Einfluss der Radiosynoviorthese des Kniegelenkes auf das Gerinnungssystem

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Zahnmedizin
des Fachbereichs Medizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von Sebastian Burock
aus Gießen

Gießen 2010

Interdisziplinärer Schwerpunkt für Hämostaseologie
Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH
Standort Gießen
Leiterin: Prof. Dr. med. B. Kemkes-Matthes

Gutachter: Prof. Dr. med. B. Kemkes-Matthes

Gutachter: PD Dr. med. U. Sachs

Tag der Disputation: 10.03.2011

1 EINLEITUNG 7
1.1 Hinführung zum Thema 7
1.2 Radiosynoviorthese 7
1.2.1 Geschichtliches 8
1.2.2 Therapieprinzip 8
1.2.3 Substanzen 9
1.2.4 Dosierung des Radionuklides 10
1.2.5 Nebenwirkungen der RSO 10
1.2.6 Kontraindikationen der RSO 10
1.3 Blutgerinnung 11
1.3.1 Tissue factor (TF) 14
1.3.2 Protein Z (PZ) 14
1.3.3 Thrombin activatible fibrinolysis Inhibitor (TAFI) 14
1.3.4 Thrombomodulin (TM) 15
1.3.5 D-Dimer 15
1.4 Thrombose 16
1.5 Zielsetzung 17
2 Patientenkollektiv und Methoden 18
2.1 Patienten 18
2.1.1 Grunderkrankung 18
2.1.2 Einschlusskriterien 19
2.1.3 Ausschlusskriterien 19
2.1.4 Patientenaufklärung 19
2.2 Methoden 20
2.2.1 Durchführung der Radiosynoviorthese 20
2.2.2 Übersicht über den zeitlichen Ablauf der Studie 21
2.2.3 Probengewinnung und -verarbeitung 22
2.2.4 Bestimmung der Gerinnungsparameter im Einzelnen 23
2.2.4.1 Quick-Wert (PT) 23
2.2.4.2 Aktivierte Partielle Thromboplastinzeit (aPTT) 23
2.2.4.3 Fibrinogen 24
2.2.4.4 D-Dimer 24
2.2.4.5 Faktor VIII:c 24

2.2.4.6 Von Willebrand-Faktor 25
2.2.4.7 ELISA-Technik: 25
2.2.4.8 Tissue factor (TF) 26
2.2.4.9 Protein Z (PZ) 26
2.2.4.10 Thrombomodulin (TM) 27
2.2.4.11 Thrombin activatible fibrinolysis inhibitor (TAFI) 27
2.2.4.12 Einflussfaktoren - Punktion und Ruhigstellung des articulatio genus sowie Unterschied zwischen langer und kurzer Ruhigstellung auf das Gerinnungssystem 27
2.3 Statistische Auswertung 28
3 Ergebnisse 29
3.1 Altersverteilung 29
3.2 Gerinnungsparameter 29
3.2.1 Quick-Wert (PT) 29
3.2.2 Aktivierte Partielle Thromboplastinzeit (aPTT) 31
3.2.3 Fibrinogen 33
3.2.4 D-Dimer 35
3.2.5 Faktor VIII:c 37
3.2.6 Von-Willebrand-Faktor 39
3.2.7 Tissue factor (TF) 41
3.2.8 Protein Z (PZ) 43
3.2.9 Thrombomodulin (TM) 45
3.2.10 Thrombin activatible fibrinolysis inhibitor (TAFI) 47
3.2.11 CRP 49
3.2.12 BSG 50
3.2.13 Vergleich der Einflussfaktoren Punktion und Ruhigstellung des articulatio genus sowie Unterschied zwischen langer und kurzer Ruhigstellung auf die gemessenen Parameter des Gerinnungssystems. 51
4 Diskussion 53
4.1 Quick, aPTT 54
4.2 Fibrinogen 54
4.3 Tissue Factor 55
4.4 vWF, Faktor VIII:c, TAFI 55

4.5 D-Dimer 56
4.6 Protein Z 57
4.7 Thrombomodulin 58
4.8 CRP 58
4.9 BSG 59
5 Schlussfolgerung 60
6 Zusammenfassung 61
7 Conclusion 62
8 Literaturverzeichnis 63
9 Erklärung 72
10 Danksagung 73

1 EINLEITUNG

1.1 Hinführung zum Thema

Patienten mit Knie-Erkrankungen aus dem rheumatischen Formenkreis und anderen Erkrankungen mit entzündlich veränderter Gelenkinnenhaut wurden bis vor einigen Jahren meist durch operative Entfernung der Gelenkinnenhaut behandelt.
Seit einiger Zeit wird oftmals ein weniger invasives Verfahren angewandt, das dem Patienten über Bestrahlung des Entzündungsgebietes Linderung verschaffen soll - die Radiosynoviorthese.

1.2 Radiosynoviorthese

Die Radiosynoviorthese (RSO) ist ein gängiges Verfahren zur Lokalbehandlung der rheumatoiden Arthritis (RA). Der Erfolg der Radiosynoviorthese wird durch zahlreiche Studien an Patienten mit RA belegt [Göbel, 1997; Menkes, 1977]. Etwa 50 bis 80 % der Gelenke mit Diagnose RA können so erfolgreich therapiert werden, dass die Patienten im Anschluss an die Therapie als beschwerdefrei zu bezeichnen sind. [Aguilera, 1994; Ansell, 1963; Bauer, 1976; Boerbooms, 1985; Crone-Munzebrock, 1985; Göbel, 1997; Kerschbaumer, 1980; Lueders, 1993; Menkes, 1979; Rau, 1983; Rozeboom, 2000; Savaser, 1999; Spooren, 1985; Teuber, 1978].
Auch bei Patienten mit Reiterarthritis, Psoriasisarthritis, Hämophilie-Arthropathie, villonodullärer Synovialitis sowie bei peripherem Gelenkbefall bei Morbus Bechterew sind mit der RSO gute Ergebnisse zu erzielen [Dawson, 1994; Erken, 1991; Kampen, 1999; Kat, 2000; Kröger, 1999; Stucki, 2002; Will, 2004].
Seit einigen Jahren stellen auch degenerative Gelenkveränderungen wie die Gonarthrose, sofern diese in ein aktives Stadium mit entzündlichen Prozessen übergeht, eine Indikation dar [Farahati, 2002; Kampen, 1999; Kröger, 1999; Muche, 2000; Spooren, 1985]. Eine Synovialitis infolge einer Knieendoprothesenimplantation (TEP) ist eine häufige postoperative Komplikation. Auch hier kommt die RSO zur Anwendung [Klett, 2001; Mödder, 1995; Mödder, 2001; Panholzer 2000].

1.2.1 Geschichtliches

Während bereits in den 50er Jahren des vergangenen Jahrhunderts durch Fellinger et. al erste Versuche unternommen wurden, chemische Substanzen intraartikulär zu injizieren, um eine Verödung der entzündlich veränderten Gelenkinnenhaut zu erzielen, wurde das Verfahren erstmals von Delbarre et al. im Jahre 1968 als Radiosynoviorthese bezeichnet. Es dient zur Wiederherstellung bzw. Erneuerung (Orthese) der Synovialis. Damals kamen Zytostatika (Osmiumsäure oder Varkozid) zur Anwendung. Diese Substanzen werden heute kaum noch verwendet [Boerbooms, 1985].

1963 berichten Ansell et al. erstmals über die Verwendung von radioaktiven Goldkolloiden (AU^{198}) zur intraartikulären Injektion. Dieses Radionuklid weist jedoch aufgrund der hohen Emission von Gammastrahlung sowie infolge des Abtransportes über Lymphbahnen und Leber eine hohe Strahlenbelastung für den Patienten auf und wird daher heutzutage nicht mehr verwendet.

Derzeit kommen ß-Strahlung-emittierende Radionuklide wie $Yttrium^{90}$, $Erbium^{169}$ oder $Rhenium^{186}$ zur Anwendung, welche eine weitaus geringere Strahlenbelastung darstellen.

1.2.2 Therapieprinzip

Mit der RSO sollen alle Bereiche der entzündlich veränderten Synovialis des zu behandelnden Gelenkes gleichmäßig bestrahlt werden. Die Radionuklide, im Falle des Kniegelenkes $Yttrium^{90}$-Zitrat, werden direkt in den Gelenkspalt appliziert. Um alle Bereiche mit entzündlicher Aktivität zu erreichen, ist es wichtig, dass die strahlende Substanz nach der Injektion homogen im Gelenkspalt verteilt ist. Um einen ungewollten vorzeitigen Abtransport des Radionuklides zu verhindern, wird das betreffende Gelenk im Anschluss an die RSO mittels einer individuell angefertigten Gipsschiene ruhiggestellt. Das Radionuklid wird vom Synovialendothel phagozytiert und erreicht die darunter gelegene gefäß- und nervreiche Tunica propria unter Schonung des Knorpels [Isomäki, 1972; Savaser, 1999; Webb, 1969]. Die von der Synovialis absorbierte Strahlendosis liegt im Mittel bei 70 bis 100 Gy [Müller-Brand, 1990]. Nach wenigen Wochen entsteht lokal eine Strahlennekrose der oberflächlichen Synovialzellen sowie eine mäßige Fibrose des stratum synoviale und der im Strahlenfeld gelegenen Gefäße. Die Filtrations- und Resorptionsrate der Synovialflüssigkeit sinken [Gratz, 2000; Müller 1974]. Nach RSO nehmen Anzahl und

Größe der Synovialzotten nachweislich ab. Weiter ist eine Abnahme der Hyperämie zu beobachten. [Yates, 1973]. Ziel ist die Fibrosierung der Synovialis, die bei gutem Therapieerfolg - jedoch erst nach einigen Monaten - nach vollständiger Rückbildung der mononukleären Infiltration der Gelenkinnenhaut beobachtet werden kann [Ford, 1983; Menkes, 1979; Mödder, 1995].

1.2.3 Substanzen

Zur Radiosynoviorthese werden ausschließlich Substanzen verwendet, die unter Abgabe von ß-Energie zerfallen. Es handelt sich um Korpuskularstrahler, die nach Einfang eines Neutrons im Gewebe kurzstreckige monoenergetische ß-Elektronen mit kontinuierlicher Energieverteilung ausstrahlen, wobei sie z.B. zur Ablation entzündlich veränderter Synovialis führen. Ein für die RSO verwendetes Radionuklid sollte folgende Eigenschaften aufweisen:

- Die ß-Energie muss das entzündlich veränderte Synovialgewebe durchdringen und abladieren, während der darunterliegende Gelenkknorpel und die darüberliegende Hautpartie nicht geschädigt werden dürfen.
- Das Radionuklid muss einerseits an Partikel ausreichend kleiner Größe binden, um phagozytiert werden zu können, andererseits darf es das Gelenk jedoch nicht verlassen.
- Die mittlere Partikelgröße liegt bei 2-5 µm. Die Partikel sollen biologisch abbaubar sein, ansonsten könnte eine Gewebegranulation induziert werden.

Abhängig von der Größe des zu behandelnden Gelenkes kommen derzeit verschiedene Radionuklide zur Anwendung. Bei kleineren Gelenken werden Substanzen mit geringer Reichweite, analog dazu bei größeren Gelenken Substanzen mit höherer Reichweite, verwendet.
Da in der Studie ausschliesslich RSO am Kniegelenk durchgeführt wurden, wird die Beschreibung auf Yttrium^{90}-Zitrat, welches hierzu derzeit das Radionuklid der Wahl darstellt, beschränkt.
Das Yttrium^{90}-Zitrat ist ein Radionuklid mit einer Reichweite von maximal 11mm im Weichgewebe. Es strahlt mit einer Energie von 2,26 MeV und besitzt eine Halbwertszeit von 64 Stunden. Es zerfällt unter Abgabe von ß-Strahlung zu stabilem Zirkonium^{90}. Dieses Produkt weist weder therapeutische noch toxische Aktivität auf.

Die kleinen Partikel des Yttrium^{90}-Zitrat vermögen einerseits, sich homogen in der Synovialflüssigkeit zu verteilen, wodurch eine maximale therapeutische Strahlenintensität auf die Synovia gewährleistet wird, andererseits sind sie ausreichend dimensioniert, um einem lymphogenen Abtransport weitgehend zu widerstehen. [Gratz, 2000].

1.2.4 Dosierung des Radionuklides

Da es bislang noch nicht gelungen ist, ein Verfahren zu entwickeln, mit dem die individuell notwendige Dosis exakt zu bestimmen ist, liegt die applizierte Menge des Radionuklides derzeit noch im Ermessen des Behandlers und beruht auf Schätz- bzw. Erfahrungswerten.

Allgemein ist die Dosis abhängig von der Größe des Gelenkes sowie der Beschaffenheit der Synovialis (Dicke, Struktur, Stärke der Entzündung). Zur Therapie des Kniegelenkes kommen Aktivitätsmengen von im Mittel 185 MBq zur Anwendung.

1.2.5 Nebenwirkungen der RSO

Im Falle eines Rückflusses der Radionuklide in den Stichkanal werden Strahlennekrosen der Haut und der darunter befindlichen Weichteile beobachtet [Müller-Brand, 1990]. Auch Strahlensynovialitiden werden beobachtet. Häufig geben Patienten ein Brennen bzw. Ziehen in der Region des Eingriffes an [Gratz, 2000]. Frühzeitige Entwicklung von Arthrosen oder die Entstehung von genetischen Schäden als denkbare Spätfolgen der RSO konnten bisher nicht bestätigt werden [Kerschbaumer, 1979; Mohr, 1977; Savaser, 1999].

1.2.6 Kontraindikationen der RSO

Absolute Kontraindikationen sind Schwangerschaft und Laktation. Auch bei septischen Gelenken, frischen Frakturen und lokalen Infektionen der Haut im Bereich der Einstichstelle sowie beim Vorliegen einer ruptuierten Poplitealzyste ist solch ein Eingriff obsolet [Farahati, 1999].

Patienten unter 20 Jahren sollten aufgrund des eventuell nicht abgeschlossenen Wachstums nicht behandelt werden [Farahati, 1999].

1.3 Blutgerinnung

Schon im Jahre 350 vor Christus wurde Blutgerinnung von den hippokratischen Ärzten beschrieben. Sie nahmen an, dass das in den Gefäßen zirkulierende Blut von Fasern durchzogen sei, welche der Hämostase dienen. Über 2200 Jahre später, im Jahre 1892, wurde erstmals beschrieben, dass im Blut eine Vorstufe von Thrombin zirkuliert [Schmidt, 1892]. Diese These wurde später von Paul Morawitz mit seinem im Jahre 1905 aufgestellten klassischen Schema der Blutgerinnung, welches noch heute als Grundlage für die Hämostaseologie dient, bekräftigt. Er beschrieb, dass unter Einfluss von Gewebethromboplastin Prothrombin in Thrombin überführt wird, welches wiederum Fibrinogen in Fibrin umwandelt. Dieses System wurde im Laufe der Zeit durch Erforschung der Einflussfaktoren auf die Gerinnung ergänzt. Auch Studien von Kemkes-Matthes (1991), Müller-Berghaus und Pötzsch (1999) konnten diese Ergebnisse später ergänzen.

Rudolph Marx prägte 1953 den Begriff der „Hämostaseologie“ als „Lehre vom Stehen und Steckenbleiben des Blutes“. Diese Bezeichnung umfasst nach Müller-Berghaus (1999) all jene Vorgänge, die zu einer effektiven Blutstillung beitragen. Hieraus ergab sich das heute allgemein anerkannte Schema der plasmatischen Gerinnung. Danach läuft die Gerinnung über zwei unterschiedliche Wege ab.

Hierzu zählen das intrinsische System, dem heute weit weniger Bedeutung zukommt als das früher der Fall war, und das extrinsische System.

Die intrinsische Aktivierung erfolgt an Fremdoberflächen, z.B. an verletzten Gefäßwänden, mithilfe des sogenannten Kontaktsystems, an dem der Faktor XII (Hageman-Faktor), das Präkallikrein und das High-Molecular-Weight-Kininogen, (HMWK) beteiligt sind.

Beim extrinsischen Weg spielt der Tissue-factor (TF) eine entscheidende Rolle. Er ist für eine rasche Aktivierung der plasmatischen Gerinnung über den Faktor VII (Proconvertin) verantwortlich.

Beide oben genannten Systeme aktivieren den Faktor X (Stuart-Prower-Faktor) und durchlaufen nachfolgend eine gemeinsame Endstrecke. Hierbei bildet aktivierter Faktor X gemeinsam mit seinem Kofaktor, Faktor V, sowie Calcium und Phospholipid, einen Komplex, der Prothrombin in Thrombin überführt. Schließlich werden Fibrin-Polymere unter Einfluss von Faktor XIII zu einem stabilen Gerinnsel vernetzt.

Dem prokoagulatorischen Ablauf des Hämostasesystems stehen das fibrinolytische System sowie Gerinnungsinhibitoren gegenüber. Unter physiologischen Bedingungen herrscht unter ihnen ein Gleichgewicht. Die Fibrinolyse erfolgt durch das proteolytische Schlüsselenzym Plasmin, welches in der Lage ist, Fibrin zu Fibrinopeptiden, den sogenannten D-Dimeren, abzubauen. Plasminogen ist die Vorstufe von Plasmin. Die Aktivierung kann über verschiedene Plasminogen-Aktivatoren erfolgen. Einerseits kann Plasminogen durch den Gewebetyp tissue-Plasminogen-Activator (t-PA) aktiviert werden, andererseits erfolgt eine Aktivierung über Urokinase (u-PA) und Streptokinase [Barthels und Poliwoda, 1998].

Zu den Gerinnungshemmern werden Tissue-Factor-Pathway-Inhibitor (TFPI), Protein C und Protein S sowie Antithrombin (AT) gezählt. Sie verhindern eine übermäßige Ausbreitung der Thrombusbildung über das verletzte Areal hinaus.

