

Aus der Universitätsklinik für Neurochirurgie Tübingen
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. M. Tatagiba

Gerinnungsstörungen bei neurochirurgischen Tumorpatienten

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen

verlegt von
Kira Lutz

aus Aktjubinsk

2006

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Professor Dr. F. Duffner

2. Berichterstatter: Professor Dr. K. Jaschonek

Inhaltsverzeichnis

<u>Kapitel</u>	<u>Titel</u>	<u>Seite</u>
	Abbildungsverzeichnis	
	Tabellenverzeichnis	
	Abkürzungsverzeichnis	
1	Einleitung	1
1.1	Geschichtliches	1
1.2	Physiologie der Gerinnung	5
1.3	Aktueller Literaturstand zu thrombembolischen und hämorrhagischen Komplikationen bei neoplastischen Erkrankungen einschließlich der Pathophysiologie der Hämostase	9
1.3.1	Thrombembolische Komplikationen	9
1.3.2	Hämorrhagische Komplikationen	16
1.4	Zielsetzung der wissenschaftlichen Arbeit	18
2	Material und Methoden	20
2.1	Studienaufbau	20
2.2	Anamnesebogen	21
2.3	Informationen zum intraoperativen Verlauf	21
2.4	Informationen zum postoperativen Verlauf	22
2.5	Bestimmung und Dokumentation der Laborparameter	22
2.5.1	in vivo Blutungszeit	23
2.5.2	in vitro Blutungszeit	23
2.5.3	Thromboplastinzeit (Quick)	24

2.5.4	partielle Thromboplastinzeit	25
2.5.5	Antithrombin III	26
2.5.6	D-Dimere	28
2.5.7	Plasmin-Inhibitor	31
2.5.8	Fibrinogen	34
2.5.9	Hämoglobin	36
2.5.10	Hämatokrit	36
2.5.11	Thrombozytenzahl	37
2.5.12	C-reaktives Protein	38
2.5.13	Gerinnungsfaktoren VIII und IX	39
2.5.14	von Willebrand-Faktor	41
2.5.15	Ristocetin-Kofaktor	45
2.5.16	Bezug der Materialien	45
2.6	Erfassung der antikoagulativen Therapie	46
2.7	Technische Daten	47
3	Ergebnisse	48
3.1	Patientenpopulation	48
3.1.1	Alter- und Geschlechtsverteilung	48
3.1.2	Histologie	49
3.2	Faktorendarstellung im Verlauf von acht perioperativen Tagen	51
3.2.1	in vivo Blutungszeit	52
3.2.2	in vitro Blutungszeit	55
3.2.2.1	Kollagen/Epinephrin	56
3.2.2.2	Kollagen/ADP	60
3.2.3	Thromboplastinzeit (Quick)	64
3.2.4	partielle Thromboplastinzeit	66
3.2.5	Antithrombin III	67
3.2.6	Fibrinogen	70
3.2.7	Plasmin-Inhibitor	74
3.2.8	D-Dimere	78

3.2.9	Thrombozytenzahl	83
3.2.10	Hämoglobin	86
3.2.11	Hämatokrit	92
3.2.12	C-reaktives Protein	97
3.3	Darstellung von nur präoperativ erhobenen Faktoren	100
3.3.1	Gerinnungsfaktor VIII	100
3.3.2	Gerinnungsfaktor IX	101
3.3.3	von Willebrand-Faktor	102
3.3.4	Ristocetin-Kofaktor	104
3.4	Korrelationsanalysen	105
3.4.1	Perioperative Volumengabe und ihre Auswirkungen	105
3.4.2	Operationsdauer und ihre Auswirkungen	110
4	Diskussion	116
4.1	Faktorendiskussion im Verlauf von acht perioperativen Tagen	116
4.1.1	in vivo Blutungszeit	116
4.1.2	in vitro Blutungszeit	121
4.1.2.1	Kollagen/Epinephrin	123
4.1.2.2	Kollagen/ADP	124
4.1.2.3	in vitro Blutungszeit versus in vivo Blutungszeit nach Ivy	125
4.1.3	Thromboplastinzeit (Quick)	126
4.1.4	partielle Thromboplastinzeit	127
4.1.5	Antithrombin III	129
4.1.6	Fibrinogen	131
4.1.7	Plasmin-Inhibitor	132
4.1.8	D-Dimere	134
4.1.9	Thrombozytenzahl	136
4.1.10	Hämoglobin	137

4.1.11	Hämatokrit	138
4.1.12	C-reaktives Protein	139
4.2	Diskussion von nur präoperativ erhobenen Faktoren	140
4.2.1	Gerinnungsfaktor VIII und IX	140
4.2.2	von Willebrand-Faktor und Ristocetin-Kofaktor	142
4.3	Korrelationsanalysen	144
4.3.1	Perioperative Volumengabe und ihre Auswirkungen	144
4.3.2	Operationsdauer und ihre Auswirkungen	145
4.4	Vorschläge für ein präoperatives Screening und die postoperative Kontrolle	147
4.4.1	Präoperatives Screening	148
4.4.2	Postoperative Kontrolle	149
4.5	Fazit	150
5	Zusammenfassung	153
5.1	Hintergrund und Ziel der Studie	153
5.2	Material und Methoden	154
5.3	Ergebnisse und Diskussion	154
6	Literaturverzeichnis	159
7	Anhang	172
7.1	Anamnesebogen	172
7.2	Operationsbericht	174
7.3	Messdaten	175

Danksagung

Lebenslauf

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1:	Kaskade der plasmatischen Gerinnungsaktivierung und die endogenen Antikoagulantien.....	7
Abb. 2:	Fibrinolyseaktivatoren und –inhibitoren.....	13
Abb. 3:	Pathophysiologie der venösen Thrombose bei Hirntumorpatienten.....	14
Abb. 4:	Altersverteilung.....	48
Abb. 5:	Auftrennung der Tumorhistologien nach dem Geschlecht.....	50
Abb. 6:	Auftrennung der Tumorhistologien nach der Altersklasse.....	51
Abb. 7:	in vivo Blutungszeit im Verlauf von 7 Tagen.....	52
Abb. 8:	in vivo Blutungszeit imVerlauf (in s) bei weiblichen Glioblastom-Patienten.....	53
Abb. 9:	in vivo Blutungszeit imVerlauf (in s) bei weiblichen Hypophysenadenompatienten.....	54
Abb. 10:	in vivo Blutungszeit im Verlauf (in s) bei weiblichen Patienten mit sonstigen Tumoren.....	54
Abb. 11:	in vivo Blutungszeit imVerlauf (in s) bei männlichen Patienten mit Metastasen.....	55
Abb. 12:	Kollagen/ Epinephrin im Verlauf von 7 Tagen.....	56
Abb. 13:	Kollagen/Epinephrin im Verlauf bei männlichen Patienten mit sonstigen Tumoren.....	57
Abb. 14:	Kollagen/Epinephrin-Verlauf bei männlichen Hypophysenadenompatienten.....	58
Abb. 15:	Kollagen/Epinephrin im Verlauf bei Glioblastompatienten.....	60
Abb. 16:	Kollagen/ADP im Verlauf.....	61
Abb. 17:	Kollagen/ADP im Verlauf bei männlichen Metastasenpatienten.....	62
Abb. 18:	Kollagen/ADP im Verlauf bei weiblichen Hypophysenadenompatienten.....	63

Abb. 19: Kollagen/ADP im Verlauf bei männlichen Glioblastompatienten.....	63
Abb. 20: Kollagen/ADP im Verlauf bei männlichen Patienten mit sonstigen Tumoren.....	64
Abb. 21: Thromboplastinzeit (Quick) im Verlauf.....	65
Abb. 22: Thromboplastinzeit im Verlauf bei weiblichen Hypophysenadenompatienten.....	66
Abb. 23: partielle Thromboplastinzeit im Verlauf.....	66
Abb. 24: partielle Thromboplastinzeit im Verlauf bei Meningeompatienten im Alter zwischen 30 und 50 Jahren.....	67
Abb. 25: Antithrombin III im Verlauf.....	68
Abb. 26: Antithrombin III im Verlauf bei Metastasenpatienten.....	69
Abb. 27: Antithrombin III im Verlauf bei weiblichen Hypophysenadenompatienten.....	70
Abb. 28: Fibrinogen im Verlauf.....	71
Abb. 29: Fibrinogen im Verlauf bei Patienten mit sonstigen Tumoren.....	72
Abb. 30: Fibrinogen im Verlauf bei männlichen Patienten mit Hirnmetastasen.....	72
Abb. 31: Fibrinogen im Verlauf bei Glioblastompatienten.....	74
Abb. 32: Plasmin-Inhibitor (in % der Norm) Normalverteilung.....	74
Abb. 33: Plasmin-Inhibitor im Verlauf.....	75
Abb. 34: Plasmin-Inhibitor Aktivität im Verlauf bei Patienten mit sonstigen Tumoren.....	76
Abb. 35: präoperative Werte des Plasmin-Inhibitors.....	77
Abb. 36: präoperative Werte der D-Dimere.....	79
Abb. 37: D-Dimere im Verlauf.....	79
Abb. 38: D-Dimere im Verlauf bei weiblichen Patienten mit Hirntumormetastasen.....	80
Abb. 39: D-Dimere im Verlauf bei männlichen Hypophysenadenompatienten.....	82
Abb. 40: D-Dimere im Verlauf bei weiblichen Hypophysenadenompatienten.....	83
Abb. 41: Thrombozytenzahl im Verlauf.....	84

Abb. 42: Thrombozytenzahlen im Verlauf bei weiblichen Hypophysenadenompatienten.....	85
Abb. 43: Thrombozytenzahlen im Verlauf bei männlichen Glioblastompatienten.....	86
Abb. 44: Hämoglobin (in g/dl) Normalverteilung.....	87
Abb. 45: Hämoglobinkonzentrationen im Verlauf.....	88
Abb. 46: Hämoglobinkonzentrationen im Verlauf bei männlichen Patienten mit sonstigen Hirntumoren.....	88
Abb. 47: Hämoglobinkonzentrationen im Verlauf bei weiblichen Patienten mit sonstigen Hirntumoren.....	89
Abb. 48: Hämoglobinkonzentrationen im Verlauf bei männlichen Meningeompatienten.....	90
Abb. 49: Hämoglobinkonzentrationen im Verlauf bei männlichen Patienten mit Hirnmetastasen.....	91
Abb. 50: Hämatokrit im Verlauf.....	93
Abb. 51: Hämatokrit im Verlauf bei männlichen Glioblastompatienten.....	94
Abb. 52: Hämatokrit im Verlauf bei Hypophysenadenompatienten.....	94
Abb. 53: Hämatokrit im Verlauf bei männlichen Meningeompatienten.....	95
Abb. 54: Hämatokrit im Verlauf bei weiblichen Patienten mit sonstigen Hirntumoren.....	96
Abb. 55: Hämatokrit im Verlauf bei Metastasenpatienten.....	96
Abb. 56: CRP im Verlauf.....	97
Abb. 57: CRP im Verlauf bei männlichen Meningeompatienten.....	99
Abb. 58: CRP im Verlauf bei weiblichen Hypophysenadenompatienten.....	100
Abb. 59: Ristocetin-Kofaktor getrennt nach Geschlecht.....	105
Abb. 60: Volumengabe und die Auswirkungen auf Kollagen/Epi.....	107
Abb. 61: Volumengabe und die Auswirkungen auf die AT III Aktivität.....	107
Abb. 62: Volumengabe und die Auswirkungen auf die Fibrinogen- Konzentrationen.....	108

Abb. 63: Volumengabe und die Auswirkungen auf die D-Dimer Konzentrationen.....	109
Abb. 64: Volumengabe und die Auswirkungen auf die Hb-Konzentrationen.....	109
Abb. 65: Operationsdauer und ihre Auswirkungen auf Kollagen/ADP.....	111
Abb. 66: Operationsdauer und ihre Auswirkungen auf die AT III Aktivität.....	112
Abb. 67: Operationsdauer und ihre Auswirkungen auf die Fibrinogen- Konzentrationen.....	113
Abb. 68: Operationsdauer und ihre Auswirkungen auf die D- Dimer Konzentrationen.....	113
Abb. 69: Operationsdauer und ihre Auswirkungen auf die Hämoglobinkonzentrationen.....	114
Abb. 70: Operationsdauer und ihre Auswirkungen auf die Thrombozytenzahlen.....	115
Abb. 71: präoperatives Screening.....	148

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Pro- und Antikoagulantien mit der zugehörigen Funktion.....	6
Tabelle 2:	Erhobene Parameter.....	20
Tabelle 3:	Reagenzien zur AT III-Bestimmung.....	27
Tabelle 4:	Reagenzien zur D-Dimer-Bestimmung.....	29
Tabelle 5:	Reagenzien zur Plasmin-Inhibitor-Bestimmung.....	31
Tabelle 6:	Plasmin-Inhibitor Testdurchführung.....	33
Tabelle 7:	Reagenzien zur Fibrinogen-Bestimmung.....	35
Tabelle 8:	Reagenzien zur CRP-Bestimmung.....	38
Tabelle 9:	Reagenzien zur Bestimmung des vWF-Antigens.....	42
Tabelle 10:	Durchführung des Tests zur vWF-Antigen-Bestimmung.....	43
Tabelle 11:	Aufteilung der Tumorphistologie.....	49
Tabelle 12:	Sonstige Tumoren.....	49
Tabelle 13:	in vivo Blutungszeit (in s).....	52
Tabelle 14:	in vivo Blutungszeit im Verlauf (in s) bei weiblichen Meningeompatienten.....	55
Tabelle 15:	Kollagen/Epinephrin (in s).....	57
Tabelle 16:	Kollagen/Epinephrin im Verlauf (in s) bei männlichen Meningeompatienten.....	59
Tabelle 17:	Kollagen/ Epinephrin im Verlauf (in s) bei Metastasenpatienten.....	59
Tabelle 18:	Kollagen/ADP (in s) im Verlauf.....	61
Tabelle 19:	Kollagen/ADP im Verlauf (in s) bei Meningeompatienten.....	62
Tabelle 20:	Thromboplastinzeit (Quick) (in % der Norm) im Verlauf.....	65
Tabelle 21:	partielle Thromboplastinzeit (in s) im Verlauf.....	67
Tabelle 22:	Antithrombin III Referenzwertüberschreitungen in %.....	68
Tabelle 23:	Antithrombin III (in % der Norm) im Verlauf.....	69
Tabelle 24:	Fibrinogen Referenzwertüberschreitungen in % getrennt nach Tumorart.....	70
Tabelle 25:	Fibrinogen (in mg/dl) im Verlauf.....	71
Tabelle 26:	Fibrinogen (in mg/dl) im Verlauf bei Hypophysenadenompatienten.....	73

Tabelle 27:	Fibrinogen (in mg/dl) im Verlauf bei männlichen Meningeompatienten.....	73
Tabelle 28:	Plasmin-Inhibitor Referenzwertüberschreitungen in % getrennt nach Tumorart.....	75
Tabelle 29:	Plasmin-Inhibitor (in % der Norm) im Verlauf.....	75
Tabelle 30:	Plasmin-Inhibitor (in % der Norm) Aktivität im Verlauf bei weiblichen Hypophysenadenompatientinnen.....	77
Tabelle 31:	D-Dimer Grenzwertüberschreitungen in % getrennt nach Tumorart.....	78
Tabelle 32:	D-Dimere (in mg/dl) im Verlauf.....	80
Tabelle 33:	D-Dimere (in mg/dl) im Verlauf bei männlichen Meningeompatienten.....	81
Tabelle 34:	D-Dimere (in mg/dl) im Verlauf bei weiblichen Meningeompatienten.....	81
Tabelle 35:	Thrombozytenzahl (in $10^3/\mu\text{l}$) im Verlauf.....	84
Tabelle 36:	Thrombozytenzahl (in $10^3/\mu\text{l}$) im Verlauf bei Metastasenpatienten.....	84
Tabelle 37:	Thrombozytenzahlen (in $10^3/\mu\text{l}$) im Verlauf bei Meningeompatienten.....	86
Tabelle 38:	Unterschreitungen des Hb-Referenzbereiches in % getrennt nach Tumorart.....	87
Tabelle 39:	Hämoglobinkonzentrationen (in g/dl) im Verlauf.....	88
Tabelle 40:	Hämoglobinkonzentrationen (in g/dl) im Verlauf bei Glioblastompatienten.....	90
Tabelle 41:	Hämoglobinkonzentrationen (in g/dl) im Verlauf bei Hypophysenadenompatienten.....	90
Tabelle 42:	Hämoglobinkonzentrationen (in g/dl) im Verlauf bei männlichen Patienten mit Hirnmetastasen.....	91
Tabelle 43:	Unterschreitungen des Hkt-Referenzbereiches in % getrennt nach Tumorart.....	92
Tabelle 44:	Hämatokrit (in %) im Verlauf.....	93
Tabelle 45:	CRP (in mg/dl) im Verlauf.....	97
Tabelle 46:	CRP (in mg/dl) im Verlauf bei männlichen Patienten mit Hirnmetastasen.....	98
Tabelle 47:	CRP (in mg/dl) im Verlauf bei Glioblastompatienten.....	99

Tabelle 48:	CRP (in mg/dl) im Verlauf bei männlichen Hypophysenadenompatienten.....	100
Tabelle 49:	F VIII-Referenzwertüberschreitungen getrennt nach Tumorart.....	101
Tabelle 50:	FIX-Referenzwertüberschreitungen getrennt nach Tumorart in %.....	102
Tabelle 51:	prozentualer Anteil des vWF über dem Referenzbereich.....	103
Tabelle 52:	vWF getrennt nach der Tumorhistologie.....	103
Tabelle 53:	Referenzwertüberschreitungen des Ristocetin-Kofaktors in %.....	104
Tabelle 54:	Volumengabe und die Auswirkungen auf die AT III Aktivität (in % der Norm).....	108
Tabelle 55:	Volumengabe und die Auswirkungen auf die Fibrinogen-Konzentrationen (in mg/dl).....	108
Tabelle 56:	Volumengabe und die Auswirkungen auf die Hb- Konzentrationen (in g/dl).....	110
Tabelle 57:	Volumengabe und die Auswirkungen auf die Hkt- Konzentrationen.....	110
Tabelle 58:	Operationsdauer und ihre Auswirkungen auf Kollagen/ADP (in s).....	111
Tabelle 59:	Operationsdauer und ihre Auswirkungen auf die Plasmin-Inhibitor Aktivität (in % der Norm).....	112
Tabelle 60:	Operationsdauer und ihre Auswirkungen auf die D-Dimer Konzentrationen (in mg/dl).....	114
Tabelle 61:	Operationsdauer und ihre Auswirkungen auf den Hämatokrit (in %).....	115
Tabelle 62:	Operationsdauer und ihre Auswirkungen auf die Thrombozytenzahlen (in $10^3/\mu\text{l}$).....	115
Tabelle 63:	postoperative Kontrolle.....	149

Abkürzungsverzeichnis

PTT	partial thromboplastine time
aPTT	activated partial thromboplastine time
Hb	Hämoglobin
Hkt	Hämatokrit
F VIII	Faktor VIII
F IX	Faktor IX
F Xa	Faktor X aktiviert
F XIIIa	Faktor XIII aktiviert
vWF	von Willebrand-Faktor
AT III	Antithrombin III
CRP	C-reaktives Protein
TF	tissue factor
PAI-1	Plasminogen-Aktivator-Inhibitor-1
t-PA	tissue-plasminogen-activator
u-PA	urease-plasminogen-activator
TNF	Tumor-Nekrose-Faktor
TFPI	tissue factor pathway inhibitor
DIC	disseminated intravascular coagulation
EDTA	Ethylene Diamin Tetra Acetate
ADP	Adenosindiphosphat
g	Erdbeschleunigung
GP	Glykoprotein
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay
NaCl	Natriumchlorid
ELFA	enzyme-linked fluorescent assay
MCV	mean corpuscular volume
MCHC	mean corpuscular hemoglobin concentration
Li	Lithium
STH	somatotropes Hormon

ACTH	adrenocorticotropes Hormon
HAES	Hydroxyaethylstärke
OP	Operation
J	Jahre
BZ	Blutungszeit
RES	Retikulo-Endotheliales-System

1 Einleitung

1.1 *Geschichtliches*

“Die Hämostase, ist eine spontane oder künstlich herbeigeführte Blutstillung, im engeren Sinne das den Blutungsstillstand herbeigeführte Zusammenspiel zahlreicher Faktoren: Nervensystem (bewirkt reflektorische Engstellung der Gefäße = Vasokonstriktion mit Blutströmungsverlangsamung), Hämodynamik (Änderung des Blutdrucks, der treibenden Kraft = „vis a tergo“), Gewebe (Kollagen der Gefäßwand und –umgebung; bewirkt das Haftenbleiben der Blutplättchen mit deren nachfolgenden „visköser Metamorphose“), Blutbestandteile (Thrombo-, Erythrozyten, Gerinnungsfaktoren des Plasmas, Fibrinolysesystem), RES (Beseitigung von Fibrin-, Fibrinogenabbauprodukten, aktivierten bzw. überalterten Gerinnungsfaktoren).“ (86).

