

Das Gerinnungssystem während extrakorporaler Zirkulation

ZUSAMMENFASSUNG

Herzchirurgische Eingriffe führen zu einer Beeinträchtigung sowohl der plasmatischen als auch der thrombozytären Gerinnung, ca. 1–3 % der Patienten müssen aufgrund dieser Gerinnungsstörung revidiert werden. Die Ursachen für diese Gerinnungsstörungen sind mannigfaltig: Wesentliche pathophysiologische Mechanismen, die bei Einsatz der extrakorporalen Zirkulation auftreten, sind die notwendige Antikoagulation, die Aktivierung der plasmatischen Gerinnung und der Thrombozyten sowie inflammatorische Vorgänge. Es ist daher nicht verwunderlich, dass die Dauer der extrakorporalen Zirkulation und die Verwendung des Kardiotomiesaugers das Ausmaß der Gerinnungsstörung mitbestimmen. Pharmakologisch kann man hämostaseologisch bedingte Blutungen durch eine prophylaktische Hemmung des fibrinolytischen Systems mit Aprotinin, Tranexamsäure und Epsilonaminocapronsäure deutlich vermindern. Die zeitnahe Diagnostik von perioperativen Gerinnungsstörungen wird durch eine Vielzahl von Point-of-Care-Geräten versprochen, eine Senkung des Blutbedarfs konnte mittlerweile durch die Verwendung Thrombelastographie-basierter Algorithmen gezeigt werden. Neben der etablierten Therapie von Gerinnungsstörungen mit Blutprodukten wird möglicherweise rekombinanter Faktor VII in Zukunft das therapeutische Spektrum erweitern.

SCHLÜSSELWÖRTER

Extrakorporale Zirkulation, Gerinnungskaskade, Thrombozytenfunktion, Inflammation.

ABSTRACT

Cardiac surgery affects both coagulation and platelet function. This can lead to coagulopathy and, hence, surgical revision in 1 to 3 % of cardiac patients. There are many reasons for coagulation disturbances when extracorporeal circulation is used. The activation of coagulation factors, platelets and inflammatory processes as well as anticoagulation contribute to coagulopathy. Therefore, it is obvious that the duration of extracorporeal circulation and the use of

cardiotomy suction affect the dimension of the coagulopathy. It has been demonstrated that the prophylactic inhibition of fibrinolysis with aprotinin, tranexamic acid and epsilonaminocapronic acid markedly reduces bleeding. Point-of-care testing of hemostasis allows the rapid diagnosis of coagulopathy, thrombelastography-based algorithms help to reduce the need of transfusions. The therapy of coagulopathies is based on the application of blood components according to national guidelines. The therapeutic value of recombinant activated factor VII for the treatment of coagulopathy during cardiac surgery is under investigation.

KEY WORDS

Extracorporeal circulation, coagulation cascade, platelet function, inflammation.

EINLEITUNG

Blutungskomplikationen nach herzchirurgischen Eingriffen sind häufig, in der Literatur ist eine Häufigkeit von ca. 20 % beschrieben. Bei 2–6 % der Patienten muss eine Revision aufgrund von Blutungen erfolgen [1, 2]. Nur bei ca. 50 % der Patienten kann allerdings bei der Revision eine operative Ursache gefunden werden, so dass in den verbleibenden Fällen (1–3 %) eine Gerinnungsstörung postuliert werden muss.

Die Nachblutung sowie die notwendige Revision verschlechtern die Prognose von herzchirurgischen Patienten deutlich: Typische akute Folgen einer Blutung, die innerhalb weniger Minuten zu einer lebensbedrohlichen Situation führen können, sind der Volumenmangelschock und die Perikardtamponade. Aber auch nach erfolgreicher Revision und erfolgreicher Blutstillung steigt die Wahrscheinlichkeit für einen komplizierten und verlängerten Verlauf der intensivmedizinischen Behandlung an. So sind eine längere Beatmungspflichtigkeit aufgrund eines Lungenversagens, das vermehrte Auftreten von Herzrhythmusstörungen sowie eine erhöhte Infektionsrate häufig zu beobachten [3, 4].

Mittlerweile sind eine Reihe von Risikofaktoren für einen Transfusionsbedarf nach extrakorporaler Zirkulation identifiziert worden. Hierzu gehören Alter, Nierenin-

suffizienz, kleine Körperoberfläche, Notfallingriff und verlängerte Bypasszeit [5].

PHYSIOLOGIE DER BLUTGERINNUNG

Die Folgen von Antikoagulation, extrakorporaler Zirkulation und Hypothermie für das Gerinnungssystem sind mannigfaltig: Neben der Beeinflussung der plasmatischen Gerinnung und der Fibrinolyse wird auch die Funktion der Thrombozyten nachhaltig beeinflusst. Da Gerinnungssystem und Immunsystem entwicklungsgeschichtlich gesehen verwandte Systeme darstellen – beide dienen schließlich dem Schutz des Organismus bei Verletzung –, können auch immunologische Vorgänge zu Gerinnungsstörungen nach extrakorporaler Zirkulation führen.

Das Gerinnungssystem hat sich im Laufe der Evolution zu einem äußerst komplexen System entwickelt, da einerseits ein möglichst schneller Wundverschluss herbeigeführt werden muss, andererseits aber auch eine Gerinnung des Blutes im Gefäßsystem, also eine arterielle oder venöse Thrombose, vermieden werden muss. Die Blutstillung spielt sich in 2 Phasen ab: Ein erster provisorischer Verschluss wird durch Vasokonstriktion sowie durch Adhäsion und Aktivierung von Thrombozyten erzielt. In einer zweiten Phase nach Bildung der Thrombozytenaggregate wird die plasmatische Gerinnung aktiviert und so durch die Bildung eines Fibrinnetzes verstärkt. Obwohl die Kombination von Thrombozyten und plasmatischer Gerinnung für einen Wundverschluss unabdingbar ist, so gilt doch, dass im venösen Stromgebiet die plasmatische Gerinnung von größerer Bedeutung ist, während in Arterien, Arteriolen und Kapillaren Thrombozyten von größerer Wichtigkeit sind [6].