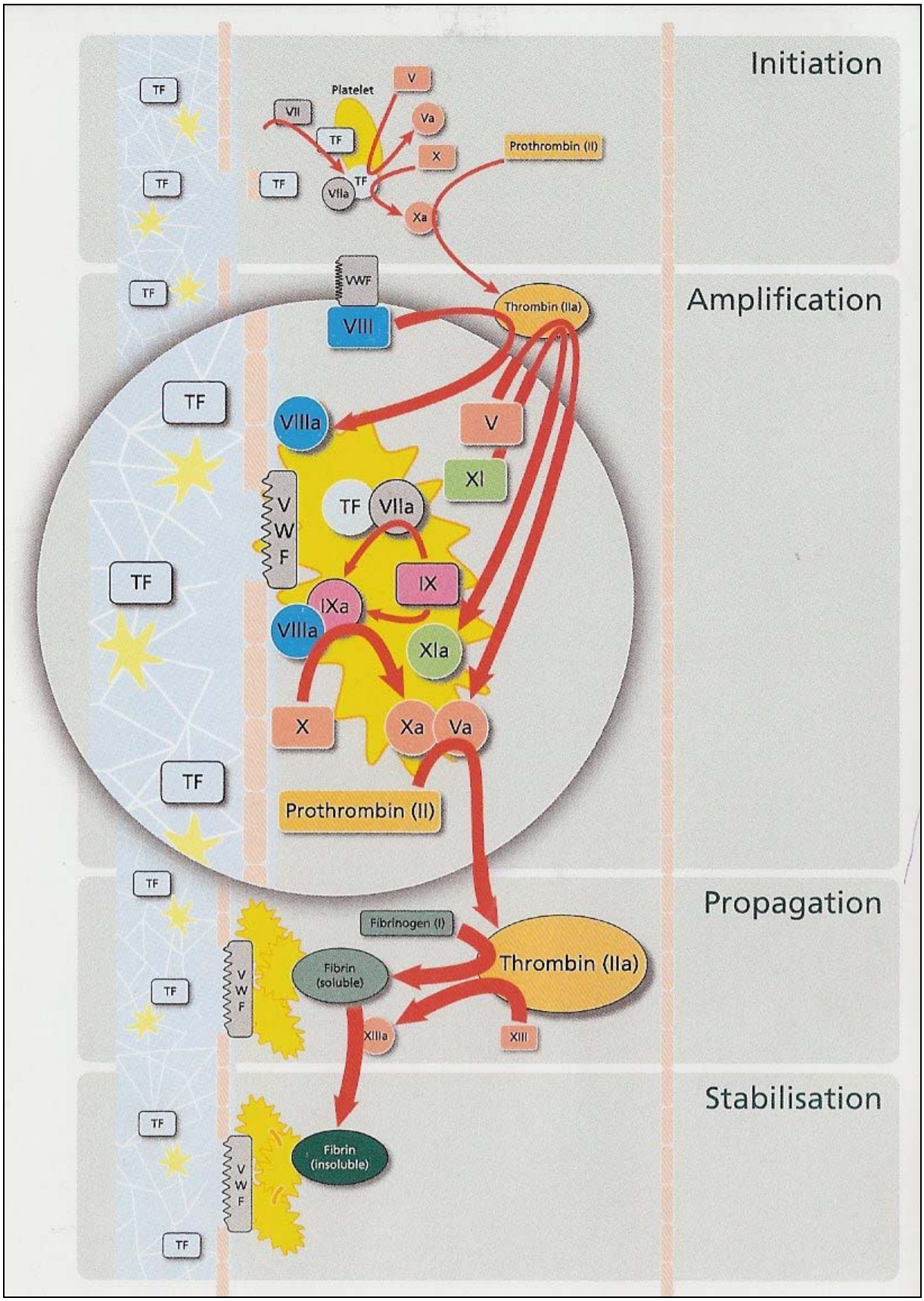

Abbildung 1: Schema der Blutgerinnungskaskade
(Quelle: CSL Behring GmbH, 35002 Marburg)

1.3.1 Tissue factor (TF)

In den achtziger Jahren gelang es ein Protein zu isolieren, welches für die thromboplastische Aktivität verantwortlich ist, und das heute allgemein unter dem Namen Tissue-Factor bzw. Gewebethromboplastin bekannt ist [Bach, 1981; Broze, 1985]. TF ist ein Membranprotein, das vorwiegend in Gefäßwänden lokalisiert ist. Es bildet gemeinsam mit Faktor VIIa einen Komplex, der als wichtigster Aktivator des extrinsischen Systems angesehen wird [Camici und Sagripanti, 1999; Cunningham, 1999; Mann, 1999]. Durch diese Komplexbildung erfolgt die Aktivierung der Faktoren IX und X 100 000-mal effizienter als durch den Faktor VIIa alleine.

1.3.2 Protein Z (PZ)

Protein Z ist ein Vitamin K-abhängiges Plasmaprotein. Syntheseort ist wie bei den übrigen Vitamin K-abhängigen Gerinnungsfaktoren II, VII, IX und X die Leber. Die Funktion von Protein Z ist derzeit noch weitgehend ungeklärt bzw. umstritten. Als erwiesen gilt, dass es in der Lage ist, Thrombin an der endothelialen Phospholipidoberfläche zu fixieren. Weiterhin dient es zusammen mit Calzium und Phospholipiden als Kofaktor für ein Protein im Plasma, das als Protein Z-abhängiger Protease Inhibitor (ZPI) bezeichnet wird. Die Wirkung des ZPI besteht in einer Inhibition des aktivierten Faktor X und wird in Anwesenheit von Protein Z um etwa den Faktor 1000 verstärkt [Yin, 2000; Broze, 1984, 2001; Kemkes-Matthes, 2001].

1.3.3 Thrombin activatible fibrinolysis Inhibitor (TAFI)

TAFI wird in der Leber als Proenzym synthetisiert. Es zirkuliert im Plasma und bildet teilweise einen Komplex mit Plasminogen. Thrombin und Plasmin aktivieren TAFI zu TAFIa, jedoch erfolgt eine Aktivierung effektiver durch den Thrombin-Thrombomodulin-Komplex. Die Fibrinolyse wird durch TAFIa gehemmt, indem es eine Konformationsänderung der Bindungsstelle für t-PA und Plasminogen am Fibrinmolekül auslöst. Die Auflösung eines Thrombus wird verzögert.
Erhöhte Spiegel an TAFI können fibrinolytische Kapazität vermindern, woraus ein erhöhtes Thrombose-Risiko resultiert.

1.3.4 Thrombomodulin (TM)

TM, ein membranständiger Thrombinrezeptor, verzögert den Gerinnungsablauf lokal. Thrombin bindet an TM und verliert dadurch seine prokoagulatorische Wirkung. Der Gerinnungsinhibitor Protein C wird durch Bindung an den Thrombin-Thrombomodulin-Komplex aktiviert.
Protein C und sein Kofaktor Protein S haben Einfluß auf die Gerinnungsfaktoren Va und VIIIa, indem sie diese inaktivieren [Kottke-Marchant, 2002].

1.3.5 D-Dimer

Die bei der Fibrinolyse bzw. Fibrinogenolyse durch den Plasmin-abhängigen Abbau von Fibrin und Fibrinogen entstehenden Spaltprodukte werden als D-Dimere bezeichnet. Es entstehen je zwei D-Degradationsprodukte und ein E-Degradationsprodukt [Barthels 2003].
Zur Erfassung einer Aktivierung des Gerinnungssystems mit sekundär aktivierter Fibrinolyse hat sich im Klinikalltag die Bestimmung der D-Dimere durchgesetzt. Liegt ein negativer D-Dimer-Test vor, kann eine Thrombose bzw. eine Lungenembolie zu 95% ausgeschlossen werden [Müller-Berghaus, 1999; Kemkes-Matthes, 2001].
Erhöhte Konzentrationen von D-Dimer sind unter anderem nachweisbar bei Patienten mit malignen Erkrankungen, nach chirurgischen Eingriffen, bei akutem Koronarsyndrom, in der Schwangerschaft, bei Infektionen und bei Patienten höheren Alters [Kruskal, 1987; Gustafsson, 1990; Raimondi, 1993; Becker, 1996].

1.4 Thrombose

Eine Thrombose ist eine lokale Blutgerinnselbildung in arteriellen oder venösen Blutgefäßen [Pschyrembel, 1994].

Die Hauptgefahr bei venösen Thrombosen besteht in der Verschleppung des Gerinnselpfropfes in Richtung Lunge mit den unter Umständen lebensbedrohenden Folgen einer Lungenembolie.

Die Thrombogenese wird meist ausgehend von der sogenannten Virchow-Trias diskutiert. Rudolf Virchow beschrieb, dass die Entstehung einer Thrombose auf dem Zusammenwirken von den drei Faktoren verlangsamte Zirkulation, Gefäßwandschäden und Hyperkoagulabilität durch Veränderungen der Blutzusammensetzung basiert. Die pathophysiologischen Vorstellungen Virchows zur Thrombusentstehung sind im Wesentlichen bis heute gültig [Hach, 2002; Breddin, 1989].

Das Thromboserisiko ist bei Frauen etwas höher als bei Männern und steigt mit zunehmendem Lebensalter. Auch das Körpergewicht spielt eine nicht unerhebliche Rolle. Als erwiesen gilt weiterhin, dass Immobilisierung einen prädisponierenden Faktor darstellt. Hierzu muss jedoch der Grad der Immobilisierung im Einzelfall berücksichtigt werden. Das Risiko ist bei Patienten, die bereits an einer Thrombose litten, um ein Vielfaches gegenüber bislang „Gesunden“ gesteigert. Auch andere Erkrankungen wie maligne Tumoren oder Herzinsuffizienz erhöhen das Thromboserisiko deutlich.

1.5 Zielsetzung

Eine Aktivierung des Gerinnungssystems kann eine Thrombose mit fatalen Folgen wie eine Lungenembolie zur Folge haben.

Es ist bisher unbekannt, ob durch die Kombination von, wenn auch kleinem, invasiven Eingiff (Punktion) und anschliessender Ruhigstellung ein Thromboserisiko besteht.

Ziel unserer Untersuchungen ist es, herauszufinden, ob durch die Radiosynoviorthese des Kniegelenkes eine Gerinnungsaktivierung bei den behandelten Patienten stattfindet.

Durch Anlegen einer Gipsschiene wird ein ungewollter Abtransport des Radionuklides aus dem Gelenkspalt verhindert.

Bedingt diese Ruhigstellung eine Aktivierung des Gerinnungssystems, und hat die Dauer der Immobilisierung Einfluss auf das Ausmaß der Aktivierung?

Sollte dies der Fall sein, rechtfertigt das Ausmaß der Aktivierung eine Thromboseprophylaxe, oder ist die Antikoagulation lediglich bei Patienten der speziellen Risikogruppe indiziert?

2 Patientenkollektiv und Methoden

2.1 Patienten

In der Zeit von April 2004 bis Mai 2005 wurden 50 Patienten (21m, 29w), im Alter von 62 ± 14 Jahren (23 bis 84 Lebensjahre) auf Veränderungen von Gerinnungsparametern während Radiosynoviorthese des Kniegelenkes untersucht. Insgesamt unterzogen sich 21 Männer und 29 Frauen dem Eingriff, wobei Labordaten nur von 47 Patienten vollständig vorliegen. Jene drei, deren Werte nicht vollständig vorliegen, versäumten die letzte Blutentnahme.

2.1.1 Grunderkrankung

Indikation für die RSO war bei 32 (64%) der insgesamt 50 Patienten eine aktivierte Arthrose. 11 (22%) Patienten litten an einer Synovialitis infolge einer Knieendoprothesenimplantation. Bei 5 (10%) Patienten lautete die Diagnose rheumatoide Arthritis, und bei jeweils einem Patienten lag eine Psoriasisarthritis (2%) bzw. eine Arthritis unklarer Genese (2%) vor.

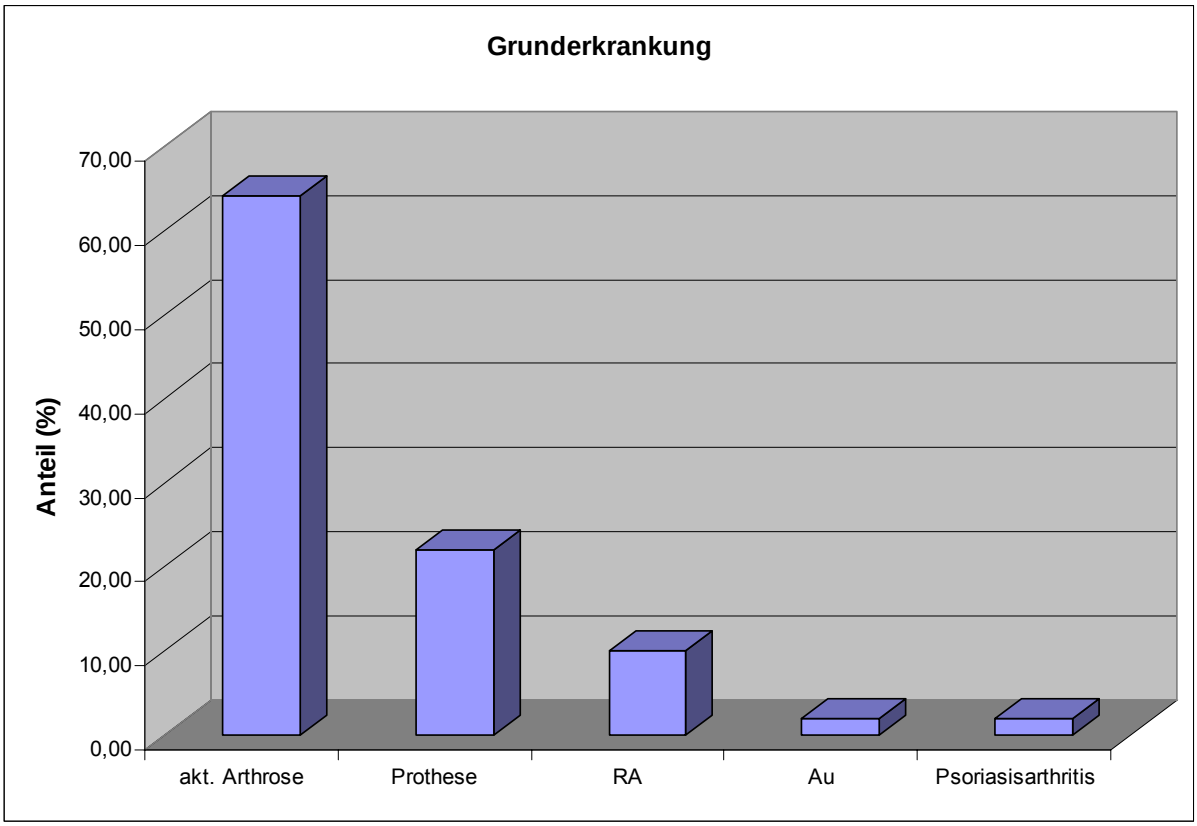

Abbildung 2: Indikationen zur Radiosynoviorthese bei 50 Patienten.

2.1.2 Einschlusskriterien

In die Untersuchungen wurden alle Patienten aufgenommen, die sich mit dem Verfahren der Radiosynoviorthese am Kniegelenk behandeln ließen. Die Patienten litten an rheumatischen Erkrankungen, wobei die die Gelenkinnenhaut überziehende Schleimhaut entzündlich verändert ist.

2.1.3 Ausschlusskriterien

Schwangere Patientinnen oder Patientinnen während der Laktation dürfen aus strahlenrechtlichen Gründen nicht behandelt werden. Auch bei Patienten mit akutem Hämarthros oder einer ruptuierten Poplitealzyste besteht absolute Kontraindikation. Weiterhin dürfen im Injektionsgebiet weder lokale Infektionen noch Hauterkrankungen vorliegen.
In die Studie wurden weder Patienten unter oraler Antikoagulation (z.B. Marcumar®) noch mit Heparin (z.B. Fraxiparin®) behandelte Patienten aufgenommen.

2.1.4 Patientenaufklärung

Alle an der Studie teilnehmenden Patienten wurden ausführlich über Ziel, praktische Durchführung sowie den zu erwartenden Nutzen der Untersuchung aufgeklärt und unterschrieben eine Einverständniserklärung.

Zu Beginn der Studie lag ein positives Votum der Ethikkommission vor.

2.2 Methoden

2.2.1 Durchführung der Radiosynoviorthese

Die Radiosynoviorthese wurde in allen Fällen vom selben Untersucher durchgeführt. Unter sterilen Kautelen erfolgte die Punktion des Kniegelenkes von lateral im Bereich des suprapatellaren Rezessus. Zu Beginn wurden Haut und Weichteile anästhesiert (Bupivacain, 0,2 bis 2,0 ml), direkt in das Gelenk wurde kein Lokalanästhetikum gespritzt. War ein Erguss im Kniegelenk vorhanden, wurde dieser so weit wie möglich abpunktiert. Die korrekte, intraartikuläre Nadellage wurde entweder durch Abpunktion des Ergusses oder durch Spülung des Gelenkes mit NaCl-Lösung verifiziert. Anschließend wurden im Mittel 210 MBq (186 – 239 MBq) ^{90}Y-Kolloid injiziert. Durch dieselbe Nadel wurde abschließend ein Kortikoid (Triamcinolon) injiziert.
Das Radionuklid wird stets durch Gabe eines gleichzeitig injizierten Kortisonpräparates (z.B. Triaminolonhexazetonit) begleitet. Hiervon werden folgende (zum Teil hypothetische) Effekte erwartet:

- eine evtl. Strahlensynovialitis mit Reizerguss (Knie) soll vermieden werden
- die entzündliche Komponente der Synovialitis (oberflächliche echoarme Struktur) wird durch Kortison rasch vermindert, so dass die Radiokolloide mit ihrer begrenzten Reichweite näher an den Pannus rücken und daher effektiver wirken [Mödder, 2003].

Abschließend wurde das Gelenk zur besseren Verteilung des Radionuklids passiv mehrmals bewegt. Im Anschluss an die Radiosynoviorthese wurde das behandelte Gelenk für 1 bzw. 3 Tage mittels dorsaler Hartschaumschiene (Krewifract, Krewi Medical Produkt GmbH, Willich) ruhiggestellt.

2.2.2 Übersicht über den zeitlichen Ablauf der Studie

- Blutentnahme (BE-1) direkt vor RSO (Nullprobe vor Radiosynoviorthese)
- Injektion eines Radionuklids (^{90}Yttrium) in den Gelenkraum des Kniegelenks über eine Kanüle.
- Anlegen einer dorsalen Hartschaumschiene zur Ruhigstellung des Kniegelenks über einen Zeitraum von 24h (bei 26 Patienten) und ca. 72 Stunden bei den restlichen 24 Patienten.
- BE-2 15 Minuten nach Injektion des Radionuklids
- BE-3 60 Minuten nach Injektion des Radionuklids
- Abnahme der Schiene ca. 24 Stunden nach Injektion des Radionuklids bei 26 Patienten
- Abnahme der Schiene ca. 72 Stunden nach Injektion des Radionuklids bei den restlichen 24 Patienten
- BE-4 ca. 72 Stunden nach Injektion des Radionuklids

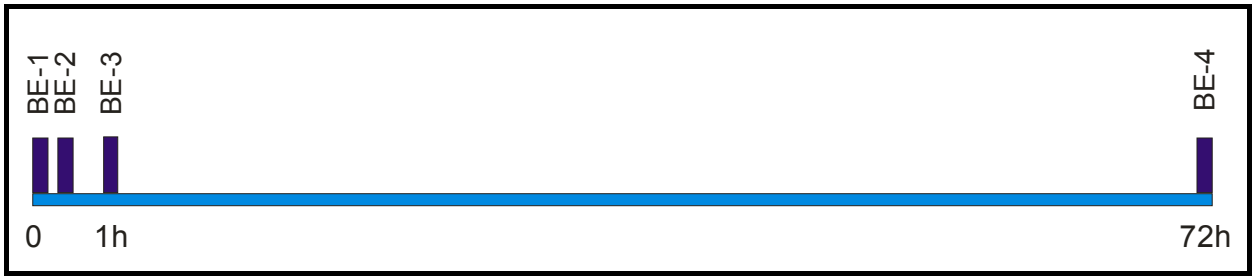

Abbildung 3: zeitlicher Ablauf der Blutentnahmen (BE)

Der Eingriff wurde ambulant durchgeführt, sodass die Patienten die Klinik im direkten Anschluss mit Gehhilfen verließen. Ruhiggestellt wurde lediglich das behandelte Kniegelenk, die Patienten sollten sich daraufhin so normal wie möglich verhalten. Es

wurde keine Bettruhe verordnet, wodurch sichergestellt war, dass der Pumpeffekt durch die Wadenmuskulatur beim Gehen weiterhin aktiv war.

2.2.3 Probengewinnung und -verarbeitung

Nach Aufklärung und Unterschreiben einer Einverständniserklärung zu unserer Studie erfolgte die erste Blutentnahme (BE-1). Diese wurde nach kurzem Venenstau mittels eines 21-Gauge Butterfly-Venenpunktionsbestecks durch möglichst schnelle und schonende Venenpunktion im Bereich der Ellenbeuge oder des Handrückens durchgeführt.

Pro Patient wurden zunächst ein EDTA-Röhrchen à 3 ml Blut und vier Citrat-Gerinnungsröhrchen à 3 ml Blut entnommen.
Das EDTA-Röhrchen wurde unmittelbar nach Entnahme bei minus 20°C tiefgefroren.
Das Blut in den vier Citrat-Gerinnungsröhrchen wurde direkt nach Entnahme im Verhältnis 9:1 mit Natriumcitratlösung durch langsames, vorsichtiges Kippen der Röhrchen vermischt. Anschließend wurde es in zwei Durchgängen bei 2000 G 20 Minuten lang zentrifugiert. Das so gewonnene Blutplasma wurde auf zwei Röhrchen zu je 1000 µl und 10 Eppendorf-Gefäße zu je ca. 300 µl verteilt und unmittelbar bei minus 20°C tiefgefroren und so bis zur Durchführung der Tests aufbewahrt.
Unmittelbar vor der Messung von Tissue-factor (TF), Thrombin activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI), Thrombomodulin (TM), Protein-Z (PZ), Quick, INR, aPTT, Fibrinogen, D-Dimer (DD), Faktor VIII (FVIII) und von Willebrand-Faktor (vWF) wurde das eingefrorene Plasma im Wasserbad bei 37°C 10 Minuten lang aufgetaut.