In dieser Form gibt es die Definition noch nicht lange, denn Thrombozyten, die einen wichtigen Bestandteil der Hämostase darstellen wurden erstaunlicherweise erst im Jahre 1882 von G. Bizzozero entdeckt. Schon nach kurzer Zeit aber auch wieder in Vergessenheit geraten. 1960 erfolgte dann die Wiederentdeckung der Plättchen, wobei ihre Wichtigkeit im Gesamtsystem der Gerinnung zunächst nicht im Vordergrund stand. Es bestand eher nur die Assoziation mit der Thromboseentstehung (33).

Aber auch die Tatsache, dass man der Thrombose als einem doch so häufig vorkommenden Krankheitsbild im Laufe der Geschichte erst relativ spät an Aufmerksamkeit schenkte, verwundert. Auf einer Reise durch die Geschichte muss man enttäuscht feststellen, dass sich keine Berichte über thrombembolische Komplikationen in der Antike finden, wie z.B. den Schriften Hippocrates, Galenus, Caelius Aurelianus, Avicenna

und anderen wichtigen Persönlichkeiten. Auch die alten Griechen, Ägypter, Römer, Perser und Südamerikaner scheinen dieses Phänomen nicht gekannt zu haben. Der Erste gut dokumentierte Fall einer venösen Thrombose wurde laut *Mannucci* erst im 13. Jahrhundert in einem Manuskript beschrieben. Dabei handelte es sich um einen jungen, 20jährigen Mann, der ein Knöchelödem des rechten Fußes bemerkte, welches innerhalb kurzer Zeit sich bis zur Hüfte ausbreitete. Auf der kontralateralen Seite wies er keine Symptomatik auf. Zu betonen ist das junge Alter, das eine Gerinnungsstörung vermuten lässt (61).

Gerinnungsstörungen erhöhen einerseits das Risiko für thrombembolische Komplikationen, andererseits können sie hämorrhagische Diathesen bedingen. Viele Faktoren beeinflussen das komplexe Geschehen des hämostatischen Systems. Besonders betont seien an dieser Stelle die neoplastischen Erkrankungen (104, 97, 93). Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit Gerinnungsstörungen im Zusammenhang mit Neoplasien, wobei thrombembolische Komplikationen bei Hirntumorpatienten im Vordergrund stehen. Diesen wurde häufig ein assoziatives Verhältnis nachgesagt.

Thrombembolische Komplikationen sind die zweithäufigste Todesursache bei Krebspatienten (109, 102, 98). Diesen Zusammenhang unterstrich zum ersten Mal Armand Trousseau im Jahre 1865. Er berichtete von einer erhöhten Inzidenz für Thrombosen bei Patienten mit Magenkarzinomen. In Anlehnung an Trousseau schrieb *Thomson* in seinen Ausführungen zu Thrombosen: „When you are undecided about the nature of a disease of the stomach...a phlegmasia alba dolens (peripheral thrombophlebitis) occurring in the leg or arm will put an end to your indecision and you will be able to assert positively that a cancer is present.” (129).

In den vergangenen hundert Jahren wurden viele Anstrengungen unternommen, um die tumorassoziierte Thrombose (“clinical syndrom of cancer-related thrombosis“) in ihren zellulären und molekularen

Mechanismen näher zu beschreiben (54). Im Folgenden werden einige Studien vorgestellt, die in dieser Hinsicht zum Fortschritt beigetragen haben. Natürlich handelt es sich dabei nur um eine Auswahl einiger Untersuchungen. Man findet ein großes Spektrum an verschiedensten Studien und Untersuchungen zu diesem Thema.

Anhand den Ergebnissen der ersten postmortalen Studie berichtete *Sproule* im Jahre 1938 von einer erhöhten Rate an venösen und arteriellen Thrombosen bei Malignompatienten, vor allem mit Pankreastumoren (109). Weitere klinische Studien konnten Inzidenzen in Höhe von 11 % angeben (105). Anhand von autopsischen Befunden verzeichnete man Inzidenzen von bis zu 50 %. Gleichzeitig unterstrichen diese Ergebnisse, dass thrombembolische Komplikationen eine der häufigsten Todesursachen bei Krebspatienten waren und es auch immer noch sind (2).

Andere Forscher versuchten dieses Phänomen klinisch zu erfassen. *Morrison* untersuchte das Blut von 100 Patienten und berichtete von beschleunigten Blutungszeiten bei 50 % (66). Andere Studien verzeichneten erhöhte Konzentrationen an Fibrinogen und Fibrinospaltprodukten, Thrombozytosen und weitere Anormalitäten bei 90 % der untersuchten Patienten mit neoplastischen Erkrankungen. Zugleich wurde aber auch betont, die Zahl der pathologischen Ergebnisse korreliere nicht mit dem erhöhten Risiko eine Thrombose zu erwerben, es bestehe kein additiver Effekt (113, 11).

Nathanson und *Savitsky* waren 1952 die ersten, die von Störungen der Hämostase bei Hirntumorpatienten berichteten. Sie konnten bei sechs von acht Patienten mit Hirntumoren einen erhöhten Plättchenadhäsionsindex verzeichnen (70). Etwas später, im Jahre 1967, führte *Millac* eine ähnliche Studie durch. Er differenzierte jedoch zusätzlich nach benignen und malignen Tumoren. Er musste dabei feststellen, dass maligne Hirneplasien einen höheren Prozentsatz an adhäsiven Thrombozyten aufwiesen und dementsprechend ein erhöhtes

Risiko für thrombembolische Komplikationen besaßen (63).

Morozov war der Erste, der detaillierte Studien zu Gerinnungsanomalien bei neurochirurgischen Patienten durchführte. Es wurden je 45 Patienten mit malignen und benignen Tumoren miteinbezogen. Ein Schwerpunkt der Studie war die Analyse des fibrinolytischen Systems. Er beobachtete, dass bei malignen Tumoren Koagulopathien unter anderem auf gesteigerte Fibrinolyseaktivierungen zurückzuführen waren, während bei benignen Tumoren zwar ebenfalls Störungen in der Gerinnung vorgefunden wurden jedoch ohne Aktivitätssteigerungen des fibrinolytischen Systems. Bei diesen Patienten schienen andere Faktoren eine Rolle gespielt zu haben (65).

In einer Autopsiestudie (1975) von *Kayser-Gatchalian et al.* an 334 Patienten mit primären Hirntumoren und einer neurochirurgischen Kontrollgruppe konnte eine Inzidenz für venöse Thrombosen in Höhe von 27,5 % angegeben werden (49).

Bei vielen Experten der Neurologie und der Neurochirurgie stieg das Interesse an der Assoziation zwischen thrombembolischen Komplikationen und Hirntumoren. Insbesondere in der Mitte der 80er Jahre schenkte man diesem Phänomen besondere Beachtung. Es sollte unbedingt besser beschrieben werden. Der gesteigerte Wille diesen Zusammenhang aufzuklären führte zu zahlreichen weiteren Studien, die umfangreicher und aufwendiger gestaltet wurden (97).

Heute ist das Gerinnungssystem bis ins kleinste Detail erforscht. Es ist ein komplexes Geschehen an dem viele Faktoren mitspielen. Zugleich bedeutet das natürlich, dass schon geringste Veränderungen, kleinste Störungen schwerwiegendste Komplikationen nachsichziehen können. Der Fortschritt in diesem Bereich ist weitgehend auf die rasante Entwicklung in der Molekular- und Zellbiologie zurückzuführen.

Im Folgenden Kapitel 1.2 soll der aktuelle Stand der Physiologie der Hämostase soweit wie möglich zusammenfassend dargestellt werden. Im Kapitel 1.3 wird der aktuelle Literaturstand zu thrombembolischen und zu hämorrhagischen Komplikationen vorgestellt. In dem Zusammenhang soll auch auf die Pathophysiologie des hämostatischen Systems in Assoziation mit Malignomen eingegangen werden.

1.2 *Physiologie der Gerinnung*

Das Hämostasesystem hat die Aufgabe, Blutungen und Thrombosen zu verhindern. Deshalb ist ein komplexes Zusammenspiel von Aktivatoren und Inhibitoren notwendig. Man unterteilt das Hämostasesystem in ein thrombozytäres (primär) und ein plasmatisches (sekundär) System.

Das thrombozytäre Gerinnungssystem dient in erster Linie der primären Blutstillung durch Bildung eines Thrombozytenpfropfes. Dabei erfolgt zunächst eine Adhäsion der Plättchen an Gefäßwandstrukturen (z.B. freiliegendes Kollagen). Der Adhäsion folgt eine Aggregation zwischen den Thrombozyten. Diese beiden Vorgänge werden über Adhäsivproteine, unter vielen anderen seien hier die wichtigsten genannt und zwar von Willebrand-Antigen und Fibrinogen, vermittelt. Weiterhin werden Integrine benötigt. Hierbei handelt es sich um Membranrezeptoren sowohl auf Blutzellen als auch auf Endothelzellen. Die Thrombozytenaggregation führt zu einer Aktivierung der Thrombozyten. Verstärkend wirken hierbei Adenosintriphosphat, Thrombin, Adrenalin und Thromboxan. Es folgt eine Verformung der Plättchen und damit eine Freisetzung zahlreicher Substanzen aus den Granula, die unter anderem zu einer Aktivierung der sekundären Hämostase führen (38).

Das Endothel spielt nicht nur im Rahmen der primären Hämostase, sondern auch bei der plasmatischen Gerinnung eine wichtige Rolle (140,

32). Es ist in der Lage sowohl Prokoagulantien als auch Antikoagulantien zu produzieren und schließlich auch zu sezernieren. Die gegnerischen Faktoren sind eine wichtige Voraussetzung für eine normale Hämostase. In Tabelle 1 sind die wichtigsten Pro- und Antikoagulantien einschließlich ihrer Funktion genannt.

Tabelle 1: Pro- und Antikoagulantien mit der zugehörigen Funktion

Modulator	Funktion
Prokoagulantien:	
von Willebrand-Faktor (vWF)	vermittelt Plättchenadhäsion
Tissue Factor (TF)	Aktivierung der Gerinnungskaskade
Plasminogen-Aktivator-Inhibitor-1 (PAI-1)	wichtigster Regulator der beiden Plasminogen-Aktivatoren (t-PA, u-PA)
Tumor-Nekrose-Faktor (TNF)	Aktivierung von Monozyten
Interleukin-1	Aktivierung von Monozyten
Integrine	interzelluläre Adhäsionsmoleküle
p-Selektine	endotheliale Adhäsionsmoleküle
Plättchenaktivierungsfaktor	Aktivierung von Thrombozyten
Antikoagulantien:	
Prostacycline	Plättchenaggregationshemmer
Heparin-ähnliche Moleküle	Thrombinneutralisation durch Erhöhung der Affinität zu Antithrombin III
Thombomodulin	endothelialer Rezeptor für Thrombin; aktiviert das Protein C-antikoagulative System

Weiterhin wird vom Endothel der „tissue factor pathway inhibitor“ (TFPI) sezerniert, der einer der wichtigsten Inhibitoren der Gerinnung ist (135).

In der Abbildung 1 sind die normale Gerinnungskaskade und die endogenen antikoagulativen Mechanismen dargestellt.

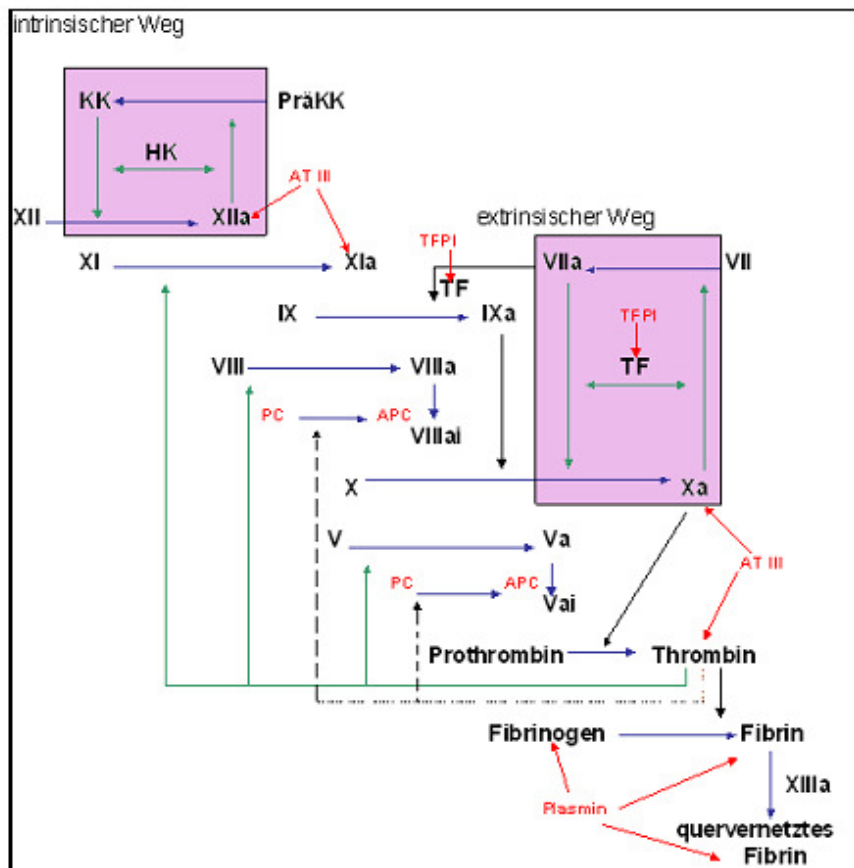


Abb. 1: Kaskade der plasmatischen Gerinnungsaktivierung und die endogenen Antikoagulantien

Legende:

- wird aktiviert/ überführt zu
- fördert Aktivierung eines Faktors
- positive Rückkopplung
- ▶ negative Rückkopplung
- endogene Hemmmechanismen
- Verstärkerschleifen

- KK:** Kallikrein
- HK:** hochmolekulares Kininogen
- PC:** Protein C
- APC:** aktiviertes Protein C
- AT III:** Antithrombin III
- TF:** Tissue Factor
- TFPI:** tissue factor pathway inhibitor
- a:** aktiviert
- ai:** aktiviert dann inhibiert

Die Aktivierung der Gerinnungskaskade erfolgt immer durch den Tissue Factor (27, 130). Tissue Factor bindet an Faktor VII und es entsteht ein aktivierter TF-F VII/VIIa-Komplex. Dieser ist nun in der Lage, beide Seiten der plasmatischen Hämostase zu aktivieren, und zwar den intrinsischen und den extrinsischen Teil. Die Aktivierung findet über eine Interaktion mit den Faktoren IX und X. Danach erfolgt eine Umwandlung von Prothrombin zu Thrombin und schließlich die Bildung von Fibrinmonomeren, die zu Fibrin polymerisieren. Im letzten Schritt findet eine Stabilisierung des löslichen Fibrins mit Hilfe des Faktor XIII zu quervernetztem Fibrin statt (130, 77).

Den wichtigsten Schritt in der Gerinnungskaskade stellt die Bildung des TF-Faktor VII/VIIa-Komplexes dar. Deshalb ist die Regulation dieses Komplexes von großer Bedeutung und erfolgt über den „tissue factor pathway inhibitor“ (TFPI). Theoretisch müsste ein Mangel dieses Inhibitors zu thrombembolischen Komplikationen führen. Dieser Fall war aber in der Literatur bis jetzt nicht verzeichnet worden (138, 45).

Die Gerinnungskaskade wird über die endogenen Antikoagulantien reguliert. Paradoxerweise führt die Bildung von Thrombin nicht nur zur Umwandlung von Fibrinogen zu Fibrin, sondern auch zur Aktivierung von Protein C in Anwesenheit von Protein S. Diese beiden Antikoagulantien führen zu einer Zerstörung der Faktoren V und VIII bei einer gleichzeitigen Interaktion von Thrombin mit Thrombomodulin (72). Aktiviertes Protein C ist weiterhin in der Lage das Endothel zur Bildung von t-PA (Plasminogen-Aktivator) zu stimulieren und damit die Fibrinolyse in Gang zu setzen (130). Thrombomodulin, ein weiteres Antikoagulans, hat neben der wichtigen Rolle im Rahmen der Protein C-Aktivierung bei der Fibrinogenumwandlung einen hemmenden Einfluss. Weiterhin besitzt es die Fähigkeit, die Bindungskräfte zwischen Antithrombin III und Thrombin zu erhöhen (92). Antithrombin III ein weiterer Faktor der endogenen Gerinnungshemmung ist in der Lage das gesamte intrinsische Gerinnungssystem zu hemmen, weist jedoch eine

verstärkte Bindungsaffinität zu Thrombin und zu Faktor Xa auf (130).

Erst nachdem eine Gerinnungsbildung stattgefunden hat, erfolgt eine Aktivierung der Fibrinolyse, um einer Thromboseentwicklung entgegen zu wirken. t-PA als einer der wichtigsten Plasminogen-Aktivatoren führt zur Umwandlung von Plasminogen zu Plasmin. Die Aktivität des t-PA wird über Plasminogen-Aktivator-Inhibitoren (PAIs) reguliert. Plasmin führt schließlich zu einer Auflösung des Fibringerinnsels. Zu einem wichtigen Regulator der fibrinolytischen Seite der Hämostase gehört der α_2 -Plasmin-Inhibitor, der das Plasmin inhibiert (77).