Zum System der Blutstillung gehören insgesamt 13 Gerinnungsfaktoren, die mit römischen Zahlen durchnummeriert sind. Die Benennung wurde nach der Reihenfolge der Entdeckung und nicht nach der Reihenfolge der Aktivierung bei der Blutgerinnung gewählt.

Beschrieben wurde die Gerinnungskaskade schon im Jahre 1964 [7, 8]. Eine schematische, vereinfachte Abbildung der Ge-

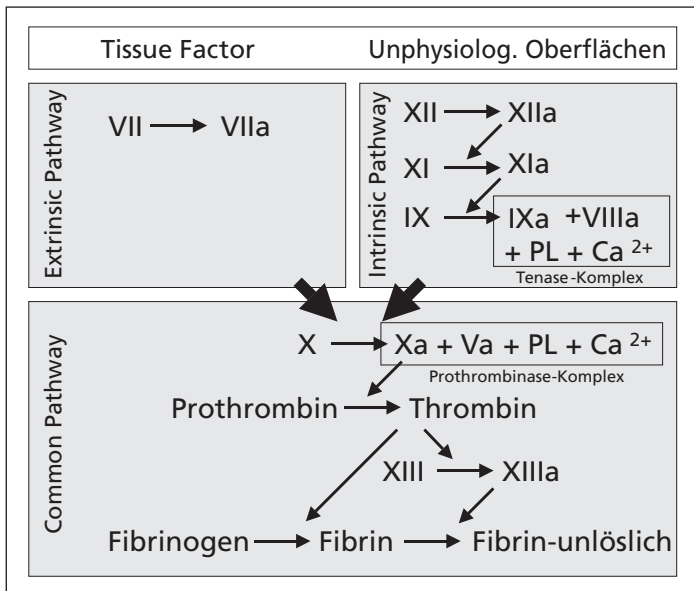


Abb. 1: Schema der Gerinnungskaskade, bestehend aus extrinsischem, intrinsischem und gemeinsamem (common) Pathway. Bei einer Verletzung kommt Faktor VII in Kontakt mit Tissue Factor, auf diese Weise wird das extrinsische Gerinnungssystem aktiviert. Kontakt mit unphysiologischen Oberflächen führt zu einer Aktivierung des Faktors XII. Phospholipide (PL) sind für die plasmatischen Gerinnungsvorgänge von großer Bedeutung. Sie finden sich bei nicht-aktivierten Thrombozyten auf der Zellmembraninnenseite, bei der Aktivierung von Thrombozyten werden diese Phospholipide durch einen so genannten „flip-flop“-Mechanismus zur Membranaußenseite transportiert. Der Tenase-Komplex wird durch Faktor IXa, VIIIa, Phospholipide und Ca^{2+} gebildet, der Prothrombinase-Komplex besteht aus Faktor Xa, Va, Phospholipiden und Ca^{2+} .

rinnungsvorgänge beim Menschen ist in Abbildung 1 gezeigt. Man erkennt, dass die Gerinnungskaskade prinzipiell auf zwei verschiedene Arten aktiviert werden kann. Der eine Mechanismus besteht darin, dass die Blutgerinnung durch einen Kontakt von Blut mit Gewebe zustande kommt, weshalb man diesen auch als extrinsisches System bezeichnet, da die Gerinnung durch einen Gerinnungsfaktor, den so genannten Tissue Factor (Synonyme sind Faktor III, Thrombokinase, Thromboplastin), zustande kommt. Den zweiten Mechanismus der Gerinnungsaktivierung bezeichnet man auch als intrinsisches System, dieses System wird beispielsweise durch Kontakt mit unphysiologischen Oberflächen aktiviert. Unabhängig davon, ob das extrinsische oder intrinsische Gerinnungssystem aktiviert wird, führt die Bildung von Thrombin aus Prothrombin letztlich zu einer Aktivierung von Fibrin aus Fibrinogen. Wichtig zu erwähnen ist, dass die Gerinnungsaktivierung streng räumlich begrenzt erfolgt: Initial beginnt die Gerinnung am verletzten Gewebe und läuft dann auf der Oberfläche von Thrombozyten ab.

Eine Reihe von Kontrollmechanismen verhindern, dass sich die Gerinnung auf das Gefäßsystem ausdehnt, also eine Thrombose entsteht. So tragen das Endo-

thel, der Blutfluss und das Fibrinolyse-system dazu bei, dass eine ausufernde Gerinnung vermieden wird. Weiterhin kommt Inhibitoren des Gerinnungssystems eine wichtige Funktion zu. So stellt das Antithrombin III (AT III) den wichtigsten Hemmer von Thrombin dar [9], daneben hemmt die Substanz auch die Faktoren XIIa, XIa, Xa, IXa und TF-VIIa. Auch die Wirkung von Heparin wird durch AT III vermittelt. Die Bedeutung von AT III zeigt sich auch anhand der Tatsache, dass Patienten mit einem angeborenen AT-III-Mangel häufig von Thrombosen betroffen sind. Weitere Inhibitoren

sind der Heparin-Kofaktor II, ein Thrombininhibitor [10], Tissue Factor Inhibitor (TFPI) [11] und der Protein C Inhibitor [12]. Auch der Abbau aktivierter Gerinnungsfaktoren durch Leber und retikuloendotheliales System ist in diesem Zusammenhang von enormer Bedeutung.