Nach erfolgter Injektion des Radionuklids (^{90}Yttrium) und nach Ruhigstellung des Gelenks wurden drei weitere Blutentnahmen (BE) durchgeführt, wobei bei BE- 2 (15 Minuten nach Behandlung) und bei BE-3 (60 Minuten nach Behandlung) sowie nach ca. 72 Stunden und nach Entfernung der Gipsschiene bei BE-4 je drei Citrat-Gerinnungsröhrchen entnommen wurden. Die Vorgehensweise mit dem Plasma bis zur Messung der einzelnen Gerinnungsparameter erfolgte analog dem Verfahren bei Blutentnahme-1.

2.2.4 Bestimmung der Gerinnungsparameter im Einzelnen

Die Bestimmung von Quick-, aPTT-, Fibrinogen- sowie D-Dimer-, Faktor VIII:c- und von Willebrand-Faktor-Werten wurden am BCS (Behring Coagulation Systems) der Fa. Dade Behring Marburg GmbH durchgeführt.

2.2.4.1 Quick-Wert (PT)

Reagenz: Thromborel® S Test der Firma Dade Behring Marburg GmbH
Thromborel® S dient der Bestimmung der Thromboplastinzeit (TPZ) nach Quick. Damit werden Störungen im Bereich des exogenen Systems (Faktoren II, V, VII und X) und des Fibrinogens erfasst.
Durch Inkubation von Plasma mit Gewebethromboplastin und Calcium wird die Gerinnungskaskade in Gang gesetzt. Aus Prothrombin entsteht Thrombin, welches Fibrinogen in Fibrin umwandelt. Die Zeit, die bis zur Bildung eines Fibringerinnsels vergeht, wird in Sekunden gemessen und in Prozent Gerinnungsaktivität (=Quick-Wert) oder als International Normalized Ratio (INR) angegeben. Der Referenzbereich beträgt 70-130% (Quick) bzw. 0,8-1,2 (INR).

2.2.4.2 Aktivierte Partielle Thromboplastinzeit (aPTT)

Reagenz: Pathromtin® SL Test der Firma Dade Behring Marburg GmbH
Pathromtin® SL ist geeignet zur Bestimmung der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit (aPTT) in menschlichem Citratplasma und ist ein Suchtest auf Gerinnungsstörungen des endogenen Systems. Er umfasst die Faktoren V, VIII:c und IX sowie Fibrinogen und die Kontaktfaktoren.
Die Aktivierung des endogenen Systems erfolgt nach Inkubation von Plasma mit Phospholipiden (partielle Thromboplastine) und einem Oberflächenaktivator (z.B. Basalmembranen, Kollagen). Durch Zugabe von Calcium-Ionen wird die Gerinnungskaskade in Gang gesetzt. Es wird die Zeit bis zur Gerinnselbildung gemessen und in Sekunden angegeben. Der Referenzbereich liegt bei 26-36 Sekunden.

2.2.4.3 Fibrinogen

Reagenz: Multifibren® U Test der Firma Dade Behring Marburg GmbH
Mit Multifibren® U erfolgt eine quantitative Bestimmung von Fibrinogen im Plasma nach verändertem Prinzip der Methode nach Clauss (Schnellmethode).
Hierbei wird Citrat-Plasma mit einem großen Überschuss an Thrombin zur Gerinnung gebracht, wobei die Gerinnungszeit weitgehend vom Fibrinogengehalt der Probe abhängt und dieser proportional ist. Das Ergebnis wird in g/l angegeben, wobei der Referenzbereich bei 1,77-4,00 g/l liegt.

2.2.4.4 D-Dimer

Reagenz: D-DIMER PLUS der Firma Dade Behring Marburg GmbH
D-DIMER PLUS ist ein Latex-verstärkter immunturbidimetrischer Test. Er dient der quantitativen Bestimmung quervernetzter Fibrinspaltprodukte.
Hierbei agglutinieren Polystyrolpartikel, an die kovalent ein monoklonaler Antikörper (DD5) gegen die Quervernetzungsregion quervernetzter Fibrinspaltprodukte (D-Dimer) gebunden ist, sobald sie mit D-Dimer enthaltenden Proben vermischt werden. Die Bindungsstelle der Quervernetzungsregion ist doppelt vorhanden, sodass ein Antikörper zur Agglutination genügt, welche über eine Trübungszunahme turbidimetrisch sichtbar wird. Das Ergebnis wird in µg/ml angegeben. Der Referenzbereich erstreckt sich bis 0,19 µg/ml.

2.2.4.5 Faktor VIII:c

Reagenz: Coagulation Factors VIII:c, IX, XI and XII der Firma Dade Behring GmbH
Bei diesem in-vitro-Diagnostikum wird die Aktivität des Faktors VIII:c im Plasma durch koagulometrische Methoden nachgewiesen. Zur Bestimmung wird die partielle Thromboplastinzeit (PTT) einer Mischung des Patientenplasmas mit einem entsprechenden Mangelplasma gemessen. Fehlt dem Patientenplasma der Faktor VIII:c, so ist es nicht in der Lage, das Fehlen dieses Faktors im Mangelplasma auszugleichen, was zu einer Verlängerung der PTT führt. Die Aktivität wird in Prozent der Norm anhand einer Bezugskurve ermittelt, die aus Tests mit Normalplasma resultieren. Der Referenzbereich liegt zwischen 70 und 150% der Norm.

2.2.4.6 Von Willebrand-Faktor

Reagenz: BC von Willebrand Reagent der Firma Dade Behring Marburg GmbH
Durch in der Probe enthaltenen von Willebrand-Faktor (Ristocetin-Kofactor) kommt es in Anwesenheit von Ristocetin zu einer Agglutination der im Willebrand-Reagenz enthaltenen stabilisierten Plättchen, wodurch wiederum die Trübung des Reagenzes vermindert wird. Das BCS-Gerät misst die Veränderung der optischen Dichte und bestimmt automatisch die Ristocetin-Kofaktor-Aktivität der Probe in Prozent der Norm. Der Referenzbereich liegt bei 58-172% der Norm.

Die Bestimmung der Plasma-Konzentrationen von Tissue-factor (TF), Protein-Z (PZ), Thrombomodulin (TM) und Thrombin activatible fibrinolysis inhibitor (TAFI) erfolgten anhand von ELISA-Testverfahren.

2.2.4.7 ELISA-Technik:

Der Enzyme-linked Immunosorbent Assay (ELISA), ist ein immunologisches Nachweisverfahren, welches auf einer enzymatischen Farbreaktion basiert.
Mit dem ELISA werden verschiedene biomolekulare Substanzen in einer Probe bestimmt. Hierbei kommt die Eigenschaft spezieller spezifischer Antikörper zur Anwendung, welche an den nachzuweisenden Stoff (Antigen) binden.
Die Antikörper - und zum Teil auch das Antigen – werden zuvor mit einem spezifischen Enzym markiert. Die von diesem Enzym katalysierte Reaktion dient als Beweis für ein Vorliegen des Antigens in der Probe.
Bei der sog. Sandwich-ELISA, der klassischen ELISA-Technik, kommen zwei Antikörper zur Anwendung. Beide binden hoch spezifisch an das nachzuweisende Antigen. Hierbei ist wichtig, dass beide Antikörper an jeweils unterschiedlicher Stelle an das Antigen binden, da sie sich sonst gegenseitig behindern würden. Der erste Antiköper bindet an einer festen Phase (meist spezielle Mikrotiterplatte mit 96 Vertiefungen). Die Probe mit dem nachzuweisenden Antigen wird in die jeweilige Vertiefung gegeben und für eine bestimmte Zeit inkubiert. Während dieser Zeit bindet der an die Platte gebundene Antikörper an das zu bestimmende Antigen aus der Probe. Anschliessend wird die Platte gewaschen, wodurch die ungebundenen Bestandteile der Probe entfernt werden. Zurück bleibt lediglich das an den ersten Antikörper gebundene Antigen. Im Folgenden wird ein Detektions-Antikörper

hinzugegeben, der an seinem Ende ein Enzym (meist Meerrettichperoxidase (HRP) oder Alkalische Phosphatase (AP)) gebunden hat. Dieser bindet ebenfalls an das Antigen, und es entsteht ein Antiköper-Antigen-Antiköper-Komplex (daher der Name Sandwich ELISA, da das Antigen zwischen die beiden Antiköper wie in einem Sandwich gepackt ist). Durch einen erneuten Waschschritt der Mikrotiterplatte wird wiederum der überschüssige zweite Antiköper entfernt. Schließlich wird ein Farbsubstrat zugegeben, welches mit Hilfe des Enzyms eine Farbreaktion bewirkt. Die Stärke dieser Farbreaktion ist anhand eines Photometers messbar, und die Intensität ist der Antigen-Konzentration der Probe proportional. Zur quantitativen Bestimmung der Konzentration des Antigens in der Probe wird neben der unbekannten Probe auch die Farbintensität mehrerer Standardproben mit bekannter Konzentration des Antigens bestimmt und verglichen.

2.2.4.8 Tissue factor (TF)

Reagenz: IMUBIND® Tissue factor ELISA Kit Product No. 845 der American Diagnostica Inc., Greenwich
Dieser ELISA Kit ist ein enzym-gebundener Immunoassay zur quantitativen Bestimmung menschlichen Tissue factors (TF, Gewebsthromboplastin) im Plasma. Der Test ist unabhängig von anderen Gerinnungsfaktoren und Gerinnungsinhibitoren prokoagulatorischer Aktivität und erkennt TF, TF-apo und TF-F.VII-Komplexe. Die gemessenen Werte werden mit den Werten einer Standardkurve verglichen. Eine solche Bezugskurve sollte für jede Bestimmung neu erstellt werden.
Der Referenzbereich liegt zwischen 0 und 1000 pg/ml.

2.2.4.9 Protein Z (PZ)

Reagenz: ASSERACHROM PROTEIN Z der Firma Diagnostica Stago, Frankreich
Hierbei handelt es sich um einen Test, bei dem die Mikrotiterplatte mit Faktor II-Fragmenten überzogen wird.
Das Protein Z der Probe bindet über das entsprechende Epitop an den Träger.
Es wird durch einen zweiten monoklonalen Antikörper, welcher gegen ein anderes Epitop des Protein Z gerichtet ist und mit Peroxid verbunden ist, präsentiert.
Nach Abbruch der Reaktion durch Schwefelsäure wird die erhaltene Färbung bei 492 nm gemessen.

Zwischen der beobachteten optischen Dichte und der Protein Z- Konzentration besteht eine direkte Verbindung.
Die mittlere normale Protein Z Konzentration beträgt 2900 µg/l.

2.2.4.10 Thrombomodulin (TM)

Reagenz: Asserachrom Thrombomodulin® von Diagnostica Stago, Frankreich
Hierbei erfolgt die Bestimmung von Thrombomodulin mit Hilfe eines Enzym - Immunassays, der zwei spezifische monoklonale Mausantikörper enthält. Nach Zugabe von Schwefelsäure wird die Extinktion bei 492 nm photometrisch gemessen.

2.2.4.11 Thrombin activatible fibrinolysis inhibitor (TAFI)

COALIZA® TAFI der Firma Chromogenix Instrumentation Laboratory Spa, Italien
COALIZA® TAFI dient der quantitativen Bestimmung des TAFI-Antigens im menschlichen Plasma oder in anderen Flüssigkeiten, in welchen TAFI vorkommen kann.
Das zu testende Plasma wird auf eine Mikrotiterplatte gebracht, die mit einem - spezifisch für menschliches TAFI - monoklonalen Antikörper überzogen ist. Falls vorhanden, wird das Protein auf der Platte fixiert.
Die Intensität der sich entwickelnden Färbung ist direkt proportional zur Konzentration des menschlichen TAFI der getesteten Probe.
Die Referenzwerte für den TAFI liegen zw. 40 und 250% der Norm.

2.2.4.12 Einflussfaktoren - Punktion und Ruhigstellung des articulatio genus sowie Unterschied zwischen langer und kurzer Ruhigstellung auf das Gerinnungssystem

Um eine Aussage treffen zu können, ob signifikante Veränderungen auf die einzelnen gemessenen Parameter der Gerinnung aus dem Eingriff (der Punktion sowie der Applikation des Radionuklides) resultieren, wurden Veränderungen zwischen erster (BE-1), zweiter (BE-2) und dritter (BE-3) Blutentnahme erfasst und miteinander verglichen.
Veränderungen durch Ruhigstellung des Gelenkes waren zwischen dritter (BE-3) und vierter (BE-4) Blutentnahme zu erwarten.
Eine weitere Fragestellung war, ob sich eine verlängerte Ruhigstellung des betreffenden Gelenkes von 72 Stunden gegenüber den nur für 24 Stunden immobilisierten Fällen bemerkbar macht.

2.3 Statistische Auswertung

Die Daten wurden mit Hilfe des Programms Microsoft Excel für Windows erfasst.
Die statistische Auswertung erfolgte in Zusammenarbeit mit dem Institut für medizinische Informatik (kommissarischer Leiter Prof. Dr. G. Weiler, stellvertretender Leiter: Dr. R.-H. Bödeker) mit Unterstützung durch Herrn Pabst und Frau Mann.
Die Berechnungen wurden mit den Statistik-Programmen SPSS (Statistic Program for Social Sciences) für Windows und STATISTICA durchgeführt.

Die einzelnen Parameter wurden deskriptiv anhand von Mittelwert, Minimum, Maximum und Standardabweichung dargestellt.
Unterschiede der Parameter im Verlauf der Blutentnahmen (BE) wurden anhand der Scheffé-Prozedur (einfaktorieller ANOVA-Test: Post-Hoc-Mehrfachvergleich) getestet.

Die Ergebnisse wurden anhand von Box-Whisper-Plot - Diagrammen für die jeweiligen Gerinnungsparameter graphisch dargestellt. Sie zeigen die Werte zwischen dem 1. und 3. Quartil, d.h. 25% bis 75% der Werte (I). Eingezeichnet ist der Median (—), der Minimal- (⊥) und Maximalwert (⊤) sowie Extremwerte unterhalb bzw. oberhalb des 1. bzw. 3. Quartils (>1,5-facher (O) und >3-facher (*) Interquartilsabstand).

3 Ergebnisse

3.1 Altersverteilung

Die Altersverteilung aller behandelten Personen der Studie reicht von 23 bis 84 Lebensjahren, wobei Mittelwert bei 62 Jahren und Median bei 63,5 Jahren liegen.

3.2 Gerinnungsparameter

Die Ergebnisse der jeweils bestimmten Gerinnungsparameter wurden dargestellt anhand der vier Blutentnahmezeitpunkte (BE 1 bis BE 4).

3.2.1 Quick-Wert (PT)

Die Quick-Werte der Patienten fielen im Verlauf des Beobachtungszeitraumes während der Radiosynoviorthese zunächst leicht ab (BE-2), kehrten dann aber relativ schnell wieder auf ihr ursprüngliches Niveau zurück.
Im Vergleich zur Nullprobenbestimmung (BE-1) liegt direkt nach der RSO (BE-2) ein signifikanter Abfall des Quick-Wertes mit $p<0,04$ vor, während diese Änderung bereits eine Stunde später (BE-3) mit $p<0,11$ nicht mehr nachweisbar ist. Für den Zeitraum der Ruhigstellung (BE-3->BE-4) zeigt sich wiederum eine signifikante Zunahme mit $p<0,03$.
Die nach Ruhigstellungsdauer getrennt betrachtete Ruhigstellungsphase
(BE-3 –>BE-4) liefert für kurze Ruhigstellung eine signifikante Zunahme von 96,24% auf 100,56% ($p<0,02$) während bei einer längeren Ruhigstellung von 72h keine signifikante Veränderung (95,31% auf 96,64%) nachweisbar ist ($p<0,77$).
Trotz zwischenzeitlicher Schwankungen blieben die Quick-Werte im Referenzbereich.

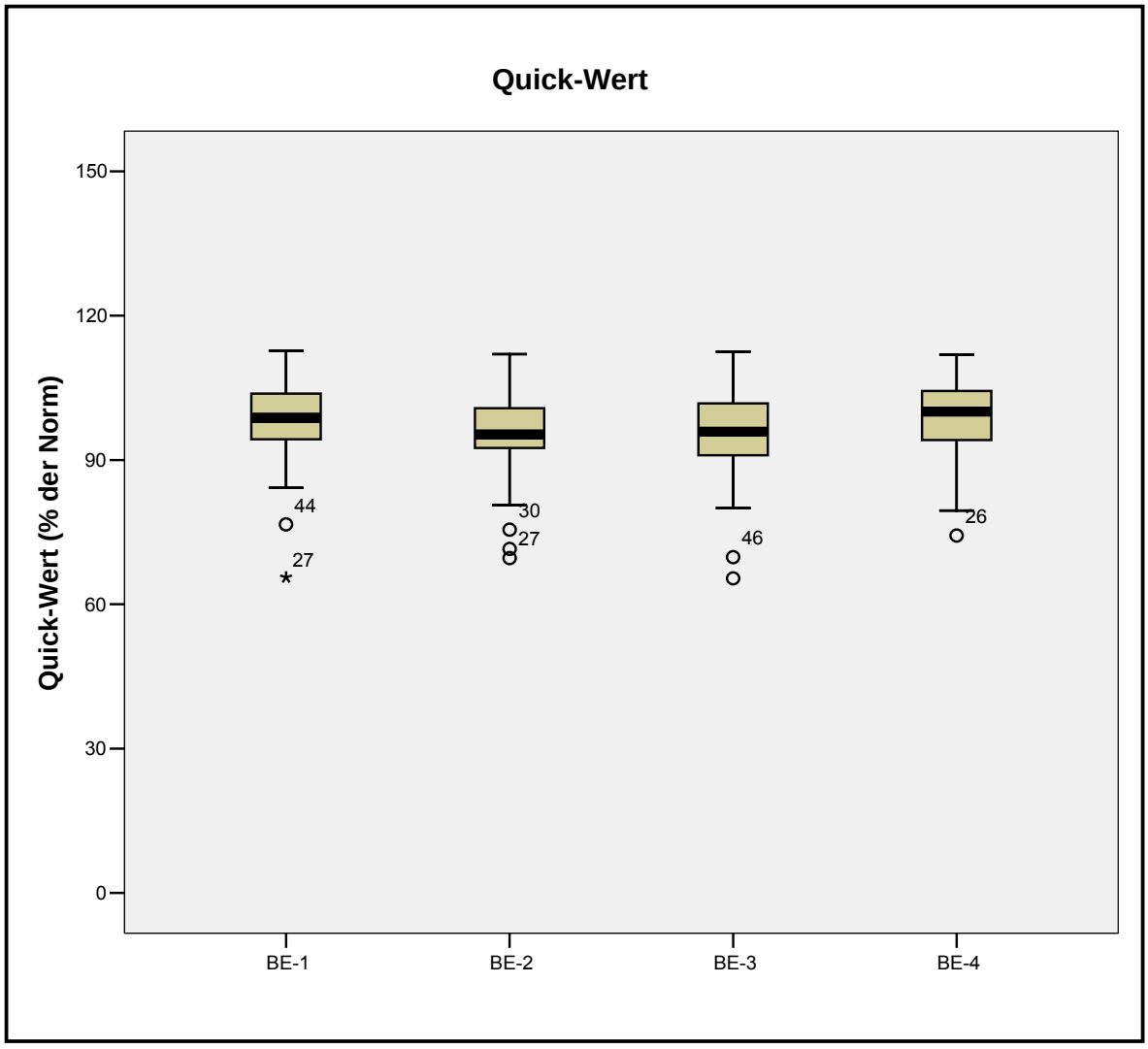

Abbildung 4: Quick-Median-Werte mit Minimum, Maximum und Extremwerten der vier Blutentnahmen der getesteten Patienten nach Durchführung der Radiosynoviorthese. (genaue Zeitpunkte der vier Blutentnahmen siehe Kapitel Patientenkollektiv und Methoden) Nicht nach Ruhigstellung getrennt.

