

**Spontanaggregation der Plättchen in der perioperativen Phase,  
gemessen mit der Impedanzaggregometrie und Partikelzählung**

Inauguraldissertation  
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
des Fachbereiches Medizin  
der Justus-Liebig-Universität Gießen

Vorgelegt von Wolfgang Kadletz  
aus Herborn

Gießen 2003

Aus dem Medizinischen Zentrum für  
Chirurgie, Anaesthesiologie und Urologie  
Abteilung für Anaesthesiologie und Operative Intensivmedizin  
Direktor: Prof. Dr. Dr. h. c. G. Hempelmann  
des Universitätsklinikums Gießen

Gutachter: PD Dr. Dietrich

Gutachter: PD Dr. Hölschermann

Tag der Disputation: 14.12.2004

# Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung
  - 1.1. Methoden zur Bestimmung der Thrombozytenaktivität
  - 1.2. Zielsetzung und Fragestellung
  
2. Material und Methodik
  - 2.1. Patienten
    - 2.1.1. Einschlußkriterien
    - 2.1.2. Ausschlußkriterien
    - 2.1.3. Aufgliederung des Patientenkollektivs
    - 2.1.4. Blutentnahme
    - 2.1.5. Blutaufbereitung für spätere Bestimmung der PTT und naPTT
  - 2.2. Geräte und Reagenzien
  - 2.3. Studiendesign
    - 2.3.1. Bestimmung der Spontanaggregation mit der Impedanzaggregometrie
      - 2.3.1.1. Prinzip
      - 2.3.1.2. Durchführung
    - 2.3.2. Bestimmung der Spontanaggregation durch „Partikelzählung“
      - 2.3.2.1. Prinzip
      - 2.3.2.2. Durchführung
    - 2.3.3. Bestimmung der partiellen Thromboplastinzeit (PTT) und der nicht aktivierten partiellen Thromboplastinzeit (naPTT)
      - 2.3.3.1. Prinzip
      - 2.3.3.2. Kugelkoagulometer
      - 2.3.3.3. Durchführung
  - 2.4. Klinische Parameter
  - 2.5. Hämofiltration
  - 2.6. Statistische Verfahren

### 3. Ergebnisse

- 3.1. Allgemeines
- 3.2. Patientenkollektiv
  - 3.2.1. Patienten nach einem Trauma
  - 3.2.2. Patienten nach einem abdominalchirurgischen Eingriff
  - 3.2.3. Patienten nach einem lungenchirurgischen Eingriff
  - 3.2.4. Patienten nach einer Hüftgelenksimplantation oder sonstigem orthopädischen Eingriff
  - 3.2.5. Patienten nach Leberresektion
  - 3.2.6. Patienten die keiner dieser Gruppen zugeordnet werden konnten
- 3.3. Biometrische Daten
- 3.4. Hämofiltration
  - 3.4.1. Patienten mit intermittierender Hämofiltration
  - 3.4.2. Patienten mit kontinuierlicher Hämofiltration
  - 3.4.3. Patient mit erheblicher Spontanaggregation
- 3.5. Vergleich der Untergruppen
- 3.6. Vergleich der arteriellen und venösen Ergebnisse
- 3.7. Vergleich der drei Verfahren
- 3.8. Hämofiltration

### 4. Diskussion

- 4.1. Vergleich der Impedanzaggregometrie und der „Partikelzählung“ zur Bestimmung der „Spontanaggregation“ der Plättchen
- 4.2. Untergruppen und andere Einflussfaktoren
- 4.3. Vergleich der Plättchenaktivierung im arteriellen und venösen Kreislaufsystem
- 4.4. Vergleich der „Spontanaggregation“ der Plättchen und der Oberflächenaktivierung der plasmatischen Gerinnung
- 4.5. Patienten unter intermittierender und kontinuierlicher Hämofiltration
- 4.6. Patient mit erheblicher Spontanaggregation

## 5. Zusammenfassungen

5.1. Zusammenfassung

5.2. Summary

## 6. Literaturverzeichnis

## 7. Anhang

7.1. Abbildungsverzeichnis

7.2. Tabellenverzeichnis

7.3. Abkürzungen

7.4. Danksagung

7.5. Lebenslauf

# 1. Einleitung

## 1.1 Methoden zur Bestimmung der Thrombozytenaktivität

Bei operativen Eingriffen oder nach Traumen können Störungen im Blutgerinnungssystem auftreten [45,53,76]. Diese können sich einerseits als Blutung, andererseits als Thrombose oder Embolie manifestieren und zu lebensbedrohlichen Komplikationen führen [67,75,106]. Dabei beeinflusst die Operationsart/-gebiet oft das thrombo-embolische Risiko. So ist das thrombo-embolische Risiko bei Hüftoperationen erhöht. Auch Scherkräfte [24,28,63] auf die Plättchen und Vorerkrankungen [43,87,132] können mit einer Plättchenaktivierung einhergehen. Thrombozytenfunktionsstörungen sind auch eine wesentliche Ursache für perioperative Blutungsstörungen, die bei der Betreuung chirurgischer Patienten auf der Intensivstation eine große Bedeutung haben [66]. Diese können durch den operativen Eingriff [129], das Trauma, Medikamente oder Narkotika verursacht werden. Somit ergibt sich eine zunehmende Bedeutung der Überwachung der Thrombozytenfunktion in der peri- und postoperativen Phase [58,80].

In den letzten 40 Jahre wurden zahlreiche Methoden zur Beurteilung der Plättchenfunktion beschrieben [17]. Plättchenfunktionstests werden zur Erkennung einer angeborenen oder erworbenen Thrombozytenfunktionsstörung und zur Erfassung einer gesteigerten Plättchenaktivierung, die mit einer erhöhten Thromboseneigung einhergehen kann, verwendet. Plättchenfunktionstests werden auch zur Überwachung der Behandlung mit Thrombozytenfunktionshemmern wie Acetylsalicylsäure, Clopidogrel oder Plättchenmembran-Glycoprotein IIb/IIIa-Hemmern eingesetzt [77,115].

Die Plättchenfunktionstests können auch durch die Blutentnahme beeinflusst werden [97]. Dabei spielt der Entnahmeort, ob arteriell oder venös, und die Entnahmearart, ob über einen groß- oder kleinlumigen Zugang, eine Rolle.

Globaltests [27] sind neben der Plättchenzählung die Blutungszeit, die Thrombelastographie [18,57], der Plättchenfunktionsanalyser (PFA) [21] und vielleicht in Zukunft das neue Impact-System [86,109]. Spezifische Tests messen die Thrombozytenausbreitung oder die Plättchenanhaftung an definierten Oberflächen [83]. Eine Reihe von Methoden wurde beschrieben, bei denen Thrombozyten vor und nach der Passage eines Filters aus Glasperlen, Glaswolle oder anderer Materialien gezählt werden. Die Differenz ist ein Maß für Adhäsion und Aggregation. Die neueste und auch inzwischen standardisierte Methode dieser Art ist der

Retentionstest Homburg [123,105]. Die induzierte Thrombozytenaggregation nach Gustav Born [14], ausgelöst durch ADP, Kollagen oder andere Substanzen, ist eine der am häufigsten bestimmten Plättchenfunktionen. Allerdings kann eine gesteigerte Aggregation mit dieser Methode nicht erfasst werden.

Eine gesteigerte Aggregationsbereitschaft der Plättchen kann mit der Spontanaggregation erfasst werden. Zur Beurteilung der Spontanaggregation wurde 1963 eines der ersten Verfahren beschrieben, das später als photometrisches Verfahren (PAT III) [15] ausgebaut wurde. Dabei rotiert plättchenreiches Plasma im Strahlengang eines Photometers. Die Änderung der optischen Dichte wird aufgezeichnet und die maximale Aggregationsgeschwindigkeit dient als Maß für die Aggregation. Die Aussagekraft dieser Methode wird durch die Preparierung von plättchenreichem Plasma eingeschränkt, da die Plättchen von anderen Blutzellen separiert werden, die die Aggregationsbereitschaft der Plättchen beeinflussen. Dazu zählen Leukozyten und Erythrozyten. Da die Plättchen in der Größe und Dichte variieren geht ein Teil bei der Zentrifugation verloren und die Plättchenpopulation im plättchenreichen Plasma entspricht nicht mehr der ursprünglichen Plättchenpopulation. Bei einer Untersuchung der Plättchen in Vollblut entfallen diese Einschränkungen.

Eine Methode die Vollblut zur Messung der Plättchenaggregation verwendet, wurde 1980 von Cardinal und Flower [20] vorgestellt. Ihre Impedanzaggregometrie misst die Widerstandsänderung zwischen zwei in die Blutprobe eintauchenden Platinelektroden, die durch die Plättchenaggregation ausgelöst wird. Dabei lagern sich Plättchen und Plättchenaggregate an die Elektroden und führen zu einer Impedanzänderung zwischen den beiden Elektroden, die als Änderung des Stroms gemessen werden kann.

Eine weitere Methode, die Vollblut verwendet geht auf Wu und Hoak [128] zurück. Die Aggregation der Plättchen wird bestimmt über die Abnahme der einzelnen Plättchen im Citrat-blut gegenüber der gesamten nicht aggregierten Plättchen im EDTA-blut. Dabei bilden aneinander gelagerte Thrombozyten Aggregate. Liegen die Plättchen in einem lockeren Zellverband und sind die Zellgrenzen der einzelnen Thrombozyten erhalten sprechen wir von „reversiblen“ Aggregaten, die sich wieder auflösen lassen. In einem „irreversiblen“ Aggregat sind die Plättchen unter Verlust ihrer Zellstruktur miteinander verschmolzen.

Eine weitere Methode wurde von Kratzer und Born entwickelt und steht heute unter dem Namen PFA 100 oder Plättchenfunktionsanalysator zur Verfügung [31]. Zitratblut wird durch eine Kapillare gezogen. Die Durchflussrate wird gemessen in einer Öffnung im Zentrum einer Membran, die mit Kollagen, ADP oder Adrenalin beschichtet ist. Diese Öffnung wird durch

anhaftende und aggregierende Plättchen eingeengt und verschlossen. Dabei ist die Verschlusszeit ein wichtiger Parameter. Eine Weiterentwicklung ist der Rapid Platelet Function Analyzer (RPFA) [113].

Ein modernes Verfahren und zugleich eine empfindliche Technik zur Messung der Spontanaggregation ist die Durchflusszytometrie. Mit der Durchflusszytometrie werden Plättchenaktivierungsmarker bestimmt [3,70,78]. Am häufigsten bestimmt werden CD62 (p-Selektin), CD63, CD40L, PAC-1. Die Plättchen können schon bei der Blutentnahme fixiert werden. Sie werden in Gegenwart von Leukozyten und Erythrozyten analysiert und es sind nur sehr geringe Blutmengen erforderlich. Die relativ hohen Kosten schränken diese Methode allerdings ein.

Bei einer in Japan entwickelten Methode [130] werden Mikroaggregate durch die Streuung von Laserlicht erfasst. Dieses Verfahren kann vermutlich auch zur Erfassung einer gesteigerten Aggregation verwendet werden.

In der vorliegenden Arbeit sollte untersucht werden, inwieweit die Spontanaggregation der Plättchen mit der relativ einfach anzuwendenden Partikelzählung und der Impedanzaggregometrie bei posttraumatischen/-operativen Patienten erfasst werden kann. Auch sollte untersucht werden, ob die Spontanaggregation durch das Operationsgebiet/-art b.z.w. Trauma, dem Entnahmeort oder einer postoperativen Hämofiltration beeinflusst wird.

## **1.2. Zielsetzung und Fragestellung**

- Vergleich der beiden Methoden: Impedanzaggregometrie und Partikelzählung zur Bestimmung der Aggregationsbereitschaft der Thrombozyten bei postoperativen und posttraumatischen Patienten.
- Welchen Einfluß haben verschiedene Operationsarten/-gebiete oder Traumen auf die Aggregationsbereitschaft der Thrombozyten und die Oberflächenaktivierung der plasmatischen Gerinnung?
- Kann mit der Impedanzaggregometrie oder der Partikelzählung eine Änderung der Aggregationsbereitschaft der Thrombozyten zwischen arteriellem und venösen Teil der Blutzirkulation gemessen werden?

- Vergleich der „Spontanaggregation“ der Plättchen mit der Oberflächenaktivierung der plasmatischen Gerinnung bei postoperativen und posttraumatischen Patienten.
- An jeweils vier Patienten unter intermittierender veno-venöser Hämofiltration (AVVH) und chronischer veno-venöser Hämofiltration (CVVH) soll der Einfluß der Hämofiltration auf die „Spontanaggregation“ der Plättchen und die Oberflächenaktivierung der plasmatischen Gerinnung demonstriert werden.

## **2. Material und Methodik**

### **2.1. Patienten**

#### 2.1.1. Einschlusskriterien

Die Studie wurde auf der Intensivstation der Abteilung für Anaesthesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie des Universitätsklinikums Gießen 1992 – 1994 durchgeführt.

In die Studie wurden intensivtherapiepflichtige Patienten nach einer Operation oder Trauma aufgenommen.

#### 2.1.2. Ausschlußkriterien

Eine Teilnahme an der Studie war ausgeschlossen , wenn eines der folgenden Kriterien zutraf:

- Patienten die jünger als 18 Jahre alt waren
- Einnahme von Acetylsalicylsäure (ASS) innerhalb der letzten 7 Tage
- Patienten mit bekannten Thrombozytopenien oder Thrombozytopathien
- Patienten mit bekannter Koagulopathie
- Patienten unter Hämofiltration (separate Auswertung)

#### 2.1.3. Aufgliederung des Patientenkollektivs

Da der Einfluß verschiedener Operationsarten, b.z.w. eines Traumas auf die Plättchenaktivierung untersucht werden sollte, ergab sich ein sehr heterogenes Patientenkollektiv, das in folgende Gruppen aufgeteilt wurde:

1. Patienten nach einem Trauma
2. Patienten nach einem abdominalchirurgischen Eingriff
3. Patienten nach einem lungenchirurgischen Eingriff
4. Patienten nach Implantation einer Hüftgelenksendoprothese (TEP)
5. Patienten nach Leberteileresektion
6. Patienten die keiner dieser Gruppen zugeordnet werden konnten

#### 2.1.4. Blutentnahme

Eine gesteigerte Spontanaggregation der Plättchen wurde unter der Operation oder in der unmittelbaren postoperativen Phase erwartet. Die Blutentnahme erfolgte kurz nach Aufnahme des Patienten auf die Intensivstation. Um eine eventuelle Zunahme der Spontanaggregation bei Patienten unter Hämofiltration zu beobachten, erfolgten bei diesen Patienten Verlaufskontrollen. Es wurde arterielles und venöses Blut abgenommen. Die arterielle Blutentnahme erfolgte über den Combidyn - Druckschlauch der Firma B. Braun Melsungen AG. Der arterielle Druckschlauch hatte einen Innendurchmesser von 1mm und eine Länge von 100 cm. Die venöse Blutentnahme erfolgte über den 4 - lumigen zentralen Venenkatheter der Firma Arrow. Der zentrale Venenkatheter hatte einen Außendurchmesser von 8,5 French, einen Innendurchmesser von 7 French und eine Länge von 20 cm.

Vor der Blutentnahme wurde die im Schlauch stehende Flüssigkeitssäule mit einer 10 - ml - Spritze abgezogen um eine Verdünnung der Blutprobe zu vermeiden. Es wurden jeweils 3 ml Blut in einem Kalium-Ethylene-Diamine-Tetra-Acetate- (EDTA) - Röhrchen und 5 ml in einem Citrat - Röhrchen abgenommen. Dabei wurden die EDTA - und Citratröhrchen der Firma Kabe Labortechnik, Nümbrecht/Elsenroth, Deutschland verwendet. Die Mischung von Blut und Citrat erfolgte im Verhältnis von 9 : 1. Für die Studie wurden nur Röhrchen verwendet, die völlig frei von Gerinnseln waren und kein geschäumtes Blut aufwiesen.

#### 2.1.5. Blutaufbereitung für die spätere Bestimmung der Partiellen Thromboplastinzeit (PTT) und der nicht aktivierten Partiellen Thromboplastinzeit (naPTT)

Das Citratblut wurde mit der Zentrifuge K2S von Hettich Universal aufbereitet. Dazu wurde das Citratblut 30 Minuten lang bei 3000 U/min abzentrifugiert, um auch die Plättchen vollständig zu entfernen. Der so gewonnene Überstand wurde bei -18 Grad Celsius eingefroren. Das eingefrorene Plasma wurde spätestens zwei Stunden nach dem Auftauen innerhalb von acht Wochen nach der Blutentnahme verwendet.

## 2.2. Geräte und Reagenzien

Über die verwendeten Geräte und Reagenzien geben Tabelle (Tab.) 1 und 2 einen Überblick.

Tab. 1: Geräte

Vollblutaggregometer	Chronolog 2 West Park Road Havertown PA 19083-4691 USA
Counter	148 C Whole Blood Analyser Analysis Instruments AB
Kugelkoagulometer	Typ KC 10 H. Amelung GmbH Medizinische Laborgeräte Lehbrinksweg 59 32657 Lemgo
Zentrifuge	Hettich Universal K28 78532 Tuttlingen

Tab. 2: Reagenzien

Lösungsmittel	Natriumchloridlösung 0,9% Calciumchloridlösung 0,025% Zweifach destilliertes Wasser
Aggregationsinduzierendes Agens	Kollagen 1g/L der Firma Chronolog (Kollagenfibrillen)
Gerinnungsdiagnostika	Boehringer Mannheim: PTT naPTT
Kontrollplasmen	Boehringer Mannheim: PreciClot I PreciClot II

## 2.3. Studiendesign

In der Studie wurden folgende Untersuchungsmethoden eingesetzt:

1. Impedanzaggregometrie
2. „Partikelzählung“
3. PTT und naPTT

1. Bei der Impedanzaggregometrie nach Cardinal und Flower [20] wird zwischen zwei Elektroden die Widerstandsänderung der Blutprobe gemessen. Im Citratblut wurde im Zeitraum von 5 bis 35 Minuten nach der Blutabnahme die „Spontanaggregation“ der Thrombozyten gemessen. 35 Minuten nach der Blutabnahme wurde die maximale Aggregation mit Kollagen ausgelöst und weitere 25 Minuten aufgezeichnet.

2. Bei der „Partikelzählung“ wird die Anzahl der Thrombozyten gezählt. Bei der Aggregation der Thrombozyten liegt die Größe des Aggregates außerhalb des Meßbereiches des Thrombozytenfensters des elektronischen Counters, wodurch aggregierte Thrombozyten nicht mehr erfasst werden. Somit nimmt die Anzahl der nicht aggregierten Thrombozyten in dem Maße ab, wie die Menge der aggregierten Thrombozyten zunimmt und kann als Maß für die Aggregationsbereitschaft herangezogen werden. Die Thrombozyten wurden 5 und 35 Minuten nach der Blutentnahme gezählt. Um einen Vergleichswert zu der Gesamtzahl der Thrombozyten zu erhalten, wurden die Thrombozyten im EDTA - Blut desaggregiert und gezählt.

3. Zur Beurteilung der Oberflächenaktivierung der plasmatischen Gerinnung wurde das Citratblut zunächst zentrifugiert und dann aus dem so erhaltenen Plasma mittels des Kugelkoagulometers die PTT und die naPTT bestimmt.

### 2.3.1. Bestimmung der Spontanaggregation mit der Impedanzaggregometrie

#### 2.3.1.1. Prinzip

Die Methode der Impedanzaggregometrie [11,55,74,135] beruht auf der Messung von Änderungen des elektrischen Widerstandes zwischen zwei Platinelektroden infolge der Anlagerung von Thrombozyten bei Stromfluss. In der Initialphase der Messung umscheidet eine dünne Schicht aus Thrombozyten die Elektroden. Erfolgt eine Aggregation, so lagern

sich weitere Thrombozyten [69] an die Elektroden an. Dadurch vermindert sich der Stromfluss zwischen den beiden Elektroden, was als Erhöhung des Widerstandes gemessen wird und als Maß für die Aggregation gilt.

Als Probe kann plättchenreiches Plasma oder Citratblut verwendet werden. Dabei hat das Citratblut gegenüber dem plättchenreichen Plasma den Vorteil nicht mit einer Zentrifuge behandelt werden zu müssen. Durch die Zentrifugation gehen die übrigen zellulären Bestandteile des Blutes, wie Leukozyten und Erythrozyten, aber auch große Thrombozyten verloren, wodurch nicht mehr die gleichen Bedingungen wie *in vivo* vorliegen. Außerdem vergehen so zwischen Blutentnahme und Beginn der Messung mindestens 15 Minuten, so dass labile Mediatoren, wie Prostaglandine und cylisches Adenosin-5-Monophosphat (c-AMP) nur noch in geringerer Konzentration vorhanden sind. Zum Dritten werden Thrombozyten durch Zentrifugation geschädigt, was zur Freisetzung von prokoagulatorischen Substanzen führen kann.

In mehreren Studien [42,61,72,93,107] wurde gezeigt, dass man eine optimale Aggregation des Citratblutes bei einem verminderten Hämatokritwert erhält. In dieser Studie wurde der Hämatokrit des Citratblutes mit isotonischer Kochsalzlösung auf 30 Vol.% verdünnt.

Die Probe wurde in eine silikonisierte Küvette pipettiert und bei 37 Grad Celsius mittels eines teflonbeschichteten Magnetrührers mit 400 - 600 U/min gerührt. Der Heizblock (Abb. 1) sorgte für eine gleichbleibende Temperatur von 37 Grad Celsius. In die Probe tauchten zwei Platinelektroden, die an dem Küvettendeckel montiert waren. Zwischen den beiden Elektroden floss ein sinuswellenförmiger Strom mit einer Frequenz von 15 KHz und einer Spannung mit der Amplitude von 100 mV. Die Stromspannung wurde während der Messung bei 100 mV konstant gehalten. Der Widerstand R zwischen den beiden Elektroden wurde nach der Ohm'schen Formel  $R = U / I$  bestimmt, wobei die Spannung U konstant blieb und die Stromstärke I sich änderte. Der Widerstand zwischen den beiden Elektroden betrug in 0,9% NaCl-Lösung 100 Ohm, der bei maximaler Aggregation um ca. 50 Ohm anstieg.

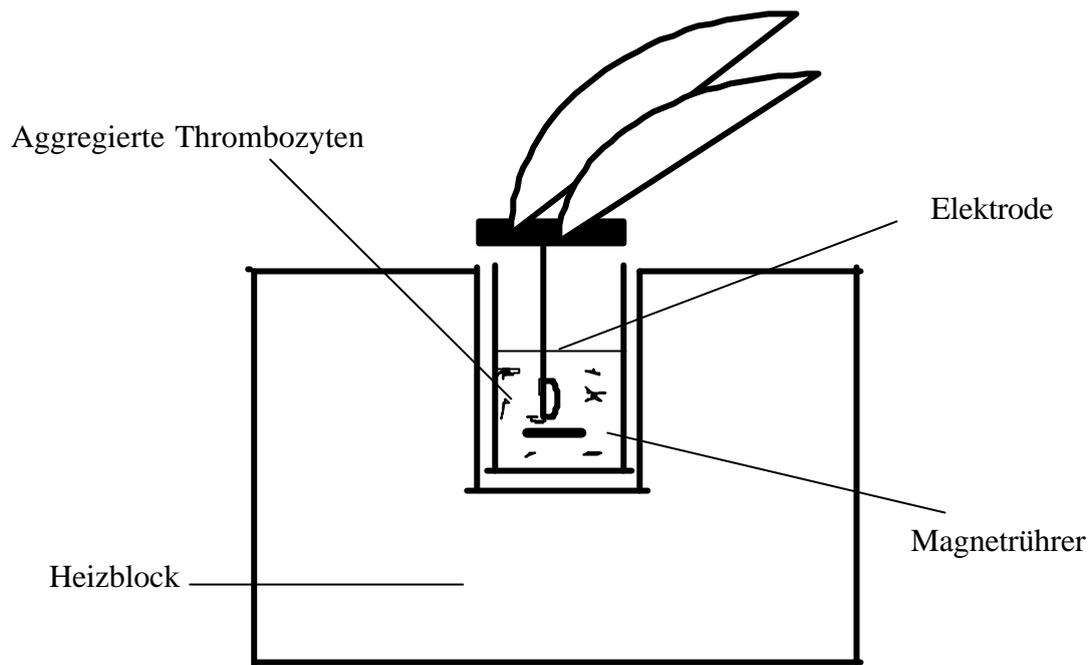


Abb. 1: Heizblock mit Küvette und Elektroden

Ihre Untersuchungen haben gezeigt, dass eine dünne Elektrode sich besser eignet als eine dicke, weil sie bereits von einer kleineren Zahl von Thrombozyten vollständig bedeckt wird und somit nicht so viele Thrombozyten aus der Probe verbraucht werden. Ferner ist ein kleiner Abstand der beiden Elektroden sensitiver als ein großer, weil der Widerstand bei kleinem Abstand geringer als bei einem großem ist und somit Widerstandsänderungen, die durch die Thrombozytenaggregation hervorgerufen werden, stärker ins Gewicht fallen. Außerdem müssen die Elektroden in die Probe korrekt eintauchen, d.h. sie müssen sich immer in der Mitte der Küvette befinden und von der gleichen Flüssigkeitshöhe bedeckt sein.

Um genaue Ergebnisse zu erhalten müssen zwei wichtige Voraussetzungen erfüllt sein:

1. Der Widerstand eines Stromes durch ein Medium hängt von dessen Temperatur ab. Deshalb muss die Temperatur der Probe mit einer Genauigkeit von 0,1% konstant gehalten werden.
2. Cardinal und Flower haben festgestellt, dass Veränderungen der Umdrehungszahl des Magnetrührers die Messergebnisse des Vollblutaggregometers unbrauchbar für quantitative Vergleiche machen. Deshalb müssen alle Messungen am Vollblutaggregometer mit der gleichen konstanten Umdrehungszahl des Magnetrührers durchgeführt werden

Bei Zugabe einer weiteren Substanz zu der Probe kann es zu einem Artefakt kommen, den Cardinal und Flower durch einen oder die Kombination folgender Faktoren erklären:

1. Mechanische Störung der Elektrode oder des Magnetrührers mit der Mikropipettennadel.
2. Injektion eines großen Volumens einer kalten Lösung, welche die Temperatur der Probe erniedrigt.
3. Injektion einer großen Menge Elektrolyte, welche den Widerstand verändern.
4. Durch Erhöhung des Flüssigkeitsspiegels erniedrigt sich der Widerstand der Probe.