Die normale Hämostase ist bei vielen Patienten mit neoplastischen Erkrankungen gestört, die thrombotischen und hämorrhagischen Störungen mit ihren Pathomechanismen werden im folgenden Kapitel 1.3 näher beschrieben.

1.3 Aktueller Literaturstand zu thrombembolischen und hämorrhagischen Komplikationen bei neoplastischen Erkrankungen einschließlich der Pathophysiologie der Hämostase

1.3.1 Thrombembolische Komplikationen

Malignompatienten weisen häufig Gerinnungsstörungen auf. Es handelt sich hier vor allem um ein erhöhtes Risiko zu thrombembolischen Komplikationen. Der Zusammenhang zwischen Malignität und Thrombose ist in der medizinischen Literatur gut untersucht und wurde häufig beschrieben. Verschiedene Tumorarten scheinen nicht im selben Maße eine Gerinnungserhöhung zu induzieren. So stellten *Rickler* und *Edwards* fest, dass die Thrombose mit einer hohen Frequenz bei Lungentumoren (25,6 %) gefolgt von Pankreastumoren (17,4 %), von Magentumoren (16,8 %), von Colontumoren (15,2 %) und von Prostataatumoren mit 6,5 % assoziiert war. Während Tumoren der Ovarien (6,3 %), der Gallenblase (2,8 %) und der Brust (2,0 %) ein

weniger erhöhtes Risiko aufwiesen (84). Weitere Arbeitsgruppen (23, 29, 30, 36, 40, 84, 85, 91, 107, 115, 106) beschäftigten sich ebenfalls mit diesem Thema und stellten ähnliche, andere oder ergänzende Ergebnisse fest. *Levitan et al.* beobachteten einen Zusammenhang mit Magen, Pankreas, Hirn und ovariellen Tumoren aber auch mit Lymphomen (57).

In zahlreichen Studien (9, 49, 89, 99) wurde eine enorme Inzidenz für tiefe Beinvenenthrombosen und pulmonale Embolien vor allem bei Hirntumorpatienten beschrieben. *Brisman* und *Mendell* registrierten während Autopsien eine Prävalenz für Lungenembolien von 8,4 % während *Kayser-Gatchalian* und *Kayser* bei 27,5 % eine tiefe Beinvenenthrombose verzeichneten. Mit dem Einsatz spezifischer Diagnostikmethoden (z. B. ¹²⁵I-fibrinogen) konnten *Sawaya et al.* eine Inzidenz von 45 % für eine thrombembolische Komplikation angeben. Unter den Hirntumorhistologien beschrieben sie ein unterschiedlich hohes Risiko zur Thromboseentstehung. Verzeichnet wurde die höchste Inzidenz bei Meningeompatienten mit 72 %, gefolgt von Patienten mit Gliomen (60 %) und schließlich die Metastasenpatienten mit einem niedrigeren Risiko von 20 % (104). Andere Autoren belegten diese Feststellung (55). Auch in der vorliegenden Studie konnten vergleichbare Ergebnisse registriert werden. Wobei wir nur in einem Fall thrombotische Komplikationen verzeichnen konnten, Tendenzen zu einer erhöhten Gerinnungsneigung konnte aber durchweg beschrieben werden. Diesen Ausführungen kann entnommen werden, dass benigne Tumoren ein höheres Risiko für eine Gerinnungssteigerung bergen und damit häufiger zu einer Thrombose führen als maligne Neoplasien des Gehirns. *Valladares et al.* beobachteten bei nur 25 % der Patienten mit malignen Tumoren (Gliomen und Metastasen) postoperativ eine Thrombose während die Inzidenz bei benignen (Meningeomen) Tumoren mit 40 % angegeben wurde (133).

Neben der Tumorhistologie spielt auch die Tumorlokalisierung eine Rolle. Die supraselläre Lokalisation stellt laut *Sawaya et al.* einen signifikanten Risikofaktor dar und laut *Brisman et al.* sind Tumoren im Bereich des Hypothalamus durch eine erhöhte Gefahr zur Thrombose gekennzeichnet (94, 9). *Al-Mefty et al.* zeigten, dass die Inzidenz für Lungenembolien bei suprasellär gelegenen Meningeomen bei 24 % und bei petroclivial gelegenen Meningeomen bei 38 % lag (1).

Eine weitere interessante Aussage konnten aufgrund einer Studie von *Iberti et al.* gemacht werden. Die Arbeitsgruppe stellte fest, dass neurochirurgische Hirntumorpatienten im Vergleich zu Patienten der abdominalen Chirurgie eine Hyperkoagulabilität aufwiesen. Die Aussage stützte sich auf einer Untersuchung von Routinegerinnungsparameter (46).

Alle diese Ausführungen machen neugierig und lassen die Frage aufkommen, ob bei den neurochirurgischen Tumorpatienten eventuell spezifische Mechanismen in der Aktivierung der Gerinnung vorkommen, die die anderen Patienten nicht haben. Im Folgenden soll eine Zusammenfassung über die in der Literatur beschriebenen Pathomechanismen der Gerinnung bei Hirntumorpatienten, erfolgen.

Genaue Aussagen über die Gerinnungsaktivierung bei Hirntumorpatienten können mit 100prozentiger Sicherheit bis heute immer noch nicht gemacht werden. Es handelt sich um Störungen des Gleichgewichts zwischen der Gerinnung und der Fibrinolyse. Dabei erfolgt die Aktivierung der Gerinnung wahrscheinlich auf zwei Wegen: zum Einen durch die Aktivierung der Gerinnungskaskade und zum Anderen durch die Hemmung des fibrinolytischen Systems (98, 130, 98, 96, 8, 69).

Drei generelle Mechanismen sind bekannt, die bei den Hirntumorpatienten zu einer erhöhten Gerinnungsneigung führen, die häufig zu einer Thrombose oder einer Lungenembolie führen.

Die Sekretion von Molekülen durch die neoplastischen Zellen oder die Freilegung der Oberflächenrezeptoren aktivieren die Gerinnungskaskade. Dies stellt den ersten Mechanismus dar. Zu den freigesetzten Molekülen gehören unter anderem der Tissue Factor, der über die Aktivierung des Faktors VII in die Gerinnungskaskade eingreift. Manche Tumoren induzieren erst durch die Freisetzung von Zytokinen eine Sekretion des Tissue Factors durch Endothelzellen oder durch Makrophagen/ Monozyten und führen auf diesem Weg zu einer Gerinnungssteigerung (28, 83, 35). Neben Prostatatumoren weisen Hirntumoren eine hohe Konzentration an Tissue Factor auf (25). Als ein weiteres Molekül muss der Faktor X-aktivierende- Faktor genannt werden (19, 26, 4, 87, 5, 50).

Der zweite Mechanismus ist unspezifisch und erfolgt durch Freisetzung von intrazellulärem Thromboplastin entweder durch die Tumorzellen selbst oder durch das umliegende Hirngewebe (137, 19).

Weiterhin kann die prokoagulative Aktivität durch die Interaktion von Immunzellen mit dem Tumorgewebe gesteigert werden (19, 101, 142). Dabei spielen die schon weiter oben erwähnten Zytokine eine wichtige Rolle. Es handelt sich hierbei um Proteine, die in der zellulären Kommunikation eine wichtige Rolle spielen. Von den malignen Tumorzellen wird $TNF\alpha$, ein wichtiges Zytokin, freigesetzt und führt zur Aktivierung der Gerinnung (41,87). Einige Autoren registrierten vor allem bei malignen Gliomen eine erhöhte Produktion dieses Proteins (3, 6). $TNF\alpha$ greift in die extrinsische Gerinnung ein, indem es die Sekretion von Tissue Factor induziert und dieser schließlich wie schon dargestellt den Gerinnungsfaktor VII aktiviert. Weiterhin vermag dieser Faktor das

fibrinolytische System zu hemmen und zwar einerseits durch eine Herabsetzung der Produktion von Plasminogen-Aktivatoren und andererseits durch die Erhöhung der Synthese von Plasminogen-Aktivatorer-Inhibitoren (102, 98).

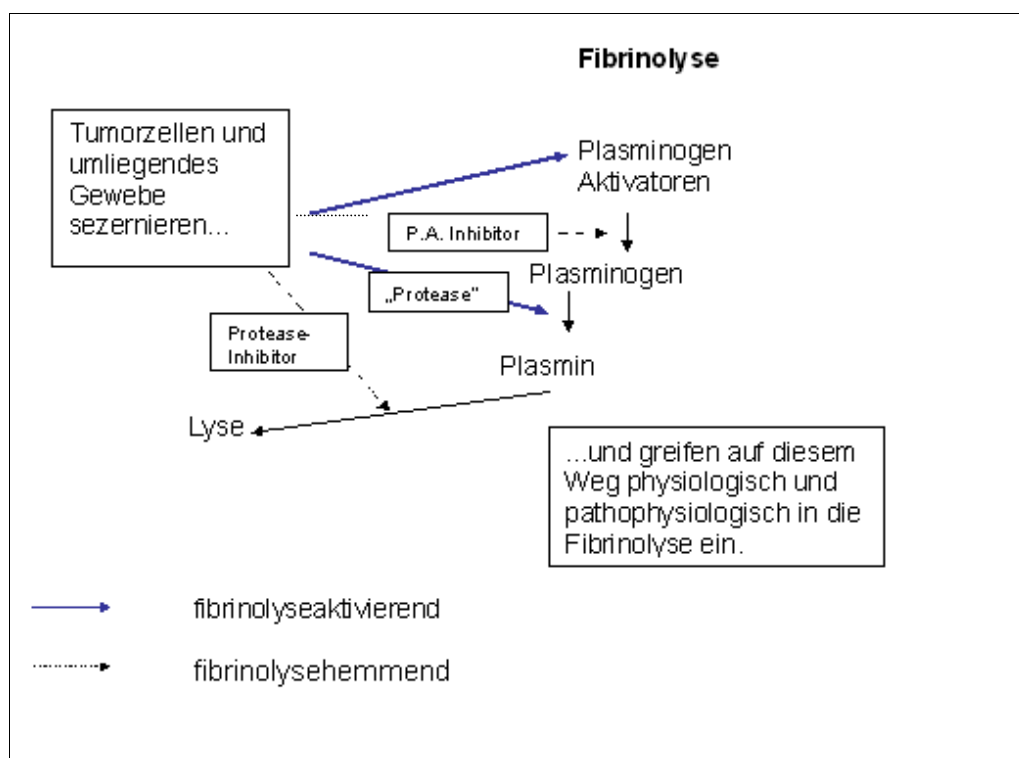


Abb. 2: Fibrinolyseaktivatoren und -inhibitoren

Bei den bisher aufgeführten Ursachen der Gerinnungsaktivierung handelt es um Teilaspekte der direkten Aktivitätssteigerung. Weiterhin wurde eine Möglichkeit der indirekten Aktivierung beobachtet. Sie erfolgt durch Ausübung von mechanischem Druck auf das hämostatische Kontrollsystem des zentralen Nervensystems (97).

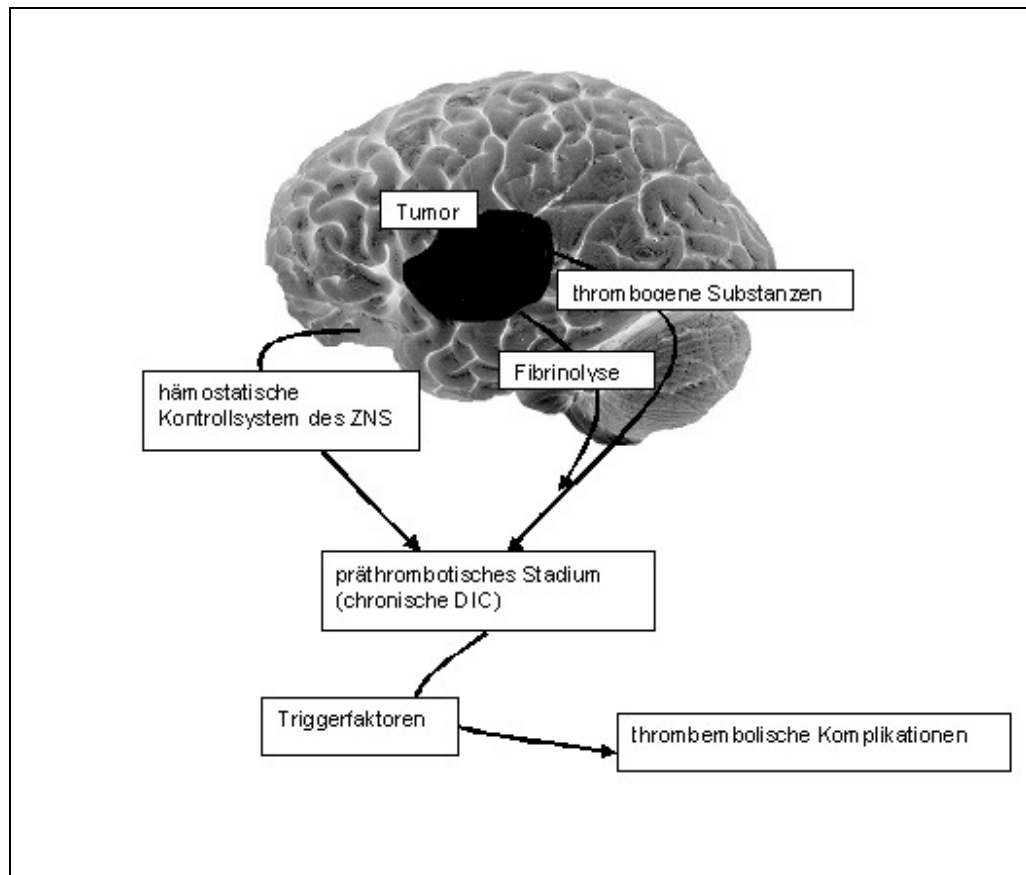


Abb. 3: Pathophysiologie der venösen Thrombose bei Hirntumorpatienten

Das Vorhandensein eines Malignoms, vor allem eines Hirntumors, stellt wie aus den bisherigen Ausführungen hervorgeht ein erhöhtes Risiko zu einer Gerinnungserhöhung dar. Die Behandlung des Tumors erhöht dieses Risiko enorm. Als wichtigste Behandlungsmethode sei hier der operative Eingriff genannt. Vielfach wurde in der Literatur von Patienten berichtet, die sich einer Hirntumoroperation unterzogen und postoperativ thrombembolischen Komplikationen verzeichneten (100, 114). Als mögliche Mechanismen der postoperativen Steigerung der Gerinnungsaktivität ist zum einen die Neigung zur Hyperkoagulabilität der Hirntumoren zu nennen (siehe bisherige Ausführungen). Zum anderen erfolgt eventuell während der Operation ein Übertritt von gerinnungsaktivierenden Substanzen des neoplastischen Gewebes in die Blutzirkulation. Schließlich gilt als weitere Ursache der enorme Stress während des operativen Eingriffs kombiniert mit der langen Liegedauer

nach der Operation (133). In der Neurochirurgie Tübingen versucht man die letzte Ursache zu reduzieren, indem die Mobilisation des Patienten möglichst frühzeitig erfolgt, das heisst meist mit dem Einsetzungszeitpunkt der Antikoagulation am zweiten postoperativen Tag.

Bei den nichtoperativen Behandlungsmethoden sei hier zunächst die Chemotherapie genannt. Die Patienten weisen ein erhöhtes Risiko zu einer venösen Thrombembolie, mit einem Maximum, während der Periode in der sie das Therapeutikum appliziert bekommen. Konkrete Angaben über das Risiko können meist nicht gemacht werden, da hier die Art und Dosis des Chemotherapeutikums eine Rolle spielt und diese von Patient zu Patient variiert (13, 43,56, 75, 91, 135).

Erhöhte Gerinnungsneigung und schließlich thrombembolische Komplikationen im Rahmen der Radiotherapie wurden gehäuft bei Tumoren außerhalb des zentralen Nervensystems beobachtet (44,37), da aber die Radiotherapie im Rahmen der Meningeombehandlung und aller glialer Tumoren zum Einsatz kommt ist auch hier ein Zusammenhang zu erwarten (135).

Auch die Hormontherapie, vor allem bei Glioblastompatienten mit Tamoxifen ist mit einer erhöhten Neigung zur Thromboseentstehung assoziiert (68).

Weiterhin konnte in einigen Studien gezeigt werden, dass die Gabe von Glucocorticoiden zur Ausschwemmung des Hirnödems zu einem gehäuften Auftreten von thrombembolischen Komplikationen führen (20).

1.3.2 Hämorrhagische Komplikationen

Intrakranielle Blutungen sind vor allem postoperativ sind ernsthafte Komplikationen, die in manchen Fällen fatale neurochirurgische Komplikationen haben (21, 48, 47). Es werden in der Literatur Inzidenzen zwischen 1,3 % und 15 % für spontane intrakranielle Blutungen angegeben (71). *Kalfas et al.* berichteten von symptomatischen postoperativen Hämatomen bei 1,4 % der Patienten, die sich einer Tumorextirpation unterzogen (48). Wobei die Inzidenzen zwischen den einzelnen Tumorhistologien stark variierten. *Wakai et al.* berichteten von einer 100 % Inzidenz bei Adenocarcinomen und embryonalen Karzinomen während die Glioblastome 7,8 %, die Oligodendrogliome 7 %, die Astrozytome 4,5 %, die Metastasen 2,9 % und die Meningeome eine Inzidenz von 1,3 % aufwiesen (134). Andere Autoren beschrieben erhöhte Blutungsneigungen bei metastatischen Melanomen und Neurinomen (71).

Es wird zwischen spontanen intrakraniellen Hämorrhagien aus dem Hirntumor selbst und der Neigung zu Gerinnungsanomalien unterschieden. Bei den Blutungen aus dem Tumor handelt es sich meist um Gefäßrupturen, da die Tumoren häufig verstärkt vaskularisiert sind. Bei den Koagulopathien sind es hauptsächlich Störungen der Fibrinolyse, die überwiegen. Dabei scheint die Interaktion des Tumors mit dem umliegenden Gewebe eine wichtige Rolle zu spielen. *Oka et al.* beobachteten eine gesteigerte fibrinolytische Aktivität bei Meningeompatienten. Sie registrierten erhöhte Konzentrationen an Fibrinogenspaltprodukten und erniedrigte an Fibrinogen. Weiterhin verzeichneten sie präoperativ zwar normale t-PA Aktivitäten, während und nach der Operation waren diese erhöht (71).

Auch *Sawaya et al.* untersuchten ein großes Spektrum der Fibrinolyse (totale fibrinolytische Aktivität, t-PA, Plasmin-Inhibitor, PAI-1, Protein C und Plasminogen). Sie konnten bei den malignen Tumoren erniedrigte Aktivitäten an Plasminogen und Plasmin-Inhibitor feststellen. Während

bei 40 % der Metastasenpatienten pathologisch niedrige Konzentrationen an t-PA zu verzeichnen waren. Bei den Glioblastom-, den Gliom- und den Metastasenpatienten zeigten sich hohe Konzentrationen an Plasminogen-Aktivator-Inhibitor-Typ 1 (PAI-1). Diese Ergebnisse würden die Beobachtungen von *Oka et al.* widerlegen. Mit diesen Ergebnissen wollten sie jedoch zeigen, dass man die Gerinnungsparameter nicht isoliert betrachten und den einzelnen Tumorphistologien zuordnen sollte sondern das Gesamtsystem betrachten, vor allem in Korrelation zum umliegenden Gewebe (58).

