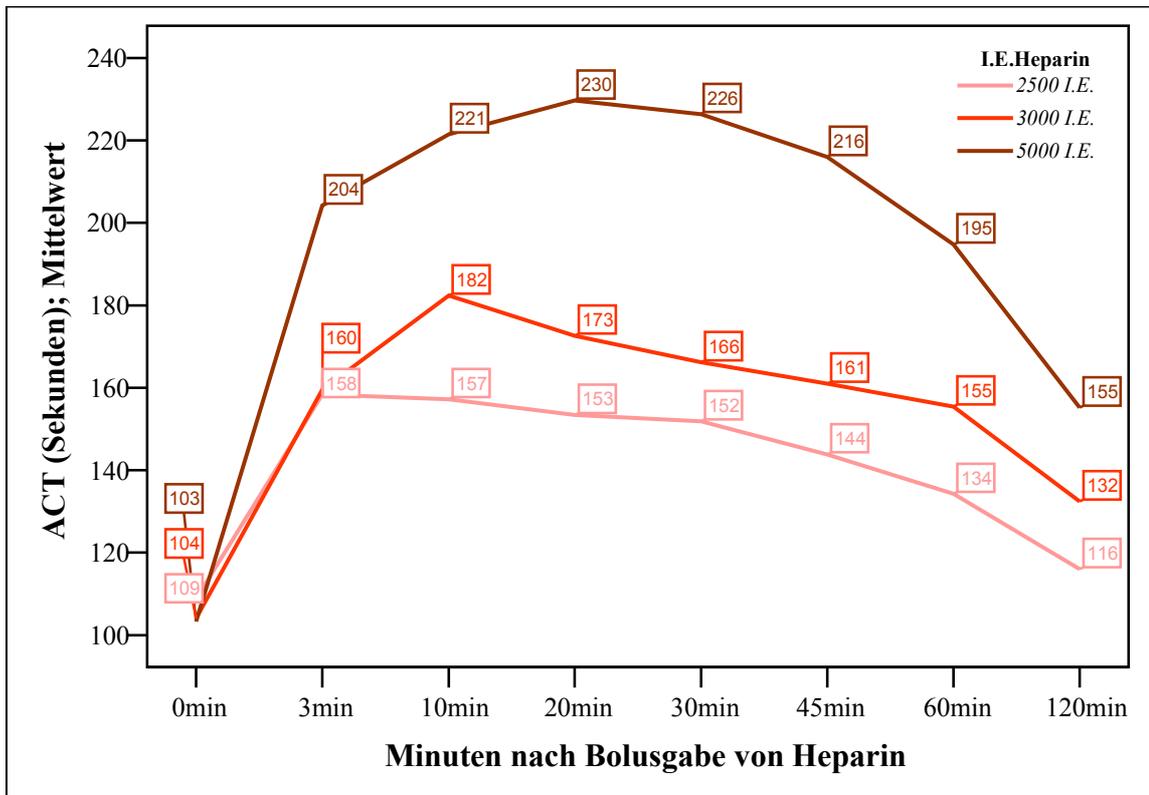


Abbildung 4.4: Verlauf der ACT nach Bolusgabe von Heparin (Median)

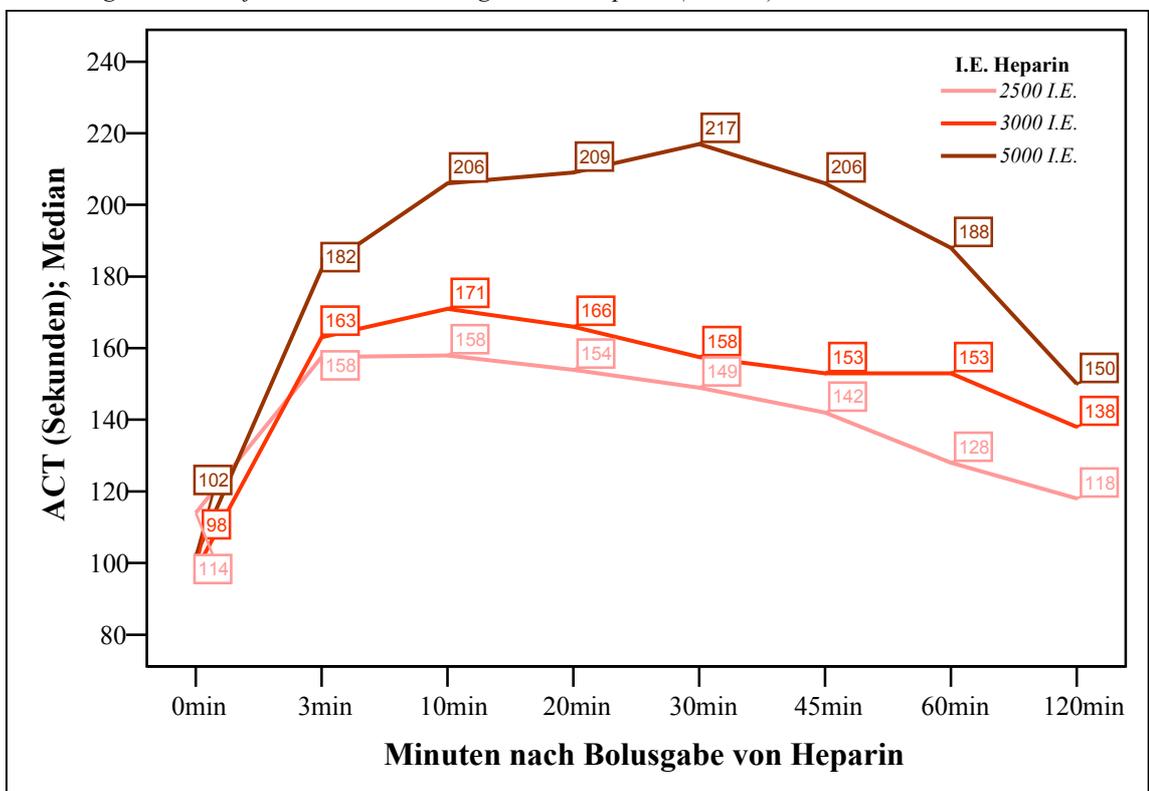


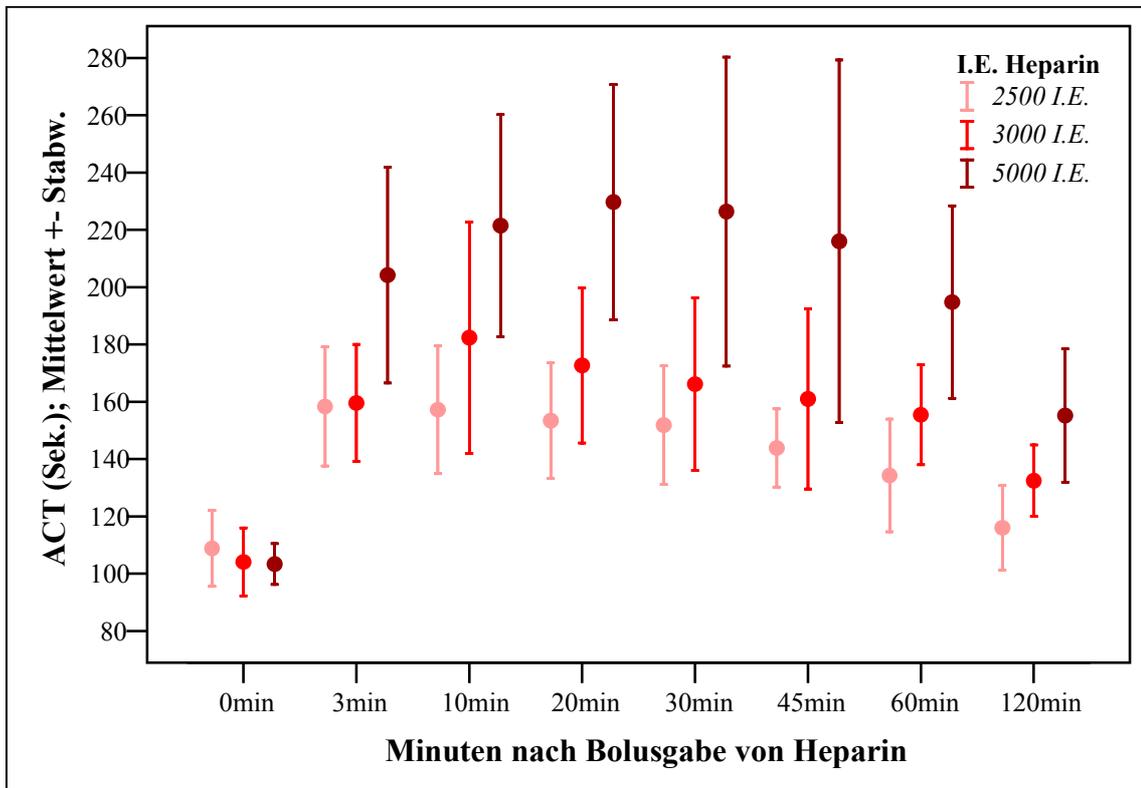
Abbildung 4.5: Verlauf der ACT nach Bolusgabe von Heparin (Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung)

Tabelle 4.1: Verlauf der ACT nach Bolusgabe von Heparin

	2500 I.E. Heparin			3000 I.E. Heparin			5000 I.E. Heparin		
	Mittelwert $\pm$ Stabw.	Median	Anzahl	Mittelwert $\pm$ Stabw.	Median	Anzahl	Mittelwert $\pm$ Stabw.	Median	Anzahl
<b>0</b>	109 $\pm$ 13	114	15	104 $\pm$ 12	98	15	103 $\pm$ 7	102	15
<b>3</b>	158 $\pm$ 21	158	12	160 $\pm$ 20	163	11	204 $\pm$ 38	182	5
<b>10</b>	157 $\pm$ 22	158	13	182 $\pm$ 40	171	13	221 $\pm$ 39	206	13
<b>20</b>	153 $\pm$ 20	154	15	173 $\pm$ 27	166	15	230 $\pm$ 41	209	15
<b>30</b>	152 $\pm$ 21	149	12	166 $\pm$ 30	158	12	226 $\pm$ 54	217	13
<b>45</b>	144 $\pm$ 14	142	6	164 $\pm$ 31	153	11	216 $\pm$ 63	206	9
<b>60</b>	134 $\pm$ 20	128	8	155 $\pm$ 17	153	9	195 $\pm$ 34	188	13
<b>120</b>	116 $\pm$ 15	118	5	132 $\pm$ 13	138	5	155 $\pm$ 23	150	11

### 4.1.3 Beschreibung des Verlaufs der ACT-Werte über zwei Stunden

Bei einer Dosierung von 2500 I.E. Heparin wurde die maximale ACT bereits 3 Minuten nach Heparinabgabe erreicht. Zu diesem Zeitpunkt lag sie im Bereich von  $158 \pm 21$  Sekunden (Median 158). Die ACT verblieb nun annähernd konstant für den Zeitraum von einer halben Stunde auf diesem Niveau und fiel allenfalls leicht ab. Nach einer halben Stunde (30 Minuten) befand sie sich im Bereich von  $152 \pm 21$  Sekunden (Median 149). Nun fand über eine halbe Stunde ein nahezu konstanter Abfall der ACT statt, so dass sie eine Stunde nach Heparinabgabe bei  $134 \pm 20$  Sekunden (Median 128) lag. In der folgenden Stunde fiel die ACT dann weniger stark als in der vorangegangenen halben Stunde ab, so dass sie zwei Stunden nach Heparinabgabe bei einem Wert von  $116 \pm 15$  Sekunden (Median 118) lag und damit nahezu den Ausgangswert vor Heparinabgabe erreicht hatte.

Bei einer Dosierung von 3000 I.E. Heparin lag die ACT nach drei Minuten bei einem Wert von  $160 \pm 20$  Sekunden (Median 163). Das Maximum der ACT war mit  $182 \pm 40$  Sekunden (Median 171) 10 Minuten nach Heparinabgabe erreicht. In den folgenden 20 Minuten fiel die ACT nun annähernd konstant ab und lag 30 Minuten nach Heparinabgabe bei  $166 \pm 30$  Sekunden (Median 158). Auf diesem Niveau verharrte sie für die nächsten 15 Minuten und lag nach 45 Minuten bei  $164 \pm 31$  Sekunden (Median 153). Eine Stunde nach Heparinabgabe lag sie bei  $155 \pm 15$  Sekunden (Median 153) und zwei Stunden nach Heparinabgabe bei  $132 \pm 13$  Sekunden (Median 138).

Drei Minuten nach Heparinabgabe lag die ACT bei einer Dosierung von 5000 I.E. bei  $204 \pm 38$  Sekunden (Median 182). Sie stieg bis 20 Minuten nach Heparinabgabe noch weiter an und erreichte zu diesem Zeitpunkt mit  $230 \pm 41$  Sekunden (Median 209) ihr Maximum. Auf diesem Niveau verblieb die ACT bis 45 Minuten nach Heparinabgabe und erreichte dort Werte von  $216 \pm 63$  Sekunden (Median 206). Nun fiel die ACT stark ab und lag eine Stunde nach Heparinabgabe bei Werten von  $195 \pm 34$  Sekunden (Median 188). Zwei Stunden nach Heparinabgabe betrug die ACT-Werte  $155 \pm 23$  Sekunden (Median 150).

Ein deutlicher Abfall der ACT und damit der Heparinwirkung ist jeweils in allen drei Gruppen in dem Zeitraum zwischen 60 und 120 Minuten zu beobachten, wobei nach der

Gabe von 3000 I.E. und 5000 I.E. Heparin auch zwei Stunden nach der Bolusgabe der jeweilige ACT-Ausgangswert noch nicht erreicht ist.

Es wurde jeweils der mittlere Abfall der Messdaten zwischen den Zeitpunkten 60 und 120 Minuten nach Heparin-gabe der Messreihen bestimmt, in denen beide Messwerte tatsächlich vorlagen. In der Tabelle 4.2 ist zusätzlich die mittlere ACT-Zeit dieser Messreihen zu den Zeitpunkten 60 Minuten und 120 Minuten nach Heparin-gabe angegeben, um eine bessere Beurteilung zu ermöglichen.

Bei einer Dosis von 2500 I.E. Heparin lag der Abfall der ACT innerhalb dieser einen Stunde bei  $23 \pm 16$  Sekunden (Median 18 Sekunden; Fallzahl: 4). Dies entspricht einer durchschnittlichen Abnahme der ACT von 16% zwischen 60 und 120 Minuten.

Bei einer Dosis von 3000 I.E. Heparin fiel die ACT im Zeitraum zwischen 60 und 120 Minuten nach Heparin-gabe im Mittel um  $29 \pm 11$  Sekunden, der Median lag bei 34 Sekunden (Fallzahl: 5). Somit nahm bei einer Dosierung von 3000 I.E. Heparin die ACT innerhalb von einer Stunde um durchschnittlich 19% ab.

In der Gruppe, welche 5000 I.E. Heparin erhielt, fiel die ACT in demselben Zeitraum im Mittel um  $34 \pm 14$  Sekunden (Median 32 Sekunden; Fallzahl: 10). Dies entspricht einer durchschnittlichen Abnahme der ACT nach einer Dosierung von 5000 I.E. Heparin um 18%, vergleicht man die ACT 60 Minuten und 120 Minuten nach Heparin-gabe.

Tabelle 4.2: Abnahme der ACT im Zeitraum von einer Stunde (60min - 120min)

		<b>2500 I.E. Heparin</b>	<b>3000 I.E. Heparin</b>	<b>5000 I.E. Heparin</b>
<b>ACT nach 60min</b> (Mittelw. $\pm$ Stabw.)	<b>Sekunden</b>	$142 \pm 22$	$162 \pm 21$	$191 \pm 33$
<b>ACT nach 120min</b> (Mittelw. $\pm$ Stabw.)		$120 \pm 14$	$132 \pm 13$	$154 \pm 24$
<b>ACT-Abfall in 1h</b> (60min - 120min)		$23 \pm 16$	$29 \pm 11$	$34 \pm 14$
<b>ACT-Abfall in %</b> (60min - 120min)		16	19	18

#### **4.1.4 Unterschreitung bestimmter ACT-Werte**

Die Bestimmung des Zeitpunktes, zu dem mit der jeweiligen Heparindosierung bestimmte ACT-Werte unterschritten wurden, wurde anhand der Daten in der Abbildung 4.6 und der Abbildung 4.7 vorgenommen. Hierbei geben die Kurvenverläufe in Abbildung 4.6 die Mittelwerte der ACT zu dem jeweiligen Zeitpunkt wieder. In der Abbildung 4.7 beschreiben die Kurvenverläufe die jeweiligen Mittelwerte abzüglich der dazugehörigen Standardabweichung.