Folgende Substanzen lösen z.B. eine Aggregation aus :

- Kollagen
- Adenosin-5-diphosphat (ADP)
- Adrenalin
- Ristocetin
- Arachidonsäure
- Thrombin
- Plättchen Aktivierender Faktor (PAF)

Cardinal und Flower haben an dem Aggregometer mit zwei Messplätzen ähnliche Kurven erhalten wie mit der Born - Technik. Im Unterschied zur optischen Methode wird die initiale Formveränderung der Plättchen elektronisch nicht registriert [1]. Die Steigerung der Aggregationstendenz mit zunehmenden Konzentrationen der induzierenden Substanzen ist ebenso nachweisbar wie die Hemmung der ADP, Kollagen und Arachidonsäure induzierten Aggregation durch Indometacin und Prostacyclin [5].

#### 2.3.1.2. Durchführung

Vor Beginn der Messung wurden 0,3 ml isotonische Kochsalzlösung und der Magnetrührer in den Küvetten durch den Heizblock des Vollblutaggregometers auf 37 Grad Celsius vorgewärmt. Es durfte nur sterile isotonische Kochsalzlösung verwendet werden, da Bakterien eine Aggregation auslösen können [9] und somit die Messergebnisse verfälscht worden wären. Zu der vorgewärmten isotonischen Kochsalzlösung wurden 0,6 ml Vollblut dazugegeben, so dass das Verhältnis von isotonischer Kochsalzlösung zu Vollblut 1 : 2 betrug. Danach wurden die Elektroden in die Küvette eingefügt, wie in Abb. 1 gezeigt wird. Die Stromspannung zwischen den beiden Elektroden betrug 0,1 V und die Umdrehungszahl des

Magnetrührers 600 U/min. Zur graphischen Aufzeichnung der Impedanzänderung in Abhängigkeit von der Zeit wurde Millimeterpapier verwendet. Die Geschwindigkeit des Papiervorschubs betrug 30 cm/ Stunde. Auf der y - Achse entsprach der Ausschlag von 1 cm der Impedanzänderung von 1 Ohm ( $\Omega$ ). Die beiden Schreiber des Graphen wurden auf die Position Null gestellt und jeweils kalibriert.

Dann wurden 0,02 mg Kollagen mit einer Mikropipette zugefügt um eine Vollaggregation auszulösen. Die Aufzeichnung der Spontanaggregation erfolgte von der fünften bis zur 35. Minute nach der Blutentnahme. Dabei wurde der Messbereich auf der y - Achse geändert, wobei 1 cm einer Impedanzänderung von 5 Ohm entsprach. Nach der Kollagenzugabe wurde der Kurvenverlauf für weiter 25 Minuten aufgezeichnet.

In der Initialphase erfolgte eine Äquilibrationsperiode für etwa drei bis fünf Minuten aus folgenden Gründen:

1. Die Temperatur der Probe muss 37 Grad Celsius erreichen.
2. Vollblut und NaCl-Lösung müssen sich vollständig durchmischen.

Diese Periode kann für die Messung nicht verwendet werden.

Um die Spontanaggregation zu messen wurde an die weitere Kurve ein Steigungsdreieck gelegt, damit die Änderung des Widerstandes in Abhängigkeit von der Zeit bestimmt werden konnte. Die Einheit betrug Ohm/ Stunde (Abb. 2).

Zur Bestimmung der Vollaggregation wurde die Impedanzänderung ab der Zugabe des Kollagen bis zum maximalen Ausschlag der Kurve, der spätestens 25 Minuten nach Kollagenzugabe erreicht war, gewählt. Die Einheit betrug Ohm.

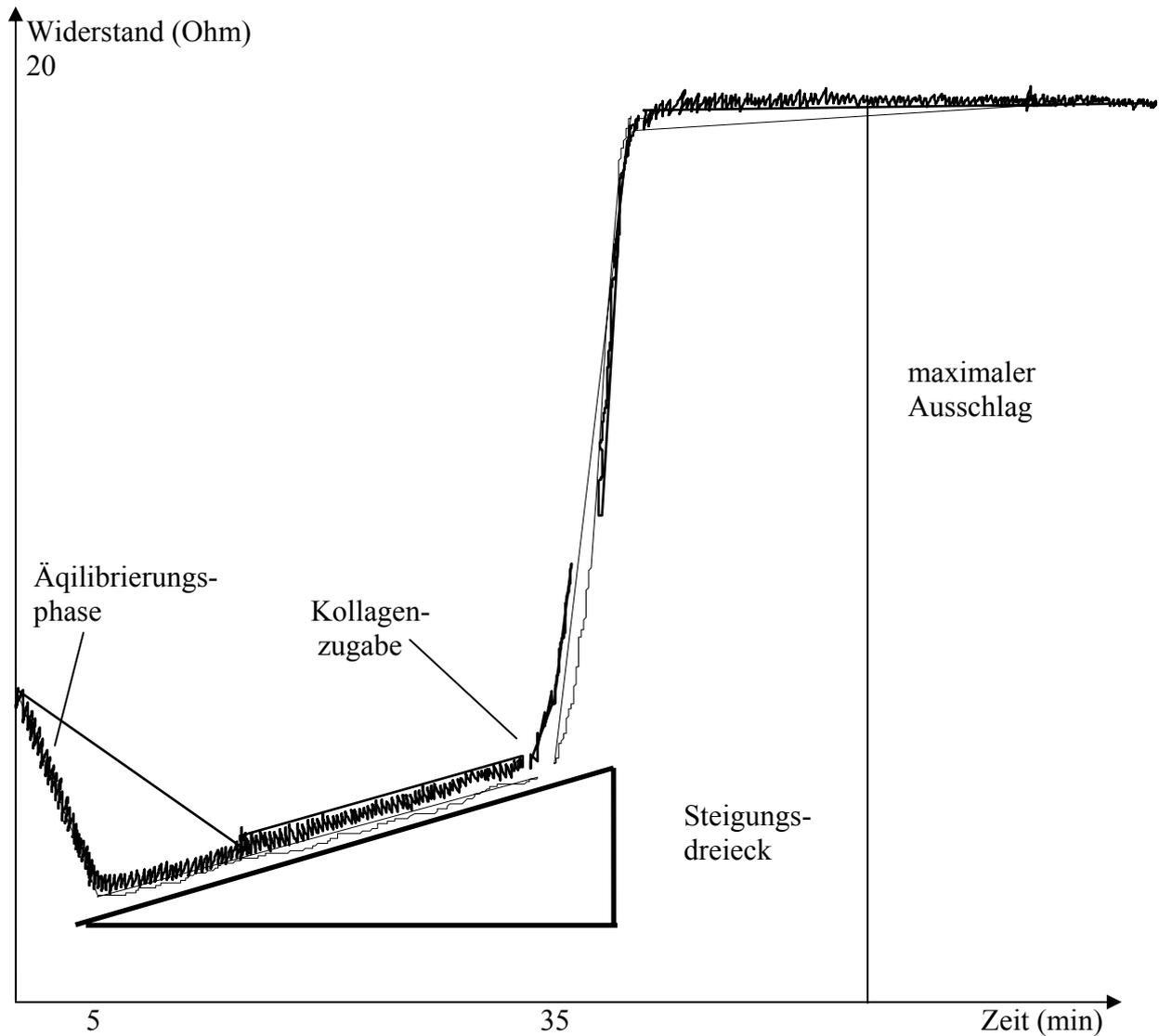


Abb. 2: Graphische Auswertung der Widerstandsänderung

Die prozentuale Spontanaggregation wurde aus dem Quotient der Spontanaggregation nach einer Stunde und der Vollaggregation [%/h] gebildet.

### 2.3.2. Bestimmung der Spontanaggregation durch „Partikelzählung“

#### 2.3.2.1. Prinzip

Mit dem elektronischen Counter besteht die Möglichkeit, die Thrombozyten mit den anderen Blutzellen zusammen automatisiert zu zählen [26,64,111,122]. Eine hochverdünnte Probe (1 : 40000) wird dabei durch die standardisierte Pore einer Grenzmembran gezogen, an der ein elektrisches Feld angelegt ist. Bei der Passage der Zellen wird der Kontakt unterbrochen.

Diese Unterbrechungen werden gezählt und digital als Zellen ausgewiesen. Im Gerät wird ein "Fenster" bestimmter Größe eingestellt, in dem alle Größen der Thrombozyten, aber nicht der anderen Zellen, liegen sollen. Die Erythrozyten werden ebenso gezählt. Die elektronische Zählung ermöglicht auch die Angabe des mittleren Thrombozytenvolumens.

Da Thrombozytenaggregate ein Volumen besitzen, das vom Counter nicht mehr dem Thrombozytenfenster zugeordnet wird (Abb. 3), nehmen die gezählten Thrombozyten entsprechend der Zunahme der Aggregate ab.

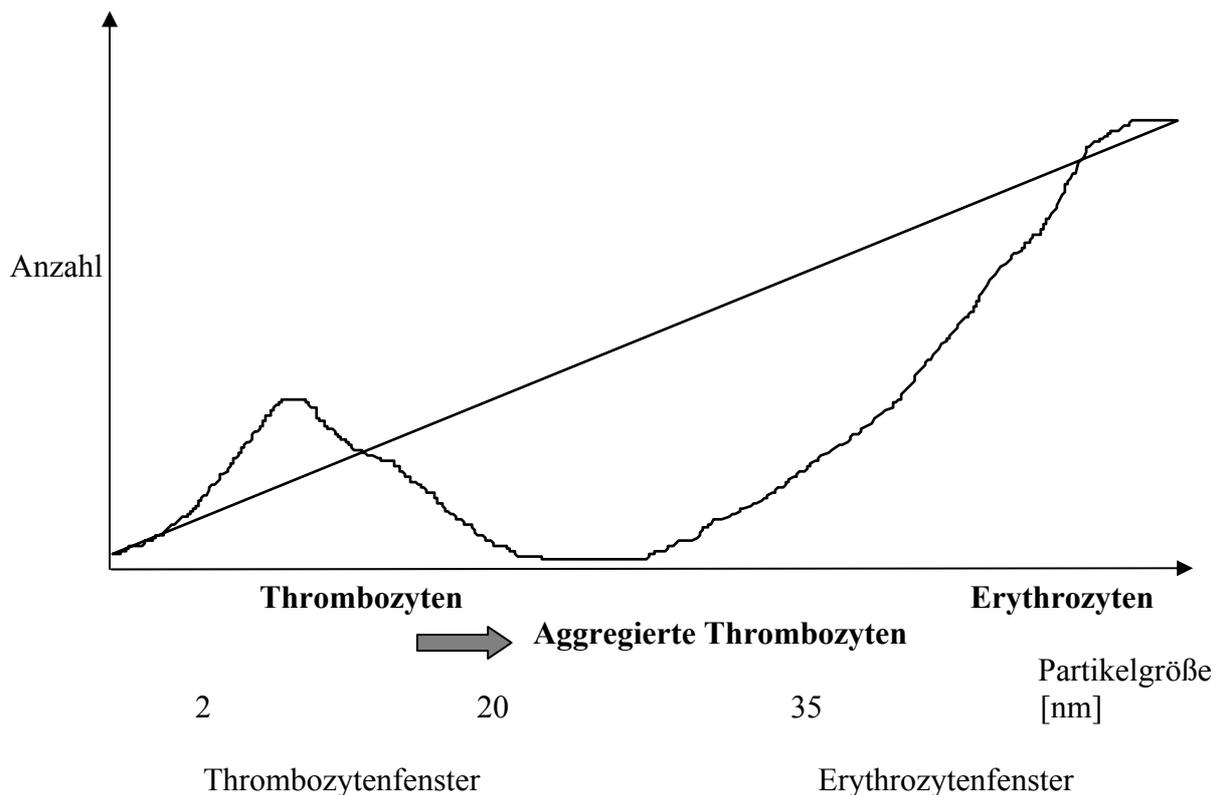


Abb. 3: „Counterfenster“

Nach Wu und Hoak [128] läßt sich im EDTA - Blut die Anzahl der gesamten *nicht* aggregierten Thrombozyten bestimmen, da Thrombozyten im EDTA - Blut nicht weiter aggregieren und reversible Aggregate sich wieder auflösen. Dagegen bilden sich im Citratblut Thrombozytenaggregate in Abhängigkeit von der spontanen Aggregationsbereitschaft der Thrombozyten oder induzierender Mediatoren und bleiben in - vivo gebildete Aggregate bestehen.

Da bei der Aggregation Thrombozyten verbraucht werden, nimmt die Anzahl der nicht aggregierten Thrombozyten entsprechend ab [29,101,102]. Mittels eines elektronischen

Counters kann die Zahl der *nicht* aggregierten Thrombozyten sowohl im Citratblut, als auch im EDTA - Blut bestimmt werden.

#### 2.3.2.2. Durchführung

Mit dem elektronischen Counter wurden die Thrombozyten und Erythrozyten 5 und 35 Minuten nach der Blutabnahme im Citratblut gezählt. Die Temperatur des unbewegten Citrat - und EDTA - Blutes betrug 21 Grad Celsius.

Das Blut wurde mittels eines Diluters in zwei Stufen auf 1 : 40000 verdünnt und anschließend in den elektronischen Counter eingegeben, der die Zählungen durchführte. Um eine ungleichmäßige Verteilung der Blutkörperchen in den Proben zu verhindern, wurden die Proben vor jeder Verdünnung oder Messung vorsichtig geschwenkt.

Da im EDTA-Blut durch Kalziumentzug die Aggregation verhindert und reversible Aggregate desaggregierten, wurde dieser Wert als Nullwert genommen.

Der „EDTA“-Wert, der „Citrat“-Wert nach 5 und 35 Minuten wurden auf eine halblogarithmischen Gerade abgetragen und die Steigung der Regressionsgeraden bestimmt. Daraus folgte für die Steigung die Dimension [1/min]

Von jeder Probe wurde eine Doppelbestimmung durchgeführt und der Mittelwert gebildet. Bei Abweichungen der Einzelbestimmung vom Mittelwert um mehr als 5% erfolgten zwei neue Messungen. Dann wurde aus den vier Werten der Median gebildet.

#### 2.3.3. Bestimmung der partiellen Thromboplastinzeit (PTT) und der nicht aktivierten partiellen Thromboplastinzeit (naPTT)

##### 2.3.3.1. Prinzip

Die PTT [34,44,51,121] ist ein empfindlicher Suchtest für Störungen im endogenen Gerinnungssystem. Dabei werden die Gerinnungsfaktoren XII, XI, X, IX, VIII,V,II und I erfasst.

Partielles Thromboplastin entspricht funktionell Plättchenfaktor (PF) - 3 , der zur Aktivierung des endogenen Gerinnungssystems gebraucht wird. Partielle Thromboplastine sind Phospholipide. Vollthromboplastine, die das exogene Gerinnungssystem aktivieren.

Diese Phospholipide sind in Thrombozyten und in Gewebszellen als Teilkomponenten der Thromboplastine und auch in Pflanzen (Sojabohnen) enthalten. Die Zusammensetzung der

Phospholipide entscheidet neben anderen Kriterien über die Empfindlichkeit des partiellen Thromboplastins gegenüber einem Faktorenmangel.

Die partiellen Thromboplastine sind nur in Anwesenheit der Vorphasenfaktoren, Faktor IX und dessen Cofaktor VIIIc, wirksam. Der Faktor IX wird mit seiner ( Vitamin-K-abhängig gebildeten) Carboxyl-Gruppe über Calciumionen an das Phospholipid gebunden. Hier kann es dann zur Aktivierung des Faktors IX durch die Faktoren XIIa und XIa sowie Faktor VIIa kommen.

Da die Aktivierung mit partiellen Thromboplastinen längere Zeit dauert als mit Vollthromboplastinen, ist der Gerinnungsvorgang, der durch sie ausgelöst wird, um das 3- bis 4fache länger als bei der Thromboplastinzeit. Um die Aktivierung zu verbessern, wurde neben den eingesetzten Phospholipiden noch ein Aktivator als Ersatz für eine oberflächenaktive Kontaktfläche zugegeben. Durch diese Kontaktaktivatoren wie Kaolin, Celit oder Ellagsäure gelang es, die Kontaktfaktoren XII, XI und die Faktoren Präkallikrein und High Molecular Weight (HMW) - Kininogen besser zu aktivieren.

Die Aktivierung der Kontaktfaktoren XII und XI mit oberflächenaktiver Substanz und die Aktivierung des Vorphasenfaktors IX mit dem Phospholipid als PF-3 Ersatz erlaubt die vollständige Aktivierung des endogenen Gerinnungssystems.

Die partielle Thromboplastinzeit wird hauptsächlich bei folgenden Indikationen eingesetzt:

1. Aufgrund der einfachen und schnellen Handhabung eignet sich die Bestimmung der partiellen Thromboplastinzeit besonders zur praeoperativen Kontrolle. Auch die Gefahr von Gerinnungskomplikationen nach Operationen an Patienten mit Blutungsneigung kann durch Bestimmung der partiellen Thromboplastinzeit erkannt werden.
2. Überwachung der Heparintherapie.

Der Test reagiert auf Veränderungen der Faktoren und auf Hemmkörper sowie auf zirkulierende Antikoagulantien, die das endogene System beeinflussen.

Gibt man zu einem Citratplasma ein Phospholipid sowie einen Kontaktaktivator ( Kaolin ), dann ist die Gerinnungszeit nach Rekalzifizierung von den Faktoren und Inhibitoren des endogenen Gerinnungssystems abhängig. Die Reaktionszeit vom Zeitpunkt der Zugabe der Kalziumionen bis zur Gerinnselbildung wird als Ergebnis in Sekunden angegeben. Bei der nicht aktivierten partiellen Thromboplastinzeit wird lyophilisiertes Cephalin und mikrokristallines Kieselgur verwendet.

### 2.3.3.2. Kugelkoagulometer

Der Kugelkoagulometer KC 10 der Firma Amelung erlaubt ein halbautomatisierte Messtechnik, wobei bis zu zehn Proben nebeneinander gemessen werden können. Der Gerinnungsansatz befindet sich in einem schräg gelagerten Röhrchen, das sich langsam um die Längsachse dreht. Eine Metallkugel läuft vor dem Eintritt der Gerinnung durch ihre Schwerkraft exakt an vorgegebener Stelle. Beim Einsetzen der Gerinnung wird die Kugel durch die sich bildenden Fibrinfasern mitgenommen. Ihre Lageänderung löst in einem magnetischen Sensor einen Impuls aus, der automatisch registriert wird.

### 2.3.3.3. Durchführung

Um die PTT und die naPTT zu bestimmen wurde das Citratblut bei 1000 g 30 Minuten zentrifugiert. Dadurch wurden die korpuskulären Bestandteile vom Plasma getrennt. Der Überstand wurde abzentrifugiert und bei -18 Grad Celsius eingefroren. Das eingefrorene Plasma wurde spätestens zwei Stunden nach dem Auftauen innerhalb von acht Wochen nach der Blutentnahme verwendet.

Bestimmung der partiellen Thromboplastinzeit:

Das PTT-Reagenz enthielt als PF-3-Komponente Cephalin. Das zugesetzte Kaolin sorgte für eine optimale Aktivierung des Faktor XII. Dadurch wurden kurze und gut reproduzierbare Messzeiten erhalten.

Das Reagenz entstand durch Zugabe einer Flasche Kaolinsuspension in eine Flasche mit Cephalin. Um eine gute Durchmischung zu erreichen wurde die Flasche leicht geschwenkt und 15 Minuten stehen gelassen.

Zuerst wurden die Metallkugelchen in die Röhrchen gegeben. Danach wurden jeweils 0,1 ml des aus dem Citratblut gewonnenen Plasmas und 0,1 ml Reagenz dazu pipettiert. Anschließend wurden die Röhrchen in den Messplätzen des Kugelkoagulometers 180 Sekunden auf 37 Grad Celsius vorinkubiert. Nach exakt 180 Sekunden wurden 0,1 ml der auf 37 Grad Celsius vorinkubierten Calciumchloridlösung hinzugefügt und gleichzeitig die Stoppuhr gestartet. Bei Eintritt der Gerinnung wurde die Stoppuhr automatisch angehalten. Die PTT konnte in Sekunden abgelesen werden.

Von jeder Probe wurde eine Doppelbestimmung durchgeführt und der Mittelwert gebildet. Bei einer Abweichung des Mittelwertes von einer Einzelbestimmung von mehr als 5% wurde die Probe erneut gemessen.

Bestimmung der nicht aktivierten partiellen Thromboplastinzeit:

Um die naPTT zu bestimmen wurde analog dem Testverfahren der PTT vorgegangen, aber auf die Zugabe des Kaolin als Aktivator verzichtet. Das Reagenz wurde durch das Auflösen von lyophilisiertem Cephalin und mikrokristallinem Kieselgur mit bidestilliertem Wasser hergestellt. Um eine gute Auflösung zu erreichen, wurde die Flasche leicht geschwenkt und 15 Minuten stehengelassen. Das weitere Vorgehen entsprach dem Testprinzip der PTT.

Da der KC 10 Amelung 10 Meßplätze hat, wurde bei jedem Meßgang eine Doppelbestimmung der PTT und naPTT des arteriellen und venösen Citratblutplasmas und eines PreciClot -Kontrollplasmas durchgeführt.

Zur Bestimmung der Oberflächenaktivierung des plasmatischen Gerinnungssystems wurde die Differenz aus naPTT und PTT gebildet.

#### **2.4. Klinische Parameter**

Die folgenden klinischen Parameter wurden der Krankenakte entnommen:

- Körpergewicht [Kg]
- Körpergröße [cm]
- Alter [Jahren]
- Geschlecht
- Heparin [IE/h]
- Dopamin [ $\mu\text{g}/\text{min}$ ]
- Diagnose

#### **2.5. Hämofiltration**

Die Hämofiltration ist ein extrakorporales Blutreinigungsverfahren [96], das vor allem bei chronischer Niereninsuffizienz und akutem Nierenversagen zur Elimination harnpflichtiger Substanzen und anderen Stoffwechselprodukten angewendet wird. Außerdem eignet sich die Hämofiltration zum Flüssigkeitsentzug ( insbesondere bei Hyperhydration ) sowie bei Vergiftungen zur Elimination toxischer Substanzen aus dem Blut.

Prinzip:

Dem Patienten wird über einen Gefäßzugang Blut entnommen, heparinisiert und mit Hilfe von Blutpumpen in den „arteriellen“ Schenkel des Schlauchsystemes des Hämofilters gepumpt. Danach durchströmt das Blut den Hämofilter und wird über das „venöse“ Schlauchsystem des extrakorporalen Kreislaufes in den Blutkreislauf des Patienten zurückgeleitet [134]. Besondere Messeinrichtungen und Detektoren ermöglichen dabei u.a. die Überwachung des Blutflusses, der Zusammensetzung, Temperierung (Körpertemperatur) und Durchflussmenge der physiologischen Elektrolytlösung, sowie der Druckverhältnisse im Blut- und Elektrolytlösungskompartiment. Außerdem gibt es einen sogenannten Bluteckdetektor zur Erkennung von Membrandefekten als auch einen sogenannten Luftdetektor zur Erkennung von Luftbeimengungen im blutführenden „venösen“ Teil des Systems.

Das Prinzip der Hämofiltration ist die Abscheidung eines Ultrafiltrates ähnlich dem Glomerulusfiltrat aus dem Blut durch reine Druck- bzw. Ultrafiltration über hochpermeable Membranen (sogenannte Hämofilter). Dabei werden gleichzeitig Flüssigkeit und Elektrolyte durch Infusion physiologischer Elektrolytlösungen ersetzt. Bei der Ultrafiltration wird als Folge einer hydrostatischen Druckdifferenz zwischen zwei durch eine semipermeable Membran voneinander getrennten Flüssigkeiten das Lösungsmittel in Richtung des Flüssigkeitskompartiments mit dem niedrigeren hydrostatischen Druck transportiert. Dabei können korpuskuläre Blutbestandteile und Proteine die semipermeable Membran nicht durchdringen. Hingegen können gelöste Substanzen neben dem Lösungsmittel in Abhängigkeit vom Grad der Membrandurchlässigkeit durch die Membran transportiert werden.

In der Studie wurde der Haemoprocessor 40020 GS der Firma Sartorius AG, Weender Landstraße 94-108, Goettingen (Abb.4) und der Hämofilter F-80 der Firma Fresenius, Bad Homburg, Deutschland, verwendet.

**Haemoprocessor® 400 20 GS**

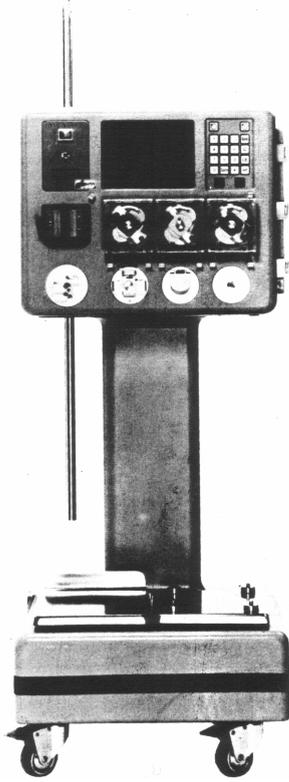


Abb. 4: Haemoprocessor 400 20 GS

## 2.6 Statistische Verfahren

Die Auswertung der gewonnenen Daten erfolgte unter Anwendung geeigneter Verfahren nach allgemein anerkannten Richtlinien durch das Büro für Statistik (Dipl.-Math. M. Mogk und Dipl.-Math. J. Reitze, Gießen). Für alle gemessenen und errechneten Werte wurde zunächst eine deskriptive Auswertung durchgeführt.

