

Diplomarbeit

**Der Einfluss von Herzkatheter-Untersuchungen
auf das Gerinnungssystem:
Ein Vergleich zwischen Erwachsenen und Kindern**

eingereicht von
Kathrin Wodrig
Mat.Nr.: 0533390

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktorin der gesamten Heilkunde
(Dr. med. univ.)**

an der
Medizinischen Universität Graz

ausgeführt am
Institut für Physiologische Chemie

unter der Anleitung von
Ass.-Prof. Mag. Dr. rer.nat. Gerhard Cvirn

Ort, Datum

(Unterschrift)

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am

Unterschrift

„Wir sollten uns bemühen, die Ursachen für unsere negativen Erfahrungen zu begreifen.“

Dalai Lama

Danksagungen

An dieser Stelle möchte ich mich herzlich bei meinem Betreuer, Ass.-Prof. Mag. Dr. rer.nat. Gerhard Cvirn, bedanken, für die Bereitstellung dieses Themas sowie für seine geduldige und stetige Unterstützung und Begleitung während der gesamten Arbeit. Eine bessere Betreuung ist kaum vorstellbar.

Auch meinem Zweitbetreuer, Ao.Univ.-Prof. Dr.med.univ. Martin Köstenberger, gilt hier mein besonderer Dank, der mich unterstützt hat, wann immer ich seine Hilfe brauchte.

Nicht zu vergessen Sandra Gütl, die mir stets ein Lächeln schenkte und nie die Geduld verlor.

Ein ganz besonderer Dank gilt in diesem Zusammenhang auch all denjenigen, die mich während meines gesamten Studiums begleiteten und stets ein offenes Ohr für mich hatten.

Hierzu zählen meine Eltern und meine Schwester, die mir dieses Studium stets so angenehm wie möglich machten und sämtliche Steine aus dem Weg räumten, über die ich hätte stolpern können. Danke, dass ihr nie aufgehört habt an mich zu glauben!

Auch meiner besten Freundin Petra möchte ich danken, auf die ich mich immer verlassen kann und die mich versteht, auch wenn ich schweige.

Nicht zuletzt möchte ich mich bei dem Menschen bedanken, der mir all die Jahre schon zur Seite steht und mich stets hält, wenn ich zu fallen drohe, meinem Partner und besten Freund Andi, für seine Geduld, sein Verständnis und seine grenzenlose Liebe! Ohne seinen Rückhalt hätte ich es nicht bis hierhin geschafft!

All diesen Menschen und all denjenigen, die ich hier aufgrund von Platzmangel nicht namentlich erwähnen konnte, widme ich diese Arbeit.

Zusammenfassung

Hintergrund: Herzkatheter-Untersuchungen sind stets mit Risiken verbunden. So sind thrombotische Ereignisse und Blutungen typische Komplikationen, die nach dem Eingriff vor allem bei pädiatrischen Patienten auftreten können.

Zielsetzung: Ziel dieser Studie war es zu untersuchen, welchen Einfluss Herzkatheter-Untersuchungen auf das Gerinnungssystem von Kindern im Vergleich zu jenem von Erwachsenen haben.

Methode: 50 Patienten, die sich einer diagnostischen Herzkatheter-Untersuchung unterziehen mussten, wurden altersabhängig in Gruppe 1 (1-6 Jahre), Gruppe 2 (7-18 Jahre) und Gruppe 3 (19-58 Jahre) aufgeteilt. Untersucht wurden die hämostatischen Parameter Thrombin-Antithrombin-Komplex (TAT), Prothrombin-Fragment 1+2 (F1+2), die Konzentrationen der Gerinnungsfaktoren FI, FII, FV, FVII und FX und die durch Thrombelastometrie ermittelten Parameter Gerinnungszeit (CT) und Gerinnselhaftigkeit (MCF) jeweils vor und nach der diagnostischen Herzkatheter-Untersuchung.

Ergebnisse: Das hämostatische System der pädiatrischen Patienten reagierte auffallend stärker auf die Herzkatheter-Untersuchungen als das der adulten Patienten. TAT- und F1+2-Konzentrationen zeigten in Gruppe 1 und 2 eine signifikante Zunahme. Die Konzentrationen von FI, FII und FVII nahmen prozentual in Gruppe 1 am meisten ab. Die Abnahme von FV und FX war im Wesentlichen in allen Gruppen gleich. Des Weiteren kam es nach Herzkatheter-Untersuchung zu einer Verlängerung der CT, die in Gruppe 1 am stärksten, in Gruppe 3 hingegen am schwächsten ausgeprägt war. Eine signifikante Abnahme der MCF durch den Herzkatheter-Eingriff konnte nur in Gruppe 1 festgestellt werden.

Schlussfolgerung: Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass Herzkatheter-Untersuchungen sowohl einen Einfluss auf das adulte als auch auf das pädiatrische Gerinnungssystem haben. Hierbei scheint das System der pädiatrischen Patienten stärker betroffen zu sein. Folglich könnten diese Ergebnisse dabei helfen die erhöhte Komplikationswahrscheinlichkeit pädiatrischer Patienten bezüglich Thrombosen und Blutungen nach Herzkatheter-Untersuchungen zu erklären.

Schlüsselwörter: Herzkatheter-Untersuchung, Gerinnungssystem, Thrombose, Blutung, Thrombelastometrie

Abstract

Background: Thrombophilic and hemorrhagic complications are complications following cardiac catheterization. These complications are especially seen in pediatric patients.

Objective: Objective of this study was the comparison of cardiac catheterization related haemostatic changes in children with that in adults.

Methods: The total of 50 patients who underwent diagnostic cardiac catheterization was subdivided into Group 1 (1-6 years), Group 2 (7-18 years) and Group 3 (19-58 years). The haemostatic parameters thrombin/antithrombin complex (TAT), prothrombin fragment 1+2 (F1+2), plasma levels of the coagulation factors I, II, V, VII and X and the heparinase-modified thrombelastometry parameters coagulation time (CT) and maximum clot firmness (MCF) were determined prior and after cardiac catheterization.

Results: In comparison with the haemostatic system of the adult patients the pediatric system was markedly more affected by the cardiac catheterization. Levels of TAT and F1+2 in the post-catheter plasma samples were significantly increased in Group 1 and 2, but not in Group 3. The catheter-related decrease of FI, FII and FVII levels was higher in Group 1 than in the other groups. The decrease of the concentration of FV and FX was essentially comparable in the groups. The catheter-related prolongation of CTs was highest in Group 1, Group 3 showed the lowest prolongation. A significant catheter-related decrease of MCF was observed solely in Group 1.

Conclusion: Our results show that the haemostatic system of adults and even more that of children are perturbed by diagnostic cardiac catheterization. Thus, our results might help to explain the risk of children for either thrombotic complications or post-operative bleeding events after diagnostic cardiac catheterization.

Keywords: Cardiac catheterization, coagulation system, thrombosis, haemorrhage, thromboelastometry

Inhaltsverzeichnis

Danksagungen	iii
Zusammenfassung	iv
Abstract	v
Inhaltsverzeichnis	vi
Glossar und Abkürzungen	viii
Abbildungsverzeichnis	xi
Tabellenverzeichnis	xii
1 Einleitung	13
1.1 <i>Herzkatheter-Untersuchungen</i>	14
1.1.1 Allgemeines	14
1.1.2 Indikationen	16
1.1.3 Kontraindikationen	19
1.1.4 Risiken und Komplikationen	20
1.1.4.1 Thrombose.....	21
1.1.4.2 Blutungen	23
1.2 <i>Das Gerinnungssystem</i>	25
1.2.1 Überblick	25
1.2.2 Die primäre Hämostase.....	27
1.2.3 Die sekundäre Hämostase.....	29
1.2.4 Inhibitoren des Gerinnungssystems	34
1.2.5 Fibrinolyse	35
2 Material und Methoden	36
2.1 <i>Patientenauswahl</i>	36
2.2 <i>Blutabnahmeperioden und Plasmaherstellung</i>	37
2.3 <i>Messmethoden</i>	38
2.3.1 ELISA-Testkits – Messung der Konzentration von Thrombin- Antithrombin-Komplex und Prothrombin-Fragment 1 und 2	38
2.3.1.1 Prinzip des ELISA.....	38
2.3.1.2 Bestimmung der F1+2-Konzentration.....	38

2.3.1.3	Bestimmung der TAT- Konzentration	39
2.3.2	Messprinzip BM/Hitachi 917 von Roche – Messung der Konzentration von FI, FII, FV, FVII und FX	40
2.3.3	TEM Coagulation Analyzer (ROTEM 05) – Messung der Thrombelastogramme	40
2.3.3.1	Messprinzip des ROTEM 05	40
2.3.3.2	Messung der CT und MCF	43
2.3.4	Referenzbereiche aller Messparameter	44
2.4	<i>Statistische Auswertung</i>	45
3	Ergebnisse	46
3.1	<i>TAT und FI+2 im Gruppenvergleich</i>	46
3.2	<i>FI, FII, FV, FVII und FX im Gruppenvergleich</i>	46
3.3	<i>CT und MCF im Gruppenvergleich</i>	48
3.4	<i>Zusammenfassende Ergebnisse der hämostatischen Parameter</i>	49
4	Diskussion	51
5	Literaturverzeichnis	58
	Anhang -Projektplan	65
	Lebenslauf	68

Glossar und Abkürzungen

α	Irrtumswahrscheinlichkeit, Fehler 1. Art
ADP	Adenosindiphosphat
AHF	Antihämophiliefaktor
AHG	antihämophiles Globulin
aPC	aktiviertes Protein C
aPTT	aktivierte partielle Thromboplastinzeit
APTEM	Aprotinin-Thrombelastometrie
AS	Aortenstenose
ASD	Vorhofseptumdefekt
ASS	Acetylsalicylsäure
AT	Antithrombin
BM	Firma Böhlinger Mannheim
bzw.	beziehungsweise
C	Celsius
Ca ²⁺	Kalzium
CFT	clot formation time, Gerinnselbildungszeit
CHD	congenital heart failure, kongenitaler Herzfehler
CoAo	coarctation of the Aorta, Koarktation der Aorta
CT	coagulation time, Gerinnungszeit
D	Differenz
ELISA	Enzyme linked immunosorbent assay
EXTEM	Extrinsisch aktivierte Thrombelastometrie
extr.	extrinsisch
F	Gerinnungsfaktor
F1+2	Prothrombin-Fragment 1 und 2
Fa	aktivierter Gerinnungsfaktor
FDP	fibrin degradation products, Fibrin-spaltprodukte
FIBTEM	fibrinogenabhängige Thrombelastometrie
FSF	fibrinstabilisierender Faktor
g	Gramm
GP	Glykoprotein
HEPTEM	Heparinase-Thrombelastometrie

I.E.	Internationale Einheit (auch IU)
INTEM	Intrinsisch aktivierte Thrombelastometrie
intr.	intrinsisch
kg	Kilogramm
kg KG	Kilogramm Körpergewicht
L	Liter
MACCE	major adverse cardiac and cerebrovascular events
MCF	maximum clot firmness, maximale Gerinnselfestigkeit
mg	Milligramm
ml	Milliliter
MRT	Magnet-Resonanz-Tomogramm
n	Anzahl
nm	Nanometer
NO	Stickstoffmonoxid
p	statistischer p-Wert
PA	Pulmonalatresie
PAF	plättchenaktivierender Faktor
PAI	Plasminogenaktivator-Inhibitor
PCWP	pulmonary capillary wedge pressure, Wedge-Druck
PDA	persistierender Ductus arteriosus
PS	Pulmonalstenose
PTA	Plasma-Thromboplastin-antecedent
Quick-Wert	Thromboplastinzeit, engl. prothrombin time
r	Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman
ROTEG	Rotationselastografie
ROTEM	Rotationselastometrie
rt-PA	rekombinanter gewebespezifische Plasminogenaktivator
s	Sekunde
SPCA	serum prothrombin conversion accelerator
TA	Trikuspidalatresie
TAH	Thrombozytenaggregationshemmer
TAPVR	totale Lungenfehlmündung
TAT	Thrombin-Antithrombin-Komplex
TEG	Thrombelastographie

TEM	Thrombelastometrie
TF	Tissue Faktor
TOF	FalLOT'sche Tetralogie
t-PA	tissue Plasminogen-activator, Gewebs-Thromboplastinaktivator
u-PA	urokinase-like-plasminogen activator
V.	Vena
VSD	Ventrikelseptumdefekt
vWF	von-Willebrand-Faktor
z.B.	zum Beispiel

Sonderzeichen

®	Handelsname
°	Grad
<	kleiner
>	größer
≥ / ≤	größer/kleiner-gleich

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 – Häufigkeiten angeborener Herzfehler [%]	19
Abbildung 2 - extr. & intr. Weg der Gerinnungskaskade.....	32
Abbildung 3 - Aktivierungsphase (Endstrecke) & Koagulationsphase.....	33
Abbildung 4 - Darstellung der einzelnen Messparameter des ROTEM 05 (72)	43
Abbildung 5 - Veränderungen der Messparameter nach dem Eingriff [%]	50
Abbildung 6 - Alterationen von TAT und F1+2 [%]	52
Abbildung 7 - Alterationen der Gerinnungsfaktoren FI, FII und FVII [%]	54
Abbildung 8 - CT-Messungen vor und nach der Herzkatheter-Untersuchung [s]	55

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 - Indikationen Linksherzkatheter (21)	17
Tabelle 2 - Indikationen Rechtsherzkatheter (21)	17
Tabelle 3 - Häufigkeit ausgewählter angeborener Herzfehler [%] (22,23)	18
Tabelle 4 - relative Kontraindikationen diagnostischer Herzkatheterisierungen (24).....	20
Tabelle 5 - Übersicht über die Gerinnungsfaktoren und deren Funktion (50,57)	30
Tabelle 6 - Demografische Merkmale der Patienten in den verschiedenen Gruppen	37
Tabelle 7 - Referenzbereiche der einzelnen Messparameter (62,73,74,63,66)	44
Tabelle 8 – Alterationen der TAT- und F1+2-Konzentrationen vor versus nach Herzkatheterisierung [%]	46
Tabelle 9 – Alterationen der Konzentrationen von FI, FII und FVII vor versus nach Herzkatheterisierung [%]	47
Tabelle 10 - CT-Werte [s] und deren Alterationen [%] vor und nach der Herzkatheter- Untersuchung	48
Tabelle 11 – Ergebnisse und Alterationen der wichtigsten Messparameter vor und nach der Herzkatheter-Untersuchung.....	49

1 Einleitung

Herzkatheter-Untersuchungen spielen als minimal-invasive Eingriffe in kardiologischen Fragestellungen oft eine entscheidende Rolle. Sie bieten einen Einblick in die räumlichen und funktionellen Gegebenheiten des Herzens und der Herzkranzgefäße.

Auch in der Pädiatrie sind Herzkatheter-Untersuchungen ein wichtiger diagnostischer und therapeutischer Bestandteil.

Doch sind diese Untersuchungen auch mit gewissen Risiken und Nebenwirkungen verbunden. So haben Herzkatheterisierungen einen Einfluss auf das Gerinnungssystem und gehen gehäuft mit Thrombosen und Blutungen einher. Diese Komplikationen werden wesentlich häufiger bei pädiatrischen als bei adulten Patienten beobachtet (1-7).

Der Einfluss von Herzkatheter-Untersuchungen auf das Gerinnungssystem ist bei Erwachsenen schon in mehreren Studien untersucht worden, doch deren Auswirkungen auf das Gerinnungssystem von Kindern sind weitestgehend unerforscht.

Deshalb soll diese Diplomarbeit sich mit der Untersuchung eines etwaigen Einflusses von Herzkatheter-Untersuchungen auf das Gerinnungssystem von Kindern beschäftigen. Durch die Messungen der Parameter Thrombin-Antithrombin-Komplex und Prothrombin-Fragment 1 und 2, der Plasmakonzentration der wichtigsten Gerinnungsfaktoren und der durch das Thrombelastogramm ermittelten Parameter der Gerinnungszeit und der maximalen Gerinnselfestigkeit wird versucht die Mechanismen, die den thrombotischen beziehungs-weise hämorrhagischen Komplikationen zugrunde liegen, darzustellen und aufzuklären. Durch einen Vergleich der Messwerte zwischen pädiatrischen und adulten Patienten sollen Unterschiede gezeigt werden, die eine erhöhte Komplikationswahrscheinlichkeit bei Kindern erklären könnten.

1.1 Herzkatheter-Untersuchungen

1.1.1 Allgemeines

Die Herzkatheter-Untersuchung stellt als eine minimal-invasive Methodik ein entscheidendes Element in der apparativen Diagnostik der Kardiologie dar. Sie dient der Untersuchung und der bildlichen Darstellung der Herzzinnenräume sowie der zuführenden und ableitenden Blutgefäße. Aus diesem Grunde ist sie indiziert bei Verdacht und Terminierung von (operationswürdigen) Herzvitien und Herzklappenfehlern. Des Weiteren ermöglicht sie den Einblick in eine Vielzahl von unterschiedlichen Messgrößen, die zu einer konkreten Beurteilung der Herzfunktion vonnöten sind. So sind Aussagen über Ventrikelfunktion, Klappenöffnungsflächen, Klappeninsuffizienzen, Shunt-Volumina, Druckverhältnisse, oxymetrische Gegebenheiten und Kreislaufwiderstände möglich. Die Herzkatheter-Untersuchung bietet außerdem die Möglichkeit mittels verschiedenster Verfahren interventionell einzugreifen. So seien hier beispielsweise die Atrioseptostomie nach Rashkind und Miller zur Herstellung einer vergrößerten interatrialen Verbindung, Verschluss eines PDA mittels Doppelschirmoccluder und Valvulo- und Angioplastien bei Klappen- und Gefäßstenosen erwähnt (8-10).

Die erste Rechtsherzkatheterisierung bei einem Menschen wurde im Jahre 1929 von Werner Forßman in Form eines Selbstversuches durchgeführt. Er verwendete einen dünnen urologischen Katheter, den er sich von seiner linken Armvene bis in den rechten Vorhof legte. Erst in den 40er Jahren wurde das Verfahren der Rechtsherzkatheterisierung von André F. Cournand und Dickinson W. Richards bei Erwachsenen für diagnostische Zwecke genutzt. Forßman, Cournand und Richards erhielten für ihre Arbeit im Jahre 1956 den Nobelpreis für Medizin. 1950 konnte durch H.A. Zimmermann und R. Limon-Lason auch eine Möglichkeit der Linksherzkatheterisierung gefunden werden. Sven-Isar Seldinger führte im Jahre 1953 die bis heute angewandte Technik der perkutanen Punktion der Gefäße, die sogenannte Seldinger-Punktion, ein. In den 50er Jahren fand die Methodik der Herzkatheter-Untersuchung erstmals auch in der Pädiatrie Anwendung (11,12).

Im Jahre 2007 wurden allein in Deutschland 472 invasiv tätige kardiologische Zentren betrieben. Die Zahl der diagnostischen Herzkatheter-Untersuchungen stieg seit dem Beginn der Aufzeichnung in Deutschland stetig an. 2007 konnten 830 658 Untersuchungen verzeichnet werden (11,13). Damit ist Deutschland in Europa, was die Zahl der Unter-

suchungen im Verhältnis zu der Bevölkerungszahl und was die Dichte der Messplätze angeht, führend (14). Es zeigt sich durch die stetige Zunahme der Eingriffe, welche Bedeutung die Herzkatheterisierung in der Kardiologie hat.

Prinzipiell wird bei der Herzkatheter-Untersuchung zwischen der **Rechtsherzkatheterisierung** und **Linksherzkatheterisierung** unterschieden, die je nach diagnostischer Fragestellung und Untersuchungsziel zum Einsatz kommen können. Eine Kombination beider Verfahren ist ebenfalls möglich. Die Zugangswege der Herzkatheterisierung können transfemorale, transaxilläre, transbrachiale, transsubclaviare oder transjuguläre erfolgen. Die Wahl hängt neben den anatomischen Gegebenheiten auch von dem jeweiligen Untersucher ab, der je nach Erfahrung unterschiedliche Zugangswege bevorzugen könnte (12,15).