##### **Unterschreitung der ACT von 140 Sekunden:**

Bei einer Dosierung von 2500 I.E. Heparin wird der ACT-Wert von 140 Sekunden - betrachtet man die dazugehörigen Mittelwerte - nach 51 Minuten unterschritten. Mit einer Dosierung von 3000 I.E. Heparin findet dieses Ereignis in Bezug auf den Mittelwert nach 100 Minuten statt. Betrachtet man die Mittelwerte abzüglich der Standardabweichung, wird der ACT-Wert von 140 Sekunden mit einer Dosierung von 3000 I.E. Heparin nach 27 Minuten unterschritten, mit einer Dosierung von 5000 I.E. Heparin nach 104 Minuten. Bei einer Dosierung von 2500 I.E. erreicht die ACT in Bezug auf die Kurve - Mittelwert abzüglich Standardabweichung - den Wert von 140 Sekunden nicht, kann ihn somit auch nicht unterschreiten.

##### **Unterschreitung der ACT von 150 Sekunden:**

Dieser ACT-Wert wurde, bei einer Dosierung von 2500 I.E. Heparin - geht man von den Mittelwerten aus - nach 32 Minuten unterschritten; Bei einer Dosierung von 3000 I.E. Heparin nach 72 Minuten und bei einer Dosierung von 5000 I.E. Heparin nach etwas mehr als zwei Stunden. Mit der Dosis von 2500 I.E. Heparin konnte der ACT-Wert von 150 Sekunden - betrachtet man den Mittelwert abzüglich der Standardabweichung - nicht erreicht werden. Das gleiche gilt für die Dosierung von 3000 I.E. Heparin. Bei einer Dosierung von 5000 I.E. Heparin wird der ACT-Wert von 150 Sekunden - betrachtet man den Kurvenverlauf Mittelwert abzüglich Standardabweichung - nach 83 Minuten unterschritten.

### Unterschreitung der ACT von 160 Sekunden:

Bei einer Dosis von 3000 I.E. Heparin wird dieser Wert - ausgehend von den Mittelwerten - nach 52 Minuten unterschritten, bei 5000 I.E. Heparin findet dies nach 112 Minuten statt. Betrachtet man den Graph in Abbildung 4.7, in welchem der Kurvenverlauf den Mittelwert abzüglich der dazugehörigen Standardabweichung wiedergibt, wird ein ACT-Wert von 160 Sekunden mit der Dosis von 5000 I.E. Heparin erstmalig nach 39 Minuten unterschritten.

### Unterschreitung der ACT von 170 Sekunden:

Betrachtet man die Mittelwerte, wird die ACT von 170 Sekunden bei einer Dosierung von 3000 I.E. nach 25 Minuten unterschritten. Nach 97 Minuten ereignet sich dies bei einer Dosierung von 5000 I.E. Heparin; Bestimmung ebenfalls anhand der Mittelwerte. Betrachtet man den Kurvenverlauf der Mittelwerte abzüglich der Standardabweichung, wird bei einer Dosierung von 5000 I.E. Heparin der ACT-Wert von 170 Sekunden nach 32 Minuten unterschritten.

Tabelle 4.3: Wann werden bestimmte ACT-Werte unterschritten?

	Abgeleitet aus Ergebnissen	2500 I.E. Heparin		3000 I.E. Heparin		5000 I.E. Heparin	
		Mittelwert	Mittelwert - Stabw.	Mittelwert	Mittelwert - Stabw.	Mittelwert	Mittelwert - Stabw.
ACT-Wert (Sekunden)	140	51	-	100	27	> 2h	> 104
	150	32	-	72	-	> 2h	83
	160	-	-	52	-	112	39
	170	-	-	25	-	97	32

Abbildung 4.6: Verlauf der ACT im Zeitraum von zwei Stunden  
(Mittelwert)

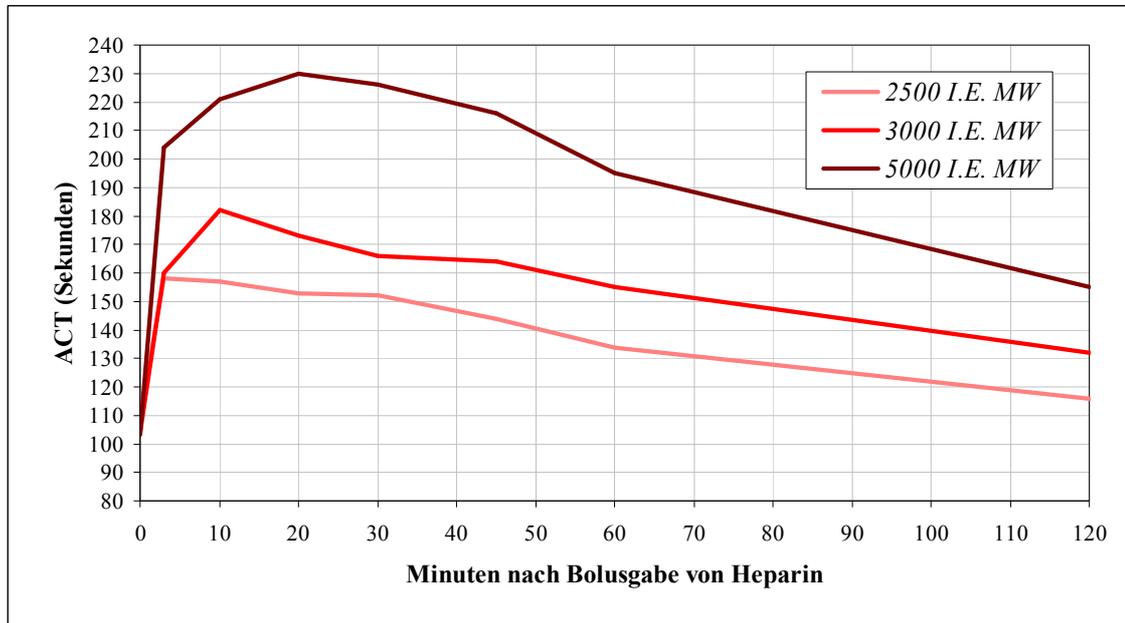
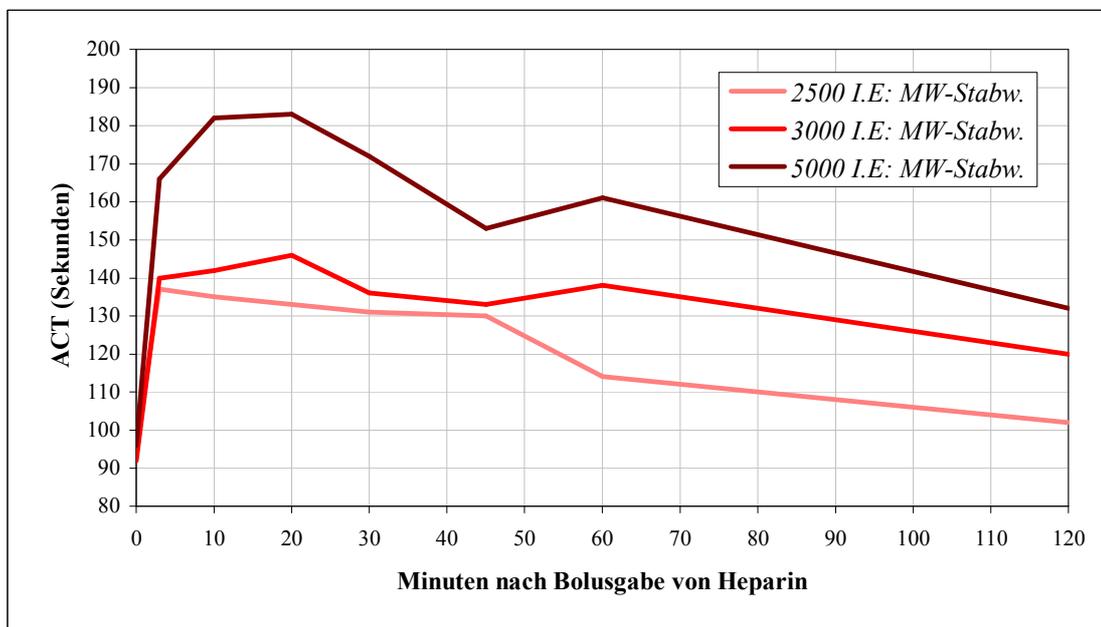


Abbildung 4.7: Verlauf der ACT im Zeitraum von zwei Stunden  
(Mittelwert abzüglich Standardabweichung)



## 4.2 Die ACT-Werte 20 Minuten nach der Gabe von Heparin

20 Minuten nach der Bolusgabe von Heparin hatte die ACT in allen drei Gruppen (2500 I.E., 3000 I.E. und 5000 I.E.) annähernd ihr Maximum erreicht oder bereits überschritten (Abbildung 4.3 und Abbildung 4.4). Somit untersuchten wir die ACT zum Zeitpunkt 20 Minuten nach Heparungabe auf relevante Einflussgrößen.

20 Minuten nach der Bolusgabe von Heparin ist der Unterschied der ACT bei einer Dosierung von 2500 I.E. und 3000 I.E. statistisch signifikant (Mann-Whitney Test:  $p = 0,029$ ). Auch der Unterschied zwischen 2500 I.E. Heparin und 5000 I.E. Heparin ist im Mann-Whitney Test signifikant ( $p < 0,001$ ). Ebenso ist der Unterschied zwischen ACT-Werten, die mit 3000 I.E. Heparin und 5000 I.E. Heparin erreicht werden, signifikant (Mann-Whitney Test:  $p < 0,001$ ).

Abbildung 4.8: ACT zum Zeitpunkt 20 Minuten nach Heparungabe (Boxplot)

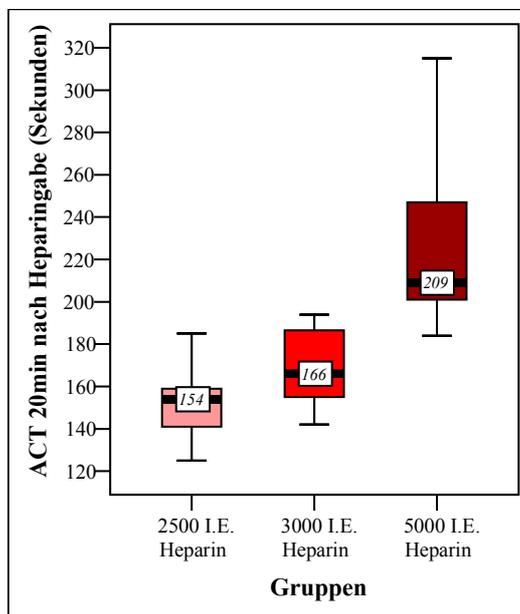
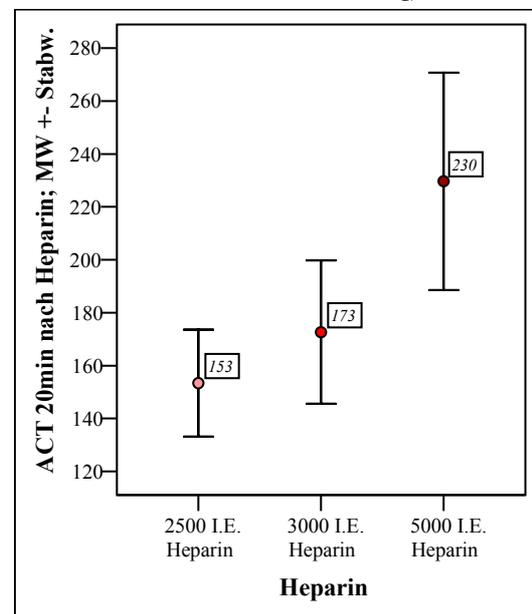


Abbildung 4.9: ACT zum Zeitpunkt 20 Minuten nach Heparungabe (Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung)



### **4.3 Einflussgrößen auf die ACT; 20 Minuten nach Heparin-gabe**

In diesem Zusammenhang untersuchten wir den Einfluß der Kenngrößen Körpergewicht, Körpergröße, BMI (Body-Mass-Index) und BSA (Body-Surface-Area) der Patienten auf den jeweiligen ACT-Wert, der 20 Minuten nach Heparin-gabe gemessen wurde. Diese Zusammenhänge sind graphisch in den Abbildungen 4.10, 4.11, 4.12 und 4.13 wiedergegeben.

Die Tabellen 4.4, 4.5, 4.6 und 4.7 geben den Rangkorrelationskoeffizienten nach Spearman für den jeweiligen Zusammenhang wieder.

### 4.3.1 Zusammenhang BSA – ACT-Wert 20 Minuten nach Heparin

Die Korrelationen zwischen dem ACT-Wert 20 Minuten nach Heparin und der BSA des jeweiligen Patienten wird in der Abbildung 4.10 und der Tabelle 4.4 wiedergegeben.

Abbildung 4.10: Zusammenhang BSA (m<sup>2</sup>) – ACT-Werte 20 Minuten nach Heparin

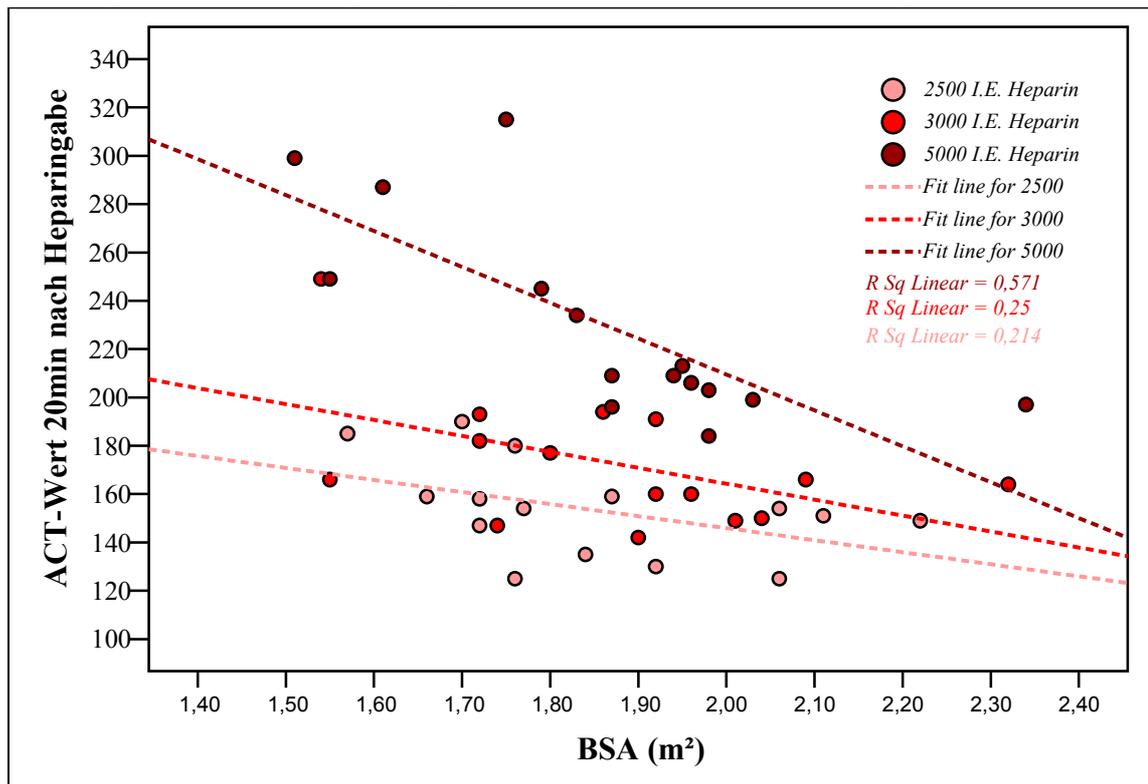


Tabelle 4.4: Korrelationen und Signifikanzen; BSA (m<sup>2</sup>) – ACT-Werte 20 Minuten nach Heparin

	<b>Korrelation: BSA – ACT-Wert 20 Minuten;</b> nach der Gabe von					
	<b>2500 I.E. Heparin</b>		<b>3000 I.E. Heparin</b>		<b>5000 I.E. Heparin</b>	
	<i>Korrelation</i>	<i>Signifikanz</i>	<i>Korrelation</i>	<i>Signifikanz</i>	<i>Korrelation</i>	<i>Signifikanz</i>
<b>Spearman</b>	<b>-0,543</b>	<b>0,036</b>	<b>-0,463</b>	<b>0,082</b>	<b>-0,850</b>	<b>&lt;0,001</b>

### 4.3.2 Zusammenhang BMI – ACT-Wert 20 Minuten nach Heparin-gabe

Die Korrelationen zwischen dem ACT-Wert 20 Minuten nach Heparin-gabe und dem BMI des jeweiligen Patienten wird in der Abbildung 4.11 und der Tabelle 4.5 wiedergegeben.