Eine weitere bei neurochirurgischen Tumorpatienten sehr seltene Gerinnungsstörung ist die disseminierte intravasale Gerinnung (DIC) (24,97). Es wird eine fulminante und eine chronisch subakute Form beschrieben. Bei der fulminanten Form liegt ein erhöhter Verbrauch an Gerinnungsfaktoren und endogenen Antikoagulantien vor, weiterhin wird oft eine Hypofibrinogenämie, eine Hyperfibrinolyse und eine Thrombozytopenie beobachtet. Diese Form der disseminierten intravasalen Gerinnung endet oft in einer Hämorrhagie (95, 8) und wird häufig bei Leukämiepatienten und weniger bei Patienten mit soliden Tumoren beschrieben (144, 34, 8). Bei den soliden Tumoren konnten keine genauen Inzidenzen zu Blutungen angegeben werden, nur eine Spanne von 6 bis 40 % (34). Diese ist von der Zusammensetzung der Patientenpopulationen abhängig. Die einzigen soliden Tumore, die zu dieser Gerinnungsstörung in einem erhöhten Maße neigen, sind die Prostata Tumoren (73, 8).

Bei der subakuten Form besteht ebenfalls eine Gleichgewichtsstörung zwischen der Gerinnung und der Fibrinolyse, diese weist jedoch ein geringeres Ausmaß auf. Die Plasmakonzentrationen beider Komponenten, sowohl der Gerinnungskaskade als auch der Fibrinolyse, können sich im Referenzbereich befinden. Es werden aber auch erhöhte, pathologische Werte aufgefunden, so häufig bei den Patienten mit metastatischen Hirntumoren. Man spricht dann von einer

überkompensierten disseminierten intravasalen Gerinnung (130).

Aufgrund der Tatsache, dass beide Phänomene sehr selten sind, sollte man sie trotzdem nicht außer acht lassen, da sie fatale und letale Folgen haben können und deshalb eine adäquate Behandlung benötigen (8, 130).

Zu Blutungskomplikationen kann es auch während der Behandlung mit Antikoagulantien kommen. *Ruff* und *Posner* berichteten von einer Inzidenz in Höhe von 2 % für intrakranielle Blutungen bei der Untersuchung von 103 Gliompatienten, die eine antikoagulative Therapie erhielten. Eine Inzidenzdifferenz zu Patienten ohne eine Antithromboseprophylaxe konnten sie jedoch nicht feststellen (89,103). Weitere Studien bekräftigten diese Aussage (15, 74).

Auch interagieren einige Medikamente und Plasmaersatzmittel, die in der perioperativen Phase infundiert werden, mit Gerinnungs- und fibrinolytischen Parametern und führen zu Veränderungen, die unter anderem Blutungen bedingen können. So beim Einsatz von Hydroxyethylstärke, dieser Aspekt wird im Rahmen der Korrelationsanalysen im Kapitel 4.4.1 näher dargestellt.

1.4 Zielsetzung der wissenschaftlichen Arbeit

Das Ziel der Studie ist eine verbesserte Diagnostik von Störungen des hämostatischen Systems bei neurochirurgischen Hirntumorpatienten. Es sollte ein neues Screeningprogramm für Hirntumorpatienten zusammengestellt werden, um die erhöhte Neigung einerseits zu Thrombosen und andererseits zu Blutungen frühzeitig feststellen zu können und schließlich eine rechtzeitige und adäquate Therapie einzuleiten zu können, in der Hoffnung einer Prognoseverbesserung für den Patienten. Man wollte Faktoren identifizieren, die sensibel auf Veränderungen der Hämostase bei diesen Patienten reagieren und

stellte dabei folgende Fragestellungen in den Vordergrund:

- Gibt es Parameter, die eine frühere Diagnose einer Gerinnungsstörung ermöglichen und damit die Prognose des Patienten verbessern können?
- Kann man mit der Untersuchung einiger Faktoren die Tendenz zu einer postoperativen thrombembolischen Komplikation oder einer Hämorrhagie erkennen?
- Können Parameter einzelnen Tumorphistologien zugeordnet werden?
- Gibt es Differenzen in der Entwicklung der Gerinnungsparameter der beiden Geschlechtern, so dass eine gezieltere Diagnostik und dementsprechend eine effektivere Therapie durchgeführt werden kann?
- Müssen in der Neurochirurgie engere Referenzbereiche und tiefere Grenzwerte definiert werden, weil schon geringe Änderungen fatale Auswirkungen haben können?

2 Material und Methoden

2.1 Studienaufbau

In der vorliegenden Arbeit wurden 100 neurochirurgische Hirntumorpatienten perioperativ beobachtet und untersucht. Den an der Studie teilnehmenden Patienten wurde in einem ersten Gespräch das Ziel dieser erläutert und die entsprechend benötigten Untersuchungen beschrieben. Die Erhebung der Daten erfolgte an vier Tagen. Tabelle 1 zeigt welche Parameter an den entsprechenden Tagen erhoben wurden.

Tabelle 2: Erhobene Parameter

präoperativ	Blutungszeit in vivo, Blutungszeit in vitro Quick PTT Antithrombin III Fibrinogen Plasmin-Inhibitor D-Dimere Hämoglobin Hämatokrit Thrombozytenzahl CRP Faktor VIII Faktor IX von Willebrand-Faktor Ristocetin-Kofaktor
postoperativ (Tag 0, 3, 7)	siehe präoperativ außer: Faktor VIII Faktor IX von Willebrand-Faktor

Zusätzlich zu den im Labor bestimmten Faktoren wurde am präoperativen Tag eine Anamnese erhoben und dokumentiert (siehe Kap. 2.2). Nach der Operation wurde der Chirurg über den Verlauf der Operation befragt und es wurden relevante Daten aus den Anästhesiebericht übernommen (siehe Kap. 2.3). Im postoperativen Verlauf beobachtete man die Patienten auf eine verstärkte Blutungsneigung bzw. auf die Entstehung einer Thrombose der tiefen Beinvenen (siehe Kap. 2.4).

2.2 Anamnesebogen

Um den Patienten, seine Krankheit und eventuelle Folgen besser beurteilen zu können, wurde nach der stationären Aufnahme am präoperativen Tag eine Eigen- und Familienanamnese erhoben. Erfasst wurden weitere Erkrankungen, in der Vergangenheit durchgeführte Operationen und ob in letzter Zeit traumatische Läsionen vorlagen. Weiterhin wurde der Patient nach der Einnahme von Medikamenten, vor allem die sich auf das Gerinnungssystem auswirken (z. B. Antikoagulantien, Antikonzeptiva, Antikonvulsiva), befragt. Angaben zur Lebensführung wie Alkohol- und Nikotinkonsum sowie Gewicht waren ebenfalls Teil der Anamnese. Fragen zur Familienanamnese beschränkten sich auf eventuell vorliegende onkologische Erkrankungen in der Familie. Punkt 7.1 zeigt den verwendeten Anamnesebogen.

2.3 Informationen zum intraoperativen Verlauf

Zum Einen wurden Daten aus dem Anästhesiebericht, wie die Operationsdauer, Gabe von Blutkonzentraten, Volumenersatzmitteln und Medikamenten übernommen und bei Unklarheiten der Anästhesist konsultiert. Zum Anderen wurde der Operateur über eventuell aufgetretene Komplikationen, vor allem nach verstärkten Blutungen und möglichen Ursachen befragt. Die Daten wurden in einem entsprechenden Bogen erfasst, der unter dem Punkt 7.2 zu finden ist.

2.4 Informationen zum postoperativen Verlauf

Im postoperativen Verlauf, an den Tagen 0, 3 und 7, wurde neben der Bestimmung der Laborparameter, die im Kapitel 2.5 erläutert werden, der Patient auf eine möglicherweise entstehende Thrombose beobachtet und aufgetretene Nachblutungen dokumentiert.

Die klinischen Zeichen einer Phlebothrombose sollten richtungsweisend für den weiteren Verlauf der Behandlung sein. Es erfolgte eine Inspektion der Hautfarbe, der Venenzeichnung, eine Untersuchung auf Ödeme, auf Umfangdifferenzen und auf Hautbeschaffenheit. Weiterhin sollten Druckpunkte im Verlauf der tiefen Beinvenen hinweisend sein. Als Druckpunkte wurden die Oberschenkelinnenseite, der Kniegelenksbereich und die Wade gewählt. Zusätzlich prüfte man das Homans-Zeichen (Schmerzen im Bereich der Wade bei Dorsalflexion des Fußes) und das Payr-Zeichen (Druckschmerz der Plantarmuskulatur).

2.5 Bestimmung und Dokumentation der Laborparameter

Perioperativ wurde bei den Patienten an 4 Tagen Blut, zur Analyse der in Tabelle 1 genannten Faktoren, entnommen. Die erste Blutentnahme fand in einem Zeitraum von 24 Stunden vor der Operation, die zweite innerhalb von 24 Stunden danach, die folgenden Blutentnahmen wurden am dritten und am siebten Tag nach dem chirurgischen Eingriff durchgeführt. Es wurden jeweils 20 ml Citratblut, 2,7 ml EDTA-Blut und 5,5 ml Lithiumheparinatblut entnommen. Die Analyse der Blutproben erfolgte in einem speziellen Labor für Gerinnungsdiagnostik. Zusätzlich zu den in vitro bestimmten Parametern ermittelte man die in vivo Blutungszeit.

Im Folgenden werden der Verwendungszweck, benötigte Materialien, das Testprinzip und die Durchführung der einzelnen Tests näher beschrieben. Weiterhin werden Angaben zu Referenzbereichen

gemacht.

2.5.1 in vivo Blutungszeit

Hierbei handelt es sich um ein Screeningverfahren bei Verdacht auf das Bestehen einer Thrombozytenfunktionsstörung oder eines von Willebrand-Syndroms.

Verwendet wurde die Methode nach Ivy, da diese am besten standardisiert ist. Man legt am Oberarm des Patienten eine Manschette mit einem Druck von 40 mmHg an und setzt am Unterarm zwei stichförmige Inzisionen einer definierten Länge und Tiefe. Danach wird die Zeit vom Eintritt der Blutung bis zu deren Stillstand gemessen. Werte über 360 Sekunden werden als pathologisch eingestuft. Zum Einsatz kam die automatische Stechhilfe PRECISETTE der Firma Knoll Feinmechanik. Mit diesem Gerät kann die Schnitttiefe und –länge variiert werden. Standardisiert wird eine Schnitttiefe von 4 mm und eine Schnittlänge von 1,5 mm eingestellt.

2.5.2 in vitro Blutungszeit

Auch hier handelt es sich um ein Verfahren zur Erkennung von vererbten, erworbenen oder durch Thrombozytenaggregationshemmer induzierte Thrombozytenfunktionsstörungen.

Verwendet wurde hier das Analysesystem PFA-100[®] mit den Materialien Dade PFA Messzelle Kollagen/Epinephrin und Dade PFA Messzelle Kollagen/ADP der Firma Dade Behring. PFA-100[®] ist ein Analysesystem bestehend aus Gerät und Messzelle, welches in vitro den Prozess der Thrombozytenadhäsion und –aggregation simuliert.

Die PFA-Messzelle besteht aus einer Kapillare, dem Probenreservoir und der biologisch aktiven Membran mit einer zentralen Öffnung. Die Messzelle muss zunächst auf Raumtemperatur gebracht werden und danach in die Kassette eingesetzt werden. Im Folgenden wird das Probenreservoir mit mindestens 800 µl Vollblut gefüllt und der Testablauf

gestartet. Die antikoagulierte Blutprobe wird aus dem Probenreservoir mit konstantem Druck durch die Kapillare zu einer mit Kollagen (2 µg), einem subendotheliales Protein, das die anfängliche Matrix für die Thrombozytenadhäsion bildet, beschichteten Filterapertur geleitet. Hierbei werden in der Kapillare die hämodynamischen Bedingungen einer Arteriole und mit der Apertur die Verletzung der Gefäßwand simuliert. Weiterhin ist die Membran mit einem physiologischen Agonisten Epinephrin (10 µg) oder ADP (Adenosin-5'-Diphosphat, 50 µg) beschichtet. Durch die Thrombozytenaggregation und schließlich durch die Bildung eines Plättchenthrombus an der Öffnung wird der Blutfluss vermindert bis er vollkommen sistiert. Die Verschlusszeit, vom Beginn des Tests bis zum vollständigen Membranverschluss wird von dem PFA-100® Gerät ermittelt und ausgegeben.

Die beiden Messzellen Kollagen/Epinephrin und Kollagen/ADP haben einen unterschiedlichen Verwendungszweck. Kollagen/Epinephrin wird zur Erkennung von intrinsischen Thrombozytendefekten, der von Willebrand-Krankheit und Einnahme von Thrombozytenaggregationshemmern angewendet. Mit der Kollagen/ADP-Messzelle wird überprüft, ob pathologische Ergebnisse der Kollagen/Epinephrin-Messzelle auf Acetylsalicylsäure zurückzuführen sind.

Die Kosten zur Bestimmung der in vitro Blutungszeit betragen 52,46 Euro.

Als Referenzbereiche wurden für Kollagen/Epinephrin bei 74-165 Sekunden und für Kollagen/ADP bei 52-122 Sekunden angesetzt.

2.5.3 Thromboplastinzeit (Quick)

Dies ist ein Suchtest auf Gerinnungsstörungen im Bereich des exogenen Systems, also auf Defizite der Faktoren II, V, VII und X. Weitere Indikationen können ein präoperatives Screening auf

Hämostasestörungen, die Überwachung und Steuerung der Therapie mit Vitamin K-Antagonisten oder die Überprüfung der hepatischen Syntheseleistung bei Lebererkrankungen sein.

Das Prinzip der Methode ist, dass durch Inkubation von Plasma mit der optimalen Menge Thromboplastin und Calcium der Gerinnungsvorgang in Gang gesetzt wird und dabei die Zeit bis zur Fibringerinnung gemessen wird.

Als Untersuchungsmaterial verwendet man venöses plättchenarmes Citratplasma, das durch Zentrifugation (mindestens 10 min bei 1500 x g) von Natriumcitrat-Venenblut (1:9) erzeugt wird.

Das Reagenz Thromborel S, ein lyophilisiertes Thromboplastin aus Human-Plazenta, Calciumchlorid und Stabilisatoren müssen vor Testdurchführung auf 37 °C erwärmt werden.

Zur Durchführung werden in ein auf 37 °C vorgewärmtes Teströhrchen 100 µl Citratplasma pipettiert und 1 Minute bei 37 °C inkubiert, danach werden 200 µl Thromborel S zugefügt und die Gerinnungszeit bestimmt.

Als Referenzbereich wurde 80- 120 % der Norm angesetzt.

Die Bestimmung dieses Parameters führt zu Kosten in Höhe von 4,08 Euro.

2.5.4 partielle Thromboplastinzeit (PTT)

Die aktivierte partielle Thromboplastinzeit ist ein Funktionstest, der das endogene Gerinnungssystem in seiner Gesamtheit erfasst. Er wird als Suchtest bei Verdacht auf hämorrhagische Diathesen, auf Hämophilie und auf das von Willebrand-Syndrom eingesetzt. Darüber hinaus ist es ein allgemein anerkanntes Testverfahren zur Überwachung der Heparintherapie. Auch das Vorhandensein unspezifischer Antikörper, z. B. Lupus-antikoagulans-ähnliche Substanzen können zu einer Verlängerung der partiellen Thromboplastinzeit führen.

Das allgemeine Prinzip beruht auf einer Aktivierung des Gerinnungssystems durch ein partielles Thromboplastin, es handelt sich dabei um ein Phospholipid. Partielles Thromboplastin alleine vermag die Gerinnungskaskade nur unvollständig in Gang zu setzen, weshalb ein Oberflächenaktivator zugesetzt wird. Dann spricht man von der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit.

Als Probenmaterial verwendet man frisch entnommenes Natriumcitratblut, welches möglichst bald nach Abnahme 10 Minuten bei 1000 x g zentrifugiert werden soll.

Bei dem Reagenz handelt es sich um das Actin FS Reagenz. Das sind gereinigte Sojabohnenphospholipide in $1,0 \times 10^{-4}$ M Essigsäure gepuffert, stabilisiert und konserviert. Weiterhin wird 0,02 M Dade Calciumchlorid benötigt.

Zu Beginn des Testvorgangs wird Calciumchlorid und 0,1 ml Actin FS auf 37 °C vorgewärmt. Anschließend pipettiert man 0,1 ml Actin FS und 0,1 ml Plasma in ein Kunststoffröhrchen und inkubiert das Ganze bei 37 °C 180 Sekunden. Danach erfolgt die Zugabe von Calciumchlorid, alles wird gut gemischt und die Stoppuhr gestartet, nach 20 Sekunden wird erstmals die Gerinnung überprüft.

Werte über 40 Sekunden wurden als pathologisch eingestuft.

Die Bestimmung der PTT kostet 4,08 Euro.

2.5.5 Antithrombin III (AT III)

Antithrombin III ist der wichtigste physiologische Inhibitor der Serin-Proteasen. Er inhibiert Thrombin, Faktor Xa und Faktor IXa mit etwa gleicher Aktivität. Faktor XIa, Faktor XIIa und Kallikrein werden in geringerem Ausmaß inhibiert. In Gegenwart von Heparin wird die Reaktion von AT III mit Thrombin und Faktor Xa drastisch beschleunigt (um das 1000-2000fache) und bewirkt dadurch eine stärkere Hemmung der aktivierten Gerinnungsfaktoren. Die Bestimmung des physiologisch

aktiven AT III erlaubt die Diagnose von angeborenen oder erworbenen AT III Mangel, insbesondere bei Vorliegen thrombembolischer Erkrankungen. Erworbene AT III Mängel treten häufig in Folge eines erhöhten Verbrauchs nach großen Operationen oder infolge disseminierten intravaskulären Gerinnung bei Sepsis, Nephrosen, Leberparenchymschäden und östrogenhaltigen Kontrazeptiva auf. Folglich ermöglicht die Bestimmung des AT III ein frühzeitiges Erkennen von Patienten mit einem erhöhten Thromboserisiko.

Die AT III-Aktivität-Bestimmung erfolgt indirekt mittels Inhibition von Thrombin oder Faktor Xa. Das AT III der Probe wird durch Heparin in einen Inhibitor vom Soforttyp überführt und inaktiviert vorgelegtes Thrombin. Die verbleibende Restmenge des zugesetzten Enzyms wird mittels Spaltung eines chromogenen Substrats bestimmt. Die gemessene Extinktionsänderung ist der AT III-Aktivität umgekehrt proportional.