In den Anfangszeiten der Herzkatheterisierung wurden die Katheter noch durch eine chirurgische Freilegung der entsprechenden Arterie beziehungsweise Vene gelegt. Diese Methode gilt heutzutage als obsolet. Stattdessen bedient man sich der sogenannten modifizierten Seldinger-Technik. Hierbei handelt es sich um eine Methode, mit der man perkutan das entsprechende Gefäß punktieren kann (16). Nur noch selten kommt eine Venae sectio beziehungsweise einer Arteriotomie nach der Sones-Technik zum Einsatz (15).

Der Routinezugang für die Herzkatheter-Untersuchung erfolgt über die Arteria beziehungsweise die Vena femoralis mittels einer kontrastgebenden biegsamen Kunststoffsonde. Unabhängig von der Wahl des Zuganges findet die Katheterisierung immer unter Röntgenkontrolle statt (17,18).

Die **Rechtsherzkatheterisierung** wird antegrad und transvenös durchgeführt. Sie erfolgt über eine große Vene, wobei man bei Kindern die V. femoralis bevorzugt. Bei Neugeborenen kann die Untersuchung eventuell auch über den Nabel stattfinden. Die Rechtsherzkatheterisierung dient der Bestimmung der Druckwerte und der Sauerstoffsättigung im kleinen Kreislauf. So sind Aussagen über die Hohlvenen, den rechten Vorhof und den rechten Ventrikel sowie über den Pulmonalarterienstamm und die peripheren Pulmonalarterienäste möglich (12,15).

Bei der Katheterisierung des rechten Herzens wird ein Ballonkatheter nach Punktion der Vene mit aufgeblasenem Ballon Richtung periphere Pulmonalarterien vorgeschoben (1,4). Die Druckwerte in den einzelnen Abschnitten des Herzens werden kontinuierlich gemessen

und dokumentiert. Der Ballon wandert in Richtung Blutstrom bis zur sogenannten Wedge-Position. Hier kommt er fixiert in einem peripheren Ast der Pulmonalarterie zum Liegen. Durch eine Blockierung des Blutflusses in diesem Gefäß entsteht distal des Ballons ein Druck, den man als pulmonalarteriellen Verschlussdruck bzw. Wedge-Druck (PCWP = pulmonary capillary wedge pressure) bezeichnet. Dieser entspricht in etwa dem linksatrialen Druck beziehungsweise dem enddiastolischen Druck im linken Vorhof. Neben Aussagen über Druck- und Sauerstoffwerte bietet die Rechtsherzkatheterisierung des Weiteren die Möglichkeit mittels Thermodilutionsmethode Aussagen über das Herzminutenvolumen zu machen (19).

Die **Linksherzkatheterisierung** erfolgt retrograd und transarteriell. Mit Hilfe dieser Untersuchung sind Aussagen über Druckwerte des großen Kreislaufes möglich, die auf Funktion der Aortenklappe und durch eine Kombination mit einer Rechtsherzkatheterisierung auch auf die Mitralklappenfunktion schließen lassen. Mittels Ventrikulographie sind durch direkte Kontrastmittelgabe außerdem Aussagen über die Pumpfunktion des linken Ventrikels möglich (10,15).

Bei der Linksherzkatheterisierung wird ein Katheter über eine periphere Arterie in die Aorta bis in den linken Ventrikel vorgeschoben. Eine parallel durchgeführte Druckmessung erlaubt die Bestimmung des Druckgradienten über Aortenklappe und die Messung der systolischen und diastolischen Drücke, die linksventrikulär herrschen (19).

Des Weiteren ist im Rahmen einer Herzkatheter-Untersuchung durch Gabe von jodhaltigem, wasserlöslichem Kontrastmittel auch die Möglichkeit einer Angiokardiografie gegeben, die wichtig zur Informationsgewinnung der Größe, Form und Lage des Herzens und der herznahen Gefäße, dessen Volumen und Auswurfleistung und Funktion der Herzklappen ist. Die Angiokardiografie ist in der Pädiatrie, neben der bisher beschriebenen diagnostischen Herzkatheter-Untersuchung, erforderlich, wenn eine exakte Diagnose und Beurteilung der morphologischen und hämodynamischen Gegebenheiten nicht erreicht werden konnte, was vor allem für die Erstuntersuchungen gilt (10).

1.1.2 Indikationen

Herzkatheter-Untersuchungen sind geeignet Pathologien am Herzen zu diagnostizieren, diese je nach Schweregrad einzuteilen und therapeutische Schritte planen zu können. In den meisten Fällen ist eine Diagnose auch ohne diesen invasiven Eingriff möglich, doch

hilft die Herzkatheter-Untersuchung etwaige weitere chirurgische Eingriffe, wie sie bei komplizierten Herzfehlern zum Beispiel vonnöten sind, besser vorbereiten zu können (20). Tabelle 1 und 2 sollen einen Überblick über die spezifischen Indikationen der Links- und Rechtsherzkatheterisierung geben.

Tabelle 1 - Indikationen Linksherzkatheter (21)

- Angina pectoris
- Akuter Myokardinfarkt
- Zustand nach Myokardinfarkt
- Herzklappenstenosen (mit Symptomen)
- Klappenregurgitation
- *Kongenitale Herzfehler*
- Hydropische Herzdekompensation
- Vermutung auf kongenitale Herzfehler
- Plötzlicher Herztod
- Nachweis einer umfangreichen koronaren Herzkrankheit nach nichtinvasiven Untersuchungen
- Größere (nichtkardiale) Operationen

Tabelle 2 - Indikationen Rechtsherzkatheter (21)

- Herzklappenerkrankungen
- *Kongenitale Herzfehler*
- Restriktive und nicht restriktive Herzfehler
- Pulmonale Hypertonie
- Herztamponade
- Herzinsuffizienz
- Akuter Myokardinfarkt
- Nicht erklärbare Rechtsherzinsuffizienz

Im Rahmen dieser Diplomarbeit soll im weiteren Verlauf nur auf die kongenitalen Herzfehler (CHD) eingegangen werden, die in der pädiatrischen Kardiologie eine entscheidende Rolle spielen. Sie sind eine der häufigsten Organfehlbildungen. 8 von 1000 Neugeborenen kommen mit einem angeborenen Herzfehler auf die Welt. 80-90% dieser Herzfehler scheinen multifaktoriell bedingt zu sein, bei circa 10% liegen chromosomale Aberrationen vor. 5% sind auf monogene Erbstörungen zurückzuführen, nur selten finden sich teratogene Faktoren, wie Alkohol oder Diabetes mellitus, als Ursache. Chromosomale Aberrationen, die häufig mit kongenitalen Herzfehlern assoziiert sind, sind zum Beispiel

die Trisomie 21 (Down-Syndrom), Trisomie 18 (Edward-Syndrom), Trisomie 13 (Patau-Syndrom) und das Ullrich-Turner-Syndrom (XO). Monogene Erbgänge, die kongenitale Herzfehler mit sich führen können, sind beispielsweise das Di-George-Syndrom und das Williams-Beuren-Syndrom.

Das Risiko, dass weitere Kinder eines betroffenen Geschwisterkindes, mit einem Herzfehler auf die Welt kommen, wird mit 2-4% angegeben. Nachkommen eines betroffenen Elternteils haben ein Risiko von 5-15% (22).

In Tabelle 3 sind die Häufigkeiten ausgewählter angeborenen Herzfehler, die im Rahmen dieser Diplomarbeit von Bedeutung waren, aufgeführt. Abbildung 1 stellt diese Gegebenheiten noch einmal schematisch dar.

Tabelle 3 - Häufigkeit ausgewählter angeborener Herzfehler [%] (22,23)

Ventrikelseptumdefekt	28
Vorhofseptumdefekt	11
Pulmonalstenose	9
Persistierender Ductus arteriosus	9
Fallot'sche Tetralogie	8
Aortenstenose	7
Transposition der großen Arterien	5
Trikuspidalatresie	3
Pulmonalatresie	2
Totale Lungenfehlmündung	2
Univentrikuläres Herz	1

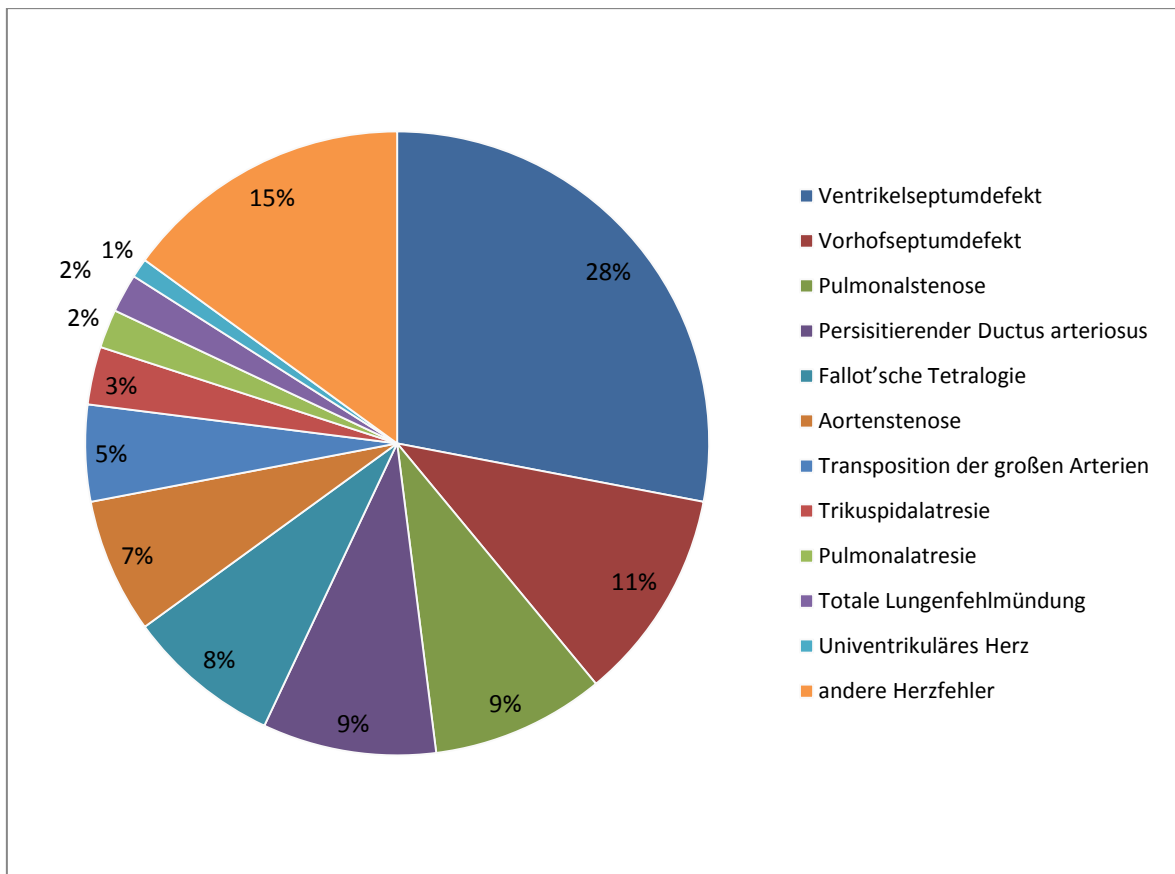


Abbildung 1 – Häufigkeiten angeborener Herzfehler [%]

1.1.3 Kontraindikationen

Absolute Kontraindikationen für diagnostische Herzkatheter-Untersuchungen liegen mit Ausnahme der Verweigerung des Patienten beziehungsweise dessen Bevollmächtigten nicht vor. Weitere strikte Kontraindikationen können nur individuell für jeden Patienten gestellt werden. Hingegen liegen für die Herzkatheter-Untersuchung relative Kontraindikationen vor, die hinsichtlich Nutzen-Risiko-Relation abgewogen und im Verhältnis zur Dringlichkeit der Untersuchung gesehen werden müssen (14,24).

Tabelle 4 fasst diese relativen Kontraindikationen zusammen.

Tabelle 4 - relative Kontraindikationen diagnostischer Herzkatheterisierungen (24)

- Dekompensierte Herzinsuffizienz
- Unkontrollierte arterielle Hypertonie
- Niereninsuffizienz
- Kontrastmittelallergie
- Unbehandelte Elektrolytstörungen
- Infektion/ Fieber
- Hyperthyreose
- Antikoagulation
- Unkontrollierte Blutgerinnungsstörung
- Akute gastrointestinale Blutung
- Medikamentenüberdosierung
- Schwangerschaft

1.1.4 Risiken und Komplikationen

In der Anfangszeit der Herzkatheter-Untersuchung wurde dieses Verfahren noch sehr sparsam und mit einer beträchtlichen Risikorate durchgeführt. Doch konnte in den letzten Jahren sowohl Morbidität als auch Mortalität durch beachtliche Fortschritte in der Untersuchungstechnik deutlich vermindert werden (1,15,21,25). Heutzutage sind Komplikationen bei elektiven Herzkatheter-Untersuchungen im Allgemeinen selten (14).

Das Komplikationsrisiko hängt neben dem Ausmaß der kardialen Grunderkrankung auch von etwaigen Begleiterkrankungen und von den Erfahrungen des jeweiligen Untersuchers ab. Des Weiteren spielt auch die Untersuchungsdauer, der Untersuchungsumfang, der ausgewählte Zugangsweg und die Menge des Kontrastmittels eine Rolle (26).

Prinzipiell muss man hinsichtlich der Komplikationen zwischen schwerwiegenden, schweren, aber nicht unmittelbar zum Tod führenden und leichteren Komplikationen beziehungsweise Nebenwirkungen unterscheiden.

Schwerwiegende Komplikationen, die sogenannten major adverse cardiac and cerebrovascular events (= MACCE), sind mit einer Wahrscheinlichkeit von < 1% zu erwarten. Bei ausschließlich diagnostischen Untersuchungen kann von einer Wahrscheinlichkeit von < 0,05% ausgegangen werden. Zu diesen Komplikationen werden Tod, Myokardinfarkt und Schlaganfall gerechnet. Schwere Komplikationen, die nicht unmittel-

bar lebensbedrohlich sind, umfassen koronare Gefäßverschlüsse durch Luft oder Thromben, periphere Gefäßkomplikationen durch Perforationen, größere Einblutungen, Lungenembolien, Linksherzdekompensationen und den anaphylaktischen Schock. Zu den Nebenwirkungen, deren Häufigkeiten nur teilweise beeinflussbar sind, zählt man vasovagale Reaktionen, Hautausschlag, Übelkeit und Erbrechen, Bradykardie, supraventrikuläre Tachykardie, Asystolie und Kammerflimmern und -flattern. Komplikationen an der Punktionsstelle, wie Blutungen oder Infektionen können ebenfalls abhängig von den Folgewirkungen in schwere oder leichte Komplikationen eingeteilt werden (14).

Die Wahrscheinlichkeit für vaskuläre Komplikationen wird für Herzkatheter-Untersuchungen im Allgemeinen mit 0,2-14% angegeben. Diese Komplikationen beinhalten per definitionem sowohl Blutungen in Form von lokalen und retroperitonealen Hämatomen und Nachblutungen als auch arterielle Embolien und Becken- und Beinvenenthrombosen (17). Doch beziehen sich diese Daten auf adulte Patienten. In der Pädiatrie ist die Komplikationsrate deutlich höher (siehe Kapitel 1.1.4.1 und 1.1.4.2).

1.1.4.1 Thrombose

Die Thrombose stellt eine Pathologie des Hämostasesystems dar, die ihre Ursache in einem Ungleichgewicht der prokoagulatorischen und antikoagulatorischen Faktoren im Gerinnungssystem findet. Es handelt sich hierbei um eine „intravitale, intravasale, lokalisierte Gerinnung von Blutbestandteilen“ (27), die zur Bildung eines Blutgerinnsels führt, welches man als Thrombus bezeichnet. Die Thrombose bedingt einen entweder partiellen oder totalen Verschluss eines Gefäßes. Wenn sich Teile des Thrombus oder der Thrombus als Ganzes ablösen und in andere Gefäßregionen verschleppt werden, spricht man von einem Embolus beziehungsweise einer Embolie. Als Thromboembolie bezeichnet man den akuten Verschluss eines Gefäßes durch eine hämatogene Verschleppung thrombotischen Materials (28-30).

1859 wurde die Pathologie der Thrombose erstmals von Rudolf Virchow beschrieben. Aus diesem Grunde spricht man hinsichtlich der Pathogenese auch von der sogenannten Virchow-Trias. Diese beschreibt die Faktoren, die eine Thromboseentstehung begünstigen. So seien hier Gefäßwandalterationen, Änderungen der Blutströmungseigenschaften im Sinne einer Stase und Änderungen der Blutbestandteile im Sinne einer Hyperkoagulabilität

zu erwähnen, wobei jeder Faktor für sich eine Thrombose auslösen oder eine Kombination dieser Faktoren ursächlich sein kann (28-32).

Die Inzidenz thrombotischer Ereignisse nach Herzkatheter-Untersuchungen beträgt in der Pädiatrie ohne eine entsprechende antikoagulante Therapie 40%. Diese Komplikationsrate konnte durch die prophylaktische Gabe von Heparin auf 8% gesenkt werden. Diese Zahlen beziehen sich auf den femoralen Zugangsweg, der in der Praxis größtenteils zur Anwendung kommt. Auf eine Primärprophylaxe mittels Heparin vor diesem invasiven Eingriff kann folglich nicht verzichtet werden (33,34). Unabhängig von der Wahl des Zugangs und unabhängig von der Lokalisation des Thrombus, wird in der Pädiatrie die Wahrscheinlichkeit für die Bildung eines Blutgerinnsels mit 32,4-33,7% angegeben und ist somit eines der häufigsten Komplikationen nach Herzkatheter-Untersuchungen (2,25).

Die Inzidenz thrombotischer Ereignisse nach Herzkatheterisierungen bei adulten Patienten ist eine deutlich geringere und wird in der Literatur mit 0-1,7% (tödliche Ereignisse), 1,3-8,6% (Myokardinfarkt), 6,8-8,3% (Gefäßverschluss) angegeben (35).

Thrombosen können prinzipiell in Arterien, Venen und in den Herzhöhlen auftreten. Je nach Lokalisation führen sie zu unterschiedlichen klinischen Bildern. Eine arterielle Thrombose kann sowohl zu Stenosen als auch zu einem ischämischen Infarkt mit Ausbildung einer entweder anämischen oder hämorrhagischen Nekrose durch einen totalen Verschluss des Gefäßes führen. Je nach Lokalisation der arteriellen Thrombose kann es als Folge zu einem Myokardinfarkt, Hirninfarkt oder zu einem Gangrän der Extremitäten kommen. Venöse Thrombosen finden sich meist im Bereich der tiefen Wadenvenen und Beckenvenen. Sie führen zu einem lokalen Blutstau, was die Bildung weiterer Thromben begünstigt. Außerdem können sich chronische Ödeme bilden, die mit einer Fibrosierung und Sklerosierung des Bindegewebes einhergeht. Durch Ernährungsstörungen des umliegenden Gewebes kommt es letztendlich zur Ausbildung eines Ulcus cruris. Die gefährlichste Komplikation der venösen Thrombose ist die Thromboembolie in Form einer Lungenarterienembolie, die oft letal verlaufen kann. Kardiale Thrombosen treten bevorzugt in den Herzhöhlen des linken Herzens auf. Im rechten Herzen kommen sie eher selten vor. In den Herzhöhlen führen diese Thromben meist nicht zu Obliterationen, sondern sind gefährlich, da durch sie arterielle Embolien entstehen können (30).