Deskriptive Statistik

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
BE-1	48	65,6	112,7	98,060	8,2924
BE-2	48	69,6	112,0	95,342	9,1557
BE-3	48	65,4	112,5	95,792	9,7437
BE-4	48	74,3	111,9	98,683	7,7738
Gültige Werte	48				

Tabelle 1: Quick-Mittelwerte in % der Norm mit Minimum, Maximum und Standardabweichung der vier Blutentnahmen der getesteten Patienten nach Durchführung der Radiosynoviorthese.

3.2.2 Aktivierte Partielle Thromboplastinzeit (aPTT)

Die aktivierte partielle Thromboplastinzeit steigt nach Durchführung der Radiosynoviorthese kurzzeitig geringfügig an (BE-2), geht dann meist nach einer Stunde wieder auf ihr ursprüngliches Niveau zurück (BE-3) und fällt nach drei Tagen etwas weiter ab (BE-4). Sie bewegt sich stets in Referenzbereichen. Bei drei Patienten lagen die aPTT-Werte schon bei der ersten Probenentnahme mit über 40 Sekunden oberhalb des Referenzbereiches. (Patient Nr.1, 27 und 44). Die Werte der folgenden Blutentnahmen bewegten sich aber hinsichtlich Ihrer Veränderung nicht wesentlich different von denen der übrigen Patienten.

Die Signifikanz der aPTT-Werte liegt zunächst mit $p< 0,57$ (BE-2) bzw. $p< 0,96$ (BE-3) oberhalb des geforderten Niveaus von $p< 0,05$.

Nach drei Tagen (BE-4) liegt jedoch mit $p< 0,001$ ein signifikanter Abfall vor.

Die nach Ruhigstellungsdauer getrennt betrachtete Ruhigstellungsphase (BE-3 –>BE-4) liefert für kurze sowie lange Ruhigstellung eine signifikante Abnahme von 33,52s auf 31,58s bzw. von 33,48s auf 31,01s ($p<0,001$).

Trotz der Schwankungen bleiben die aPTT-Werte im Referenzbereich.

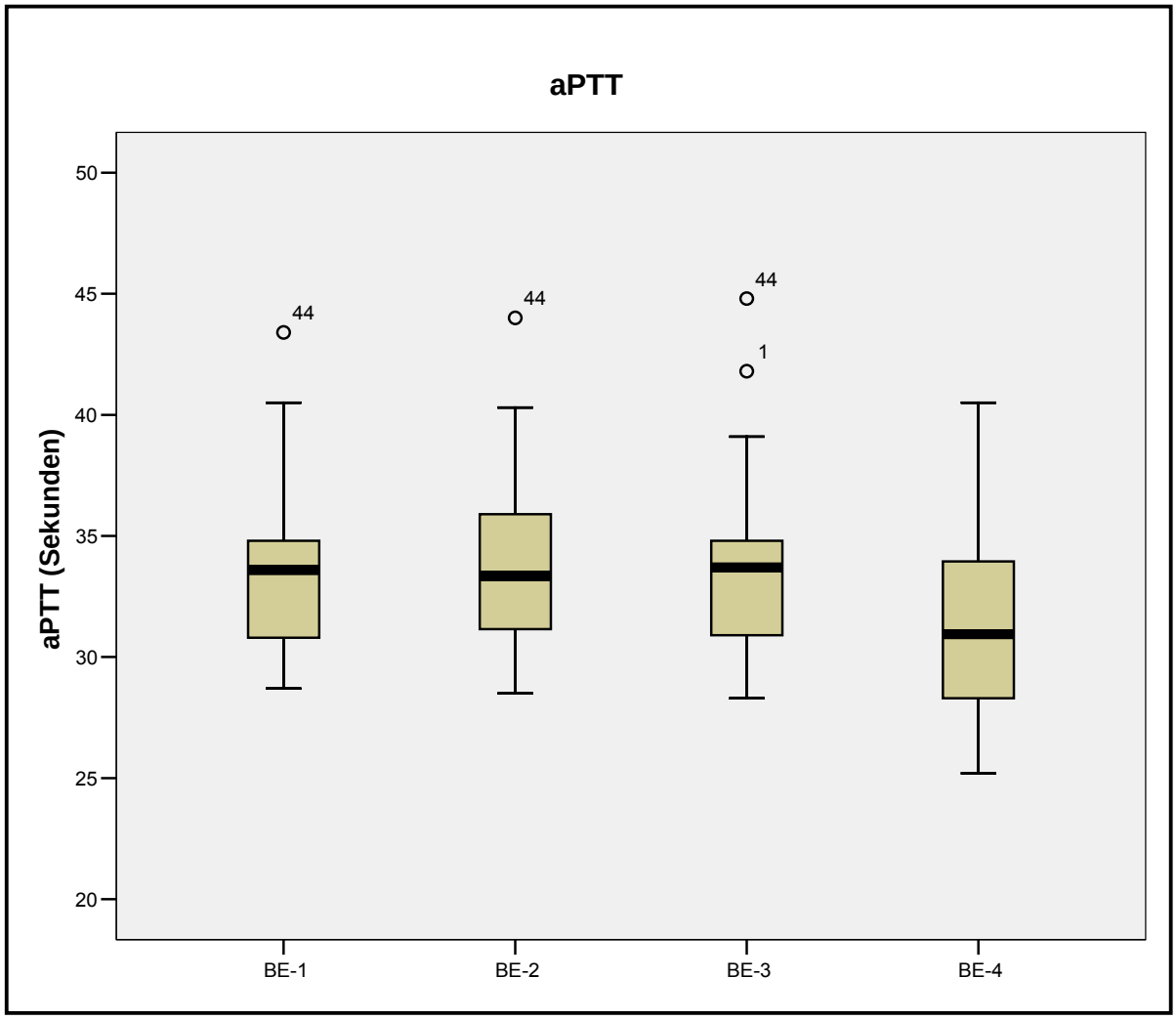

Abbildung 5: aPTT-Median-Werte in Sekunden mit Minimum, Maximum und Extremwerten der vier Blutentnahmen der getesteten Patienten nach Durchführung der Radiosynoviorthese. (genaue Zeitpunkte der vier Blutentnahmen siehe Kapitel Patientenkollektiv und Methoden)

Deskriptive Statistik

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
BE-1	48	28,7	43,4	33,323	3,1354
BE-2	48	28,5	44,0	33,733	3,2293
BE-3	48	28,3	44,8	33,502	3,3559
BE-4	48	25,2	40,5	31,285	3,4767
Gültige Werte	48				

Tabelle 2: aPTT-Mittelwerte in Sekunden mit Minimum, Maximum und Standardabweichung der vier Blutentnahmen der getesteten Patienten nach Durchführung der Radiosynoviorthese.

3.2.3 Fibrinogen

Die Mengen an Fibrinogen in den gemessenen Proben variieren nur leicht voneinander. Im Vergleich zu den Ausgangswerten der Nullprobe (BE-1) zeigt sich hier direkt nach dem Eingriff mit $p< 0,002$ (BE-2) ein signifikanter Abfall, welcher eine Stunde später mit $p< 0,41$ (BE-3) nicht mehr nachgewiesen werden kann. Drei Tage später zeigt sich wiederum ein signifikanter Abfall mit $p<0,05$, jedoch rangieren die Fibrinogen-Konzentrationen in der Norm, sofern dies auch bei der Nullprobe (BE-1) der Fall war. Bei einigen der Patienten lag Fibrinogen in der Nullprobe erheblich oberhalb der Norm (z.B. Patient Nr.8 6,21g/l).

Die nach Ruhigstellungsdauer getrennt betrachtete Ruhigstellungsphase (BE-3 –>BE-4) liefert für kurze Ruhigstellung einen signifikanten Abfall von 3,27g/l auf 3,01g/l ($p<0,04$). Bei einer verlängerten Ruhigstellungsphase zeigt sich hingegen keine signifikante Veränderung (3,31g/l auf 3,19g/l) ($p<0,52$).

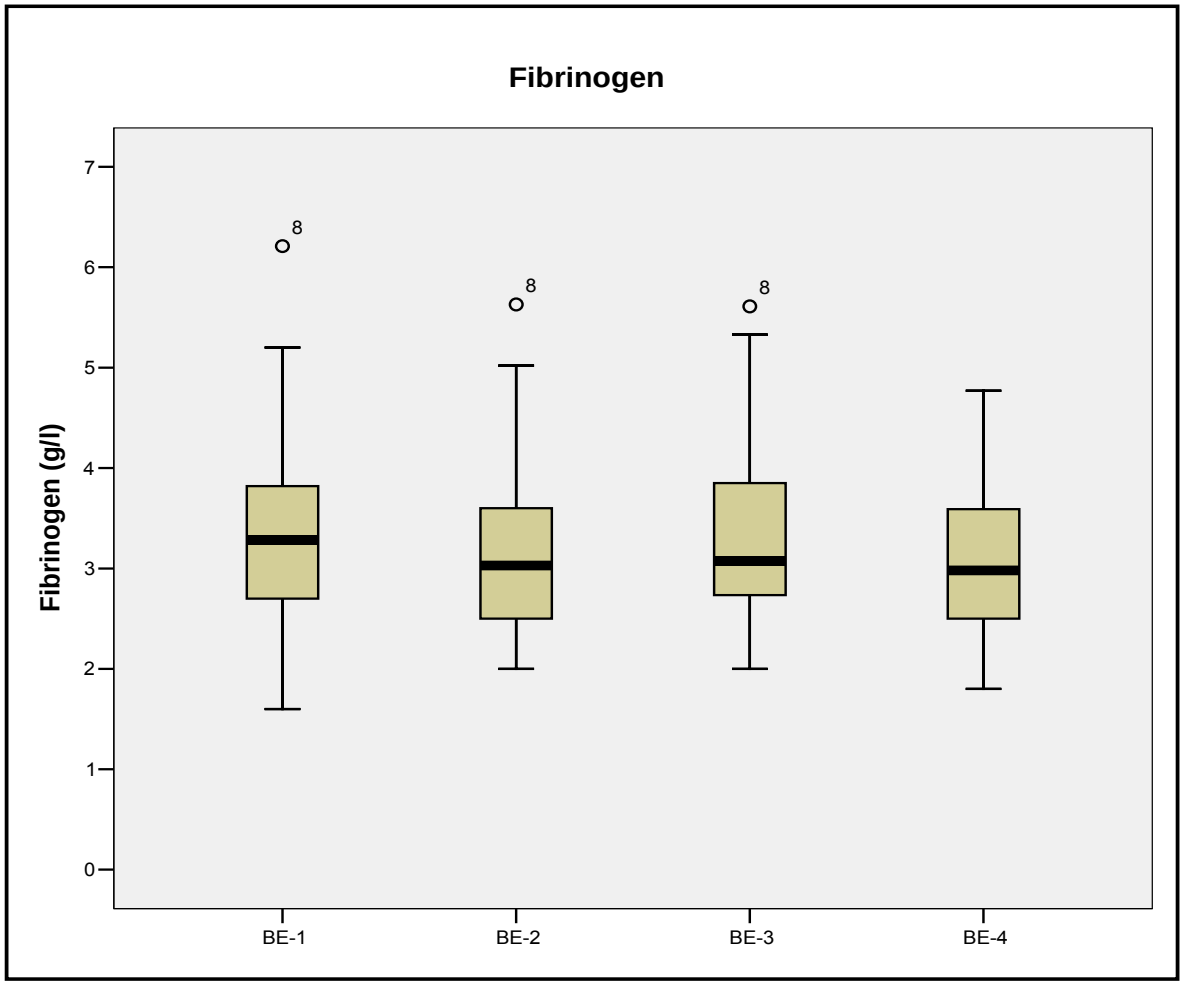

Abbildung 6: Fibrinogen-Median-Werte in Gramm pro Liter mit Minimum, Maximum und Extremwerten der vier Blutentnahmen der getesteten Patienten nach Durchführung der Radiosynoviorthese. (genaue Zeitpunkte der vier Blutentnahmen siehe Kapitel Patientenkollektiv und Methoden)

Deskriptive Statistik

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
BE-1	48	1,60	6,21	3,4150	0,9367
BE-2	48	2,00	5,63	3,1367	0,8219
BE-3	48	2,00	5,61	3,2946	0,8213
BE-4	48	1,80	4,77	3,1038	0,6927
Gültige Werte	48				

Tabelle 3: Fibrinogen-Mittelwerte in Gramm pro Liter mit Minimum, Maximum und Standardabweichung der vier Blutentnahmen der getesteten Patienten nach Durchführung der Radiosynoviorthese.

3.2.4 D-Dimer

Die D-Dimer-Werte der Patienten lagen mit einem Mittelwert von 0,215 µg/ml bei der Nullprobenbestimmung (BE-1) im Vergleich zur Norm (bis 0,19 µg/ml) relativ hoch. Die registrierten Veränderungen sind direkt nach Behandlung und auch eine Stunde später mit $p< 0,37$ (BE-2) bzw. 0,34 (BE-3) oberhalb des geforderten Niveaus von $p< 0,05$ und somit nicht als signifikant einzustufen. Nach Ruhigstellung (BE-3 ->BE-4) ist mit $p< 0,34$ ebenfalls keine signifikante Veränderung der D-Dimere erkennbar. Die nach Ruhigstellungsdauer getrennt betrachtete Ruhigstellungsphase (BE-3 –>BE-4) liefert für kurze sowie lange Ruhigstellung keine signifikante Veränderung (von 0,215µg/ml auf 0,198 µg/ml, $p<0,24$ bzw. von 0,197 µg/ml auf 0,196 µg/ml, $p< 0,99$).

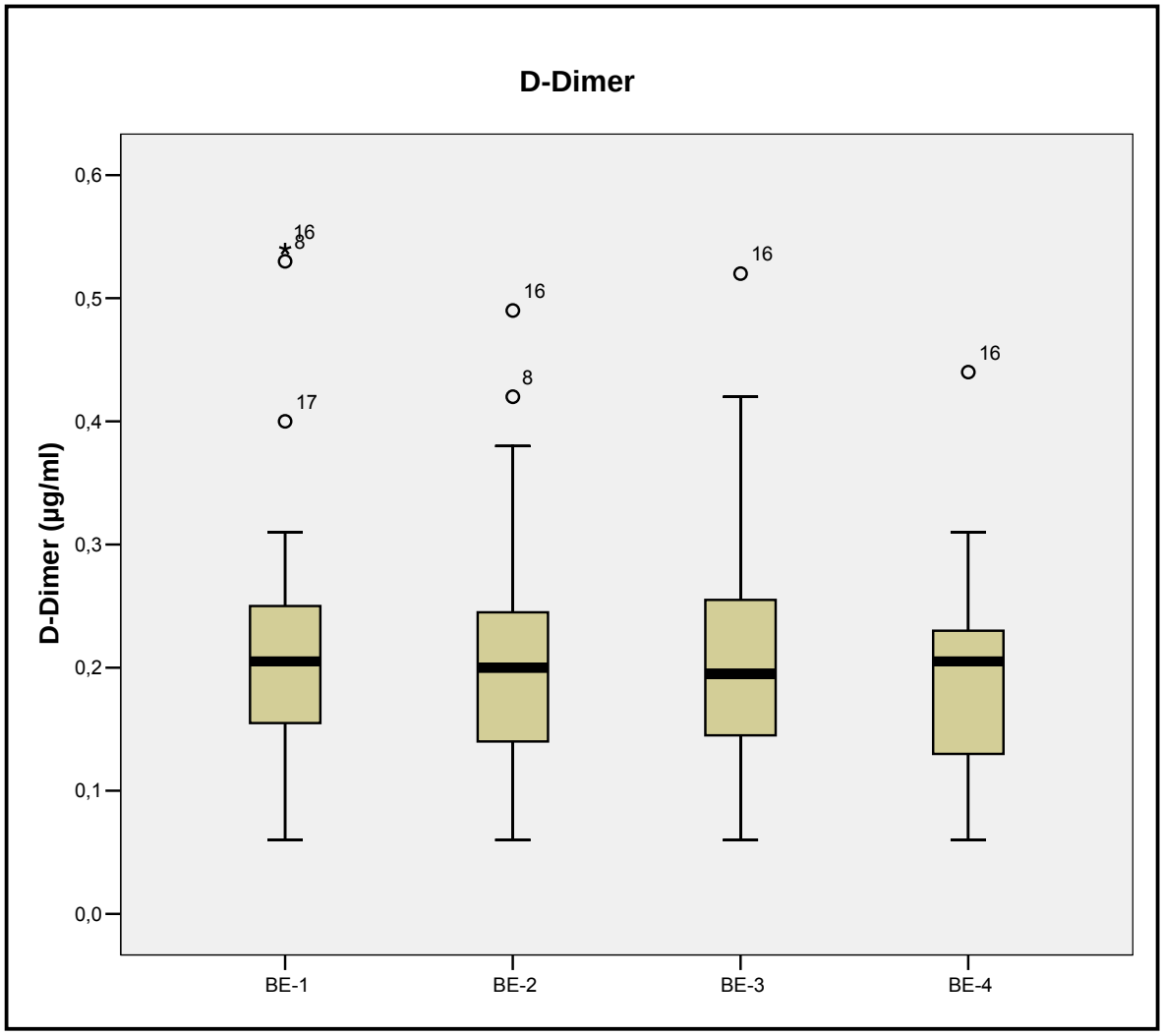

Abbildung 7: D-Dimer-Median-Werte in Mikrogramm pro Milliliter mit Minimum, Maximum und Extremwerten der vier Blutentnahmen der getesteten Patienten nach Durchführung der Radiosynoviorthese. (genaue Zeitpunkte der vier Blutentnahmen siehe Kapitel Patientenkollektiv und Methoden)

Deskriptive Statistik

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
BE-1	48	0,06	0,54	0,2152	0,09534
BE-2	48	0,06	0,49	0,2063	0,08559
BE-3	48	0,06	0,52	0,2056	0,08970
BE-4	48	0,06	0,44	0,1967	0,07484
Gültige Werte	48				

Tabelle 4: D-Dimer-Mittelwerte in Mikrogramm pro Milliliter mit Minimum, Maximum und Standardabweichung der vier Blutentnahmen der getesteten Patienten nach Durchführung der Radiosynoviorthese.

3.2.5 Faktor VIII:c

Der Faktor VIII:c liegt zum Zeitpunkt der Nullprobenbestimmung (BE-1) mit einem Mittelwert von 123,51% der Norm im oberen physiologischen Bereich, fällt direkt nach dem Eingriff (BE-2) leicht auf 112,07% ab und steigt nach einer Stunde (BE-3) wieder leicht auf 116,22 an. Der gemessene Mittelwert nach drei Tagen (BE-4) liegt mit 137,24% der Norm nahe der oberen physiologischen Grenze.

Die Veränderung im Vergleich zur Nullprobe (BE-1) ist für BE-2 mit $p< 0,001$ signifikant und für BE-3 mit $p< 0,07$ nicht signifikant.

In der Ruhigstellungsphase (BE-3 -> BE-4) ist ein signifikanter Anstieg von 116,21% auf 137,19% mit $p< 0,001$ zu verzeichnen.

Bei getrennter Betrachtung der Ruhigstellungsphase ist die Zunahme sowohl bei langer als auch kurzer Ruhigstellung mit $p<0,001$ signifikant (von 115,94% auf 136,00% bzw. 116,47% auf 138,38%).