EXTRAKORPORALE ZIRKULATION UND GERINNUNGSSTÖRUNGEN

Während der extrakorporalen Zirkulation kommt es zu einem Abfall der Gerinnungsfaktoren, der nur teilweise durch die Hämodilution erklärt werden kann. Vielmehr geht man davon aus, dass ein Teil der Gerinnungsfaktoren durch Denaturierung bzw. Aktivierung an Blut-Luft-Grenzschichten von Kardiotomiesauger und Oxygenator verbraucht wird. So ist während des kardiopulmonalen Bypasses trotz Heparinisierung eine ständige Thrombinproduktion nachzuweisen [13]. Verbunden mit dieser Gerinnungsaktivierung ist auch eine Aktivierung von Thrombozyten und dem Endothel sowie eine Initiierung von inflammatorischen Vorgängen.

Als Hauptmechanismus für die Gerinnungsaktivierung wurde lange Zeit die Anlagerung und Aktivierung von Faktor XII an das Material angesehen, also eine Aktivierung des intrinsischen Systems [14]. Jedoch

zeigen eine Reihe neuerer Untersuchungen, dass vielmehr dem extrinsischen System eine maßgebliche Bedeutung zukommt [15]. So zeigte sich, dass selbst bei Patienten mit schwerem Faktor-XII-Mangel, und damit einem nicht funktionsfähigen intrinsischen Gerinnungssystem, eine starke Aktivierung des Gerinnungssystems im Rahmen einer extrakorporalen Zirkulation nachgewiesen werden kann [16]. Einen pathophysiologisch bedeutsamen Mechanismus, der zur Aktivierung des extrinsischen Gerinnungssystems bei extrakorporaler Zirkulation führt, konnten Kappelmeyer et al. aufzeigen [17]. Die Autoren zeigten, dass bei einer simulierten extrakorporalen Zirkulation Tissue Factor auf der Oberfläche von Monozyten exprimiert wird. Auch in vivo konnten bei herzchirurgischen Eingriffen hohe Konzentrationen zirkulierender Tissue Factors auf der Oberfläche von Monozyten nachgewiesen werden. Als Ursache der Tissue-Factor-Expression auf Monozyten und Endothel wird das operative Trauma sowie die Inflammation angesehen [18]. In Übereinstimmung mit dieser Sichtweise zeigen In-vitro-Studien, dass inflammatorische Mediatoren wie beispielsweise Tumor-Nekrose-Faktor (TNF), Interleukin-1 und Lipopolysaccharid zur Expression von Tissue Factor auf der Oberfläche von Endothelzellen und Monozyten führen [19, 20].

Auch aus dem Wundgebiet freigesetzter Tissue Factor trägt zu der Aktivierung des extrinsischen Systems bei. So konnten Chung et al. zeigen, dass das Perikard und die Pleurahöhle bedeutsame Mengen an Tissue Factor enthalten [21]. Die Relevanz dieser Befunde zeigt eine Studie von de Haan et al. 1995: Die Aktivierung des Gerinnungssystems fiel in dieser Studie deutlich geringer aus, wenn Blut aus der Pleurahöhle nicht retransfundiert wird, der Blutverlust war zudem geringer [22]. Die Ergebnisse wurden jüngst durch die Studie von Aldea et al. (2002) bestätigt [23].

DAS FIBRINOLYSESYSTEM

Während der extrakorporalen Zirkulation ist eine Steigerung der Fibrinolyse nachweisbar, jedoch normalisiert sich die Fibrinolyse bereits kurz nach Beendigung des Blutkontaktes mit den unphysiologischen Oberflächen. Die Steigerung der Fibrinolyse während der extrakorporalen Zirkulation tritt erst nach der Aktivierung der Gerinnung auf und ist somit als sekundäres Phänomen zu sehen [24]. Sowohl Faktor XIIa als auch Thrombin induzieren eine vermehrte Freisetzung von t-PA aus dem Endothel und erhöhen damit die Menge an

Plasmin, welches letztlich die Fibrinolyse bewirkt.

THROMBOZYTEN UND EXTRAKORPORALE ZIRKULATION

Im Verlauf der extrakorporalen Zirkulation kommt es zu einem Abfall der Thrombozytenzahl und auch zu einer Einschränkung der Funktion. Die Abnahme der Thrombozytenzahl ist hierbei nicht allein durch die Hämodilution durch das Priming-Volumen der Herz-Lungen-Maschine zu erklären, vielmehr ist eine Adhäsion an die Materialien des extrakorporalen Kreislaufs, eine Aktivierung und mechanische Zerstörung sowie eine Sequestrierung nachzuweisen [25, 26]. Weiterhin konnte eine Einschränkung der Adenosindiphosphat- und Kollagen-induzierten Thrombozytenaggregation nachgewiesen werden [27], die Thrombozytenfunktionsstörung bleibt auch postoperativ über längere Zeit bestehen [28].

In der Literatur werden eine Reihe von Maßnahmen diskutiert, die die Aktivierung von Thrombozyten während der extrakorporalen Zirkulation vermindern sollen. Neben dem unbestreitbaren Nutzen einer kontrollierten Benutzung des Kardiotomie-saugers unter Vermeidung von Luftblasen, wird der Nutzen und die Kosteneffizienz einer Heparinbeschichtung der Oberflächen, Verwendung von Mikrofiltern und Thrombozytenaggregationshemmern kontrovers diskutiert.