- Die mit der Impedanzaggregometrie und der Partikelzählung gewonnenen Variablen waren nicht normalverteilt und wurden einer Korrelationsbetrachtung mit dem Spearmanschen Rangkorrelationskoeffizienten bei einem Signifikanzniveau von  $p < 0,05$  unterzogen.
- Der Einfluss der Untergruppen auf die verschiedenen Variablen wurde bei Normalverteilung mit dem F-Test und bei Nicht-Normalverteilung mit dem Kruskal-Wallis-Test und jeweils einem Signifikanzniveau von  $p < 0,05$  überprüft. Zuvor wurden die mit der Impedanzaggregometrie, Partikelzählung und PTT gewonnenen Variablen mit dem Komogorov-Smirnov-Test für kontinuierliche Variablen auf Normalverteilung überprüft.
- Bei fehlender Normalverteilung wurde der Einfluss von arterieller und venöser Blutentnahme mit dem Wilcoxon-signed-rank-Test auf die Variablen überprüft (Impedanzaggregometrie: p-Wert von  $p = 0,280$ ; „Partikelzählung“:  $p = 0,941$ ; PTT-Werte:  $p = 0,004$ ).
- Die zur Bestimmung der Spontanaggregation mit der Impedanzaggregometrie und der Partikelzählung gemessenen Variablen und die mit der PTT gewonnenen Variablen wurden einer Korrelationsbetrachtung mit dem Spearmanschen Rangkorrelationskoeffizienten bei einem Signifikanzniveau von  $p < 0,05$  unterzogen. Eine Normalverteilung wurde nicht vorausgesetzt.

## **3. Ergebnisse**

### **3.1. Allgemeines**

Für die Studie wurden insgesamt 75 Patienten in die Hauptgruppe aufgenommen. Anhand der Ausschlusskriterien wurde ein Patient zuvor von der Untersuchung und Auswertung ausgeschlossen. Der Patient hatte weniger als 50000 Thrombozyten/ ml im EDTA – Blut. Ein weiterer Patient zeigte eine erhebliche Spontanaggregation und wird einzeln besprochen.

Zusätzlich wurden jeweils vier Patienten mit intermittierender und kontinuierlicher Hämofiltration untersucht, welche ebenfalls gesondert besprochen und mit dem übrigen Kollektiv verglichen werden.

### **3.2. Patientenkollektiv**

Das in die Studie aufgenommene Patientenkollektiv wurde in folgende Untergruppen gegliedert:

#### **3.2.1. Patienten nach einem Trauma (n=13)**

In diese Gruppe wurden insgesamt 13 Patienten aufgenommen. Von diesen Patienten hatten zuvor 10 einen Verkehrsunfall erlitten. Die drei übrigen Patienten erlitten Stürze aus folgenden Gründen: nach Apoplex, im alkoholtoxischen Zustand und in suizidaler Absicht.

Dabei wurden die Patienten entweder direkt auf die operative Intensivstation gebracht oder im Anschluss nach einer operativen Versorgung der erlittenen Verletzungen zur Überwachung eingewiesen .

Vier Patienten hatten ein schweres Schädelhirntrauma mit nachfolgendem Hirnödem erlitten, wovon zwei Patienten zusätzlich ein epidurales Hämatom entwickelten, das operativ ausgeräumt werden musste. Zusätzlich fanden sich begleitende Mittelgesichtsfrakturen und eine Felsenbeinfraktur, sowie Frakturen der Rippen und der Extremitäten.

Zwei Patienten erlitten knöcherne Verletzungen im Bereich der Wirbelsäule, die operativ versorgt wurden.

Bei drei weiteren Patienten standen die thorakalen Verletzungen mit Rippenserienfrakturen und den begleitenden Komplikationen wie Pneumothorax und Hämatothorax im Vordergrund.

Ein Patient entwickelte zusätzlich zu seiner Beckenringfraktur und Extremitätenfrakturen ein ausgeprägtes retroperitoneales Hämatom, das operativ ausgeräumt werden musste.

Die drei übrigen Patienten erhielten eine osteosynthetische Versorgung ihrer Extremitätenfrakturen.

### 3.2.2. Patienten nach einem abdominalchirurgischen Eingriff (n=36)

In diese Gruppe wurden 36 Patienten aufgenommen, die einen operativen Eingriff am Körperstamm subdiaphragmal erhielten. Sie stellen zahlenmäßig die größte Untergruppe (Tab. 3).

Tab. 3: Untergruppe: abdominalchirurgische Eingriffe

Patientennummer	Abdominalchirurgischer Eingriff	Komplikationen	Vorbestehende Erkrankungen/Operation
1	Operation nach Hartmann		Hysterektomie
2	Gastrektomie mit Splenektomie		
3	Gastrektomie und Dünndarmteilresektion (Siegelringcarcinom)	Intestinale Metastasen	Collumcarcinom
7	Ileoanaler Pouch		Subtotale Kolektomie mit endständigem Ileostoma
10	Laparotomie wegen Anus praeter Hernie		Vorderwandinfarkt Diabetes Magenulkus
15	2/3-Magenresektion (Rezidivierende Magenblutung)		Alkoholabusus Niereninsuffizienz Hypoxischer Hirnschaden
20	Laparotomie mit Hemikolektomie (Mesenterialinfarkt)	Herzinsuffizienz	Hypertonie
26	Gastroskopische Sklerosierung (Blutung)	Langzeitbeatmung	Subarachnoidalblutung Koronare Herzerkrankung
27	Hemikolektomie (Carcinom am Colon descendens)	Erythrozytenkonzentrat-Transfusion	Eisenmangelanämie Hypertonus Hypercholesterinämie
32	Gasterktomie (Adenocarcinom des Magens)	Subhepatisches infiziertes Hämatom	Aortenaneurysma Hypertonie KHK
33	Gastrektomie (Cardiacarcinom)		Angina pectoris Hypertonus
34	Hemikolektomie (Adenocarcinom)		
35	Gastrektomie (Adenocarcinom des Magens)		
36	Laparotomie (Akutes Abdomen)	Niereninsuffizienz	KHK Diabetes
40	Gastrektomie (Cardiacarcinom)		Angina pectoris Diabetes
41	Relaparotomie wegen Pouch		Blasencarcinom
44	Anus paeter Anlage		Adipositas Hyperlipidämie

			Hypertonus
45	Dünndarmteilresektion Coecalpolresektion (wegen Metastasen)		Uterusexstirpation (Leiomyosarkom) Milzresektion Lungenembolie Myokardinfarkt
47	Hemiekolektomie re. (Adenocarcinom)	Kompensierte Niereninsuffizienz Blutungsanämie	Aorten- und Mitral- klappeninsuffizienz Hypertonus
49	Nephrektomie re. (Nierenzellcarcinom)		Ovar- und Hysterektomie
51	Blasenoperation (Urothelcarcinom)		KHK Kompensierte Niereninsuffizienz
54	Gallenwegeoperation		Diabetes mellitus Hypertonus Aortenaneurysma Rheumatoide Arthritis
55	Laparotomie (Bridenileus im Sigmabereich)		Alkoholabusus Diabetes mellitus Ascites bei Leberzirrhose, Hypertonus
57	Ureterfreilegung bei Metastasierendem Sigmacarcinom		Hemiekolektomie Ileus
60	Rektumamputation	Kardiale Dekompensation Intubationspflichtig	KHK, Schrittmacher Diabetes mellitus
63	Cholezystektomie	Bei vorausgegangener ERCP Herzstillstand mit Reanimation	KHK Adipositas
64	Laparotomie (Gastrointestinale Blutung)	Dekompensierte Herzinsuffizienz	COLD AVK IV
65	Laparotomie Perforierte Appendizitis	Freie intraabdominelle Flüssigkeit	Diabetes mellitus Alkoholabusus Hypertonus, Depression
67	Operation nach Whipple (Pankreaskopftumor)		Myokardinfarkt Aortenvitium Hypertonie
69	Subtotale Magenresektion	Nahtinsuffizienz mit Peritonitis	
70	Cholezystektomie	Asystolie	Struma mit latenter Hyperthyreose Hypertonus, Adipositas
71	Perkutane Nierenfistelung re., (Sigmacarcinom mit Ummauerung des Ureters)		Pyelonephrose re. Beinvenenthrombose
76	Pankreasschwanzresektion Mit Splenektomie		Hysterektomie
78	Laparotomie mit Splenektomie und Zwerchfellnaht		Rippenserienfraktur
79	Cholezystektomie	Niereninsuffizienz	
83	Laparotomie (stenosierendes Rektumcarcinom, Sigmaperforation)	Herzinsuffizienz	

### 3.2.3. Patienten nach einem lungenchirurgischem Eingriff (n=8)

In diese Gruppe wurden insgesamt acht Patienten aufgenommen. Bei zwei dieser Patienten wurde eine Pneumonektomie durchgeführt, jeweils wegen eines Plattenepithelcarcinoms und eines großzelligen Bronchialcarcinoms. Bei dem letzteren musste zusätzlich eine partielle Vorhofresektion erfolgen. Zwei weitere Patienten unterzogen sich jeweils einer Thorakotomie wegen rezidivierenden Pneumothorax bei Asthma bronchiale und zur Tracheateilresektion mit Latissimusplastik nach Bronchusstumpinsuffizienz bei Plattenepithelcarcinom.

Bei zwei Patienten wurde je ein Lungenlappen reseziert. Als Grundkrankheit lag jeweils ein Adenocarcinom und ein Aspergillom vor.

Ein Patient entwickelte einen Pleuraerguß links nach Operation eines thorakalen Neurofibroms.

Bei dem letzten Patienten dieser Gruppe wurde eine Manschettenresektion des rechten Oberlappens wegen eines Adenocarcinoms durchgeführt.

Begleitend zu den oben aufgeführten Erkrankungen zeigten vier dieser Patienten eine chronisch-obstruktive Bronchitis (COLD) und drei dieser Patienten gaben einen Nikotinabusus an.

### 3.2.4. Patienten nach Wechsel einer Hüftgelenksendoprothese oder sonstigem orthopädischen Eingriff (n=7)

In diese Gruppe wurden sieben Patienten aufgenommen. Davon wurden zwei Patienten elektiv an der Wirbelsäule operiert. Einer von beiden erhielt eine dorsoventrale Spondylodese und entwickelte nach Aspiration ein akutes Lungenödem. Der andere erhielt eine Spondylodese mit Wirbelkörperersatz des vierten Lendenwirbelkörpers (LWK) bei Metastase eines Hypernephroms.

Ein Patient erhielt nach Hüftpfannenwechsel eine „Massivtransfusion“.

Den übrigen vier Patienten wurde eine Totale-Hüftendoprothese (TEP) implantiert, b.z.w. gewechselt. Zwei Patienten erhielten wegen einer Koxarthrose und ein weiterer wegen einer medialen Schenkelhalsfraktur eine TEP. Dabei wurde die postoperative Phase bei zwei dieser Patienten durch eine dekompensierte Herzinsuffizienz und beim dritten durch eine massive Blutung mit nachfolgender Transfusion belastet.

Bei dem letzten Patienten dieser Gruppe musste die TEP wegen einer septischen Lockerung gewechselt werden.

### 3.2.5. Patienten nach Leberteileresektion (n=3)

In diese Gruppe wurden drei Patienten aufgenommen, womit sie zahlenmäßig die kleinste Gruppe darstellt.

Zwei dieser Patienten unterzogen sich einer Leberteileresektion wegen Leberzellcarcinoms. Der Erste der beiden Patienten hatte das Leberzellcarcinom auf dem Boden einer Leberzirrhose bei Nikotin- und Alkoholabusus entwickelt. Zusätzlich zeigte er eine Paraproteinämie, eine koronare Herzkrankheit (KHK) und arterielle Verschlusskrankheit (AVK). Der Zweite litt an einer Leberzirrhose mit Ascites nach einer Hepatitis-C-Infektion und erlitt zusätzlich eine gastrointestinale Blutung.

Der dritte Patient wurde im schweren alkoholtoxischen Zustand mit begleitenden Rippenfrakturen und Leberschädigung eingeliefert und entwickelte mit zunehmender Aufenthaltsdauer eine Entzugssymptomatik.

### 3.2.6. Patienten die keiner dieser Gruppen zugeordnet werden konnten (n=8)

In diese Gruppe wurden insgesamt acht Patienten aufgenommen, die keiner der anderen Gruppen zugeordnet werden konnten, womit diese Gruppe eine heterogene Patientenauswahl aufweist.

Drei Patienten kamen aus dem Hals-Nasen-Ohren-Bereich. Der erste Patient dieser Gruppe unterzog sich einer Operation an den Nasennebenhöhlen wegen einer chronischen Sinusitis und erlitt eine perioperative Aspiration mit anschließender Verlegung auf die Intensivstation.

Der zweite erlitt so heftiges Nasenbluten, dass er mit einer Belocq-Tamponade zur weiteren Überwachung auf die Intensivstation eingeliefert werden mußte. Dem dritten wurde ein Teil des Mundbodens wegen eines Carcinoms reseziert und zusätzlich die nuchalen Lymphknoten entfernt. Dieser Patient gab in seiner Anamnese einen Nikotinabusus an.

Ein Patient wurde mit Aspirationspneumonie nach Ingestion von Waschlotion wegen suicidaler Absicht eingeliefert und entwickelte eine Sepsis. Bei chronischer Schizophrenie bestand bei diesem Patienten der Verdacht auf ein malignes neuroleptisches Syndrom. Als weitere Komplikation ergab sich eine Niereninsuffizienz bei vorbestehendem Diabetes mellitus.

Ein weiterer Patient musste nach Erhängungstrauma und schwerem hypoxischen Hirnschaden weiter auf der Intensivstation beatmet werden, da er keine Spontanatmung zeigte.

Bei einem Patienten mit hämorrhagisch-nekrotisierender Pankreatitis und Sepsis musste eine Laparotomie mit mehrfacher Lavage durchgeführt werden und entsprechend intensivmedizinisch überwacht werden.

Der letzte Patient dieser Gruppe war an eine chronisch-myeloischen Leukämie erkrankt mit Hepatosplenomegalie. Nach Splenektomie zeigte der Patient mehrfache Blutungen und musste dem entsprechend mehrfach relaparotomiert werden.

### 3.3. Biometrische Daten

Zur weiteren Beschreibung des Patientenkollektivs wurden folgende Parameter erfasst und statistisch ausgewertet, (Tab. 4).

- Alter [Jahre]
- Gewicht [kg]
- Thrombozyten [ $1/\mu\text{l}$ ]
- Heparindosis [IE/h]
- Dopamindosis [ $\mu\text{g}/\text{min}$ ]
- Geschlecht

Tab. 4: Biometrische Daten des gesamten Patientenkollektivs, n=75

	Alter[Jahre]	Gewicht[kg]	Thrombozyten[ $1/\mu\text{l}$ ]	Heparin[IE/h]	Dopamin[ $\mu\text{g}/\text{min}$ ]
Mittelwert	57,5	73,8	207600	261,6	11
Standardabw.	20,1	14,8	85600	205,7	5,8
Median	61	75	200000	250	8,3
Minimum	17	40	55000	125	7,5
Maximum	92	112	432000	1250	38,3

In der Studie überwog der Anteil der männlichen Patienten gegenüber der weiblichen mit  $n$  (männlich) = 43 zu  $n$  (weiblich) = 32.

### 3.4. Hämofiltration

#### 3.4.1. Patienten mit intermittierender Hämofiltration:

Patient H1: Dieser Patient wurde nach einer subtotalen Magenresektion bei rezidivierenden Magenblutungen aufgenommen. Zusätzlich hatte der Patient eine Leberzirrhose bei chronischem Alkoholabusus. Im postoperativen Verlauf entwickelte der Patient eine Niereninsuffizienz, die mit einer Hämofiltration behandelt werden musste.

Klinisch zeigte er ferner einen alten cerebralen rechtshemisphärischen Insult.

Patient H2: Diese Patientin wurde wegen einer hämorrhagisch nekrotisierenden Pankreatitis aufgenommen und entwickelte eine therapiebedürftige Niereninsuffizienz. Ferner litt die Patientin an Diabetes mellitus, einer Adipositas permagna und einer KHK.

Patient H3: Diesem Patienten wurde nach einem Sturz mit medialer Schenkelhalsfraktur eine Hüft-TEP implantiert. Wegen starker Nachblutungen erhielt er eine „Massivtransfusion“ an Erythrozytenkonzentraten und Fresh-Frozen-Plasma-(FFP)-Präparaten.

Patient H4: Bei diesem Patient mußte eine Hemikolektomie rechts wegen eines Adenocarcinom des Colon ascendens durchgeführt werden. An weiteren Erkrankungen lagen vor: Diabetes mellitus, KHK und Aortenklappeninsuffizienz. Im postoperativen Verlauf verschlechterte sich seine Nierenfunktion zunehmend, so dass eine Hämofiltration notwendig wurde.

Die biometrischen Daten entsprechen in etwa denen des Gesamtkollektivs (Tab. 5)

Tab. 5: Biometrische Daten: Patienten mit akuter Hämofiltration, n = 4

Patient	Alter[Jahre]	Gewicht[kg]	Thrombozyten[1/ $\mu$ l]	Heparin[IE/h]	Dopamin[ $\mu$ g/min]	Geschlecht
H1	71	90	209000	2000	167	Männlich
H2	63	88	182000	2000	250	Weiblich
H3	78	78	320000	2000	250	Männlich
H4	69	82	405000	1500	167	weiblich

#### 3.4.2. Patienten mit kontinuierlicher Hämofiltration

Patient H5: Dieser Patient wurde mit der Diagnose „akutes Abdomen“ eingeliefert. Wegen eines Mesenterialinfarkt musste eine Hemikolektomie rechts mit Dünndarmteilresektion (ca. 80cm) durchgeführt werden. Der postoperative Verlauf wurde durch eine dekompensierte

Herzinsuffizienz bei absoluter Arrhythmie kompliziert und schließlich entwickelte er eine therapiebedürftige Niereninsuffizienz.

Patient H6: Dieser Patient wurde nach einem Verkehrsunfall eingeliefert. Der Patient hatte eine Oberschenkel- und vordere Beckenringfraktur erlitten. Außerdem wies er eine Rippenserienfraktur rechts mit Milzruptur auf. Bei freier intraabdomineller Flüssigkeit erfolgte eine Splenektomie. Der Patient entwickelte im postoperativen Verlauf eine Niereninsuffizienz.

Patient H7: Diese Patientin wurde an einem rezidivierenden Sigmacarcinom operiert. Die Patientin litt an Diabetes mellitus und Adiposita permagna. Im postoperativen Verlauf entwickelte die Patientin eine Sepsis mit Niereninsuffizienz.

Patient H8: Bei dieser Patientin wurde die Hüftgelenkspfanne gewechselt, woraufhin die Patientin eine ausgeprägte Blutung entwickelte, die mit einer massiven Transfusion von Erythrozytenkonzentraten und FFP behandelt wurde. Dies führte zu Gerinnungsstörungen mit einer folgenden Niereninsuffizienz.

Die biometrischen Daten waren vergleichbar mit denen des Gesamtkollektivs, lediglich die Heparindosen waren höher (Tab. 6).

Tab. 6: Biometrische Daten: Patienten mit intermittierender Hämofiltration, n = 4

Patient	Alter[Jahre]	Gewicht[kg]	Thrombozyten[1/ $\mu$ l]	Heparin[IE/h]	Dopamin[ $\mu$ g/min]	Geschlecht
H5	60	90	117000	250	167	Männlich
H6	54	70	138000	500	167	Männlich
H7	73	75	87000	500	167	Weiblich
H8	73	84	231000	625	250	Weiblich

#### 3.4.3. Patient mit erheblicher Spontanaggregation:

Dieser Patient zeigte bei der Impedanzaggregometrie ohne Stimulation eine reproduzierbare sofortige vollständige Aggregation seiner Thrombozyten.

Der Patient wurde nach operativem Wechsel seiner luxierten linken Hüftgelenksendoprothese nach einem Sturz auf die operative Intensivstation eingeliefert. Dem Patienten war die TEP sechs Monate vor dem Sturz implantiert worden.

An postoperativen Komplikationen zeigte der Patient eine dekompensierte Herzinsuffizienz bei Tachyarrhythmie und eine begleitende Pneumonie.

Ferner litt der Patient an einer KHK und AVK beider Beine. Anamnestisch bekannt war ein alter Hinterwandinfarkt und arteriovenöse Bypassoperationen an beiden Oberschenkeln und Amputation des rechten Unterschenkels, sowie Zehenamputationen des linken Fußes. Bei diesem Patienten (Tab. 7) war ein exzessiver Nikotin- und Alkoholabusus bekannt.

Tab. 7: Biometrische Daten des Patienten mit erheblicher Spontanaggregation, n = 1

Alter[Jahre]	Gewicht[kg]	Thrombozyten[1/ $\mu$ l]	Heparin[IE/h]	Dopamin[ $\mu$ g/min]	Geschlecht
69	76	218000	250	8,3	männlich

### 3.5. Vergleich der Untergruppen

Eines der Ziele der Studie war, den Einfluss der Operation oder des Traumas auf die spontane Aggregation der Thrombozyten und die Oberflächenaktivierung der plasmatischen Gerinnung zu untersuchen. Dazu wurden die Patienten den oben beschriebenen sechs Untergruppen zugeordnet und hinsichtlich folgender Parameter miteinander verglichen :

- Impedanzaggregometrie
- „Partikelzählung“
- Oberflächenaktivierung der plasmatischen Gerinnung

Die verschiedenen Variablen wurden mit den im Kapitel Material und Methodik beschriebenen statistischen Verfahren auf einen signifikanten Einfluss der Untergruppen untersucht. Dabei zeigten nur die mit der Impedanzaggregometrie bei venöser Blutabnahme gewonnenen Variablen einen signifikanten ( $p < 0,05$ ) Einfluss der Untergruppen (Abb.5 – 10).

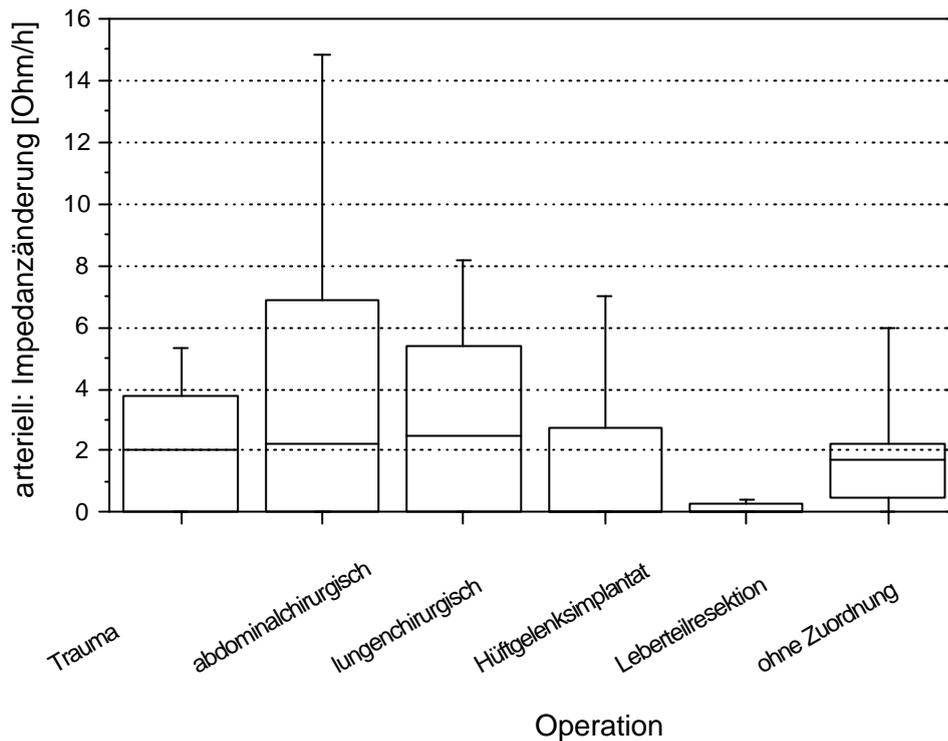


Abb. 5: Spontanaggregation in Abhängigkeit von der Zugehörigkeit zu den unterschiedlichen Untergruppen (arterielle Werte). Minimal- und Maximalwert, oberes und unteres Quartil und Median. n=75, keine Normalverteilung

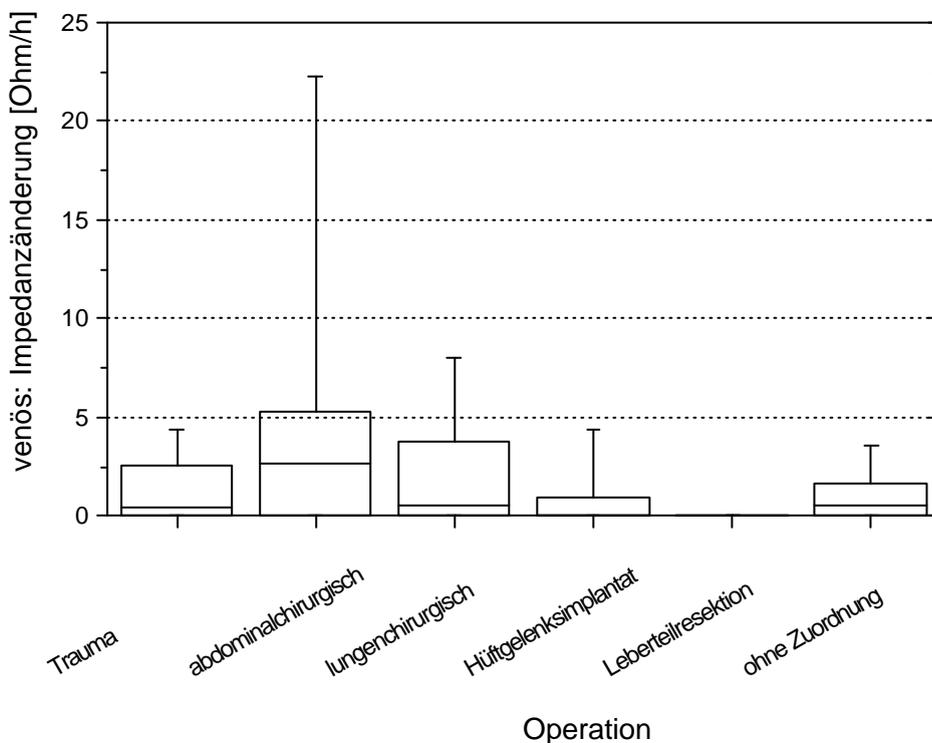


Abb. 6: Spontanaggregation in Abhängigkeit von der Zugehörigkeit zu den unterschiedlichen Untergruppen (venöse Werte). Minimal- und Maximalwert, oberes und unteres Quartil und Median. n=75, keine Normalverteilung.