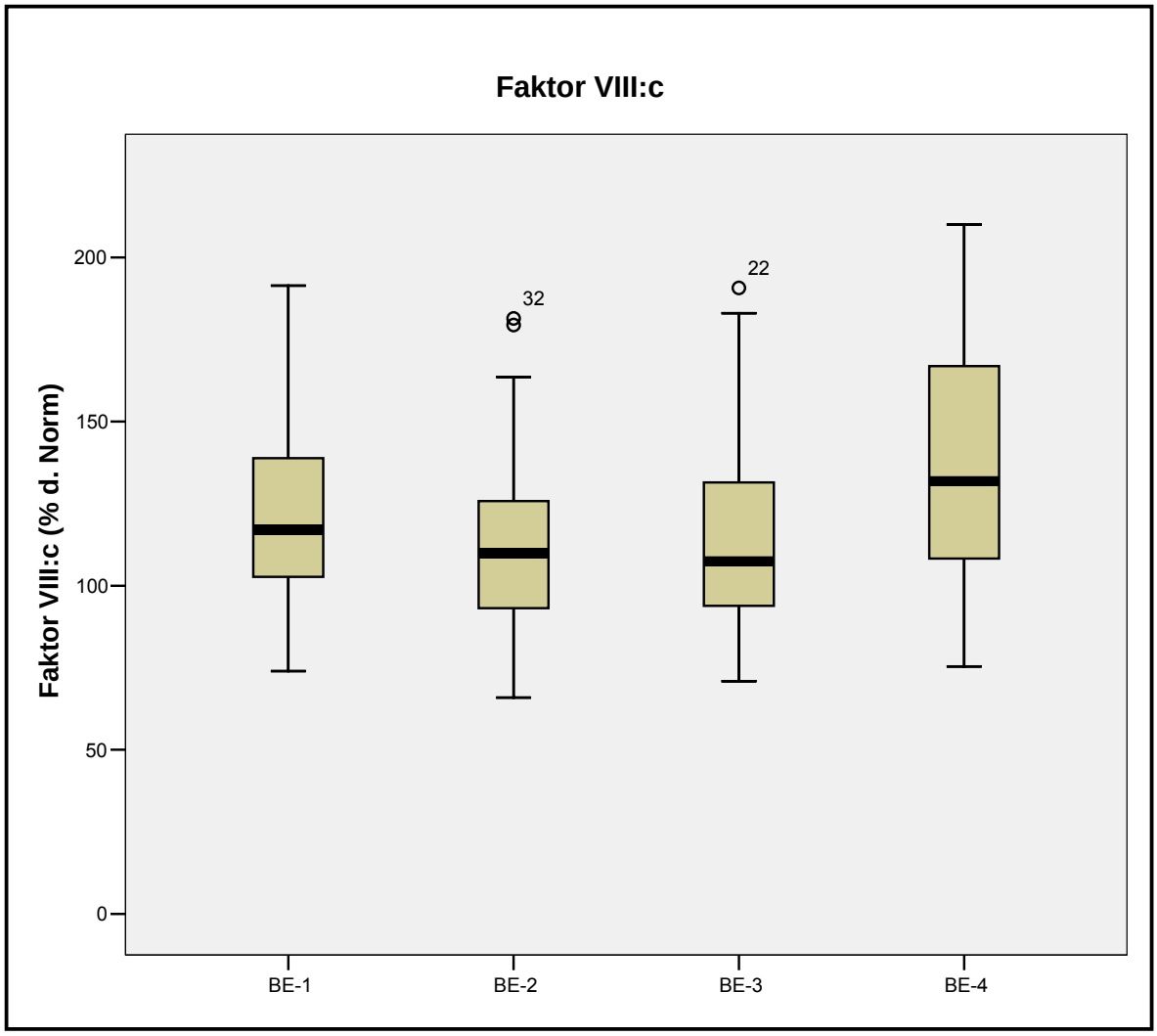

Abbildung 8: Faktor VIII-Median-Werte in % der Norm mit Minimum, Maximum und Extremwerten der vier Blutentnahmen der getesteten Patienten nach Durchführung der Radiosynoviorthese. (genaue Zeitpunkte der vier Blutentnahmen siehe Kapitel Patientenkollektiv und Methoden)

Deskriptive Statistik

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
BE-1	48	74,0	191,4	123,506	28,4000
BE-2	48	65,9	181,4	112,067	27,2526
BE-3	48	70,9	190,7	116,219	30,6398
BE-4	48	75,4	210,0	137,244	34,8453
Gültige Werte	48				

Tabelle 5: Faktor VIII-Mittelwerte in % der Norm mit Minimum, Maximum und Standardabweichung der vier Blutentnahmen der getesteten Patienten nach Durchführung der Radiosynoviorthese.

3.2.6 Von-Willebrand-Faktor

Der im Mittel gemessene von-Willebrand-Faktor bleibt über die gesamte Dauer der Behandlung sehr konstant im Bereich zwischen 133% und 153% der Norm.
Ausnahmen: zu Beginn liegt der Wert bei Patient 2 mit 320,4% der Norm sehr hoch und damit außerhalb des Normalbereiches. Er bleibt bei diesem Patienten während des Beobachtungszeitraumes stets über 240% der Norm. Bei Patient 6 bleibt der zu Beginn gemessene Wert von 224,3% d. Norm vorerst mit 219,1% (BE-2) bzw. 223,9% (BE-3) auf einem Niveau, steigt jedoch 72 Stunden nach der Therapie mit 420,8% d. Norm auf annähernd das Doppelte.
Die Veränderungen beim von-Willebrand-Faktor sind im Vergleich zur Nullprobe (BE-1) mit $p< 0,30$ (BE-2), $p< 0,94$ (BE-3) nicht signifikant.
In der Ruhigstellungsphase (BE-3 ->BE-4) liegt ein signifikanter Anstieg von 139,18% auf 152,82% mit $p< 0,04$ vor, während bei getrennter Betrachtung nach Ruhigstellungsdauer keine Signifikanz der Zunahme zu berechnen war (von 134,1% auf 144,3%, $p< 0,93$ bzw. von 144,3% auf 161,4%, $p< 0,40$).

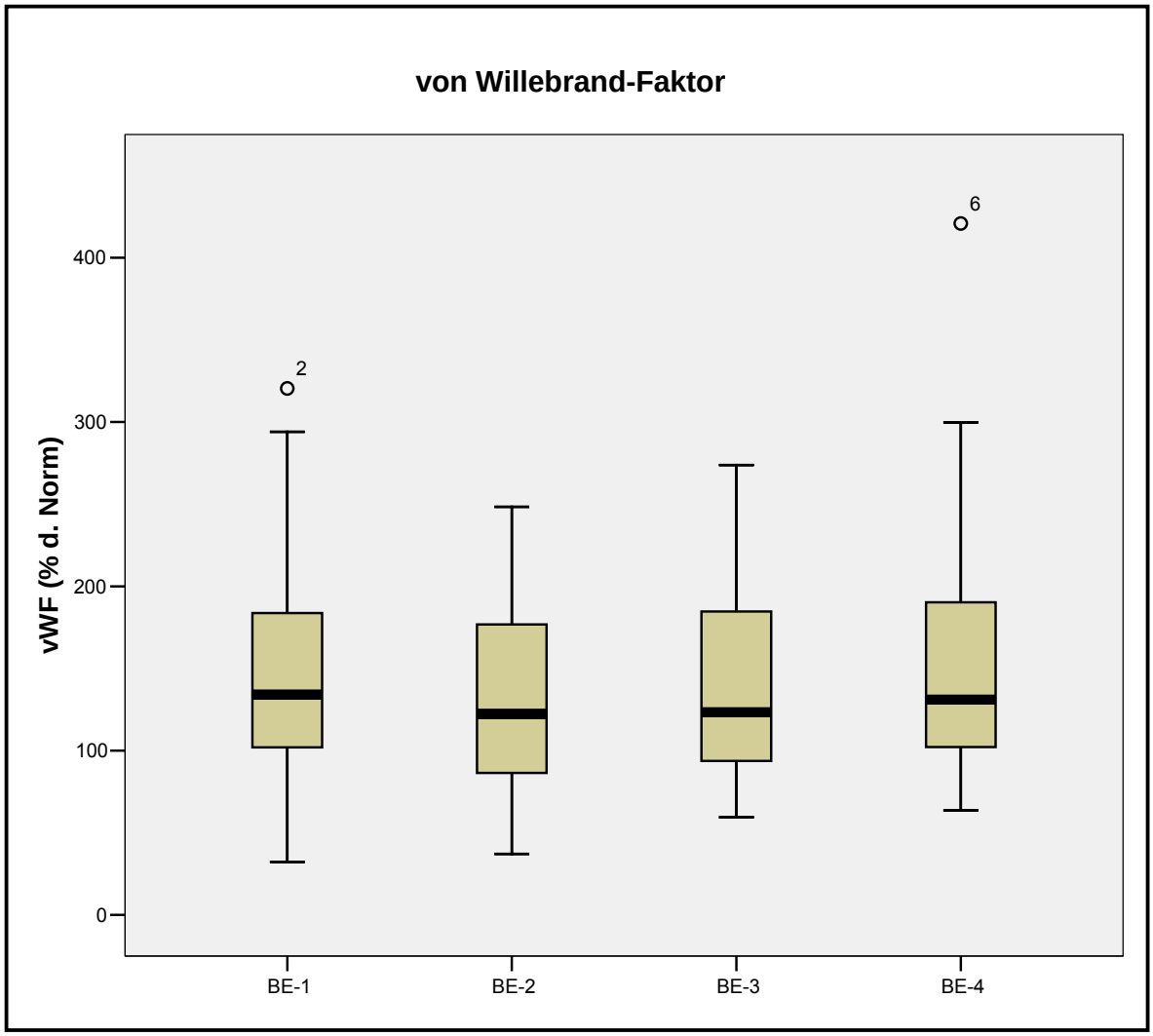

Abbildung 9: von-Willebrand-Faktor-Median-Werte in % der Norm mit Minimum, Maximum und Extremwerten der vier Blutentnahmen der getesteten Patienten nach Durchführung der Radiosynoviorthese (genaue Zeitpunkte der vier Blutentnahmen siehe Kapitel Patientenkollektiv und Methoden).

Deskriptive Statistik

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
BE-1	48	32,3	320,4	142,521	64,0126
BE-2	48	37,1	248,4	133,702	57,2208
BE-3	48	59,5	273,8	139,394	57,1976
BE-4	48	63,7	420,8	153,181	72,3843
Gültige Werte	48				

Tabelle 6: von-Willebrand-Faktor-Mittelwerte in % der Norm mit Minimum, Maximum und Standardabweichung der vier Blutentnahmen der getesteten Patienten nach Durchführung der Radiosynoviorthese.

3.2.7 Tissue factor (TF)

Im Vergleich zur Nullprobe (BE-1) sind die Konzentrationen des TF im direkten Anschluss an die Behandlung (BE-2) von 246,6pg/ml auf 311,8pg/ml mit $p< 0,001$ signifikant gestiegen, was sich nach einer Stunde mit einem Mittelwert von 254,9pg/ml (BE-3) mit ($p< 0,89$) nicht mehr erkennen lässt.

Auch in der Ruhigstellungsphase (BE-3->BE-4) liegt keine signifikante Veränderung der Werte mit $p< 0,61$ vor.

Die Konzentrationen des TF bei Patient 16 liegen mit konstanten Werten von über 2200 pg/ml weit über dem Referenzbereich.

Auch bei getrennter Betrachtung der Ruhigstellungsphase ist sowohl bei langer als auch kurzer Ruhigstellung keine signifikante Veränderung sichtbar (von 327,5 pg/ml auf 346,8 pg/ml, $p< 0,55$ bzw. von 191,0 auf 201,6, $p< 0,87$).

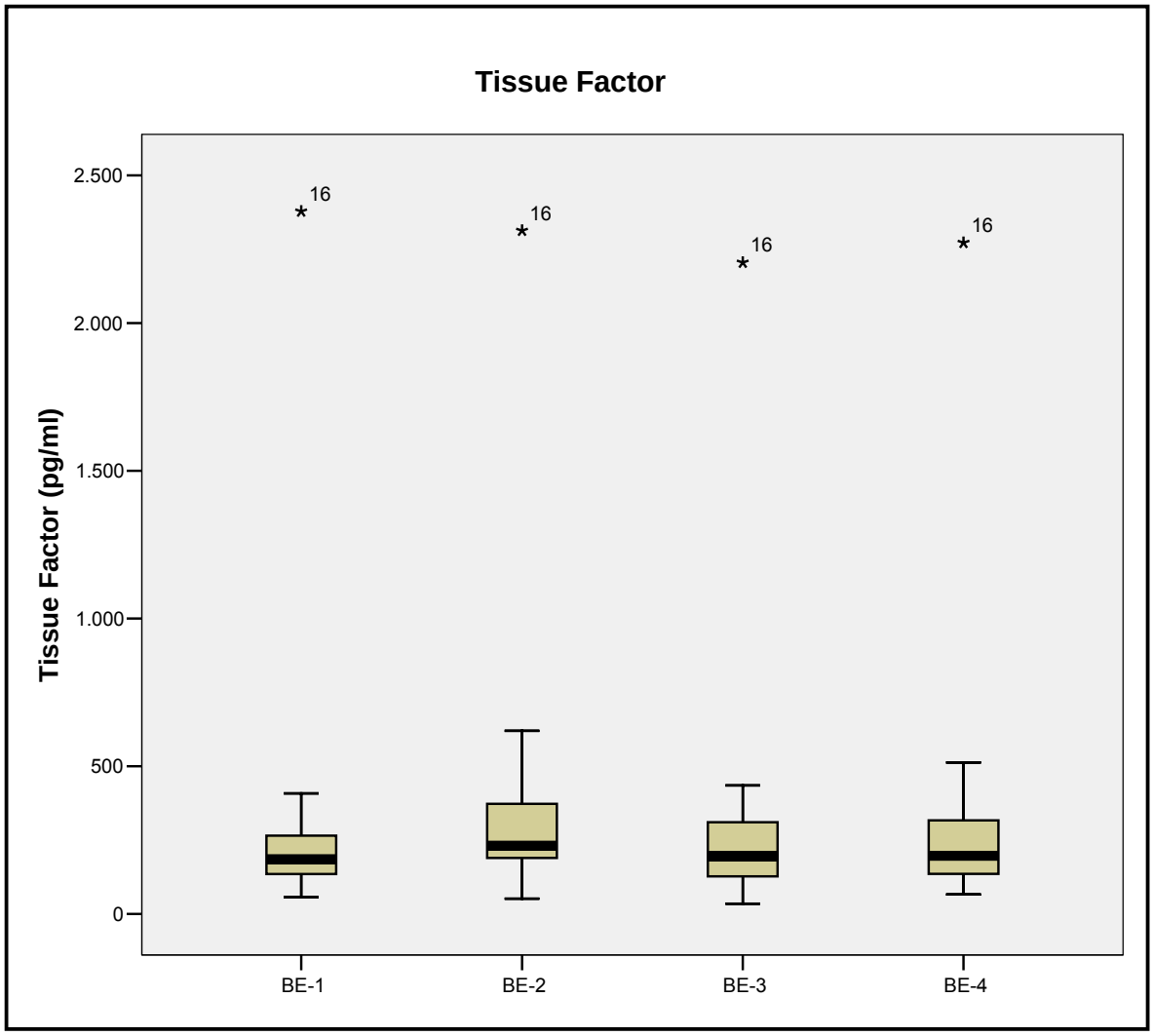

Abbildung 10: Tissue-Factor-Median-Konzentrationen in pg/ml mit Minimum, Maximum und Extremwerten der vier Blutentnahmen der getesteten Patienten nach Durchführung der Radiosynoviorthese (genaue Zeitpunkte der vier Blutentnahmen siehe Kapitel Patientenkollektiv und Methoden).

Deskriptive Statistik

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
BE-1	47	57	2378	246,55	329,657
BE-2	47	52	2313	311,81	322,479
BE-3	47	35	2205	254,89	310,266
BE-4	47	66	2272	269,57	321,538
Gültige Werte	47				

Tabelle 7: Tissue-Factor-Mittelwert-Konzentrationen in pg/ml mit Minimum, Maximum und Standardabweichung der vier Blutentnahmen der getesteten Patienten nach Durchführung der Radiosynoviorthese.

3.2.8 Protein Z (PZ)

Die Konzentrationen des Protein Z erfahren im Verlauf der Beobachtungen im Mittel keine großen Schwankungen. Die Nullprobenbestimmung (BE-1) zeigte einen Wert von 1601,46 µg/l. Im Folgenden wurden Konzentrationen von 1568,92 µg/l (BE-2), 1602,81 µg/l (BE-3) bzw. 1766,92 µg/l (BE-4) gemessen.

Signifikante Veränderungen der Protein-Z-Konzentrationen im Vergleich zur Nullprobe (BE-1) von 1601,46 µg/l auf 1568,92 µg/l sind mit $p< 0,649$ (BE-2) bzw. auf 1602,81 µg/l mit $p< 0,999$ (BE-3) weder 15 noch 60 Minuten nach dem Eingriff gegeben.

In der Ruhigstellungsphase (BE-3->BE-4) steigen die Protein-Z-Konzentrationen jedoch signifikant von 1602,81 µg/l auf 1766,92 µg/l ($p< 0,001$) an.

Auch bei getrennter Betrachtung der Ruhigstellungsphase ist sowohl bei langer als auch kurzer Ruhigstellung eine signifikante Zunahme zu verzeichnen (von 1774,3µg/l auf 1949,4 µg/l, $p< 0,002$ bzw. 1445,0µg/l auf 1599,0µg/l, $p< 0,004$).

Patient 16 wich mit Konzentrationen zwischen 3696 µg/l und 4031 µg/l stark von den Werten der restlichen Patienten ab, jedoch wurden schon von Seiten des Test-Herstellers bei Patienten mit Normal-Plasma Werte von bis zu 3760 µg/l gemessen.

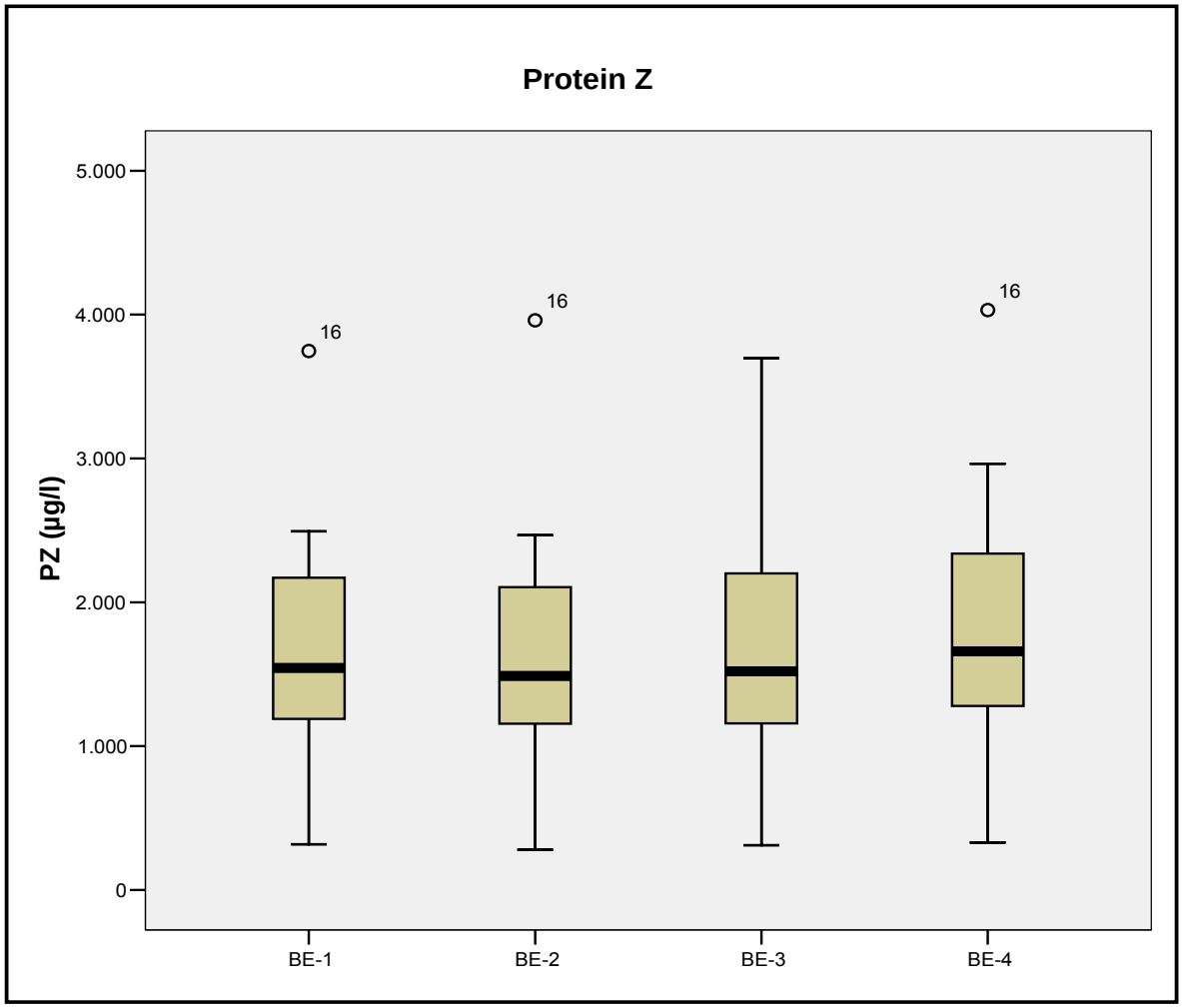

Abbildung 11: Protein Z-Median-Konzentrationen in µg/l mit Minimum, Maximum und Extremwerten der vier Blutentnahmen der getesteten Patienten nach Durchführung der Radiosynoviorthese (genaue Zeitpunkte der vier Blutentnahmen siehe Kapitel Patientenkollektiv und Methoden).