HYPOTHERMIE VERSUS NORMOTHERMIE

Bei den meisten herzchirurgischen Eingriffen wird die Hypothermie zur Protektion der Organe gegen Ischämie-bedingte Schäden genutzt. Neben diesen erwünschten Effekten zeigt eine Hypothermie jedoch auch deutliche Effekte auf Thrombozytenfunktion und plasmatische Gerinnung. Im Vergleich zu einem normothermen kardiopulmonalen Bypass ist der Abfall der Thrombozytenzahl bei einem Vorgehen unter Hypothermie deutlich höher, weiterhin wird auch die Funktion der Thrombozyten durch die Hypothermie beeinflusst [29, 30].

HEPARIN UND PROTAMIN

Da bislang keine idealen biokompatiblen Materialien für die extrakorporale Zirkulation existieren, ist die Verwendung eines Antikoagulans unabdingbar. Seit den ersten Eingriffen am Menschen unter Verwendung des kardiopulmonalen Bypasses bis zum heutigen Tag wird Heparin in der weitaus überwiegenden Zahl der Fälle

verwendet. Heparin entfaltet seine gerinnungshemmende Wirkung dadurch, dass es mit hoher Affinität an Antithrombin III (AT III) bindet [31]. Hierbei wird die Potenz von Antithrombin um das 1000fache gesteigert und dementsprechend die Bindung von Thrombin erhöht. Die Halbwertszeit von Heparin ist von vielen Faktoren abhängig. Bei einer Gabe von 100 U/kg beträgt die Halbwertszeit ca. 60 min, bei einer Dosierung von 400 U/kg steigt sie auf 240 min an [32]. Bei Hypothermie sinkt die Elimination deutlich ab, die durch retikuloendotheliales System, Leber und Niere erfolgt. Eine lebensbedrohliche Nebenwirkung des Heparins stellt die Heparin-induzierte Thrombozytopenie Typ II (HIT II) dar. Pathophysiologisch führt hierbei eine Heparin-gabe zu einer Produktion von Antikörpern, die Thrombozyten aktivieren. Pathognomonisch für ein HIT II ist daher ein Thrombozytenabfall und die Entstehung von Thrombosen. Diese können unterschiedliche Gefäßgebiete betreffen und so beispielsweise zu Myokardinfarkt, Schlaganfall, Darm- oder Extremitätenischämie führen. Zu diesem zunehmend an Bedeutung gewinnenden Thema sind aktuell einige Übersichtsartikel erschienen [33, 34, 35, 36].

Der entscheidende Vorteil des Heparins gegenüber allen anderen gerinnungshemmenden Substanzen ist der, dass seine Wirkung zuverlässig durch Protamin beendet werden kann. Diese Wirkung erklärt sich dadurch, dass Protamin Heparin bindet, der Komplex besitzt keine antikoagulatorische Wirkung. Die Effektivität der Antagonisierung einer Heparinwirkung mit Protamin hängt kritisch davon ab, dass das Verhältnis von Heparin zu Protamin 1:1 bis 1:1,3 beträgt. Nicht nur bei zu geringer Protamin-dosierung wird das Gerinnungssystem beeinträchtigt. Vielmehr führt auch eine Überdosierung von Protamin durch eine Hemmung von Thrombozytenaggregation und plasmatischem Gerinnungssystem zu einer erhöhten Blutungsneigung [37].

PROPHYLAXE VON GERINNUNGSSTÖRUNGEN

Aufgrund der Häufigkeit und Relevanz von Gerinnungsstörungen während extrakorporaler Zirkulation sind eine Reihe von prophylaktischen Therapien untersucht worden. In diesen Studien wurden Dosierungen von Heparin und Protamin, Verwendung von heparinisierten Systemen, Normothermie und pharmakologische Interventionen untersucht. Unter den pharmakologischen Interventionen haben sich insbesondere die

Fibrinolytika bewährt. So konnte gezeigt werden, dass Epsilonaminocapronsäure (Amicar[®]), Tranexamsäure (Cyklokapron[®]) und Aprotinin (Trasylol[®]) die Gerinnung verbessern und das Blutungsrisiko senken. So zeigen Metaanalysen, dass die Zahl der blutungsbedingten Revisionen, der Anteil der transfundierten Patienten und auch die Mortalität durch Antifibrinolytika deutlich gesenkt werden können [38, 39]. Ein typisches Schema für Aprotinin stellt die Gabe einer Loading Dose von 2.000.000 KIU gefolgt von 500.000 KIU/Stunde dar, auch die Effektivität einer halbierten Dosierung konnte gezeigt werden. Als wirksame Dosierungen von Tranexamsäure werden Einzelgaben von 10–15 mg/kg alle 6–8 Stunden angegeben. Welcher dieser Substanzen – auch unter Kostenaspekten – der Vorzug zu geben ist, war und ist Thema kontroverser Diskussionen [40, 41].

DIAGNOSTIK VON GERINNUNGSSTÖRUNGEN: POINT-OF-CARE-GERINNUNGSTESTS

1. ACT

Schon 1966 wurde der in der Herzchirurgie meistbenutzte Gerinnungstest, die Activated Clotting Time (ACT), von Hattersley beschrieben [42]. Das Verfahren wird insbesondere in den Fällen verwendet, in denen hohe Heparinkonzentrationen bestimmt werden müssen, da hier die Bestimmung der aPTT unzuverlässig ist [32].