Tabelle 3: Reagenzien zur AT III-Bestimmung

Reagenz	Zusammen- setzung	Vorbereitung
Thrombin	vom Rind, lyophilisiert mit Zusatz von Heparin und Aprotinin	in Pufferlösung lösen 30 min bei 15 bis 25 °C inkubieren
Substrat 4 mmol/l	Tosylglycyl-L-prolyl- Larginyl-5-animo-2- nitrobenzoesäure- isopropylamid	im destillierten Wasser auflösen
Pufferlösung	Tris (100 mmol/l), NaCl (8,7 g/l), pH 8,2	

Standard-
Humanplasma

Kontrollplasma

Zur Plasmagewinnung wird 1 Teil Natriumcitrat (0,11 mol/l) mit 9 Teilen Venenblut gemischt und sofort bei mindestens 1500 x g mindestens 10 Minuten zentrifugiert.

Zur Testdurchführung werden 1 µl Citratplasma mit 60 µl Thrombin-Reagenz in den Analyseautomaten pipettiert und bei 37 °C inkubiert. Danach erfolgt die Zugabe von 10 µl Substrat-Reagenz und schließlich das Messen der Extinktionsänderung bei 405 nm.

Der Referenzbereich liegt bei 85- 115 % der Norm.

Die Kosten zur Bestimmung der AT III- Aktivität liegen bei 6,41 Euro.

2.5.6 D-Dimere

D-Dimere gehören zu den Fibrinspaltprodukten. Es sind lösliche Fragmente mit heterologer Zusammensetzung. Sie entstehen durch zwei gleichzeitig ablaufende Phänomene. Zum Einen durch Koagulation von Fibrinogen durch Thrombin und Faktor XIIIa zu stabilisiertem Fibrin. Andererseits durch Auflösung eines Fibringerinsels durch Plasmin. D-Dimere sind folglich Endprodukte der Fibrinolyse.

Die wichtigste Indikation zur Bestimmung der D-Dimere ist die Ausschlussdiagnose einer Thrombose. Liegt die D-Dimer-Konzentration unterhalb des Grenzwertes kann bei ambulanten Patienten ein thrombotisches Geschehen ausgeschlossen werden. Unabhängig vom Auftreten einer Thrombose können viele physiologische und klinische Situationen zu einem Anstieg der D-Dimere führen wie zum Beispiel das Alter, eine Schwangerschaft, Hämatome, Tumoren, entzündliche Syndrome usw. Weitere Indikationen zur Bestimmung der

Fibrinospaltprodukte sind die disseminierte intravasale Gerinnung (DIC) (vor allem bei Sepsis, Tumoren, Verbrennungen und Präeklampsie) und die Überwachung einer fibrinolytischen Therapie.

Bei dem Test (VIDAS D-Dimer New) handelt es sich um einen automatisierten quantitativen Test für Vidas Geräte zur immunenzymatischen Bestimmung von Fibrinospaltprodukten in Humanplasma mit den ELFA-Verfahren (Enzyme Linked Fluorescent Assay).

Tabelle 4: Reagenzien zur D-Dimer-Bestimmung

Material	Zusammensetzung	Vorbereitungen
Festphasenrezeptor	mit monoklonalem anti-D-Dimer-Immunglobulinen beschichtet	gebrauchsfertig
Konjugat	monoklonale, mit alkalischer Phosphatase markierte anti-D-Dimer-Immunglobuline in Tris-Puffer (0,05 mol/l; pH 6,5) + Pferdeserum + 0,9 g/l Natriumazid (400µl)	gebrauchsfertig
Waschlösung	TRIS-Puffer (0,01 mol/l; pH 7,3) + chemische Stabilisatoren + 0,9 g/l Natriumazid (600 µl)	gebrauchsfertig
Verdünnungsmittel	TRIS-Puffer (0,05 mol/l; pH 7,4) + Kälberserum + chemische und Protein- Stabilisatoren + 0,9 g/l Natriumazid	gebrauchsfertig

	(600 µl)	
Küvette mit Substrat	4 Methyl-umbelliferyl-phosphat (0,6 mmol/l) Diethanolamin (0,62 mol/l) + 1 g/l Natriumazid (300 µl)	gebrauchsfertig
Kontrollen und Kalibratoren (200 µl)		in 2 ml Verdünnungsmittel auflösen, 20 min warten und dann mischen

Es soll ausschließlich Trinatriumcitrat-Venenblut verwendet werden, welches sobald wie möglich zentrifugiert wird, um Plasma (benötigt werden 200 µl) zur Testdurchführung bereitzustellen.

Das Testprinzip verbindet einen zweistufigen Enzymimmunoassay nach der Sandwich-Methode mit einer abschließenden Fluoreszenzmessung. Alle Reaktionsschritte werden von dem Gerät automatisch durchgeführt. Der Testvorgang dauert circa 35 Minuten. Danach liegen die Ergebnisse vor.

Zunächst wird die Probe in die Küvette übertragen, die einen monoklonalen mit alkalischer Phosphatase markierten anti-D-Dimer-Antikörper enthält. Im Festphasenrezeptor wird das Gemisch Probe und Konjugat aspiriert und wieder abgegeben. Das Antigen bindet dabei an das Konjugat und an den Festphasenrezeptor. Es bildet sich ein sogenannter „Sandwich“. Danach erfolgt ein zweiter Durchlauf, indem die restlichen Antigenbindungsstellen gesättigt werden und schließlich erfolgt in einem Waschvorgang die Entfernung der nichtgebundenen Bestandteile. Im Folgenden finden zwei Nachweisschritte statt. Bei

jedem Nachweisschritt wird das Substrat (4 Methyl-umbelliferylphosphat) katalytisch durch das Enzymkonjugat in ein Produkt (4 Methyl-umbelliferon) überführt, dessen Fluoreszenz bei 450 nm gemessen wird. Die Intensität der Fluoreszenz ist der Antigen-Konzentration in der Probe proportional.

Als pathologisch wurden die Werte bei Überschreitung des Grenzwertes von 0,3 mg/dl interpretiert.

Die Bestimmung der D-Dimere führt zu Kosten in Höhe von 20,98 Euro.

2.5.7 Plasmin-Inhibitor

Plasmin-Inhibitor auch als α_2 -Antiplasmin bekannt, ist der wichtigste Inhibitor des fibrinolytischen Enzyms Plasmin und damit ein Regulativ des fibrinolytischen Systems. Die Indikation zur Bestimmung der Plasmin-Inhibitor-Aktivität ist zum Einen der kongenitale Mangel, dabei kommt es zu Blutungen, die einige Stunden nach der primären Verletzung auftreten. Die Gerinnung und der Wundverschluss starten normal, der hämostatische Verschluss ist jedoch instabil und bricht vorzeitig zusammen. Eine weitere Indikation ist der Verdacht auf Hyperfibrinolyse, vor allem bei Verbrauchskoagulopathien oder bei Operationen an Organen mit hohem Gehalt an Plasminogen-Aktivatoren. Aber auch die Kontrolle einer fibrinolytischen Therapie ist ein Grund zur Bestimmung der Plasmin-Inhibitor Aktivität.

Tabelle 5: Reagenzien zur Plasmin-Inhibitor-Bestimmung

Reagenz	Zusammensetzung	Vorbereitung
S-2403 8,4 mg	chromogenes Substrat S-2403 mit Mannitol als Füllstoff	Auflösen mit 10 ml destilliertem Wasser
Plasmin-Lösungsmittel 10 ml	sterile Glycerinlösung mit 2 mmol/l HCl	

Puffer, Konzentrat 10 ml	Trispuffer, Konzentration nach Verdünnung: pH 7,4, mit 0,15 mol/l Methylamin und 0,01 % Tween 80	
Plasmin 8 nkat	lyophilisiertes humanes Plasmin	<p>1. Verdünnung</p> <p>Auflösen mit 4 ml Plasmin-Lösungsmittel, um das Plasmin Konzentrat , 2 nkat/ml zu erhalten. Vor der nächsten Verdünnung 20 min bei Raumtemperatur stehen lassen.</p> <p>2. Verdünnung</p> <p>Das Plasmin Konzentrat 1:2,5 mit Puffer- Arbeitslösung verdünnen um eine Konzentration von 0,8 nkat/ml zu erhalten.</p>
humanes Normplasma		
Kontrollplasmen		

Als Probenmaterial wird Plasma benötigt. Zur Plasmaherstellung werden 9 Teile frisches, venöses Vollblut mit 1 Teil 0,1 mol/l Natriumcitrat gemischt und 10 bis 20 Minuten mit 2000 x g bei 20 bis 25 °C zentrifugiert.

Das Testverfahren ist eine photometrische Bestimmung der Plasmin-Inhibitor- Aktivität mittels Mikroplatten. Nach Inkubation von verdünntem

Plasma mit Plasmin im Überschuss kommt es zu einer Komplexbildung zwischen dem im Plasma vorhandenem Plasmin-Inhibitor und dem Plasmin. Die verbleibende Menge an Plasmin hydrolysiert das chromogene Substrat S-2403. Die entstandene Färbung ist umgekehrt proportional zur Plasmin-Inhibitor Konzentration und wird photometrisch bei 405 nm gemessen.

Tabelle 6: Plasmin-Inhibitor Testdurchführung

Material	Durchführung	Mengen- und Zeitan-gaben
Verdünnte Proben/ Kontrollen/ Standard	auf Mikroplatte pipettieren	50 µl
	Inkubation bei 37 °C	2- 6 min
Plasmin-Arbeitslösung	mischen	50 µl
	Inkubation bei 37 °C	40 s
S-2403		50 µl
	Inkubation bei 37 °C	180 s
Essigsäure 20 %	mischen	50 µl
	Messung der Absorption bei 405 nm	

Die Referenzspanne liegt bei 80- 120 % der Norm.

Die Bestimmung der Plasmin-Inhibitor-Aktivität nach diesem Verfahren führt zu Kosten in Höhe von 8,16 Euro.

2.5.8 Fibrinogen

Fibrinogen wird in der Leber gebildet. Es ist zum einen ein Akute-Phase-Protein und steigt bei entzündlichen Erkrankungen mit einer Verzögerung von 24 bis 48 Stunden auf hohe Konzentrationen an. Zum Anderen spielt es im Rahmen der Hämostase als Substrat der plasmatischen Gerinnung. Die Aktivierung der Gerinnungskaskade und schließlich die Thrombin-katalysierte Abspaltung der Fibrinopeptide A und B führt über die Polymerisation zu Fibrin.

Sowohl erniedrigte als auch erhöhte Werte von Fibrinogen stellen eine Indikation zur weiteren Überwachung der Fibrinogen-Konzentrationen dar. Erniedrigte Werte findet man bei erworbenen Hypo- und Afibrinogenämien. Besonders infolge intravaskulärer Proteolyse von Fibrinogen durch Thrombin und Plasmin. Weitere Ursachen können verminderte Produktion (z.B. bei Lebererkrankungen) oder auch ein erhöhter Abbau (z.B. bei Schock oder Karzinomen) sein. Angeborene Hypofibrinogenämien werden selten beobachtet. Vorübergehend erhöhte Werte werden in Folge des Verhaltens von Fibrinogen als Akute-Phase-Protein gefunden: nach Traumata, nach Operationen, nach einem Herzinfarkt, aufgrund von Infektionen aber auch bei Neoplasien steigen die Werte an.

Bei der Methode zur Bestimmung der Fibrinogenkonzentration handelt es sich um eine Modifikation der Methode nach Clauss. Dabei wird Citratplasma mit einem großen Überschuss an Thrombin gebracht. Unter definierten Bedingungen ist die Bildungsgeschwindigkeit eines Gerinnsels proportional zur Fibrinogenkonzentration.

Tabelle 7: Reagenzien zur Fibrinogen-Bestimmung

Reagenz	Zusammensetzung	Vorbereitung
Multifibren U	Thrombin vom Rind (50 IU/ml) Fibrinaggregations- verzögerndes Peptid (0,15 g/l) Calciumchlorid (1,5 g/l) Hexadimethrimbromid (15 mg/l) Polyetylen glykol 6000 (0,8 g/l) Natriumchlorid (6,4 g/l) Albumin vom Rind (10 g/l) Natriumacid (< 1 g/l)	auf 37 °C erwärmen
Kontrollplasma		

Patientenplasma stellt das Untersuchungsmaterial dar. Dieses wird durch Mischen von 1 Teil Natriumcitrat-Lösung (0,11 mol/l) mit 9 Teilen Venenblut und 10 Minuten zentrifugieren bei 1500 x g hergestellt.

Zur Testdurchführung werden in ein auf 37 °C temperiertes Teströhrchen 100 µl Probe pipettiert und bei 37 °C 60 Sekunden lang inkubiert. Anschließend werden 200 µl Fibrinogenreagenz dazupipettiert und die Gerinnungszeit bestimmt. Die Fibrinogenkonzentration wird in mg/dl angegeben. Sie kann in den vorliegenden Wertetabellen abgelesen werden.

Der Referenzbereich liegt bei 170- 410 mg/dl.

Die Fibrinogenbestimmung nach Clauss kostet 5,83 Euro.

2.5.9 Hämoglobin

Die Indikation zur Bestimmung des Hämoglobinwertes ist die Diagnostik, Verlaufs- und die Therapiebeurteilung von Anämien, Polyglobulien und Polyzythämien. Im Rahmen der Studie diente die Hämoglobinbestimmung hauptsächlich der Beurteilung der Volumensituation des Patienten vor allem innerhalb der ersten Stunden nach der Operation. Verdünnungseffekte (Volumensubstitution) mit abnehmenden Hämoglobinkonzentrationen sollten auf eine verstärkte Blutungneigung und Verbrauchskoagulopathie deuten.

Bei der Bestimmungsmethode handelt es sich um eine Hämoglobincyanid-Methode. Kaliumferricyanid dient als Reagenz (ADVIA 120 HGB), EDTA-Blut wird als Untersuchungsmaterial eingesetzt. Während des Testvorgangs werden die zweiwertigen Eisenatome des Hämoglobins zu dreiwertigen Eisenatomen durch Kaliumferricyanid oxidiert. Es entsteht Hämoglobin, das sich mit Cyanidionen zu Hämicyanid generiert. Hämicyanid hat ein Absorptionsmaximum bei 540 nm. Die Absorption von Hämicyanid ist bei 540 nm proportional der Hämoglobin-Konzentration.

12- 18 g/dl wurden als Referenzbereich zur Auswertung herangezogen. Die Kosten für die gesamte Blutbildbestimmung betragen 0,90 Euro.

2.5.10 Hämatokrit

Der Hämatokrit beschreibt das Verhältnis des Volumens der roten Blutzellen zum Volumen des Gesamtblutes. Dieses wird mit Hilfe der Mikrohämatokrit-Methode bestimmt. Dabei werden 1 ml der antikoagulierten Vollblut-Probe (Heparin oder EDTA als Antikoagulans) in einer Borsilatglaskapillare oder Natronkalk-Kapillare bei mindestens 10000 Umdrehungen 5 Minuten zentrifugiert. Danach kann das Verhältnis des Volumens der roten Blutzellen zum Volumen des Gesamtblutes der Probe berechnet werden. Das Ergebnis wird als Dezimalanteil oder als Prozent angegeben. Man setzt den Referenzbereich bei 37- 52 %, wobei dieser je nach Körpergewicht und

Geschlecht stark variieren kann.

In der Studie lag der hauptsächliche Grund zur Bestimmung des Hämatokrits in der Beurteilung von Hämodilution und der Hämokonzentration, vor allem in der postoperativen Phase. Weitere Indikationen zur Bestimmung des Hämatokrits können die Diagnostik von Anämie, Polyzythämie und Polyglobulie sein. Auch zur Berechnung des mittleren Zellvolumens (MCV) und der mittleren korpuskulären Hämoglobinkonzentration (MCHC) wird die Hämatokritangabe benötigt.

2.5.11 Thrombozytenzahl

Die Indikation zur Bestimmung der Thrombozytenzahl ist die Abklärung von Blutungsneigungen, myeloproliferativen Erkrankungen und ein erhöhter Verbrauch. Thrombozytopenien können ihre Ursachen in Umsatzstörungen haben, die immunologisch, mechanisch, parainfektios bedingt sein können. Auch die intravasale Gerinnung und der Hypersplenismus stellen Umsatzstörungen dar. Weiterhin können Bildungsstörungen der Grund für Thrombozytopenien sein. Diese sind entweder idiopathisch (Panmyelopathien) oder symptomatisch (bei Knochenmarkverdrängung, Vitaminmangel, Toxizität von chemischen Substanzen, ionisierende Strahlung). Thrombozytosen findet man als reaktive Vermehrungen nach Blutungen, Operationen und Splenektomie. Auch myeloproliferative Erkrankungen können die Ursache sein. Die wichtigsten Indikationen im Rahmen der Studie waren die Verbrauchsthrombozytopenie und damit eine erhöhte Blutungsneigung und eine eventuelle reaktive Vermehrung nach der Operation und damit ein gesteigertes Risiko für ein thrombotisches Geschehen.

Die Bestimmung der Thrombozytenzahl erfolgt mit dem Partikelzählgerät (Coulter-Counter). Das Prinzip beruht auf einer Erhöhung des elektrischen Widerstandes bei Durchtritt der in einem leitfähigen Medium aufgeschwemmten Zellen durch eine Öffnung. Als Untersuchungsmaterial wird EDTA-Blut benötigt. Zuvor wird eine zytochemische Reaktion durchgeführt. Man verwendet hierfür das

Reagenz ADVIA 120 RBC/PLT, welches Natriumdodecylsulfat und Glutaraldehyd enthält, das eine Aufkuglung der Thrombozyten bewirkt. Danach ist ihre Größe keine Variable mehr. Nach einer Fixierung der Thrombozyten kann die Zählung durchgeführt werden.

Der Referenzbereich liegt bei 150000- 450000/ μ l.

2.5.12 C-reaktives Protein (CRP)

Das C-reaktiven Protein ist ein Akute-Phase-Protein. Die Bestimmung von CRP dient der Erkennung systematischer Entzündungsgeschehen, zur Beurteilung von Antibiotikatherapien, der Erkennung intrauteriner Infektionen, der Abgrenzung von Infektionen und Abstoßungsreaktionen und der Früherkennung von postoperativen Komplikationen (Wundinfektionen, Thrombosen, Pneumonie). Die wichtigsten Gründe im Rahmen der Studie waren die Erkennung postoperativer Infektionen, die zu einer Sepsis und dann eventuell zu einer Verbrauchskoagulopathie führen könnten. Weitere Indikationen waren der Anstieg von CRP bei thrombotischen Geschehen und bei Neoplasien.

Die Bestimmungsmethode beruht auf dem Prinzip des immunologischen Agglutinationstests mit Reaktionsverstärkung durch Latex. Zum Einsatz kam der CRPwr-Test von Scil Diagnostics, ADVIA Chemistry Systeme.