Abbildung 4.11: Zusammenhang BMI (kg/m<sup>2</sup>) – ACT-Werte 20 Minuten nach Heparin-gabe

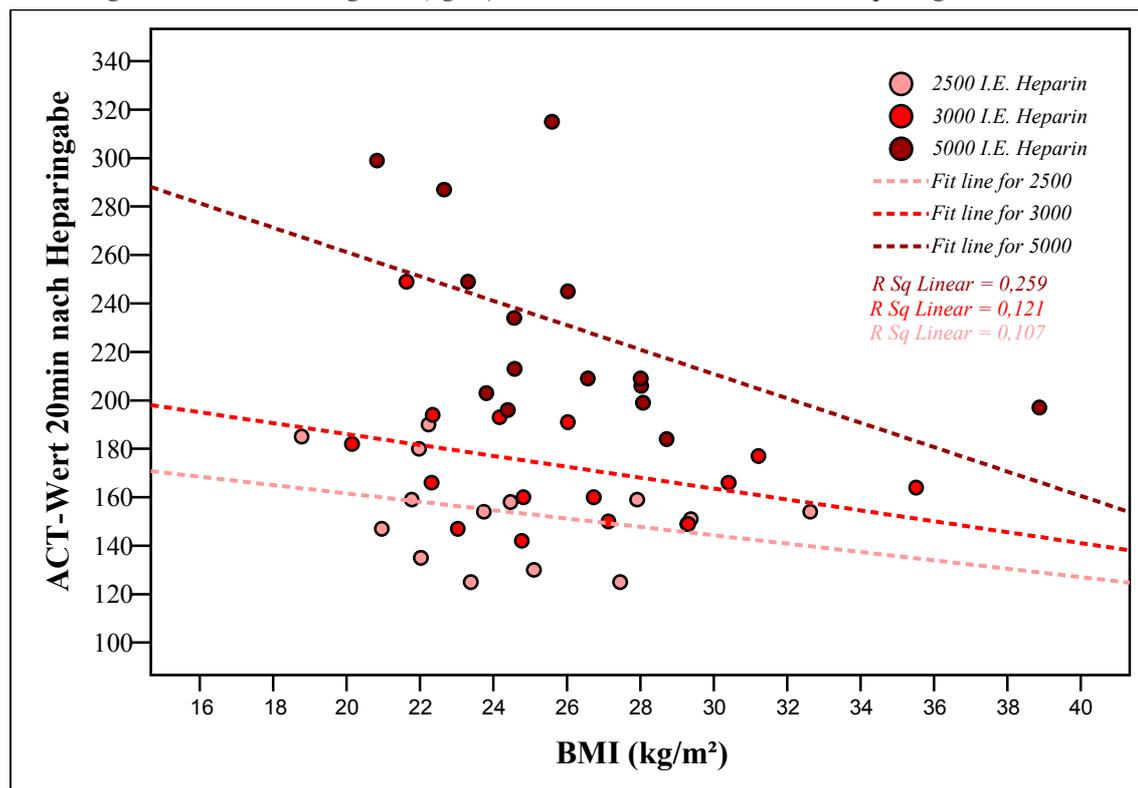


Tabelle 4.5: Korrelationen und Signifikanzen; BMI (kg/m<sup>2</sup>) – ACT-Werte 20 Minuten nach Heparin-gabe

	<b>Korrelation: BMI – ACT-Wert 20 Minuten; nach der Gabe von</b>					
	<b>2500 I.E. Heparin</b>		<b>3000 I.E. Heparin</b>		<b>5000 I.E. Heparin</b>	
	<i>Korrelation</i>	<i>Signifikanz</i>	<i>Korrelation</i>	<i>Signifikanz</i>	<i>Korrelation</i>	<i>Signifikanz</i>
<b>Spearman</b>	-0,297	0,282	-0,358	0,190	<b>-0,613</b>	<b>0,015</b>

### 4.3.3 Zusammenhang Körpergröße – ACT-Wert 20 Minuten nach Heparin

Die Korrelationen zwischen dem ACT-Wert 20 Minuten nach Heparin und dem Körpergewicht des jeweiligen Patienten, wird in der Abbildung 4.12 und der Tabelle 4.6 wiedergegeben.

Abbildung 4.12: Zusammenhang Körpergröße (cm) – ACT-Werte 20 Minuten nach Heparin

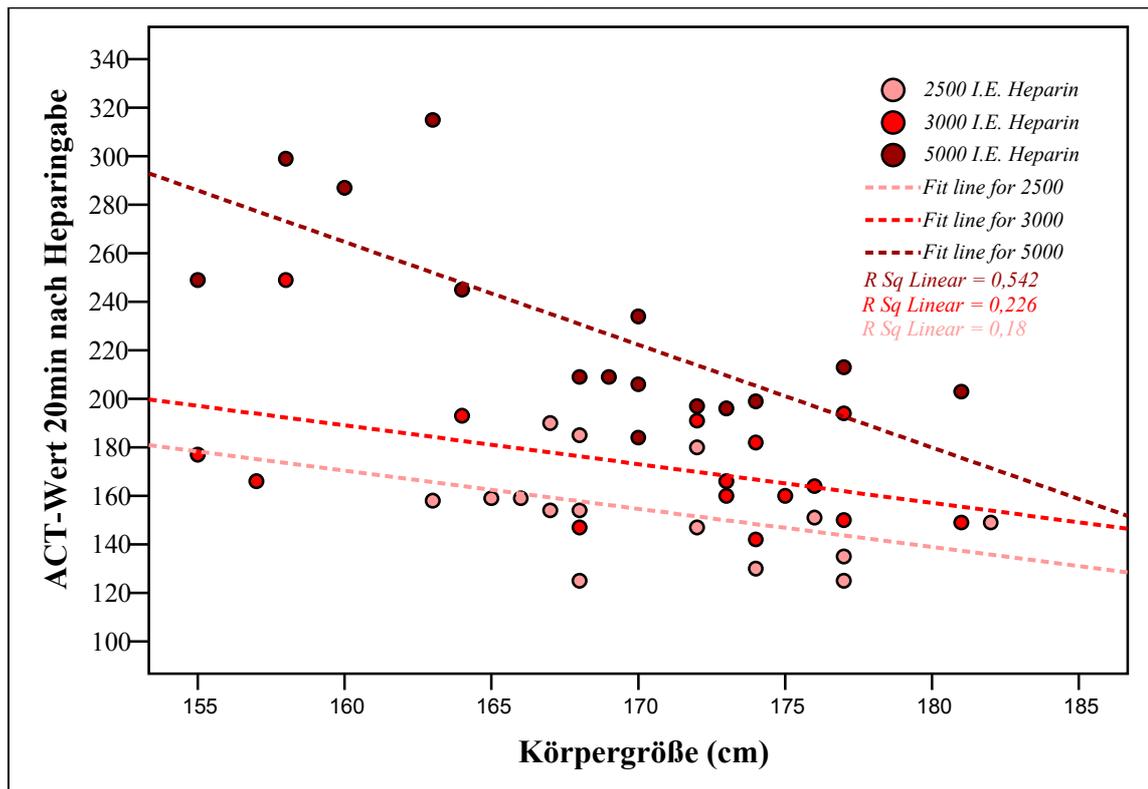


Tabelle 4.6: Korrelationen und Signif.; Körpergröße (cm) – ACT-Werte 20 Min. nach Heparin

	<b>Körpergröße – ACT-Wert 20 Minuten; nach der Gabe von</b>					
	<b>2500 I.E. Heparin</b>		<b>3000 I.E. Heparin</b>		<b>5000 I.E. Heparin</b>	
	<i>Korrelation</i>	<i>Signifikanz</i>	<i>Korrelation</i>	<i>Signifikanz</i>	<i>Korrelation</i>	<i>Signifikanz</i>
<b>Spearman</b>	<b>-0,600</b>	<b>0,018</b>	-0,368	0,178	<b>-0,737</b>	<b>0,002</b>

#### 4.3.4 Zusammenhang Körpergewicht – ACT-Wert 20 Minuten nach Heparin-gabe

Die Korrelationen zwischen dem ACT-Wert 20 Minuten nach Heparin-gabe und dem Körpergewicht des jeweiligen Patienten wird in der Abbildung 4.13 und der Tabelle 4.7 wiedergegeben.

Abbildung 4.13: Zusammenhang Körpergewicht (kg) – ACT-Werte 20 Minuten nach Heparin-gabe

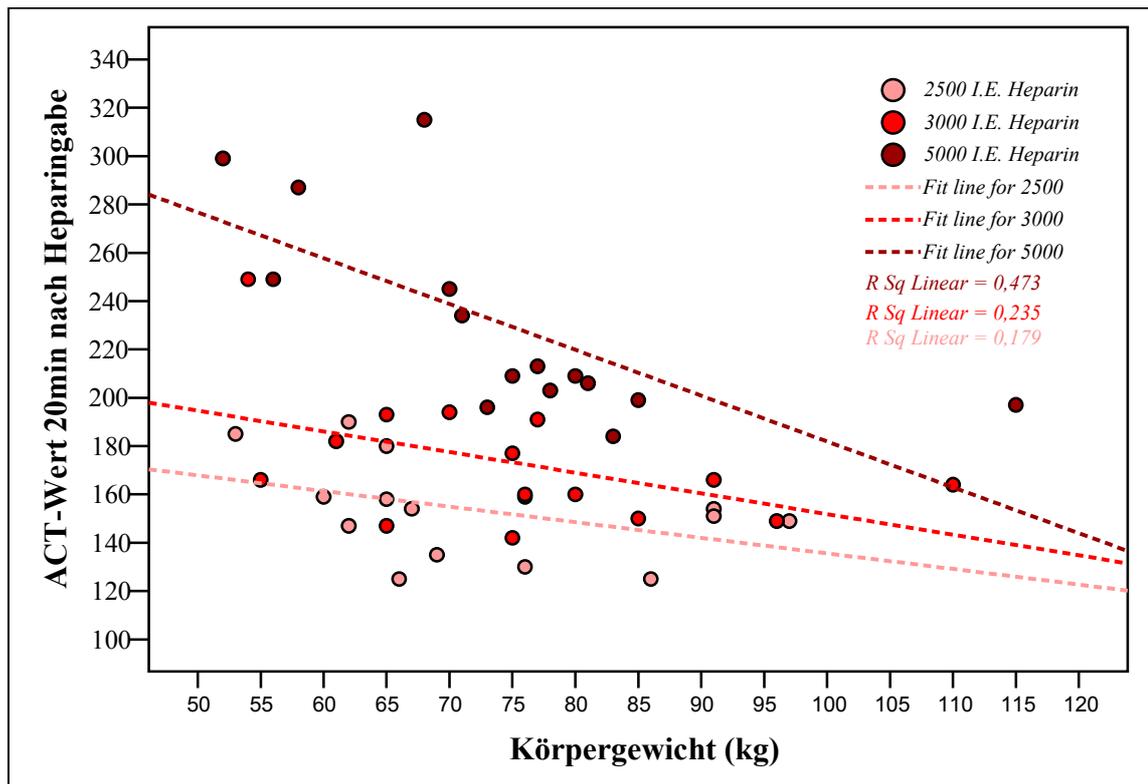


Tabelle 4.7: Korrelationen und Signif.; Körpergewicht (kg) – ACT-Werte 20 Min. nach Heparin-gabe

	<b>Korrelation: Körpergewicht – ACT-Wert 20 Minuten; nach der Gabe von</b>					
	<b>2500 I.E. Heparin</b>		<b>3000 I.E. Heparin</b>		<b>5000 I.E. Heparin</b>	
	<i>Korrelation</i>	<i>Signifikanz</i>	<i>Korrelation</i>	<i>Signifikanz</i>	<i>Korrelation</i>	<i>Signifikanz</i>
<b>Spearman</b>	-0,512	0,051	-0,450	0,093	<b>-0,838</b>	<b>&lt;0,001</b>

#### 4.4 Komplikationen

Im Zeitraum der Messungen traten bei keinem der behandelten 45 Patienten Komplikationen auf.

#### 4.5 Einfluss von 0,9% NaCl-Lösung auf die ACT

An einer Gruppe von 15 Patienten untersuchten wir, inwiefern ACT-Werte, welche mittels Blut, das aus einer Venenverweilkanüle entnommen wurde, über die zuvor 0,9% NaCl-Lösung infundiert worden war, bestimmt wurden, verwertbar sind.

Hierzu wurde zunächst zur Bestimmung der ACT Blut über den venösen Zugang am Arm entnommen und die ACT bestimmt. Im Folgenden wurde über denselben venösen Zugang konstant 0,9% NaCl-Lösung infundiert. Anschließend wurde dann über diesen Zugang wiederum venöses Blut entnommen: Mit einem Drei-Wege-Hahn wurde der Zufluss der 0,9% NaCl-Lösung unterbrochen und ca. 10 ml Blut aspiriert. Dieses Blut wurde verworfen und mit einer neuen Spritze wiederum Blut aspiriert, welches dann zur Bestimmung der ACT verwendet wurde. Die ACT-Werte der Patienten vor und nach Infusion von 0,9% NaCl-Lösung sind in Abbildung 4.14 wiedergegeben. Abbildung 4.15 zeigt die Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichung der ACT-Werte vor und nach der Infusion von 0,9% NaCl-Lösung.

Die beiden Gruppen - ACT-Werte vor und nach 0,9% NaCl-Infusion - wurden mittels t-Test für verbundene Stichproben analysiert. Ein Wert von  $p = 0,892$  zeigt, dass sich beide Gruppen statistisch nicht signifikant unterscheiden.

Die Ergebnisse und Auswertungen sind in den Abbildungen 4.14 und 4.15 sowie der Tabelle 4.8 wiedergegeben.

Abbildung 4.14: ACT vor und nach der Infusion von 0,9% NaCl

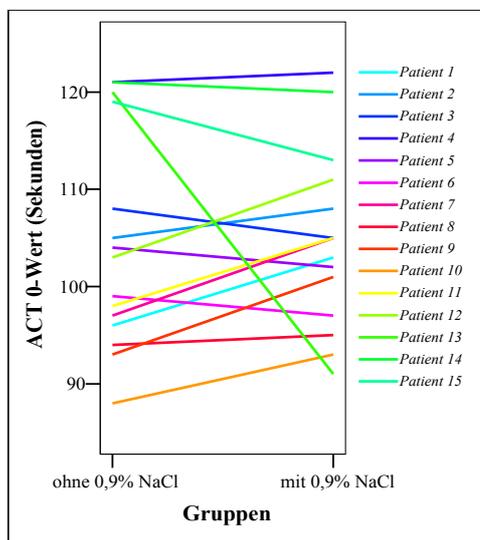


Abbildung 4.15: ACT vor und nach der Infusion von 0,9% NaCl (MW ± Stabw.)