Deskriptive Statistik

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
BE-1	48	317	3747	1601,46	678,684
BE-2	48	280	3960	1568,92	693,374
BE-3	48	311	3696	1602,81	693,382
BE-4	48	330	4031	1766,92	741,491
Gültige Werte	48				

Tabelle 8: Protein Z-Mittelwert-Konzentrationen in µg/l mit Minimum, Maximum und Standardabweichung der vier Blutentnahmen der getesteten Patienten nach Durchführung der Radiosynoviorthese.

3.2.9 Thrombomodulin (TM)

Die Thrombomodulin-Konzentrationen der behandelten Probanden lagen zu Beginn der Behandlung im Mittel bei 44,851 ng/ml (BE-1), nach 15 bzw. 60 Minuten nach der Injektion bei 42,277 ng/ml (BE-2) bzw. 42,943 ng/ml (BE-3) und lagen schliesslich am Ende der Beobachtungen nach drei Tagen bei 42,138 ng/ml (BE-4). Die Veränderungen der Thrombomodulin-Konzentrationen im Plasma im Vergleich zur Nullprobe (BE-1) sind mit $p< 0,08$ (BE-2), $p< 0,31$ (BE-3) als nicht signifikant zu werten. Die Veränderung im Zeitraum der Ruhigstellung (BE-3 -> BE-4) ist mit $p<0,90$ ebenfalls nicht signifikant.

Auch bei getrennter Betrachtung der Ruhigstellungsphase ist sowohl bei langer als auch kurzer Ruhigstellung keine signifikante Veränderung zu verzeichnen (von 47,1ng/ml auf 47,3 ng/ml, $p< 0,99$ bzw. von 39,3ng/ml auf 37,6ng/ml, $p< 0,51$).

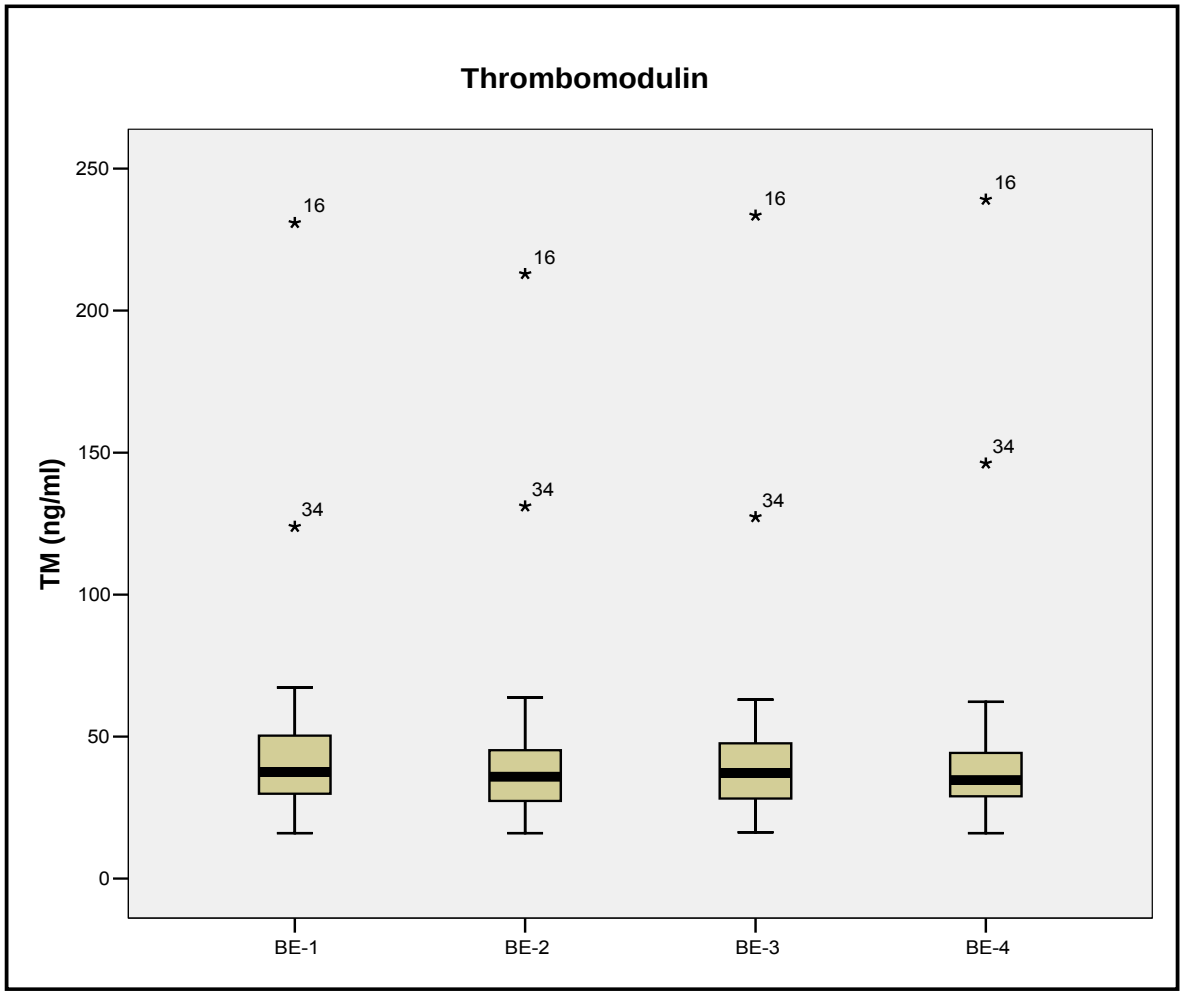

Abbildung 12: Thrombomodulin-Median-Konzentrationen in ng/ml mit Minimum, Maximum und Extremwerten der vier Blutentnahmen der getesteten Patienten nach Durchführung der Radiosynoviorthese(genaue Zeitpunkte der vier Blutentnahmen siehe Kapitel Patientenkollektiv und Methoden).

Deskriptive Statistik

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
BE-1	47	16,0	230,9	44,851	32,8194
BE-2	47	16,0	212,9	42,277	31,1914
BE-3	47	16,3	233,5	42,943	33,4118
BE-4	47	16,0	239,1	42,138	35,2266
Gültige Werte	47				

Tabelle 9: Thrombomodulin-Mittelwert-Konzentrationen in ng/ml mit Minimum, Maximum und Standardabweichung der vier Blutentnahmen der getesteten Patienten nach Durchführung der Radiosynoviorthese.

3.2.10 Thrombin activatible fibrinolysis inhibitor (TAFI)

Die Mittelwerte der vier Blutentnahmen verändern sich nur geringfügig zwischen 86,94% d. Norm und 99,36% d. Norm und liegen damit im Referenzbereich.

Im Vergleich zur Nullprobe (BE-1) sind direkt nach der Behandlung (BE-2) von 92,60 auf 86,94% d. Norm mit $p < 0,04$ signifikante Veränderungen zu erkennen, welche eine Stunde später auf 88,87% d. Norm (BE-3) mit $p < 0,26$ nicht mehr zu Tage treten.

In der Ruhigstellungphase erhöhen sich die TAFI Konzentrationen jedoch auf 99,36% d. Norm (BE-4) und sind somit erneut signifikant angestiegen ($p < 0,001$).

Auch bei getrennter Betrachtung der Ruhigstellungsphase ist sowohl bei langer als auch kurzer Ruhigstellung ein signifikanter Anstieg zu verzeichnen (von 86,1% auf 97,0%, $p < 0,01$ bzw. von 91,3% auf 101,4%, $p < 0,01$).

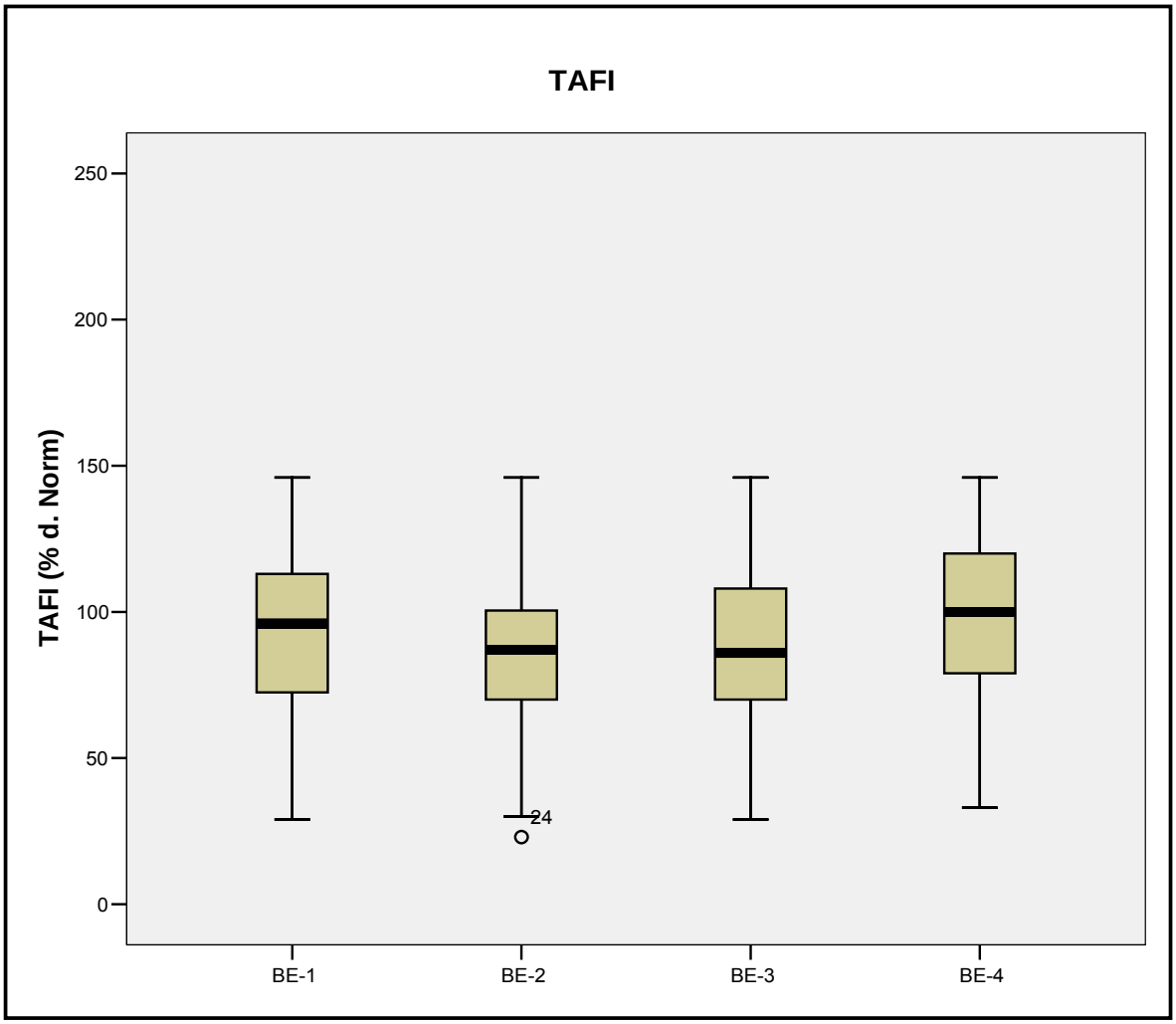

Abbildung 13: TAFI-Median-Werte in % d. Norm mit Minimum, Maximum und Extremwerten der vier Blutentnahmen der getesteten Patienten nach Durchführung der Radiosynoviorthese (genaue Zeitpunkte der vier Blutentnahmen siehe Kapitel Patientenkollektiv und Methoden).

Deskriptive Statistik

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
BE-1	47	29	146	92,60	27,577
BE-2	47	23	146	86,94	26,849
BE-3	47	29	146	88,87	27,803
BE-4	47	33	146	99,36	27,258
Gültige Werte	47				

Tabelle 10: TAFI-Mittelwerte in % d. Norm mit Minimum, Maximum und Standardabweichung der vier Blutentnahmen der getesteten Patienten nach Durchführung der Radiosynoviorthese.

3.2.11 CRP

Die CRP-Plasma-Konzentrationen liegen zwischen 0,5 mg/l und 47,0 mg/l bei einem mittleren Wert von 7,08 mg/l und einer Standardabweichung von 7,91 mg/l.
Der Referenzbereich erstreckt sich bei gesunden Erwachsenen von 0,068 mg/l bis 8,2 mg/l. Der Median liegt lt. Marhaug (1994) bei 0,58 mg/l.

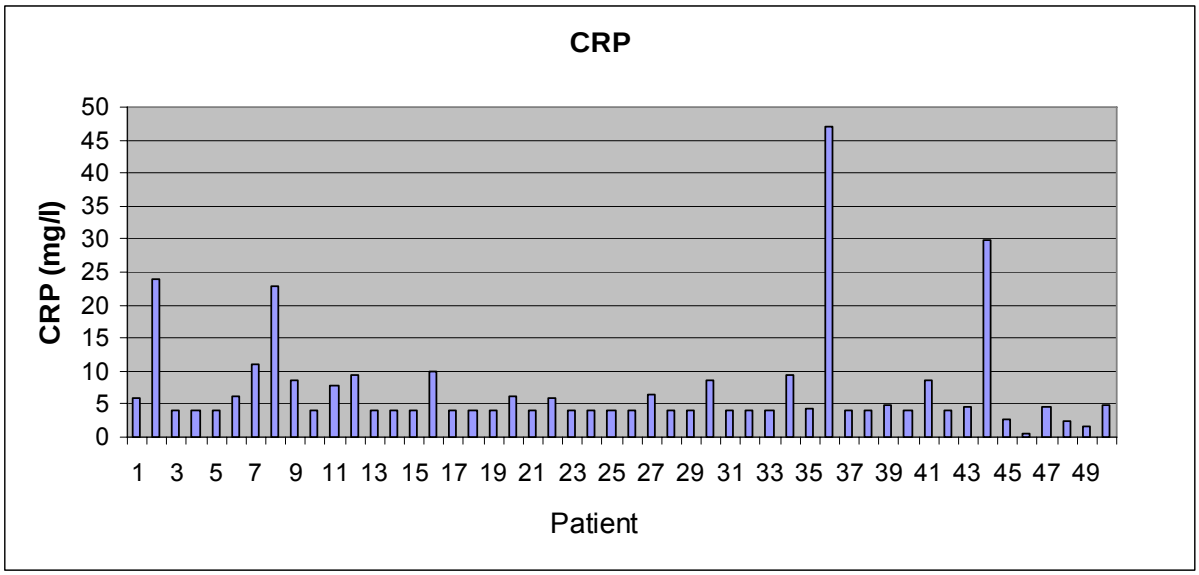

Abbildung 14: CRP Konzentration der getesteten Patienten zum Zeitpunkt der Nullprobenbestimmung (BE-1) in mg/l.

Deskriptive Statistik

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
CRP Gültige Werte	50 50	0,5	47,0	7,080	7,9149

Tabelle 11: CRP-Mittelwerte in mg/l mit Minimum, Maximum und Standardabweichung der Blutentnahme-1 der getesteten Patienten vor Durchführung der Radiosynoviorthese.

3.2.12 BSG

Die Blutkörperchen-Senkungs-Geschwindigkeit der 50 Patienten, gemessen in Millimeter pro Stunde, liegt vor der Behandlung im Mittel bei 16,5 bei einer Standardabweichung von 14,57 und somit im oberen Referenzbereich. Betrachtet man Männer und Frauen getrennt voneinander, so zeigt sich ein ähnliches Bild. Die Mittelwerte der 21 Männer und 29 Frauen liegen mit 12,67mm/h bzw. 19,28 mm/h (Referenzbereich < 15mm/h bzw. < 20mm/h) ebenfalls im oberen Referenzbereich [Thomas, 1998].

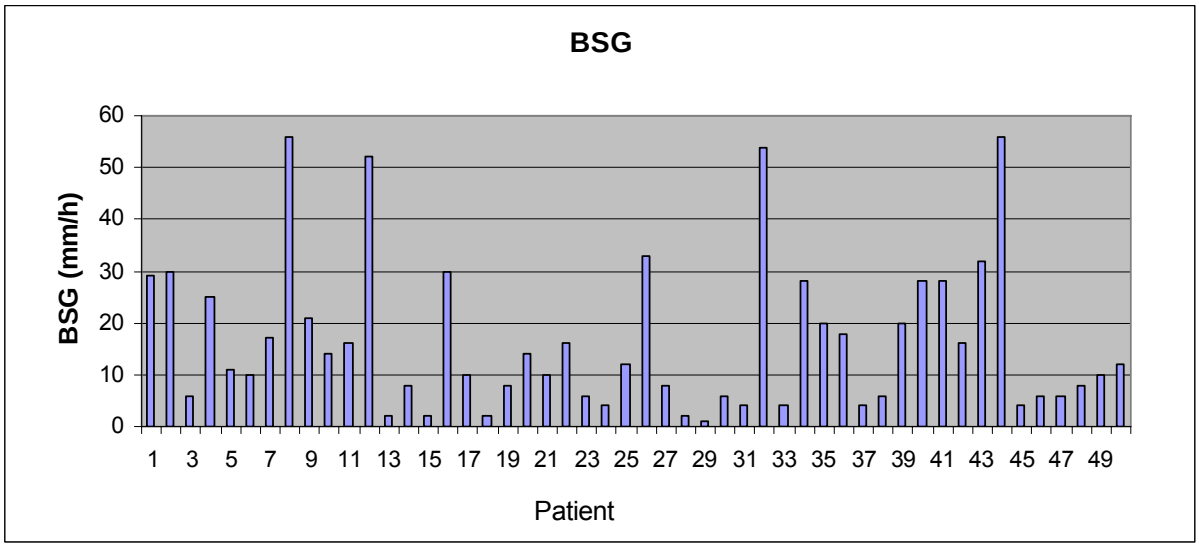

Abbildung 15: BSG der getesteten Patienten zum Zeitpunkt der Nullprobenbestimmung (BE-1) in mm/h.

Deskriptive Statistik

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
BSG	50	1	56	16,50	14,570
Gültige Werte	50				

Tabelle 12: BSG-Mittelwerte in mm/h mit Minimum, Maximum und Standardabweichung Blutentnahme-1 der getesteten Patienten vor Durchführung der Radiosynoviorthese.