Tabelle 8: Reagenzien zur CRP-Bestimmung

Reagenz	Zusammensetzung
Puffer (40 ml)	Glycine Puffer, pH 7,0 (1,28 %) NaCl (0,58 %) BSA (1,00 %) Polyethylenglycol (2,0 %) EDTA (1,86 %) Material zur Reduzierung des nicht-spezifischen Faktors (1,5 %) Konservierungsmittel

anti-CRP Antikörper Latex (40 ml)	Latex absorbiert mit anti-human CRP Antikörper (Kanninchen) (0,2 %) Glycine buffer, pH 7,3 (1,28 %) NaCl (0,58 %) BSA (0,1 %) Konservierungsmittel
Kalibratoren und Kontrollen	
NaCl (0,9 %)	

Zur Testdurchführung werden der Probe (Serum, Li Heparinat-EDTA Plasma) zunächst der Puffer und anschließend der Anti-CRP Antikörper Latex zugegeben. Danach beginnt die Immunreaktion. Dabei reagieren auf Latex gebundene anti-CRP Antikörper mit dem Antigen in der Probe und formen einen unlöslichen Antigen-Antikörper Komplex. Die Agglutination wird turbidimetrisch gemessen.

Pathologisch werden die Werte ab einer Konzentration von 5 mg/dl angesehen.

Die Bestimmung der Konzentration von C-reaktivem-Protein kostet 3,00 Euro.

2.5.13 Gerinnungsfaktoren VIII und IX

Die Indikation zur Bestimmung der Gerinnungsfaktoren ist der Verdacht auf kongenitale oder erworbene Faktoren-Mangelzustände, die Abklärung der Ursache eines pathologischen Ausfalls der partiellen Thromboplastinzeit, die Unterscheidung zwischen Dysproteinämien und Protein-Bildungsstörungen und die Überwachung einer Substitutionstherapie. Faktor IX-Bestimmung wird ebenfalls zur Diagnose einer Leberzirrhose und einer Verbrauchskoagulopathie eingesetzt.

Das Prinzip der Methode ist, dass ein Mangel an einem Faktor des

intrinsischen Systems zu einer Verlängerung der partiellen Thromboplastinzeit (PTT) führt. Zur Einzelfaktorbestimmung wird die PTT einer Mischung aus einem Mangelplasma und dem Patientenplasma gemessen. Ein Patientenplasma, welches einen Mangel an einen der Faktoren aufweist, wird das Defizit des Mangelplasmas nicht ausgleichen können. Folglich resultiert eine Verlängerung der PTT.

Als Reagenzien werden Mangelplasmen (Faktor VIII bzw. Faktor IX) benötigt. Es handelt sich dabei um lyophilisierte Humanplasmen mit einer Restaktivität der Faktoren kleiner als 1 %, die Aktivität der übrigen Gerinnungsfaktoren liegt bei über 40 % der Norm, der Fibrinogengehalt bei 1 g/l. Weiterhin enthalten die Plasmen Mannit zur Stabilisierung. Zusätzlich benötigte Reagenzien sind Pathrombin, Calciumchlorid-Lösung 0,025 mol/l, Imidazol-Pufferlösung, Standard-Humanplasma und Kontrollplasma.

Zur Probengewinnung wird 1 Teil Natriumcitrat-Lösung 0,11 mol/l mit 9 Teilen Venenblut verdünnt und 10 Minuten bei mindestens 1500 x g zentrifugiert.

Vor der Durchführung des Tests wird die Plasmaprobe in einem Verhältnis 1:5 in Imidazol-Pufferlösung verdünnt. In ein auf 37 °C vorgewärmtes Teströhrchen werden 100 µl Mangelplasma, 100 µl Probenverdünnung, 100 µl Pathrombin-Reagenz pipettiert und bei 37 °C 6 Minuten inkubiert. Danach werden 100 µl Calciumchlorid zugefügt, der Koagulometer gestartet und die Gerinnungszeit gemessen. Der Gehalt an Gerinnungsfaktoren wird an einer Bezugskurve in % der Norm abgelesen. Bei einem Faktorgehalt über 100 % der Norm sind weitere Bestimmungen mit höheren Probenverdünnungen nötig.

Der Referenzbereich wurde auf 70- 140 % der Norm festgelegt.

Die Kosten zur Bestimmung der Gerinnungsfaktoren VIII und IX betragen jeweils 26,81 Euro.

2.5.14 von Willebrand- Faktor (vWF)

Der von Willebrand-Faktor (vWF) spielt eine Schlüsselrolle in der primären Hämostase. Dabei handelt es sich um ein multifunktionelles Glykoprotein. Er ist zum Einen Trägerprotein für Faktor VIII und schützt diesen vor einem vorzeitigen Abbau durch das Protein C. Weiterhin vermittelt er über die Anhaftung an Plättchenmembranrezeptoren, GP Ib und GP IIb/IIIa, eine Plättchenaggregation. Eine Rolle bei der primären Hämostase kommt ihm, durch eine Vermittlung der Plättchenadhäsion an das Subendothel, zu. Der vWF wird im Endothel, in Megakaryozyten und Thrombozyten synthetisiert und in das Plasma abgegeben.

Die Differentialdiagnose zwischen Hämophilie A und dem von Willebrand-Syndrom aber auch die Diagnose von Leber- und Gefäßerkrankungen sind wichtige Anwendungsgebiete der Tests.

Bei dem Testprinzip handelt es sich um ein Sandwich-ELISA. In den Vertiefungen der ELISA-Teststreifen sind polyklonale Anti-vWF Antikörper enthalten. Verdünnte Plasmaproben werden in den Vertiefungen inkubiert. Während der Inkubationszeit binden vWF-Antigene an die immobilisierten Antikörper, gleichzeitig erfolgt auch die Konjugatreaktion. Das Anti-vWF-Peroxidase-Konjugat reagiert mit gebundenem vWF-Antigen. Ungebundene Plasmabestandteile und ungebundenes Konjugat werden herausgewaschen. Im Folgenden Inkubationsschritt erfolgt die Substratreaktion, wobei die Peroxidase des Konjugats mit dem Substrat H_2O_2 das Chromogen zu einer blaugefärbten Substanz umsetzt. Zu einer Beendigung der Reaktion kommt es durch Zugabe von Schwefelsäure. Gleichzeitig erfolgt ein Farbumschlag nach gelb. Die vWF-Antigen-Konzentration ist der Farbintensität proportional. Bei einer Wellenlänge von 450 nm wird die Extinktion gemessen und schließlich wird über eine Bezugskurve die Konzentration des vWF-

Antigens quantitativ bestimmt.

Tabelle 9: Reagenzien zur Bestimmung des vWF-Antigens

Reagenz	Zusammensetzung	Vorbereitung
ELISA-Teststreifen	mit polyklonalem Anti-vWF beschichtet	auf Raumtemperatur bringen
Waschpufferkonzentrat	detergenzhaltig 0,01 % Merthiolat	auf Raumtemperatur bringen
Inkubationspuffer	enthält Stabilisatoren 0,01 % Merthiolat	auf Raumtemperatur bringen
Kalibratoren	lyophilisiert	auf Raumtemperatur bringen; Rekonstituieren mit 500 µl Aqua dest.; Verdünnen mit Inkubationspuffer im Verhältnis 1:25
Kontrollplasmen		auf Raumtemperatur bringen; Rekonstituieren mit 500 µl Aqua dest.; Verdünnen mit Inkubationspuffer im Verhältnis 1:25
Konjugat	polyklonale	auf

	Anti-vWF-Peroxidase	Raumtemperatur bringen
Chromogenes Substrat	Tetramethylbenzidin	auf Raumtemperatur bringen
Stopplösung	Schwefelsäure 1,9 mol/l	auf Raumtemperatur bringen
Waschpuffer	1 Volumenanteil Waschpufferkonzentrat und 9 Volumenteile Aqua dest.	
Konjugatgebrauchslösung	1 Volumenanteil Konjugat und 50 Volumenteile Inkubationspuffer	

Als Probenmaterial wird Plasma verwendet. Dabei werden 9 Teile Venenblut mit 1 Teil Natriumcitratlösung gemischt und bei mindestens 2500 x g 15 Minuten zentrifugiert. Vor Testdurchführung wird die Probe mit dem Inkubationspuffer in Verhältnis 1:25 verdünnt.

Tabelle 10: Durchführung des Tests zur vWF-Antigen-Bestimmung

Vorgang	Durchführung	Mengen- und Zeitangaben
Probeninkubation	verdünnte Kalibratoren verdünnte Kontrollplasmen verdünnte Proben in Teststreifen-Vertiefungen pipettieren	50 µl

Konjugatreaktion	Konjugatgebrauchslösung in Testvertiefung pipettieren	50 µl
	bei 37 °C inkubieren	45 min
Waschen	Waschpuffer	3 x 200 µl
Substratreaktion	Substratlösung in Testvertiefungen pipettieren	100 µl
	bei Raumtemperatur inkubieren	15 min
Stoppen	Stopplösung in Testvertiefungen pipettieren	100 µl
Messen	ELISA-Reader, 450 nm	10 s schütteln
		Messung innerhalb von 10 min

Die Konzentrationsbestimmung der Proben erfolgt durch Ablesen an der Bezugskurve. Im Falle, dass der Extinktionswert der Probe über dem des Standards liegt, muss eine Verdünnung der Probe mit dem Inkubationspuffer im Verhältnis 1:1 durchgeführt werden.

Als Referenzbereich wurden 40- 190 % der Norm angesetzt, wobei dieser in Abhängigkeit vom Alter und Blutgruppe variieren kann.

Die Bestimmung des vWF-Antigens führt zu Kosten in Höhe von 14,57 Euro.

2.5.15 Ristocetin-Kofaktor

Die Ristocetin-Kofaktor-Aktivitätsbestimmung dient der Unterstützung der Diagnose des von Willebrand-Syndroms und von Erkrankungen mit Veränderungen der Ristocetin-Kofaktor-Aktivität. Dabei handelt es sich um Gefäßendothelläsionen und Entzündungen. Weiterhin dient es dem präoperativen Screening von Blutungsneigungen.

Benötigte Reagenzien sind zum Einen BC von Willebrand-Reagenz von Dade Behring Marburg. Dieses enthält stabilisierte Plättchen, Ristocetin und EDTA in lyophilisierter Form. Des Weiteren wird ein Kontrollplasma und ein Standard-Humanplasma benötigt.

Als Untersuchungsmaterial verwendet man Plasma, welches durch Mischen von 1 Teil Natriumcitratlösung mit 9 Teilen Venenblut und anschließender 10-minütiger Zentrifugation bei 1500 x g erzeugt wird. Das Reagenz misst die Aktivität des Ristocetin-Kofaktors. Der Ristocetin-Kofaktor der Probe verursacht in Gegenwart des Ristocetins eine Agglutination der im Reagenz enthaltenen stabilisierten Plättchen. Dabei nimmt die Trübung des Reaktionsansatzes ab. Das Gerinnungsgerät misst die Veränderung der optischen Dichte und bestimmt automatisch die Ristocetin-Kofaktor-Aktivität der Probe in % der Norm. 50- 150 % der Norm wurden als Referenzbereich angesetzt.

Die Bestimmung der Ristocetin-Kofaktor-Aktivität kostet 11,66 Euro.

2.5.16 Bezug der Materialien

Benötigte Materialien zur Bestimmung.

- der in vitro Blutungszeit
- der Thromboplastinzeit
- der partiellen Thromboplastinzeit

- der Gerinnungsfaktoren VIII und IX
- des Ristocetin-Kofaktors
- von Antithrombin III
- von Fibrinogen

wurden von der Dade Behring Marburg GmbH bezogen.

Materialien zur Bestimmung des von Willebrand-Antigens wurden von der Technoclone GmbH, Wien bezogen.

Reagenzien zur D-Dimer-Bestimmung bezog man von bioMérieux sa, Lyon, Frankreich.

Zur Plasmin-Inhibitor-Aktivitätsbestimmung benötigte Materialien wurden über Chromogenix-Instrumentation Laboratory SpA, Milano, Italien bezogen.

Materialien zur Hämoglobin-, Hämatokrit-, CRP und zur Thrombozytenzahl-Bestimmung wurden von der Scil Diagnostics GmbH, Martinsried, Germany geliefert.

2.6 Erfassung der antikoagulativen Therapie

Um der Entstehung der postoperativen Venenthrombose entgegenzuwirken, wurde bei den meisten Patienten standardmäßig am zweiten postoperativen Tag mit einer niedrigdosierten antikoagulativen Therapie begonnen. Während der intensivmedizinischen Behandlung wurden 1000 IE Heparin intravenös verabreicht, auf den Normalstationen erfolgte die Injektion subcutan. Im Rahmen der Studie erhielten 97 Patienten eine antikoagulative Therapie nach diesem Schema. Niedermolekulare Heparine kommen in der Neurochirurgie Tübingen nicht zum Einsatz, da diese schlecht antagonisiert werden

können und dadurch die postoperative Überwachung erschweren.

Patienten mit erhöhter Blutungsneigung, Gerinnungsstörungen, Herz-Kreislaufstörungen erhalten eine auf ihren individuellen Bedarf abgestimmte antikoagulative Therapie. Dies war bei 3 Patienten der Fall.

2.7 Technische Daten

Die Datenerfassung erfolgte per PC mit Microsoft Excel 2000. Zur Auswertung kam das SAS Statistikprogramm JMP 4.0 zum Einsatz. Schaubilder und Tabellen wurden mit Microsoft Excel 2000 und Microsoft Word 2000 erstellt.

3 Ergebnisse

3.1 Patientenpopulation

3.1.1 Alter- und Geschlechtsverteilung

Es wurden Daten von 100 Hirntumorpatienten erhoben, die im Zeitraum zwischen dem 01.02.03 und dem 01.11.03 in der Neurochirurgie Tübingen operativ behandelt wurden.

Bei den Patienten handelte es sich um 53 Frauen und 47 Männer im Alter zwischen 17 und 80 Jahren. Die Altersverteilung zeigte ein Maximum in den höheren Lebensjahren.

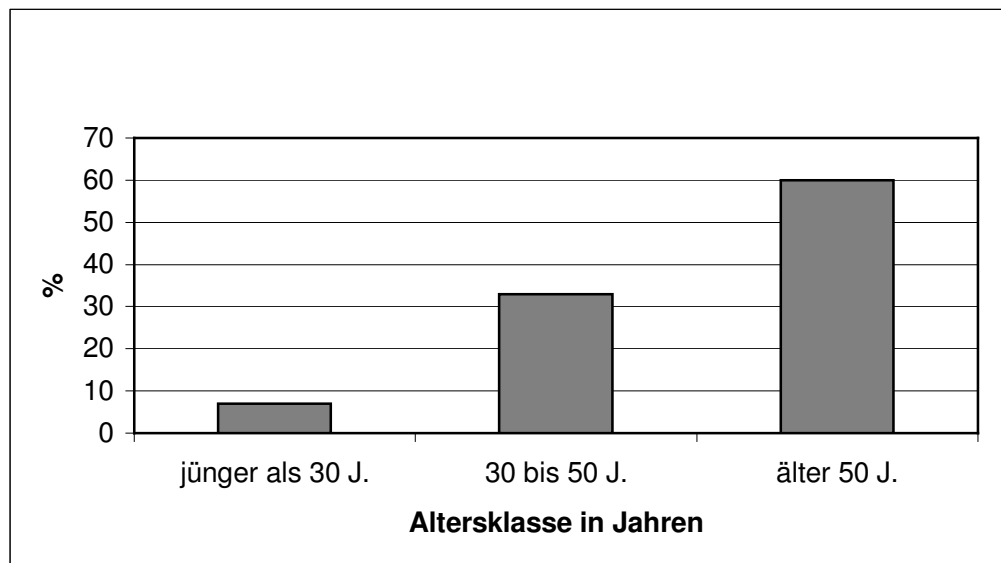


Abb. 4: Altersverteilung

3.1.2 Histologie

Die Aufschlüsselung der histologischen Diagnose intrakranieller Raumforderungen ergab die folgende Aufteilung:

Tabelle 11: Aufteilung der Tumorhistologie

Tumorart	Prozentualer Anteil
Meningeome	27 %
Glioblastome	28 %
Hypophysenadenome	15 %
Metastasen	12 %
Sonstige	18 %

Bei den Sonstigen Tumorhistologien waren vertreten:

Tabelle 12: Sonstige Tumoren

Tumorart	Anzahl
Akustikusneurinome	5
Vestibuläres Schwannom	1
Facialisneurinom	1
Balkengliome	1
Raumforderungen unklarer Histologie	10

Die am häufigsten bei dem untersuchten Patientengut vorkommenden Tumore waren Glioblastome (in 28 Fällen), Meningeome (in 27 Fällen) gefolgt von den Hypophysenadenomen (in 15 Fällen).

Bei der Tumorverteilung nach Differenzierung des Geschlechts zeigten sich Unterschiede. Während bei den weiblichen Patienten die Meningeome mit 38 % überwogen gefolgt von den Glioblastomen mit 23 %, waren bei den männlichen Patienten Glioblastome (in 34 % der Fälle) und die Hypophysenadenome (in 21 % der Fälle) am häufigsten vertreten.

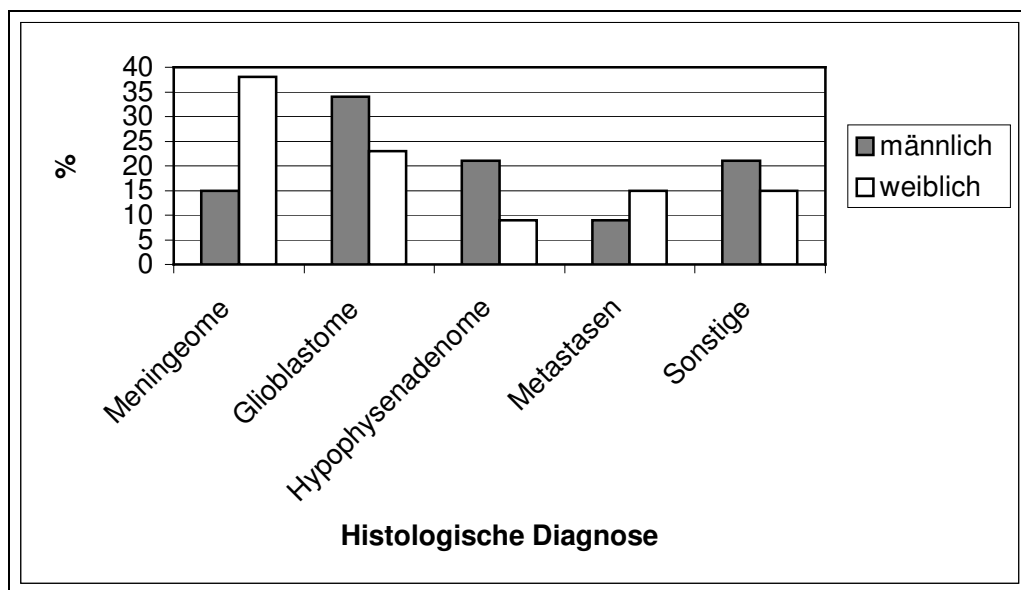


Abb. 5: Differenzierung der Tumorhistologien nach dem Geschlecht

Auch bei der Betrachtung der Tumorhistologien in den einzelnen Altersklassen ließen sich Differenzen erkennen. Glioblastome überwogen bei den Patienten in der Altersklasse unter 30 Lebensjahren (mit 42 %) und bei den älteren Patienten über dem 50. Lebensjahr (in 27 % der Fälle). In der Altersgruppe über 50 Jahren war auch ein hoher Anteil an sonstigen Tumoren (30 %) zu verzeichnen. In der mittleren Altersklasse überwogen jedoch die Meningeome mit 34 %.