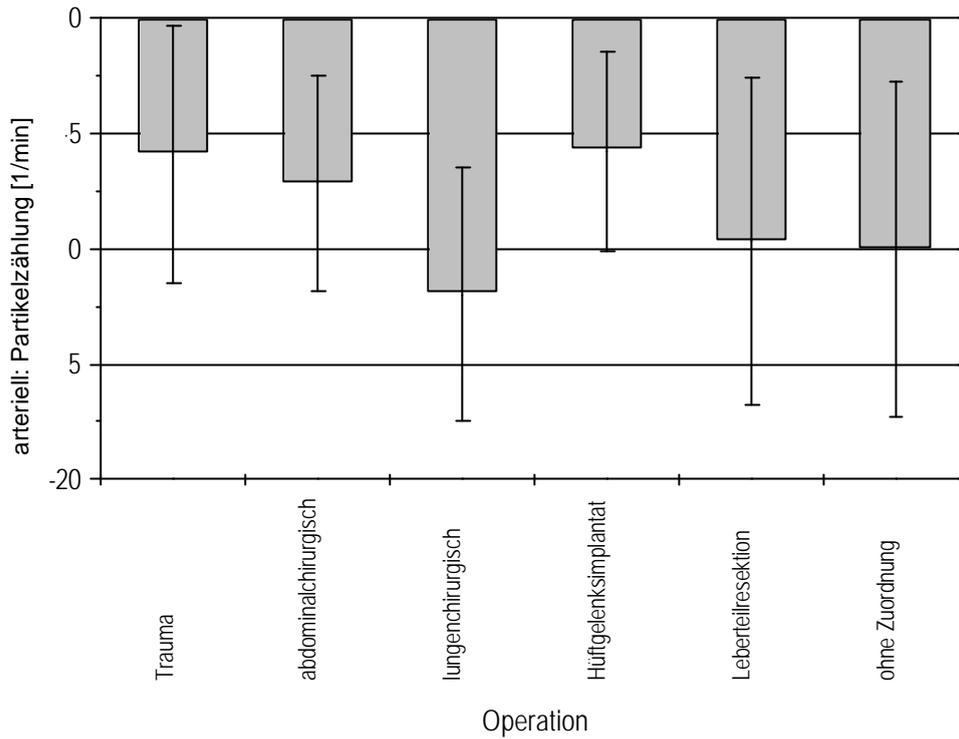


Abb. 7: Spontanaggregation in Abhängigkeit von der Zugehörigkeit zu den unterschiedlichen Untergruppen (arterielle Werte). MW +/- SD. n=75, Normalverteilung.

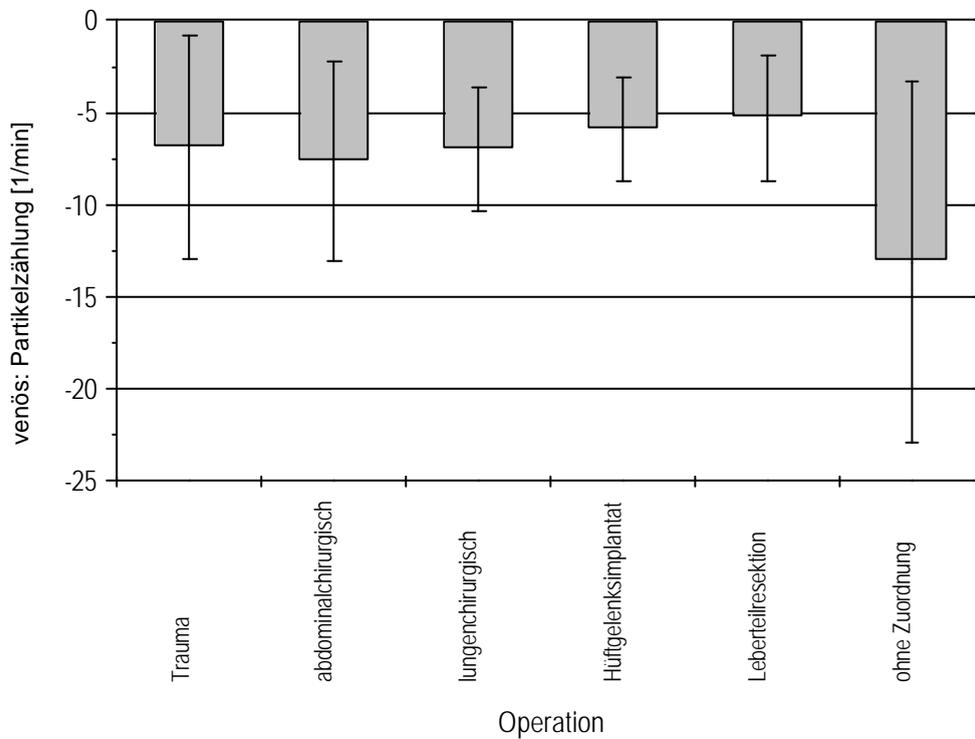


Abb. 8: Spontanaggregation in Abhängigkeit von der Zugehörigkeit zu den unterschiedlichen Untergruppen (venöse Werte). Mittelwert +/- Standardabweichung. n=75, Normalverteilung.

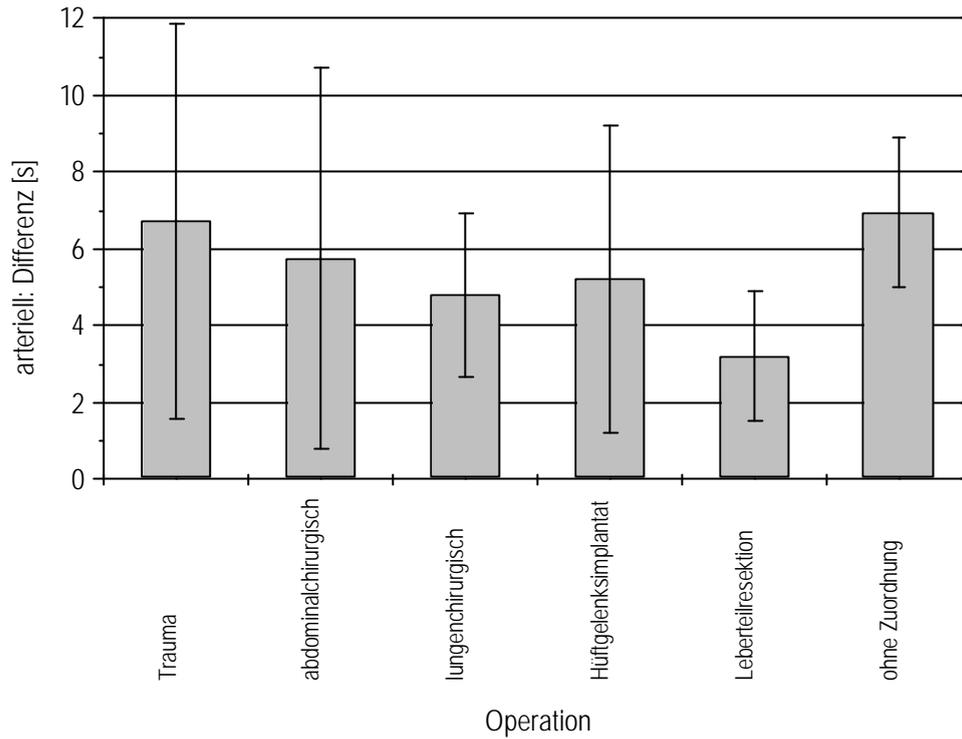


Abb. 9: Oberflächenaktivierung der plasmatischen Gerinnung in Abhängigkeit von der Zugehörigkeit zu den unterschiedlichen Untergruppen (arterielle Werte). MW $\pm$ SD. n=75, Normalverteilung.

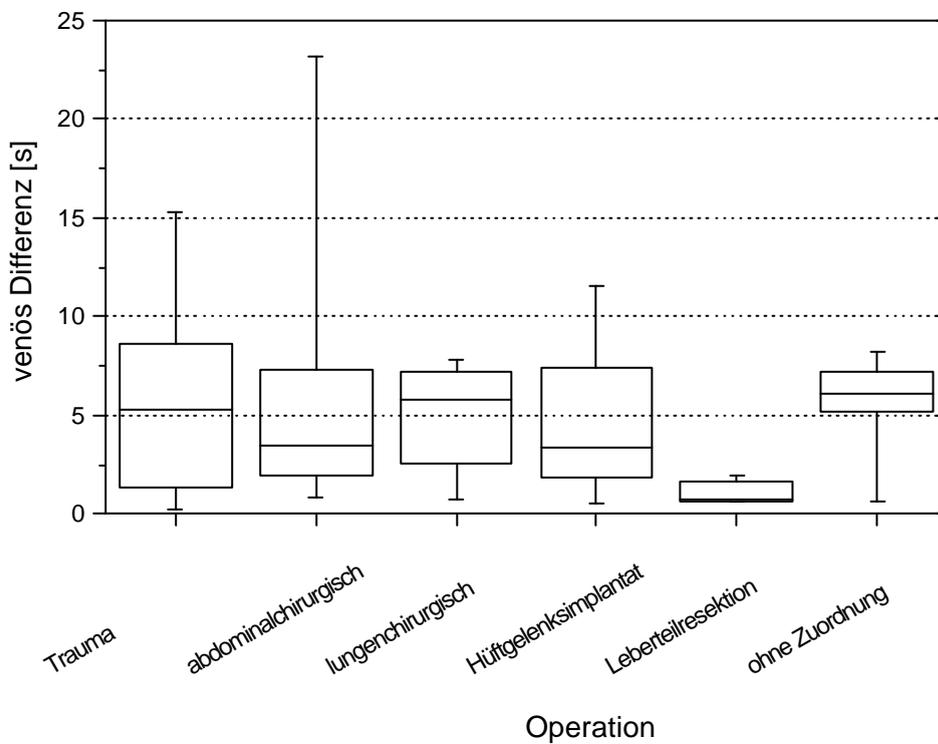


Abb. 10: Oberflächenaktivierung der plasmatischen Gerinnung in Abhängigkeit von der Zugehörigkeit zu den unterschiedlichen Untergruppen (venöse Werte). MW $\pm$ SD. n=75, Normalverteilung.

### 3.6. Vergleich der arteriellen und venösen Ergebnisse

Die Plättchen unterliegen im arteriellen und venösen System unterschiedlichen Einflüssen. In dieser Studie sollte mit der Impedanzaggregometrie und „Partikelzählung“ geprüft werden ob ein entsprechender Einfluss auf die Spontanaggregation der Plättchen nachweisbar ist. Ergänzend wurde ein entsprechender Einfluss auf die Oberflächenaktivierung des plasmatischen Systems mit der naPTT und PTT untersucht.

Die bei arterieller und venöser Blutabnahme gewonnenen Werte der drei Messverfahren wurden mit den in Kapitel Material und Methodik beschriebenen statistischen Verfahren verglichen. Dabei zeigten nur die Werte der plasmatischen Gerinnung einen signifikanten Unterschied (p-Wert von  $p = 0,004$ ) zwischen arteriell und venös gewonnenem Blut (Tab.8-10, Abb.11-13). Es kann also davon ausgegangen werden, dass die Differenzwerte von naPTT und PTT arteriell größer als die entsprechenden venösen Werte sind.

Tab. 8: Direkter Vergleich der arteriellen und venösen Werte mit der Impedanzaggregometrie

Die A-Werte größer als die V-Werte	30 mal
Die V-Werte größer als die A-Werte	23 mal
Die beiden Werte gleich*	22 mal
Gesamtanzahl	75

\*davon 19 mal beide Werte = 0

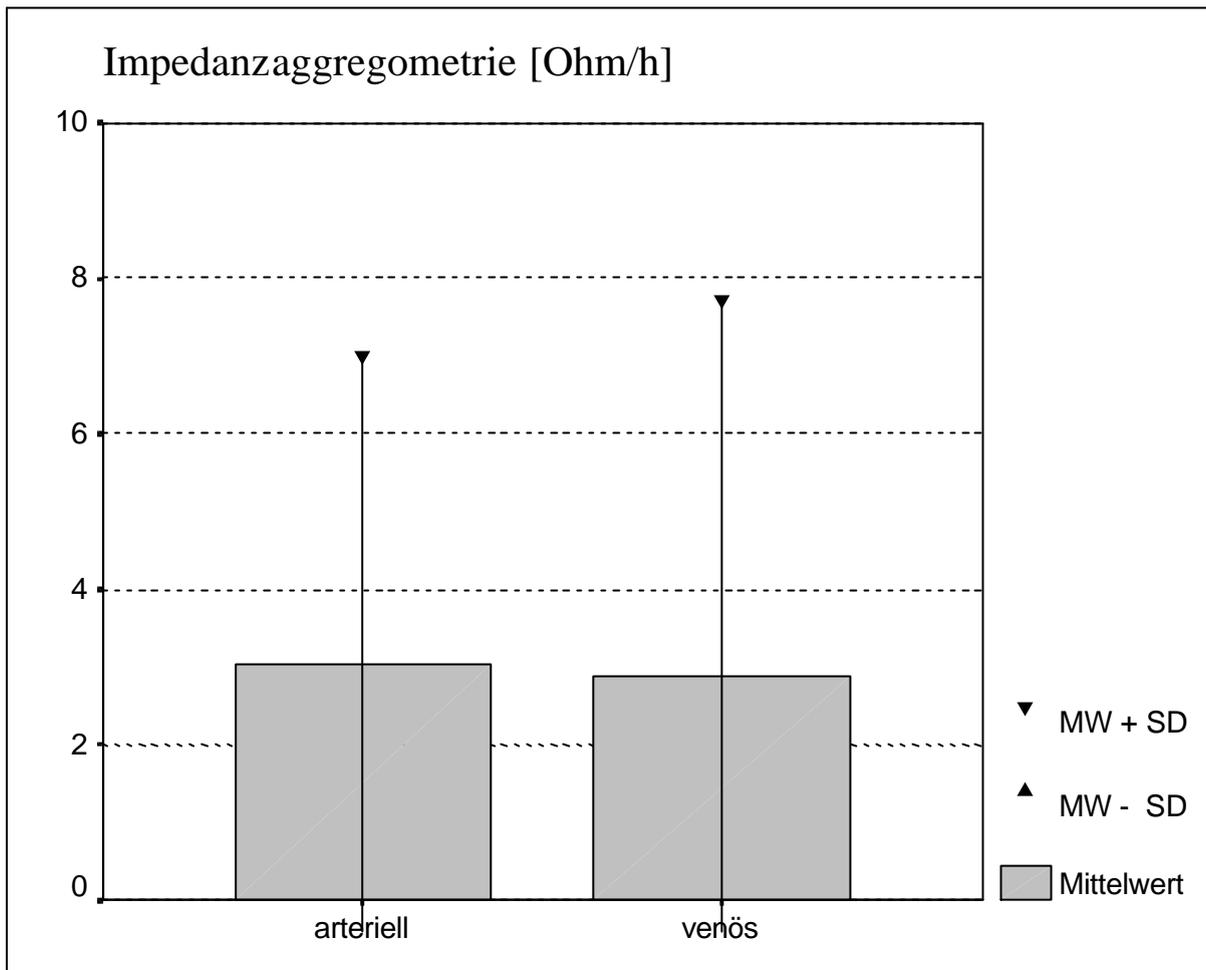


Abb. 11: Vergleich der arteriell und venös gewonnen Werte der Impedanzaggometrie. Mittelwert +/- Standardabweichung. n=75

Tab. 9: Direkter Vergleich der arteriellen und venösen Werte mit der „Partikelzählung“

Die A-Werte größer als die V-Werte	37 mal
Die V-Werte größer als die A-Werte	38 mal
Die beiden Werte gleich	0 mal
Gesamtanzahl	75

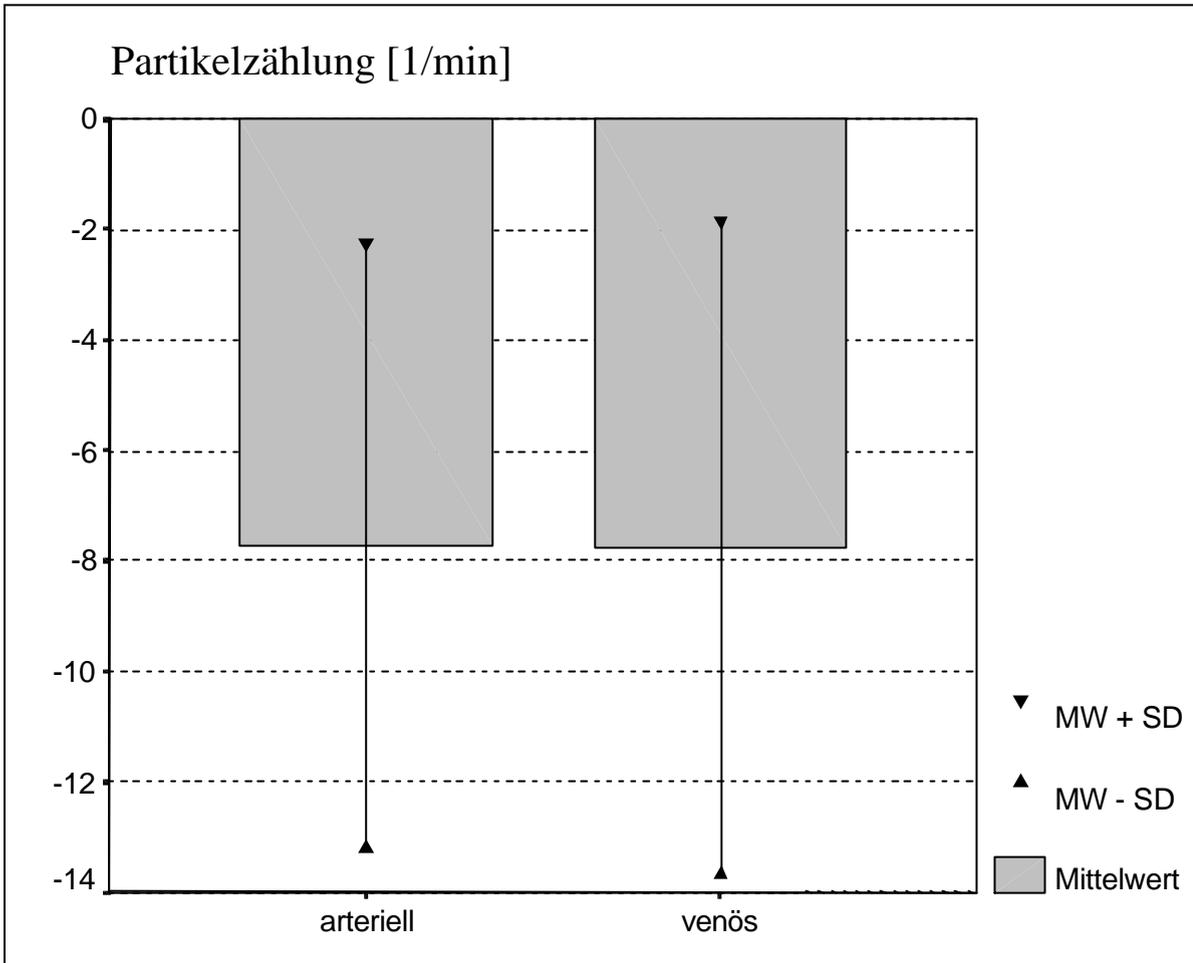


Abb. 12: Vergleich der arteriell und venös gewonnenen Werte durch die „Partikelzählung“. Mittelwert +/- Standardabweichung. n=75

Tab. 10: Direkter Vergleich der arteriellen und venösen Differenzwerte

Die A-Werte größer als die V-Werte	48 mal
Die V-Werte größer als die A-Werte	23 mal
Die beiden Werte gleich	4 mal
Gesamtanzahl	75

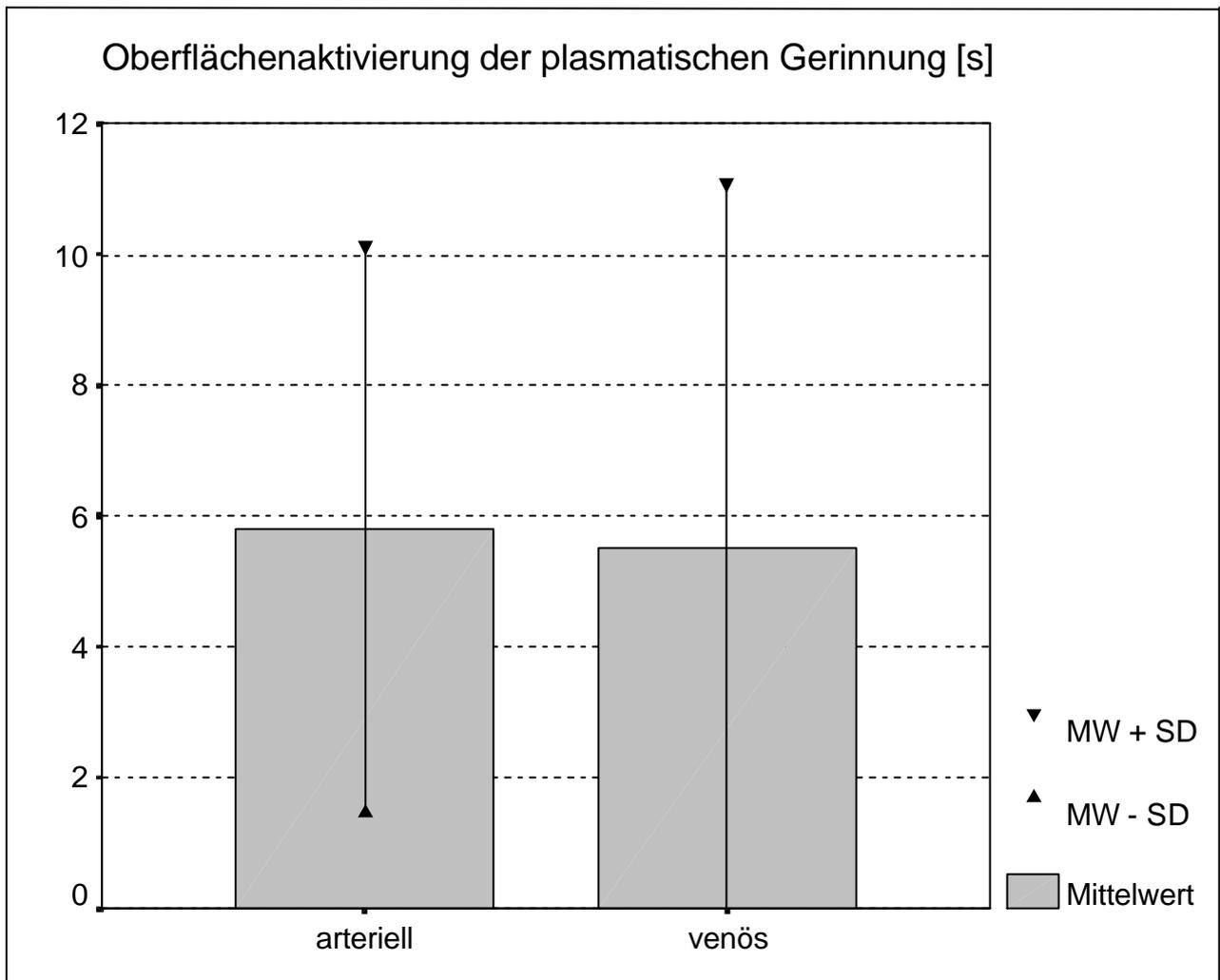


Abb. 13: Vergleich der arteriell und venös gewonnene Differenzwerte von naPTT und PTT. Mittelwert +/- Standardabweichung. n=75.

### 3.7. Vergleich der drei Verfahren

Mit der Impedanzaggregometrie und der „Partikelzählung“ stehen zwei Verfahren zur Bestimmung der Spontanaggregation der Plättchen zur Verfügung. Da die Spontanaggregation der Plättchen vielen Einflussfaktoren unterliegt, sollte untersucht werden ob beide Verfahren die gleichen Aspekte der Spontanaggregation messen. Beide Verfahren wurden einer Korrelationsbetrachtung unterzogen.

Neben den Plättchen hat das plasmatische Gerinnungssystem eine zentrale Bedeutung für die Blutgerinnung. Dabei unterliegen beide unterschiedlichsten Einflußfaktoren. Ergänzend wurde

auch die Spontanaggregation der Plättchen und die Oberflächenaktivierung des plasmatischen Gerinnungssystems einer Korrelationsbetrachtung unterzogen.

Dabei zeigten sich nur schwache Korrelationen, die in keinem Fall unterschiedlich von Null sind (Tab. 11-12). Somit messen die Impedanzaggregometrie und die „Partikelzählung“ unterschiedliche Aspekte der Plättchenaktivierung. Auch die Oberflächenaktivierung des plasmatischen Gerinnungssystems unterliegt anderen Einflüssen als die Plättchenaktivierung.

Tab. 11: Spearmansche Rangkorrelationskoeffizienten der arteriell gewonnenen Werte (Signifikanzniveau unter 5%), n=75

	<b>Spontanaggregation [Ohm/h]</b>	<b>Partikelzählung [1/min]</b>	<b>Oberflächenaktivierung [s]</b>
<b>Spontanaggregation [Ohm/h]</b>	R = 1,000	R = -0,147	R = 0,093
<b>Partikelzählung [1/min]</b>	R = -0,147	R = 1,000	R = 0,074
<b>Oberflächenaktivierung [s]</b>	R = 0,093	R = 0,074	R = 1,000

Tab. 12: Spearmansche Rangkorrelationskoeffizienten der venös gewonnenen Werte (Signifikanzniveau unter 5%), n=75

	<b>Spontanaggregation [Ohm/h]</b>	<b>Partikelzählung [1/min]</b>	<b>Oberflächenaktivierung [s]</b>
<b>Spontanaggregation [Ohm/h]</b>	R = 1,000	R = -0,223	R = 0,134
<b>Partikelzählung [1/min]</b>	R = -0,223	R = 1,000	R = -0,154
<b>Oberflächenaktivierung [s]</b>	R = 0,134	R = -0,154	R = 1,000

### **3.8. Hämofiltration**

Anhand von acht Patienten, von denen sich jeweils vier einer akuten b.z.w. einer chronischen veno-venösen Hämofiltration unterzogen, soll der Einfluß der extrakorporalen Zirkulation auf die Aggregationsbereitschaft der Thrombozyten und die Oberflächenaktivierung der plasmatische Gerinnung demonstriert werden.