In der Akuttherapie eines thrombotischen Ereignisses ist in der Kinder wie auch in der Erwachsenenheilkunde das oberste therapeutische Ziel die Revaskularisation des betroffenen Gefäßes. Es stehen optional sowohl Heparine, eine Thrombolysetherapie mit Streptokinase, Urokinase oder rt-PA als auch eine Thrombektomie zur Verfügung. Hinsichtlich des Heparins gewinnen die niedermolekularen Heparine trotz weniger Erfahrungsberichte aufgrund vieler Vorteile gegenüber dem unfraktionierten Heparin immer mehr Einzug in die Pädiatrie. So zeichnen sich die niedermolekularen Heparine zum Beispiel vorteilhaft hinsichtlich einer längeren Halbwertszeit, eines geringeren Risikos für Blutungen, einer besseren Bioverfügbarkeit und geringerer Gesamtkosten aus (4,33,36-38).

Für die Sekundärprophylaxe, der sogenannten Reokklusionsprophylaxe, stehen verschiedene Therapieoptionen zur Verfügung. Es kann eine Behandlung mit Heparinen, oralen Antikoagulantien, wie den Kumarinderivaten, die antagonistisch auf das Vitamin K wirken, und Thrombozytenaggregationshemmer (TAH), wie ASS oder Clopidogrel, durchgeführt werden. Wirkstoff, Dosierung und Dauer der Therapie (Kurz- oder Langzeitprophylaxe) müssen individuell entschieden werden. Diese Entscheidung hängt ab von Schwere und Ausmaß der Thrombose und den zugrundeliegenden Erkrankungen (36,37,39).

1.1.4.2 Blutungen

Blutungen sind – wie thrombotische Ereignisse auch – bedingt durch ein Ungleichgewicht der prokoagulatorischen und antikoagulatorischen Eigenschaften des Gerinnungssystems.

Das Blutungsrisiko pädiatrischer Patienten nach Herzkatheter-Untersuchungen wird in der Literatur mit 7,5-8,6% angegeben. Zu diesen Blutungen werden per definitionem sowohl lokale Blutungen an der Punktionsstelle, als auch retroperitoneale Hämatome und Nachblutungen gezählt (2,25). Schwere Komplikationen an der Punktionsstelle, wie Gefäßperforationen, sind mit einer Wahrscheinlichkeit von 0,5% zu erwarten (14).

Blutungen nach Herzkatheterisierungen werden bei adulten Patienten mit einer Wahrscheinlichkeit von 1,3-9,2% erwartet (40). Schwere Komplikationen in Form von starken Blutungen, die mit einem Hämoglobinabfall von mehr als 3 mg/dl einhergehen beziehungsweise eine Bluttransfusion nötig machen, treten laut Literatur mit einer 5%-igen Wahrscheinlichkeit auf (41).

Es ist zu beachten, dass auch kleinere Hämatome an der Punktionsstelle einer längeren Beobachtungszeit bedürfen, da zweizeitige Blutungen auftreten können. Des Weiteren wird eine Ursachenabklärung mittels Duplexsonografie empfohlen.

Bei einem starken Hämoglobinabfall sollte ein Gefäßchirurg hinzugezogen und eine etwaige Bluttransfusion vorbereitet werden. Bei Verdacht auf retroperitoneale Blutungen, die neben dem starken Hämoglobinabfall bei älteren Patienten auch durch Angabe von Rückenschmerzen auffallen, ist die Abklärung mittels bildgebender Verfahren, wie MRT oder Computertomogramm, zu erwägen (14).

Therapeutisches Ziel ist es die Blutungsursache zu finden und die Blutung zu stillen. Diese Blutstillung wird individuell an die Ursache der Blutung angepasst. Sie kann mechanisch-physikalisch (z.B. in Form eines Druckverbandes oder durch eine Gefäßligatur), pharmakologisch (z.B. in Form verschiedener Hämostatika wie Desmopressin oder Gerinnungsfaktoren-Substitution) oder interventionell (z.B. in Form einer therapeutischen Embolisation) erfolgen (31).

1.2 Das Gerinnungssystem

1.2.1 Überblick

Das Gerinnungssystem hat zwei wichtige Aufgaben im menschlichen Körper zu erfüllen. Zum einen muss es eine ständige Antikoagulation gewährleisten, um eine kontinuierliche Strömung des Blutes sicherzustellen, zum anderen muss es in Bedarfsfällen aber auch für eine ausreichende Blutstillung sorgen, die auf den Ort der Verletzung beschränkt sein und einen hohen Blutverlust verhindern soll. Bei Störungen des Gerinnungssystems kann es zu abnormen Blutungen durch eine nicht ausreichende Koagulabilität (hämorrhagische Diathese) oder zu einem erhöhten Thrombosrisiko durch eine verstärkte Koagulabilität (Thrombophilie) kommen. Voraussetzung für ein intaktes Gerinnungssystem, das den Organismus sowohl vor Blutungen als auch vor Thrombosen schützt, ist ein funktionierendes Zusammenspiel aus **Endothelzellen, Thrombozyten und plasmatischem Gerinnungssystem** (42-44).

Die **Endothelzellen** sind neben der subendothelialen Matrix Bestandteil der Tunica intima, der innersten Schicht der dreischichten arteriellen und venösen Gefäßwandung. Die Tunica adventitia, die die äußere Schicht eines Gefäßes bildet, steht direkt mit dem Bindegewebe in Kontakt. Die Tunica media, die sich zwischen Adventitia und Intima befindet, enthält zahlreiche Muskelzellen und wirkt der durch den Blutdruck verursachten Dehnung der Gefäße entgegen (45).

Die Endothelzellen bilden die Grenzschicht zwischen Blut und Gewebe. Ihre Morphologie variiert je nach Aufgabe. So lässt sich im Menschen zum einen eine ununterbrochene (z.B. Blut-Gehirn-Schranke) und zum anderen eine dünnere und unvollständige Endothelauskleidung (z.B. Glomeruluskapillaren der Niere) finden (45,46).

Endothelzellen gewährleisten einen Stoffaustausch zwischen Blut und dem umgebenden Gewebe, der größtenteils durch den Mechanismus der Pinozytose aufrecht erhalten wird. Außerdem beeinflussen sie entscheidend den Kontraktionsstatus der glatten Muskelzellen in der Media. Sie produzieren sowohl Endothelin, das eine Vasokonstriktion fördert als auch Stickstoffmonoxid (NO) und Prostazyklin, die eine Vasodilatation indizieren (46).

Eine weitere wichtige Aufgabe der Endothelzellen stellt – wie bereits erwähnt - die kontinuierliche Antikoagulation dar, um eine unkontrollierte Blutgerinnung zu verhindern. Ein unversehrtes Endothel gewährleistet dieses durch die Trennung des Blutes mit dessen

inaktiven gerinnungsfördernden Substanzen von der subendothelialen Matrix mit dessen potentiell gerinnungsaktivierenden Substanzen. Des Weiteren fördert die Produktion von NO und Prostazyklin die Inhibition der Thrombozytenaggregation (46). Durch Freisetzung des sogenannten Plasminogen-Aktivators t-PA wird die Fibrinolyse aufrecht erhalten. Außerdem können Heparane, die ebenfalls von den Endothelzellen sezerniert werden, die Gerinnung hemmen (42). Es ist also offensichtlich, dass einem intakten Endothel als Antagonist der Hämostase eine wesentliche Aufgabe im physiologischen System der Blutgerinnung zukommt (47).

Thrombozyten sind wichtige Bestandteile des Blutes, die im Falle einer Gefäßverletzung eine Blutung stillen sollen. Um eine unkontrollierte Hämostase zu vermeiden, liegen sie in einem nicht aktivierten Zustand im Blut vor. Diese Deaktivierung wird beispielsweise durch die bereits erläuterte Sekretion von Prostazyklin und NO der Endothelzellen aufrechterhalten. Thrombozyten entstehen durch kernlose Abschnürungen aus den Megakaryozyten, welche unter Einfluss verschiedener Wachstumsfaktoren, wie Thrombopoetin, im Knochenmark ausreifen (43). Im Blut des menschlichen Organismus findet man circa 150000 - 350000 Thrombozyten pro μl (48), wobei ein Drittel der Gesamtmenge in der Milz gespeichert wird. Pro Stunde werden in etwa 250 Milliarden neue Thrombozyten gebildet. Nach durchschnittlich neun Tagen werden sie von dem sogenannten retikuloendothelialen Phagozytensystem der Milz abgebaut (49). Die sich in der Ruhephase befindlichen Thrombozyten haben eine typische flache Linsenform und weisen eine glatte Oberfläche mit vereinzelt Öffnungen des internen Kanalsystems auf, die ihre Form erst im Falle einer Aktivierung ändern (43). Dieses kanalikuläre System ist entscheidend zur Aufnahme von Stoffen aus dem Plasma für die sich in den Thrombozyten befindlichen Granula (nähere Informationen siehe Kapitel 1.2.2).

Das **plasmatische Gerinnungssystem** beinhaltet die sich im Plasma befindlichen Gerinnungsfaktoren. Die Nomenklatur erfolgt mit römischen Zahlen (siehe Tabelle 5), wobei für die Faktoren FI und FII die Namen Fibrinogen und Prothrombin geläufig sind. Die Gerinnungsfaktoren sind Glykoproteine und liegen wie die Thrombozyten bis zum Eintritt einer Gefäßverletzung in einem nicht aktivierten Zustand als Enzymvorstufen beziehungsweise als Enzymkofaktoren vor.

Alle Faktoren werden bis auf den großmolekularen Anteil des Gerinnungsfaktors FVIII, der zusätzlich von den Endothelzellen sezerniert wird, in der Leber gebildet. Die Synthese von FII, FVII, FXI und FX ist Vitamin-K-abhängig und erfolgt vergleichsweise langsam über einen Zeitraum von ein bis drei Tagen (43,44,50,51).

Bei einer Verletzung des Endothels wird die Blutstillung beziehungsweise die Hämostase eingeleitet, um Blutverluste so gering wie möglich zu halten. Die Blutstillung umfasst prinzipiell drei Phasen. So kommt es zu einer Vasokonstriktion, die die weitere Blutzufuhr drosseln soll, zur Bildung von Thrombozytenaggregaten („weißer Thrombus“) und letzten Endes zur Blutgerinnung, dessen Resultat die Bildung eines Thrombozyten-Fibrin-Gerinnsels („roter Thrombus“) ist (52-54).

Der Gerinnungsablauf an sich kann also topografisch eingeteilt werden in eine primäre (weißer Thrombus) und eine sekundäre Hämostase (roter Thrombus). Zunächst kommt es zu der sogenannten primären Hämostase durch die Aktivierung der Thrombozyten, die letztendlich zu der Bildung eines Thrombozytenpropfes führt. Die sekundäre Hämostase ist ein Zusammenspiel der verschiedenen Gerinnungsfaktoren und wird auch als Blutgerinnung bezeichnet. Sie ist mit der Bildung des Thrombozyten-Fibrin-Gerinnsels abgeschlossen (43,52). Die verschiedenen Phasen der Hämostase laufen nicht streng sequentiell voneinander ab, sondern gehen kontinuierlich ineinander über (55).

1.2.2 Die primäre Hämostase

Die primäre Hämostase läuft in mehreren Schritten ab. Nach einer Verletzung des Endothels kommt es zunächst zu einer Adhäsion der Thrombozyten mit dem Kollagen des Subendothels. Diese Anhaftung wird vor allem durch den von den Endothelzellen gebildeten und bei einer etwaigen Endothelverletzung freigesetzten von-Willebrand-Faktor (vWF) gewährleistet, der an die Thrombozytenrezeptoren Glykoprotein (GP) Ib/IX/V und an das subendotheliale Kollagen bindet und somit eine molekulare Brücke zwischen diesen beiden Komponenten bildet (53,56).

Des Weiteren findet eine Thrombozytenadhäsion unabhängig vom vWF über eine Interaktion der subendothelialen Kollagenstrukturen mit GP Ia/IIa und des sich auf der Oberfläche der Thrombozyten befindlichen GP VI statt (56).

Unmittelbar nach der Adhäsion kommt es zu einer primären Aktivierung der Thrombozyten durch den Kontakt mit dem Kollagen des Subendothels und durch Spuren von sich in der Zirkulation befindendem Thrombin (42).

Diese Thrombozytenaktivierung bewirkt:

- eine Formänderung der Thrombozyten,
- eine sekundäre Aktivierung der Thrombozyten durch Ausschüttung von Mediatoren aus deren Granula (= Plättchendegranulation),
- eine Aktivierung des thrombozytären Glykoproteinrezeptors GP IIb/IIIa und
- die Freisetzung von Thromboxan A₂ (56).

Ein wichtiger Prozess, der während der Aktivierung der Thrombozyten stattfindet, ist die **Formänderung der Blutplättchen**. Es kommt zur Ausbildung langer Fortsätze, sogenannter Pseudopodien, die bis zu mehrere µm lang sein können. Sie sind eine wichtige Voraussetzung für die Verzahnung der Thrombozyten untereinander (53) und für eine bessere Haftung am Endothel (56).

Wie bereits erwähnt, findet eine sekundäre Aktivierung der Thrombozyten auch durch den Mechanismus der sogenannten **Plättchendegranulation** selbst statt. Es werden verschiedene Agonisten sekretiert, die Mediatoren der verschiedenen thrombozytären Granula sind und weitere Thrombozyten aktivieren. Hier seien vor allem Thromboxan A₂, Adenosindiphosphat (ADP), Serotonin und der plättchenaktivierende Faktor (PAF) erwähnt. Weitere wichtige Inhaltsstoffe der Granula fördern die Thrombozytenaggregation. Hierbei handelt es sich vor allem um vWF, Fibronectin und Thrombospondin. Die Gerinnungsfaktoren FI, FV und FVIII werden für die sekundäre Hämostase benötigt (42,52,53).

Während der Thrombozytenaktivierung kommt es des Weiteren durch eine Außenkehrung der gerinnungsaktiven membranösen Phospholipide zu einer **Aktivierung des thrombozytären GP-Rezeptors IIb/IIIa**. Diesen Vorgang bezeichnet man auch als sogenannten flip-flop-Mechanismus. Er ist entscheidend für die weiteren Gerinnungsprozesse (42). An das dadurch bereitgestellte GP IIb/IIIa können Plasma-Fibrinogen und das von den Thrombozyten freigesetzte Fibrinogen binden. Thrombospondin vernetzt dieses Fibrinogen und ermöglicht auf diese Weise eine Thrombozytenquervernetzung und im Verlauf die Ausbildung eines stabilen Thrombozyten-Fibrin-Gerinnsel (53,56).

Das von den Thrombozyten freigesetzte **Thromboxan A2** fördert neben der Aktivierung und damit Aggregation der Thrombozyten auch die Vasokonstriktion des verletzten Gefäßes. So soll die Blutgerinnung auf den Ort der Verletzung beschränkt bleiben und ein möglichst geringer Blutverlust gewährleistet werden. Durch die gleichzeitige Freisetzung von Prostazyklin von den Endothelzellen soll eine überschießende Plättchenaggregation gehemmt und eine Vasodilatation gefördert werden. So sind Thromboxan A2 und Prostazyklin wichtige Gegenspieler, die eine kontrollierte primäre Hämostase gewährleisten sollen (43).

Der gesamte Prozess der primären Hämostase, der eine Vasokonstriktion, die Thrombozytenadhäsion, -aktivierung und deren Aggregation beinhaltet, dauert unter normalen Bedingungen zwei bis vier Minuten (53).

1.2.3 Die sekundäre Hämostase

Noch während der primären Hämostase erfolgt die Aktivierung der sekundären Hämostase (55). Ohne diese würde es aufgrund der nur vorläufigen Blutstillung durch das recht instabile Thrombozytenaggregat zu Nachblutungen kommen. Um dies zu verhindern, fördert die sekundäre Hämostase einen endgültigen Wundverschluss. Eine kaskadenartige Aktivierung der verschiedenen Gerinnungsfaktoren wird eingeleitet und letztendlich wird Thrombin aus Prothrombin gebildet, welches die Bildung des unlöslichen Fibrins aus dem wasserlöslichen Fibrinogen fördert. Fibrin stabilisiert den Thrombozytenthrombus und es entsteht ein Thrombozyten-Fibrin-Gerinnsel, welches den erwünschten endgültigen Defektverschluss gewährleisten kann. Die Bildung dieses Gerinnsels dauert circa drei bis fünf Minuten. Ziel dieses aufgrund des Einschlusses von Erythrozyten auch als roten Thrombus bezeichneten Gerinnsels ist die Verklebung der Wundfläche bis Fibrinoblasten, junge Gewebszellen, die Wundfläche abgedeckt haben (42,53,56-58).

Die sekundäre Hämostase stellt ein Zusammenspiel von zahlreichen Gerinnungsfaktoren dar. Eine Zusammenstellung bietet Tabelle 5. Aufgrund der zahlreichen Eigennamen der Gerinnungsfaktoren seien hier nur die gebräuchlichsten erwähnt:

Faktor	Eigennamen	Funktion
I	Fibrinogen	- Fibrinorstufe
II	Prothrombin	- Thrombinorstufe
III	Gewebsthromboplastin, Tissue Faktor (TF)	- Startpunkt der exogenen Gerinnung
IV	Ungebundenes Kalzium	- Als Kofaktor wichtig für die Aktivierung der meisten Gerinnungs-faktoren
V	Proakzelerin, Plasma-Akelerator-Globulin	- Beitrag zur Bildung von Prothrombinase - Kofaktor bei der Aktivierung von Prothrombin
VI	Akzelerin	- Aktivierter FV
VII	Prokonvertin, Prothrombinogen Serum prothrombin conversion accelerator (SPCA)	- Aktiviert als Bestandteil des Gewebsthromboplastins FX
VIII	Antihämophiliefaktor A (AHF A), Antihämophiles Globulin A (AHG A)	- Kofaktor bei der Aktivierung von FX
IX	Antihämophiliefaktor B (AHF B), antihämophiles Globulin B (AHG B), Christmas Faktor	- Aktivierung von FX
X	Stuart-Prower-Faktor	- Als Bestandteil der Prothrombinase Aktivierung von Prothrombin
XI	Plasma-Thromboplastin-antecedent (PTA) Rosenthal-Faktor	- Aktivierung von FIX
XII	Hageman-Faktor	- Aktivierung von FXI
XIII	Fibrinstabilisierender Faktor (FSF) Laki-Lorand-Faktor	- Transglutaminase - Vernetzung des Fibrins

Tabelle 5 - Übersicht über die Gerinnungsfaktoren und deren Funktion (50,57)

Da die Gerinnungsfaktoren zunächst in einer inaktiven Form im Blut des menschlichen Organismus vorliegen, müssen sie vorab aktiviert werden. Aktivierte Gerinnungsfaktoren sind mit einem "a" hinter der römischen Zahl gekennzeichnet. Durch enzymatische Spaltung oder durch ihre Wirkung als Kofaktor können sich die Gerinnungsfaktoren gegenseitig aktivieren. Dadurch kommt es dann zu der bereits erwähnten kaskadenartigen Aktivierung der Gerinnungsfaktoren (44,50,57).