Heutzutage gibt es eine Vielzahl von Point-of-Care-Gerinnungsgeräten, die mit unterschiedlichen Methoden oft nicht nur die ACT messen, sondern mit Hilfe von speziellen Kartuschen die aPTT sowie den Einfluss von Heparin durch Zugabe von Heparinase erfassen können. Interessant sind in diesem Zusammenhang die Ergebnisse von Despotis et al., die zeigen, dass während der extrakorporalen Zirkulation nur ein schwacher Zusammenhang zwischen ACT und Heparinplasmakonzentration bestand [43]. Dieses Ergebnis ist wahrscheinlich dadurch zu erklären, dass auch Temperatur und Hämatokrit den ACT-Wert beeinflussen. Ob allerdings die Bestimmung der Heparinkonzentration Vorteile gegenüber der Activated Clotting Time bietet, ist unklar.

2. Thrombelastographie

Die Thrombelastographie ist ein Verfahren zur Bestimmung der Kinetik der Thrombusentwicklung, das schon 1948 von Hartert entwickelt wurde [44]. Ein elastisch aufgehängter Stößel ragt bei diesem Verfahren in eine blutgefüllte Küvette, die sich

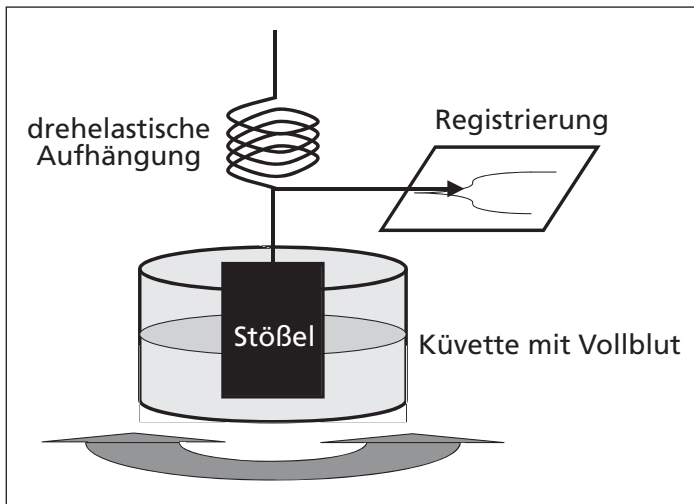


Abb. 2: Schematische Darstellung des Aufbaus eines Thrombelastographen. In ein blutgefülltes Gefäß, das regelmäßig um wenige Winkelgrade hin und her bewegt wird, ragt ein drehelastisch aufgehängter Stößel. Sobald das Blut gerinnt, erfolgt eine Auslenkung des Stößels, die zeitabhängig registriert wird. Das Ausmaß der Auslenkung ist hierbei abhängig von den mechanischen Eigenschaften des Gerinnsels.

in regelmäßigen Zeitabständen um wenige Winkelgrade bewegt. Bildet sich ein Thrombus, so wird der Stößel abhängig von den physikalischen Eigenschaften des Thrombus bewegt, die Auslenkung wird grafisch dargestellt (siehe Abb. 2). Zur Auswertung werden üblicherweise vier Variablen verwendet: Die Clotting Time beschreibt die Zeit bis zur Bildung des Gerinnsels, die maximale Amplitude stellt ein Maß für die Festigkeit des Thrombus dar. Der Winkel α beschreibt die Dynamik der Thrombusentwicklung, eine in der Aussage ähnliche Variable stellt die Clot Formation Time dar, die die Zeit von Beginn der Thrombusbildung bis zum Erreichen einer bestimmten Thrombusfestigkeit erfasst (siehe Abb. 3). Ein weiterer Parameter stellt das Verhältnis von maximaler Amplitude und Amplitude nach 60 Minuten dar.

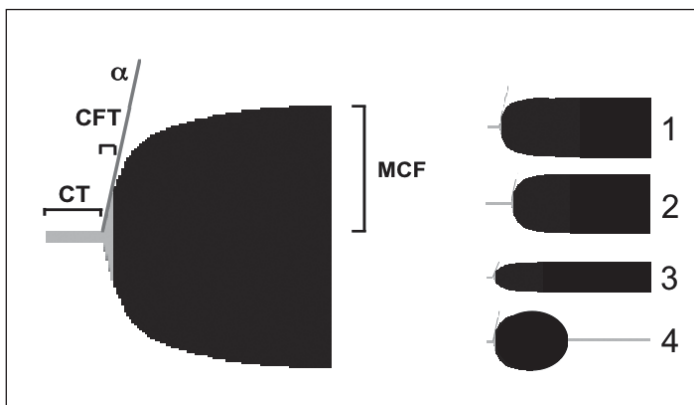


Abb. 3: Im linken Teil der Abbildung ist ein typisches Thrombelastogramm und die häufig verwendeten Messvariablen Clotting Time (CT), Clot Formation Time (CFT), der Winkel α und Maximal Clot Formation (MCF) aufgetragen. Im rechten Teil ist neben einem Normalbefund (1) die Veränderung bei Heparin (2), bei Thrombozytopenie oder -pathie (3) und bei Hyperfibrinolyse (4) gezeigt.

Eine Differenzierung der Gerinnungsstörungen ist durch charakteristische Muster, die sich bei plasmatischen und thrombozytären Störungen bzw. einer Hyperfibrinolyse ergeben, möglich.

Sowohl Nativ- als auch Zitratblutproben können für die Thrombelastographie verwendet werden. Bevorzugt wird oft die Messung mit Zitratblut, da hier die Proben für bis zu vier Stunden stabil sind, die Gerinnung wird dann durch Zugabe

Thrombelastographie mit hoher Sicherheit eine Gerinnungsstörung als Ursache einer Nachblutung ausschließen kann [47].