3.2.13 Vergleich der Einflussfaktoren Punktion und Ruhigstellung des articulatio genus sowie Unterschied zwischen langer und kurzer Ruhigstellung auf die gemessenen Parameter des Gerinnungssystems.

Punktion:

15 Minuten nach der Punktion fallen die Parameter Quick, Fibrinogen, Faktor VIII:c und TAFI signifikant ab. Dieser Abfall ist eine Stunde nach dem Eingriff beim Quick noch zu erkennen, während die Veränderungen zu diesem Zeitpunkt beim Fibrinogen, Faktor VIII:c und TAFI nicht mehr vorhanden sind.

Bei aPTT, D-Dimeren, dem von Willebrand-Faktor, dem Protein Z und dem Thrombomodulin sind weder 15, noch 60 Minuten nach der Punktion signifikante Veränderungen erkennbar.

Die Konzentrationen des Tissue-Faktors steigen 15 Minuten nach dem Eingriff (BE-2) im Vergleich zur Nullprobe (BE-1) signifikant an. Dieser Anstieg ist bei der dritten Blutentnahme, eine Stunde nach dem Eingriff, nicht mehr erkennbar. Die Konzentrationen sinken nahezu auf den Ausgangswert (BE-1) ab.

Ruhigstellung:

Während in der Phase der Ruhigstellung (BE-3 → BE-4) die Parameter aPTT sowie Fibrinogen einen signifikanten Abfall aufweisen, steigen die Werte von Quick,

Faktor VIII:c, von Willebrand-Faktor, Protein Z und TAFI in diesem Zeitraum signifikant an.

Bei den D-Dimeren, dem Tissue-Faktor und dem Thrombomodulin sind keine signifikanten Veränderungen in der Phase der Immobilisierung des Kniegelenkes erkennbar.

Betrachtet man die beiden Gruppen (24 Stunden bzw. 72 Stunden Ruhigstellung) isoliert voneinander, so zeigen die Parameter Quick sowie Fibrinogen signifikante Unterschiede. Bei einer kürzeren Immobilisationsphase sind sowohl bei Quick, als auch beim Fibrinogen, die Werte signifikant verändert, während bei den Patienten mit längerer Schienung des Kniegelenkes keine signifikanten Veränderungen erkennbar sind.

Bei allen anderen vorliegenden Werten ergibt sich bezüglich der Dauer der Immobilisisierung kein erkennbarer Unterschied und es werden keine Referenzbereiche überschritten.

Einflussfaktor	Quick	aPTT	Fibr.	DD	F VIII:c	vWF	TF	PZ	TAFI	TM
Punktion	▼	–	▼ nur 15min signifikant	–	▼ nur 15min signifikant	–	▲ nur 15min signifikant	–	▼ nur 15min signifikant	–
Ruhigstellung	▲	▼	▼	–	▲	▲	–	▲	▲	–
Unterschied - kurz/lang	✔ kurz signifikant, lang nicht signifikant	–	✔ kurz signifikant, lang nicht signifikant	–	–	– weder kurz, noch lang signifikant verändert	–	–	–	–

Tabelle 13: Einfluss der Punktion (Vergleich BE-1 → BE-2 → BE-3) bzw. Ruhigstellung (Vergleich BE-3 → BE-4) des Kniegelenkes sowie Unterschied des Einflusses von kurzer (ca. 24h) und langer (ca. 72h) Ruhigstellung auf die jeweiligen Parameter. (▲= signifikanter Anstieg, ▼= signifikanter Abfall, ─ = keine signifikante Veränderung. ✔= Unterschied zwischen kurzer und langer Ruhigstellung)

4 Diskussion

Die Frage, ob durch Radiosynoviorthese des Kniegelenkes die Gefahr einer Thrombose besteht, ist unter Nuklearmedizinern strittig.
Die aus der Beantwortung dieser Frage resultierende Konsequenz ist die Entscheidung für bzw. gegen die Gabe einer peri- oder postinterventionellen Thromboseprophylaxe in Form von niedermolekularem Heparin. Einige Behandler befürworten eine solche Gabe generell, andere verzichten hierauf, sofern die Patienten nicht zu speziellen Thrombose-Risiko-Kollektiven zählen.

Studien, die sich mit der Frage beschäftigen, ob die Radiosynoviorthese des Kniegelenkes Einfluß auf die Aktivierung der Blutgerinnungskaskade hat und hieraus ein potentielles Thromboserisiko entsteht, gibt es bisher nicht.

Studien, die sich mit der Thematik der Prophylaxe bei Immobilisation bei internistischen Erkrankungen beschäftigen, basieren zumeist auf der Tatsache, dass Patienten vollständige bzw. partielle Bettruhe in Kombination mit stationären Krankenhausaufenthalten verordnet wird [Anderson, 2003; Dahan, 1986; Gatt, 2004; Harenberg, 1990;]. Alleine der Faktor Bettlägerigkeit, zu der es in der vorliegenden Studie nicht einmal kommt, begründet jedoch noch keine medikamentöse Thromboseprophylaxe [Lutz, 2001].

Eine solche Thromboseprophylaxe inform der gängigen „Bauchspritzen“ an sich birgt ebenfalls ein Risiko, welches unter dem Namen der HIT II (Heparin-induzierteThrombozytopenie Typ II) bekannt ist. Bei etwa 3% der so antikoagulierten Patienten kommt es zu einer solchen Komplikation. Es kann zu Gefäßverschlüssen - besonders der großen Gefäße – sowie zu zerebralen Gefäßverschlüssen kommen. Eine HIT II tritt bei erstmaliger Heparingabe nach 5-20 Tagen auf [Aster, 1995].
Es gilt abzuwägen, welches Risiko stärker ins Gewicht fällt, das der Thrombose aufgrund der Radiosynoviorthese mit anschliessender Ruhigstellung des Gelenkes für 48 Stunden oder das der potentiellen Heparin-induzierten Nebenwirkungen.

4.1 Quick, aPTT

Die Quick-Werte bewegen sich während des Beobachtungszeitraumes mit Werten nahe der 100 Prozent stets deutlich innerhalb des Referenzbereiches.
Auch der signifikante Anstieg nach 72 Stunden bei Patienten mit verkürzter Gelenkimmobilisierung ist vernachlässigbar. Der maximal gemessene Quick-Wert eines Probanden nach 3 Tagen liegt bei 111,9% und somit deutlich unterhalb der Obergrenze des Referenzbereiches.
Die aktivierte partielle Thromboplastinzeit liegt zu allen vier Zeitpunkten der Blutentnahmen innerhalb des Referenzbereiches. Lediglich bei der letzten Blutentnahme zeigt sich im Vergleich zu vorigen Werten ein diskreter Abfall.
Da es sich bei Quick und aPTT „nur“ um Globaltests handelt, kann trotz statistischer Signifikanz dieser minimalen Veränderungen innerhalb der Referenzbereiche kein Schluss hinsichtlich eines erhöhten Thromboserisikos gezogen werden.

4.2 Fibrinogen

Fibrinogen ist ein Akute-Phase-Protein, dessen Konzentration bei bzw. nach Eingriffen, Tumoren, Traumata und Verbrennungen während der Akute-Phase-Reaktion bis zum Mehrfachen des oberen Referenzbereichswertes ansteigen kann. Fibrinogen hat eine Halbwertszeit von vier Tagen [Thomas, 1998].
Der Einstich der Kanüle mit anschliessender Applikation des Radionuklids stellt einen Eingriff dar. Zu erwarten wären somit als Akute-Phase-Reaktion erhöhte Konzentrationen mit Werten bis zu 10g/l [Thomas et al. (1998)].
Die Tatsache jedoch, dass direkt nach Behandlung keine erhöhten Fibrinogen-Plasma-Konzentrationen nachgewiesen wurden, zeigt, dass es sich um einen Minimaleingriff handelt.
Die Konzentrationen des Fibrinogens sinken zu Beginn sogar signifikant ab, wobei dies primär statistischen Stellenwert hat, und - klinisch betrachtet - bewegen sich die Werte stets innerhalb des Referenzbereiches.
Auch bei getrennter Betrachtung nach kurzer bzw. langer Ruhigstellungszeit ist kein Anstieg der Fibrinogen-Plasma-Konzentration ersichtlich. Demzufolge kann auch hier kein Rückschluss bezüglich einer Tendenz in Richtung Thrombose gezogen werden.

4.3 Tissue Factor

Gewebethromboplastin, auch Tissue Factor ganannt, beschleunigt durch Komplexbildung mit aktivierten Faktor VII die Aktivierung des Faktors X.
In der vorliegenden Studie steigen die Konzentrationen des Tissue Faktors direkt nach Therapie an. Dieser Anstieg ist jedoch bereits 45 Minuten später bei der dritten Blutentnahme nicht mehr zu erkennen, was darauf schliessen lässt, dass es sich hierbei lediglich um ein temporäres Ereignis handelt. Es dokumentiert eine reversible Akute-Phase-Reaktion, ausgelöst durch den Kanüleneinstich, wobei es zu einer Gewebeverletzung mit kurzfristiger Aktivierung der Gerinnungskaskade kommt.

4.4 vWF, Faktor VIII:c, TAFI

Die Thrombozytenadhäsion, d.h., die Anhaftung von Thrombozyten an eine geschädigte Gefäßwand mit anschliessender Thrombozytenaggregation, ist wahrscheinlich die erste Antwort der Thrombozyten auf einen physiologischen Reiz. Beide Reaktionen werden durch den von Willebrand-Faktor (vWF) katalysiert, was ihm zu einer Schlüsselrolle in der primären Hämostase verhilft.
Eine weitere wichtige Funktion des vWF besteht in der Bindung des Faktor VIII:c. Ohne diese Bindung würde aktiviertes Protein C (aPC) das antihämophile Globulin (Faktor VIII:c) frühzeitig abbauen, wodurch dieses schliesslich nicht mehr für die Aktivierung des Faktor X zur Verfügung stünde [Hawiger, 1994].
Unsere Ergebnisse zeigen hinsichtlich des von Willebrand-Faktors als auch des Faktors VIII:c im Zeitraum der Beobachtungen nur geringe Veränderungen. Erkennbar ist jedoch, dass direkt nach Injektion des Yttrium^{90}-Zitrats diese Werte kurzzeitig absinken (BE-2), 45 Minuten später finden wir Werte nahe denen der Nullprobe, und drei Tage später bewegen sie sich oberhalb dieses Ausgangswertes.
Auch beim von Willebrand-Faktor und dem Faktor VIII:c können die sofort zu beobachtenden Veränderungen mit dem Phänomen der Akute-Phase-Reaktionen, ausgelöst durch den Eingriff, ihre Erklärung finden. Während der Phase der Ruhigstellung des Kniegelenkes steigen die Werte sowohl beim von Willebrand-Faktor als auch beim Faktor-VIII:c signifikant an. Hier sehen wir wiederum den Einfluss der Ruhigstellung des Kniegelenkes. Sofern die Werte jedoch wie in vorliegender Studie stets innerhalb des Referenzbereiches liegen, darf hinsichtlich dieser Parameter nicht von einer Thrombose-Gefahr ausgegangen werden. Zudem

sind die Veränderungen des von Willebrand-Faktors bei getrennter Betrachtung sowohl bei kurzer als auch bei langer Immobilisierung - zumindest statistisch - nicht signifikant.
Der von-Willebrand-Fakor kann besonders bei Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises, Vaskulitiden, malignen Erkrankungen und nach Transplantationen stark erhöht sein [Thomas, 1998].
Analog zu diesen beiden Gerinnungsfaktoren verhält sich in dieser Studie der Verlauf der Werte des Thrombin activatible fibrinolysis inhibitor (TAFI). Dieser Hemmstoff der Fibrinolyse wird durch Thrombin und Plasmin zu TAFIa aktiviert. Liegen also wie bei diesen Patienten direkt im Anschluss an die Behandlung (BE-2) erniedrigte Spiegel an TAFIa vor, so wird die Auflösung eines evtl. vorliegenden Gerinnsels weniger stark gehemmt, was wiederum gegen das Entstehen einer Thrombose spricht.
Im Gegensatz dazu steigen die Werte des TAFI in der Phase der Ruhigstellung signifikant an, wodurch die Fibrinolyse etwas stärker gehemmt werden kann, was wir auf die Ruhigstellung des Gelenkes für 24 bzw. 72 Stunden zurückführen. Leichte Tendenzen während der Ruhigstellungsphase in Richtung eines hypofibrinolytischen Potentials sind zu erkennen, jedoch bewegen sich die Werte zu keiner Zeit ausserhalb des Referenzbereiches, und somit muss weder von hyper- noch von hypofibrinolytischen Zuständen ausgegangen werden.

4.5 D-Dimer

Die bei der Fibrinolyse bzw. Fibrinogenolyse durch den Plasmin-abhängigen Abbau von Fibrin und Fibrinogen entstehenden Spaltprodukte werden als D-Dimere bezeichnet. Es entstehen je zwei D-Degradationsprodukte und ein E-Degradationsprodukt [Barthels 2003]. In Zusammenhang mit der Diagnostik von tiefen Beinvenenthrombosen und Lungenembolien erlangten diese Indikatoren des fibrinolytischen Systems klinische Relevanz [Chapman, 1990; D`Angelo, 1996].
Die mittleren D-Dimer-Konzentrationen in der vorliegenden Arbeit lagen bereits vor dem Eingriff oberhalb des Referenzbereiches von bis zu 0,19 µg/ml, was sich mit dem Vorliegen entzündlicher Prozesse bei rheumatischen Erkrankungen erklären lässt.

Im direkten Anschluss an die Behandlung und auch eine Stunde später verändern sich die D-Dimer-Plasma-Konzentrationen nicht signifikant und bewegen sich weiterhin leicht oberhalb des Referenzbereiches.
Auch gegen Ende unserer Beobachtungen nach ca. 72 Stunden (BE-4) sind die mittleren Konzentrationen der D-Dimere im Plasma nicht signifikant verändert.
Ein Absinken in Richtung des Referenzbereiches, welches auf einen ersten antirheumatischen Therapieeffekt deuten könnte, erwarten wir nach frühestens 14 Tagen.
Festzuhalten ist, dass ein Anstieg der thrombotischen Aktivität aufgrund fehlender Erhöhung der D-Dimer-Plasma-Konzentration ausbleibt.
Therapieunterstützend wirkt mit Sicherheit, dass die Applikation des Radionuklides durch eine Applikation von Kortison begleitet wird, da Glukokortikoide aufgrund ihres antiphlogistischen Potentials in dieselbe Richtung wirken.

4.6 Protein Z

Bislang konnte für das Protein Z noch kein einheitlicher Referenzbereich festgelegt werden. Der Anbieter des hier angewendeten Tests beschreibt mittlere nachgewiesene Protein Z-Konzentrationen um 2900 µg pro Liter Plasma und berichtet bei Patienten mit Normal-Plasma von Werten von bis zu 3760 µg/l.
Protein Z besitzt eine Schlüsselrolle um das Thrombin am Ort der Gefäßverletzung zu halten. Es begünstigt das Ankoppeln des Thrombins an Phospholipidoberflächen und verhindert so ein frühzeitiges Abdiffundieren.
Ein Mangel an Protein Z begünstigt eine Blutungsneigung, jedoch ist auch eine Tendenz in Richtung Thrombose bzw. Gerinnungsaktivierung denkbar, da in diesem Falle das Thrombin aufgrund fehlender Ankoppelung an Phospholipidoberflächen in die Peripherie abdiffundiert [Heck, 2007].
Den Ergebnissen der vorliegenden Studie zufolge bewegen sich die mittleren im Plasma nachgewiesenen Protein Z-Konzentrationen zu Beginn und bis eine Stunde nach der Radiosynoviorthese um einen Wert von 1600 µg/L.
Im Verlauf der Ruhigstellungsphase (BE-3->BE-4) steigen die Protein-Z-Konzentrationen um 10,3% signifikant an.

Patient 16 fiel mit Konzentrationen zwischen 3696 µg/l und 4031 µg/l etwas aus dem Rahmen, jedoch scheinen solch hohe Werte - wie oben beschrieben - sogar unter Normal-Plasma-Patienten keine Seltenheit zu sein.

4.7 Thrombomodulin

Die Thrombomodulin-Konzentrationen zeigen tendenziell einen diskreten, jedoch statistisch nicht signifikanten Abfall. Sie bewegen sich stets innerhalb des Referenzbereiches.
Von einem Thromboserisiko kann aufgrund dieser Schwankungen nicht ausgegangen werden.

4.8 CRP

Das C-reaktive Protein (CRP) ist das klassische und gleichzeitig eines der zuerst entdeckten Akute-Phase-Proteine [Tillet, 1930].
Eine Erhöhung dieses Wertes ist als ein Indikator für Entzündungsreaktionen anzusehen. Die Werte in der vorliegenden Arbeit bewegen sich bei vielen der Patienten bereits vor Therapiebeginn oberhalb des Referenzbereiches mit einer Obergrenze von 8,2 mg/l. Dies lässt sich wie folgt begründen: die Radiosynoviorthese wird ausschliesslich bei Erkrankungen mit entzündlich verändertem Gewebe eingesetzt und hat auch nur hier Erfolg.
Weiter werden erhöhte CRP-Konzentrationen bei ca. 90% der Erwachsenen gefunden. Werte bis 50mg/l werden in Zusammenhang mit milden Formen der rheumatoiden Arthritis gebracht, während Werte über 100 mg/l auf schwere Formen hinweisen [Wicher, 1985; Thompson, 1992].
In der vorliegenden Studie werden lediglich die CRP-Konzentrationen vor Therapiebeginn dokumentiert. Besonders interessant wären die Werte nach 6 – 48 Stunden nach Therapie, da die Konzentrationen des CRP erst nach ca. 6 Stunden nach einem akuten Ereignis ansteigen und nach ca. 48 Stunden ihren Maximalwert erreichen [Colley ,1983]. Genau in diesem Zeitraum wäre zu verfolgen, ob der Eingriff an sich Einfluß auf die CRP-Konzentration nimmt. Aufgrund der Tatsache, dass die Therapie jedoch stets freitags erfolgte, fiel dieser Zeitraum auf einen Samstag bzw. Sonntag und war somit nicht erfassbar.

4.9 BSG

Bei der Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit (BSG) handelt es sich um ein unspezifisches Suchverfahren bei Verdacht auf entzündliche Erkrankungen.
Die vor Therapiebeginn erfassten Werte sind bei einigen der Patienten deutlich erhöht und spiegeln wahrscheinlich die entzündlichen Prozesse im Kniegelenk wider. Jedoch sind auch andere Ursachen der erhöhten Werte nicht auszuschliessen.

5 Schlussfolgerung

Nach unseren Ergebnissen kommt es nach Radiosynoviorthese nicht zu einer Gerinnungsaktivierung, die das Entstehen einer Thrombose erklären könnte.
Weiterhin bekräftigen unsere gewonnenen Daten keine Aussagen, wonach die Immobilisierung die Entstehung einer Thrombose bedingt, da sich die Werte stets in Referenzbereichen bewegen.
Auch eine getrennte Betrachtung der Werte nach kurzer bzw. langer Ruhigstellung liefert für eine verlängerte gegenüber einer verkürzten Immobilisierung keine Tendenz in Richtung Hyperkoagulabilität (s. Tab.13).
In Übereinkunft mit Diehm et al. müssen bei der Indikation zu einer medikamentösen Thromboseprophylaxe stets Begleitrisiken sowie Akuterkrankungen berücksichtigt werden, und somit handelt es sich bei der Entscheidung pro bzw. kontra Prophylaxe generell um eine individuelle Angelegenheit.

6 Zusammenfassung

Die Radiosynoviorthese (RSO) ist seit einiger Zeit ein gängiges Verfahren zur Behandlung von entzündlichen Prozessen der Gelenke, wie sie bei der rheumatoiden Arthritis vorkommen. In vielen Fällen ist die RSO eine echte Alternative zur operativen Entfernung der entzündlich veränderten Gelenkinnenhaut. Unsere Untersuchungen beschäftigen sich mit der Thematik der Entscheidung pro bzw. kontra Thromboseprophylaxe bei Radiosynoviorthese des Kniegelenkes.