Die sekundäre Hämostase verläuft in drei aufeinander folgenden Phasen (50,53):

- Aktivierungsphase
- Koagulationsphase
- Retraktionsphase

Während der **Aktivierungsphase** kommt es durch Aktivierung der Gerinnungsfaktoren zur Abfolge sämtlicher Schritte der Gerinnungskaskade. Endziel dieser Kaskade ist das Thrombin, welches einen zentralen Faktor der Hämostase darstellt. So erfüllt Thrombin verschiedene wesentliche Funktionen für die Blutgerinnung:

- Abspaltung von Peptidketten von Fibrinogen, woraufhin Fibrinmonomere entstehen, die ein Fibrinnetz ausbilden können (und damit die Koagulationsphase eingeleitet werden kann)
- Aktivierung von FXIII, der eine stabile Quervernetzung des Fibrins gewährleistet
- Aktivierung von FV, welcher eine positive Rückkopplung des Thrombins bewirkt
- Förderung der Thrombozytenaktivierung und deren Aggregation
- Aktivierung von FXI und FVIII, die letztendlich zu einer weiteren positiven Rückkopplung führen und dadurch die Blutgerinnung verstärken (50)

Die Aktivierungsphase läuft über zwei alternative Kaskaden ab. Abbildung 2 stellt die beiden Kaskaden bis hin zu ihrem gemeinsamen Endpunkt FXa schematisch dar. Zum einen können die Faktoren über einen exogenen Weg aktiviert werden und zum anderen ist eine Aktivierung auch über einen endogenen Weg möglich. Die Faktoren des exogenen Weges befinden sich außerhalb der Gefäßwand, liegen also extravasal und werden als extrinsisch bezeichnet. Die Faktoren, die den endogenen Weg der Gerinnungskaskade aktivieren, liegen innerhalb der Gefäßwand, befinden sich also intravasal und werden auch als intrinsisch bezeichnet (50,57).

Der exogene Weg der Gerinnungskaskade wird nach der Verletzung eines Gewebes und Freisetzung des Tissue Faktors aktiviert. FVII bindet an den Tissue Faktor und geht dadurch in den aktivierten Zustand FVIIa über. Dieser sogenannte Gewebsthromboplastin-Faktor-VIIa-Komplex kann daraufhin unter Mitwirkung von Kalzium und Phospholipiden FX aktivieren, der entscheidend an der Bildung von Fibrin beteiligt ist (50,57). Der extrinsische Weg der Gerinnungskaskade erfolgt innerhalb von Sekunden (43).

Der endogene Weg der Gerinnungskaskade wird durch den Kontakt von FXII mit negativ geladenen Oberflächen, mit Kininogen und Kallikrein gestartet. Nach der Aktivierung von FXII, kommt es im Verlauf zur Aktivierung von FXI und FIX. FIXa geht mit FVIIIa (welcher durch Thrombin aktiviert wurde), Ca^{2+} und Phospholipiden einen Komplex ein, der FX aktivieren kann. Somit ist die gemeinsame Endstrecke des exogenen als auch des endogenen Weges der Gerinnungskaskade erreicht. Diese rein endogene Aktivierung der Gerinnungskaskade spielt aber eher eine untergeordnete Rolle und dient vielmehr der Verstärkung der Blutgerinnung (50,53).

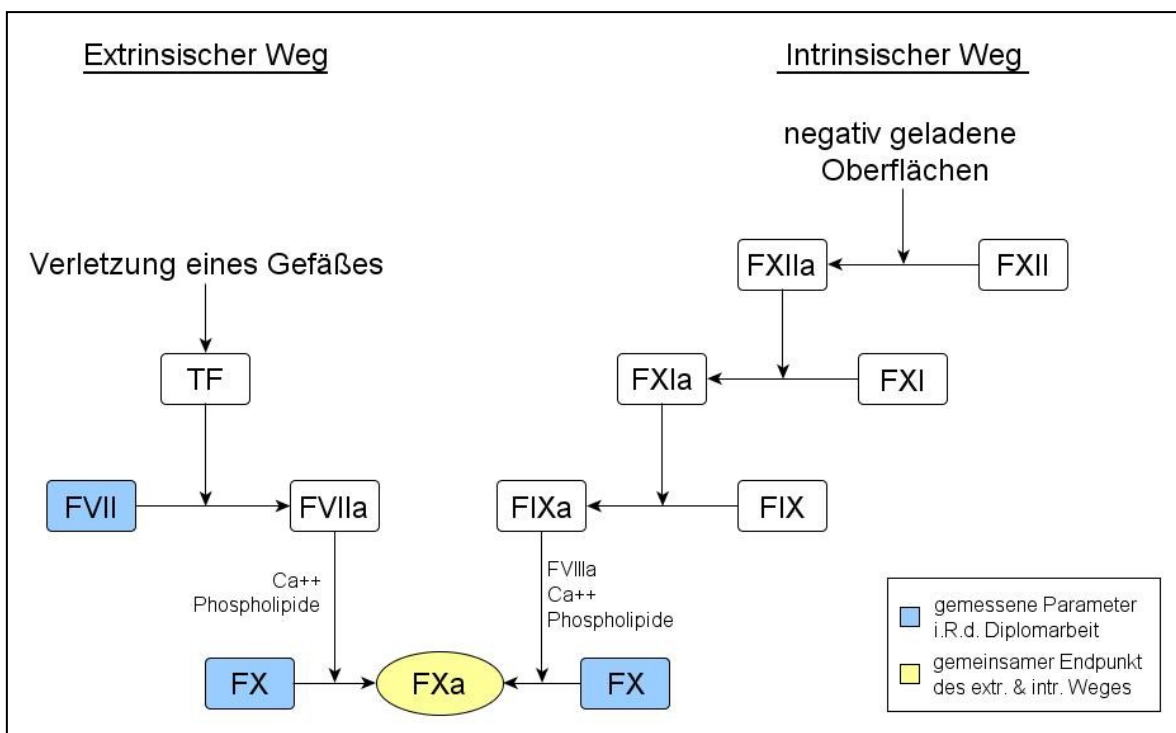


Abbildung 2 - extr. & intr. Weg der Gerinnungskaskade

Sowohl der exogene als auch der endogene Mechanismus der Gerinnungsaktivierung führen also letztendlich zur Aktivierung des FX. FXa, FVa (FV wird von Thrombin direkt zu FVa aktiviert), Kalzium und Phospholipide bilden einen Enzymkomplex namens Prothrombinase (= Xa-Va- Ca^{2+} -P-Lip-Komplex), der entscheidend für die Umwandlung von Prothrombin in Thrombin ist. Mit der Bildung des enzymatisch aktiven Thrombins ist die Aktivierungsphase beendet (50,53).

Die **Koagulationsphase** beschreibt die Verknüpfung der Fibrinomere, die durch die Abspaltung von Peptidketten von Fibrinogen mit Hilfe des Thrombins entstanden sind. Diese Verknüpfung kommt durch nichtkovalente Bindungen, wie Wasserstoffbrücken-

bindungen, zustande. Das Resultat ist die Zusammenlagerung zu einem Fibrinpolymer, welches jedoch noch sehr instabil ist. Eine Stabilität wird durch FXIIIa gewährleistet. Hier zeigt sich die zentrale und wichtige Funktion des Thrombins, welches nicht nur entscheidend für die Bildung von Fibrinmonomeren ist, sondern durch die Aktivierung von FXIII auch für deren Quervernetzung sorgt (50,53).

Abbildung 3 stellt die Aktivierungsphase ab der Aktivierung des FX und die Koagulationsphase schematisch dar.

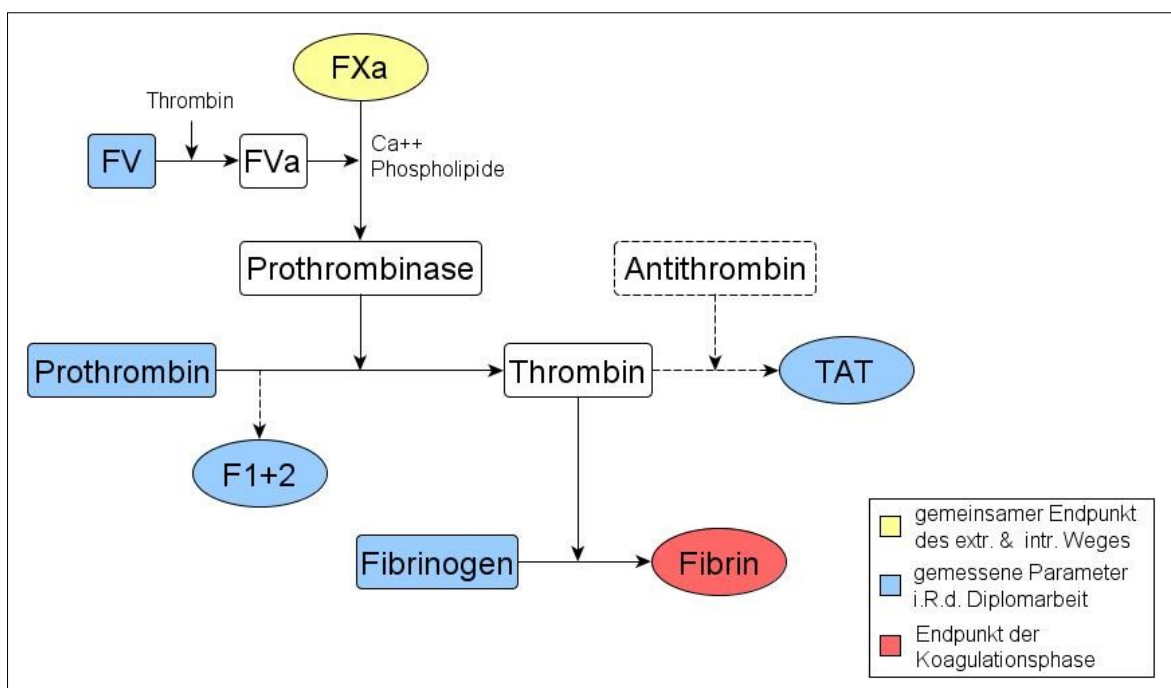


Abbildung 3 - Aktivierungsphase (Endstrecke) & Koagulationsphase

Einige Stunden nach der Koagulationsphase folgt die **Retraktionsphase**. Die Fibrinfäden gehen über GP IIb/IIIa eine Verbindung mit den Thrombozyten ein. Diese wird durch Fibronectin, welches als sogenanntes Verankerungsprotein agiert, noch verstärkt. Durch eine Erhöhung des Kalziumspiegels im zytoplasmatischen Raum und durch eine direkte Aktivierung des kontraktiven Anteils der Thrombozyten durch Thrombin, kommt es zu einer Kontraktion der Thrombozyten und damit gleichzeitig zu einer Kontraktion des Fibrinnetzes. Dadurch werden andere Zellen, die sich in diesem Netz angesammelt haben, wie Leukozyten und Erythrozyten, mit in den Thrombus eingeschlossen, der sich auf nur einen kleinen Teil seines ursprünglichen Volumens zusammenzieht (= Retraktion). Er erreicht eine Stabilität, die einen ausreichenden Wundverschluss gewährleisten kann. Des

Weiteren wird durch diese Kontraktion eine Annäherung der Wundränder gefördert, welche eine Wundheilung begünstigt (50,53).

1.2.4 Inhibitoren des Gerinnungssystems

Um einen unkontrollierten Gerinnungsprozess und damit eine überschießende generalisierte Blutgerinnung zu vermeiden, sind physiologische Inhibitoren der Gerinnung notwendig. Von zentraler Bedeutung sind hierbei Antithrombin, Protein C und Protein S. Alle drei Faktoren werden in der Leber synthetisiert. Die Bildung von Protein C und Protein S ist Vitamin-K-abhängig.

Antithrombin (Synonyme: AT; Antithrombin III, AT III) ist ein Serin-Protease-Inhibitor, ein sogenanntes Serpin. Es fungiert also als ein wichtiger Gegenspieler aller Serinproteasen wie Thrombin, FXa, FXIIa, FXIa und FIXa, indem es jene Faktoren durch Komplexbildung inaktiviert. Die größte Affinität hat AT zu Thrombin und FXa. Diese Affinität kann durch Heparin (medikamentöse Administration oder physiologische Bereitstellung durch basophile Granulozyten, Mastzellen und vom Endothel) und einer daraus resultierenden Konformationsänderung des AT um etwa das 1000-fache beschleunigt werden.

Protein C liegt in einem inaktiven Zustand im Blut vor. Erst mit Hilfe des Thrombins kann es aktiviert werden. Thrombin geht zunächst einen Komplex mit Thrombomodulin, einem Rezeptor an der Endothelfläche, ein und wird dadurch selbst inaktiv. Dieser Thrombin-Thrombomodulin-Komplex fungiert daraufhin als spezifischer Aktivator von Protein C. Dem aktivierten Protein C (Synonym: aPC) kommen zwei wichtige Aufgaben zu. Zum einen inhibiert es die Gerinnungsfaktoren FVIII und FV, zum anderen induziert es die Fibrinolyse (siehe Kapitel 1.2.5), deren Aufgabe die Limitierung der Blutgerinnung und die Gewährleistung der Durchlässigkeit der Gefäße ist. Protein S wirkt hierbei als wichtiger Kofaktor des Proteins C.

Die Inhibition der Hämostase ist entscheidend für eine lokale Begrenzung der Blutgerinnung. Bei einem Mangel an AT, Protein C oder Protein S oder mehreren dieser Faktoren ist die Thromboseneigung durch eine fehlende Kontrollierung der Hämostase erhöht (43,44,50,57,59).

1.2.5 Fibrinolyse

Das System der Fibrinolyse ist entscheidend für die Limitierung der Blutgerinnung und der Bildung eines Gerinnsels. Des Weiteren hat es die wichtige Aufgabe des Wiederauflöses des im Verlauf funktionslos gewordenen Blutgerinnsels durch das Enzym Plasmin, wodurch eine Gefäßdurchlässigkeit sichergestellt werden kann. Hämostase und Fibrinolyse stehen unter physiologischen Bedingungen in einem Gleichgewicht.

Die Aktivierung von Plasmin, welches als nicht aktives Vorläuferprotein Plasminogen im Plasma vorkommt, findet wie die Aktivierung der Koagulation ebenfalls sowohl über einen exogenen als auch einen endogenen Weg statt. FXIIa, hochmolekulares Kininogen und Kallikrein ermöglichen eine endogene Aktivierung. Gewebe-Plasminogenaktivator (t-PA, tissue plasminogen activator) und urokinase-like-plasminogen activator (u-PA) aktivieren die Fibrinolyse über den exogenen Weg. T-PA spielt eine Rolle in der intravaskulären Aktivierung des Plasminogens zu Plasmin. Es wird von den Endothelzellen sezerniert. U-PA ist entscheidend für die extravaskuläre Plasminogenspaltung. Es wird in der Niere gebildet und dient der Spaltung der Fibringerinnsel im Harntrakt.

Durch die Umsetzung von Plasminogen zu Plasmin wird die Fibrinolyse aktiviert. Plasmin ist das Schlüsselenzym der Fibrinolyse. Es zeichnet sich durch eine hohe Affinität an Fibrin aus. Durch die Bindung kommt es zu einer Proteolyse von Fibrinpolymeren. Diese Fibrinspaltprodukte (fibrin degradation products, FDP) hemmen ihrerseits die Thrombinwirkung, wodurch eine weitere Bildung von Fibrin verhindert werden kann. Im Verlauf werden sie dann von Makrophagen phagozytiert.

Neben der Spaltung von Fibrin hemmt Plasmin die Blutgerinnung auch durch die Spaltung von Fibrinogen, Prothrombin und FV, FVIII, FIX, FXI und FXII. Auf diese Weise ist eine Minderung der Gerinnungsfähigkeit möglich.

Um eine überschießende Reaktion der Fibrinolyse zu vermeiden, wird auch die Funktion dieses Systems inhibiert. Hierbei kann man zwei Mechanismen voneinander unterscheiden. Zum einen wird die Bildung von Plasmin durch die Bindung von Plasminogenaktivator-Inhibitor (PAI 1 und 2) an t-PA und u-PA verhindert, zum anderen findet eine Neutralisation von Plasmin, das nicht an Fibrin bindet, durch α_2 -Antiplasmin und α_2 -Makroglobulin und AT statt (43,44,50,59).

2 Material und Methoden

2.1 Patientenauswahl

In die Untersuchung wurden nach Zustimmung der Medizinischen Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz (Nr.17-078 ex 05/06) 50 Patienten mit kongenitalen Herzfehlern (CHD) eingeschlossen, die sich einer diagnostischen Herzkatheterisierung unterziehen mussten.

Hierbei spielten folgende kongenitale Herzfehler eine Rolle:

- Aortenstenose (AS)
- Vorhofseptumdefekt (ASD)
- Koarktation der Aorta (CoAo)
- Pulmonalatresie (PA)
- Persistierender Ductus arteriosus (PDA)
- Pulmonalstenose (PS)
- Univentrikuläres Herz
- Trikuspidalatresie (TA)
- Totale Lungenvenenfehlöffnung (TAPVR)
- Fallot'sche Tetralogie (TOF)
- Ventrikelseptumdefekt (VSD)

Die ausgewählten Patienten wurden altersabhängig einer von drei Gruppen zugeordnet, die sich wie folgt unterschieden:

- In Gruppe 1 wurden Säuglinge, Neugeborene und Kleinkinder im Alter von ein bis sechs Jahren erfasst (19 Patienten).
- Die Gruppe 2 beinhaltete Schulkinder und Jugendliche im Alter von sieben bis achtzehn Jahren (15 Patienten).
- Die Gruppe 3 umfasste Erwachsene im Alter von neunzehn bis achtundfünfzig Jahren (16 Patienten).

Allen Patienten war gemein, dass ihnen vor Beginn des operativen Eingriffes unfractioniertes Heparin als Bolus verabreicht wurde (100 IE/kg KG).

Die Dauer der Herzkatheterisierung lag im Durchschnitt bei 27 Minuten (8-96 Minuten).

Tabelle 6 stellt einen Überblick über die demografischen Gegebenheiten der einzelnen Gruppen dar.

	Gruppe 1 n=19	Gruppe 2 n=15	Gruppe 3 n=16
AS/ CoAo	3	2	1
ASD	4	1	1
PA/PS/TA	3	3	2
PDA	2	1	0
singulärer Ventrikel	1	2	3
TAPVR	1	1	1
TOF	2	2	6
VSD	3	3	2

Tabelle 6 - Demografische Merkmale der Patienten in den verschiedenen Gruppen

2.2 Blutabnahmeperioden und Plasmaherstellung

Zu Beginn und am Ende jeder Herzkatheter-Untersuchung wurde jeweils ein Routine-Labor abgenommen. Hierzu wurden vormarkierte 3ml-Citrat-S-Monovetten der Firma Sarstedt (Nürnbrecht, Deutschland) mit 2,7 ml Blut befüllt. Unmittelbar nach der Blutentnahme wurde das Citratblut bei Raumtemperatur für zehn Minuten bei 2800 x g zentrifugiert. Das gewonnene Plasma wurde dann bis zu weiteren Untersuchung bei -70°C in entsprechende Propylen-Röhrchen tiefgefroren.

2.3 Messmethoden

2.3.1 ELISA-Testkits – Messung der Konzentration von Thrombin-Antithrombin-Komplex und Prothrombin-Fragment 1 und 2

2.3.1.1 Prinzip des ELISA

Der Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) ist ein immunologisches Nachweisverfahren und wird der Gruppe der Immunassay-Verfahren zugeordnet. Die Technik des ELISA gehört zu den am häufigsten eingesetzten Immuntests. Im Rahmen dieser Diplomarbeit wurde ausnahmslos die sogenannte Sandwich-Methode des ELISA angewandt. Hierbei wird in einem ersten Arbeitsschritt das zu erfassende Antigen an einen analytischen Primär-Antikörper gebunden. Diese Immunkomplexe gehen daraufhin eine Bindung mit einem Sekundär-Antikörper ein, der entscheidend für die Sichtbarmachung der Immunkomplexe ist und die photometrische Bestimmung der Konzentration der zu erfassenden Komplexe ermöglicht (31,60).