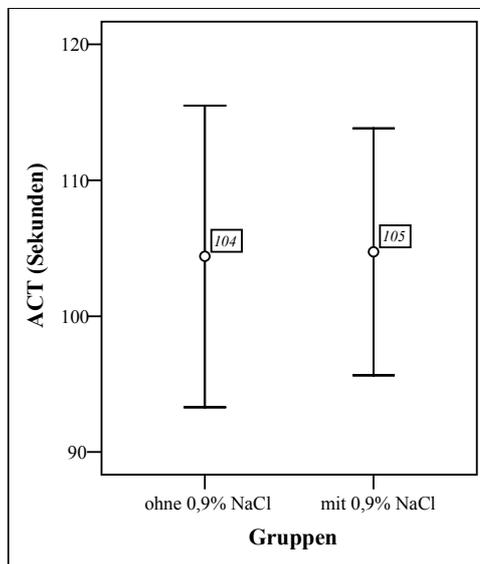


Tabelle 4.8: ACT-Werte vor und nach der Infusion von 0,9% NaCl-Lösung

	ACT-Werte (Sekunden)	
	Vor Infusion mit 0,9% NaCl	Nach Infusion mit 0,9% NaCl
<b>Patient 1</b>	96	103
<b>Patient 2</b>	105	108
<b>Patient 3</b>	108	105
<b>Patient 4</b>	121	122
<b>Patient 5</b>	104	102
<b>Patient 6</b>	99	97
<b>Patient 7</b>	97	105
<b>Patient 8</b>	94	95
<b>Patient 9</b>	93	101
<b>Patient 10</b>	88	93
<b>Patient 11</b>	98	105
<b>Patient 12</b>	103	111
<b>Patient 13</b>	120	91
<b>Patient 14</b>	121	120
<b>Patient 15</b>	119	113
Mittelwert ± Standardabweichung	<b>104 ± 11</b>	<b>105 ± 9</b>
t-Test für verbundene Stichproben	<b>p = 0,892</b>	

## **5 Diskussion**

### **5.1 Übersicht**

Die Entwicklung der PTA-Technik wurde schon im Kapitel 2.1 kurz vorgestellt. Zuerst wurde die Dilatation von verengten Gefäßen mittels Kathetertechnik von Dotter und Judkins im Jahr 1964 nur an der Femoralarterie durchgeführt [18], doch die Anwendung dieser Technik weitete sich in der kommenden Zeit rasch aus. Technische Verbesserungen des verwendeten Materials folgten und erschlossen neue Einsatzgebiete für diese Technik [25, 26].

Von Anfang an wurde, um die mögliche Thrombusbildung während des Eingriffs zu verhindern, die Gabe eines Gerinnungshemmers propagiert [18]. Heute wird hierfür standardmäßig unfraktioniertes Heparin (UFH) verwendet [75]. Je nach Art des Eingriffs differieren hierbei die applizierten Mengen an Heparin und hinsichtlich der jeweiligen Dosierung bestehen keine einheitlichen Empfehlungen. Dieser Umstand konnte in Umfragen eindrucksvoll nachgewiesen werden [49, 89]. Generell kann man sagen, dass bei Eingriffen in kritischen Gefäßgebieten - beispielsweise an den Koronarien und Karotiden - höhere Gaben von Heparin verwendet werden, da hier eine Thrombusbildung fatale Folgen hat.

In den nun folgenden Abschnitten wird zunächst die wesentliche Literatur zu dem Thema Heparineinsatz in der PTA vorgestellt und zusammengefasst, dann die eigenen Ergebnisse in Bezug auf diese Literatur kritisch eingeordnet und beurteilt, um somit zu einer abschließenden Stellungnahme zu kommen.

### **5.2 Die Problematik des Heparineinsatzes während der PTA**

Über die Pharmakodynamik und die Pharmakokinetik des Heparins wurde bereits ausführlich in dem Teil 2.2 berichtet. Daher wird auf diese grundlegende Thematik nicht noch einmal eingegangen. Vielmehr soll hier anhand eines Überblickes über die Geschichte des Heparineinsatzes während der PTA dargestellt werden, welcher Art die Problematik des Heparineinsatzes in der PTA ist.

Seit den ersten Anfängen der PTA wurde eine Antikoagulierung während des Eingriffes als obligat angesehen [18], Untersuchungen, in denen auf die Antikoagulierung verzichtet wurde, kamen zu der Schlussfolgerung, dass eine Antikoagulierung unbedingt durchzuführen sei, um eine Thrombenbildung zu verhindern [67]. Hinsichtlich der Höhe der Antikoagulierung ergab sich jedoch die Frage, wann eine Antikoagulierung ausreichend hoch ist, und außerdem, wie man den Grad der Antikoagulierung suffizient messen kann. Ergebnisse wurden hierzu von Bull et al. im Rahmen von Untersuchungen zum Heparineinsatz bei der extrakorporalen Zirkulation vorgestellt [10]. Sie stellten fest, dass während der Antikoagulierung mit Heparin bei einer gemessenen ACT von 300 Sekunden im untersuchten Blut keine sichtbaren Thromben auftraten. Die ACT wurde hierbei nach der Methode von Hattersley gemessen [30]. Allerdings handelt es sich hierbei um Ergebnisse, die während der Zirkulation im extrakorporalen Kreislauf gewonnen wurden. Somit ist eine Übertragung dieser Ergebnisse auf die PTA nur bedingt sinnvoll.

Trotzdem galten ACT-Werte über 300 Sekunden, wie sie während dem CPB angestrebt wurden [10, 88] auch in der PTCA lange Zeit als Zielbereich für eine ausreichende Antikoagulierung.

Rath und Bennett [64] kommen im Jahr 1990 in ihrer Untersuchung zur Heparingabe während der PTCA zu dem Ergebnis, dass 10 000 I.E. Heparin als Bolusgabe und zusätzliche periinterventionelle Gabe von 2000 I.E. Heparin in der Stunde eine suffiziente Antikoagulierung darstellt. Hierbei ist die Heparinwirkung jedoch von Patient zu Patient sehr unterschiedlich. Eine adäquate Antikoagulierung ist für sie bei einem ACT-Wert von über 250 Sekunden gegeben. Somit streben sie einen etwas niedrigeren Wert als beim CPB an, wie er von Bull et al. [10] beschrieben wird.

Narins et al. [54] veröffentlichen Ergebnisse zu ACT-Zielbereichen während der PTCA. ACT-Werte wurden mit dem Hemochron ACT-Tester bestimmt. Sie stellen eine inverse Beziehung zwischen dem Grad der Antikoagulierung, gemessen mittels der ACT und dem plötzlichen Gefäßverschluss während der PTCA fest. Je stärker die Antikoagulierung, desto unwahrscheinlicher ist demzufolge ein Gefäßverschluss. Daher ist ihrer Meinung nach ein Zielbereich der ACT von 300-350 Sekunden nicht als optimaler Zielbereich anzusehen.

1997 berichteten Pesola und Pesola [59], dass ACT-Zielbereiche von 350 - 400 Sekunden besser durch BSA-adaptierte Heparin-gabe erreicht werden können, als durch die fixe Gabe von 10 000 I.E. Heparin. Die ACT-Werte wurden zehn Minuten nach Heparin-gabe während der PTCA bestimmt. Beide Gruppen bestanden aus 27 Patienten, gemessen wurde mit dem Gerät Hemochron. Folgende Formel wurde zur Bestimmung der gewichtsadaptierten Heparindosis verwendet:

$$\text{Heparinbolus} = \left( \frac{BSA (m^2)}{1,3 m^2} \right) \times 10\,000 \text{ I.E. Heparin}$$

Im weiteren Verlauf wurden Ergebnisse zu Studien veröffentlicht, in welchen niedrigere Heparindosen während der PTCA zum Einsatz kamen. Zunehmend wurde darauf verzichtet bestimmte ACT-Zielwerte zu erreichen.

Vainer et al. kommen 1996 bei dem Vergleich zwischen 5000 I.E. Heparin und 20 000 I.E. Heparin während der PTCA zu dem Ergebnis, dass 5000 I.E. für die Antikoagulierung während der PTCA ausreichend sind [81].

Ähnliche Ergebnisse veröffentlichten 1997 Koch et al. [40]. Sie berichteten, dass der Einsatz von 5000 I.E. Heparin während der geplanten PTCA nicht mit einem erhöhten Risiko eines subakuten Verschlusses verbunden sei und daher während der PTCA gefahrlos angewendet werden kann.

Im Jahr 2000 berichten Kaluski et al. über die Minimal-Heparinisierung mit 2500 I.E. Heparin bei geplanten PTCAs [37]. Blutungskomplikationen traten bei dieser niedrigen Heparindosierung nicht auf, die Zeit der Hospitalisierung der Patienten konnte im Vergleich zu höheren Heparindosierungen deutlich verkürzt werden.

Chew et al. [14] fassen 2001 die Ergebnisse aus sechs randomisierten, kontrollierten Studien zum Heparineinsatz während der PTCA zusammen. Sie kommen hierbei zu dem Ergebnis, dass ein ACT-Zielbereich von 350-375 Sekunden hinsichtlich der Kriterien Todesfolge, Myokardinfarkt, Restenosierungsrate und Blutungsrisiko am günstigsten sei. Mit diesem Ergebnis stellen sie den aufkommenden Trend der niedrigen Heparindosierung deutlich in Frage. Klar wird aber auch: Strebt man eine möglichst effektive Antikoagulierung an, ist das Blutungsrisiko im Gegenzug deutlich erhöht.

Hanratty und Ward [28] äußerten Skepsis in Bezug auf den Artikel von Chew. Ihrer Meinung nach muss nicht unbedingt eine direkte Beziehung zwischen der Höhe der Antikoagulierung und dem Auftreten von Komplikationen bestehen. Geringes Körpergewicht beispielsweise führe zu einer erhöhten ACT, sei aber gleichfalls für sich genommen eine Ursache für eine erhöhte Komplikationsrate. Vergleichsweise niedrige ACT-Werte können bei einer akuten Entzündung von Plaques auftreten. Diese stellen jedoch - unabhängig von dem Grad der Antikoagulierung - für sich genommen, bereits eine Ursache für Komplikationen dar. Nach Ansicht der Autoren sind durch das Studiendesign mit gepoolten Daten zu viele Einflussfaktoren unberücksichtigt, so dass sie den klinisch praktischen Wert der Studie von Chew et al. stark in Frage stellen.

2003 veröffentlichen Caussin et al. [12] ihre Erfahrungen zum Einsatz von 3000 I.E. Heparin während der elektiven PTCA bei 171 Patienten. Diese Dosis sei in elektiven Fällen absolut ausreichend und mit einer niedrigen Rate an Komplikationen verbunden.

Niccoli und Banning [56] fassen im Jahr 2002 in dem Artikel „*Heparin dose during percutaneous coronary intervention: how low dare we go?*“ zusammen: Bei der Mehrheit der durchgeführten PTCAs ist eine fixe Dosis von 5000 I.E. oder die körperlsgewichtsadaptierte Dosis von 50-70 I.E./kg absolut ausreichend, wenn die Patienten mit Clopidogrel oder Aspirin vorbehandelt sind.

Im Jahr 2003 dann berichten Shammass et al. [75] über den Einsatz von Heparin bei der PTA der peripheren Gefäße. Insbesondere befassen sie sich mit den Komplikationen, die bei der Anwendung von Heparin als primärem Antikoagulans während der PTA auftreten können. Bei 131 behandelten Patienten lag hierbei die Komplikationsrate bei 9,2%. Bei höheren Heparindosen zeigte sich eine höhere Komplikationsrate.

In einer weiteren Untersuchung berichten Shammass et al. [74] über den Einsatz von Bivalirudin, einem direkten Thrombin-Inhibitor, während der PTA. Die Komplikationsrate lag bei der Untersuchung von 48 Patienten bei 4,2%. Die Autoren halten Bivalirudin für eine viel versprechende Alternative zur Antikoagulierung während der PTA, jedoch seien umfangreichere Studien erforderlich.

Im Jahr 2004 gibt Shammass [73] dann einen Überblick über die Antikoagulierungsoptionen bei der PTA und fasst in diesem Zusammenhang noch einmal die Problematik der Gabe von unfraktioniertem Heparin während der PTA

zusammen: Die Komplikationsrate bei der Heparinanzwendung bei der PTA wird in der Literatur mit 3,5% bis 32,7% angegeben. Auch ist - so Shammas - die optimale ACT während der PTA bis jetzt noch nicht definiert. Während der PTCA werden ACT-Zielwerte von 350-375 als optimaler Zielbereich angesehen, wobei hier jedoch eine höhere Heparindosierung mit einer höheren Komplikationsrate verbunden sei.

Anhand dieses kurzen Überblickes des Heparineinsatzes während der PTA, einschließlich der PTCA lassen sich sehr gut die wesentlichen Problematiken erkennen, die in diesem Zusammenhang bestehen:

1. Die Wirkung des Heparins wird von unterschiedlichsten Einflussfaktoren bestimmt, daher ist die Wirkung jeweils schlecht vorhersehbar und sehr patientenspezifisch.
2. Anhand der ACT kann die Wirkung des Heparins nur in beschränktem Umfang kontrolliert werden. Da die ACT nicht standardisiert ist und es die unterschiedlichsten Messgeräte gibt, sind ACT-Werte stets geräteabhängig und somit nicht einheitlich.
3. ACT-Zielwerte können, selbst wenn sie genau definiert sind, nur unzureichend genau durch entsprechende Heparinanzgabe erzielt werden.
4. Ein Antikoagulationsschema muss sich am jeweiligen Outcome messen lassen. Die heterogene Wirkung des Heparin bedingt aber, dass es äußerst schwierig ist zu entscheiden, ob Komplikationen aufgrund von insuffizienter Antikoagulation entstanden sind oder aber ob vorbestehende Komplikationen zu einer insuffizienten Antikoagulation geführt haben.

## **5.3 Die Kontrolle der Heparinwirkung mittels der ACT**

### **5.3.1 Die ACT**

Die Methode der ACT-Messung wurde im Kapitel 3.6 vorgestellt. Im Folgenden soll auf die bestehende Problematik der ACT-Messung zur Überwachung der Heparinwirkung eingegangen werden und eigene Erfahrungen wiedergegeben werden.

### **5.3.2 Die ACT im Vergleich zur aPTT**

Zur Überwachung der Heparinwirkung steht im klinischen Alltag eher die aPTT im Vordergrund. In unserer Arbeit verwendeten wir zur Überwachung der Heparinwirkung lediglich die ACT. Die aPTT ist laut Dougherty et al. insbesondere dann ungenau, wenn höhere Heparindosen (10 000 I.E.) verabreicht werden [19].

Nach Blumenthal et al. [8] besteht lediglich eine geringe Korrelation zwischen einer im Labor gemessenen aPTT und der parallel dazu gemessenen ACT.

Andere Arbeiten bestätigen diese Aussage [55, 65].

### **5.3.3 ACT-Meßgeräte**

Für die ACT-Messung stehen die unterschiedlichsten Geräte zur Verfügung. In veröffentlichten Arbeiten wurden ACT-Werte meist mit den Geräten Hemochron<sup>1</sup> und HemoTec<sup>2</sup> gemessen, wobei zumeist das Gerät der Firma Hemochron zum Einsatz kam [23].

Das Funktionsprinzip des Hemochron ACT-Testers wird im Folgenden kurz wiedergegeben [86]. In ein Teströhrchen, in welchem sich Kieselgur als Kontaktaktivator befindet, wird Blut gefüllt. Zusätzlich befindet sich ein Magnet in dem Teströhrchen. Sobald das Teströhrchen mit Blut gefüllt ist, beginnt die Messung und das Teströhrchen rotiert in der Maschine. Gerinnt das Blut, wird der zuvor frei bewegliche Magnet verlagert, wodurch ein Schalter aktiviert wird, der die laufende ACT-Messung beendet.

---

<sup>1</sup> Hemochron, International Technodyne Corporation, Edison New Jersey

<sup>2</sup> Medtronic HemoTec, Inc; Englewood Colorado

Der ACT-Tester HemoTec funktioniert nach dem folgenden Prinzip: Hier bewegt sich ein Tauchstab in einem Röhrchen, welches die mit Kaolin versetzte Blutprobe beinhaltet, auf und ab. Ein optischer Sensor erfasst den Zeitpunkt, zu dem sich die Dauer verändert, welche der Tauchstab für seine Bewegung durch die Blutprobe benötigt. Es sind zwei verschiedene Teströhrchen erhältlich, welche durch unterschiedliche Kaolin-Aktivatoren unterschiedlich sensitiv sind [22].

Avendano et al. [4] kommen bei einem Vergleich beider Geräte (Basis Hemochron vs. HemoTec) im Jahr 1994 zu dem Schluss, dass Messwerte, die mit dem Hemochron bestimmt werden um bis zu 30% höher sind, als Messwerte, die von der gleichen Blutprobe mit dem HemoTec bestimmt werden, wobei die Abweichungen mit zunehmender Heparindosierung stark zunehmen.