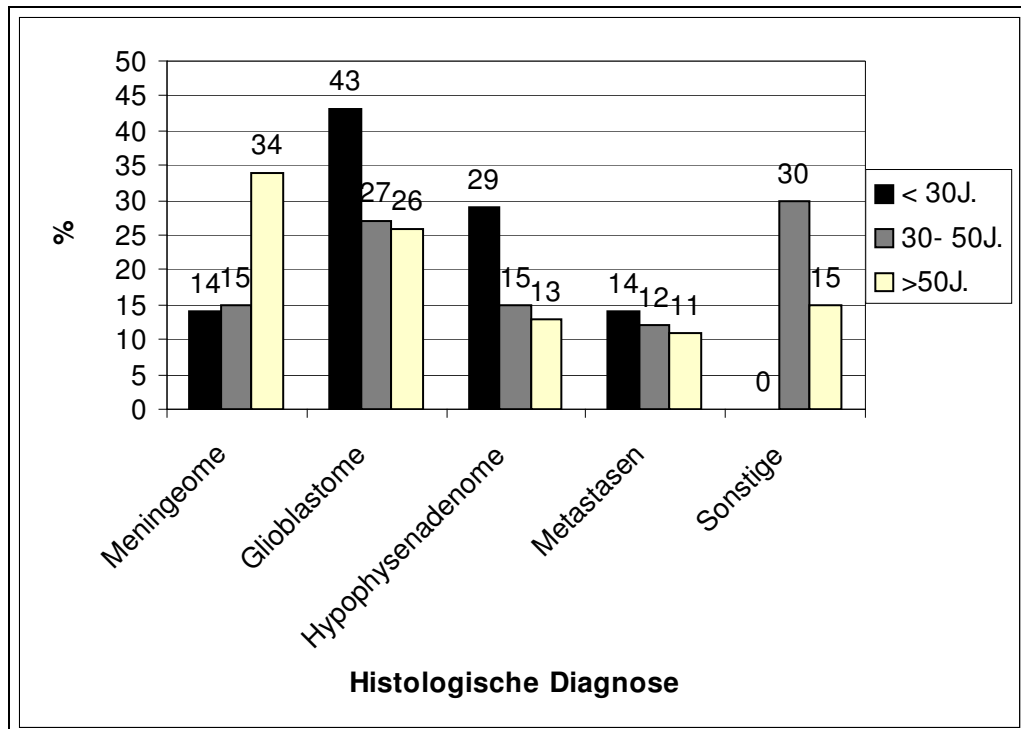


Abb. 6: Differenzierung der Tumorhistologien nach der Altersklasse

3.2 Faktorendarstellung im Verlauf von acht perioperativen Tagen

In den folgenden Kapiteln werden die Ergebnisse der gemessenen Faktoren im Verlauf dargestellt, wobei nur für die Fragestellung relevante Ergebnisse präsentiert werden. Die Ergebnisdarstellung im Verlauf soll besondere Anstiege und Abfälle der Faktoren hervorheben um hieraus eventuelle Rückschlüsse zu ziehen, die in den klinischen Alltag bei der Behandlung von Hirntumorpatienten mit ihrer erhöhten Neigung einerseits zu Blutungen und andererseits zu thrombotischen Geschehen einbezogen werden können.

3.2.1 In vivo Blutungszeit

Die Verteilung der Werte unterlag keiner Gaus'schen Normalverteilung. Der Median lag bei 210 Sekunden, der größte Wert bei 720 Sekunden, der kleinste bei 21 Sekunden, die 90. Perzentile bei 345 Sekunden und die 10. Perzentile bei 105 Sekunden. 100 Sekunden wurden als Standardabweichung berechnet.

Die Werte lagen zu 92 % unter dem Grenzwert, der bei 360 Sekunden angesetzt war.

Bei der Betrachtung der Blutungszeit im Verlauf zeigte sich eine Tendenz zum Anstieg direkt nach dem operativen Eingriff. Danach war jedoch ein Abfall zum postoperativen Tag 3 und vor allem zum Tag 7 zu verzeichnen.

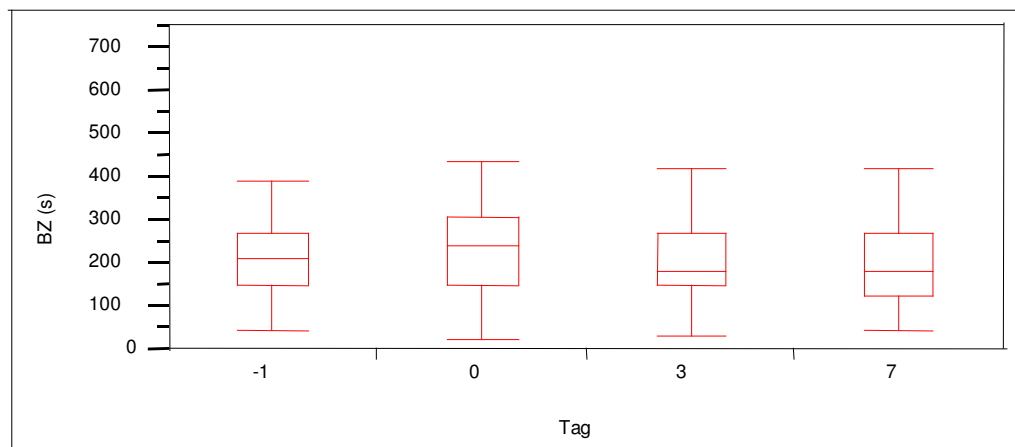


Abb. 7: in vivo Blutungszeit im Verlauf von 7 Tagen

Tabelle 13: in vivo Blutungszeit (in s)

Tag	Minimum	10%	Median	90%	Maximum
-1	45	120	210	445	720
0	21	81	240	485	720
3	30	90	180	415	600
7	45	105	180	428	420

Diese Beobachtung wurde vor allem bei den weiblichen Glioblastompatienten gemacht. Hier zeigte sich postoperativ im Mittel nur ein geringer Anstieg. Es folgte jedoch ein stärkerer Abfall zum postoperativen Tag 7. Der Medianwert am postoperativen Tag 7 (150 Sekunden) lag weit unter dem am präoperativ (247 Sekunden) erhobenen wurde. Bei den männlichen Glioblastompatienten war die Abfalltendenz zum postoperativen Tag 7 ebenfalls gegeben, jedoch von geringerem Ausmaß.

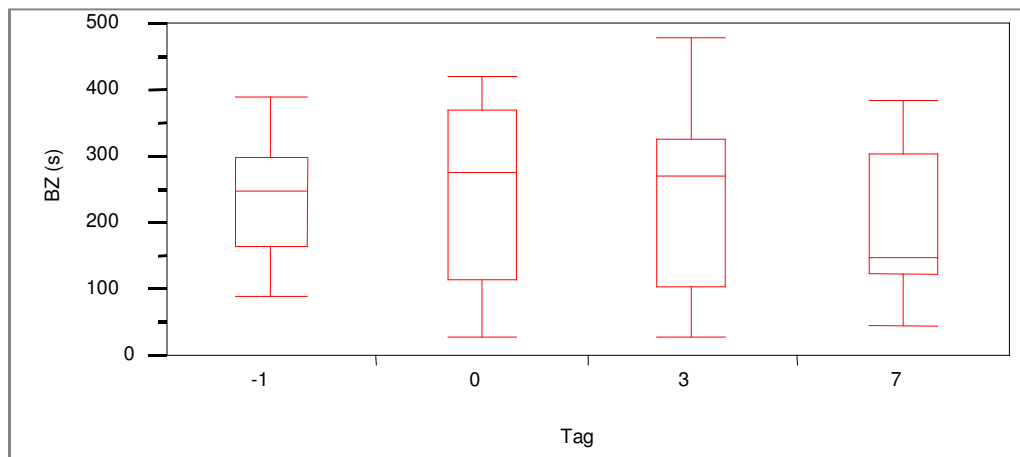


Abb. 8: in vivo Blutungszeit im Verlauf (in s) bei weiblichen Glioblastompatienten

Eine ähnliche Entwicklung konnte auch bei den weiblichen Hypophysenadenompatienten gemacht werden, mit dem Unterschied, dass bei diesen ein stärkerer initialer Anstieg (um 120 Sekunden im Mittel) zu verzeichnen war. Diese Patientengruppe zeigte im Mittel die niedrigsten präoperativen Werte (120 Sekunden). Bei den männlichen Patienten ließ sich nur ein geringer Abfall (vom Tag 0 zum Tag 7 im Mittel um 47 Sekunden) feststellen.

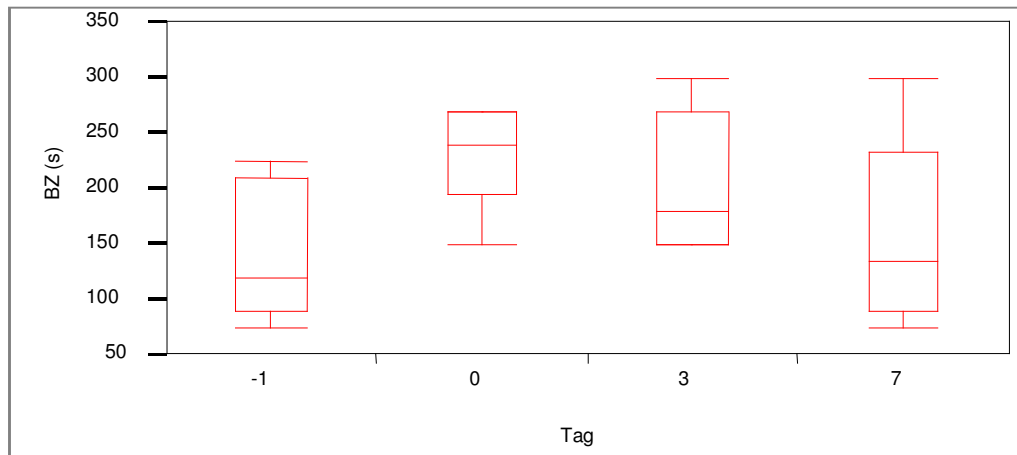


Abb. 9: in vivo Blutungszeit im Verlauf (in s) bei weiblichen Hypophysenadenompatienten

Auch bei den weiblichen Patienten mit sonstigen Tumoren ließ sich im Mittel ein drastischer Abfall zum postoperativen Tag 7 (von präoperativ zu postoperativ Tag 7 um 127 Sekunden) erkennen, wobei hier der anfängliche Anstieg am postoperativen Tag 0 ausblieb. Die männlichen Patienten wiesen einen relativ stabilen Verlauf.

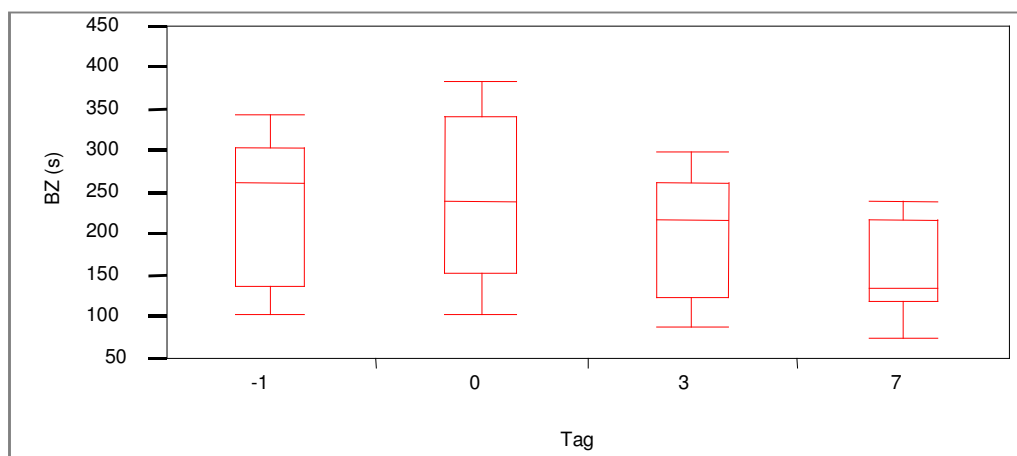


Abb. 10: in vivo Blutungszeit im Verlauf (in s) bei weiblichen Patienten mit sonstigen Tumoren

Weiterhin fielen bei den männlichen Patienten mit intrakraniellen Metastasen im Mittel präoperativ hohe Werte auf, die sich jedoch noch im Normbereich befanden. Im folgenden zeigte sich ein schwankender Verlauf. Die weiblichen Patienten dieser Tumorgruppe zeigten einen

relativ stabilen Verlauf.

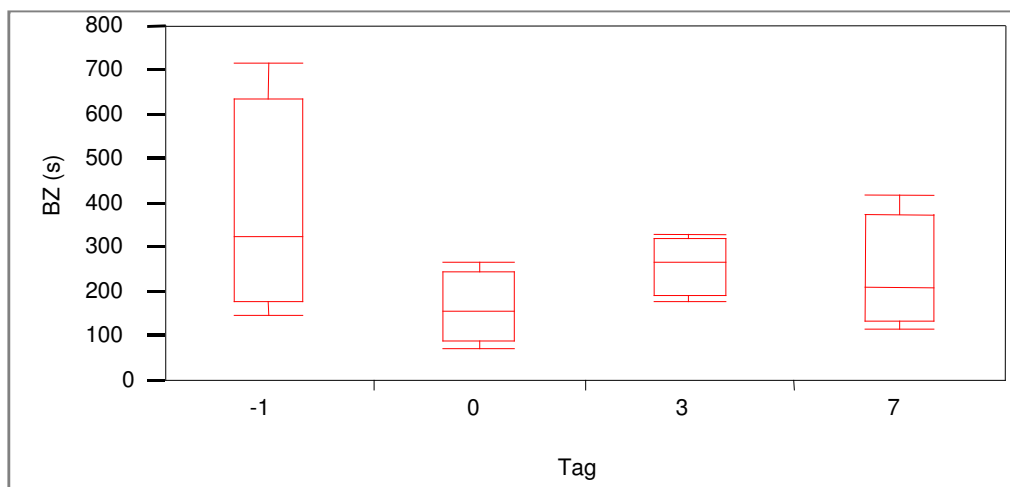


Abb. 11: in vivo Blutungszeit im Verlauf (in s) bei männlichen Patienten mit Metastasen

Eine herausstechende Beobachtung konnte bei den weiblichen Meningeompatienten gemacht werden und zwar stiegen hier, im Gegensatz zu den anderen Tumorarten, die Werte zum postoperativen Tag 7 im Mittel an, zusätzlich konnten hier im Mittel niedrige präoperative Werte (10 Sekunden) beobachtet werden. Bei den männlichen Patienten zeigte sich die allgemeine Tendenz wie bei den anderen Tumorarten.

Tabelle 14: in vivo Blutungszeit im Verlauf (in s) bei weiblichen Meningeompatienten

Tag	Minimum	10%	Median	90%	Maximum
-1	45	120	150	240	300
0	30	51	195	384	420
3	75	120	180	313	360
7	45	64	233	313	375

3.2.2 In vitro Blutungszeit

Bei der in vitro Blutungszeit werden zwei Werte bestimmt zum einen Kollagen/Epinephrin und zum anderen Kollagen/ADP. Es handelt sich hierbei um physiologische Agonisten des Kollagens, die vom Gewebe

nach einer Gefäßläsion freigesetzt werden und dadurch den Gerinnungsprozess verstärken.

3.2.2.1 Kollagen/Epinephrin

Bei der Betrachtung der Verteilung der Werte konnte keine Normalverteilung registriert werden. Der Median lag bei 103 Sekunden, das Minimum bei 55 und das Maximum bei 300 Sekunden. Die 10. Perzentile fand sich bei 76 und die 90. bei 167 Sekunden. Die berechnete Standardabweichung betrug 46 Sekunden.

Der angesetzte Referenzbereich von 74 bis 165 Sekunden wurde in 28 % der Fälle überschritten. Die Trennung nach der Tumorhistologie zeigte, dass die höchsten Überschreitungen bei den Metastasen (36 % der Fälle) und bei den Sonstigen Tumoren (39 % der Fälle) zu verzeichnen waren.

Die Beobachtung des Faktors Kollagen/Epinephrin im perioperativen Verlauf ließ die allgemeine Tendenz zum Anstieg am postoperativen Tag 0 erkennen. In den folgenden Tagen erfolgte ein Wiederabfall auf Werte um die Ausgangswerte oder ein verstärkter Abfall unter die präoperativen Werte.

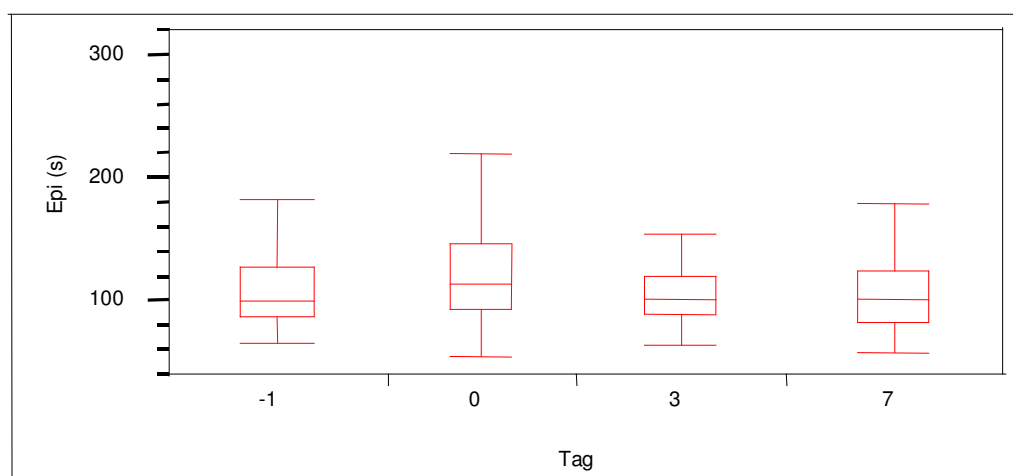


Abb. 12: Kollagen/ Epinephrin im Verlauf von 7 Tagen

Tabelle 15: Kollagen/Epinephrin (in s)

Tag	Minimum	10%	Median	90%	Maximum
-1	65	75	101	167	300
0	55	80	114	243	300
3	64	77	102	163	300
7	58	73	101	145	300

Am besten konnte die Tendenz zum verstärkten Abfall, zum postoperativen Tag 7 nach initialem Anstieg, bei den männlichen Patienten mit sonstigen Tumoren beobachtet werden. Hier lag die mittlere Differenz zwischen dem postoperativen Tag 0 und dem postoperativen Tag 7 bei 58 Sekunden. Bei den weiblichen Patienten zeigte sich ein stabiler Verlauf mit einer Schwankungsbreite zwischen dem präoperativen und dem postoperativem Tag 7 von 10 Sekunden, der Anstieg nach dem operativem Geschehen war auch gering (15 Sekunden).