2.3.1.2 Bestimmung der F1+2-Konzentration

Prothrombin-Fragment 1 und 2 (F1+2) entsteht bei der Umwandlung von Prothrombin zu Thrombin (siehe Abbildung 3). Prothrombin wird durch Faktor Xa in α -Thrombin und in F1+2 gespalten. Die Konzentration von F1+2 steigt proportional mit der Bildung des Thrombins an (61). Somit kann durch die Bestimmung der Konzentration von F1+2 eine exakte Aussage über die Menge an Thrombin gemacht werden (62).

Das Verfahren des Sandwich-ELISA ermöglicht die Messung von F1+2. Es kann auf diese Weise schnell eine etwaige vermehrte in-vivo-Thrombinbildung durch eine gesteigerte intravasale Gerinnung, wie es beispielsweise bei der Thromboembolie der Fall ist, erkannt werden (61).

Zur quantitativen Bestimmung von F1+2 im Patientenplasma wurde im Rahmen dieser Diplomarbeit als Enzymimmunoassay Enzygnost® F1+2 micro (Dade Behring, Marburg, Deutschland) verwendet. An der Oberfläche der Mikrotitrationsplatte dieses Enzymimmunoassays befinden sich Antikörper gegen F1+2, an die sich während der Inkubation des entsprechenden Plasmas Antigene (= zu bestimmendes F1+2) binden können. Hierzu wurde in jede Vertiefung der Mikrotitrationsplatte 50 μ l Probenpuffer F1+2 gefüllt. Daraufhin wurden entweder 50 μ l Standard, Kontrolle oder Patientenplasma hinzugefügt

und die Platte kurz geschüttelt. Nach 30 Minuten Inkubation bei 37°C wurden die Vertiefungen zweimal ausgewaschen und die Testplatte auf Zellstoff ausgeklopft.

In einem nächsten Arbeitsschritt wurde das auf der Mikrotitrationsplatte immobilisierte F1+2 mittels Peroxidase-konjugierten Antikörpern gegen Human-Prothrombin gebunden. Hierzu wurden zunächst 100 µl einer Konjugatlösung, die diese Antikörper enthielt, in die Vertiefungen pipettiert. Nach einer 15-minütigen Inkubation bei 37°C wurden die überschüssigen Antikörper durch drei Auswaschvorgänge entfernt. Die Farbstoffentwicklung wurde durch Zugabe von 100 µl Chromogen-Puffer/Substrat-Lösung gestartet. Nach einer 15-minütigen unter Lichtschutz durchgeführten Inkubation bei 20-25°C wurden in die Vertiefungen 100 µl einer Stopplösung pipettiert. Die Konzentration der gebundenen Fragmente konnte anschließend durch die photometrische Messung der Farbintensität bei einer Messwellenlänge von 492 nm bestimmt werden (62).

2.3.1.3 Bestimmung der TAT- Konzentration

Freies Thrombin wird im Blut größtenteils von Antithrombin gebunden. Es handelt sich hierbei um einen 1:1-Komplex, dem sogenannten Thrombin-Antithrombin-Komplex (TAT) (61). Aus der Menge an TAT kann man direkt auf die ursprünglich gebildete Menge an Thrombin schließen.

TAT-Konzentrationen im Plasma können mittels ELISA nach dem Sandwich-Prinzip bestimmt werden. Erhöhte TAT-Konzentrationen sind, wie erhöhtes F1+2, Hinweis für eine eventuell gesteigerte in-vivo-Thrombinbildung schließen und ermöglichen somit Aussagen über die intravasale Gerinnung (61).

Im Rahmen dieser Diplomarbeit wurde zur Konzentrationsbestimmung der TAT im Plasma der Patienten der Enzymimmunoassay Enzygnost® TAT micro (Dade Behring, Marburg, Deutschland) verwendet.

Auf der Mikrotitrationsplatte dieses Enzymimmunoassays befinden sich Antikörper gegen Thrombin. In die Vertiefungen wurden 50 µl Probenpuffer TAT und jeweils 50 µl Standard, Kontrolle oder Patientenprobe pipettiert, danach wurde die Mikrotrationsplatte für 15 Minuten bei 37°C inkubiert. Nach drei Auswaschvorgängen wurden 100 µl Konjugat-Lösung hinzugefügt. Die Testplatte wurde erneut für 15 Minuten bei 37°C inkubiert und abermals dreimal ausgewaschen. Durch Zugabe von 100 µl der Chromogen-Puffer/Substrat-Lösung wurde die Farbentwicklung gestartet. Nach einer Inkubation von 30 Minuten bei 15-20°C wurden 100 µl Stopplösung in die Vertiefungen gegeben. Nun

konnte die der TAT-Konzentration proportionalen Farbintensität bei einer Messwellenlänge von 492 nm bestimmt werden (63).

2.3.2 Messprinzip BM/Hitachi 917 von Roche – Messung der Konzentration von FI, FII, FV, FVII und FX

Der Hitachi 917 ist eine Fabrikation der Firma Böhringer Mannheim (BM). Es dient der Messungen verschiedener Gerinnungsfaktoren mit Hilfe eines computergesteuerten Analysers. Der Hitachi 917 arbeitet nach einem photometrisch durchgeführten Messprinzip, dessen Empfindlichkeit durch die Verwendung eines Magnetrührers zur Homogenisierung des Testansatzes gewährleistet wird. Das Gerät erlaubt theoretisch eine Messung von 1200 Tests pro Stunde. Es bietet die Möglichkeit koagulometrische, chromogene und immunologische Tests mit Blutproben durchzuführen. Die koagulometrische Messmethode dient der Messung der Gerinnungszeit durch die Umwandlung von Fibrinogen zu Fibrin und die daraus resultierende Bildung eines Gerinnsels. Mit Hilfe der immunologischen Messmethode sind Messungen verschiedenster Parameter durch die Verwendung von Antikörpern möglich. Die chromogene Messmethode, die für diese Diplomarbeit zur Anwendung kam, dient der Bestimmung einzelner Gerinnungsfaktoren und der Inhibitoren, wobei die verwendeten chromogenen Substrate synthetisch hergestellt wurden. Aus dem photometrischen Messsignal kann dann letztendlich mittels einer testspezifischen Auswertungsmethode der gesuchte Parameter bestimmt werden.

2.3.3 TEM Coagulation Analyzer (ROTEM 05) – Messung der Thrombelastogramme

2.3.3.1 Messprinzip des ROTEM 05

Das ROTEM 05 Vollblut-Hämostase-System stellt ein Messverfahren der viskoelastischen Eigenschaften der *in vitro* ablaufenden Blutgerinnung des Vollblutes dar. Es ist die Weiterentwicklung der klassischen Thrombelastographie (TEG), die 1948 von Professor Helmut Hartert entwickelt wurde.

Die Thrombelastographie ermöglicht eine grafische Aufzeichnung der Festigkeit eines Blutgerinnsels während dessen Bildung und der darauffolgenden Lyse. Des Weiteren können Gerinnungszeit (CT), Gerinnselbildungszeit (CFT) und maximale Gerinnsel-festigkeit (MCF) bestimmt werden. Aussagen über die Fibrinolyse sind ebenfalls möglich.

Als nachteilig am Prinzip des TEG erwiesen sich aber die vergleichsweise aufwändige Handhabung, die lange Messzeit und die Stoßempfindlichkeit des Gerätes. Außerdem war die Dokumentation der Ergebnisse nur umständlich durchführbar. Eine Übertragung der Daten an ein Krankenhausinformationssystem war nicht möglich.

In den 90er Jahren konnte die klassische Thrombelastographie durch das Prinzip der Rotationselastographie (ROTEG) weiterentwickelt werden. Später erfolgte aufgrund von Patentrechten die Umbenennung des ROTEG in Rotationsthrombelastometrie (ROTEM) (64). Das Prinzip dieser Thrombelastometrie (TEM), das im ROTEM 05 genutzt wird, konnte die Nachteile der Thrombelastographie deutlich verbessern. Es ist bedienerfreundlicher durch eine Software, die den Nutzer durch die verschiedenen Menüs begleitet. Desweiteren verfügt das ROTEM 05 über eine computergesteuerte elektronische Pipette, die ebenfalls die Bedienung wesentlich erleichtert. Durch ein robustes Bauwerk ist es weitestgehend unempfindlich gegenüber Erschütterungen und daher auch transportabel. Das ROTEM 05 verwendet im Gegensatz zu der klassischen Thrombelastographie, die nur über zwei Kanäle verfügt, vier Kanäle, die mehrere parallele Messungen ermöglichen. Außerdem konnten die Messzeiten durch die Verwendung bestimmter Aktivatoren verkürzt werden. Alle Ergebnisse werden intern abgespeichert und sind passwortgeschützt auch zu einem späteren Zeitpunkt noch abrufbar. Neben der Diagnose von Vollblut kann das ROTEM 05 auch zur Diagnose von Citrat-Vollblut und Citrat-Plasma verwendet werden.

Das Ergebnis der Rotationsthrombelastometrie wird als Kurve über die Zeit aufgezeichnet und auf dem Monitor des Computers in Form von Diagrammen und Messwerten dargestellt. Man bezeichnet dies als Thrombelastogramm. Wie die Thrombelastographie wird es mit TEG abgekürzt. Aus diesem Grunde und um Missverständnisse zu vermeiden, wird in dieser Diplomarbeit auf die Verwendung der Abkürzung des Thrombelastogramms verzichtet.

Das ROTEM 05 besteht aus einer fixierten Küvette (Cup), in dem sich ein Stempel alternierend um $4,75^\circ$ mit Hilfe einer Federführung dreht. Die Bewegungen dieses Stempels werden durch ein optisches Detektionssystem erfasst und mittels spezifischer Software und einem Computer weiter verarbeitet. Nach Eintritt der Gerinnung bilden sich Gerinnungsfäden zwischen dem Stempel und der Wand des Cups und behindern dadurch die Bewegungen des Stempels. Das ROTEM 05 wandelt die Rotationsbewegung des Stempels in eine Amplitude um. Diese stellt ein Maß für die Festigkeit des Blutgerinnsels dar, wobei man per definitionem bei einer Amplitude von null Millimetern (Gerinnungs-

prozess noch nicht eingesetzt) von einer freien Beweglichkeit des Stempels spricht und bei einer Amplitude von einhundert Millimetern (maximal erreichbare Festigkeit des Gerinnsels) eine Blockierung des Stempels vorliegt.

Kommerziell sind mehrere Testansätze vom ROTEM erhältlich, die verschiedene differentialdiagnostische Aussagen bezüglich etwaiger Gerinnungsstörungen ermöglichen. So wird mit Hilfe des EXTEM durch die Zugabe eines Tissue Faktors der extrinsische Weg der Blutgerinnung getestet. INTEM untersucht das intrinsische Gerinnungssystem. Mit FIBTEM ist eine Aussage über die Festigkeit eines Blutgerinnsels ohne Einfluss von Thrombozyten durch deren pharmakologische Inaktivierung mittels Cytochalasin möglich. Die Gerinnungsaktivierung wird hierbei, wie bei EXTEM, durch den Tissue Faktor gestartet. Im APTEM-Testansatz wird eine vorzeitige Fibrinolyse durch Zugabe von Aprotinin verhindert. Auch hier erfolgt die Aktivierung der Gerinnung mit Hilfe des Tissue Faktors. HEPTEM kann durch Zugabe von Heparinase den Effekt der Heparinwirkung aufheben. Es ermöglicht, wie das INTEM, eine Untersuchung des intrinsischen Gerinnungssystems und spielte im Rahmen dieser Diplomarbeit eine entscheidende und hilfreiche Rolle. So waren Aussagen über die Parameter der Gerinnung in dem zu untersuchenden Blutproben auch unter der obligatorischen Anwendung von Heparin während der Herzkatheter-Untersuchung möglich.

ROTEM 05 misst mehrere Parameter, die Rückschlüsse auf die Gerinnungsfähigkeiten des Blutes zulassen (siehe Abbildung 4). Die maximale Amplitude der Stempelbewegung gibt wie bereits erwähnt die maximale Festigkeit des Gerinnsels an. Diese wird als maximum clot firmness (MCF) bezeichnet. Die Coagulation Time beziehungsweise die Gerinnungszeit (CT) ist definiert als der Zeitraum zwischen Zugabe eines Gerinnungsaktivators und dem Beginn der Gerinnselbildung. Er entspricht entweder dem Quick-Wert (EXTEM-Testansatz) beziehungsweise dem aPTT (INTEM-Testansatz). Ein weiterer wichtiger Parameter ist die clot formation time beziehungsweise Gerinnselbildungszeit (CFT). Hiermit wird die Zeitspanne zwischen Beginn der Gerinnselbildung und dem Erreichen einer 20-mm-Amplitude beschrieben. Unter physiologischen Bedingungen sollte 60 Minuten nach dem Beginn der Bildung eines Gerinnsels die Amplitude bei über 85% der MCF liegen. Bei niedrigeren Werten müsste von einer vorzeitigen Fibrinolyse ausgegangen werden. Dieser prozentuale Anteil wird durch den sogenannten Lyse-Index (LI) angegeben. Der α -Winkel ergibt sich durch den Winkel zwischen der Mittellinie und einer Tangente an die Kurve durch den 2-mm-Amplituden-Punkt. Er beschreibt die Kinetik der Gerinnselentstehung (65-71).

Abbildung 4 stellt die einzelnen Messparameter des ROTEM 05 bildlich dar.

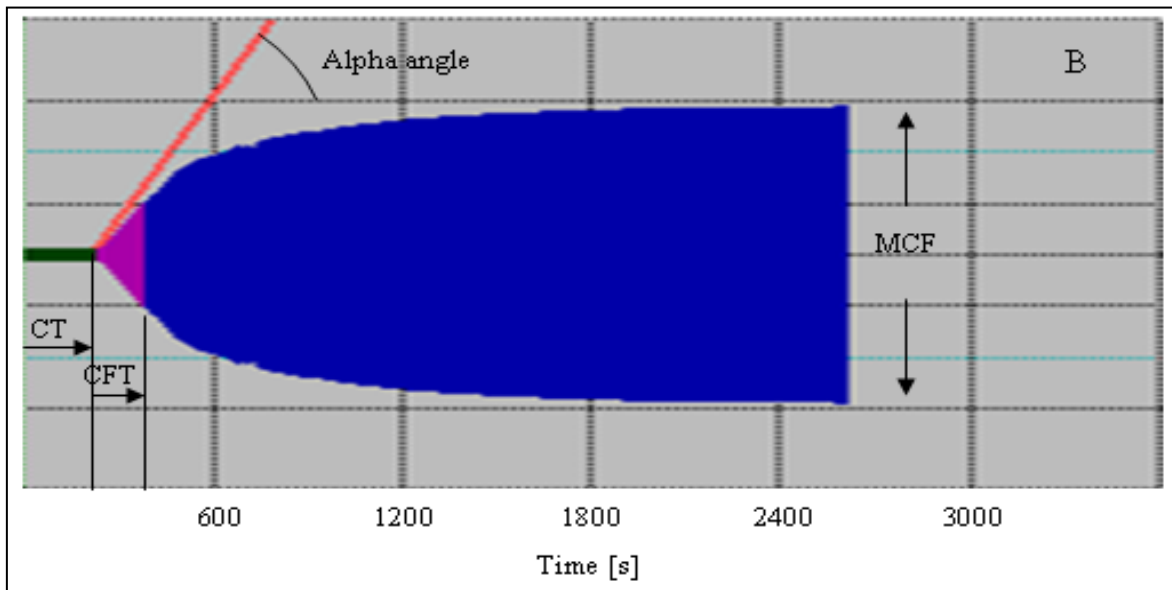


Abbildung 4 - Darstellung der einzelnen Messparameter des ROTEM 05 (72)

Heutzutage gilt das ROTEM 05 als Point-of-Care-Methode zur Diagnose von Hämostasestörungen (71).

2.3.3.2 Messung der CT und MCF

In den Blutproben, die nach den Herzkatheterisierungen abgenommen wurden, lag die Heparin-Konzentration aufgrund der obligatorischen Gabe dieses Medikamentes vor der Untersuchung zwischen 0,1 und 1,12 IU/ml. Aus diesem Grunde war die Anwendung der klassischen Messmethoden von PT, aPTT und Thrombinzeit (TT) nur für die vor den Herzkatheter-Untersuchungen abgenommenen Blutproben möglich. Zur besseren Vergleichbarkeit der Messwerte wurde sowohl vor als auch nach der Herzkatheter-Untersuchung die Gerinnungszeit (CT) und die maximale Gerinnungsfestigkeit (MCF) unter Zuhilfenahme des HEPTTEM-Testansatzes des ROTEM 05 (Matel Medizintechnik, Graz, Österreich) gemessen. Mittels einer elektronischen Pipette wurden hierfür 300 µl thrombozytenarmes Plasma (PPP) in die vorgeheizte Einweg-Küvette pipettiert. Anschließend erfolgte die Zugabe von 20 µl des HEPTTEM-Testansatzes von Pentapharm GmbH (München, Deutschland), das sich durch den Zusatz von aus Flavobakterien gewonnene Heparinase I auszeichnet. Des Weiteren wurden 20 µl des INTEM-Ansatzes von Pentapharm GmbH (München, Deutschland) zum Start der Gerinnung hinzugefügt. Der Küvetteninhalt wurde mit Hilfe der computergesteuerten Pipette durchmischt. Nach

Einsatz der Küvette in den entsprechenden Messkanal erfolgte die Bestimmung der einzelnen Messparameter automatisch. Auf diese Art konnten die für diese Diplomarbeit wichtigen Ergebnisse der Messparameter CT und MCF erhalten werden.

2.3.4 Referenzbereiche aller Messparameter

Tabelle 7 fasst die Referenzbereiche aller Messparameter, die für diese Diplomarbeit von Bedeutung waren, zusammen. Hierbei sei zu erwähnen, dass diese Tabelle nur einen groben Überblick schaffen soll. Geschlechtsspezifische Unterschiede wurden nicht aufgeführt. Außerdem beziehen sich die Werte im Allgemeinen auf Erwachsene. Neugeborene weisen bezüglich der Referenzbereiche der Gerinnungsfaktoren FII, FV, FVII und FX einen 30-80%-igen niedrigeren Wert auf. Erst im Jugendalter erreichen diese Parameter dann die üblichen Werte der Erwachsenen. Altersspezifische Unterschiede der Fibrinogen-Konzentration liegen im Gegensatz dazu nicht vor (73-75).

Methode	Messparameter	Referenzbereich
ELISA	TAT	2,0 - 4,2 µg/L
	F1+2	400 - 1100 pmol/L
BM/Hitachi 917	Fibrinogen	180 - 390 mg/dL
	FII	70-130 %
	FV	70 - 140 %
	FVII	50 - 130 %
	FX	> 70 %
ROTEM (INTEM), entspricht HEPTEM	CT	100 - 240 s
	MCF	50-72 mm

Tabelle 7 - Referenzbereiche der einzelnen Messparameter (62,63,66,76,77)

2.4 Statistische Auswertung

Die statistischen Auswertungen wurden mit Hilfe des Computerprogramms SPSS (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA) vorgenommen. Da es sich bei den Messwerten um quantitative nicht parametrische Messwerte handelt, wurden die Korrelationen zwischen den statistischen Variablen mit dem Rangkorrelationskoeffizienten nach Spearman (r) angegeben. Von einem signifikanten r -Wert wurde dann gesprochen, wenn dieser mindestens 0,7 betrug.

Die in der Auswertung dargestellten Gruppenvergleiche wurden mit dem Wilcoxon-Test und den Mann-Whitney U-Test durchgeführt.

Ausgegangen wurde von einer Irrtumswahrscheinlichkeit α (Fehler 1. Art) = 0,05. Von einem statistisch signifikanten Gruppenunterschied wurde also gesprochen, wenn rechnerisch der p -Wert unterhalb des vorgegebenen Fehlers 1. Art lag ($p \leq \alpha$).