Doch auch Geräte, die von derselben Firma produziert werden, liefern unterschiedliche Messergebnisse. Aylsworth et al. [5] kommen bei einem Vergleich zwischen dem Messgerät „Standard Hemochron“ und dem Messgerät „Hemochron Jr.“ - beide produziert von der Firma Hemochron, International Technodyne Corporation, Edison New Jersey - 2004 zu dem Ergebnis, dass mit dem Hemochron Jr. gemessene ACT-Werte ungefähr 86 Sekunden niedriger sind als ACT-Werte die mit dem Standard Hemochron gemessen werden.

Ein neu eingeführtes ACT-Meßsystem ist das Actalyke ACT-System der Firma Helena Laboratories<sup>1</sup>. Mittels Zwei-Punkt-Magnet Erkennung wird die Bildung eines Blutgerinnsels in der getesteten Blutprobe zu einem frühen Zeitpunkt erkannt. Als Kontaktaktivatoren kommen Celite, Kaolin und Glas zur Anwendung, um eine möglichst effektive Kontaktaktivierung zu erreichen.

Ein Vergleich zwischen dem Actalyke ACT-Test und dem Hemochron Response System ergab, dass der Actalyke ACT-Tester präziser als der Hemochron misst ( $\pm 0,1\%$  vs.  $\pm 4,2\%$ ). Actalyke ACT-Werte sind um 18% niedriger als Hemochron Werte [86].

---

<sup>1</sup> Helena Laboratories Corp., PO Box 752, Beaumont, TX 77704-0752, USA

Zur Messung der ACT wurde in unserer Arbeit der ACTester der Firma Quest Medical Inc.<sup>1</sup> verwendet. Ein direkter Vergleich mit anderen Messgeräten wurde nicht durchgeführt.

Aus dem Vergleich zwischen Ergebnissen von Vainer et al. [81] und unseren Messdaten (siehe 5.6.3) lässt sich jedoch ableiten, dass mit dem ACT-Tester gemessene Werte höher sind, als solche, die mit dem HemoTec ACT-Tester gemessen wurden. Werte, die mit dem Hemochron ACT-Tester gemessen werden, scheinen im Allgemeinen höher zu liegen als solche, die mit dem ACTester gemessen werden. Dies legt der Vergleich unserer Messwerte mit den Ergebnissen von Koch et al. [40] nahe (siehe 5.6.3). Ein direkter Vergleich der Messgeräte untereinander wäre jedoch nötig, um hierzu tatsächlich relevante Aussagen treffen zu können.

## 5.4 Blutproben

Die Blutproben zur Bestimmung der ACT können sowohl von arterieller als auch von venöser Seite her erfolgen. In der Literatur werden beide Arten beschrieben und verglichen. Die Ergebnisse fallen jedoch nicht einheitlich aus.

Pesola et al. [58] kommen in ihren Studien zu dem Ergebnis, dass venös gemessene ACT-Werte höher als arteriell gemessene sind. Rath und Bennett [64] stellen hingegen fest, dass arteriell gemessene ACT-Werte höher sind als venöse. Zaman et al. [89] und Zeevi et al. [90] kommen sowohl bei der Bestimmung der aPTT als auch bei der Bestimmung der ACT zu der Schlussfolgerung, dass zwischen venös und arteriell gemessenen Blutproben kein Unterschied besteht.

Einen Vergleich zwischen arteriell und venös gemessenen ACT-Werten führten wir in unserer Arbeit nicht durch.

Wir bestimmten die ACT-Werte immer aus peripher entnommenem venösem Blut. Dies erschien uns nach einigen Testdurchläufen als die - im Vergleich zur arteriellen Entnahme aus dem Kathetersystem - besser geeignete Methode. Bei der Bestimmung der ACT mittels Blutproben, die durch das liegende Kathetersystem entnommen wurden, kam es, wohl aufgrund von geringfügigen Heparinbeimengungen, welches

---

<sup>1</sup> Quest Medical Inc., One Allentown Parkway, Allen, Texas 75002, USA

zuvor durch das Kathetersystem arteriell verabreicht wurde, zu nicht verwertbaren Messergebnissen. Dieser Problematik wurde nicht weiter nachgegangen. Der Weg der peripheren Blutabnahme wurde als der adäquate angesehen und Blutproben fortan von peripherer Seite her entnommen.

Alzetani et al. [3] kamen bei einem Vergleich von aPTT-Werten, die zeitgleich sowohl von venöser als auch von arterieller Seite (über welche zuvor Heparin appliziert worden war) bestimmt worden waren zu dem Ergebnis, dass diese arteriell bestimmten aPTT-Werte, selbst wenn man zuvor Blut aus dem arteriellen Kathetersystem entnimmt und verwirft, um so bestehende Heparinbeimengungen zu entfernen, nicht zu verwertbaren Messergebnissen führen. Nach ihrer Aussage können schon kleinste Heparinbeimengungen die aPTT-Messung verfälschen [3].

## **5.5 Heparin-gabe**

Die Heparin-gabe erfolgte in unserer Studie als intraarterielle Bolus-gabe. Die Art und Weise der Applikation wird im Abschnitt 3.4 dargestellt. Es wurden entweder 2500 I.E. Heparin, 3000 I.E. Heparin oder 5000 I.E. Heparin verabreicht. Durch das Herstellen der Heparin – 0,9% NaCl-Lösung – Mischung mittels Fraktionierung, Verdünnung sowie der anschließenden Gabe von jeweils 5 ml (entspr. 2500 I.E. Heparin), 6 ml (entspr. 3000 I.E. Heparin) oder 10 ml (entspr. 5000 I.E. Heparin) dieser Heparin – 0,9% NaCl-Lösung – Mischung mit einer 10 ml Spritze, ist nicht ausgeschlossen, dass die jeweils tatsächlich verabreichte Heparinmenge in gewissem Umfang niedriger oder höher war als eigentlich beabsichtigt.

Inwieweit dies tatsächlich der Fall war wurde nicht näher analysiert.

## 5.6 ACT-Messungen

### 5.6.1 Messzeitpunkte

Als Messzeitpunkte wählten wir, nachdem wir einen ACT 0-Wert bestimmt hatten, die Zeitpunkte 3, 10, 20, 30, 45, 60 und 120 Minuten nach Heparinabgabe.

Kerensky et al. [39] veröffentlichten 1996 die Ergebnisse ihrer Untersuchung zu venös gemessenen ACT-Werten nach intraarterieller Applikation von Heparin. Hierbei bestimmten sie den Zeitpunkt von 270 Sekunden (drei Minuten) als den Zeitpunkt, nach dem es nach der Applikation von Heparin in die Femoralarterie zu keinem weiteren Anstieg der ACT kommt. Die ACT-Messung erfolgte in dieser Untersuchung mit Blut, welches aus der Femoralvene entnommen worden war.

Diese Ergebnisse veranlassten uns, den Zeitpunkt von drei Minuten als ersten Messzeitpunkt nach Heparinabgabe zu verwenden. Alle anderen Zeitpunkte wurden gewählt, um einen möglichst repräsentativen Verlauf der Heparinwirkung über einen Zeitraum von zwei Stunden zu erhalten.

### 5.6.2 ACT 0-Werte

Die Nullwerte, also ACT-Werte welche bei den Patienten vor Heparinabgabe mit dem ACT-Tester bestimmt wurden, lagen bei unserem Patientenkollektiv in der Gesamtheit im Durchschnitt bei  $105 \pm 11$  Sekunden. Dies entspricht annähernd den Ergebnissen, die Hattersley 1966 veröffentlichte [30]. Bei 5000 Patienten konnte er im Durchschnitt eine ACT von  $107 \pm 13$  Sekunden messen. Der niedrigste Messwert lag in unserem Fall mit 80 Sekunden, der höchste mit 124 Sekunden vor. Hattersley gibt für sein Kollektiv 81 Sekunden als unteren Messwert und 133 Sekunden als oberen Messwert an.

Vainer et al. messen mit dem HemoTec ACT-Tester Nullwerte im Bereich von  $113 \pm 31$  Sekunden bzw.  $110 \pm 33$  Sekunden [81].

Die von Koch et al. mit dem Hemochron ACT-Tester bestimmten Nullwerte lagern im Bereich von  $125 \pm 34$  Sekunden [40].

Zu ähnlichen Ergebnissen waren Avendano und Ferguson im Jahr 1994 gekommen [4]. Sie verglichen die beiden ACT-Tester Hemochron und HemoTec. Für den HemoTec geben sie einen durchschnittlichen ACT-Nullwert von  $114 \pm 23$  Sekunden, für den Hemochron von  $125 \pm 25$  Sekunden an.

*Tabelle 5.1: ACT 0-Werte*

Autor	ACT 0-Wert (Sekunden)	Messgerät
Hattersley [30]	$107 \pm 13$	-
Avendano et Ferguson [4]	$114 \pm 23$ $125 \pm 25$	HemoTec Hemochron
Vainer et al. [81]	$113 \pm 31$ $110 \pm 33$	HemoTec
Koch et al. [40]	$125 \pm 34$	Hemochron
Eigene Ergebnisse	$105 \pm 11$	ACTester

### 5.6.3 ACT-Werte nach Heparin-gabe

#### 2500 I.E. Heparin

In der Literatur konnte zu diesem Thema eine Veröffentlichung von Kaluski et al. gefunden werden [37]. Sie verabreichten intravenös 2500 I.E. Heparin als Bolus vor der PTCA; weiteres Heparin wurde nicht verabreicht. Die ACT wurde fünf Minuten nach Heparin-gabe mit dem Hemochron ACT-Meßgerät bestimmt. Die ACT lag zu diesem Zeitpunkt bei  $185 \pm 19$  Sekunden (Minimum 157 Sekunden, Maximum 238 Sekunden)

Wir fanden drei Minuten nach der intraarteriellen Gabe von 2500 I.E. Heparin eine ACT von  $158 \pm 21$  Sekunden (Minimum 118 Sekunden, Maximum 186 Sekunden). Die niedrigeren Messwerte unseres Kollektivs sind sicherlich hauptsächlich Ausdruck der unterschiedlichen Meßmethode. Der unterschiedliche Zeitpunkt der Messung spielt eine geringe Rolle, da in unserem Patientenkollektiv 10 Minuten nach Heparin-gabe die ACT nicht weiter angestiegen ist sondern im Bereich von  $157 \pm 22$  (Minimum 118 Sekunden, Maximum 186 Sekunden) auf annähernd konstantem Level blieb.

### **3000 I.E. Heparin**

Für die Dosierung von 3000 I.E. Heparin liegt eine Arbeit von Wallace et al. [84] vor. Allerdings ist der direkte Vergleich dieser Arbeit mit unseren Ergebnissen nur bedingt möglich, da Wallace et al. zusätzlich zu den 3000 I.E. Heparin weitere 1000 I.E. Heparin in 500 ml Kochsalzlösung pro Stunde als Spülflüssigkeit applizierten. In unserer Arbeit erfolgte lediglich die Bolusgaben von 3000 I.E. Heparin, die kontinuierliche Spülung der Kathetersystems erfolgte mit 0,9% NaCl-Lösung.

Nach einer Zeit von 30 Minuten betrug die durchschnittliche ACT in unserem Patientenkollektiv 166 Sekunden, in der angesprochenen Studie [84] lag sie bei 194 Sekunden. Nach einer Stunde dann lag die ACT bei unseren Untersuchungen bei 155 Sekunden, in der Studie von Wallace et al. [84] bei 161 Sekunden. Die höheren Werte bei Wallace et al. können durch die zusätzliche Gabe von Heparin in der Spülflüssigkeit erklärt werden. Zieht man diesen Umstand mit in Betracht, korrelieren sie vom Verhältnis her gut mit unseren Ergebnissen.

### **5000 I.E. Heparin**

Vainer et al. veröffentlichten 1996 Ergebnisse über die ACT nach der Bolusgabe von 5000 I.E. Heparin bei der PTCA [81]. 15 Minuten nach Bolusgabe lag die ACT im Durchschnitt bei  $209 \pm 69$  Sekunden, gemessen mit dem HemoTec ACT-Tester. In unserer Subgruppe, die 5000 I.E. Heparin erhielt, lagen die Werte bei  $221 \pm 39$  Sekunden nach 10 Minuten und bei  $230 \pm 41$  Sekunden nach 20 Minuten. Damit waren wohl auch die Werte nach 15 Minuten höher als die von Vainer et al. gemessenen ACT-Werte.

Koch et al. [40] verabreichten während der PTCA 5000 I.E. als Bolus. 15 Minuten nach der Bolusgabe betrug die ACT in ihrem Patientenkollektiv durchschnittlich  $259 \pm 51$  Sekunden und nach 30 Minuten  $240 \pm 41$  Sekunden. Eine Stunde nach Heparinabgabe betrug die ACT in ihrem Patientenkollektiv  $212 \pm 60$  Sekunden. In unserem Kollektiv lag die ACT nach 30 Minuten bei  $226 \pm 54$  Sekunden und nach einer Stunde bei  $195 \pm 34$  Sekunden. Zur Messung verwendeten Koch et al. den ACT-Tester von Hemochron.

#### **5.6.4 Verlauf der ACT im Zeitraum von zwei Stunden**

Wir kontrollierten den Verlauf der ACT nach der Gabe von 2500 I.E., 3000 I.E. und 5000 I.E. Heparin über einen Zeitraum von zwei Stunden. Hierbei konnten wir zeigen, wann bei welcher Dosierung die maximale ACT erreicht wird und in welcher Art und Weise der weitere Verlauf der ACT im Zeitraum von zwei Stunden vonstatten geht. Kritisch muss hierbei angefügt werden, dass nicht bei allen Patienten alle acht Messwerte zur Dokumentation des ACT-Verlaufes über den Zeitraum von zwei Stunden gewonnen werden konnten.

### **5.7 Unterschreitung bestimmter ACT-Werte**

Wir betrachteten wann bei welcher Dosierung bestimmte ACT-Werte im Verlauf unterschritten werden. Hierbei sei auf die Tabelle 4.3 auf der Seite 38 verwiesen. Eine interessante Studie liegt zu dieser Fragestellung von Zaman et al. vor [89].

Zaman et al. untersuchten die Gabe von 3000 I.E. und 5000 I.E. Heparin während der PTA der unteren Extremitäten und berichteten 1996 über ihre Erfahrungen. Allerdings kontrollierten sie die Heparinwirkung anhand der aPTT, weshalb ein direkter Vergleich mit unseren Ergebnissen nicht möglich ist. Dennoch sollen ihre Ergebnisse hier angeführt werden, da es vom Prinzip her um die gleiche Fragestellung geht. Als adäquate Antikoagulation wird bei ihnen eine aPTT angesehen, die zweimal höher als der Ausgangswert ist. Zaman et al. kommen zu dem Ergebnis, dass dies bei einer Dosierung von 3000 I.E. in einem Zeitraum von 30 Minuten gewährleistet ist, einer für eine unkomplizierte PTA der Beinarterien ausreichende Zeitspanne. Bei einer Dosierung von 5000 I.E. wird der Zielbereich einer zweifach erhöhten aPTT in einem Zeitraum von 45 Minuten nicht unterschritten. Daher könnte diese Dosierung bei komplexeren Eingriffen zum Einsatz kommen.

Randi et al. [63] konnten in einer ähnlichen Untersuchung die Ergebnisse von Zaman et al. bestätigen.

Es stellt sich die Frage, in wie weit es sinnvoll ist, für eine bestimmte PTA genaue ACT-Zielwerte zu definieren, da die gemessenen ACT-Werte sehr vom jeweiligen Messgerät

abhängig sind, zum anderen ACT-Werte durch adaptierte Heparindosis nur bedingt erreicht werden können, da Heparin sehr patientenspezifisch wirkt.

In unserer Abteilung erstrebten wir eine periprozedurale ACT von 150 Sekunden bei unkomplizierten Eingriffen im Becken-Bein-Bereich und eine ACT von über 200 Sekunden bei Eingriffen an den Carotiden, den Nierenarterien und komplizierteren Eingriffen im Becken-Bein-Bereich. Als Messgerät verwendeten wir den ACTester der Firma Quest Medical Inc. Betrachtet man auf diesem Hintergrund, wann in unserer Studie diese ACT-Werte bei den jeweiligen Dosierungen von 2500 I.E., 3000 I.E. und 5000 I.E. Heparin unterschritten wurden, kommt man zu folgendem Ergebnis. Zieht man als Basis die jeweiligen Mittelwerte heran, wird der ACT-Wert von 150 Sekunden bei einer Dosierung von 2500 I.E. Heparin nach 32 Minuten unterschritten; bei einer Dosierung von 3000 I.E. nach 72 Minuten und bei einer Dosierung von 5000 I.E. Heparin nach über zwei Stunden. Der ACT-Wert von 200 Sekunden wird mit Dosierungen von 2500 I.E. und 3000 I.E. Heparin nicht erreicht. Bei einer Dosierung von 5000 I.E. Heparin wird er im Mittel nach ca. 56 Minuten unterschritten (siehe Abbildung 4.6.) Zieht man zur obigen Analyse die Daten vom Mittelwert abzüglich der Standardabweichung heran, verkürzen sich die Zeiten entsprechend (siehe Tabelle 4.3). Man kann also im Hinblick auf unsere Studie festhalten: Möchte man Eingriffe von ca. einer Stunde Dauer mit einer angestrebten ACT von 150 Sekunden durchführen, empfiehlt sich eine Dosierung von 3000 I.E. Heparin. Sind ACT-Werte von über 200 Sekunden im selben Zeitraum erwünscht, ist eine Dosierung von 5000 I.E. Heparin zu wählen.