Während die „klassische“ Form der Thrombelastographie ohne Gerinnungsaktivatoren durchgeführt wird, wurden in den letzten Jahren zunehmend Modifikationen des ursprünglichen Verfahrens eingeführt. So kann beispielsweise das intrinsische oder extrinsische Gerinnungssystem aktiviert werden sowie eine In-vitro-Blockade der Thrombozytenfunktion, eine Spaltung von Heparin durch Heparinase oder auch eine Hemmung der Fibrinolyse können durchgeführt werden. Zurzeit liegen noch zu wenige Studien vor, um den Nutzen in Bezug auf Blutverlust und Transfusionen zu beurteilen. Jedoch erscheint es plausibel, dass eine genauere Kenntnis von Gerinnungsvorgängen in der perioperativen Phase sehr wohl geeignet ist, eine adäquate Gerinnungstherapie durchzuführen.

3. Thrombozytenfunktionstests

Für die zeitnahe Bestimmung der Thrombozytenfunktion sind zwei Geräte erhältlich, das PFA-100 (Dade-Behring) und der Platelet-Activated-Clotting-Test, welcher auf dem Hepcon-HMS-System (Medtronic) durchgeführt wird. Beim PFA-100 wird Vollblut durch eine mit einem Koagulans beschichtete definierte Öffnung gesaugt und die Zeit bis zum Verschluss der Öffnung gemessen. Beim Hepcon-Haemostasis-System wird der Gerinnungseintritt nach Aktivierung der Proben mit unterschiedlichen PAF-Konzentrationen gemessen. Die Bedeutung beider Geräte für die Diagnostik perioperativer Gerinnungsstörungen muss noch weiter untersucht werden [48].

THERAPIE VON GERINNUNGSSTÖRUNGEN

Nach wie vor stellt die bedarfsgerechte Gabe von Blutprodukten und Plasmaderivaten die etablierte Therapie bei Gerinnungsstörungen dar. Die Indikationen, Nebenwirkungen und auch Kontraindikationen sind ausführlich in den Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten, herausgegeben von der Bundesärztekammer, aufgeführt [49].

Eine Neuentwicklung, die möglicherweise in Zukunft das Vorgehen bei mikrovasculären, ansonsten therapierefraktären Blutungen verändern könnte, ist der rekombinante Faktor VII. Diese Substanz ist zugelassen für die Therapie von Hemmkörpern gegen Faktor VIII oder IX (Hemmkörperhämophilie), mittlerweile deuten zudem

erste Ergebnisse darauf hin, dass die Substanz in Zukunft eventuell auch bei Thrombozytopenien, großen operativen Eingriffen und Traumen, zur schnellen Korrektur bei lebensbedrohlicher Marcumar-Blutung und bei eingeschränkter Leberfunktion mit Erfolg angewendet werden kann [50]. Der Wirkmechanismus beruht darauf, dass durch die Bolusgabe von Faktor VIIa die Konzentration des aktivierten Faktors auf ein Vielfaches der physiologischen Konzentration angehoben wird. Hierdurch wird die Komplexbildung von Tissue Factor und rekombinanten Faktor VII und damit die Aktivierung des extrinsischen Systems an der Verletzungsstelle gesteigert. Da Tissue Factor innerhalb des Gefäßsystems nur in sehr geringen Konzentrationen nachweisbar ist, ist eine intravasale Aktivierung durch rekombinanten Faktor VIIa nicht zu erwarten. In Übereinstimmung mit diesen theoretischen Überlegungen zeigte sich, dass die Gabe von rekombinanten Faktor VIIa nur sehr selten zu thrombotischen Komplikationen führt [51]. Eine Reihe von Fallberichten weisen auf die Bedeutung der Substanz auch bei kardiochirurgischen Eingriffen hin, eine Pilotstudie zur Wirksamkeit der Substanz an 20 Patienten wird zur Zeit ausgewertet [52], in dieser Studie betrug die Dosierung des rekombinanten Faktors VIIa 90 µg/kg. Ein Hindernis für die breitere Anwendung von rekombinanten Faktor VIIa stellen neben dem Fehlen von aussagekräftigen Studien auch die hohen Kosten der Substanz dar.

SCHLUSSFOLGERUNGEN

Hauptursache von Gerinnungsstörungen während/nach extrakorporaler Zirkulation ist der Kontakt des Blutes mit unphysiologischen Oberflächen und die dadurch hervorgerufene Aktivierung von plasmatischer Gerinnung, Thrombozyten und Immunsystem. Durch die prophylaktische Gabe von Antifibrinolytika kann das Ausmaß dieser Gerinnungsstörung vermindert werden. Zur zeitnahen Gerinnungsdiagnostik eignen sich Point-of-Care-Geräte wie beispielsweise die Thrombelastographie. Therapeutisch stellt die Leitlinien-gerechte Gabe von Blutprodukten die Standardtherapie dar; ob durch rekombinanten Faktor VIIa das therapeutische Spektrum in Zukunft erweitert wird, bleibt abzuwarten.

Diese Arbeit wurde gefördert durch die Forschungskommission Düsseldorf für A. Koch und K. Zacharowski sowie der DFG für K. Zacharowski (Za243/8-1).