3 Ergebnisse

3.1 TAT und F1+2 im Gruppenvergleich

Die Messungen von TAT und F1+2 erfolgten mittels ELISA-Testkits. Beide Messparameter sind ein Index für die in-vivo-Thrombinbildung (61) und wurden – wie es auch international üblich ist (73,78,79) – als Marker für die Gerinnungsaktivierung herangezogen.

Tabelle 8 stellt die Alterationen der Messwerte in Prozent nach der Herzkatheter-Untersuchung im Gruppenvergleich dar.

	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3
Δ TAT [%]	+ 96.66 (n.s.)	+ 413.66 (p = 0.004)	+ 7.89 (n.s.)
Δ F1+2 [%]	+ 196.47 (p = 0.001)	+ 221.10 (p = 0.006)	+ 38.87 (n.s.)

Tabelle 8 – Alterationen der TAT- und F1+2-Konzentrationen vor versus nach Herzkatheterisierung [%]

Der Vergleich zeigt, dass TAT in Gruppe 2 signifikant gestiegen ist. Der TAT-Mittelwert in Gruppe 1 ist nach dem Herzkatheter-Eingriff zwar doppelt so hoch als zuvor, durch die große Streuung der Messwerte konnte aber keine Signifikanz erreicht werden. F1+2 ist sowohl in Gruppe 1 als auch in Gruppe 2 signifikant angestiegen. Signifikante Veränderungen von TAT und F1+2 konnte in der Gruppe der erwachsenen Patienten (Gruppe 3) nicht nachgewiesen werden.

3.2 FI, FII, FV, FVII und FX im Gruppenvergleich

Die Gerinnungsfaktoren FI, FII, FV, FVII und FX wurden mittels der Koagulationsmethode am BM/Hitachi 917 von Roche ermittelt. Sie dienten der Untersuchung des extrinsischen Gerinnungssystems.

Tabelle 9 gibt einen Überblick über die Alterationen der Gerinnungsfaktorkonzentrationen FI, FII und FVII in Prozent, die sich durch die Konzentrationsänderungen vor versus nach der Herzkatheter-Untersuchung ergeben haben.

	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3
Δ Fibrinogen [%]	- 34.98 (p = 0.012)	- 24.94 (p = 0.008)	-28.01 (p = 0.005)
Δ FII [%]	- 16.91 (p < 0.001)	- 13.47 (p = 0.003)	- 1.91 (n.s.)
Δ F VII [%]	- 11.97 (p = 0.001)	-10.48 (p = 0.003)	- 4.41 (n.s.)

Tabelle 9 – Alterationen der Konzentrationen von FI, FII und FVII vor versus nach Herzkatheterisierung [%]

In allen drei Gruppen konnte - mit Ausnahme einer nicht signifikanten Abnahme von FII und FVII in Gruppe 3 - eine signifikante Reduktion aller Gerinnungsparameter-Konzentrationen festgestellt werden.

Die Konzentrationen von Fibrinogen und FII waren in Gruppe 1 nach der Herzkatheterisierung um 34,98% (p = 0,012, Fibrinogen) bzw. um 16,91% (p < 0,001, FII) gesunken. Diese Reduktion war signifikant stärker als jene in den Gruppen 2 und 3.

In Gruppe 2 kam es zu einem Absinken der Konzentrationen um 24,94% (p = 0,008, Fibrinogen) bzw. um 13,47% (p = 0,003, FII). In Gruppe 3 zeigte sich nur eine signifikante Abnahme des Fibrinogens um 28,01% (p = 0,005). Eine signifikante Konzentrationsänderung von FII konnte hier nicht nachgewiesen werden.

Bezüglich FVII zeigte sich in eine signifikante Verringerung der Konzentration in den Gruppen 1 und 2. So war hier eine Reduktion von 11.97% (p = 0,001, Gruppe 1) bzw. 10,48% (p = 0,003, Gruppe 2) zu verzeichnen. In Gruppe 3 hingegen konnte keine signifikante Abnahme der Faktor-VII-Konzentration beobachtet werden.

Die Abnahme der FV- und der FX-Konzentration war im Wesentlichen in allen drei Gruppen gleich.

3.3 CT und MCF im Gruppenvergleich

Die Gerinnungszeit (CT) und die maximale Gerinnselfestigkeit (MCF) wurden mit Hilfe des ROTEM 05 mit einem entsprechenden HEPT-EM-Ansatz gemessen. Diese Parameter dienten als Index für eine erhöhte beziehungsweise erniedrigte Gerinnungsaktivität und zur Untersuchung des intrinsischen Gerinnungssystems.

Tabelle 10 gibt die CT-Messwerte der drei Gruppen vor und nach der Herzkatheter-Untersuchung wieder und zeigt deren Alteration in Prozent.

	Vor Eingriff	Nach Eingriff	Alteration [%]	Signifikanz
Gruppe 1	155.29 ± 19.73	209.76 ± 47.63	+ 35.08	p = 0.001
Gruppe 2	153.00 ± 20.33	194.33 ± 27.69	+ 27.01	p = 0.002
Gruppe 3	159.88 ± 32.19	197.56 ± 30.60	+ 23.57	p = 0.002

Tabelle 10 - CT-Werte [s] und deren Alterationen [%] vor und nach der Herzkatheter-Untersuchung

In allen drei Gruppen konnte ein signifikanter Anstieg der CT nach der Herzkatheter-Untersuchung nachgewiesen werden. In Gruppe 1 kam es zu einer Erhöhung um 35,08% (p = 0,001). Hier war die Änderung im Vergleich zu den anderen beiden Gruppen am höchsten. In Gruppe 2 stieg der CT-Wert um 27,01% (p = 0,002) und in Gruppe 3 um 23,57% (p = 0,002).

Die Messungen der MCF zeigten nur in Gruppe 1 eine signifikante Veränderung. So kam es zu einer Abnahme der MCF von 13,18 ± 3,23 mm auf 11,76 ± 3,11 mm (p < 0,017).

Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass es für alle Patientengruppen eine signifikant hohe Korrelation zwischen MCF-Werten und Fibrinogen-Konzentrationen bestand (r = 0.738, p < 0,001).

3.4 Zusammenfassende Ergebnisse der hämostatischen Parameter

Tabelle 11 liefert eine zusammenfassende Darstellung aller signifikanten Messergebnisse und deren Veränderungen vor und nach der Herzkatheterisierung für alle 50 untersuchten Patienten.

	Vor Eingriff	Nach Eingriff	Alteration [%]	Signifikanz
TAT [µg/L]	6.49 ± 11.83	16.65 ± 21.46	+ 156.60	p = 0.001
F1+2 [pmol/L]	139.09 ± 127.61	358.05 ± 482.21	+ 157.40	p < 0.001
Fibrinogen [mg/dL]	285.94 ± 68.59	203.33 ± 66.08	- 28.89	p < 0.001
FII [%]	78.60 ± 17.82	70.23 ± 17.16	- 10.64	p < 0.001
FV [%]	84.92 ± 25.31	54.83 ± 20.73	- 35.43	p < 0.001
FVII [%]	66.96 ± 18.34	60.83 ± 16.79	- 9.15	p < 0.001
FX [%]	68.94 ± 15.76	39.96 ± 16.46	- 42.04	p < 0.001
CT [s]	156.10 ± 24.38	200.88 ± 36.68	+ 30.70	p < 0.001

Tabelle 11 – Ergebnisse und Alterationen der wichtigsten Messparameter vor und nach der Herzkatheter-Untersuchung

Der Vergleich der Messergebnisse vor und nach der Herzkatheter-Untersuchung zeigte einen signifikanten Anstieg sowohl der TAT- als auch der F1+2-Konzentrationen nach der Untersuchung um 156,60% (p = 0,001, TAT) bzw. um 157,40% (p < 0,001, F1+2). Lag die TAT-Konzentration vor dem Eingriff im Mittel noch bei 6,49 ± 11,83 µg/L, erreichte sie nach der Untersuchung einen Wert von 16,65 ± 21,46 µg/L. Die F1+2-Konzentration stieg von einem Mittelwert von 139,09 ± 127,61 pmol/L auf 358,05 ± 482,21 pmol/L.

Des Weiteren zeigte sich eine signifikante Abnahme sowohl der Fibrinogen-Konzentration als auch der gemessenen Konzentrationen von FII, FV, FVII und FX. So reduzierte sich die Fibrinogen-Konzentration von 285,94 ± 68,59 mg/dL auf 203,33 ± 66,08 mg/dL um 28,89% (p = 0,001). FII nahm von 78,60 ± 17,82% auf 70,23 ± 17,16% ab, was einen prozentuellen Anteil von 10,64% (p < 0,001) entspricht. FV nahm um 35,43% (p < 0,001)

ab. Die Konzentration betrug vor der Untersuchung $84,92 \pm 25,31\%$ und nahm dann auf $54,83 \pm 20,73\%$ ab. Die FVII-Konzentration reduzierte sich um $9,15\%$ ($p < 0,001$). Die Konzentration lag vor der Herzkatheterisierung noch bei $66,96 \pm 18,34\%$ und reduzierte sich nach dem Eingriff auf $60,83 \pm 16,79\%$. Die FX-Konzentration zeigte sogar eine deutliche Reduzierung um $42,04\%$ ($p < 0,001$). So lag die Konzentration vor Beginn der Herzkatheter-Untersuchung im Mittel noch bei $68,94 \pm 15,76\%$ und sank dann auf einen Wert von $39,96 \pm 16,46\%$.

Die CT zeigte vor dem Beginn der Untersuchung im Mittel einen Wert von $156,10 \pm 24,38$ s und stieg dann in den Blutproben nach der Herzkatheterisierung auf $200,88 \pm 36,68$ s. Das entspricht einer signifikanten Steigerung von $30,70\%$ ($p < 0,001$).

Abbildung 5 stellt die oben erläuterten Messparameter-Alterationen schematisch dar.

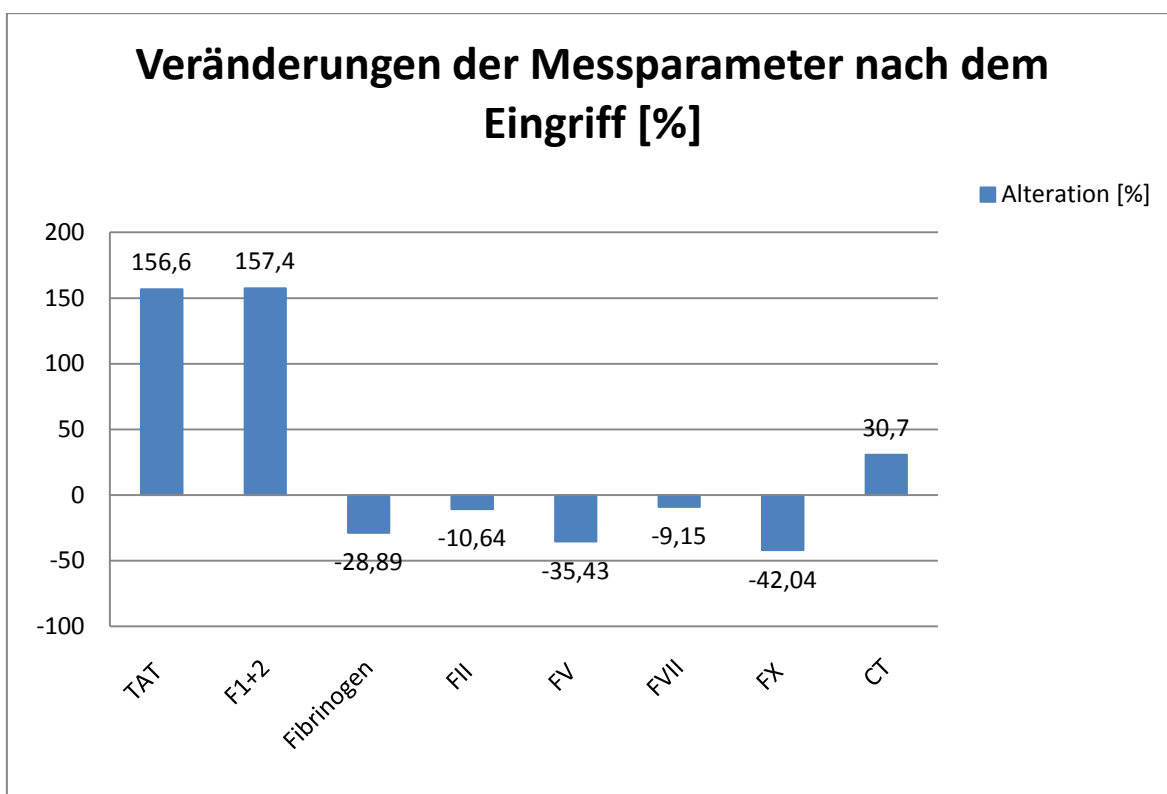


Abbildung 5 - Veränderungen der Messparameter nach dem Eingriff [%]

4 Diskussion

Kernfrage dieser Diplomarbeit war die Untersuchung, inwieweit sich der Einfluss von Herzkatheterisierungen auf das pädiatrische Gerinnungssystem von jenem der Erwachsenen unterscheidet.

Nach Herzkatheter-Untersuchungen kommt es immer wieder zu Thrombosen oder Blutungen, sowohl im Kindes- als auch im Erwachsenenalter. Zwar wurde der Einfluss auf das Gerinnungssystem bei Erwachsenen in mehreren Studien schon hinreichend untersucht, doch liegen keine Untersuchungen vor, die sich spezifisch mit dem pädiatrischen hämatologischen System beschäftigen. Aus diesem Grunde wurden im Rahmen dieser Diplomarbeit Parameter der Gerinnungsaktivierung in Form von Thrombin-Antithrombin-Komplex und Prothrombin-Fragment 1 und 2, die Plasmakonzentrationen der Gerinnungsfaktoren Fibrinogen, Prothrombin, FV, FVII und FX und die Thrombelastometrie-Parameter Gerinnungszeit und maximale Gerinnselfestigkeit vor und nach der Herzkatheter-Untersuchung bestimmt und auf etwaige signifikante Alterationen untersucht.

Ziel dieser Studie war es mögliche Änderungen der oben genannten Gerinnungsparameter, bewirkt durch die Herzkatheter-Untersuchung, zu detektieren. Da Kinder wesentlich geringere Plasmaspiegel an Gerinnungsfaktoren und -inhibitoren aufweisen (38,72,73,80-82), wurde in dieser Studie ein größerer Einfluss von Herzkatheter-Untersuchungen auf das pädiatrische Gerinnungssystem als es bei den Erwachsenen der Fall ist, erwartet.

Im Rahmen dieser Diplomarbeit wurde Plasma von 50 Patienten mit kongenitalem Herzfehler untersucht, die sich einer diagnostischen Herzkatheter-Untersuchung unterziehen mussten. Es wurde jeweils am Anfang und Ende der Herzkatheterisierung Blut abgenommen.

Die Patienten wurden altersspezifisch in drei Gruppen aufgeteilt und die Änderungen der oben erwähnten Gerinnungsparameter miteinander verglichen. Gruppe 1 beinhaltete alle Säuglinge, Neugeborene und Kleinkinder, die das siebente Lebensjahr noch nicht überschritten hatten. In Gruppe 2 wurden alle Schulkinder und Jugendliche bis einschließlich achtzehn Jahren erfasst. Der Gruppe 3 wurden alle Erwachsenen im Alter von neunzehn bis achtundfünfzig Jahren zugeordnet.

In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass das hämostatische System aller drei Patientengruppen durch die diagnostische Herzkatheter-Untersuchung beeinflusst wird (siehe Abbildung 5).

Die Konzentrationen von TAT waren in der Gruppe 2 mit einer Steigerung von + 413,66% deutlich erhöht. Der TAT-Mittelwert in Gruppe 1 ist nach dem Herzkatheter-Eingriff zwar doppelt so hoch als vor der Herzkatheterisierung, durch die große Streuung der Messwerte konnte aber keine Signifikanz erreicht werden. Gruppe 1 und 2 zeigten eine signifikante Erhöhung der F1+2-Konzentrationen um + 196,47% (Gruppe 1) beziehungsweise um + 221,1% (Gruppe 2) nach dem Herzkatheter-Eingriff. Eine signifikante Änderung sowohl der TAT- als auch der F1+2-Konzentration konnte in Gruppe 3 nicht nachgewiesen werden.

Abbildung 6 fasst diese Beobachtungen noch einmal schematisch zusammen.

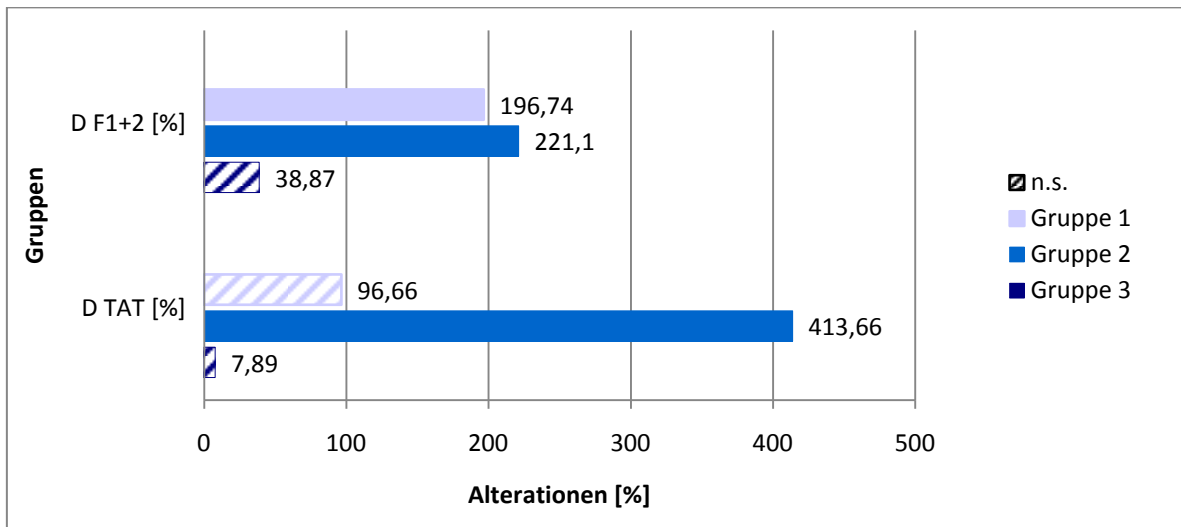


Abbildung 6 - Alterationen von TAT und F1+2 [%]

Diese Resultate stimmen gut überein mit jenen aus der Studie “Flush heparin during cardiac catheterization prevents long-term coagulation in children without APC-resistance-preliminary results” von Vielhaber et al., die ebenfalls eine F1+2-Konzentrationserhöhung nach Herzkatheter-Untersuchungen bei Kindern im Alter von 5 Jahren nachweisen konnten (83). Auch Andreotti et al. stellten in ihrer Studie „Platelet and thrombin activity following cardiac catheterization despite treatment with aspirin“ eine Konzentrationserhöhung

sowohl von F1+2 als auch von TAT nach Herzkatheterisierungen fest. Diese Studie bezog sich allerdings nur auf erwachsene Patienten (7).

Sowohl TAT als auch F1+2 sind geeignete Parameter zum Nachweis einer gesteigerten in-vivo-Thrombinbildung und somit einer gesteigerten intravasalen Gerinnung. Es zeigt sich also, dass das pädiatrische Gerinnungssystem stärker durch Herzkatheter-Untersuchungen beeinflusst wird als das der Erwachsenen. Durch eine scheinbar erhöhte intravasale Gerinnung ist die Thrombosebildung begünstigt. Dieses Phänomen könnte die Thrombose-
neigung bei Patienten nach Herzkatheterisierungen erklären.