Bei den Patienten die sich einer intermittierenden Hämofiltration unterzogen, wurde an drei Zeitpunkten Blut abgenommen:

1. Zu Beginn der Hämofiltration
2. 90 Minuten nach Beginn der Hämofiltration
3. 180 Minuten nach Beginn der Hämofiltration

Bei den Patienten die sich einer chronischen Hämofiltration unterzogen, wurde an zwei Zeitpunkten Blut entnommen:

1. Sechs Stunden nach Beginn der Hämofiltration
2. 24 Stunden nach Beginn der Hämofiltration

Die Blutentnahme erfolgte jeweils aus dem zuführenden und abführenden Schenkel. Zur Bestimmung der Spontanaggregation der Thrombozyten wurde die Impedanzänderung im Vollblutaggregometer und die Abnahme der freien Plättchen mit der „Partikelzählung“ gemessen.

Eine Zunahme der Aggregationsbereitschaft der Plättchen kann mit der Impedanzaggregometrie (Abb. 14-15) bei den Patienten H1 bis H4 beim zuführenden Schenkel unter intermittierender Hämofiltration beobachtet werden. Bei diesen Patienten ist bis auf Patient H3 der gleiche Effekt auch am abführenden Schenkel zu sehen.

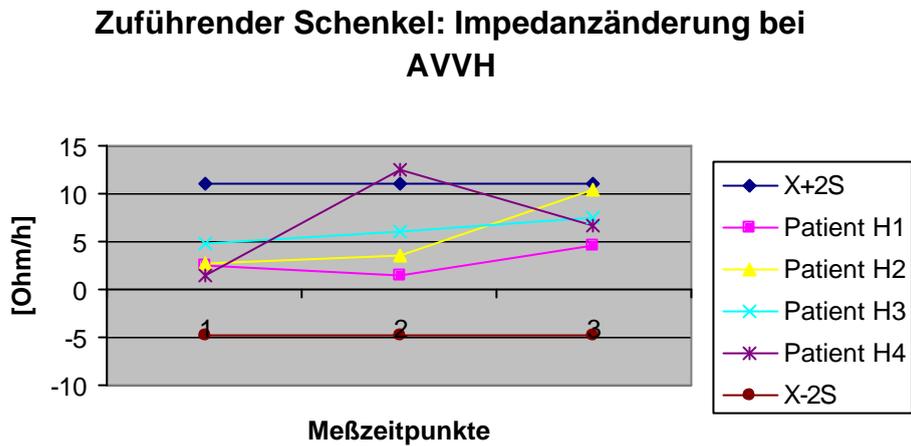


Abb. 14: Verlauf der Spontanaggregation gemessen mit der Impedanzaggregation unter AVVH am zuführenden Schenkel der Patienten H1 -H4 im Vergleich zum arteriellen MW  $\pm$  2SD des Gesamtkollektivs, n=75.

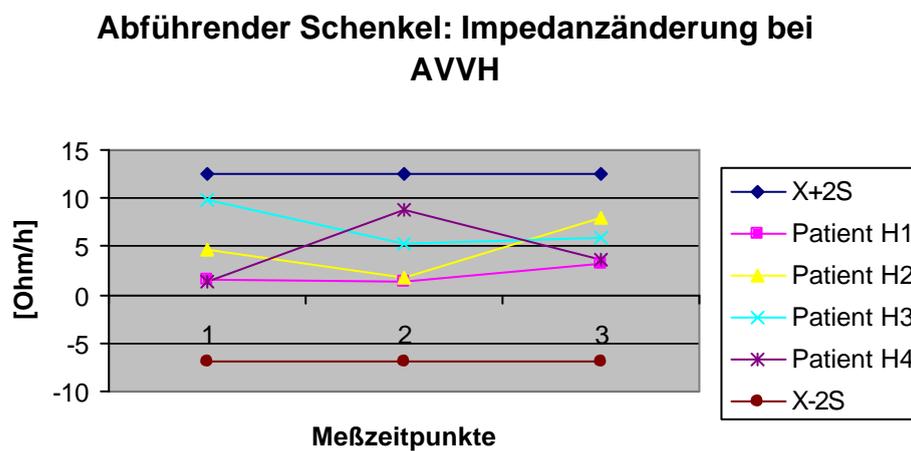


Abb. 15: Verlauf der Spontanaggregation gemessen mit der Impedanzaggregation unter AVVH am abführenden Schenkel der Patienten H1 -H4 im Vergleich zum venösen MW  $\pm$  2SD des Gesamtkollektivs, n=75.

Mit der „Partikelzählung“ (Abb. 16-17) zeigte sich ebenfalls eine Zunahme der Aggregationsbereitschaft der Plättchen unter intermittierender Hämofiltration bei den Patienten H1 bis H3. Bei Patient H4 fehlte ein entsprechender Effekt.

### Zuführender Schenkel: Steigung bei "Partikelzählung" in AVVH

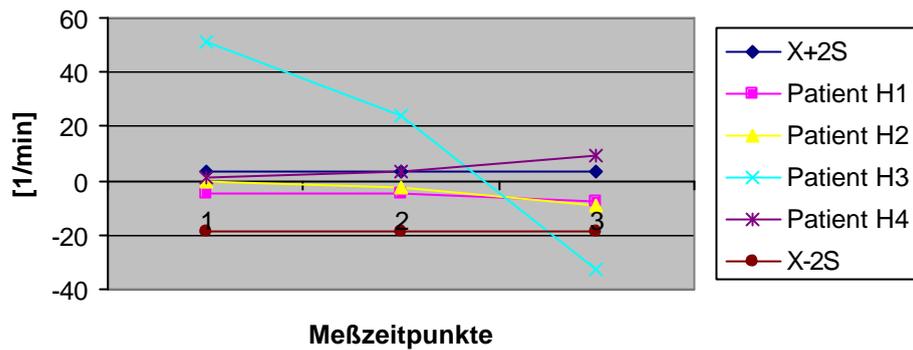


Abb. 16: Verlauf der Spontanaggregation gemessen mit der „Partikelzählung“ unter AVVH am zuführenden Schenkel der Patienten H1-H4 im Vergleich zum arteriellen MW $\pm$ 2 SD des Gesamtkollektivs, n=75.

### Abführender Schenkel: Steigung bei "Partikelzählung" in AVVH

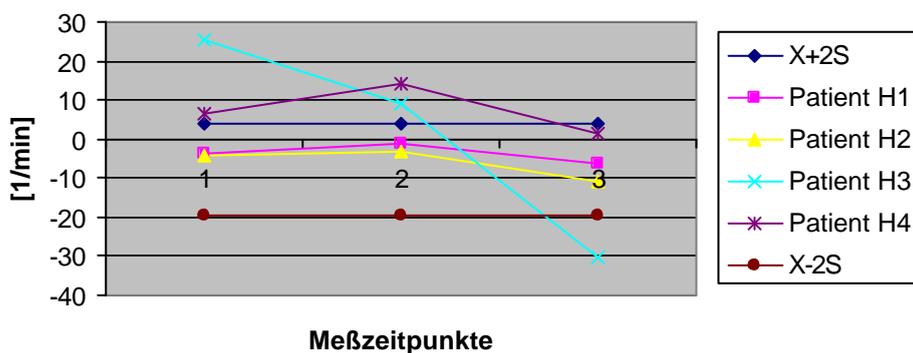


Abb. 17: Verlauf der Spontanaggregation gemessen mit der „Partikelzählung“ unter AVVH am abführenden Schenkel der Patienten H1-H4 im Vergleich zum venösen MW $\pm$ 2 SD des Gesamtkollektivs, n=75.

Obwohl eine Zunahme der Oberflächenaktivierung der plasmatischen Gerinnung erwartet wurde, zeigten alle vier Patienten unter intermittierender Hämofiltration sowohl beim zu- und abführenden Schenkel eine Reduktion (Abb. 18-19).

### Zuführender Schenkel: Differenz der PTT-Werte bei AVVH

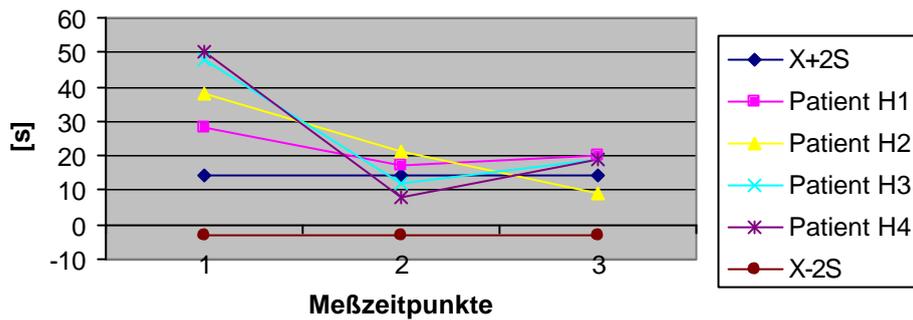


Abb. 18: Verlauf der Änderung der Oberflächenaktivierung der plasmatischen Gerinnung unter AVVH am zuführenden Schenkel der Patienten H1-H4 im Vergleich zum arteriellen MW $\pm$ 2 SD des Gesamtkollektivs, n=75.

### Abführender Schenkel: Differenz der PTT-Werte bei AVVH

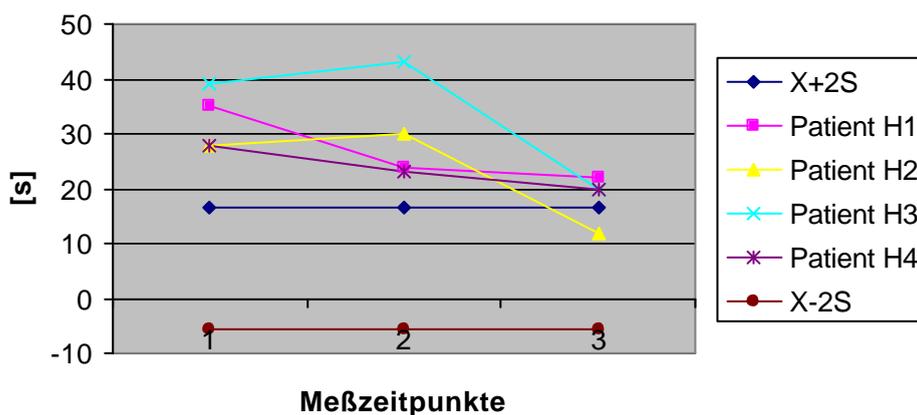


Abb. 19: Verlauf der Änderung der Oberflächenaktivierung der plasmatischen Gerinnung unter AVVH am abführenden Schenkel der Patienten H1-H4 im Vergleich zum venösen MW $\pm$ 2SD des Gesamtkollektivs, n=75.

Eine Zunahme der Aggregationsbereitschaft der Plättchen unter kontinuierlicher Hämofiltration kann mit der Impedanzaggregometrie (Abb. 20-21) bei Patient H5 beim zu- und abführenden Schenkel und bei Patient H6 nur beim abführenden Schenkel beobachtet werden. Bei den Patienten H7 und H8 lässt sich ein entsprechender Effekt nicht beobachten.

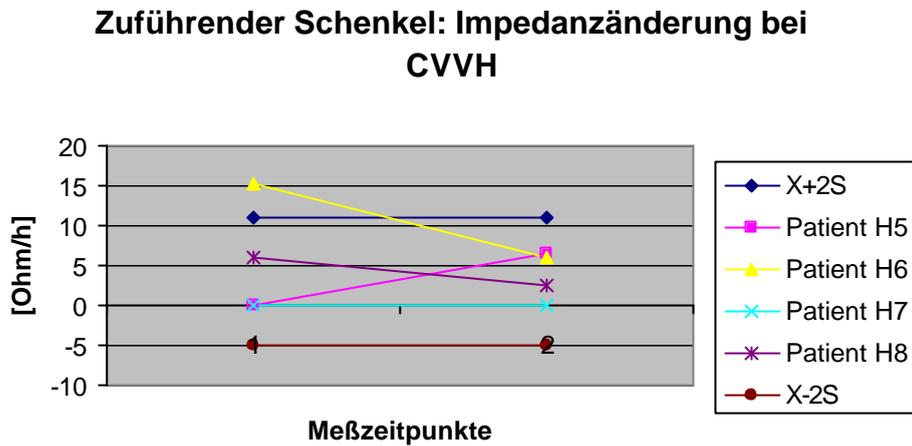


Abb. 20: Verlauf der Spontanaggregation gemessen mit der Impedanzaggregation unter CVVH am zuführenden Schenkel der Patienten H5-H8 im Vergleich zum arteriellen MW $\pm$  2SD des Gesamtkollektivs, n=75.

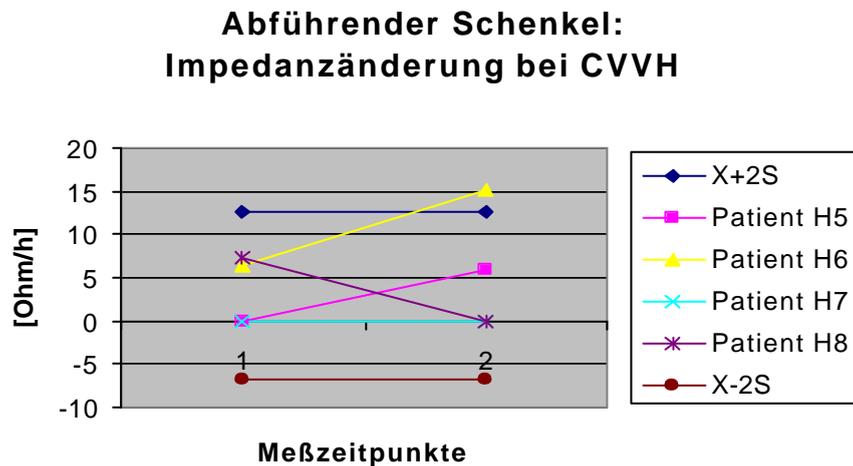


Abb. 21: Verlauf der Spontanaggregation gemessen mit der Impedanzaggregation unter CVVH am abführenden Schenkel der Patienten H5-H8 im Vergleich zum venösen MW $\pm$  2SD des Gesamtkollektivs, n=75.

Mit der „Partikelzählung“ (Abb.22-23) konnte ebenfalls unter kontinuierlicher Hämofiltration bei Patient H5 beim zu- und abführenden Schenkel und bei Patient H6 lediglich beim abführenden Schenkel eine Zunahme der Aggregationsbereitschaft der Plättchen beobachtet werden. Ein entsprechender Effekt konnte bei den Patienten H7 und H8 nicht beobachtet werden.

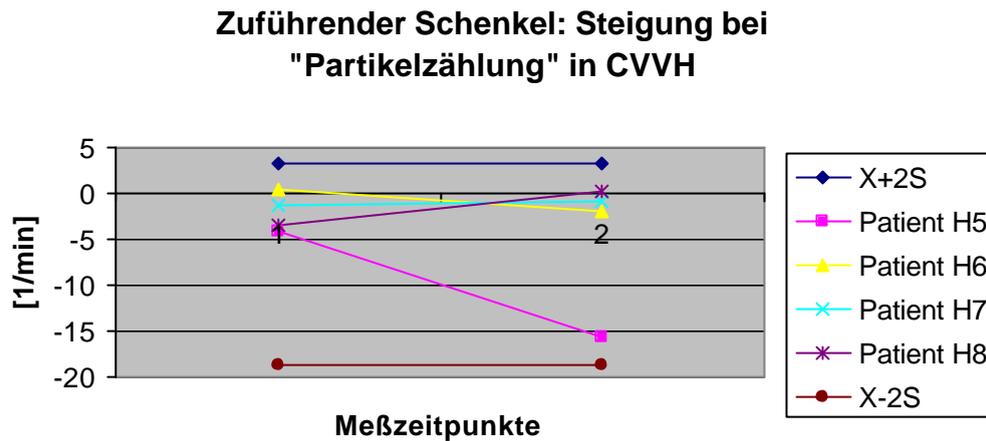


Abb. 22: Verlauf der Spontanaggregation gemessen mit der „Partikelzählung“ unter CVVH am zuführenden Schenkel der Patienten H5-H8 im Vergleich zum arteriellen MW $\pm$ 2SD des Gesamtkollektivs, n=75.

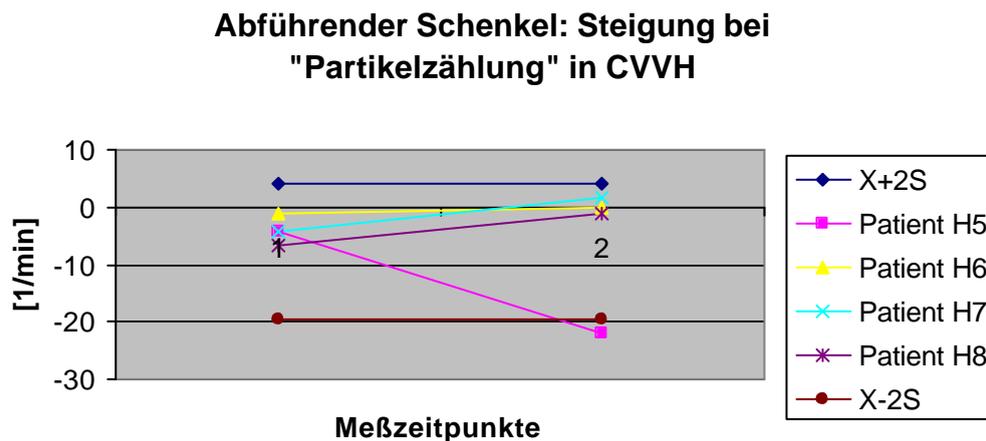


Abb. 23: Verlauf der Spontanaggregation gemessen mit der „Partikelzählung“ unter CVVH am abführenden Schenkel der Patienten H5-H8 im Vergleich zum venösen MW $\pm$ 2 SD des Gesamtkollektivs, n=75.

Unter kontinuierlicher Hämofiltration zeigte nur Patient H5 eine Zunahme der Oberflächenaktivierung (Abb.24-25) der plasmatischen Gerinnung beim zu- und abführenden Schenkel. Ein entsprechender Effekt konnte noch bei Patient H8 beim zuführenden Schenkel nachgewiesen werden, während er bei Patient H6 und H7 nicht nachweisbar war.

### Zuführender Schenkel: Differenz der PTT-Werte bei CVVH

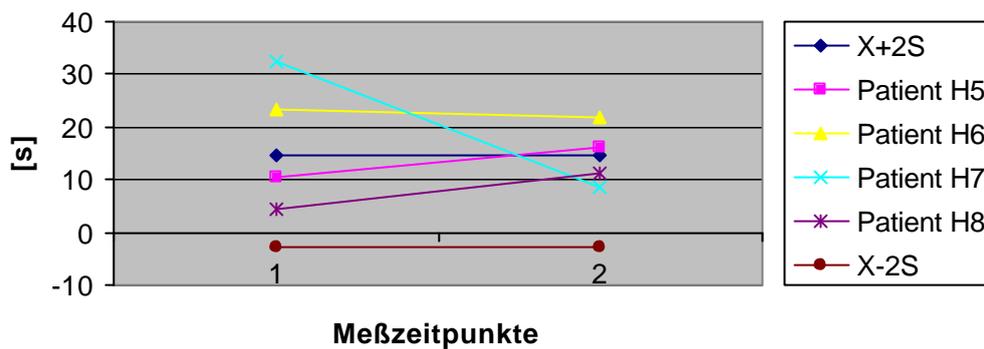


Abb. 24: Verlauf der Änderung der Oberflächenaktivierung der plasmatischen Gerinnung unter CVVH am zuführenden Schenkel der Patienten H5-H8 im Vergleich zum arteriellen MW +/-2SD des Gesamtkollektivs, n=75.

### Abführender Schenkel: Differenz der PTT-Werte bei CVVH

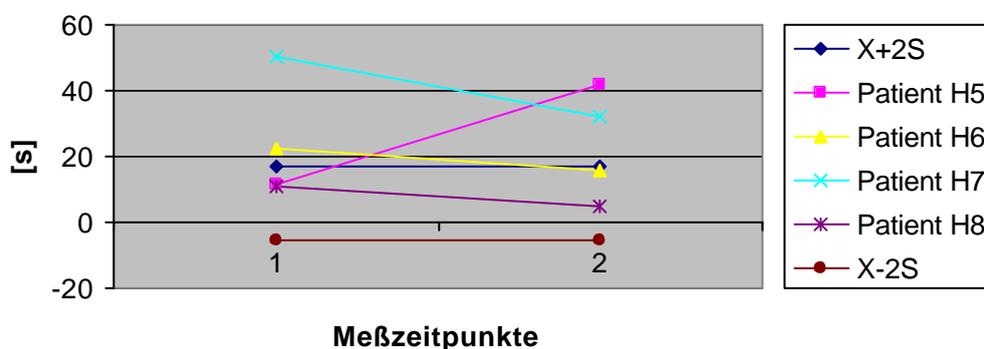


Abb. 25: Verlauf der Änderung der Oberflächenaktivierung der plasmatischen Gerinnung unter CVVH am abführenden Schenkel der Patienten H5-H8 im Vergleich zum venösen MW +/-2SD des Gesamtkollektivs, n=75.

## 4. Diskussion

### 4.1. Vergleich der Impedanzaggregometrie und der „Partikelzählung“ zur Bestimmung der „Spontanaggregation“ der Plättchen

Plättchen spielen eine wichtige Rolle in der Hämostase während und nach Operationen[90]. Vielfältige Faktoren und Interaktionen beeinflussen die Plättchen während der Operation. Neben biologisch aktiven Produkten, die von verletzten Gefäßen freigesetzt werden wie ADP, Thrombin, Thromboxane, Epinephrine und proteolytischen Enzymen, können auch Scherrstress [21] oder Kontakt mit synthetischen Oberflächen Plättchen aktivieren [13]. Lösliche Plättchenagonisten interagieren mit entsprechenden Rezeptoren der Zelloberfläche. Plättchenmembranrezeptoren und ihre entsprechende intrazelluläre Signalweiterleitung sind potentielle Ziele für Medikamente, die in der Anästhesie benutzt werden. So können diese Medikamente [66] mit der Plättchenfunktion interagieren und das Risiko perioperativer Blutungen oder thromboembolischer Komplikationen erhöhen. Dazu gehören Inhalativa, intravenöse oder lokale Anästhetika, Opioide, Muskelrelaxantien und adjuvante Medikamente mit Einfluss auf die Plättchenfunktion.

Die Plättchenaggregation kann mit der Impedanzaggregometrie, der „Partikelzählung“ und der Durchflusszytometrie beobachtet werden. Eine gesteigerte Plättchenaktivität kann durch die Spontanaggregation der Plättchen erkannt werden. Die Spontanaggregation der Plättchen kann mit der „Partikelzählung“ und der Durchflusszytometrie beobachtet werden.

In dieser Arbeit sollte untersucht werden, inwieweit die relativ einfach zu handhabende „Partikelzählung“ und die Impedanzaggregometrie geeignet sind die Spontanaggregation der Plättchen zu bestimmen.

Dazu wurde an 75 intensivtherapiepflichtigen Patienten arterielle und venöse Blutproben entnommen, die innerhalb der nächsten fünf Minuten mittels der Impedanzaggregometrie und „Partikelzählung“ als Vollblutproben untersucht wurden.

Die Ergebnisse wurden einer Korrelationsanalyse beider Verfahren unterzogen. Dabei zeigte sich, dass beide Verfahren unabhängige Messgrößen haben und somit unterschiedliche Aspekte der Thrombozytenaggregation messen.

Bei der „Partikelzählung“ wird die Bildung von Aggregaten indirekt durch die Abnahme der frei schwebenden Plättchen bestimmt. Die Aggregation kann in Prozent oder als Steigung einer Geraden gemessen werden. Durch die Zählung einzelner Plättchen können selbst

kleinste Aggregate durch eine Plättchenabnahme erkannt werden. [100]. Dabei misst die „Partikelzählung“ die Bildung von Aggregaten ohne Berücksichtigung deren Größe. Denn die Reduktion der Plättchenzahl in Folge der Bildung von vielen kleinen Aggregaten (Mikroaggregate) entspricht dabei der von wenigen großen Aggregaten (Makroaggregate).

Somit kann die „Partikelzählung“ Mikroaggregate erfassen [114]. Eine Differenzierung zwischen Mikroaggregaten und Makroaggregaten kann sie nicht liefern.

Bei der von Cardinal und Flower [20] entwickelten Technik der Impedanzaggregometrie führt die Aggregation zu einer Widerstandsänderung zwischen den beiden in die Probe eintauchenden Platinelektroden. In der Initialphase lagert sich eine dünne Schicht von Plättchen um die Elektroden. Weitere Plättchenaggregate lagern sich an diese erste Plättchenschicht an. Die Widerstandsänderung zwischen den beiden Elektroden entsteht durch die angelagerten Plättchen und Aggregate, die beide Elektroden „ummanteln“. Die Widerstandsänderung zwischen den Elektroden bewirken somit die angelagerten Plättchen und Aggregate, die die Elektroden umhüllen. Frei schwebende Aggregate bewirken keine Impedanzänderung [22]. Somit erfasst die Impedanzaggregometrie die Adhäsionsfähigkeit der Plättchen an eine Oberfläche oder Plättchenaggregate.

In einer Studie von Sweeney [116,117,118] werden mögliche Zusammenhänge zwischen Impedanzaggregometrie und Bestimmung der nicht aggregierten Thrombozyten untersucht. Anscheinend ist eine kritische Masse des Plättchenaggregates notwendig um sich dem Aggregat an der Elektrode anzulagern und eine Impedanzänderung auszulösen [56]. Dagegen misst die „Partikelzählung“ die Bildung von Aggregaten ohne Berücksichtigung deren Größe. Dabei würde die Reduktion der Plättchenzahl in Folge der Bildung von vielen kleinen Aggregaten (Mikroaggregate) der von wenigen großen Aggregaten (Makroaggregate) entsprechen. Die Impedanzmethode jedoch zeigt nur die Bildung von großen Aggregaten. Kleinere Aggregate, die eine bestimmte kritische Masse nicht erreichen, werden nicht erkannt und werden als fehlende Aggregation interpretiert.