## **5.8 Einflussfaktoren auf die ACT**

Da Heparin sehr patientenspezifisch wirkt, führt die Gabe von fixen Heparindosen je nach Patient zu sehr unterschiedlichen ACT-Werten. Die Frage ist also, welche Einflussfaktoren hierbei für eine adäquate Heparinisierung von Relevanz sind.

Bull et al. untersuchten den Heparineinsatz während der extrakorporalen Zirkulation [10]. Hierbei kamen sie zu dem Ergebnis, dass durch die Parameter Körpergewicht, Körpergröße und Körperoberfläche die Heparinwirkung nicht ausreichend sicher eingeschätzt werden kann. Keiner dieser Parameter hatte eine signifikante Korrelation

in Bezug auf den tatsächlichen Heparinbedarf und die gemessene Halbwertszeit des Heparins. Zielbereich der ACT war in diesem Fall ein ACT-Wert zwischen 300-600 Sekunden.

Cipolle et al. untersuchten die Heparinwirkung mit dem Heparin-Monitoring-System Hepcon/System B10, welches mittels Körpergewicht, Körpergröße, ACT 0-Wert und „Heparin-Dose-Response“-Wert eine optimale Heparindosis für das Erreichen von ACT-Zielwerten bestimmt [15]. Mit dieser Methode konnten sie bei zehn gesunden Probanden gute Ergebnisse hinsichtlich einer adäquaten Heparindosierung erzielen.

Im Jahr 2003 fasst Bhatt [7] in einem Artikel die Problematiken des Heparineinsatzes während der PTA zusammen: ACT-Werte, welche zur Kontrolle der Heparinwirkung verwendet werden, können auch durch körpergewichtsadaptierte Heparingabe nur schwer erreicht werden.

Wir untersuchten - in Abhängigkeit von der jeweiligen Heparindosierung - die Einflussfaktoren Körpergröße, Körpergewicht, BSA und BMI zum Zeitpunkt 20 Minuten nach Heparingabe auf die ACT.

Hierbei fiel auf, dass bei einer Dosierung von 5000 I.E. Heparin für alle vier Einflussfaktoren (Körpergröße, Körpergewicht, BSA und BMI) eine signifikante Korrelation in Bezug auf die ACT zum Zeitpunkt 20 Minuten nach Heparingabe bestand. Große Patienten hatten 20 Minuten nach der Gabe von 5000 I.E. Heparin niedrigere ACT-Werte als vergleichsweise kleinere Patienten zum selben Zeitpunkt. Genauso waren die ACT-Werte nach 20 Minuten bei schweren Patienten, Personen mit einem hohen BMI oder einer hohen BSA niedriger als bei Patienten, die vergleichsweise leichter waren, einen geringeren BMI oder eine geringere BSA hatten.

Bei einer Dosierung von 3000 I.E. Heparin konnte im gleichen Zusammenhang für keinen der vier Einflussfaktoren - Körpergröße, Körpergewicht, BSA und BMI - eine signifikante Korrelation festgestellt werden.

In der Gruppe, welche 2500 I.E. Heparin erhalten hatte, war die Korrelation zwischen der ACT zum Zeitpunkt 20 Minuten nach Heparingabe und den Einflussfaktoren BSA und Körpergröße signifikant. Auch bei dieser Dosierung hatten große Personen und Personen mit einer hohen BSA 20 Minuten nach Heparingabe vergleichsweise

niedrigere ACT-Werte als zum gleichen Zeitpunkt Personen, die kleiner waren oder eine geringere BSA hatten.

Der Übersicht halber sind diese Ergebnisse noch einmal in der Tabelle 5.2 wiedergegeben (Korrelation nach Spearman; signifikante Ergebnisse sind **fett** dargestellt).

Tabelle 5.2: Korrelationen und Signifikanzen

	2500 I.E. Heparin		3000 I.E. Heparin		5000 I.E. Heparin	
	Korrelation	Signifikanz	Korrelation	Signifikanz	Korrelation	Signifikanz
<b>ACT (20min) - BSA</b>	<b>-0,543</b>	<b>0,036</b>	-0,463	0,082	<b>-0,850</b>	<b>&lt;0,001</b>
<b>ACT (20min) - BMI</b>	-0,297	0,282	-0,358	0,190	<b>-0,613</b>	<b>0,015</b>
<b>ACT (20min) - Körpergröße</b>	<b>-0,600</b>	<b>0,018</b>	-0,368	0,178	<b>-0,737</b>	<b>0,002</b>
<b>ACT (20min) - Körpergewicht</b>	-0,512	0,051	-0,450	0,093	<b>-0,838</b>	<b>&lt;0,001</b>

Unklar ist, weshalb bei der Dosis von 3000 I.E. keine signifikanten Korrelationen gefunden werden können, bei einer Dosierung von 5000 I.E. Heparin durchweg signifikante Korrelationen hinsichtlich aller vier Einflussgrößen bestehen und bei 2500 I.E. Heparin bei den Faktoren BSA und Körpergröße eine signifikante Korrelation besteht.

Möglicherweise könnte diese Frage durch eine höhere Fallzahl beantwortet werden. Betrachtet man die Gruppen mit 2500 I.E. und 5000 I.E. Heparin isoliert, sind die Faktoren BSA und Körpergröße auf jeden Fall deutlicher mit der ACT korreliert als mit den Faktoren BMI und Körpergewicht. Personen mit einer größeren Körperoberfläche und einer größeren Körpergröße haben bei gleicher Heparindosis eine statistisch signifikant niedrigere ACT.

Ob nun im Rückschluss durch die Gabe einer mittels der Faktoren BSA und Körpergröße adaptierten Heparindosis bestimmte ACT-Zielbereiche besser erreicht werden können untersuchten wir in unserer Studie nicht. In der Literatur wird diese Frage wie oben dargestellt eher kritisch betrachtet.

## 5.9 Komplikationen

Eine inadäquate Antikoagulation mit Heparin während der PTA kann zu Komplikationen führen, die schon während der PTA aber auch im späteren Verlauf auftreten. Als Komplikation bei einer zu geringen Antikoagulierung sei hier die Gefahr der Thrombenbildung am Interventionsinstrumentarium oder an der Gefäßwand genannt. Bei zu hoher Antikoagulierung kann es zu starken Blutungen sowie Aneurysmabildung an der Punktionsstelle kommen. Daher ist die Komplikationsrate ein Zeichen für die Effizienz der Antikoagulation. In der Literatur finden sich hierzu zahlreiche Untersuchungen. Zusammenfassend seien hier einige Arbeiten vorgestellt.

Caussin et al. [12] listen als mögliche Komplikationen auf: TIA, Todesfall, Komplikationen an der Punktionsstelle wie z.B. Leistenhämatom (> 5 cm x 5 cm)), arteriovenöse Fistel, Pseudoaneurysma oder Notwendigkeit eines chirurgischen Eingriffs. Größere Blutungen mit der Notwendigkeit einer Bluttransfusion, dem Abfall der Hämoglobinkonzentration um mehr als 3 g/dl oder einer intrazerebralen Blutung.

Chew et al. [14] führen die Punkte Todesfall innerhalb von 7 Tagen nach dem Eingriff (7 day death), kleinere oder größere Blutungen, Notwendigkeit der Revaskularisierung und Myokardinfarkt als Komplikationen auf.

Shammas et al. [75] veröffentlichen 2003 die Studie „*In-hospital complications of peripheral vascular interventions using unfractionated heparin as the primary anticoagulant*“, in der sie folgende Kriterien als Komplikationen angeben: Größere Blutung (Verbrauch von mehr als zwei Erythrozytenkonzentraten, Retroperitonealblutung, Abfall der Hämoglobinkonzentration um mehr als 3 g/dl), Komplikationen am Gefäß (Arteriovenöse Fistel, Pseudoaneurysma), Todesfolge aufgrund von Komplikationen, Verlust einer Extremität, Schlaganfall aufgrund einer Embolie, Notwendigkeit der Revaskularisierung. Die Komplikationsrate lag bei dieser Studie bei 9,2%.

Kritisch muss jedoch angeführt werden, dass die Heparinisierung nur einer von vielen Faktoren ist, welche zu einer erhöhten Komplikationsrate führen können. Faktoren wie beispielsweise Rauchen, Alter, Geschlecht [73], vergleichsweise niedriges

Körpergewicht, und akute Entzündung [28], sowie ein bestehender Diabetes mellitus [14] führen ebenfalls zu einer erhöhten Komplikationsrate während der PTA.

In unserer Studie trat, während die PTA durchgeführt wurde, bei keinem der Patienten eine der oben angeführten Komplikationen auf.

### **5.10 Einfluss von 0,9% NaCl-Lösung auf die ACT**

Hier konnten wir anhand von 15 Patienten zeigen, dass auch ACT-Messungen verwertbar sind, welche aus Blutproben bestimmt wurden, die aus mit 0,9% NaCl-Lösung gespülten Venenverweilkanülen entnommen wurden.

Ruttman et al. konnten zeigen, dass durch die Infusion von 1000 ml 0,9% NaCl-Lösung das Blut leichter koaguliert, indem Teile des intrinsischen Gerinnungssystems beeinflusst werden [70].

Beim Vergleich der ACT-Zeiten vor und nach der Infusion von 0,9% NaCl-Lösung konnten wir im Vergleich keine wesentlichen Unterschiede feststellen. Die Unterschiede zwischen ACT-Werten vor und nach der Infusion von 0,9% NaCl-Lösung scheint hauptsächlich auf die relative Messgenauigkeit des ACTesters zurückzuführen zu sein ( $\pm 5\%^1$ ).

Die Messgenauigkeit des ACTesters untersuchten wir in unserer Studie nicht, uns ging es bei der Klärung der obigen Fragestellung darum, ob es vertretbar ist, aus Venenverweilkanülen Blut für die ACT-Messung zu entnehmen, über die zuvor 0,9% NaCl-Lösung infundiert worden war. Dies scheint unserer Meinung nach möglich. Besonders wichtig ist es jedoch, vor der Blutentnahme die Infusion mit 0,9% NaCl-Lösung zu unterbrechen und zunächst ca. 10 ml Blut zu aspirieren und zu verwerfen, bevor mit einer neuen Spritze das Blut aspiriert wird, mit welchem die ACT-Messung durchgeführt wird.

---

<sup>1</sup> ACTester Quest Medical Inc., Bedienungsanleitung

### **5.11 Der Einsatz von neueren Antikoagulantien während der PTA**

Da der Einsatz von Unfraktioniertem Heparin während der PTA nicht unproblematisch ist, ist der Einsatz von alternativen Antikoagulantien während der PTA in jüngster Zeit ein vieldiskutiertes Thema.

Francis und Groce [24] sind der Ansicht, dass der weitere Einsatz von Unfraktioniertem Heparin während der PTA schwer zu rechtfertigen ist, da neuere Antikoagulantien (NMH, direkte Thrombininhibitoren, spezifische Xa-Inhibitoren) eine wesentlich sicherere Pharmakokinetik aufweisen, weniger abhängig von einem Labormonitoring sind und auch unerwünschte Nebenwirkungen wie beispielsweise die HIT nicht auftreten.

Lincoff et al. konnten zeigen, dass der Einsatz des GP IIb/IIIa Antikörpers Abciximab kombiniert mit Heparin im Vergleich zum alleinigen Einsatz von Heparin während der PTCA eine Verbesserung des Outcomes bewirkt [44]. Allerdings sei diese Kombination kostspielig und auch mit dem vermehrten Auftreten von Blutungen verbunden. Positiv wird in diesem Zusammenhang die signifikante antiinflammatorische Wirkung von Abciximab verzeichnet [45].

In zahlreichen Studien wurde in letzter Zeit der Einsatz des direkten Thrombininhibitors Bivalirudin während der PTA untersucht. In der REPLACE-2 Studie wurde die Antikoagulationskombination Bivalirudin + GP IIb/IIIa-Inhibitor gegen die Kombination Heparin + GP IIb/IIIa-Inhibitor verglichen [43]. Hierbei zeigte sich ein Vorteil der Kombination mit Bivalirudin mit weniger Blutungen und Ischämien.

Allie et al. führten einen Vergleich zwischen der Kombination Bivalirudin + GP IIb/IIIa-Inhibitor und unfraktioniertem Heparin durch [2]. Die Kombination von Bivalirudin + GP IIb/IIIa-Inhibitor erwies sich als sichere und brauchbare Alternative im Vergleich zum UFH mit einem zugleich besseren Outcome.

## 6 Zusammenfassung

Obwohl die PTA ein mittlerweile unentbehrliches Verfahren in der Interventionellen Radiologie und der Kardiologie zur Behandlung von Stenosen im Bereich verschiedenster Gefäßabschnitte ist, gibt es bis heute keine einheitlichen Richtlinien für die Heparinisierung während der PTA. Auch die Messung der erzielten Heparinwirkung ist nicht standardisiert. Das Dilemma, kein Heparinisierungsschema vorliegen zu haben, das einerseits die thrombembolischen Risiken der PTA minimiert andererseits die Blutungskomplikationen möglichst gering hält, führte Zaman et al. schon 1996 zu der ernüchternden Feststellung [89]:

*“Despite more than 20 years of experience with heparin in vascular radiology, there is as yet no standardized protocol available for its use. Dosing schedules are empirically suggested and then traditionally followed.”*

Die folgende Arbeit möchte einen Beitrag dazu leisten, die bei der PTA eingesetzten Heparindosen für Eingriffe an verschiedenen Gefäßbereichen aus dem Bereich eines „Experimentierfeldes“ zu holen und Hinweise für eine individuelle Dosisvariation beim jeweiligen Patienten zu geben.

Anhand der Aktivierten Gerinnungszeit (ACT) untersuchten wir bei 45 Patienten die Wirkung der intraarteriellen Heparinbolusgabe auf die Blutgerinnung. Hierbei erhielten 15 Patienten je 2500 I.E. Heparin, 15 Patienten je 3000 I.E. Heparin und 15 Patienten jeweils 5000 I.E. Heparin. Dies sind Heparindosen wie sie in unserer Abteilung üblicherweise während der PTA der peripheren Gefäße als Bolusgabe intraarteriell verabreicht werden. Bei der PTA von Nierenarterien und Carotiden werden dabei üblicherweise 5000 I.E. Heparin verabreicht, während Patienten, bei denen eine PTA im Becken-Bein-Bereich durchgeführt wird, je nach Einschätzung des Radiologen Heparindosen von 2500 I.E. bis hin zu 5000 I.E. erhalten.

Bei allen 45 Patienten bestimmten wir die ACT-Werte mit dem ACTester der Firma Quest Medical Inc. Wir konnten ermitteln, dass sich eine Gabe von 3000 I.E. Heparin als intraarterieller Bolus empfiehlt, insofern periprocedural ein ACT-Level von über

150 Sekunden für den Zeitraum von einer Stunde erwünscht ist. Soll für den gleichen Zeitraum ein ACT-Level von ca. 200 Sekunden nicht unterschritten werden, sollte die Gabe von 5000 I.E. Heparin erfolgen. 20 Minuten nach der Gabe von Heparin war bei allen drei Heparindosen das Maximum der Heparinwirkung erreicht oder überschritten. Bei einer Dosis von 2500 I.E. lag die ACT zu diesem Zeitpunkt im Mittel bei  $153 \pm 20$  Sekunden; bei 3000 I.E. Heparin entsprechend bei  $173 \pm 27$  Sekunden und bei 5000 I.E. Heparin bei  $230 \pm 41$  Sekunden.