Im Rahmen dieser Studie konnte in allen drei Patientengruppen ein signifikanter Rückgang der Gerinnungsfaktoren Fibrinogen, FII, FV, FVII und FX, mit Ausnahme einer nicht signifikanten Abnahme der FII- und FVII-Konzentration in Gruppe 3, nachgewiesen werden. In Gruppe 1 konnten die größten Alterationen beobachtet werden. Die Konzentration von Fibrinogen senkte sich um 34,98%, die von FII um 16,91%. FVII nahm um 11,97% ab. In Gruppe 2 betragen diese Werte jeweils 24,94% (Fibrinogen), 13,47% (FII) und 10,48% (FVII). In Gruppe 3 hingegen konnte ein signifikanter Abfall von FII und FVII nicht nachgewiesen werden. Die Konzentration von Fibrinogen aber sank hier um 28,01%. Die Abnahme der FV- und FX-Werte war im Wesentlichen in allen drei Gruppen gleich und zeigte keine altersspezifischen Unterschiede.

Eine schematische Darstellung Gerinnungsfaktor-Alterationen bietet Abbildung 7.

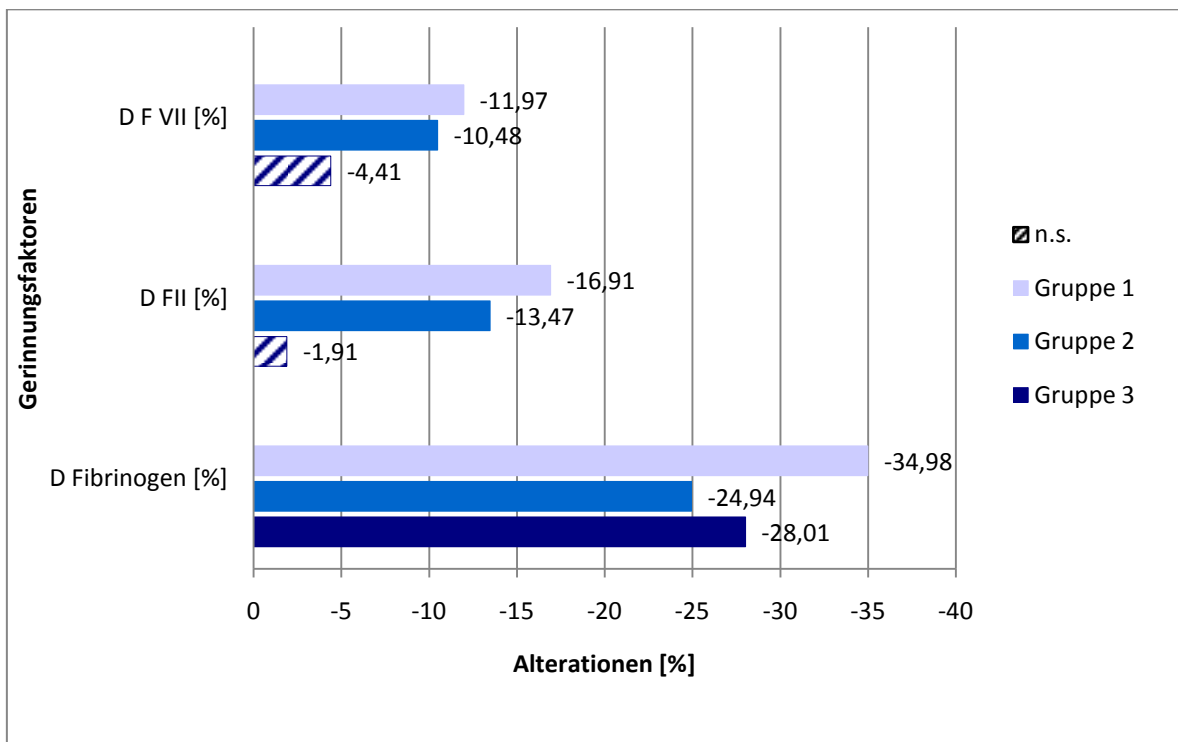


Abbildung 7 - Alterationen der Gerinnungsfaktoren FI, FII und FVII [%]

Diese Messungen zeigen, dass das pädiatrische Gerinnungssystem in Form einer Verbrauchskoagulopathie auf eine Herzkatheter-Untersuchung reagiert. Dadurch lässt sich möglicherweise die erhöhte Blutungsneigung bei Kindern nach Herzkatheter-Untersuchungen erklären.

Da zur Zeit keine Studien für die im Rahmen der Diplomarbeit untersuchten Gerinnungsfaktor-Konzentrationen vor und nach Herzkatheter-Untersuchungen vorliegen, sei in diesem Zusammenhang auf Studien hingewiesen, die nach kardiopulmonalen Bypassen einen Abfall von Gerinnungsfaktoren beobachten konnten. Diese Daten entsprechen im Wesentlichen unseren Ergebnissen. So berichten beispielsweise Cardigan et al. in ihrer Studie „Haemostatic changes in pulmonary blood during cardiopulmonary bypass“ von einem Abfall des Gerinnungsfaktors FVII nach der Legung eines Bypasses (84). Petäjä et al. konnten in ihrer Studie „Central venous thrombosis after cardiac operations in children“ einen gleichen Effekt bei Kindern zeigen (85). Straub et al. beobachteten in ihrer Studie „Using reagent-supported thromboelastometry (ROTEM) to monitor haemostatic changes in congenital heart surgery employing deep hypothermic circulatory arrest“ einen Abfall von Fibrinogen nach einer Bypass-Operation (86).

Die Messergebnisse der Gerinnungsfaktoren zeigen, dass das pädiatrische Gerinnungssystem auf Herzkatheterisierungen eine stärkere Reaktion zeigt als das adulte

Gerinnungssystem. Diese reaktiven Veränderungen scheinen also altersspezifisch zu sein. So fielen zwar prozentual auch die Gerinnungsfaktor-Konzentrationen im adulten Blut, erreichten aber oft keine signifikante Änderung. Des Weiteren zeigten sich in Gruppe 1 die größten prozentualen Konzentrations-Abnahmen.

Diese Ergebnisse könnten helfen zu erklären, warum die Blutungsbereitschaft nach Herzkatheter-Untersuchungen bei pädiatrischen Patienten höher liegt. Die Ursache scheint also neben einem physiologisch noch nicht ausgereiften Gerinnungssystem auch eine stärkere reaktive Veränderung der Gerinnungsfaktor-Konzentration nach einer Herzkatheterisierung zu sein.

Neben signifikanten prozentualen Änderungen von TAT, F1+2 und verschiedenen Gerinnungsfaktoren konnte im Rahmen dieser Diplomarbeit eine signifikante Verlängerung der CT (siehe Abbildung 8) und eine Abnahme der MCF gezeigt werden. Auch hier waren die Änderungen der Messparameter in Gruppe 1 am stärksten. Die Erhöhung der CT um 35,08% war im Vergleich zu Gruppe 2 mit 27,01% und Gruppe 3 mit 23,57% am höchsten. Bezüglich des MCF konnte nur in Gruppe 1 ein signifikantes Ergebnis beobachtet werden. In dieser Gruppe nahm der MCF-Wert von $13,18 \pm 3,23$ mm auf $11,76 \pm 3,11$ mm ab.

In allen drei Gruppen konnte eine signifikante Korrelation ($r = 0,738$) zwischen MCF-Werten und der Fibrinogen-Konzentration beobachtet werden.

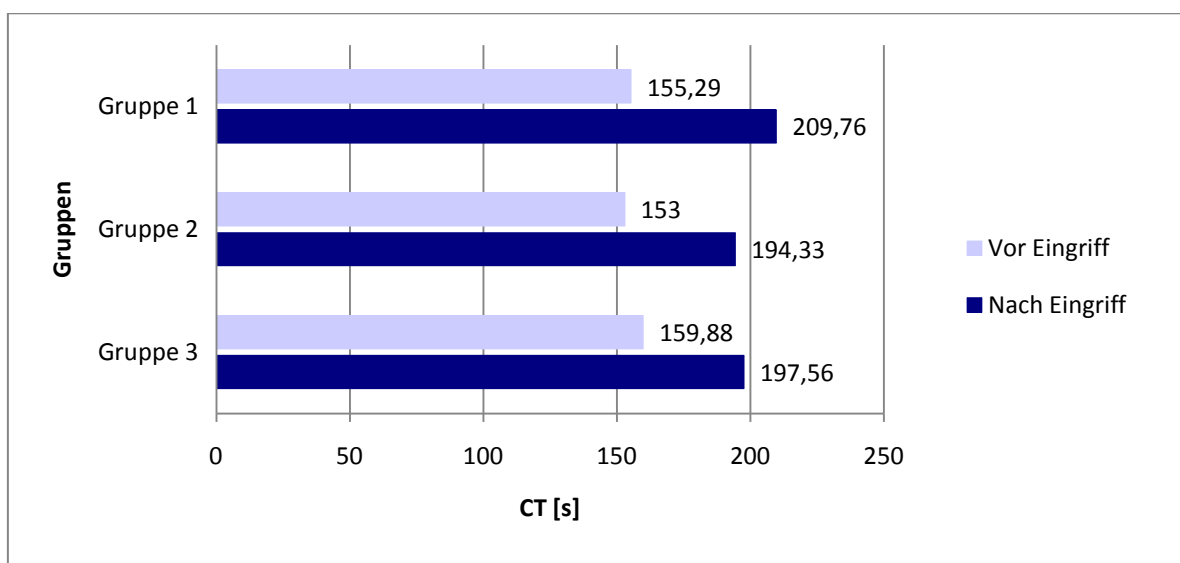


Abbildung 8 - CT-Messungen vor und nach der Herzkatheter-Untersuchung [s]

Die HEPTM-Messungen zeigen also, dass die Auswirkungen des Herzkatheter-Eingriffes auf das Gerinnungssystem umso stärker sind, je jünger die Patienten sind.

Die Verlängerung der CT kann somit höchstwahrscheinlich auf den durch den Herzkatheter bedingten Verbrauch an Gerinnungsfaktoren zurückgeführt werden. Die vor allem in Gruppe 1 beobachtete Abnahme der Maximalamplitude MCF lässt sich durch einen durch den Herzkatheter bedingten Verbrauch an Fibrinogen erklären, da im Plasma Fibrinogen die Hauptdeterminante der Maximalamplitude darstellt (87).

In mehreren Studien konnte der Zusammenhang zwischen der Konzentration der Gerinnungsfaktoren und den Messparametern der ROTEM-Methodik gezeigt werden (65,88-90).

Die Ergebnisse der ROTEM-Messungen korrelieren sehr gut mit den Beobachtungen hinsichtlich der Konzentrationsabfälle der Gerinnungsfaktoren in den einzelnen Gruppen. Die Zunahme der Koagulationszeit und der Abfall der Maximalamplitude weisen auf eine Hypokoagulabilität des Gerinnungssystems nach Herzkatheter-Untersuchungen hin. Somit spiegeln CT und MCF die erhöhte Blutungsbereitschaft der Patienten nach dem kardiologischen Eingriff wider.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass Herzkatheter-Untersuchungen offensichtlich einen Einfluss auf das Gerinnungssystem haben. Dieser Einfluss ist sowohl bei den adulten als auch bei den pädiatrischen Patienten zu beobachten, doch scheint das pädiatrische Gerinnungssystem stärker zu reagieren und somit auch stärker beeinträchtigt zu sein. So lassen sich die immer wieder auftretenden vaskulären Komplikationen nach Herzkatheter-Untersuchungen bei pädiatrischen Patienten erklären.

Die Messergebnisse, die im Rahmen dieser Diplomarbeit erhoben wurden, spiegeln die klinisch beobachtete erhöhte Thrombose- bzw. Blutungsneigung nach Herzkatheter-eingriffen wider. So deuten die beobachteten Veränderungen der Gerinnungsaktivierungsparameter TAT und F1+2 auf ein erhöhtes Risiko für thrombotische Ereignisse hin. Die gemessenen Abnahmen der Gerinnungsfaktor-Konzentrationen und die Ergebnisse der thrombelastometrischen Messungen könnten die hohe Blutungsneigung der Patienten, vor allem der pädiatrischen Patienten, erklären.

Direkt können aus den vorliegenden Labordaten natürlich keine klinischen Interventionen abgeleitet werden. Doch zeigen unsere Daten, dass es sehr wichtig ist, den Gerinnungsstatus der Patienten vor und nach dem Herzkatheter-Eingriff zu kennen. Ein möglicherweise vorliegendes Risiko für eine Thrombose/Blutung könnte somit rechtzeitig erkannt und therapeutische Maßnahmen eingeleitet werden.

5 Literaturverzeichnis

1. Stanger P, Heymann MA, Tarnoff H, Hoffmann JIE, Rudolph AM. Complications of Cardiac Catheterization of Neonates, Infants and Children: A Three-Year Study. *Circulation*. 1974 Sep;50(3):595-608.
2. Vitiello R, McCrindle B, Nykanen D, Freedom RM, Benson LN. Complications associated with pediatric cardiac catheterization. *J Am Coll Cardiol*. 1998 Nov;32(5):1433-40.
3. Rodés-Cabau J, Palacios A, Palacio C, Girona J, Galve E, Evangelista A et al. Assessment of the markers of platelet and coagulation activation following transcatheter closure of atrial septal defects. *Int J Cardiol*. 2005 Jan;98(1):107-12.
4. Roschitz B, Beitzke A, Gamillschek A, Sudi K, Köstenberger M, Leschnik B et al. Signs of thrombin generation in pediatric cardiac catheterization with unfractionated heparin bolus or subcutaneous low molecular weight heparin for antithrombotic cover. *Thromb Res*. 2003;111(6):335-41.
5. King DR, Cohn SM, Feinstein AJ, Proctor KG. Systemic coagulation changes caused by pulmonary artery catheters: laboratory findings and clinical correlations. *J Trauma*. 2005 Okt;59(4):853-9.
6. Freed MD, Keane JF, Rosenthal A. The use of heparinization to prevent arterial thrombosis after percutaneous cardiac catheterization in children. *Circulation*. 1974 Sep;50(3):565-9.
7. Andreotti F, Lefroy DC, Sciahbasi A, Crake T, Maseri A, De Marco E et al. Platelet and thrombin activity following cardiac catheterization despite treatment with aspirin. *J Thromb Thrombolysis*. 1998 Sep;6(2):141-5.
8. Borth-Bruhns T, Eichler A. Herzkatheteruntersuchung. In: *Pädiatrische Kardiologie*. 1. Auflage. Berlin, Heidelberg (u.a.): Springer; 2004. p. 72-7.
9. Roskamm H, Neumann FJ, Kalusche D, Bestehorn HP. Herzkatheterisierung und Angiokardiographie. In: *Herzkrankheiten: Pathophysiologie, Diagnostik, Therapie*. 5. Auflage. Berlin, Heidelberg (u.a.): Springer; 2004. p. 302-11.
10. Schumacher G, Hess J, Bühlmeier K. Herzkatheteruntersuchung und Angiokardiographie. In: *Klinische Kinderkardiologie: Diagnostik und Therapie der angeborenen Herzfehler*. 4. Auflage. Berlin, Heidelberg (u.a.): Springer; 2007. p. 125-36.
11. Van Buuren F, Horstkotte D. 24. Bericht über die Leistungszahlen der Herzkatheterlabore in der Bundesrepublik Deutschland. *Kardiologie*. 2009 Nov 11;3(6):512-8.

12. Schulz N. Komplikationen bei Herzkathetereingriffen, zentralen Venenkathetern und Herzschrittmacherimplantationen. Dissertation an der Universität Hamburg; 2007.
13. Bonzel T, Hamm C. Vorbemerkungen. In: Leitfaden Herzkatheter. 1. Auflage. Deutschland: Steinkopff Verlag; 2009. p. 3-6.
14. Hamm CW, Albrecht A, Bonzel T, Kelm M, Lange H, Schächinger V et al. Diagnostische Herzkatheteruntersuchung. Clin Res Cardiol. 2008;97:475-512.
15. Alexander K, Daniel WG, Diener HC, Freund M, Köhler H, Matern S et al. Kardiologische Diagnostik. In: Thieme's Innere Medizin - TIM. 1. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 1999. p. 1063-6.
16. Hess OM, Simon RWR. Herzkathetertechnik und Komplikationen. In: Herzkatheter: Einsatz in Diagnostik und Therapie. 1. Auflage. Berlin, Heidelberg (u.a.): Springer; 2000. p. 3-33.
17. Krakau I, Lapp H. Die arterielle und venöse Punktion. In: Das Herzkatheterbuch: diagnostische und interventionelle Kathetertechniken. 2. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2004. p. 26-37.
18. Apitz J. Invasive Herzdiagnostik. In: Pädiatrische Kardiologie: Erkrankungen des Herzens bei Neugeborenen, Säuglingen, Kindern und Heranwachsenden. 2. Auflage. Darmstadt: Steinkopff Verlag; 2002. p. 150-70.
19. Renz-Polster H, Krautzig S, Braun J. Rechtsherzkatheter (Pulmonalkatheter). In: Basislehrbuch Innere Medizin: kompakt, greifbar, verständlich. 3. Auflage. München: Elsevier GmbH; 2004. p. 60-1.
20. Robertson DM, South M. Assessment of the infant and child with suspected heart disease. In: Practical Paediatrics. 6th ed. Edinburgh (u.a.): Elsevier, Churchill Livingstone; 2007. p. 517-25.
21. Topol EJ. Cardiac catheterization and hemodynamics assessment. In: Textbook of Cardiovascular Medicine. 3rd ed. Philadelphia (u.a.): Lippincott Williams&Wilkins; 2006. p. 1243 - 57.
22. Speer CP, Gahr M. Genetik, Morphologie und Häufigkeit von Herzfehlern. In: Pädiatrie. 3. Auflage. Berlin, Heidelberg (u.a.): Springer; 2009. p. 515-6.
23. Mewis C, Riessen R, Spyridopoulos I. Angeborene Herzfehler. In: Kardiologie compact. 1. Auflage. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag; 2004. p. 470-509.
24. Krakau I, Lapp H. Indikationen zur diagnostischen Herzkatheterisierung. In: Das Herzkatheterbuch: diagnostische und interventionelle Kathetertechniken. 2. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2005. p. 2-3.
25. Mehta R, Lee KJ, Chaturvedi R, Benson L. Complications of Pediatric Cardiac Catheterization: A Review in the Current Era. Cathet cardiovasc intervent. 2008 Aug;72(2):278-85.

26. Krakau I, Lapp H. Untersuchungsrisiken und Komplikationen. In: Das Herzkatheterbuch: diagnostische und interventionelle Kathetertechniken. 2. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2004. p. 4-5.
27. Herold G. Tiefe Venenthrombose. In: Innere Medizin. Auflage 2009. Köln: 2009. p. 772-7.
28. Kemkes-Matthes B, Oehler G. Thromboseneigung. In: Blutgerinnung und Thrombose. 3. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2001. p. 71-5.
29. Alexander K, Daniel WG, Diener HC, Freund M, Köhler H, Matern S et al. Übergerinnbarkeit und thrombophile Diathesen. In: Thieme's Innere Medizin - TIM. 1. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 1999. p. 970-6.
30. Böcker W, Denk H, Heitz PU. Störungen der Blutstillung und Blutgerinnung. In: Pathologie. 3. Auflage. München: Elsevier GmbH; 2004. p. 228-33.
31. Pschyrembel W, Dornblüth O. Pschyrembel Klinisches Wörterbuch Online [Internet]. [zitiert 2010 Apr 23]; Available from: <http://han.meduni-graz.at/han/Pschrembel/www.wdg.pschyrembel.de/Xaver/start.xav?col=Pschyrembel>
32. Esmon CT. Basic mechanisms and pathogenesis of venous thrombosis. *Blood Rev.* 2009;23(5):225-9.
33. Andrew M, Michelson A, Bovill E, Leaker M, Massicotte M. Guidelines for antithrombotic therapy in pediatric patients. *The Journal of Pediatrics.* 1998 Apr;132(4):575-88.
34. Bulbul ZR, Galal MO, Mahmoud E, Narden B, Solymar L, Chaudhary MA et al. Arterial Complications Following Cardiac Catheterization in Children Less Than 10kg. *Asian Cardiovasc Thorac Ann.* 2002;10(2):128-33.
35. Popma JJ, Berger P, Ohman EM, Harrington RA, Grines C, Weitz JI. Antithrombotic Therapy During Percutaneous Coronary Intervention: The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest.* 2004 Sep;126(3):576-99.
36. Kurnik K, Bidlingmaier C. Moderne Antikoagulation im Kindesalter. *Monatsschr Kinderheilk.* 2004;152(5):581-93.
37. Speer CP, Gahr M. Thrombophilie. In: Pädiatrie. 3. Auflage. Berlin, Heidelberg (u.a.): Springer; 2009. p. 638-41.
38. Nowak-Göttl U, Bidlingmaier C, Krümpel A, Göttl L, Kenet G. Pharmacokinetics, efficacy, and safety of LMWHs in venous thrombosis and stroke in neonates, infants and children. *Br J Pharmacol.* 2008 März;153(6):1120-7.
39. Sitzmann FC. Thrombosen. In: Pädiatrie. 3. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2006. p. 482-4.