Bei der Aktivierung von Plättchen werden diese aus einem Ruhezustand mit nur geringer metabolischer Aktivität in einen aktivierten Zustand mit hoher metabolischer Aktivität überführt. Biologisch aktive Substanzen, die von verletzten Gefäßen freigesetzt werden, wie ADP, Thrombin, Thromboxan A<sub>2</sub>, Epinephrine und proteolytische Enzyme, oder der Kontakt mit synthetischen Oberflächen oder Scherrstress können Plättchen aktivieren. Diese Aktivierung führt zu einer Neuverteilung von Oberflächenglykoproteinen und Membranphospholipiden. Auch das Cytoskelett wird neu geordnet und Speichergranula verschmelzen mit inneren Membrankanälen. Dabei sind vier Hauptelemente der

Plättchenaktivierung bekannt: (1) Signalübertragung von außen nach innen, diese erfordert zum Einleiten der Aktivierung die Bindung eines Agonisten an ein Oberflächenrezeptor; (2) Transmission von innen nach außen, wobei innere Veränderungen zu einer Oberflächen- und Glykoproteinveränderung führen; (3) eine Woge enzymatischer Aktivität, wie die Freisetzung und Bildung von Thromboxanen und (4) der Calciumionenfluss, der das steuernde Signal bei vielen enzymatischen Aktivitäten ist. Mit der Durchflusszytometrie [48] kann jedes Element der Aktivierung beobachtet werden. Ein wichtiges Ergebnis der Plättchenaktivierung ist die Präsentation neuer immunologischer Ziele auf der Oberfläche. Bei der Aktivierung verschmelzen innere  $\alpha$ -Granula- oder Lysosomenmembranen mit der Plasmamembran und setzen den Inhalt von Granula frei. Dabei werden neue Proteine an der Oberfläche präsentiert. Die am besten beschriebenen sind CD62p (auch P-Selectin genannt) oder CD63 (auch GP53 genannt). In der Durchflusszytometrie werden monoklonale Antikörper, passend zu diesen Proteinen, verwendet um aktivierte Plättchen zu markieren. Ein andere Aktivierung Indikator ist die Veränderung der Oberflächenrezeptoren bei der Bindung von Agonisten. So gilt ein Plättchen als aktiviert, wenn der GPIIbIIIa-Rezeptor Fibrinogen in sättigender Menge bindet. Zusätzlich können sowohl Mikroaggregate als auch Mikropartikel mit der Durchflusszytometrie erfasst werden.

Somit ist die Durchflusszytometrie ein sehr präzises und empfindliches Verfahren um die Plättchenaktivierung und auch die Spontanaggregation der Plättchen zu beobachten.

Mehrere Studien [30,119] zeigen, dass mit der Durchflusszytometrie und der „Partikelzählung“ die Spontanaggregation der Plättchen erfasst werden kann. Da die „Partikelzählung“ und die Impedanzaggregometrie in dieser Arbeit unabhängige Meßgrößen haben, folgt daraus, dass die Impedanzaggregometrie nicht die Spontanaggregation der Plättchen erfasst [99].

Dennoch kann der Gebrauch des „Partikelzählers“ und der Impedanzaggregometrie Aufschlüsse über die Plättchenaggregation liefern. So könnten die mit der „Partikelzählung“ gemessenen Aggregate, induziert durch einen schwachen Agonisten, nicht notwendigerweise größere Aggregate bilden. Mit großer Wahrscheinlichkeit spielen große Aggregatformationen eine wesentliche Rolle bei plötzlichen Gefäßverschlüssen wie bei cerebralen, cardialen oder peripherarteriellen Ischämien [47,71]. Faktoren, die die Sensitivität der Plättchen gegenüber Agonisten erhöhen oder den Übergang von kleinen in große Aggregate fördern, könnten von Bedeutung in der Pathogenese dieser häufigen Erkrankungen sein. Eine Untersuchung der Plättchen mit der „Partikelzählung“ und Impedanzaggregometrie in Vollblutproben mit

verschiedenen Agonisten würde weitere Aufschlüsse über die Thrombozytenpopulation geben.

Die normale Plättchenfunktion würde sich manifestieren als eine sensitive Plättchenpopulation ohne das Auftreten von Makroaggregaten (Tab. 13) bei niedrigen Agonistenkonzentrationen. Dies würde sich representieren als ein Plättchenabfall in der „Partikelzählung“ bei niedrigen Agonistenkonzentrationen ohne eine Impedanzänderung bis die Agonistenkonzentration einen kritischen Schwellenwert erreicht.

Tab. 13: Interpretation unterschiedlicher Muster der Plättchenaggregation in Vollblut bei Verwendung der „Partikelzählung“ und der Impedanzaggregometrie nach Sweeney [112].

„Partikelzählung“	Impedanzaggregometer	Interpretation
Graduelle Reduktion der Plättchenanzahl bei zunehmender Agonistenkonzentration	Konstante Impedanzänderung	Aufnahme von immer mehr Plättchen in kleine Aggregate
Graduelle Reduktion der Plättchenanzahl bei zunehmender Agonistenkonzentration	Zunehmende Impedanzänderung	Aufnahme von immer mehr Plättchen in kleine Aggregate und Transformation von kleinen in große Aggregate
Große Reduktion der Plättchenzahl bei niedriger Agonistenkonzentration	Keine Impedanzänderung	Bildung von vielen kleinen Plättchenaggregaten
Große Reduktion der Plättchenzahl bei niedriger Agonistenkonzentration	Große Impedanzänderung	Bildung von wenigen großen Plättchenaggregaten
Keine Änderung der Reduktion der Plättchenzahl bei zunehmender Agonistenkonzentration	Zunehmende Impedanzänderung	Transformation von kleinen Aggregaten in große Aggregate

## 4.2. Untergruppen und andere Einflußfaktoren

In verschiedenen Studien [25,38,50,110,131] wurde gezeigt, dass die Inzidenz postoperativer Komplikationen, wie Thrombose oder Lungenembolie, wesentlich vom operativen Eingriffsort/-art abhängt. Der Hüftgelenkersatz steht hierbei mit an höchster Stelle als eine der Ursachen für eine erhöhte Thromboembolierate [32,103].

Es wurde untersucht, ob das Operationsgebiet/-art oder Trauma einen messbaren Einfluss auf die Spontanaggregation der Plättchen oder die plasmatische Gerinnung besitzt. Dazu wurde das Patientenkollektiv mit  $n = 75$  in die oben ( siehe Ergebnisteil ) beschriebenen Untergruppen gegliedert.

Die Spontanaggregation der Thrombozyten wurde mittels Impedanzaggregometrie und „Partikelzählung“ untersucht. Die Oberflächenaktivierung der plasmatischen Gerinnung mittels der Differenz von naPTT und PTT erfasst. Dabei wurde jeweils eine Probe von der arteriellen und venösen Seite gewonnen.

Obwohl die Lokalisation und Art der Operation einen Einfluss auf die Spontanaggregation der Thrombozyten und Oberflächenaktivierung erwarten ließ, konnte ein signifikanter Unterschied zwischen den Untergruppen nur mit der Impedanzaggregometrie bei venöser Blutabnahme beobachtet werden. Mit den anderen Verfahren konnte ein signifikanter Unterschied zwischen den Untergruppen weder im arteriellen noch im venösen System nachgewiesen werden.

Bei der Zuordnung zu den Untergruppen wurden wichtige Vorerkrankungen, die mit einer erhöhten Spontanaggregation der Thrombozyten einhergehen, wie der Diabetes mellitus[36,108], Hypertriglyceridämie oder Arteriosklerose [7,35,41] nicht berücksichtigt. Eine mit diesen Erkrankungen einhergehende erhöhte Spontanaggregation der Thrombozyten kann den Effekt durch das Operationsgebiet/art oder Trauma so stark überlagern, dass ein signifikanter Unterschied zwischen den Untergruppen nicht mehr nachweisbar wäre. Der mittels der Impedanzaggregometrie bei venöser Blutentnahme gemessene signifikante Unterschied zwischen den Untergruppen wäre demzufolge nur zufällig bedingt.

Verschiedene Studien [73,90,103,124] zeigen die Existenz von frühzeitigen Änderungen der Thrombozytenfunktion bei den Diabetikern, die schon im präklinischen Diabetes nachweisbar sind. Im Allgemeinen zeigen Plättchen von Diabetikern eine gesteigerte Adhäsivität und Aggregationsbereitschaft, sowohl spontan als auch nach Stimulierung mit Agonisten. Die Ursache dieser Aktivierung ist mannigfaltig: veränderte Exposition und/oder erhöhte Menge von Glykoproteinrezeptoren für Agonisten und adhäsive Proteine an der Plättchenoberfläche,

vermehrte Fibrinogenbindung, verminderte Membranfluidität, veränderter Plättchenmetabolismus und geänderte Signalweiterleitung in den Plättchen. Die Thrombozytenaggregation ist gesteigert, und die Thrombozyten erzeugen eine größere Menge Malondialdehyd nach Stimulierung durch Thrombin und Arachidonsäure als Zeichen einer Steigerung der Endoperoxid- und Thromboxansynthese. Beim klinischen und komplizierten Diabetes wurde auch eine gesteigerte Konzentration der löslichen Fibrinmonomerkomplexe beobachtet, während sie im präklinischen Diabetes im normalen Rahmen bleibt. Der Faktor VIII erschien in allen Gruppen von Diabetikern erhöht. Der VIII COAG-Faktor und der VIII AGN-Faktor sind im klinischen und komplizierten Diabetes bedeutend gesteigert. Die Aktivitätszunahme des VIII COAG und die erhöhte Konzentration der löslichen Fibrinmonomerkomplexe zeigen eine Hyperkoagulabilitätslage bei den Patienten mit klinischem Diabetes und vor allem mit kompliziertem Diabetes. Bei diesen Patienten ist oft eine plasmatische thrombozytenaggregierende Wirkung nachweisbar, als Zeichen eines möglichen Hyperaggregationsmechanismus. Beim präklinischen Diabetes und bei einigen Patienten mit klinischem Diabetes wird die Thrombozytenhyperaggregation vor allem durch eine Überempfindlichkeit verursacht, während beim komplizierten Diabetes, besonders wenn eine Hyperkoagulabilität besteht, die Thrombozytenhyperaggregation von einem plasmatischen Faktor verursacht wird, der mit der Aktivierung der Blutgerinnung verbundenen ist.

Nach der HAPARG-Studie [16] scheint eine gesteigerte Spontanaggregation der Plättchen ein unabhängiger Risikofaktor für das Auftreten von vaskulären Verschlüssen zu sein und ist wahrscheinlich ein Indikator für einen fortlaufenden atherosklerotischen Prozeß. Auch andere Studien [94] zeigen eine erhöhte Plättchenaktivierung bei Patienten mit kardiovaskulären und peripher arteriellen Gefäßerkrankungen. LDL, HDL und triglyceridreiche Lipoproteine verändern ebenfalls die Plättchenaktivierung [59,85,92] und auch inflammatorische Prozesse können zu einer erhöhten Spontanaggregation führen.

Da ein signifikanter Unterschied der Spontanaggregation der Plättchen zwischen den einzelnen Gruppen lediglich mit der Impedanzaggregometrie bei venöser Blutabnahme nachweisbar war, könnte diese als besonders sensitiv erwogen werden oder es muss davon ausgegangen werden, dass der Einfluss vorbestehender Erkrankungen mit erhöhter Spontanaggregation der Plättchen den Einfluss der Operationart/-ort so stark überlagert, dass dieser nicht mehr nachweisbar ist.

### 4.3. Vergleich der Plättchenaktivierung im arteriellen und venösen Kreislaufsystem

Zusätzlich zu den biochemischen Determinanten der Plättchenaggregation, wird die Aggregation in fließenden Lösungen *in vitro* und bei der Blutzirkulation *in vivo* durch lokale Flussbedingungen bestimmt. Hydrodynamische Eigenschaften der fließenden Suspensionen werden beschrieben durch die Scherrate, die bestimmt wird durch das fließende Volumen und die Größe der Blutgefäße, und den Scherstress, der einfach dem Produkt von Scherrate und Viskosität entspricht. Typisch für Vollblut ist eine Viskosität von 4cP und für Lösungen in Plasma oder Puffer von nahe 1cP.

Der zeitliche Durchschnittswert des Scherstress [4,120] reicht bei der physiologischen Blutzirkulation in den postkapillären Venolen von 1dyne/cm<sup>2</sup> bis 20 dyne/cm<sup>2</sup>, einer Scherrate von 25 bis 500/sec entsprechend. Die Scherrate beträgt bei kleinen Arterien/Arteriolen 500 bis 5000/sec und durchschnittlich etwa 1700/sec. In „pathologischen“ Gefäßen werden Scherraten bis 10000/sec an den Spitzen von Plaques, wie sie in Koronararterienstenosen mit einem Stenosierungsgrad von 50 bis 80% vorkommen, erreicht. Scherstress und die damit verbundene Scherrate [2,10,54,88,98] können auf vielfältige Weise die Aggregation der Plättchen verändern.

- a. die Kollisionsfrequenz der Plättchen in der Suspension miteinander.
- b. die Effizienz der Plättchenadhäsion, die mit steigendem Scherstress abnimmt.
- c. die Kinetik der Fibrinogenbindung an den aktivierten GPIIb-IIIa-Komplex, wenn die Scherstress- getriebene Kollisionsfrequenz zwischen Plättchen und Fibrinogen die difusionsgetriebene Frequenz übersteigt.
- d. die Freisetzung von ADP aus dichten Granula, die für die Aggregation verantwortlich sind.
- e. bei höheren Scherraten, kann der von Willebrandfaktor den GPIb-Rezeptor aktivieren, wenn er im Plasma vorhanden ist, und er wird aus  $\alpha$ -Granula freigesetzt und kann somit an GPIb-Rezeptoren oder aktivierte GPIIb-IIIa Rezeptoren binden.

Da die Blutentnahme sowohl auf der arteriellen als auch venösen Seite über Katheter erfolgte, die wie oben im Kapitel Methodik beschrieben eine unterschiedliche Dicke und Länge aufwiesen, wäre eine abnahmetechnisch bedingte unterschiedliche Aktivierung der Thrombozyten denkbar.

Obwohl die Plättchen bei arterieller oder venöser Blutentnahme unterschiedlichem Scherstress ausgeliefert sind, kann weder mit der Impedanzaggregometrie noch mit der „Plättchenzählung“ eine Differenz der Spontanaggregation der Plättchen nachgewiesen werden.

Dies wird auch durch eine Studie von Scheinichen et al. [104] bestätigt. Sie zeigten, dass in Bezug auf die Art und Weise der Blutentnahme keine signifikanten Unterschiede in der Expression von CD41 und CD62P sowie in der Bildung von Thrombozyten-Leukozyten-Komplexen nachgewiesen werden konnten. Somit können Blutentnahmen für die durchflusszytometrische Thrombozytenanalyse sowohl über eine Stahlnadel als auch eine Arterienkanüle, einen zentralen Venenkatheter oder eine periphere Verweilkanüle erfolgen. Allerdings können wiederholte Gefäßpunktionsversuche zu einer vorübergehenden Thrombozytenaktivierung führen.

Dagegen spielt bei der intrinsischen Gerinnung Scherstress eine eher untergeordnete Rolle. Bei der Aktivierung der intrinsischen Gerinnung spielt der Oberflächenkontakt mit Fremdmaterial eine größere Rolle. Das Blut wurde auf der arteriellen und venösen Seite über unterschiedliche Kathetersysteme abgenommen, wodurch eine unterschiedliche Kontaktaktivierung möglich wäre. Außerdem wurde auf der arteriellen Seite nach der Blutentnahme mit einer NaCl/Heparin-Lösung nachgespült.

Die Länge des arteriellen Katheters betrug 100 cm, wohingegen die Länge des venösen nur 20 cm betrug. Der Innendurchmesser des arteriellen Katheters betrug 1mm, während der venöse 3mm aufwies.

Tatsächlich lässt sich eine signifikant unterschiedliche Kontaktaktivierung der arteriellen und venösen Seite nachweisen, der in erster Linie auf die Heparinkontamination zurückzuführen ist.

#### **4.4. Vergleich der „Spontanaggregation“ der Plättchen und der Oberflächenaktivierung der plasmatischen Gerinnung**

Typischerweise tritt eine Thrombose als eine Kombination von Ereignissen an der Gefäßwand auf, die als eine Reaktion zwischen den Komponenten der plasmatischen Gerinnung, der Thrombozyten und dem Endothel entsteht, gewöhnlich in einem turbulenten oder statischen Blutfluss, die klassische Virchow'sche Trias. Dabei beeinflussen auch die Plättchen die plasmatische Gerinnung in zweierlei Weise: durch Bereitstellung von Calcium wird die Konversion von Prothrombin in Thrombin gefördert und ihre Oberflächen dienen als wichtige Quelle für Phospholipide [23].

Bei Patienten der operativen Intensivstation wird bei Bedarf das Blut einer extrakorporalen Zirkulation während der Operation oder auch während der postoperativen Phase ausgesetzt. Dabei kann eine Kontaktaktivierung der plasmatischen Gerinnung erfolgen oder auch eine erhöhte „Spontanaggregation“ der Plättchen auftreten.

In dieser Studie sollte auch untersucht werden, ob eine Korrelation zwischen der Aggregationsbereitschaft der Thrombozyten und der Kontaktaktivierung der plasmatischen Gerinnung besteht. Dabei wurde die „Spontanaggregation“ der Plättchen wie schon weiter oben beschrieben mit der „Partikelzählung“ und Impedanzmethode bestimmt. Die Oberflächenaktivierung wurde als Differenz von naPTT und PTT bestimmt.

Eine Korrelationsanalyse ergab keine Korrelation zwischen einer gesteigerten „Spontanaggregation“ der Plättchen, gemessen mit der „Partikelzählung“ als auch der Impedanzaggregometrie, und der Oberflächenaktivierung, gemessen als Differenz naPTT-PTT.

Die initiale Reaktion in der Hämostase nach einer Gefäßverletzung beinhaltet die Adhäsion von Blutplättchen an das exponierte subendotheliale Gewebe. Mehrerer Komponenten wie vWF und Fibronectin stellen das passende Substrat für die Plättchenadhäsion. Dabei ist Kollagen die wichtigste bekannte Komponente um die Adhäsion und Thrombusbildung zu unterstützen. Eine effiziente Hämostase im arteriellen System hängt kritischerweise von einer nahezu sofortigen Plättchenfunktion ab. Berechnungen ergeben Reaktionszeiten von weniger als 10 Millisekunden [89]. Normalerweise zirkulieren die menschlichen Plättchen als glattflächige discoide Zellfragmente und ändern ihre Form schnell auf eine Vielfalt physiologischer Aktivatoren, wie ADP, Thrombin oder Kollagen [40]. Diese aktivierten Plättchen heften sich aneinander in Abhängigkeit von Fibrinogen, Calcium und aktivierten Glykoprotein GPIIb-IIIa Rezeptoren [38,60] und bilden Aggregate die kritisch auf den normalen haemostatischen Prozess wirken. Dabei gibt es zwei Wege der Plättchenaktivierung und Aggregatbildung [84]: 1. direkt durch scherkraftabhängiges Glykoprotein GPIb/ vWF-Bindung bei „pathologisch“ hohen Flussbedingungen in Verbindung mit einer GPIIb-IIIa-Aktivierung oder 2. indirekt durch Agonisten, z.B. ADP oder Thrombin [9], und von der Plättchenoberfläche sezernierter vWF unter physiologischen Flussbedingungen. Beim indirekten Weg ist die Zykllooxygenase beteiligt und somit Aspirin sensitiv, wobei Fibrinogen als Ligand beteiligt ist. Der direkte Weg ist wahrscheinlich nicht enzymatisch und somit Aspirin insensitiv.

Dabei läuft die Plättchenaktivierung in drei Schritten ab [33]:

1. Plättchenaktivierung und Bildung von Pseudopoden innerhalb weniger hundert Millisekunden.
2. Bildung von Mikroaggregaten (weniger als 20 Zellen) etwa eine Sekunde nach der Plättchenaktivierung.

### 3. Aufbau von großen Aggregaten durch Mikroaggregate abhängig von Aktivatoren und Flussbedingungen.

Dabei wurde eine Zunahme der Effizienz der Aggregatbildung in Abhängigkeit vom Hämatokrit bei niedrigen und mittleren Werten und eine Hemmung bei hohem Hämatokrit beobachtet [39].

Die Aktivierung der plasmatischen Gerinnung beruht auf einem anderen Weg. Traditionell wird die Gerinnungskaskade in ein intrinsisches System, mit einer Aktivierung des Faktor XII durch Endothel oder Fremdoberflächen, und ein extrinsisches System, mit einer Aktivierung durch die subendotheliale Matrix oder den sogenannten „Gewebefaktoren“, unterschieden.

Die Kontaktaktivierung des Faktor XII führt zu einer Konversion von hochmolekulargewichtigem Kallikrein und Prekallikrein zu aktiviertem Kallikrein, welches in einem Rückkopplungsmechanismus die Konversion des Faktor XII zu aktiviertem Faktor XII fördert. Dies führt zu einer beschleunigten Aktivierung der intrinsischen Gerinnungskaskade. Bei der Aktivierung des Faktor X spielen Calcium und Phospholipide eine wichtige Rolle, die von Plättchen bereitgestellt werden [23].

Die Betrachtung der Aktivierung der Plättchen und der intrinsischen Gerinnungskaskade zeigt zwar eine gegenseitige Beeinflussung, aber die Aktivierung ist unterschiedlich. So werden die Plättchen im wesentlichen durch Kollagen, Exposition zu subendothelialelem Gewebe, vWF und Fibronectin aktiviert. Dagegen wird die intrinsische Gerinnungskaskade durch Fremdoberflächen wie Glas, Kaolin, Dextransulfat oder Sulfatide und auch das Endothel aktiviert.

#### **4.5. Patienten unter intermittierender und kontinuierlicher Hämofiltration**

Akutes Nierenversagen hat im Allgemeinen bei der Behandlung mit einer intermittierenden oder kontinuierlichen Nierenersatztherapie eine gute Prognose [95]. Der Gebrauch einer konventionellen Hämodialyse zur Behandlung eines akuten Nierenversagens wird oft begleitet von kardiovaskulärer Instabilität, welche bei diesen Patienten unbedingt vermieden werden muss. Geeigneter scheint eine veno-venöse Hämofiltration mit Kontrolle der Flüssigkeitsbilanz [37,62]. Dabei kann sie intermittierend oder kontinuierlich eingesetzt werden [49,125]. Eine kontinuierliche Hämofiltration verursacht weniger hämodynamische Störungen als eine intermittierende und wird bevorzugt eingesetzt [8,19,52].

Bei extrakorporalen Blutzirkulationen wurde beobachtet, dass das Gerinnungssystem durch die Exposition von Blut zu nicht-endothelialen, synthetischen Oberflächenmaterialien

ernsthaft beeinträchtigt wird [65]. Einige Autoren berichten über vermehrte Blutungsprobleme der Patienten [12] oder Thrombenbildung in den extrakorporalen Kreisläufen [13], insbesondere am Hämofilter [6], aber auch an der Blaskammer und den vaskulären Zugängen.

Bei der veno-venösen Hämofiltration erfolgt ein großflächiger Kontakt von Blut und verschiedenen synthetischen Materialien an Kathetern, Hämofilter, Blutpumpe und Blaskammer mit unphysiologischem Scherstress. Somit wäre eine Änderung der Aggregationsbereitschaft der Plättchen unter Hämofiltration zu erwarten.

Bei jeweils vier Patienten mit akutem Nierenversagen und unter intermittierender oder kontinuierlicher veno-venösen Hämofiltration sollte beobachtet werden ob sich ein entsprechender Effekt zeigt.

Zu erwarten wäre eine gesteigerte Aggregationsbereitschaft der Plättchen und eine Zunahme der Oberflächenaktivierung in Abhängigkeit von der Expositionszeit, d.h. beide Effekte müssten bei der kontinuierlichen Hämofiltration stärker ausgeprägt sein.

Eine Zunahme der Aggregationsbereitschaft der Plättchen kann bei den Patienten H1 bis H3 unter intermittierender Hämofiltration sowohl beim zuführenden wie wegführenden Schenkel beobachtet werden. Bei dem Patienten H4 unter intermittierender Hämofiltration fehlt ein entsprechender Effekt.

Bei den Patienten unter kontinuierlicher Hämofiltration zeigt sich nur bei Patient H5 eine Zunahme der Aggregationsbereitschaft der Plättchen beim zu- und wegführenden Schenkel, während ein entsprechender Effekt bei Patient H6 bis H8 nicht nachweisbar ist.

Obwohl eine Zunahme der Oberflächenaktivierung der intrinsischen Gerinnung erwartet wurde, zeigen alle Patienten (H1 bis H4) unter intermittierender Hämofiltration sowohl beim zu- und wegführenden Schenkel eine Reduktion. Auch Patient H6 und H7 unter kontinuierlicher Hämofiltration zeigen diese Reduktion bei beiden Schenkeln. Lediglich Patient H5 unter kontinuierlicher Hämofiltration zeigt die erwartete Zunahme bei beiden Schenkeln und Patient H8 zeigt eine Zunahme beim zuführenden und eine Reduktion beim abführenden Schenkel.

Beim akuten Nierenversagen wird die Hämostase [112] bereits vor Beginn der Hämofiltration durch die Urämie und gelegentlich auch intravaskuläre Koagulation im Rahmen eines Multiorganversagens beeinflusst. Dabei weisen Studien auf eine eher gesteigerte Aggregationsbereitschaft der Plättchen beim akuten Nierenversagen hin. Mehrere Studien zeigen, dass der Kontakt von Plättchen mit fremden Oberflächenmaterial, wie bei der Hämofiltration, zu einer Aktivierung der Plättchen führt. Plättchen heften sich an

Filtermembranen und setzen partiell gerinnungsaktivierende Substanzen frei. Dies führt zu einer temporären leichten Thrombozytopenie („Plättchenverbrauch“) und einer verminderten Plättchenfunktion. Der kontinuierliche Kontakt mit fremden Oberflächen bei der kontinuierlichen Hämofiltration verursacht eine deutlich verminderte Plättchenfunktion gegenüber der intermittierenden.