Es wurde deutlich, dass die Wirkung von Heparin gemessen an der Höhe der ACT von Patient zu Patient unterschiedlich ist. Bei der Untersuchung von Einflussfaktoren konnte gezeigt werden, dass sowohl die Körpergröße als auch die aus Körpergröße und Gewicht errechnete Körperoberfläche statistisch signifikant mit der Höhe der ACT 20 Minuten nach der Gabe von 2500 I.E. bzw. 5000 I.E. Heparin korrelieren. Je größer ein Patient ist und je mehr Körperoberfläche er misst, desto niedriger sind bei gleicher Heparindosis die ACT-Werte zu diesem Zeitpunkt im Vergleich zu kleineren Patienten und Patienten mit einer niedrigeren Körperoberfläche.

Als Weiteres stellten wir fest, dass auch aus Blut, welches aus Venenverweilkanülen, die zuvor mit 0,9% NaCl-Lösung gespült worden waren, entnommen worden war, gültige ACT-Werte bestimmt werden können.

Durch das Aufkommen von neuen, besser steuerbaren Antikoagulantien wie beispielsweise dem GP IIb/IIIa-Antagonisten Abciximab oder dem direkten Thrombininhibitor Bivalirudin, stehen heute Medikamente zur Verfügung, die, in der richtigen Kombination eingesetzt, in ersten Studien dem unfraktionierten Heparin überlegen zu sein scheinen. Es wird sich zeigen inwiefern sich diese neuen Antikoagulantien behaupten werden.

## 7 Tabellenverzeichnis

<i>Tabelle 3.1: Wesentliche Daten des gesamten Patientenkollektivs und der Untergruppen.....</i>	<i>23</i>
<i>Tabelle 3.2: Art der PTA .....</i>	<i>25</i>
<i>Tabelle 4.1: Verlauf der ACT nach Bolusgabe von Heparin.....</i>	<i>34</i>
<i>Tabelle 4.2: Abnahme der ACT im Zeitraum von einer Stunde (60min - 120min) .....</i>	<i>36</i>
<i>Tabelle 4.3: Wann werden bestimmte ACT-Werte unterschritten? .....</i>	<i>38</i>
<i>Tabelle 4.4: Korrelationen und Signifikanzen; BSA (m<sup>2</sup>) - ACT-Werte 20 Minuten nach Heparungabe.....</i>	<i>42</i>
<i>Tabelle 4.5: Korrelationen und Signif.; BMI (kg/m<sup>2</sup>) - ACT-Werte 20 Minuten nach Heparungabe .....</i>	<i>43</i>
<i>Tabelle 4.6: Korrelationen und Signif.; Körpergröße (cm) - ACT-Werte 20 Min. nach Heparungabe .....</i>	<i>44</i>
<i>Tabelle 4.7: Korrelationen und Signif.; Körpergewicht (kg) - ACT-Werte 20 Min. nach Heparungabe .....</i>	<i>45</i>
<i>Tabelle 4.8: ACT-Werte vor und nach der Infusion von 0,9% NaCl-Lösung .....</i>	<i>47</i>
<i>Tabelle 5.1: ACT 0-Werte.....</i>	<i>58</i>
<i>Tabelle 5.2: Korrelationen und Signifikanzen .....</i>	<i>63</i>

## 8 Abbildungsverzeichnis

<i>Abbildung 3.1: Geschlechtsverteilung im Gesamtkollektiv und in den Untergruppen</i> .....	16
<i>Abbildung 3.2: Altersverteilung im Gesamtkollektiv und in den Untergruppen</i> .....	17
<i>Abbildung 3.3: Körpergröße der Patienten im Gesamtkollektiv und in den Untergruppen</i> .....	18
<i>Abbildung 3.4: Körpergewicht der Patienten im Gesamtkollektiv und in den Untergruppen</i> .....	19
<i>Abbildung 3.5: Körperoberfläche der Patienten im Gesamtkollektiv und in den Untergruppen</i> .....	20
<i>Abbildung 3.6: BMI der Patienten im Gesamtkollektiv und in den Untergruppen</i> .....	21
<i>Abbildung 3.7: Dauer des Eingriffs; Gesamtkollektiv und Untergruppen</i> .....	25
<i>Abbildung 3.8: ACTester der Firma Quest Medical Inc. mit Teströhrchen</i> .....	28
<i>Abbildung 4.1: ACT 0-Werte im Gesamtkollektiv und in den Untergruppen (Boxplot)</i> .....	31
<i>Abbildung 4.2: Verlauf der ACT nach Bolusgabe von Heparin (Boxplot)</i> .....	32
<i>Abbildung 4.3: Verlauf der ACT nach Bolusgabe von Heparin (Mittelwert)</i> .....	33
<i>Abbildung 4.4: Verlauf der ACT nach Bolusgabe von Heparin (Median)</i> .....	33
<i>Abbildung 4.5: Verlauf der ACT nach Bolusgabe von Heparin (Mittelwert ± Standardabweichung)</i> .....	34
<i>Abbildung 4.6: Verlauf der ACT im Zeitraum von zwei Stunden (Mittelwert)</i> .....	39
<i>Abbildung 4.7: Verlauf der ACT im Zeitraum von zwei Stunden (Mittelwert abzüglich Stabw.)</i> .....	39
<i>Abbildung 4.8.: ACT zum Zeitpunkt 20 Minuten nach Heparinegabe (Boxplot)</i> .....	40
<i>Abbildung 4.9: ACT zum Zeitpunkt 20 Minuten nach Heparinegabe (Mittelwert ± Stabw.)</i> .....	40
<i>Abbildung 4.10: Zusammenhang BSA (m<sup>2</sup>) – ACT-Werte 20 Minuten nach Heparinegabe</i> .....	42
<i>Abbildung 4.11: Zusammenhang BMI (kg/m<sup>2</sup>) – ACT-Werte 20 Minuten nach Heparinegabe</i> .....	43
<i>Abbildung 4.12: Zusammenhang Körpergröße (cm) – ACT-Werte 20 Minuten nach Heparinegabe</i> .....	44
<i>Abbildung 4.13: Zusammenhang Körpergewicht (kg) – ACT-Werte 20 Minuten nach Heparinegabe</i> .....	45
<i>Abbildung 4.14: ACT vor und nach der Infusion von 0,9% NaCl-Lösung</i> .....	47
<i>Abbildung 4.15: ACT vor und nach der Infusion von 0,9% NaCl-Lösung (MW ± Stabw.)</i> .....	47

## 9 Abkürzungsverzeichnis

A.	<i>Arteria</i>
ACT	<i>Activated Coagulation Time; Aktivierte Gerinnungszeit</i>
ADP	<i>Adenosindiphosphat</i>
aPTT	<i>aktivierte Partielle Thromboplastinzeit</i>
ASS	<i>Acetylsalicylsäure; z.B.: Aspirin<sup>®</sup></i>
ATP	<i>Adenosinriphosphat</i>
BB-PTA	<i>Becken-Bein-PTA</i>
BMI	<i>Body-Mass-Index</i>
BSA	<i>Body-Surface-Area</i>
ca.	<i>circa (lat.: ungefähr)</i>
Corp.	<i>Corporation</i>
CPB	<i>Cardio-Pulmonaler-Bypass</i>
Da	<i>Dalton</i>
dl	<i>Deziliter (0,1 Liter)</i>
entspr.	<i>entspricht; entsprechend</i>
et al.	<i>et altera (lat.: und andere)</i>
etc.	<i>et cetera (lat.: und die übrigen; und so weiter)</i>
F	<i>Faktor</i>
Gamma-GT	<i>Gammaglutamyltransferase</i>
GOT	<i>Glutamat-Oxalacetat-Transaminase; Aspartat-Aminotransferase</i>
GP	<i>Glykoprotein</i>
GPT	<i>Glutamat-Pyruvat-Transaminase; Alanin-Aminotransferase</i>
HIT	<i>Heparininduzierte Thrombozytopenie</i>
i.a.	<i>intraarteriell</i>
I.E.	<i>Internationale Einheit</i>
Inc.	<i>Incorporation</i>
i.v.	<i>intravenös</i>
lat.	<i>lateinisch</i>
LDH	<i>Lactat-Dehydrogenase</i>
mg	<i>Milligramm</i>
min	<i>Minute; Minuten</i>

---

MW	<i>Mittelwert</i>
NaCl	<i>Natriumchlorid</i>
NAST	<i>Nierenarterienstenose</i>
NMH	<i>Niedermolekulares Heparin</i>
pAVK	<i>periphere Arterielle Verschlusskrankheit</i>
PDGF	<i>Platelet Derived Growth Factor</i>
PF 4	<i>Plättchenfaktor 4</i>
PTA	<i>Percutaneous Transluminal Angioplasty; Perkutane Transluminale Angioplastie</i>
PTCA	<i>Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty; Perkutane Transluminale Koronare Angioplastie</i>
sec.	<i>Sekunde; Sekunden</i>
Signif.	<i>Signifikanz; Signifikanzen</i>
Stabw.	<i>Standardabweichung</i>
TF	<i>Tissue Factor</i>
TXA <sub>2</sub>	<i>Thromboxan A<sub>2</sub></i>
UFH	<i>Unfraktioniertes Heparin</i>
vs.	<i>versus (lat.: gegen; gegenüber gestellt)</i>
vWF	<i>von-Willebrand-Faktor</i>
z.B.	<i>zum Beispiel</i>
Zusammenh.	<i>Zusammenhang</i>

## 10 Literaturverzeichnis

1. **Abildgaard U.**  
Highly purified antithrombin 3 with heparin cofactor activity prepared by disc electrophoresis.  
Scand J Clin Lab Invest. 1968;21(1):89-91.
2. **Allie DE, Hebert CJ, Lirtzman MD, Wyatt CH, Keller VA, Khan MH, Khan MA, Fail PS, Vivekananthan K, Allie SE, Mitran EV, Chaisson G, Stagg SJ 3rd, Allie AA, McElderry MW, Barker EA, Walker CM.**  
A safety and feasibility report of combined direct thrombin and GP IIb/IIIa inhibition with bivalirudin and tirofiban in peripheral vascular disease intervention: treating critical limb ischemia like acute coronary syndrome.  
J Invasive Cardiol. 2005 Aug;17(8):427-32.
3. **Alzetani A, Vohra HA, Patel RL.**  
Can we rely on arterial line sampling in performing activated plasma thromboplastin time after cardiac surgery?  
Eur J Anaesthesiol. 2004 May;21(5):384-8.
4. **Avendano A, Ferguson JJ.**  
Comparison of Hemochron and HemoTec activated coagulation time target values during percutaneous transluminal coronary angioplasty.  
J Am Coll Cardiol. 1994 Mar 15;23(4):907-10.
5. **Aylsworth CL, Stefan F, Woitas K, Rieger RH, LeBoutillier M 3rd, DiSesa VJ.**  
New technology, old standards: disparate activated clotting time measurements by the Hemochron Jr compared with the standard Hemochron.  
Ann Thorac Surg. 2004 Mar;77(3):973-6.
6. **Barzu T, Molho P, Tobelem G, Petitou M, Caen J.**  
Binding and endocytosis of heparin by human endothelial cells in culture.  
Biochim Biophys Acta. 1985 May 30;845(2):196-203.
7. **Bhatt DL.**  
Heparin in peripheral vascular intervention - time for a change?  
J Invasive Cardiol. 2003 May;15(5):249-50.
8. **Blumenthal RS, Carter AJ, Resar JR, Coombs V, Gloth ST, Dalal J, Brinker JA.**  
Comparison of bedside and hospital laboratory coagulation studies during and after coronary intervention.  
Cathet Cardiovasc Diagn. 1995 May;35(1):9-17.
9. **Brinkhous KM, Smith HP, Warner ED, Seegers WH.**  
The inhibition of blood clotting: an unidentified substance which acts in conjunction with heparin to prevent the conversion of prothrombin into thrombin.  
Am J Physiol 1939;125,683-687

10. **Bull BS, Korpman RA, Huse WM, Briggs BD.**  
Heparin therapy during extracorporeal circulation. I. Problems inherent in existing heparin protocols.  
*J Thorac Cardiovasc Surg.* 1975 May;69(5):674-84.
11. **Casu B, Oreste P, Torri G, Zoppetti G, Choay J, Lormeau JC, Petitou M, Sinay P.**  
The structure of heparin oligosaccharide fragments with high anti-(factor Xa) activity containing the minimal antithrombin III-binding sequence. Chemical and <sup>13</sup>C nuclear-magnetic-resonance studies.  
*Biochem J.* 1981 Sep 1;197(3):599-609.
12. **Caussin C, Fsihi A, Ohanessian A, Jacq L, Rahal S, Lancelin B.**  
Direct stenting with 3000 i.u. heparin.  
*Int J Cardiovasc Intervent.* 2003;5(4):206-10.
13. **Charles AF, Scott DA.**  
Studies on heparin. I. The preparation of heparin.  
*J Biol Chem.* 1933; 102(2): 425-29.
14. **Chew DP, Bhatt DL, Lincoff AM, Moliterno DJ, Brener SJ, Wolski KE, Topol EJ.**  
Defining the optimal activated clotting time during percutaneous coronary intervention: aggregate results from 6 randomized, controlled trials.  
*Circulation.* 2001 Feb 20;103(7):961-6.
15. **Cipolle RJ, Uden DL, Gruber SA, Jossart GH, Taylor CA, Erdmann GR, Canafax DM.**  
Evaluation of a rapid monitoring system to study heparin pharmacokinetics and pharmacodynamics.  
*Pharmacotherapy.* 1990;10(6):367-72.
16. **Dawes J, Papper DS.**  
Catabolism of low-dose heparin in man.  
*Thromb Res.* 1979;14(6):845-60.
17. **de Swart CA, Nijmeyer B, Roelofs JM, Sixma JJ.**  
Kinetics of intravenously administered heparin in normal humans.  
*Blood.* 1982 Dec;60(6):1251-8.
18. **Dotter CT, Judkins MP.**  
Transluminal treatment of arteriosclerotic obstruction. Description of a new technic and preliminary report of its application.  
*Circulation.* 1964 Nov;30:654-70.
19. **Dougherty KG, Gaos CM, Bush HS, Leachman DR, Ferguson JJ.**  
Activated clotting times and activated partial thromboplastin times in patients undergoing coronary angioplasty who receive bolus doses of heparin.  
*Cathet Cardiovasc Diagn.* 1992 Aug;26(4):260-3.
20. **Dow J, Hardwick C.**  
Transluminal arterial recanalisation.  
*Lancet.* 1966 Jan 8;1(7428):73-4.
21. **Eckstein, Peter**  
Angewandte Statistik mit SPSS: praktische Einführung für Wirtschaftswissenschaftler  
Wiesbaden: Gabler Verlag 1997

22. **Ferguson JJ.**  
All ACTs are not created equal.  
Tex Heart Inst J. 1992;19(1):1-3.
23. **Ferguson JJ, Dougherty KG, Gaos CM, Bush HS, Marsh KC, Leachman DR.**  
Relation between procedural activated coagulation time and outcome after percutaneous transluminal coronary angioplasty.  
J Am Coll Cardiol. 1994 Apr;23(5):1061-5.
24. **Francis JL, Groce JB 3rd; Heparin Consensus Group.**  
Challenges in variation and responsiveness of unfractionated heparin.  
Pharmacotherapy. 2004 Aug; 24(8 Pt 2):108S-119S.
25. **Grüntzig A, Hopff H.**  
Percutaneous recanalization after chronic arterial occlusion with a new dilator-catheter (modification of the Dotter technique)  
Dtsch Med Wochenschr. 1974 Dec 6;99(49):2502-10, 2511.
26. **Grüntzig AR, Senning A, Siegenthaler WE.**  
Nonoperative dilatation of coronary-artery stenosis: percutaneous transluminal coronary angioplasty.  
N Engl J Med. 1979 Jul 12;301(2):61-8.
27. **Handeland GF, Abildgaard U, Holm HA, Arnesen KE.**  
Dose adjusted heparin treatment of deep venous thrombosis: a comparison of unfractionated and low molecular weight heparin.  
Eur J Clin Pharmacol. 1990;39(2):107-12.
28. **Hanratty CG, Ward M.**  
Optimal activated clotting time during percutaneous coronary intervention.  
Circulation. 2001 Oct 9;104(15):E83-4.
29. **Hardisty RM, Hutton RA.**  
The kaolin clotting time of platelet-rich plasma; a test of platelet factor-3 availability.  
Br J Haematol. 1965 May;11:258-68.
30. **Hattersley PG.**  
Activated coagulation time of whole blood.  
JAMA. 1966 May 2;196(5):436-40.
31. **Herold G und Mitarbeiter**  
Innere Medizin  
Köln 2005  
S. 704
32. **Hirsh J, Anand SS, Halperin JL, Fuster V; American Heart Association.**  
AHA Scientific Statement: Guide to anticoagulant therapy: heparin: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association.  
Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2001 Jul;21(7):E9-33.
33. **Hirsh J, Dalen JE, Deykin D, Poller L.**  
Heparin: mechanism of action, pharmacokinetics, dosing considerations, monitoring, efficacy, and safety.  
Chest. 1992 Oct;102(4 Suppl):337S-351S.