40. Tavriss DR, Gallauresi BA, Dey S, Brindis R, Mitchel K. Risk of local adverse events by gender following cardiac catheterization. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. 2007;16:125-31.
41. Rubboli A, Halperin JL. Pro: 'Antithrombotic therapy with warfarin, aspirin and clopidogrel is the recommended regime in anticoagulated patients who present with an acute coronary syndrome and/or undergo percutaneous coronary interventions'. *Thromb Haemost*. 2008 Nov;100(5):752-3.
42. Barthels M, von Depka M. Grundlagen der Hämostase. In: *Das Gerinnungskompandium: Schnellorientierung, Befundinterpretation, klinische Konsequenzen*. 1. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2003. p. 48-53.
43. Renz-Polster H, Krautzig S, Braun J. Hämorrhagische Diathese. In: *Basislehrbuch Innere Medizin: kompakt, greifbar, verständlich*. 3. Auflage. München: Elsevier GmbH; 2004. p. 319-25.
44. Keikawus A, Baenkler H, Bieber C. Physiologie der Hämostase. In: *Innere Medizin*. 2. Auflage. Stuttgart: Thieme; 2009. p. 1267-70.
45. Bucher O, Wartenberg H. Blutgefäße. In: *Cytologie, Histologie und mikroskopische Anatomie des Menschen*. 12. Auflage. Bern, Göttingen, Toronto, Seattle: Verlag Hans Huber; 1997. p. 232-243.
46. Horn F, Moc I, Schneider N, Grillhösl C, Berghold S, Lindenmeier G. Die Endothelzellen. In: *Biochemie des Menschen - Das Lehrbuch für Medizinstudenten*. 3. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2005. p. 520-2.
47. Friedrich O, Priewe J, Tümmers D. Hämostase und Fibrinolyse. In: *Das Erste - kompakt. Physiologie - GK1*. 1. Auflage. Berlin, Heidelberg (u.a.): Springer; 2007. p. 28-34.
48. Bucher O, Wartenberg H. Blut. In: *Cytologie, Histologie und mikroskopische Anatomie des Menschen*. 12. Auflage. Bern, Göttingen, Toronto, Seattle: Verlag Hans Huber; 1997. p. 188-201.
49. Neumann HA. Die Thrombozyten. In: *Das Gerinnungssystem*. 1. Auflage. ABW Wissenschaftsverlag GmbH; 2007. p. 13-40.
50. Behrends J, Bischofsberger J, Deutzmann R, Kurtz A, Wagner C, Hoth M, u. a. Sekundäre Hämostase. In: *Physiologie*. 1. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2009. p. 183-8.
51. Kemkes-Matthes B, Oehler G. Plasmatisches Gerinnungssystem. In: *Blutgerinnung und Thrombose*. 3. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2001. p. 3-6.
52. Renz-Polster H, Krautzig S. Physiologie der Blutstillung. In: *Basislehrbuch Innere Medizin: kompakt, greifbar, verständlich*. 4. Auflage. München: Elsevier GmbH; 2008. p. 332-5.

53. Silbernagl S, Klinker R, Pape HC. Blutstillung und Wundheilung. In: Physiologie. 5. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2005. p. 245-53.
54. Linß W, Fanghänel J. Thrombozyten. In: Histologie: Zytologie, allgemeine Histologie, mikroskopische Anatomie. 1. Auflage. Berlin, New York: de Gruyter; 1998. p. 111-3.
55. Classen M, Diehl V, Kochsiek K. Einführung in das Hämostasesystem. In: Innere Medizin. 6. Auflage. München: Elsevier GmbH; 2009. p. 552-5.
56. Behrends J, Bischofsberger J, Deutzmann R, Kurtz A, Wagner C, Hoth M et al. J. Primäre Hämostase. In: Physiologie. 1. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2009. p. 181-3.
57. Speckmann EJ, Hescheler J, Köhling R. Blutstillung, Blutgerinnung. In: Physiologie. 5. Auflage. München: Elsevier GmbH; 2008. p. 330-41.
58. Horn F, Moc I, Schneider N, Grillhösl C, Berghold S, Lindenmeier G. Das plasmatische Gerinnungssystem. In: Biochemie des Menschen - Das Lehrbuch für Medizinstudenten. 3. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2005. p. 525-8.
59. Kumar P, Clark M. Haemostasis. In: Kumar and Clark's Clinical Medicine. 7th ed. Elsevier Health Science; 2009. p. 431-4.
60. Richter G, Kaldenhoff R. Antigen-Antikörper-Reaktion. In: Praktische Biochemie - Grundlagen und Techniken. 1. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2003. p. 242-51.
61. Barthels M, von Depka M. Aktivierungsmarker der Gerinnung. In: Das Gerinnungskompodium: Schnellorientierung, Befundinterpretation, klinische Konsequenzen. 1. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2003. p. 586-604.
62. Siemens Enzygnost F1+2 micro - Bedienungsanleitung. 1998 Mai;
63. Siemens Enzygnost TAT micro - Bedienungsanleitung. 2008 März;
64. Pötzsch B, Madlener K. Blutungszeit, Thromboelastographie und PFA-100. In: Hämostaseologie: Grundlagen, Diagnostik und Therapie. 2. Auflage. Springer; 2009. p. 839-44.
65. Rugeri L, Levrat A, David JS, Delecroix E, Floccard B, Gros A et al. Diagnosis of early coagulation abnormalities in trauma patients by rotation thrombelastography. J Thromb Haemost. 2007 Feb;5(2):289-95.
66. Lang T, von Depka M. Diagnostische Möglichkeiten und Grenzen der Thrombelastometrie/-graphie. Hämostaseologie. 2006;26(1):20-9.
67. Wetzka B, Bonn C, Zahradnik HP. Gerinnungsbeurteilung in unkomplizierten und hypertensiven Schwangerschaften mittels Thrombelastometrie - Einsatz des ROTEM in der Geburtshilfe. 2004;64:1184-91.

68. Daraktchiev AT. Evaluation eines neuen Thrombelastographie-Verfahrens - ROTEM (Rotationsthrombelastometrie). Dissertation an der Philips-Universität Marburg; 2009.
69. Bischof D, Dalbert S, Zollinger A, Gauter MT, Hofer CK. Thromboelastography in the surgical patient. *Minerva Anesthesiol.* 2010 Feb;76:131-7.
70. Systembeschreibung ROTEG. 2001;
71. Barthels M, von Depka M. Thromboelastogramm/ Rotationsthromboelastographie. In: *Das Gerinnungskompendium: Schnellorientierung, Befundinterpretation, klinische Konsequenzen.* 1. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2003. p. 367-72.
72. Cvirn G, Gallistl S, Cimenti C, Rosenkranz A, Wagner T, Hoerl G et al. Coagulation and platelet aggregation induced by the physiological relevant activator collagen/tissue factor. *Hofburg Vienna*: 2009.
73. Andrew M, Paes B, Milner R, Johnston M, Mitchell L, Tollefsen DM et al. Development of the human coagulation system in the full-term infant. *Blood.* 1987 Juli;70(1):165-72.
74. Andrew M, Vegh P, Johnston M, Bowker J, Ofosu F, Mitchell L. Maturation of the hemostatic system during childhood. *Blood.* 1992 Okt;80(8):1998-2005.
75. Kuhle S, Male C, Mitchell L. Developmental Hemostasis: Pro- and Anticoagulant Systems during Childhood. *Semin Thromb Hemost.* 2003 Aug;29(4):329-38.
76. Tiller FW, Stein B. *Das klinische Labor.* 2.Auflage. Landsberg: ecomed MEDIZIN; 2005.
77. Aufenfinger J, Bertsch T, Bidlingmaier M, Blum HE, Boesken WH, Conrad K. *Das Laborbuch für Klinik und Praxis.* 2.Auflage. München: Elsevier GmbH; 2009.
78. Elmas E, Kaelsch T, Wolpert C, Sueselbeck T, Bertsch T, Dempfle CE et al. Assessment of markers of thrombin generation in patients with acute myocardial infarction complicated by ventricular fibrillation. *Clin Cardiol.* 2006;29(4):165-9.
79. Juutistenaho S, Vahtera E, Aranko K, Kekomäki R. Prothrombin activation fragment 1 + 2 as a marker of coagulation activation in cord blood collection for banking. *Transfus Med.* 2010 Aug;20(4):250-7.
80. Male C, Johnston M, Sparling C, Brooker L, Andrew M, Massicotte P. The influence of developmental haemostasis on the laboratory diagnosis and management of haemostatic disorders during infancy and childhood. *Clin Lab Med.* 1999 März;19(1):36-69.
81. Massicotte MP, Dix D, Monagle P, Adams M, Andrew M. Central venous catheter related thrombosis in children: analysis of the Canadian Registry of Venous Thromboembolic Complications. *J Pediatr.* 1998 Dez;133(6):770-6.

82. Lippi G, Franchini M, Montagnana M, Guidi GC. Coagulation testing in pediatric patients: the young are not just miniature adults. *Semin Thromb Hemost.* 2007 Nov;33(8):816-20.
83. Vielhaber H, Kohlhase B, Koch HG, Kehl HG, Fliedner M, Kececioglu D et al. Flush heparin during cardiac catheterization prevents long-term coagulation in children without APC-resistance-preliminary results. *Thromb Res.* 1996;81(6):651-6.
84. Cardigan RA, Hamilton-Davies S, McDonald S, Purdy G, Makie IJ, Webb AR et al. Haemostatic changes in the pulmonary blood during cardiopulmonary bypass. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 1996 Juli;7(5):567-77.
85. Petäjä J, Lundström U, Sairanen H, Marttinen E, Griffin JH. Central venous thrombosis after cardiac operations in children. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1996 Okt;112(4):883-9.
86. Straub A, Schiebold D, Wendel HP, Hamilton C, Wagner T, Schmid E et al. Using reagent-supported thromboelastometry (ROTEM) to monitor haemostatic changes in congenital heart surgery employing deep hypothermic circulatory arrest. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2008 Sep;34(3):641-7.
87. Sorensen B, Johansen P, Christiansen K, Woelke M, Ingerslev J. Whole blood coagulation thromboelastographic profiles employing minimal tissue factor activation. *J Thromb Haemost.* 2003;1(3):551-8.
88. Kang YG, Martin DJ, Marquez J, Lewis JH, Bontempo FA, Shaw BW et al. Intraoperative Changes in Blood Coagulation and Thromboelastographic Monitoring in Liver Transplantation. *Anesth Analg.* 1985 Sep;64(9):888-96.
89. Levrat A, Gros A, Rugeri L, Inaba K, Floccard B, Negrier C et al. Evaluation of rotation thromboelastography for the diagnosis of hyperfibrinolysis in trauma patients. *Br J Anaesth.* 2008 Apr;100(6):792-7.
90. Rouillet S, Pillot J, Freyburger G, Biais M, Quinart A, Rault A et al. Rotation thromboelastometry detects thrombocytopenia and hypofibrinogenaemia during orthotopic liver transplantation. *Br J Anaesth.* 2010 Feb;104(4):422-8.

Anhang -Projektplan

(Arbeits-)Titel	Der Einfluss von Herzkatheter-Untersuchungen auf das Gerinnungssystem: Ein Vergleich zwischen Kindern und Erwachsenen
Untertitel (optional)	/
Konzept erstellt von: Matrikelnummer: Studienkennzahl: Datum:	Kathrin Wodrig 0533390 O 202 17.02.2010
Betreuer: Institut: Weiterer Betreuer: MitarbeiterInnen	Gerhard Cvirn Institut für Physiologische Chemie Martin Köstenberger /
Kernfrage und Zielsetzung Wie lautet die Fragestellung? Warum ist diese Frage von Bedeutung? Welche Ergebnisse sind im Wesentlichen zu erwarten? Worin besteht der theoretische Kern der Arbeit? Sind die Forschungsfrage und die mit dem Projekt angestrebte Zielsetzung für Männer und Frauen gleichermaßen bedeutsam? Detaillierte Angaben!	Im Rahmen dieser Diplomarbeit soll untersucht werden, ob Herzkatheteruntersuchungen das Gerinnungssystem von pädiatrischen Patienten beeinflussen. Die Ergebnisse aus der vorliegenden Studie könnten dabei helfen, die Gründe für die klinisch beobachteten häufigen Blutungen und Thrombosen zu finden. Da Kinder wesentlich geringere Plasmaspiegel an Gerinnungsfaktoren besitzen, ist bei Kindern ein wesentlich größerer Einfluß der Herzkatheteruntersuchung auf das Gerinnungssystem zu erwarten als bei Erwachsenen. Es soll sowohl Plasma von Mädchen als auch von Buben untersucht werden und die jeweiligen Änderungen miteinander verglichen werden.

<p>Kurzbeschreibung</p> <p>Worin besteht der Neuigkeitswert?</p>	<p>Nach Herzkatheter-Untersuchungen kommt es häufig, besonders bei pädiatrischen Patienten, zu Thrombosen oder Blutungen. Der Einfluss von Herzkatheter-Untersuchungen auf das Gerinnungssystem wurde in mehreren Studien zwar schon bei Erwachsenen, aber noch nicht bei Kindern untersucht. Deshalb soll im Rahmen dieser Diplomarbeit der Einfluss von Herzkatheter-Untersuchungen auf Parameter der Gerinnungsaktivierung (Thrombin/Antithrombin-Komplexe, Prothrombin-Fragment 1 und 2), auf die Plasmakonzentration der wichtigsten Gerinnungsfaktoren (Fibrinogen, Prothrombin, Faktoren V, VII und X) und auf Gerinnungszeiten (Coagulation time, Clot formation time, ermittelt durch Thrombelastometrie) untersucht werden. Die Resultate dieser Studien sollen helfen, die den thromboembolischen bzw. hämorrhagischen Komplikationen zugrunde liegenden Mechanismen aufzuklären.</p>
<p>Methodenwahl</p> <p>Welche Methoden stehen zur Beantwortung der Frage zur Verfügung? Wieso wählen sie genau diese Methode?</p>	<p>Thrombin/Antithrombin-Komplexe und Prothrombin Fragment 1 und 2 sollen mittels ELISA-Testkits gemessen werden. Die Plasmakonzentrationen der Gerinnungsfaktoren I, II, V, VII und X sollen mittels Koagulationsmethode am BM/Hitachi 917 von Roche (Wien) gemessen werden. Die Thrombelastogramme sollen am TEM Coagulation Analyzer (ROTEM 05) gemessen werden. Alle diese</p>

	Messmethoden sind international etabliert und stellen den neuesten Stand der Technik dar.
<p>Datenerhebung</p> <p>Werden aufgrund der oben genannten Methodenwahl medizinische Daten benötigt? Wenn ja, welche?</p>	Nein
<p>Zeitplan (grob strukturiert)</p> <p>Wann wird mit der Arbeit begonnen?</p> <p>Wann ist voraussichtlich mit der Beendigung der Arbeit zu rechnen?</p> <p>Welche formalen Schritte sind für die Umsetzung der Diplomarbeit notwendig?</p>	<p>Beginn: 01.03.2010</p> <p>01.03.2010 - 31.03.2010: Literatursuche</p> <p>01.04.2010 - 30.04.2010: Erlernen der Messtechniken</p> <p>01.05.2010 - 30.06.2010: Messen der Aktivierungsparameter, Gerinnungsfaktor-Plasmakonzentrationen und der Thrombelastogramme</p> <p>01.07.2010 - 31.08.2010: Datenauswertung</p> <p>01.09.2010 - 30.09.2010: Präsentation der Resultate am Institut für Physiologische Chemie, Verfassen der Diplomarbeit</p> <p>Ende: 30.09.2010</p>
<p>Benötigte Ressourcen</p> <p>Werden Geld- oder Sachmittel von Einrichtungen der MUG benötigt?</p>	Nein

Lebenslauf



Persönliche Daten

Name: Kathrin Wodrig

Anschrift: Rosenberggürtel 24 / 2
A - 8010 Graz
Telefon: 0043 650 7037087
E-Mail: kathrin.wodrig@stud.medunigraz.at

Geburtsdatum: 01. November 1985

Geburtsort: Greifswald, Deutschland

Eltern: Vater: Axel Wodrig, Dipl.-Ing., Leiter EDV
Mutter: Renate Wodrig, geb. Buchholz,
Datenverarbeitungskauffrau

Geschwister: Kerstin Wodrig, Diplom -Verwaltungswirtin

Hochschulausbildung

seit 01. Oktober 2006 Diplomstudium Humanmedizin an der Medizinischen Universität Graz

01. Oktober 2005 bis 30. April 2006 Online-Semester Diplomstudium Humanmedizin an der Medizinischen Universität Graz

Famulaturen

02. bis 25. August 2010	RSUD Kota Hospital, Yogyakarta, Indonesien, Pädiatrie
06. bis 31. Juli 2009	Unfallkrankenhaus Boberg, Hamburg, Notfall- Ambulanz
02. bis 27. Februar 2009	Asklepios Klinik Barmbek, Hamburg, Nephrologie
04. bis 29. August 2008	Medizinische Klinik I, Osnabrück, Kardiologie

Vertiefte Ausbildung – Spezielle Studienmodule

Klinisch-topografische Anatomie der Extremitäten

Molekulare Analyse stress-induzierter Gene

Cased-based Learning in Klinik und Praxis

Medizinische Parasitologie

Notfallmedizin

Freiwillige Praktika

07. Juli bis 01. August 2008	Praktikum auf der Rettungswache Geesthacht
04. bis 29. Februar 2008	Praktikum in der Notaufnahme Johanniter- Krankenhaus Geesthacht
21. August bis 18. September 2006	Krankenpflegedienst im Klinikum für Innere Medizin auf der Gastroenterologie, Greifswald
01. Juli bis 30. September 2005	Pflegepraktikum im Klinikum für Innere Medizin auf der Nephrologie, Greifswald

Schulbildung

September 1996 bis Juni 2005	Otto-Hahn-Gymnasium, Geesthacht, Abschluss Abitur
September 1993 bis Juli 1996	Oberstadtschule Geesthacht
September 1992 bis Juli 1993	Martin-Andersen-Nexö-Grundschule, Greifswald

Kenntnisse

Fremdsprachen:	Englisch – fließend Französisch – gute Kenntnisse Latein (Latinum) - Grundkenntnisse
----------------	--

EDV- und fundierte PC-Kenntnisse

Sonstiges

Ausbildung zur Sanitäterin in Deutschland im Juli 2007

Ausbildung zur Rettungshelferin in Deutschland im August 2008

Ausbildung zur Rettungssanitäterin, voraussichtliche Beendigung dieser Ausbildung im Januar 2011

Langjährige Erfahrungen als Jugendgruppenleiterin in der Ev.-luth. Kirchengemeinde Geesthacht