Der Verlust der Aggregationsfähigkeit der Plättchen scheint eine der wichtigsten Komplikationen beim Extrakorporalkreislauf, z.B. bei der Herz-Lungen-Maschine zu sein [46,133]. Neben der Plättchenadhäsion und Proteindenaturierung infolge des Blut-Oberflächenkontaktes führen auch turbulenter Fluss und Scherstress zur Plättchendysfunktion [127]. Für die Plättchenaggregation sind Fibrinogenbindung und Glykoproteinrezeptoren notwendig. Bei der Plättchenaktivierung tritt eine Sekretion aus dichten und  $\alpha$ -Granula auf, welche die Plättchenmembranrezeptoren verändert und somit auch die Aggregation. Vermutlich führt eine Reduktion der Fibrinogenbindungsstellen zu einer verminderten Plättchenfunktion. Auch denaturierte Proteine führen zu zellulärer Aggregation, Sludging und Mikrothromben. Ferner führt eine Schädigung der Membran der roten Blutkörperchen zu einer Freisetzung von ADP und vermehrter Plättchenaggregation. Dieser Zirkel wird verstärkt durch die aggregierten Plättchen, die ihrerseits vermehrt ADP freisetzen.

Bei drei der vier Patienten unter intermittierendem Hämofiltration zeigte sich eine gesteigerte Aggregationsbereitschaft der Plättchen. Dies spricht für eine gesteigerte Aggregationsfähigkeit der Plättchen zu Beginn der Hämofiltration. Die Aggregationsfähigkeit der Plättchen nimmt im Verlauf der Hämofiltration ab bis diese völlig verloren geht. Dies stimmt mit der Beobachtung überein, dass nur noch einer der vier Patienten unter kontinuierlicher Hämofiltration eine gesteigerte Aggregationsfähigkeit zeigte.

Durch den Oberflächenkontakt des Blutes bei der Hämofiltration war eine Aktivierung des intrinsischen Gerinnungsystems zu erwarten. Tatsächlich zeigte sich bei allen vier Patienten unter intermittierender Hämofiltration auf dem zu- und wegführenden Schenkel eine Reduktion der Oberflächenaktivierung. Auch bei zwei der vier Patienten unter kontinuierlicher Hämofiltration war eine Reduktion der Oberflächenaktivierung auf beiden Schenkeln zu beobachten.

Vermutlich werden wichtige Gerinnungsfaktoren im Rahmen der zellulären Aggregation und Mikrothrombenbildung verbraucht [79], was in einer verminderten Oberflächenaktivierung resultiert.

#### **4.6. Patient mit erheblicher Spontanaggregation**

Bei diesem Patienten trat eine sofortige vollständige Aggregation seiner Thrombozyten bei der Messung mit der Impedanzaggregometrie auf. Auch die „Partikelzählung“ zeigte eine deutlich erhöhte Aggregationsbereitschaft. Anamnestisch bekannt war ein exzessiver Nikotinabusus, der exemplarisch besprochen werden soll.

Mehrere Studien zeigten bei gesunden Gewohnheitsrauchern eine vermehrte Exkretion von wichtigen Thromboxanmetaboliten im Urin [126]. Dies spiegelt eine vermehrte Thromboxanbiosynthese durch aktivierte Plättchen wieder. Obwohl der exakte Mechanismus der Plättchenaktivierung durch das Rauchen von Zigaretten nicht geklärt ist, scheint es eine Verbindung zu Rauch-induzierten vaskulären Schädigungen zu bestehen [81]. Durch die Veränderung der Intima, Plaquebildung und Stenosierung von Gefäßen verändert sich der Fluss in den Gefäßen mit vermehrten turbulenten Strömungen und erhöhtem Scherstress. Auch beeinflussen Bestandteile des Zigarettenrauches direkt die Plättchenfunktion [82], dabei spielt Nikotin als wesentlicher Bestandteil eine wichtige Rolle. Studien [91] berichten über eine mäßige direkte Plättchenaktivierung durch Nikotin. Auch wird ein durch Rauchen erhöhter sympatho-adrenaler Tonus mit vermehrter Plättchenstimulierung durch Katecholamine diskutiert [68].

## 5. Zusammenfassungen

### 5.1 Zusammenfassung

- Operative Eingriffe oder Traumata können zu einer erheblichen Störung der Hämostase führen, wobei die Thrombozyten gegenüber der plasmatischen Gerinnung häufig die übergeordnete Bedeutung besitzen. So folgen häufig einer Aktivierung der Thrombozyten thrombo-embolische Komplikationen, Myokardinfarkte oder zerebrale Ischämien. Umgekehrt führt eine verminderte Aggregationsbereitschaft zu einer vermehrten Blutungsneigung. Zur Bestimmung der Aggregation der Plättchen sind neben der neueren Durchflusszytometrie, die Impedanzaggregometrie und die Bestimmung der Thrombozytenaggregate geeignet. Die Testverfahren verwenden Vollblut und untersuchen die Plättchen somit in ihrem physiologischen Milieu, ohne den Verlust wichtiger Einflussfaktoren durch Erythrozyten und Leukozyten. Inwieweit die Impedanzmethode und die Bestimmung von Plättchenaggregaten die Spontanaggregation der Plättchen erfassen, wurde miteinander verglichen. Die Impedanzaggregometrie und die Bestimmung der Thrombozytenaggregate haben unabhängige Meßgrößen. Das heißt, sie erfassen unterschiedliche Aspekte der Aktivierung. Der Nachweis der Thrombozytenaggregate ist eher die sensitivere Technik als die Impedanzaggregometrie. Mit der Partikelzählung kann bereits die Bildung von Mikroaggregaten nachgewiesen werden, die von der Impedanzaggregometrie noch nicht erfasst werden. Somit ist die Partikelzählung zur Bestimmung der Spontanaggregation, ebenso wie die Durchflusszytometrie geeignet. Die Impedanzaggregometrie erfasst eher die Adhäsion an Oberflächen. Beide Methoden zusammen liefern somit wichtige Hinweise auf die Bildung von Thromben durch eine Plättchenaktivierung, wie sie im Vorfeld von Myokardinfarkten und cerebralen Ischämien auftritt.
- Die Lokalisation und Art der Operation beeinflussen das thrombo-embolische Risiko in der peri- und postoperativen Phase. Nur mit der Impedanzaggregometrie bei venöser Blutentnahme konnte ein Einfluss der Lokalisation und der Art einer Operation auf die Spontanaggregation der Plättchen nachgewiesen werden. Dabei zeigte sich ein erhöhtes thrombo-embolisches Risiko bei Patienten mit Hüftoperationen. Mit den

übrigen Verfahren ergab sich kein Unterschied zwischen den Gruppen, weder im arteriellen noch im venösen System.

- Die Blutentnahme, arteriell oder venös, kann die gemessene Spontanaggregation der Plättchen oder die Oberflächenaktivierung der plasmatischen Gerinnung beeinflussen. Weder mit der Impedanzaggregometrie noch mit der Partikelzählung ließ sich zwischen arterieller und venöser Blutentnahme ein Unterschied der Spontanaggregation der Thrombozyten nachweisen. Somit scheint der auf die Thrombozyten einwirkende Scherstress erst in den Arteriolen, nicht jedoch in den großen Arterien Bedeutung zu erlangen. Dagegen zeigte die plasmatische Gerinnung, gemessen als Differenz von naPTT und PTT, eine erhöhte Aktivierung auf der arteriellen Seite im Vergleich zur venösen Seite, was in erster Linie auf eine Heparinkontamination bei der Blutentnahme zurückzuführen ist.
- Die Spontanaggregation der Plättchen und die Oberflächenaktivierung der plasmatischen Gerinnung werden unabhängig voneinander ausgelöst, dennoch gibt es Interaktionen von Plättchen und plasmatischer Gerinnung. Eine Korrelation von erhöhter Spontanaggregation und Oberflächenaktivierung der plasmatischen Gerinnung konnte nicht nachgewiesen werden.
- Bei extrakorporalen Blutzirkulationen, wie der Hämofiltration, sind Blutungen die wichtigste Komplikation. Daneben tritt gelegentlich ein thrombotischer Verschluss der Hämofilter auf. Für das erhöhte Blutungsrisiko verantwortlich sind eine durch die extrakorporale Blutzirkulation ausgelöste Dysfunktion der Plättchen und ein Plättchenverbrauch am Hämofilter mit daraus resultierender verminderter Anzahl zirkulierender Plättchen. Die Spontanaggregation der Plättchen der Patienten unter Hämofiltration nahm ab, entsprechend der Zunahme der Dauer der Hämofiltration. Dies wird in erster Linie durch einen erhöhten Verbrauch aktivierter Plättchen am Hämofilter erklärt.

## 5.2. Summary

- Operation or trauma may induce significant disorder of hemostasis, thereby platelets are more important than plasmatic coagulation. An activation of platelet is often followed by thromboembolic complications, myocardial infarction or cerebral ischemia. The other way a reduced aggregability produces an increased haemorrhage status. To determine spontaneous aggregation of platelets besides flow cytometry, the impedance aggregometry and determination of aggregated platelets are suitable. The tests use whole blood and examine platelets in their physiologic milieu without the loss of important influencing factors by erythrocytes and leukocytes. How far impedance aggregometry and determination of aggregated platelets detect spontaneous platelet aggregation was compared. The impedance aggregometry and the determination of aggregated platelets are independent parameters. That means, they record different aspects of activation. The record of aggregated platelets is a rather more sensitive technique than impedance aggregometry. By particle counting the formation of microaggregates is yet recorded, which is not shown by impedance aggregometry. The particle counting as well as flow cytometry is suited to detect spontaneous aggregation. The impedance aggregometry shows rather adhesion to surfaces. Both tests together give important information about formation of thrombus by platelet activation seen in the beginning of myocardial infarction or cerebral ischemia.
- The localisation and kind of operation influences the thromboembolic risk under surgery. Only in impedance aggregometry by venous blood taking the influence of localisation and kind of operation was seen. An increased thromboembolic risk was seen in patients under hip surgery. In the other tests were no difference seen between the groups, neither in arterial or venous system.
- Blood taking (arterial or venous) may influence the recorded spontaneous platelet aggregation or the surface activation of plasmatic coagulation. Neither by impedance aggregometry nor recording free platelets a difference of spontaneous platelet aggregation was seen between arterial and venous blood taking.. Consequently platelet influencing shear stress get yet importance in arterioles but not in the large arteries. Against that the plasmatic coagulation (recorded as difference between aPTT and

PTT) showed an increased activation on arterial side in comparison to venous side, what in the first place is caused by heparin contamination under blood taking.

- The spontaneous aggregation of platelets and surface activation of plasmatic coagulation are initialised independently, but there are interactions between platelets and plasmatic coagulation. A correlation of increased spontaneous aggregation of platelets and surface activation of plasmatic coagulation was not recorded.
- In extracorporeal blood circulation like hemofiltration bleedings are an important complication. Besides occasional the hemofilter shows a thrombotic occlusion. The increased bleeding risk is caused by dysfunction of platelets under extracorporeal blood circulation and platelet consumption of hemofilter concluding reduced number of circulating platelets. Spontaneous platelet aggregation decreased in patients under hemofiltration by increasing duration of hemofiltration. In first line this is explained by consumption of activated platelets in hemofilters.

## 6. Literaturverzeichnis

1. Abbate R., Boddi M., Prisco D. and Gensini G.F.:  
Ability of whole blood aggregometer to detect platelet hyperaggregability.  
Am J Clin Pathol 91: 159–164, 1989
2. Anderson G.H., Hellums J.D., Moake J.L., Alfrey C.P.:  
Platelet response to shear stress: changes in serotonin uptake, serotonin release, and ASP induced aggregation.  
Thromb Res 13: 1039–1047, 1978
3. Ault K., Cannon C. and Mitchell J.:  
Platelet activation in patients after an acute coronary syndrome: results from the TIMI-12 trial: thrombolysis in myocardial infarction.  
Cardiol 33: 634-639, 1999
4. Back C.H., Radbill J.R. and Crawford D.W.:  
Analysis of pulsatile viscous flow through diseased coronary arteries of man.  
J. Biomech 10: 339-353, 1977
5. Badimon J.J., Weng D., Chesebro J.H., Fuster V. and Badimon L.:  
Platelet deposition induced by severely damaged vessel wall is inhibited by a boroarginine synthetic peptide with antithrombin activity.  
Thromb Haemost 71(4): 511-516, 1994
6. Baldwin, I.; Tan, H.K.; Bridge, N.; Bellomo, R.:  
A prospective study of thromboelastography (TEG) and filter life during continuous veno-venous hemofiltration.  
Ren Fail 22(3): 297-306, 2000
7. Barradas M., Stansby G. and Mikhailidis D.:  
Diminished platelet yield and enhanced platelet aggregability in platelet rich plasma of peripheral vascular disease patients.  
Int Angiol 13:202-207, 1994
8. Barzilay E., Kessler D., Berlot G., et al.:  
Use of extracorporeal supportive techniques as additional treatment for septic-induced multiple organ failure patients.  
Crit Care Med 17: 634-637, 1989
9. Bell D.N., Spain S. and Goldsmith H.L.:  
Adenosine diphosphate-induced aggregation of human platelets in flow through tubes. I. Measurement of concentration and size of single platelets and aggregates.  
Biophys J 56(5): 817-828, 1989
10. Belval T.K., Hellums J.D., Solis R.T.:  
The kinetics of platelet aggregation induced by fluid-shearing stress.  
Microvas Res 28: 279-288, 1984
11. Bertolino G., Noris P., Balduini C.L.:

Brief communication: Effect of different sample preparation methods on the results of the impedance technique in the study of platelet hyper- and hypofunction in whole blood.  
Thrombosis Research 71: 89-94, 1993

12. Bick R.L.:

Platelet function defects: A clinical review.

Seminars in Thrombosis and Hemostasis Volume 18, No. 2, 1992

13. Boldt J., Menges T., Wollbrück M., Sonneborn S., Hempelmann G.:

Continuous hemo filtration and platelet function in critically ill patients.

Critical Care Medicine, Vol. 22, No 7, 1994

14. Born G.V.R.:

Quantitative investigations into the aggregation of blood platelets.

J Physiol 162: 67-68, 1962

15. Breddin H.K., Grun H., Krzywanek H.J., Schremmer P.:

On the measurement of spontaneous platelet aggregation. The platelet aggregation test III.

Methods and first clinical results.

Thrombos Haemostas 35: 302-314, 1976

16. Breddin H.K., Lippold R., Bittner M., Kirchmaier C.M., Krzywanek H.J. and Michaelis J.:

Spontaneous platelet aggregation as predictive risk factor for vascular occlusion in healthy volunteers? Results of the HAPARG Study

Atherosclerosis 144, 211-219, 1999

17. Breddin H.K. und Harder S.:

Wertigkeit von Plättchenfunktionstests.

VASA 32, 123-129, 2003

18. Cammerer U., Dietrich W., Rampf T., Braun S.L., Richter J.A.:

The predictive value of modified computerized thromboelastography and platelet function analysis for postoperative blood loss in routine cardiac surgery.

Anest Analg 96: 211-219, 2003

19. Canaud B., Garred L.J., Cristol J.P., et al.:

Pump assisted continuous venovenous hemofiltration for treating acute uremia.

Kidney Int 24: 154-156, 1988

20. Cardinal D.C. and Flower R.J.:

The electronic aggregometer: A novel device for assessing platelet behavior in blood.

Journal of Pharmacological Methods 3: 135-158, 1980

21. Cattaneo M., Lecchi A., Agati B., Lombardi R., Zighetti M.L.:

Evaluation of platelet function with the PFA-100 system in patients with congenital defects of platelet secretion.

Thromb Res 96: 213-217, 1999

22. Challen A., Branch W.J. and Cummings J.H.:

Quantitation of platelet mass during aggregation in the electronic (welcome) whole blood aggregometer.

Journal of Pharmacological Methods 8: 115–122, 1982

23. Davenport A.:

The coagulation system in the critically ill patient with acute renal failure and the effect of an extracorporeal circuit.

Am J Kidney Dis 30(5 Suppl 4 ): 20-27, 1997

24. David, T.; Walker, P.G.:

Activation and extinction models for platelet adhesion.

Biorheology 39(3-4): 293-298, 2002

25. Davidson H.C., Mazzu D., Gage B.F., Jeffrey R.B.:

Screening for deep venous thrombosis in asymptomatic postoperative orthopedic patients using color Doppler sonography: analysis of prevalence and risk factors.

Am J Roentgenol. 166: 659-662, 1996

26. Day H.J., Young E. and Helferich M.:

An evaluation of a whole-blood platelet counter.

Am J Clin Pathol 73: 588 – 593, 1980

27. Eller, Th.:

Wächter der Gerinnung (II): Thrombozytenfunktionsstörungen und ihre Analyse.

Mta Spektrum 10: 520-525, 2000

28. Eto, K.; Ochiai, M., Isshiki, T.; Takeshita, S.; Terakura, M.; Sato, T.; Ikeda, Y.; Handa, S.; Goto, S.:

Platelet aggregability under shear is enhanced in patients with unstable angina pectoris who developed acute myocardial infarction.

Jpn Circ J 65(4): 279-282, 2001

29. Fox, S.C., M. Burgess-Wilson, S. Heptinstall, J.R.A. Mitchell:

Platelet aggregation in whole blood determined using the Ultra-Flo 100 Platelet Counter.

Thromb Haemostas 48: 327-329, 1982

30. Fox S.C., Sasae R., Janson S., May J.A., Heptinstall S. :

Quantitation of platelet aggregation and microaggregate formation in whole blood by flow cytometry.

Platelets 15(2): 85-93, 2004

31. Francis J.I., Francis D., Larson L., Helms E., Garcia M. :

Can the platelet function analyser (PFA)-100 test substitute for the template bleeding time in routine clinical practice?

Platelets 10: 132-136, 1999

32. Freedman, K.B.; Brookenthal K.R.; Fitzgerald, R.H.; Williams, S.; Lonner, J.H.:

A meta-analysis of thromboembolic prophylaxis following elective total hip arthroplasty.

J Bone Joint Surg Am 82-A(7): 929-938, 2000

33. Frojmovic M.M.:

Platelet aggregation in flow: differential roles for adhesive receptors and ligands.

Am Heart J 135(5 Pt 2 Su): 119-131, 1998

34. Fuhrer G., Gallimore M.J., Heller W. and Hoffmeister H.E.:  
Review article FXII  
Blut 61: 258-266, 1990
35. Furman M., Benoit S. and Barnard M.:  
Increased platelet reactivity and circulating monocyte-platelet aggregates in patients with stable coronary artery disease.  
J Am Coll Cardiol 31: 352-358, 1998
36. Gabbianelli, R.; Falcioni, G.; Dow, C.S.; Vince, F.P.; Swoboda, B.:  
A new method to evacuate spontaneous platelet aggregation in type 2 diabetes by Cellfacts (In Process Citation)  
Clin Chim Acta 329(1-2): 95-102, 2003
37. Gaspar, L.J.; Moreira, N.M.; Mouthino, A.A.; Moreira Pinto, P.J.; Lima, H.B.:  
Continuous renal replacement therapies.  
EDTNA ERCA J Suppl 2: 19-22, 2002
38. Goldsmith H.L., Frojmovic M.M., Braovac S., McIntosh F. and Wong T.:  
Adenosine diphosphate-induced aggregation of human platelets in flow through tubes: III. Shear and extrinsic fibrinogen-dependent effects.  
Thromb Haemost 71(1): 78-90, 1994
39. Goldsmith H.L., Kaufer E.S. and McIntosh F.A.:  
Effect of hematocrit on adenosine diphosphate-induced aggregation of human platelets in tube flow.  
Biorheology 32(5): 537-552, 1995
40. Goldsmith H.L., McIntosh F.A. and Frojmovic M.M.:  
The kinetics of thrombin- and SFLLRN-induced aggregation of human platelets in flow through tubes.  
Biorheology 35(1): 53-68, 1998
41. Grau A., Ruf A. and Vogt A.:  
Increased fraction of circulating activated platelets in acute and previous cerebrovascular ischaemia .  
Thromb Haem 80: 298-301, 1998
42. Gresele P., Deckmyn H., Arnout J. and Vermeylen J. :  
Correspondence: Platelet inhibitory activity of prostacyclin in the presence of erythrocytes as studied with the impedance aggregometer.  
British Journal of Haematology 57: 175-179, 1984
43. Gresele, P.; Guglielmini, G; De Angelis, M.; Ciferri, S.; Ciofetta, M.; Falcinelli, E; Lalli, C.; Davi, G.; Bolli, G.B.:  
Acute, short-term hyperglycemia enhances shear stress-induced platelet activation in patients with type II diabetes mellitus.  
J Am Coll Cardiol 41(6): 1013-1020, 2003
44. Griep M.A., Fujikawa K. and Nelsestuen G.L.:

Possible basis for the apparent surface selectivity of the contact activation of human blood coagulation factor XII.  
Biochemistry 25: 6688-6694, 1986

45. Haljamae H.:  
Thromboprophylaxis, coagulation disorders and regional anaesthesia.  
Acta Anaesthesiol Scand 40(8Pt2): 1024-1040, 1996

46. Harker L.A., Malpass T.W. and Branson H.E.:  
Mechanism of abnormal bleeding in patients undergoing cardiopulmonary bypass: Acquired transient platelet dysfunction associated with selective alpha granule release.  
Blood 56: 824-834, 1980

47. Hess H., Mietaschk A. and Deichsel G.:  
Drug induced inhibition of platelet function delays progression of peripheral occlusive disease. A prospective double-blind arteriographically controlled trial.  
Lancet 1: 415-419, 1985

48. Hickerson D.H. and Bode A.P.:  
Flow cytometry of platelets for clinical analysis.  
Hematol Oncol Clin N Am 16; 421-454, 2002

49. Hirasawa H., Sugai T., Ohtake Y., et al.:  
Continuous hemofiltration and hemodiafiltration in the management of multiple organ failure.  
Contrib Nephrol 93: 42-46, 1991

50. Hoek J.A., Henny C.P., Knipscheer H.C., ten Cate H., Nurmohamed M.T., ten Cate J.W.:  
The effect of different anaesthetic techniques on the incidence of thrombosis following total hip replacement.  
Thrombosis Hemostasis 65: 122-125, 1991

51. Hürzeler C. and von Felten A.:  
Ist die aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT,PTT) zur Überwachung der Thromboserapie mit hochdosiertem Standard-Heparin geeignet?  
Schweizer Medizinische Wochenschrift 124: 712 – 719, 1994

52. Hynes-Gay, P; Rankin, J.:  
Continuous renal replacement therapy: an overview.  
Dynamics 11(3): 26-28, 2000

53. Ichinose Y., Hara N., Ohta M., Hayashi S. and Yagawa K.:  
Appearance of thrombosis-inducing activity in the plasma of patients undergoing pulmonary resection.  
Chest 100: 693-697, 1991

54. Ikeda Y., Handa M., Kawano K., Kamata T., Murata M., Araki Y. et al.:  
The role of Willebrand factor and fibrinogen in platelet aggregation under varying shear stress.  
J Clin Invest 87: 1234-1240, 1991

55. Ingerman-Wojenski C.M., Smith J.B. and Silver M.J.:

- Brief communication: Difficulty in detecting inhibition of platelet aggregation by the impedance method.  
Thrombosis Research 28: 427 – 432, 1982
56. Ingerman-Wojenski C.M., Smith J.B. and Silver M.J.:  
Evaluation of electrical aggregometry: comparison with optical aggregometry, secretion of ATP, and accumulation of radiolabeled platelets.  
J Lab Clin Med 101: 44, 1983
57. Innerhofer P., Fries D., Margreiter J., Klingler A., Kuhbacher G., Wachter B., Oswald E., Salner E., Frischhut B., Schobersberger W.:  
The effects of perioperatively administered colloids and crystalloids on primary platelet-mediated hemostasis and clot formation.  
Anesth Analg 83: 858-865, 2002
58. Isgro F., Rehn E., Kiessling A.H., Kretz K.U., Kilian W. and Saggau W.:  
Platelet function test HemoStatus 2: tool or toy for an optimised management of hemostasis.  
Perfusion 17(1), 27-31, 2002
59. Jakubowski J.A., Ardlie N.G., Chesterman C.N., Mc Gready J.F. and Morgan F.J.:  
Acute postprandial lipaemia does not influence the in vivo activity of human platelets.  
Thromb Res 39: 725-732, 1985
60. Janes S.L., Wilson D.J., Chronos N. and Goodall A.H.:  
Evaluation of whole blood flow cytometric detection of platelet bound fibrinogen on normal subjects and patients with activated platelets.  
Thromb Haemost 70 (4): 659-666, 1993
61. Johnson M.F. and Davis R.B.:  
Brief Communication: Effects of blood dilution on electrical impedance aggregometry.  
Thrombosis Research 42: 855 – 857, 1986
62. Kaplan A., Longnecker R. and Folkert V.:  
Continuous arterio-venous hemofiltration: A report of six months experience.  
Ann Intern Med 100: 358-367, 1984
63. Kawano, K.; Yoshino, H.; Aoki, N.; Udagawa, H.; Watanuki, A.; Hioki, Y.; Hasumura, Y.; Yasumura, T.; Homori, M.; Murata, M.; Ikeda, Y.; Ishikawa, K.:  
Shear-induced platelet aggregation increases in patients with proximal and severe coronary artery stenosis.  
Clin Cardiol 25(4): 154-60, 2002
64. Kätzel R., Losche W. and Selle B.:  
Measurement of spontaneous platelet aggregation in citrated whole blood by application of the hematologic automatic Coulter S plus VI.  
Z Med Lab Diagn 32 (1): 44-49, 1991
65. Kirklin J.K., Blackstone E.H. and Kirklin J.W.:  
Cardiopulmonary bypass: Studies on its damaging effects.  
Blood Purif 5:168-178, 1987