LITERATUR

- [1] Skubas NJ, Despotis GJ: Optimal management of bleeding complications after cardiac surgery. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth* 2001; 5: 217–228
- [2] Spiess BD: Maintenance of homeostasis in coagulation during cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1999; 13 (suppl): 2–5
- [3] Sellman M, Intonti MA, Ivvert T: Reoperations for bleeding after coronary artery bypass procedures during 25 years. *Eur J Cardiothorac Surg* 1997; 11: 521–527
- [4] Ottino G, De Paulis R, Pansini S, Rocca G, Tallone MV, Comoglio C, Costa P, Orzan F, Morea F: Major sternal wound infection after open heart surgery: a multivariate analysis of risk factors in 2,579 consecutive operative procedures. *Ann Thorac Surg* 1987; 44: 173–179
- [5] Parr KG, Patel MA, Dekker R, Levin R, Glynn R, Avorn J, Morde SE: Multivariate predictors of blood product use in cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2003; 17: 176–181
- [6] Breen P: Basics of coagulation pathways. *Int Anesthesiol Clin* 2004; 42: 1–9
- [7] MacFarlane RG: An enzyme cascade in the blood clotting mechanism, and its function as a biological amplifier. *Nature* 1964; 202: 498–499
- [8] Davie EW, Ratnoff OD: Waterfall sequence for intrinsic blood clotting. *Science* 1964; 145: 1310–1312
- [9] Rosenberg RD, Rosenberg JS: Natural anticoagulant mechanisms. *J Clin Invest* 1984; 74: 1–6
- [10] Tollefsen DM, Majerus DW, Blank MK: Heparin cofactor II. Purification and properties of a heparin-dependent inhibitor of thrombin in human plasma. *J Biol Chem* 1982; 257: 2162–2169
- [11] Rapaport SI: The extrinsic pathway inhibitor: a regulator of tissue factor-dependent blood coagulation. *Thromb Haemost* 1991; 66: 6–15
- [12] Suzuki K, Nishioka J, Hashimoto S: Protein C inhibitor. Purification from human plasma and characterization. *J Biol Chem* 1983; 258: 163–168
- [13] Despotis GJ, Filos KS, Zoys TN, Hogue CW Jr, Spitznagel E, Lappas DG: Factors associated with excessive postoperative blood loss and hemostatic transfusion requirements: a multivariate analysis in cardiac surgical patients. *Anesth Analg* 1996; 82: 13–21
- [14] Ziats NP, Pankowsky DA, Tierney BP, Ratnoff OD, Anderson JM: Adsorption of Hageman factor (factor XII) and other human plasma proteins to biomedical polymers. *J Lab Clin Med* 1990; 116: 687–696
- [15] Boisclair MD, Lane DA, Philippou H, Esnouf MP, Sheikh S, Hunt B, Smith KJ: Mechanisms of thrombin generation during surgery and cardiopulmonary bypass. *Blood* 1993; 82: 3350–3357
- [16] Burman JF, Chung HI, Lane DA, Philippou H, Adami A, Lincoln JC: Role of factor XII in thrombin generation and fibrinolysis during cardiopulmonary bypass. *Lancet* 1994; 344: 1192–1193
- [17] Kappelmayer J, Bernabei A, Edmunds LH Jr, Edgington TS, Colman RW: Tissue Factor is expressed on monocytes during simulated extracorporeal circulation. *Circ Res* 1993; 72: 1075–1081
- [18] Boyle EM Jr, Verrier ED, Spiess BD: Endothelial cell injury in cardiovascular surgery: the procoagulant response. *Ann Thorac Surg* 1996; 62: 1549–1557
- [19] Bevilacqua MP, Pober JS, Majeau GR, Fiers W, Cotran RS, Gimbrone MA Jr: Recombinant tumor necrosis factor induces procoagulant activity in cultured human vascular endothelium: characterization and comparison with the actions of interleukin. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986; 83: 4533–4537
- [20] Mackman N, Brand K, Edgington TS: Lipopolysaccharide-mediated transcriptional activation of the human tissue factor gene in THP-1 monocytic cells requires both activator protein 1 and nuclear factor kappa B binding sites. *J Exp Med* 1991; 174: 1517–1526
- [21] Chung JH, Gikakis N, Rao AK, Drake TA, Colman RW, Edmunds LH Jr: Pericardial blood activates the extrinsic coagulation pathway during clinical cardiopulmonary bypass. *Circulation* 1996; 93: 2014–2018
- [22] de Haan J, Boonstra PW, Monnick SH, Ebels T, van Oeveren W: Retransfusion of suctioned blood during cardiopulmonary bypass impairs hemostasis. *Ann Thorac Surg* 1995; 59: 901–907
- [23] Aldea GS, Soltow LO, Chandler WL, Triggs CM, Vocelka CR, Crockett GI, Shin YT, Curtis WE, Verrier ED: Limitation of thrombin generation, platelet activation, and inflammation by elimination of cardiomyotomy suction in patients undergoing coronary artery bypass grafting treated with heparin-bonded circuits. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002; 123: 742–755
- [24] Teufelsbauer H, Proidl S, Havel M, Vukovich T: Early activation of hemostasis during cardiopulmonary bypass: evidence for thrombin mediated hyperfibrinolysis. *Thromb Haemost* 1992; 68: 250–252
- [25] Holloway DS, Summaria L, Sandesara J, Vagher JP, Alexander JC, Caprini JA: Decreased platelet number and function and increased fibrinolysis contribute to postoperative bleeding in cardiopulmonary bypass patients. *Thromb Haemost* 1988; 59: 62–67
- [26] Weerasinghe A, Taylor KM: The platelet in cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1998; 66: 2145–2152
- [27] Harker LA, Malpass TW, Branson HE, Hessel EA 2nd, Slichter SJ: Mechanism of abnormal bleeding in patients undergoing cardiopulmonary bypass: acquired transient platelet dysfunction associated with selective alpha-granule release. *Blood* 1980; 56: 824–834
- [28] Greilich PE, Carr ME, Carr SL, Chang AS: Reductions in platelet force development by cardiopulmonary bypass are associated with hemorrhage. *Anesth Analg* 1995; 80: 459–465
- [29] Boldt J, Knothe C, Welters I, Dapper FL, Hempelmann G: Normothermic versus hypothermic cardiopulmonary bypass: do changes in coagulation differ? *Ann Thorac Surg* 1996; 62: 130–135
- [30] Valeri CR, Feingold H, Cassidy G, Ragno G, Khuri S, Altschule MD: Hypothermia-induced reversible platelet dysfunction. *Ann Surg* 1987; 205: 175–181
- [31] Rosenberg RD: Biochemistry of heparin antithrombin interactions, and the physiologic role of this natural anticoagulant mechanism. *Am J Med* 1989; 87: 2S–9S