Das Kniegelenk wird im Anschluß an die Radiosynovierthese mittels Gipsschiene ruhiggestellt. Dem Patienten wird keine Bettruhe vorgeschrieben, er soll sich soweit wie möglich „normal“ verhalten. Lediglich das betroffene Knie ist vollständig immobilisiert, während jedoch die sogenannte Muskelvenenpumpe weiterhin funktioniert und es somit nicht zu einer venösen Stase kommen dürfte.

Es liegt also eine Teilimmobilisation vor.

Um objektiv beurteilen zu können, ob die Dauer der Ruhigstellung des Kniegelenkes einen signifikanten Unterschied auf die Gerinnung haben könnte, wurde das Patientenkollektiv (n=50) zwiegespalten:

Bei 26 der Patienten erfolgte eine Teilimmobilisation für ca. 24 Stunden, den restlichen 24 Patienten wurde die Gipsschiene erst ca. 72 Stunden nach dem Eingriff entfernt.

Zu vier Zeitpunkten vor bzw. nach RSO wurden den Patienten Blutproben entnommen, welche auf verschiedene Gerinnungsparameter untersucht wurden. Die Konzentrationen der gemessenen Werte zu den unterschiedlichen Zeitpunkten wurden miteinander verglichen.

Nach unseren Ergebnissen kommt es nach Radiosynoviorthese nicht zu einer Gerinnungsaktivierung, die das Entstehen einer Thrombose erklären könnte.

Weiterhin bekräftigen unsere gewonnenen Daten keine Aussagen, wonach die Immobilisierung die Entstehung einer Thrombose hervorruft, da sich die Werte stets in Referenzbereichen bewegen. Auch eine längere Ruhigstellung des Gelenkes für 72 Stunden gegenüber 24 Stunden bedingt keine Tendenz in Richtung Hyperkoagulabilität.

Eine Entscheidung pro bzw. kontra Thromboseprophylaxe muss stets individuell mit Rücksicht auf Begleitrisiken sowie Akuterkrankungen getroffen werden.

7 Conclusion

Treating inflammatory processes in joints (e.g. the ones occurring in rheumatoid arthritis) with radiosynoviorthesis (RSO) has been a common method for some time now.

In many cases, RSO means a viable alternative to a surgical resection of the inflammatorily altered synovium. Our research is dealing with the decision for or against thrombosis prophylaxis in the case of RSO of the knee joint.

Following the RSO, the knee joint is immobilized by means of a plaster splint. Instead of resting in bed, the patient is supposed to behave as normally as possible. Solely the knee affected is entirely immobilized while the so-called 'muscular venous pump' is still in full working order – and thus likely to prevent a venous stasis. Hence we are dealing with a partial immobilization.

In order to assess objectively whether the duration of the knee joint immobilization might have a significant influence on the coagulation processes, we divided the patient population (n=50) into two groups.

While 26 of the patients were submitted to a partial immobilization for app. 24 hours, the other 24 had the plaster splint removed after 72 hours, after the operation.

At four stages (before and after the RSO - respectively), blood samples were taken from the patients, which were analysed with regard to various coagulation parameters. Next, the concentrations of the measured values were compared.

According to our results, RSO does not lead to a coagulation activation that could explain the occurrence of a thrombosis.

Moreover, as the measured values only vary within the reference ranges, our data do not confirm a correlation between immobilization and thrombosis.

Also an extended immobilization of the knee joint (72 hours compared to 24 hours) might not cause hypercoagulation.

A decision for or against thrombosis prophylaxis can only be taken after careful consideration of each individual case in terms of side effects as well as acute illnesses.

8 Literaturverzeichnis

Aguilera S, Pizzi T, Donosa I: Radiation synovectomy with yttrium 90 and rhenium 186 in rheumatoid arthritis, long term follow-up and effects on synovial membrane. Rev Med Chil. 122 (1994) 1283-1288

Anderson FA, Spencer FA: Risk factors for venous thrombembolism. Circulation 107 (2003) I9-I16

Ansell BM, Crook A, Mallard JR, Bywaters EGL: Evaluation of intraarticular colloid gold Au198 in the treatment of persistent knee effusions. Ann Rheum Dis. 22 (1963) 435

Aster RA.: Heparin-induced thrombocytopenia and thrombosis. N Engl J Med 332 (1995) 1771-1776

Bach R.R., Nemerson Y., Konigsberg W.: Purification and characterization of bovine tissue factor. J. Biol. Chem. 256 (1981) 8324-8331

Bandilla K: Radiosynoviorthese. Die radiochemische Synovektomie in der Behandlung der rheumatoiden Arthritis. Therapiewoche 31 (1981) 5053-5056

Barthels M, Poliwoda H: Gerinnungsanalysen. Georg Thieme Verlag, Stuttgart – New York (1998)

Barthels M, von Depka M: Das Gerinnungskompendium. Georg Thieme Verlag, Stuttgart – New York (2003)

Bauer R, Kerschbauer F: Die Behandlung der chronischen Kniegelenkssynovitis mit radioaktiven Isotopen. Arch Orthop Unfall-Chir. 84 (1976) 13-26

Becker DM, Philbrick JT, Bachhuber TL, Humphries JE: D-Dimer testing and acut venous thromboembolism. Arch. Intern. Med. 156 (1996) 939-946

Boerbooms A, Bujis W, Danen M, van de Putte L, Vandenbroucke J: Radiosynovectomy in chronic synovitis of the knee joint in patients with rheumatoid arthritis. Eur J Nucl Med. 10 (1985) 446-449

Breddin HK. Thrombosis and Virchow's trias: what is established? Semin Thromb Hemost 15 (1989) 237-239.

Broze GJ: Protein Z-dependant regulation of coagulation. Thromb Haemost 86 (2001) 8-13

Broze GJ, Leykam J.E., Schwartz B.D., Miletich J.P: Purification of human brain tissue factor. J. Biol. Chem. 260 (1985) 10917-10920

Broze GJ, Miletich JP: Human protein Z. Clin Invest 73 (1984) 933-938

Camici M, Sagripanti A: Tissue factor pathway inhibitor. Minerva Med. 90 (1999) 25-32

Chapman CS, Akhtar N, Campbell S, Miles K, O`Connor J, Mitchell VE: The use of D-Dimer assay by enzyme immunoassay and latex agglutination techniques in the diagnosis of deep vein thrombosis. Clin. Lab. Haematol. 12 (1990) 37-42

Colley CM, Fleck a, Goode AW, Muller BR, Myers MA: Early time course of the acute phase response in man. J Clin Pathol 36 (1983) 203-207

Crone-Munzebrock W, Redecker S: Results in treatment of radiosynoviorthesis by yttrium-90-silicate in patients with chronic polyarthritis. Radiobiol Radiotherapie. 26 (1985) 813-817

Cunningham M.A, Romas P, Hutchinson P, Holdsworth S.R, Tipping P.G: Tissue factor and factor VIIa receptor/ligand interactions induce proinflammatory effects in macrophages. Blood 94(10) (1999) 3413-3420

Dahan R et al.: Prevention of deep vein thrombosis in elderly medical in-patients by a low molecular weight heparin. Haemostasis 16 (1986) 159-164

D`Angelo A, D`Allessandro G, Tomassini L: Evaluation of a new rapid quantitative D-dimer assay in patients with clinically suspecte deep vein thrombosis. Thromb Haemost. 75 (1996) 412-416

Dawson TM, Ryan P, Street AM, et al. Yttrium synovectomy in haemophilic arthropathy. Br J Rheumatol. 33 (1994) 351-356

Delbarre F, Cayla J, Menkes C, Aignan M, Roucayrol JC, Ingrand J: La synoviorthese par les radioisotopes. Presse Med. 76 (1968) 1045-50

Diehm C, Lawall H: Thromboseprophylaxe in der Inneren Medizin Internist 43 (2002) 47-52

Erken EH: Radiocolloids in the management of hemophilic arthropathy in children and adolescents. Clin Orthop. Mar (1991) 129-135

Franke C: Stellenwert der Radiosynoviorthese in Rheumatologie und Orthopädie. Schweiz Med Wochenschr. 130 (2000) 77-83

Farahati J, Schulz G, Wendler J, Körber C, Geling M, Kenn W, Schmeider P, Reidemeister C, Reiners C: Multivariante analysis of factors influencing the effect of radiosynovectomy. Nuklearmedizin. 41 (2002) 114-119

Farahati J, Reiners C, Fischer M, Mödder G, Franke C, Mahlstedt J, Sörensen H: Leitlinien für die Radiosynoviorthese. F. K. Schattauer Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart New York, 1999

Fellinger K, Schmidt J. Die lokale Behandlung der rheumatische Erkrankungen. Wien Z Inn Med. 33 (1952) 351-363

Ford MJ, Munro JF: Invasive Techniken in der klinischen Praxis. F. Enke Verlag, Stuttgart, 1983

Gatt ME et al.: Is prolonged immobilization a risk factor for symptomatic venous thrombembolism in elderly bedridden patients? Results of a historical-cohort study. Thromb Haemost 91 (2004) 538-543

Göbel D, Gratz S, von Rothkirch T, Becker W: Chronische Polyarthritis und Radiosynoviorthese: Eine prospektive, kontrollierte Studie der Injektionstherapie mit Erbium-169 und Rhenium-186. Z Rheumatol. 56 (1997) 207-213

Gratz S, Göbel D, Becker W: Radiosynoviorthese bei entzündlichen Gelenkerkrankungen. Orthopäde 29 (2000) 164-170

Günther I: Ambulante Radiosynoviorthese - Organisation und Durchführung. Radiologie Assistent 10 (1997) 10-11

Gustafsson C, Blomback M, Britton M: Coagulation factors and the increased risk of stroke in nonvalvular atrial fibrillation. Stroke 21 (1990) 10-25

Harenberg J et al.: Randomised controlled study of heparin and low molecular weight heparin for prevention of deep vein thrombosis in medical Patients. Thromb Res 59 (1990) 639-650

Hach W. Die Geschichte der venösen Thrombose.
Phlebologie 31 (2002) 56-62.

Hawiger J.: Adhesive Interactions of blood cells and the vascular wall. In: Colman RW, Hirsh J, Marder VJ, Salzman EW. Hemostasis and thrombosis: basic principles and clinical practice, 3rd ed. Philadelphia. (1994) 762-792

M. Heck, M. Fresenius: 60 Hämostase - Repetetorium Anästhesiologie, Für die Facharztprüfung und das europäische Diplom 5. Auflage (2007) 537ff.

Isomäki AM, Inouhe H, Oka M: Uptake of 90-yttrium resin colloid by synovial cells and synovial membrane in rheumatoid arthritis. Scand J Rheum. 1 (1972)

Kampen WU, Brenner W, Kroeger S, Sawula JA, Schaum E, Henze E: Klinische und szintigrafische Verlaufskontrolle von Patienten nach Radiosynoviorthese. Ärzteblatt Schleswig-Holstein. 52 (1999) 36-38

Kat S, Kutz R, Elbracht T, Weseloh G, Kuwert T: Radiosynoviorthese der pigmentierten, villonodulären Synoitis. Zeitschrift für Orthopädie und ihre Grenzgebiete. (2000) X180

Kemkes-Matthes B: Untersuchungen zur klinischen Bedeutung des Protein C-Protein S-Systems. Habilitationsschrift. Giessen (1991)

Kemkes-Matthes B, Matthes KJ: Protein Z. Semin Thromb Haemost 27 (2001) 551-556

Kerschbaumer F, Bauer R: Langzeitergebnisse nach Yttrium-Behandlung des Kniegelenkes. Z Rheumatol. 39 (1980) 127-132

Kerschbaumer F, Bauer R, Falser N, Altmann H: Effects and side effects of radiosynovectomy with Yttrium 90 on rheumatic joint cartilage. Arch Orthop Traumat Surg 93 (1979) 95-102

Klett R, Jürgensen I, Steiner D, Puille M, Bauer R: Radiosynoviorthese bei schmerzhaften Knie-Endoprothesen-Komplikationen: Erste Ergebnisse zum Therapie-effekt. Nuklearmedizin. 40 (2001) P122

Kottke-Marchant K, Comp P: Laboratory issues in diagnosing abnormalities of protein C, thrombomodulin, and endothel cell prrotein C receptor. Arch Pathol Lab Med 126 (2002) 1337-1348

Kröger S, Sawula JA, Klutmann S, Brenner W, Bohuslavizki KH, Henze E, Clausen M: Wirksamkeit der Radiosynoviorthese bei degenerativ-entzündlichen und chronisch-entzündlichen Gelenkerkrankungen. Nuklearmedizin. 38 (1999) 279-284

Kruskal JB, Commerford PJ, Franks JJ, Kirsch RE: Fibrin and fibrinogen related antigens in patients with stable and unstable coronary disease. N. Engl. J . Med. 317 (1994) 1362-1365

Lueders C, Feinendegen LE: Die Radiosynoviorthese. Strahlenther Onkol. 169 (1993) 383-386

Lutz L: Thrombophilie und niedermolekulare Heparine. Urban & Vogel, München (2001)

Mann K.G: Biochemistry and physiology of blood coagulation. Thromb. Haemost. 82 (1999) 165-174

Marhaug G, Dowton SB: Serum Amyloid A: apolipoprotein and precusor of AA amyloid. In: Husby G: ed. Reactive Amyloidopsis and the Acute Phase Response. Ballieres Clinical Rheumatology, Vol 8, no. 3, Balliere Tindall, London (1994) 533-573

Menkes CJ: Gelenkverödung mittels radioaktiver Isotope bei rheumatoider Arthritis. Therapiewoche. 29 (1979) 498-501

Menkes CJ, Le Go A, Verrier P, Aignan M, Delbarre F: Double-blind study of erbium 169 injection (synoviorthesis) in rheumatoid digital joints. Ann Rheum Dis. 36 (1977) 254-256

Mödder G: http://www.radiosynoviorthesis.com/aerzte-punktion.htm (2003)

Mödder G: Nuklearmedizinische Therapie (Radiosynoviorthese) in Rheumatologie und Onkologie. Der Nuklearmediziner. 1 (1995) 5-30

Mödder G: Nuklearmedizinische Therapie (Radiosynoviorthese) in Rheumatologie und Orthopädie. Der Nuklearmediziner. 18 (1995) 1-27

Mödder G, Mödder-Reese R: Radiosynoviorthese nach Knieendoprothesen: Effektive Therapie bei "Polyethylene disease". Der Nuklearmediziner. 2 (2001)

Mohr W, Mohing W, Hersener J: Morphologische Veränderungen am Gelenkkapselgewebe nach vorausgegangener Synoviorthese. Z Rheumatol 36 (1977) 316-331

Morawitz, P: Die Chemie der Blutgerinnung. Ergebnisse der Physiologie. 4 (1905) 307-422

Muche A, Hunfeld T, Streckenbach B: Ergebnisse der Radiosynoviorthese in der Behandlung der aktivierten Gonarthrose. Zeitschrift für Orthopädie und ihre Grenzgebiete. (2000) XI144

Müller-Berghaus G, Pötzsch, B: Hämostaseologie. Springer-Verlag, Berlin – Heidelberg (1999)

Müller-Brand: Grundlagen der Radiosynoviorthese. Schweiz med Wochenschau. 120/18 (1990) 676-679

Müller W, Fridrich R, Pavelka K: Die Synoviorthese mit Yttrium-90. Dtsch med Wschr. 99 (1974) 996-1000

Panholzer PJ, Jörg L, Langsteger W: Radiosynoviorthese bei orthopädischen Problempatienten. Nuklearmedizin. 40 (2001) -P123

Pschyrembel Klinisches Wörterbuch – 257. Auflage (1994)

Raimondi P, Bongard O, de Moerloose P, Reber G, Waldvogel F, Bounameaux H: D-Dimer plasma concentration in various clinical conditions: implication for the use of this test in the diagnostic approach of venous Thromboembolism. Thromb. Res. 69 (1993) 125-130

Rau R, Schütte H: Ergebnisse der Radiosynoviorthese mit Yttrium 90 bei chronischen Synovitiden - Eine prospektive Langzeituntersuchung. Z Rheumatol. 42 (1983) 265-27

Rozeboom S, Dörr U, Bihl H: Radiosynovectomy for the treatment of rheumatoid arthritis of the elbow. Nuklearmedizin. 40 (2000) 91-97

Savaser AN, Hoffmann K-T, Sörensen H, Banzer DH: Die Radiosynoviorthese im Behandlungsplan chronisch-entzündlicher Gelenkerkrankungen. Rheumatol. 58 (1999) 71-78

Schmidt Alexander: Zur Blutlehre.
Vogel, Leipzig (1892)

Spooren PFMJ, Rasker JJ, Arens RPJH: Synovektomy of the knee with 90Y. Eur J Nucl Med. 10 (1985) 441-445

Stucki G, Bozzone P, Treuer E, Wassener P, Felder M: Efficacy and safty of radiation synovectomy with yttrium-90: a retrospective longterm analysis of 164 applications in 82 patients. Br J Rheumatol. 32 (2002) 383-386

Teuber J, Baenkler HW, Regler G: Verlaufsbeobachtungen bei Behandlung der rheumatoiden Arthritis mit 90Yttrium-Silikat. Immun Infekt. 6 (1978) 106-109

Thomas L., Labor und Diagnose. Kap. 17 – Hämostasesystem, 5. Aufl. (1998) 561-656

Thompson D, Wicher JT, Banks RE: Acute phase reactions in predicting disease outcome. In: Emery P, ed. Management of early inflammatory arthritis. Balliere´s Clinical Rheumatology. London; Balliere Tyndall (1992) 393-404

Tillet WS, Francis T: Serological reactions in pneumonia with a non-protein somatic fraction of pneumonococcus. J Exp Med 52 (1930) 561-571

Webb FWS, Lowe J, Bluestone R: Uptake of colloidal radioactive yttrium by synovial membrane. Ann Rheum Dis 28. 300 (1969)

Wicher JT, Dieppe PA: Acute phase proteins. Clin Immunol Allergy 5 (1985) 425-446

Will R, Laing B, Edelmann J, Lovegrove F: Comparison of two yttrium-90 regimes in inflammatory and osteoarthropaties. Ann Rheum Dis. 51 (1992) 262-265

Yates DB: Arthroscopy of the knee after injection of 90 Y. Ann Rheum Dis. 32 (1973)

Yin ZF, Huang ZF, Cui J, Fiehler J, Lasky N, Ginsburg D, Boze GJ Jr.: Prothrombotic phenotype of protein Z deficiency. Proc Natl Acad Sci USA 97 (2000) 6734–6738

9 Erklärung

„Ich erkläre: Ich habe die vorgelegte Dissertation selbständig, ohne unerlaubte fremde Hilfe und nur mit den Hilfen angefertigt, die ich in der Dissertation angegeben habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nicht veröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten.“

10 Danksagung

Ich möchte mich ganz herzlich bei allen bedanken, die mich bei der Durchführung dieser Dissertationsarbeit auf vielfältige Weise unterstützt haben.

Mein ganz besonderer Dank gilt Frau Prof. Dr. med. B. Kemkes-Matthes und Herrn Pd Dr. med. R. Klett für die freundliche Überlassung des Themas und die jederzeit zuverlässige und überaus engagierte Betreuung bei der Fertigstellung meiner Arbeit.
Ebenso gilt mein Dank Frau Nees, Frau Kühnel, Frau Vrebac und Frau Witt, die mich bei der Blutprobenverarbeitung unterstützten und mir stets freundlich mit Rat und Tat zur Seite standen.

Danken möchte ich auch Herrn Pabst und Frau Mann aus dem Institut für medizinische Informatik für die umfassende und lehrreiche statistische Beratung.

Mein ganz persönlicher Dank gehört meiner Familie, die mich stets motiviert hat diese Arbeit fertigzustellen und mir in jeder Lebenslage zur Seite steht.

Vielen Dank !