66. Kozek-Langenecker, S.A.:  
The effects of drugs used in anaesthesia on platelet membrane receptors and on platelet function.  
Curr Drug Targets 3(3): 247-58, 2002
67. Kroegel, C.; Reissig, A.:  
Principle mechanisms underlying venous thromboembolism: epidemiology, risk factors, pathophysiology and pathogenesis.  
Respiration 70(1): 7-30, 2003
68. Larsson P.T., Hjemdahl P., Olsson G., Angelin B. and Hornstra G.:  
Platelet aggregability in humans: contrasting in vivo and in vitro findings during sympatho-adrenal activation and relationship to serum lipids.  
Eur J Clin Invest 20: 398-405, 1990
69. Lehmann K., Groscurth P., Vollenweider I., von Felten A. and Rhyner K.:  
Morphologic alterations of blood cells in the impedance aggregometer.  
Blood Cells 11: 325-336, 1985
70. Leytin V., Mody M., Semple J., Garvey B., Freedman J.:  
Flow cytometric parameters for characterizing platelet activation by measuring P-Section (CD62) expression: theoretical consideration and evaluation in thrombin-treated platelet populations.  
Biochem Biomed Res Commun 269: 85-90, 2000
71. Lorenz R.L., Weber M., Kotzur J. et al.:  
Improved aortocoronary bypass potency by low dose aspirin (100 mg daily). Effects on platelet aggregation and thromboxane formation.  
Lancet 1: 1261-1264, 1984
72. Mackie I.J., Jones R. and Machin S.J.:  
Platelet aggregation in whole blood and its inhibition by antiplatelet drugs.  
J Clin Pathol 37: 874 - 878, 1984
73. Mandal S., Sarcode R., Dash S. and Dash R.J.:  
Hyperaggregation of platelets detected by whole blood platelet aggregometry in newly diagnosed noninsulin-dependent diabetes mellitus.  
Am J Clin Pathol 100(2): 103-107, 1993
74. Mannucci L., Redaelli R., Tremoli E.:  
Effects of aggregating agents and of blood cells on the aggregation of whole blood by impedance technique.  
Thrombosis Research 52: 143-151, 1988
75. Manoharan A., Gemmell R., Brighton T., Dunkley S., Lopez K. and Kyle P.:  
Thrombosis and bleeding in myeloproliferative disorders: identification of at-risk patients with whole blood platelet aggregation studies.  
Br J Haematol 105(3): 618-625, 1999
76. Mantilla, C.B.; Horlocker, T.T., Schroeder, D.R.; Berry, D.J.; Brown, D.L.:

Frequency of myocardial infarction, pulmonary embolism, deep venous thrombosis, and death following primary hip or knee arthroplasty.  
*Anesthesiology* 96(5): 1140-1146, 2002

77. Matzdorff A.C., Kuhnel G., Kemkes-Matthes B. and Voss:  
Comparison of GPIIb/IIIa inhibitors and their activity as measured by aggregometry, flow cytometry, single platelet counting, and the rapid platelet function analyser.  
*Journal of Thrombosis and Thrombolysis* 12(2), 129-139, 2001

78. Michelson A.D., Barnard M.R., Krueger L., Frelinger A.L., Furman M.I.:  
Evaluation of platelet function by flow cytometry.  
*Methods* 21: 259-270, 2000

79. Mulder J., Tan H.K., Bellomo R., Sivester W:  
Platelet loss across the hemofilter during continuous hemofiltration.  
*Int J Artif Organs* 26(10) : 906-912, 2003

80. Muriithi E.W., Belcher P.R., Rao J.N., Chaudry M.A., Nicol D. and Wheatley D.:  
The effects of heparin and extracorporeal circulation on platelet counts and platelet microaggregation during cardiopulmonary bypass.  
*J Thorac Cardiovasc Surg* 120(3), 538-543, 2000

81. Nowak J., Murray J.J., Oates J.A. and FitzGerald G.A.:  
Biochemical evidence of a chronic abnormality in a platelet and vascular function in healthy individuals who smoke.  
*Circulation* 76: 6-14, 1987

82. Nowak J., Andersson K., Benthin G., Chen J., Karlberg K.E. and Sylven C.:  
Effect of nicotine infusion in humans on platelet aggregation and urinary excretion of a major thromboxane metabolite.  
*Acta Physiol Scand* 157(1): 101-107, 1996

83. Nowak G., Bucha E., Wiesenburg A.:  
Therapeutic drug monitoring of GP IIb/IIIa receptor antagonists using PADA, a new quantitative measuring method of adhesion.  
*Ann Hematol* 80(Suppl I): A49 abstract 184, 2001

84. O'Brien J.R.:  
Review article: Shear-induced platelet aggregation.  
*The Lancet*, Vol. 335, 711-713, 1998

85. Orth M., Luley C. and Wieland H.:  
Effects of VLDL, chylomicrons, and chylomicron remnants on platelet aggregability.  
*Thromb Res* 79(3): 297-305, 1995

86. Osende J.L., Fuser V., Lev E.L., Shimbo D., Rauch U., Marmur J.D., Richard M., Varon D., Badimon J.J.:  
Testing platelet activation with a shear-dependent platelet function test versus aggregation-based tests. Relevance for monitoring long-term glycoprotein IIb/IIIa inhibition.  
*Circulation* 103: 1448-1491, 2001

87. Ouvina, S.M.; La Greca, R.D.; Zanaro, N.L.; Palmer, L.; Sasetti, B.:  
Endothelial dysfunction, nitric oxide and platelet activation in hypertensive and diabetic type II patients.  
Thromb Res 15; 102(2): 107-14, 2001
88. Pareti F.I., Lattuada A., Bressi C.:  
Proteolysis of von Willebrand factor and shear stress-induced platelet aggregation in patients with aortic valve stenosis.  
Circulation 102: 1290-1295, 2000
89. Polanowska-Grabowska R. and Gear A.R.:  
High-speed platelet adhesion under conditions of rapid flow.  
Proc Natl Acad Sci USA 89 (13): 5754-5758, 1992
90. Ray M.J., Hawson G.A., Just S.J.:  
Relationship of platelet aggregation to bleeding after cardiopulmonary bypass.  
Ann Thorac Surg 57: 981-986, 1994
91. Renaud S., Blache D., Dumont E., Thevenan T. and Wissendager T.:  
Platelet function after cigarette smoking in relation to nicotine and carbon monoxide.  
Clin Pharmacol Ther 36: 389-395, 1984
92. Riess H., Merck W., Falkner C. and Hiller E.:  
Increased in vitro platelet aggregation in hypertriglyceridemias.  
Thrombosis Research 37: 281 - 289, 1986
93. Riess H., Braun G., Brehm G. and Hiller E.:  
Critical evaluation of platelet aggregation in whole human blood.  
Am J Clin Pathol 85: 50 - 56, 1986
94. Robless P.A., Okonko D. Lintott P., Mansfield A.O., Mikhailidis D.P. and Stansby G.P.:  
Increased platelet aggregation and activation in peripheral arterial disease.  
Eur J Vas Endovasc Surg 25(1), 16-22, 2003
95. Ronco C.:  
Continuous renal replacement therapies for the treatment of acute renal failure in intensive care patients.  
Clinical Nephrology, Vol. 40 No. 4: 187-198, 1993
96. Ronco, C.; Belomo, R.; Homel, P.; Brendolan, A.; Dan, M.; Piccinni, P.; La Greca G.:  
Effects of different doses in continuous veno-venous haemofiltration on outcomes of acute renal failure: a prospective randomised trial.  
EDTNA ERCA J Suppl 2: 7-12, 2002
97. Rubens F.D., Labow R.S., Waghray G., Robblee J.:  
The importance of sampling site in the measurement of whole-blood platelet flow cytometry.  
J Cardiothorac Vasc Anesth 12:309-313, 1998
98. Ruggeri Z.M.:  
Mechanisms initiating platelet thrombus formation.

Thromb Haemost 78: 611-616, 1997

99. Salat A., Kroess S., Felfering-Boehm D., Felfering M., Fleck T., Schmidt D., Pulaki S. and Mueller M.R.:

Comparison of in vitro closure time (PFA-100) with whole blood electrical aggregometry and platelet surface antigen expression in healthy volunteers.

Thromb Res 105(3), 205-208, 2002

100. Sanderson H.M., Heptinstall S., Vickers J. and Losche W.:

Studies on the effects of agonists and antagonists on platelet shape change and platelet aggregation in whole blood.

Blood Coagul Fibrinolysis 7 (2): 245-248, 1996

101. Saniabadi A.R., Lowe G.D.O., Forbes C.D., Prentice R.M. and Barbenel J.C.:

Platelet aggregation studies in whole human blood.

Thrombosis Research 30: 625 – 632, 1983

102. Saniabadi, A.R., G.D.O. Loewe, J.C. Barbenel, C.D. Forbes:

A comparison of spontaneous platelet aggregation in whole blood and platelet rich plasma: Additional evidence for the role of ADP.

Thromb. Haemostas 51: 115-118, 1984

103. Sarmiento, A; Goswami, A.D.:

Thromboembolic prophylaxis with use of aspirin, exercise, and graded elastic stockings or intermittent compression devices in patients managed with total hip arthroplasty.

J Bone Joint Surg Am 81(3): 339-346, 1999

104. Scheinichen D., Kleine H-D, Kokschi M., Brandl M., Heine J., Elsner H.-A. and Bornscheuer A.

Comparison of four blood sampling sites for flow-cytometric analysis of platelet function.

Transfus Med Hemother 30, 109-114, 2003

105. Schenk J.F., Morgenstern E., König J., Seyfert U.T., Heinrich W., Wenzel E.:

Reliability of platelet retention measurement using the platelet retention test Homburg (RT-H).

Thromb Haemost, Suppl: Abstract: P384, 2001

106. Schmid, C.; Wilhelm, M.; Rotenburger, M.; Nabavi, D.; Deng, M.C.; Hammel, D.; Scheld, H.H.:

Effect of high dose platelet inhibitor treatment on thromboembolism in Novacor patients.

Eur J Cardiothorac Surg 17(3): 331-335, 2000

107. Sharp D.S., Beswick A.D., O'Brien J.R., Renaud S., Yarnell J.W. and Elwood P.C.:

The association of platelet and red cell count with platelet impedance change in whole blood and light-scattering changes in platelet rich plasma: evidence from the Caerphilly Collaborative Heart Disease Study.

Thromb Haemost 64(2): 211-215, 1990

108. Shechter M., Merz C.N., Paul-Labrador M.J. and Kaul S.:

Blood glucose and platelet-dependent thrombosis in patients with coronary artery disease.

J Am Coll Cardiol 35(2), 300-307, 2000

109. Shenkman B., Savion N., Dardik R., Tamarin I., Varon D.:  
Testing of platelet deposition on polystyrene surface under flow conditions by the cone and platelet analyzer: role of platelet activation, fibrinogen and von Willebrand factor.  
Thromb Res(99): 353-361, 2000
110. Sorenson R.M., Pace N.L.:  
Anesthetic techniques during surgical repair of femoral neck fractures.  
A meta-analysis Anesthesiology 77: 1095-1104, 1992
111. Splawinski J., Gwozdz B., Ziembicki W., Ziajor M. and Splawinska B.:  
Anti – aggregatory activity of PGI<sub>2</sub> in whole blood measured by platelet counter.  
Thrombosis Research 34: 93-102, 1984
112. Stefanidis I., Hagel J., Kierdorf H. and Maurin N.:  
Influencing hemostasis during continuous venovenous hemofiltration after acute renal failure:  
Comparison with intermittent hemodialysis.  
Contrib Nephrol 116: 140-144, 1995
113. Steinhubel S.R., Talley J.D., Braden G.A., Tchong J.E., Casterella P.J., Moliterno D.J.,  
Navetta F.I., Berger P.B., Popma J.J., Dangas G., Gallo R., Sane D.C., Saucedo J.F., Jia G.,  
Lincoff A.M., Theroux P., Holmes D.R., Teirstein P.S., Kereiakes D.J.:  
Point-of-care measured platelet inhibition correlates with a reduced risk of an adverse cardiac  
event after percutaneous coronary intervention: results of the GOLD (AU-Assessing Ultegra)  
multicenter study.  
Circulation 103(21): 2572-2578, 2001
114. Storey R.F., Wilcox R.G. and Heptinstall S.:  
Differential effects of glycoprotein IIb/IIIa antagonists on platelet microaggregate and  
macroaggregate formation and effect of anticoagulant on antagonist potency.  
Circulation 98(16): 1616-1621, 1998
115. Storey R.F., May J.A., Wilcox R.G. and Heptinstall S.:  
A whole blood assay of inhibition of platelet aggregation by glycoprotein IIb/IIIa antagonists:  
comparison with other aggregation methodologies.  
Thromb Haemost 82(4), 1307-1311, 1999
116. Sweeney J.D., Labuzetta J.W. and Fitzpatrick J.E.:  
The effect of the platelet count on the aggregation response and adenosine triphosphate  
release in an impedance lumi-aggregometer.  
Am J Clin Pathol 5 : 655-659, 1988
117. Sweeney J.D., Labuzetta J.W., Michielson C.E. and Fitzpatrick J.E.:  
Whole blood aggregation using impedance and particle counter methods.  
Am J Clin Pathol 92: 794-797, 1989
118. Sweeney J.D., Hoernig L.A. and Fitzpatrick J.E.:  
Whole blood aggregation in von Willebrand disease.  
Am J Hematol 32(3). 190-193, 1989

119. Taki M., Kobayashi M., Ohi C., Shimizu H., Goto K., Aso K. and Murano K.:  
Spontaneous platelet aggregation in Kawasaki disease using the particle counting method.  
*Pediatr Int* 45(6): 649-652, 2003
120. Tangelder G.J., Slaaf D.W., Arts T., Reneman R.S.:  
Wall shear rate in arterioles in vivo: least estimates from platelet velocity profiles.  
*Am J Physiol* 254: 1059–1064, 1988
121. Tans G. and Rosing J.:  
Structural and functional characterization of Factor XII.  
*Seminars in Thrombosis and Hemostasis* Vol. 13, No. 1, 1987
122. Van Hof A.C., Ubachs J.M. and van Wersch J.W.:  
Assessment of whole-blood spontaneous platelet aggregation during pregnancy using an impedance particle counter.  
*Haemostasis* 22(3): 160-164, 1992
123. Vollmar B., Slotta J.E., Nickels R.M., Wenzel E., Menger M.D.:  
Comparative analysis of platelet isolation techniques for the in vivo study of the microcirculation.  
*Microcirculation* 10(2): 143–152, 2003
124. Wang,Z.Y; Shi, J.M.; Han, Y.; Wang, Y.C.; Ruan, C.G.:  
Comparative study of platelet activation markers in diabetes mellitus patients complicated by cerebrovascular disease.  
*Blood Coagul Fibrinolysis* 12(7): 531-537, 2001
125. Wendon J., Smithies M., Sheppard M., et al.:  
Continuous high volume venous-venous hemofiltration in acute renal failure.  
*Intensive Care Med* 15: 358-363, 1989
126. Wennmalm A., Benthin G., Granström E.F., Persson L., Petersson A.-S. and Winell S.:  
Relation between tobacco use and urinary excretion of thromboxane A2 and prostacyclin metabolites in young men.  
*Circulation* 83: 1698–1704, 1991
127. Westaby S.:  
Aspects of biocompatibility in cardiopulmonary bypass.  
*Critical Reviews in Biocompatibility* 3: 193-234, 1987
128. Wu K.K. and Hoak J.C.:  
A new method for the quantitative detection of platelet aggregates in patients with arterial insufficiency.  
*The Lancet* 19: 924 – 926, 1974
129. Yang, L.C.; Wang, C.J.; Lee, T.H.; Lin, F.C.; Yang, B.Y.; Lin, C.R.; Lee, T.C.:  
Early diagnosis of deep vein thrombosis in female patients who undergo total knee arthroplasty with measurement of P-selectin activation.  
*J Vasc Surg* 35(4): 707-712, 2002
130. Yamamoto T., Egawa Y., Shirasawa Y., Ozaki Y., Sato K., Yatomi Y., Hume H. :

A laser light scattering in situ system for counting aggregates in blood platelet aggregation.  
Measurements in Science Technology 6: 174-180, 1995

131. Yol S., Kartal A., Caliskan U., Tavli S., Sahin M. and Bozer M.:  
Effect of laparoscopic cholecystectomy on platelet aggregation.  
World J Surg 24(6), 734-737, 2000

132. Zeller J., Tschoepe D. and Kessler C.:  
Circulating platelets show increased activation in patients with acute cerebral ischaemia.  
Thromb Haem 81: 373-377, 1999

133. Zilla P., Fasol R., Groscurth P., et al.:  
Blood platelets in cardio-pulmonary bypass.  
J Thorac Cardiovasc Surg 97: 379-388, 1990

134. Zobel, G.; Rodl, S.; Urlsberger, B.; Kuttinig-Haim, M.; Ring, E.:  
Continuous renal replacement therapy in critically ill patients.  
Kidney Int Suppl 66: S169-73, 1998

135. Zwierzina W.D. and Kunz F.:  
A method of testing platelet aggregation in native whole blood.  
Thrombosis Research 38: 91-100, 1985

## 7. Anhang

### 7.1. Abbildungsverzeichnis

- Abb. 1:** Heizblock mit Küvette und Elektroden
- Abb. 2:** Graphische Auswertung der Widerstandsänderung
- Abb. 3:** „Counterfenster“
- Abb. 4:** Haemoprocessor 400 20 GS
- Abb. 5:** Spontanaggregation in Abhängigkeit von der Zugehörigkeit zu den unterschiedlichen Untergruppen (arterielle Werte). Minimal- und Maximalwert, oberes und unteres Quartil und Median. n=75, keine Normalverteilung.
- Abb. 6:** Spontanaggregation in Abhängigkeit von der Zugehörigkeit zu den unterschiedlichen Untergruppen (venöse Werte). Minimal- und Maximalwert, oberes und unteres Quartil und Median. n=75, keine Normalverteilung.
- Abb. 7:** Spontanaggregation in Abhängigkeit von der Zugehörigkeit zu den unterschiedlichen Untergruppen (arterielle Werte). MW+/-SD. n=75, Normalverteilung.
- Abb. 8:** Spontanaggregation in Abhängigkeit von der Zugehörigkeit zu den unterschiedlichen Untergruppen (venöse Werte). MW+/-SD. n=75, Normalverteilung.
- Abb. 9:** Oberflächenaktivierung der plasmatischen Gerinnung in Abhängigkeit von der Zugehörigkeit zu den unterschiedlichen Untergruppen (arterielle Werte). MW +/-SD. n=75, Normalverteilung.
- Abb. 10:** Oberflächenaktivierung der plasmatischen Gerinnung in Abhängigkeit von der Zugehörigkeit zu den unterschiedlichen Untergruppen (venöse Werte). MW+/- SD. n=75, Normalverteilung.
- Abb. 11:** Vergleich der arteriell und venös gewonnenen Werte der Impedanzaggregometrie. MW+/-SD. n=75
- Abb. 12:** Vergleich der arteriell und venös gewonnenen Werte durch die „Partikelzählung“. MW+/-SD. n=75
- Abb. 13:** Vergleich der arteriell und venös gewonnene Differenzwerte von naPTT und PTT. MW+/-SD. n=75.

- Abb. 14:** Verlauf der Spontanaggregation gemessen mit der Impedanzaggregation unter AVVH am zuführenden Schenkel der Patienten H1-H4 im Vergleich zum arteriellen MW $\pm$ 2SD des Gesamtkollektivs, n=75.
- Abb. 15:** Verlauf der Spontanaggregation gemessen mit der Impedanzaggregation unter AVVH am abführenden Schenkel der Patienten H1-H4 im Vergleich zum venösen MW $\pm$ 2SD des Gesamtkollektivs, n=75.
- Abb. 16:** Verlauf der Spontanaggregation gemessen mit der „Partikelzählung“ unter AVVH am zuführenden Schenkel der Patienten H1-H4 im Vergleich zum arteriellen MW $\pm$ 2 SD des Gesamtkollektivs, n=75.
- Abb. 17:** Verlauf der Spontanaggregation gemessen mit der „Partikelzählung“ unter AVVH am abführenden Schenkel der Patienten H1-H4 im Vergleich zum venösen MW $\pm$ 2SD des Gesamtkollektivs, n=75.
- Abb. 18:** Verlauf der Änderung der Oberflächenaktivierung der plasmatischen Gerinnung unter AVVH am zuführenden Schenkel der Patienten H1-H4 im Vergleich zum arteriellen MW $\pm$ 2SD des Gesamtkollektivs, n=75.
- Abb. 19:** Verlauf der Änderung der Oberflächenaktivierung der plasmatischen Gerinnung unter AVVH am abführenden Schenkel der Patienten H1-H4 im Vergleich zum venösen MW $\pm$ 2SD des Gesamtkollektivs, n=75.
- Abb. 20:** Verlauf der Spontanaggregation gemessen mit der Impedanzaggregation unter CVVH am zuführenden Schenkel der Patienten H5-H8 im Vergleich zum arteriellen MW $\pm$ 2SD des Gesamtkollektivs, n=75.
- Abb. 21:** Verlauf der Spontanaggregation gemessen mit der Impedanzaggregation unter CVVH am abführenden Schenkel der Patienten H5-H8 im Vergleich zum venösen MW $\pm$ 2SD des Gesamtkollektivs, n=75.
- Abb. 22:** Verlauf der Spontanaggregation gemessen mit der „Partikelzählung“ unter CVVH am zuführenden Schenkel der Patienten H5-H8 im Vergleich zum arteriellen MW $\pm$ 2SD des Gesamtkollektivs, n=75.
- Abb. 23:** Verlauf der Spontanaggregation gemessen mit der „Partikelzählung“ unter CVVH am abführenden Schenkel der Patienten H5-H8 im Vergleich zum venösen MW $\pm$ 2SD des Gesamtkollektivs, n=75.
- Abb. 24:** Verlauf der Änderung der Oberflächenaktivierung der plasmatischen Gerinnung unter CVVH am zuführenden Schenkel der Patienten H5-H8 im Vergleich zum arteriellen MW $\pm$ 2SD des Gesamtkollektivs, n=75.

**Abb. 25:** Verlauf der Änderung der Oberflächenaktivierung der plasmatischen Gerinnung unter CVVH am abführenden Schenkel der Patienten H5-H8 im Vergleich zum venösen  $MW_{\pm 2SD}$  des Gesamtkollektivs,  $n=75$ .

## 7.2. Tabellenverzeichnis

- Tab. 1:** Geräte
- Tab. 2:** Reagenzien
- Tab. 3:** Untergruppe: abdominalchirurgische Eingriffe
- Tab. 4:** Biometrische Daten des gesamten Patientenkollektivs, n=75
- Tab. 5:** Biometrische Daten: Patienten mit akuter Hämofiltration, n = 4
- Tab. 6:** Biometrische Daten: Patienten mit intermittierender Hämofiltration, n =4
- Tab. 7:** Biometrische Daten des Patienten mit erheblicher Spontanaggregation, n = 1
- Tab. 8:** Direkter Vergleich der arteriellen und venösen Werte mit der Impedanzaggregometrie
- Tab. 9:** Direkter Vergleich der arteriellen und venösen Werte mit der „Partikelzählung“
- Tab. 10:** Direkter Vergleich der arteriellen und venösen Differenzwerte
- Tab. 11:** Spearmansche Rangkorrelationskoeffizienten der arteriell gewonnenen Werte (Signifikanzniveau unter 5%), n=75
- Tab. 12:** Spearmansche Rangkorrelationskoeffizienten der venös gewonnenen Werte (Signifikanzniveau unter 5%), n=75
- Tab. 13:** Interpretation unterschiedlicher Muster der Plättchenaggregation in Vollblut bei Verwendung der „Partikelzählung“ und der Impedanzaggregometrie nach Sweeney [93].

### 7.3. Abkürzungen

Abb.	Abbildung
ADP	Adenosin -5-diphosphat
AVK	Arterielle Verschlusskrankheit
AVVH	Intermittierende Venö-Venöse Hämofiltration
ASS	Acetylsalicylsäure
c-AMP	cyklisches Adenosin-5-monophosphat
COLD	Chronisch Obstruktive Lungenerkrankung
CVVH	Kontinuierliche Venö-Venöse Hämofiltration
EDTA	Kalium Ethylene Diamine Tetra-Acetate
FFP	Fresh Frozen Plasma
g	Gravitationsbeschleunigung an der Erdoberfläche [9,8m/s <sup>2</sup> ]
HDL	High Density Lipoproteine
HMW	High Molecular Weight
KHK	Koronare Herzkrankheit
LDL	Low Density Lipoproteine
LWK	Lendenwirbelkörper
MW	Mittelwert
n	Anzahl
naPTT	nicht aktivierte Partielle Thromboplastinzeit
P	Pascal
PAF	Plättchen Aktivierender Faktor
PF	Plättchen Faktor
PTT	Partielle Thromboplastinzeit
SD	Standardabweichung
Tab	Tabelle
TEP	Totale Hüftendoprothese
vWF	von Willebrand-Faktor

#### **7.4. Danksagung**

Mein herzlicher Dank gilt besonders Herrn Privatdozent Dr. G. V. Dietrich für die Überlassung des Themas, die vorbildliche Betreuung sowie die kollegiale und geduldige Zusammenarbeit.

Herrn Prof. Dr. Dr. h.c. G. Hempelmann danke ich sehr für die Möglichkeit die klinisch-experimentellen Arbeiten in seiner Abteilung durchführen zu können.

Meinen Eltern danke ich für die Unterstützung, ohne die viele Dinge in dieser Form nicht möglich gewesen wären.

## 7.5. Lebenslauf

Name: Wolfgang Kadletz

Geburtsdatum: 12.03.1966

Geburtsort: Herborn

Eltern: Emil Kadletz, Rentner  
Elisabeth Kadletz, Rentner

Familienstand: ledig

Staatsangehörigkeit: Deutsch

Abitur: Goetheschule (Gymnasiale Oberstufe) in Wetzlar, Juni 1985

Bundeswehr: Juli 1985 bis Oktober 1986

Studium der Physik: Oktober 1986 bis März 1988 an der Justus-Liebig-Universität in Gießen (Vordiplom)

Studium der Humanmedizin: April 1988 bis Oktober 1994 an der Justus-Liebig-Universität in Gießen

Dritter Abschnitt der ärztlichen Prüfung: November 1994

Arzt im Praktikum: Mai 1995 bis Oktober 1996 am St. Vincenz Krankenhaus in Limburg: Diagnostische Radiologie

Erteilung der Approbation: November 1996

Auslandsaufenthalt: Februar 1997 bis Juli 1997 am Tyrone County Hospital in Omagh (Großbritannien): Junior House Officer in Chirurgie  
August 1997 bis Februar 1998 Craigavon Area Hospital in Portadown (Großbritannien): Senior House Officer in Psychatrie

Assistenzarztzeit: April 1998 bis Oktober 1999 am Kreiskrankenhaus in Wetzlar: Diagnostische Radiologie  
Oktober 1999 bis April 2000 Justus-Liebig-Universität in Gießen: Kinderradiologie  
Seit April 2000 Städtisches Klinikum in Gütersloh: Diagnostische Radiologie