- [32] Bull BS, Korpman RA, Huse WM, Briggs BD: Heparin therapy during extracorporeal circulation. I. Problems inherent in existing heparin protocols. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1975; 69: 674–684
- [33] Comunale ME, Van Cott EM: Heparin-induced thrombocytopenia. *Int Anesthesiol Clin* 2004; 42: 27–43
- [34] Merkle F, Koster A, Schäfer K, Schulz F: Intraoperatives Management von Patienten mit Heparin-induzierter Thrombozytopenie. *Kardiotechnik* 2004, 1: 11–15
- [35] Chong BH, Chong JH: Heparin-induced thrombocytopenia. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2004; 2: 547–559
- [36] Warkentin TE, Greinacher A: Heparin-induced thrombocytopenia: recognition, treatment, and prevention: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126 (3 Suppl): 311S–337S
- [37] Mochizuki T, Olson PJ, Szlam F, Ramsay JG, Levy JH: Protamine reversal of heparin affects platelet aggregation and activated clotting time after cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg* 1998; 87: 781–785
- [38] Fremes SE, Wong BI, Lee E, Mai R, Christakis GT, McLean RF, Goldman BS, Naylor CD: Meta-analysis of prophylactic drug treatment in the prevention of post-operative bleeding. *Ann Thorac Surg* 1994; 58: 1580–1588
- [39] Levi M, Cromheecke ME, de Jonge E, Prins MH, de Mol BJ, Briet E, Buller HR: Pharmacological strategies to decrease excessive blood loss in cardiac surgery: a meta-analysis of clinically relevant endpoints. *Lancet* 1999; 354: 1940–1947
- [40] Maslow A, Schwartz C: Cardiopulmonary bypass-associated coagulopathies and prophylactic therapy. *Int Anesthesiol Clin* 2004; 42: 103–133
- [41] Henry DA, Moxey AJ, Carless PA, O'Connell D, McClelland B, Henderson KM, Sly K, Laupacis A, Fergusson D: Anti-fibrinolytic use for minimizing perioperative allogeneic blood transfusion (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library, Issue 3, 2004*, Chichester, UK: John Wiley Sons, Ltd
- [42] Hattersley PG: Activated coagulation time of whole blood. *JAMA* 1966; 196: 436–440
- [43] Despotis GJ, Summerfield AL, Joist JH, Goodnough LT, Santoro SA, Spitznagel E, Cox JL, Lappas DG: Comparison of activated coagulation time and whole blood heparin measurements with laboratory plasma anti-Xa heparin concentration in patients having cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994; 108: 1076–1082
- [44] Hartert H: Blutgerinnungsstudien mit der Thrombelastographie, einem neuen Untersuchungsverfahren. *Klin Wschr* 1948; 26: 577–583
- [45] Spiess BD, Gillies BS, Chandler W, Verrier E: Changes in transfusion therapy and reexploration rate after institution of a blood management program in cardiac surgical patients. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1995; 9: 168–173
- [46] Shore-Lesserson L, Manspeizer HE, DePerio M, Francis S, Vela-Cantos F, Ergin MA: Thromboelastography-guided transfusion algorithm reduces transfusions in complex cardiac surgery. *Anesth Analg* 1999; 88: 312–319
- [47] Cammerer U, Dietrich W, Rampf T, Braun SL, Richter JA: The predictive value of modified computerized thromboelastography and platelet function analysis for postoperative blood loss in routine cardiac surgery. *Anesth Analg* 2003; 96: 51–57
- [48] Prisco D, Panizza R: Point-of-Care Testing of Hemostasis in Cardiac Surgery. *Thromb J* 2003; 1: 1
- [49] Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten, 3. überarbeitete und erweiterte Auflage, Herausgeber: Vorstand und wissenschaftlicher Beirat der Bundesärztekammer 2003, Deutscher Ärzte-Verlag
- [50] Goodnough LT, Lublin DM, Zhang L, Despotis G, Eby C: Transfusion medicine service policies for recombinant factor VIIa administration. *Transfusion* 2004; 44(9): 1325–1331
- [51] Hedner U, Erhardtsen E: Potential role for rFVIIa in transfusion medicine. *Transfusion* 2002; 42: 114–124
- [52] Herbertson M: Recombinant activated factor VII in cardiac surgery. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2004; 15 Suppl 1: S31–S32

Priv.-Doz. Dr. Matthias Hartmann
 Priv.-Doz. Dr. Kai Zacharowski,
 Jr.-Professur
 Klinik für Anästhesiologie
 Universitätsklinikum Düsseldorf
 Moorenstraße 5
 40225 Düsseldorf
 E-Mail:
 matthias.hartmann@uni-duesseldorf.de
 kai.zacharowski@uni-duesseldorf.de