34. **Howell WH, Holt E.**  
Two new factors in blood coagulation-heparin and pro-antithrombin.  
Am. J. Physiol. 1918; 47: 328-341.
35. **Johnson EA, Mulloy B.**  
The molecular-weight range of mucosal-heparin preparations.  
Carbohydr Res. 1976 Oct;51(1):119-27.
36. **Jorpes E.**  
The chemistry of heparin.  
Biochem J. 1935 Aug;29(8):1817-30.
37. **Kaluski E, Krakover R, Cotter G, Hendler A, Zyssman I, Milovanov O, Blatt A, Zimmerman E, Goldstein E, Nahman V, Vered Z.**  
Minimal heparinization in coronary angioplasty - how much heparin is really warranted?  
Am J Cardiol. 2000 Apr 15;85(8):953-6.
38. **Karst NA, Linhardt RJ.**  
Recent Chemical and Enzymatic Approaches to the Synthesis of Glycosaminoglycan Oligosaccharides.  
Curr Med Chem 2003 Oct; 10(19):1993-2031.
39. **Kerensky RA, Azar GJ Jr, Bertolet B, Hill JA, Kutcher MA.**  
Venous activated clotting time after intra-arterial heparin: effect of site of administration and timing of sampling.  
Cathet Cardiovasc Diagn. 1996 Feb;37(2):151-3.
40. **Koch KT, Piek JJ, de Winter RJ, David GK, Mulder K, Tijssen JG, Lie KI.**  
Safety of low dose heparin in elective coronary angioplasty.  
Heart. 1997 Jun;77(6):517-22.
41. **Lane DA, Pejler G, Flynn AM, Thompson EA, Lindahl U.**  
Neutralization of heparin-related saccharides by histidine-rich glycoprotein and platelet factor 4.  
J Biol Chem. 1986 Mar 25;261(9):3980-6.
42. **Lasne D, Jude B, Susen S.**  
From normal to pathological hemostasis.  
Can J Anaesth. 2006 Jun;53(6 Suppl):S2-11.
43. **Lincoff AM, Bittl JA, Harrington RA, Feit F, Kleiman NS, Jackman JD, Sarembock IJ, Cohen DJ, Spriggs D, Ebrahimi R, Keren G, Carr J, Cohen EA, Betriu A, Desmet W, Kereiakes DJ, Rutsch W, Wilcox RG, de Feyter PJ, Vahanian A, Topol EJ; REPLACE-2 Investigators.**  
Bivalirudin and provisional glycoprotein IIb/IIIa blockade compared with heparin and planned glycoprotein IIb/IIIa blockade during percutaneous coronary intervention: REPLACE-2 randomized trial.  
JAMA. 2003 Feb 19;289(7):853-63. Erratum in: JAMA. 2003 Apr 2;289(13):1638.
44. **Lincoff AM, Califf RM, Topol EJ.**  
Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade in coronary artery disease.  
J Am Coll Cardiol. 2000 Apr;35(5):1103-15.

45. **Lincoff** AM, Kereiakes DJ, Mascelli MA, Deckelbaum LI, Barnathan ES, Patel KK, Frederick B, Nakada MT, Topol EJ.  
Abciximab suppresses the rise in levels of circulating inflammatory markers after percutaneous coronary revascularization.  
*Circulation*. 2001 Jul 10;104(2):163-7.
46. **Lindahl** U, Backstrom G, Hook M, Thunberg L, Fransson L-A, Linker A.  
Structure of the antithrombin-binding site of heparin.  
*Proc Natl Acad Sci U S A* 1979;76,3198-3202.
47. **Lindahl** U, Thunberg L, Backstrom G, Riesenfeld J, Nordling K, Bjork I.  
Extension and structural variability of the antithrombin-binding sequence in heparin.  
*J Biol Chem*. 1984 Oct 25;259(20):12368-76.
48. **McLean** J.  
The discovery of heparin.  
*Circulation*. 1959 Jan;19(1):75-8.
49. **Miller** DL.  
Heparin in angiography: current patterns of use.  
*Radiology*. 1989 Sep;172(3 Pt 2):1007-11.
50. **Morice** MC, Serruys PW, Sousa JE, Fajadet J, Ban Hayashi E, Perin M, Colombo A, Schuler G, Barragan P, Guagliumi G, Molnar F, Falotico R; RAVEL Study Group. Randomized Study with the Sirolimus-Coated Bx Velocity Balloon-Expandable Stent in the Treatment of Patients with de Novo Native Coronary Artery Lesions.  
A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization.  
*N Engl J Med*. 2002 Jun 6;346(23):1773-80.
51. **Mosher** DF.  
Blood coagulation and fibrinolysis: an overview.  
*Clin Cardiol*. 1990 Apr;13(4 Suppl 6):5-11.
52. **Mosteller** RD.  
Simplified calculation of body-surface area.  
*N Engl J Med*. 1987 Oct 22;317(17):1098.
53. **Munoz** E, Xu D, Avci F, Kemp M, Liu J, Linhardt RJ.  
Enzymatic synthesis of heparin related polysaccharides on sensor chips: rapid screening of heparin-protein interactions.  
*Biochem Biophys Res Commun*. 2006 Jan 13;339(2):597-602.
54. **Narins** CR, Hillegass WB Jr, Nelson CL, Tchong JE, Harrington RA, Phillips HR, Stack RS, Califf RM.  
Relation between activated clotting time during angioplasty and abrupt closure.  
*Circulation*. 1996 Feb 15;93(4):667-71.
55. **Nath** FC, Muller DW, Rosenschein U, Ellis SG, Topol EJ.  
Heparin monitoring during coronary intervention: activated clotting time versus activated partial thromboplastin time.  
*Can J Cardiol*. 1993 Nov;9(9):797-801.

56. **Niccoli G, Banning AP.**  
Heparin dose during percutaneous coronary intervention: how low dare we go?  
Heart. 2002 Oct;88(4):331-4.
57. **Ofofu FA, Sie P, Modi GJ, Fernandez F, Buchanan MR, Blajchman MA, Boneu B, Hirsh J.**  
The inhibition of thrombin-dependent positive-feedback reactions is critical to the expression of the anticoagulant effect of heparin.  
Biochem J. 1987 Apr 15;243(2):579-88.
58. **Pesola GR, Johnson A, Pesola DA.**  
Percutaneous transluminal coronary angioplasty: comparison of arterial vs. venous activated clotting time.  
Cathet Cardiovasc Diagn. 1996 Feb;37(2):140-4.
59. **Pesola GR, Pesola DA.**  
Heparin dosing for percutaneous coronary angioplasty: use of body surface area to improve initial activated clotting time values.  
Clin Cardiol. 1997 Dec;20(12):1006-9.
60. **Pomerantz MW, Owen WG.**  
A catalytic role for heparin. Evidence for a ternary complex of heparin cofactor thrombin and heparin.  
Biochim Biophys Acta. 1978 Jul 21;535(1):66-77.
61. **Proctor RR, Rapaport SI.**  
The partial thromboplastin time with kaolin. A simple screening test for first stage plasma clotting factor deficiencies.  
Am J Clin Pathol. 1961 Sep;36:212-9.
62. **Ragosta M, Karve M, Brezynski D, Humphries J, Sanders JM, Sarembock IJ, Gimple LW, Powers ER.**  
Effectiveness of heparin in preventing thrombin generation and thrombin activity in patients undergoing coronary intervention.  
Am Heart J. 1999 Feb;137(2):250-7.
63. **Randi ML, Ragazzi R, Cella G.**  
The usage of heparin in vascular intervention.  
Clin Radiol. 1997 Mar;52(3):247-8.
64. **Rath B, Bennett DH.**  
Monitoring the effect of heparin by measurement of activated clotting time during and after percutaneous transluminal coronary angioplasty.  
Br Heart J. 1990 Jan;63(1):18-21.
65. **Reiner JS, Coyne KS, Lundergan CF, Ross AM.**  
Bedside monitoring of heparin therapy: comparison of activated clotting time to activated partial thromboplastin time.  
Cathet Cardiovasc Diagn. 1994 May;32(1):49-52.
66. **Rendu F, Brohard-Bohn B.**  
The platelet release reaction: granules' constituents, secretion and functions.  
Platelets. 2001 Aug;12(5):261-73.

67. **Rich JM, Cobb TC, Leighton RF.**  
Percutaneous transfemoral coronary arteriography without systemic anticoagulation - a review of 648 consecutive procedures.  
*Cathet Cardiovasc Diagn.* 1975;1(3):275-81.
68. **Rosenberg RD, Bauer KA.**  
The heparin-antithrombin system: a natural anticoagulant mechanism.  
In:  
Colman RW, Hirsh J, Marder VJ, Salzman EW, eds.  
*Hemostasis and Thrombosis: Basic Principles and Clinical Practice.*  
3rd ed. Philadelphia, Pa: JB Lippincott Co; 1994:837– 860.
69. **Rosenberg RD, Lam L.**  
Correlation between structure and function of heparin.  
*Proc Natl Acad Sci U S A.* 1979 Apr; 76(3):1218 –1222
70. **Ruttman TG, James MF, Viljoen JF.**  
Haemodilution induces a hypercoagulable state.  
*Br J Anaesth.* 1996 Mar;76(3):412-4.
71. **Salzman EW, Rosenberg RD, Smith MH, Lindon JN, Favreau L.**  
Effect of heparin and heparin fractions on platelet aggregation.  
*J Clin Invest.* 1980 Jan;65(1):64-73.
72. **Schwartz BS.**  
Heparin: what is it? How does it work?  
*Clin Cardiol.* 1990 Apr;13(4 Suppl 6):VI12-5.
73. **Shammas NW.**  
An overview of antithrombins in peripheral vascular interventions.  
*J Invasive Cardiol.* 2004 Aug;16(8):440-3.
74. **Shammas NW, Lemke JH, Dippel EJ, McKinney DE, Takes VS, Youngblut M, Harris M.**  
Bivalirudin in peripheral vascular interventions: a single center experience.  
*J Invasive Cardiol.* 2003 Jul;15(7):401-4.
75. **Shammas NW, Lemke JH, Dippel EJ, McKinney DE, Takes VS, Youngblut M, Harris M, Harb C, Kapalis MJ, Holden J.**  
In-hospital complications of peripheral vascular interventions using unfractionated heparin as the primary anticoagulant.  
*J Invasive Cardiol.* 2003 May;15(5):242-6.
76. **Shaughnessy SG, Young E, Deschamps P, Hirsh J.**  
The effects of low molecular weight and standard heparin on calcium loss from fetal rat calvaria.  
*Blood.* 1995 Aug 15;86(4):1368-73.
77. **Sigwart U, Puel J, Mirkovitch V, Joffre F, Kappenberger L.**  
Intravascular stents to prevent occlusion and restenosis after transluminal angioplasty.  
*N Engl J Med.* 1987 Mar 19;316(12):701-6.

78. **Sobel M**, McNeill PM, Carlson PL, Kermode JC, Adelman B, Conroy R, Marques D.  
Heparin inhibition of von Willebrand factor-dependent platelet function in vitro and in vivo.  
*J Clin Invest.* 1991 May;87(5):1787-93.
79. **Sousa JE**, Costa MA, Abizaid A, Abizaid AS, Feres F, Pinto IM, Seixas AC, Staico R, Mattos LA, Sousa AG, Falotico R, Jaeger J, Popma JJ, Serruys PW.  
Lack of neointimal proliferation after implantation of sirolimus-coated stents in human coronary arteries: a quantitative coronary angiography and three-dimensional intravascular ultrasound study.  
*Circulation.* 2001 Jan 16;103(2):192-5.
80. **Triplett DA.**  
Coagulation and bleeding disorders: review and update.  
*Clin Chem.* 2000 Aug;46(8 Pt 2):1260-9.
81. **Vainer J**, Fleisch M, Gunnes P, Ramamurthy S, Garachemani A, Kaufmann UP, Meyer BJ, Luscher TF, Meier B.  
Low-dose heparin for routine coronary angioplasty and stenting.  
*Am J Cardiol.* 1996 Oct 15;78(8):964-6.
82. **Visentin GP**, Ford SE, Scott JP, Aster RH.  
Antibodies from patients with heparin-induced thrombocytopenia/thrombosis are specific for platelet factor 4 complexed with heparin or bound to endothelial cells.  
*J Clin Invest.* 1994 Jan;93(1):81-8.
83. **Walker FJ**, Esmon CT.  
The effects of phospholipid and factor Va on the inhibition of factor Xa by antithrombin III.  
*Biochem Biophys Res Commun.* 1979 Sep 27;90(2):641-7.
84. **Wallace S**, Medellin H, De Jongh D, Gianturco C.  
Systemic heparinization for angiography.  
*Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med.* 1972 Sep;116(1):204-9.
85. **Weitz JI.**  
Low-molecular-weight heparins.  
*N Engl J Med.* 1997 Sep 4;337(10):688-98.  
Erratum in: *N Engl J Med* 1997 Nov 20;337(21):1567.
86. **Welsby IJ**, McDonnell E, El-Moalem H, Stafford-Smith M, Toffaletti JG.  
Activated clotting time systems vary in precision and bias and are not interchangeable when following heparin management protocols during cardiopulmonary bypass.  
*J Clin Monit Comput.* 2002 Jul;17(5):287-92.
87. **Young E**, Prins M, Levine MN, Hirsh J.  
Heparin binding to plasma proteins, an important mechanism for heparin resistance.  
*Thromb Haemost.* 1992 Jun 1;67(6):639-43.
88. **Young JA**, Kisker CT, Doty DB.  
Adequate anticoagulation during cardiopulmonary bypass determined by activated clotting time and the appearance of fibrin monomer.  
*Ann Thorac Surg.* 1978 Sep;26(3):231-40.

- 
89. **Zaman SM**, de Vroos Meiring P, Gandhi MR, Gaines PA.  
The pharmacokinetics and UK usage of heparin in vascular intervention.  
*Clin Radiol.* 1996 Feb;51(2):113-6.
  90. **Zeevi B**, Bar-Mor G, Livne M, Berant M.  
A comparison of arterial versus venous-activated clotting time in patients with congenital heart disease undergoing cardiac catheterization.  
*Catheter Cardiovasc Interv.* 1999 Feb;46(2):194-6.
  91. **Zeitler E**, Schoop W, Zahn W.  
The treatment of occlusive arterial disease by transluminal catheter angioplasty.  
*Radiology.* 1971 Apr;99(1):19-26.

## **11 Danksagung**

Bedanken möchte ich mich besonders bei meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Hermann Berger für die Vergabe des Themas dieser Doktorarbeit. Er ermöglichte mir die Durchführung der Arbeit im Bereich der Interventionellen Radiologie am Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München und unterstützte mich in jeglicher Hinsicht.

Herrn Dr. Wolfgang Weiß, ehemals Oberarzt im Institut für Röntgendiagnostik, jetzt LAA für Diagnostische Radiologie am Klinikum Traunstein, danke ich für die anfängliche Betreuung, während der er mir mit Rat und Tat zur Seite stand.

Zu besonderem Dank bin ich auch den Mitarbeitern der Abteilung für Interventionelle Radiologie (Röntgen 15/16) am Klinikum rechts der Isar verpflichtet, ohne die der reibungslose Ablauf der praktischen Arbeiten nicht möglich gewesen wäre.

Dank gilt auch Frau Dipl.-Math. Raymonde Busch und Tibor Schuster vom Institut für Medizinische Statistik und Epidemiologie (IMSE) der Technischen Universität München, die mich bei der statistischen Auswertung der Daten beraten und unterstützt haben.

Zuletzt danke ich meiner Familie und meinen Freunden, die mich immer begleiten und mir zur Seite stehen.