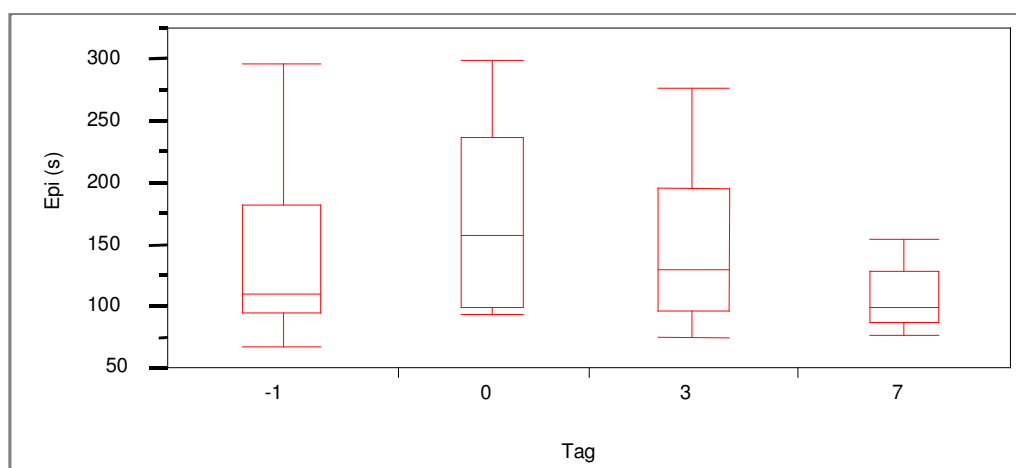


Abb. 13: Kollagen/Epinephrin im Verlauf bei männlichen Patienten mit sonstigen Tumoren

Die Ergebnisse der Hypophysenadenompatienten waren ähnlich. Auch hier konnte bei den männlichen Patienten im Mittel ein postoperativer Anstieg (um 16 Sekunden) und anschließend ein Abfall (im Mittel auf 104 Sekunden) zum letzten Untersuchungstag verzeichnet werden. Wobei bei diesem Patientenkollektiv im Mittel die höchsten präoperativen Zeiten gemessen wurden (122 Sekunden). Die weiblichen Patienten zeigten einen stabilen Verlauf während des Beobachtungszeitraumes.

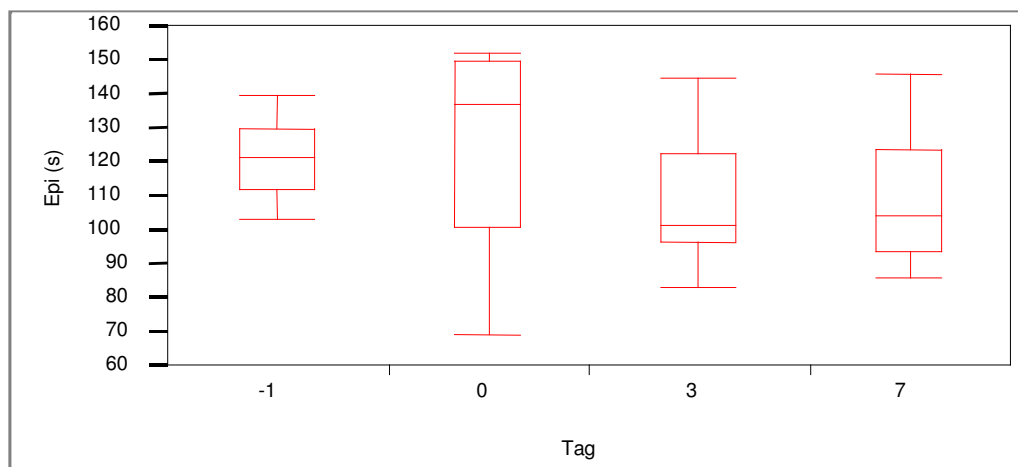


Abb. 14: Kollagen/Epinephrin im Verlauf bei männlichen Hypophysenadenompatienten

Auch bei den männlichen Meningeompatienten konnte ein stärkerer Abfall zum postoperativen Tag 7 festgestellt werden. Nach einem geringen postoperativen Anstieg im Mittel um 5 Sekunden fielen die Werte zum postoperativen Tag 7 um 30 Sekunden ab.

Ein herausstechendes Ergebnis ließ sich bei den männlichen Patienten, die schon präoperativ erhöhte Werte aufwiesen, erkennen. Nach dem operativen Eingriff fielen die Werte im Mittel (von 167 Sekunden auf 141 Sekunden) zunächst einmal und stiegen dann zum postoperativen Tag 3 drastisch auf 300 Sekunden an. Am 7. Tag waren die Werte immer noch erhöht (bei 234 Sekunden).

Tabelle 16: Kollagen/Epinephrin im Verlauf (in s) bei männlichen Meningeompatienten

Tag	Minimum	10%	Median	90%	Maximum
-1	90	90	118	167	167
0	103	103	123	141	141
3	94	94	99	300	300
7	68	68	93	234	234

Die weiblichen Meningeompatienten lieferten stabile Ergebnisse in der Verlaufsmessung, wobei man hier niedrige präoperative Werte (99 Sekunden) registrierte, die sich jedoch im Referenzbereich befanden. Bei den Patienten mit metastatischen Hirntumoren konnte ein initialer Anstieg (im Mittel um 28 Sekunden) registriert werden. Im weiteren Verlauf der Untersuchung blieb das hohe Niveau erhalten. Es bestand sogar eher die Tendenz zum erneuten Anstieg am postoperativen Tag 7. Patienten mit präoperativ erhöhten Ergebnissen für Kollagen/Epinephrin zeigten zum postoperativem Tag 0 einen starken Anstieg (von 191 Sekunden auf 285 Sekunden) und zum postoperativen Tag 7 einen erneuten Rückgang auf 207 Sekunden. Diese Tendenz konnte sowohl bei den männlichen als auch bei den weiblichen Metastasenpatienten beobachtet werden. Bei diesem Patientenkollektiv beobachtete man die niedrigsten präoperative Zeiten (89 bzw. 90 Sekunden).

Tabelle 17: Kollagen/ Epinephrin im Verlauf (in s) bei Metastasenpatienten

Tag	Minimum	10%	Median	90%	Maximum
-1	70	71	89	191	195
0	90	90	117	285	300
3	64	68	114	190	214
7	58	61	116	207	221

Die Glioblastompatienten, sowohl die männlichen als auch die weiblichen, zeigten im Mittel einen Anstieg der Messergebnisse zum postoperativen Tag 0 im weiteren Verlauf erfolgte ein Abfall auf die präoperativen Ausgangswerte. Auch die weiblichen Glioblastompatienten

zeigten im Mittel niedrigere präoperative Werte (92 Sekunden).

Auch bei diesen Patienten konnte festgestellt werden, dass bei präoperativ erhöhten Werten die Tendenz zum starken Anstieg nach dem operativem Geschehen (um 124 Sekunden) mit anschließendem Rückgang zu den Ausgangswerten bestand.

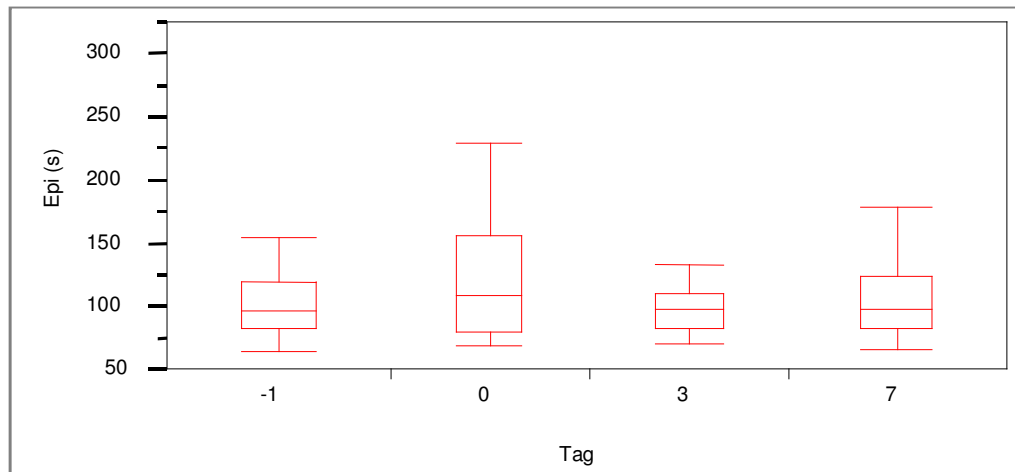


Abb. 15: Kollagen/Epinephrin im Verlauf bei Glioblastompatienten

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass bei den weiblichen Patienten relativ stabile Verläufe von Kollagen/Epinephrin festgestellt werden konnten. Metastasen- und Glioblastompatienten mit präoperativ erhöhten Werten neigten zu einem stärkeren Anstieg der in vitro Blutungszeit (mit Kollagen/ Epinephrin) nach dem operativen Eingriff.

3.2.2.2 Kollagen/ADP

Die Indikation zur Bestimmung der in vitro Blutungszeit mit der Kollagen/ADP-Messzelle ist die Überprüfung eines pathologischen Ergebnisses der Kollagen/Epinephrin in vitro Blutungszeit, mit der Fragestellung ob dieses auf eine Einnahme von Acetylsalicylsäure zurückzuführen war.

Die Verteilung der Ergebnisse ließ keine Normverteilung nach Gauß erkennen. Alle Werte lagen in einem Bereich zwischen 24 Sekunden und 331 Sekunden. Als Median wurden 80 Sekunden bestimmt, die

10. Perzentile lag bei 61 Sekunden und die 90. Perzentile bei 112 Sekunden. Die Standardabweichung wies einen Wert von 25 Sekunden auf.

Die bestimmten Werte lagen zum größten Teil im Referenzbereich, der zwischen 55 und 122 Sekunden angesetzt war.

Die Analyse der Ergebnisse im Verlauf zeigt, dass es sich um einen relativ stabilen Parameter handelt, der keinen großen Schwankungen unterworfen war.

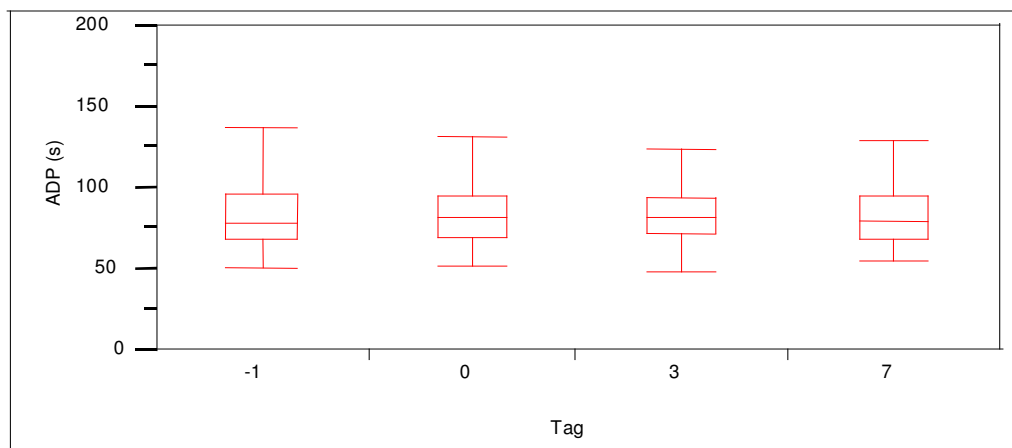


Abb. 16: Kollagen/ADP im Verlauf

Tabelle 18: Kollagen/ADP (in s) im Verlauf

Tag	Minimum	10%	Median	90%	Maximum
-1	51	60	78	112	331
0	27	61	82	111	136
3	24	63	82	113	174
7	55	62	79	118	175

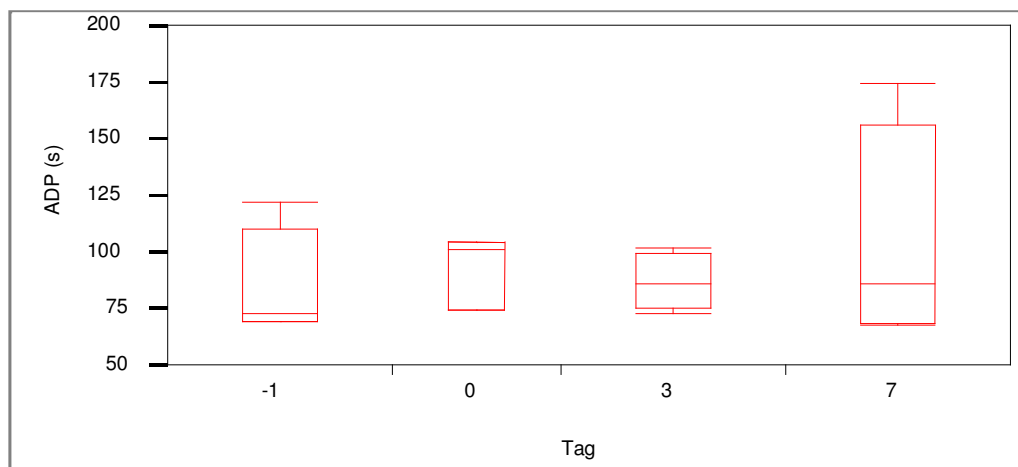
Dieser stabile Verlauf spiegelte sich vor allem bei den Meningeompatienten wieder. Man konnte im Mittel kaum Schwankungen feststellen.

Tabelle 19: Kollagen/ADP im Verlauf (in s) bei Meningeompatienten

Tag	Minimum	10%	Median	90%	Maximum
-1	53	62	81	110	174
0	54	58	78	108	132
3	24	63	82	107	143
7	57	65	81	107	164

Auch die weiblichen Patienten mit Hirnmetastasen wiesen einen stabilen Verlauf auf. Bei den männlichen Metastasenpatienten konnte dagegen nach dem operativen Eingriff ein Anstieg verzeichnet werden (im Mittel um 28 Sekunden), der sich dann zum postoperativen Tag 7 wieder zurückbildete.

Weiterhin fiel bei dieser Gruppe auf, dass bei Patienten mit hohen präoperativen Messergebnissen kein initialer postoperativer Anstieg verzeichnet werden konnte, sondern ein Abfall (im Mittel um 17 Sekunden). Zum postoperativen Tag 7 erfolgte jedoch ein Anstieg (im Mittel auf 175 Sekunden).

**Abb. 17: Kollagen/ADP im Verlauf bei männlichen Metastasenpatienten**

Ebenfalls einen Abfall der in vitro Blutungszeit nach dem operativen Eingriff (im Mittel um 10 Sekunden) konnte man bei den weiblichen Patienten mit Hypophysenadenomen feststellen. Bis zum postoperativen Tag 7 erfolgte jedoch ein Wiederanstieg zu den präoperativen Ausgangswerten. Die männlichen Patienten wiesen stabile Werte mit geringen Schwankungen auf.

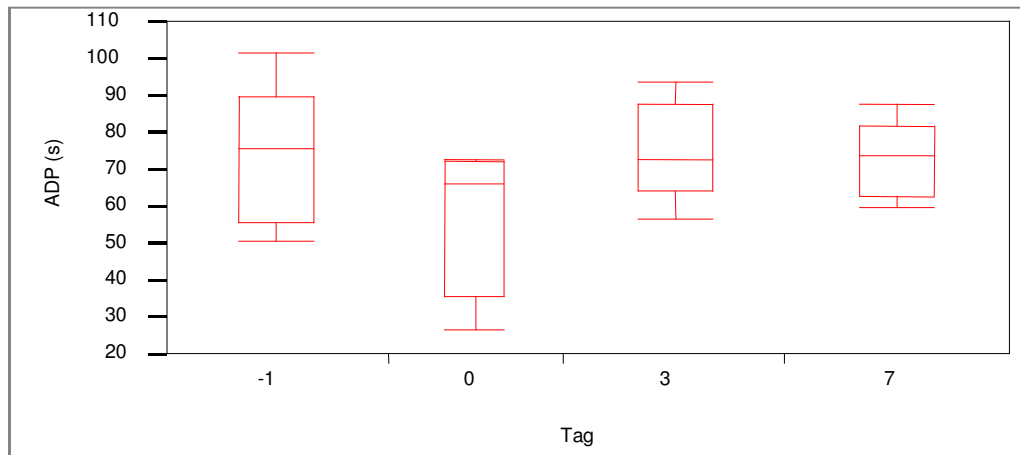


Abb. 18: Kollagen/ADP im Verlauf bei weiblichen Hypophysenadenompatienten

Das Patientenkollektiv der männlichen Glioblastompatienten wies im Mittel die niedrigsten präoperativen Zeiten (68 Sekunden) auf, wobei sich die Werte im Referenzbereich befanden. Ein Anstieg zum postoperativem Tag 7 konnte bei männlichen Glioblastompatienten, die präoperativ erhöhte Werte aufwiesen, registriert werden. Wobei sich der Anstieg (von präoperativ 106 Sekunden auf 137 Sekunden zum postoperativen Tag 7) bei diesen Patienten kontinuierlich während der Untersuchungsperiode vollzog. Im Mittel zeigte sich jedoch ein initialer Anstieg nach der Operation mit einem folgenden Rückgang auf Zeiten, die im Bereich der präoperativen Werte lagen. Bei den weiblichen Patienten konnte ein stabiler Verlauf beobachtet werden.

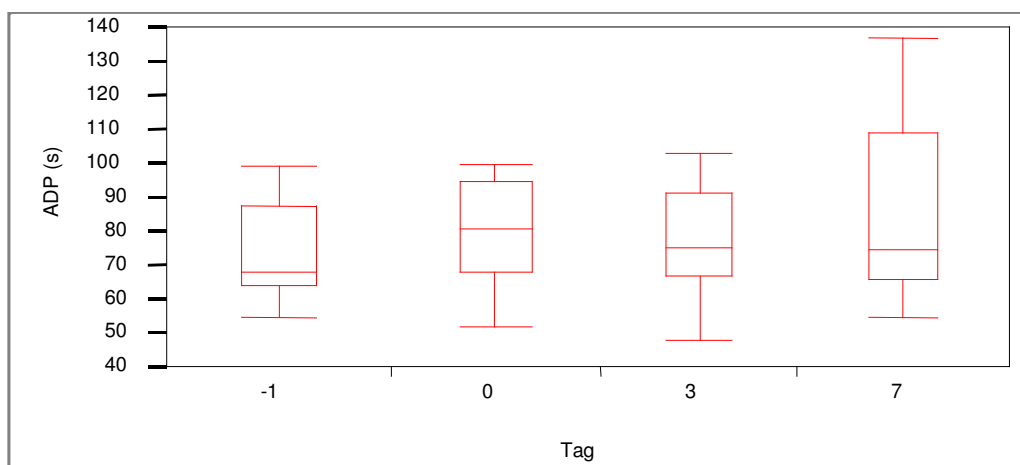


Abb. 19: Kollagen/ADP im Verlauf bei männlichen Glioblastompatienten

Männliche Patienten mit sonstigen Hirntumoren zeigten im Mittel ansteigende Zeiten (um 16 Sekunden) nach dem operativem Eingriff. Dieser Anstieg bildete sich zum postoperativen Tag 7 kaum zurück. Bei Patienten mit präoperativ erhöhten Werten konnten große Schwankungen festgestellt werden.

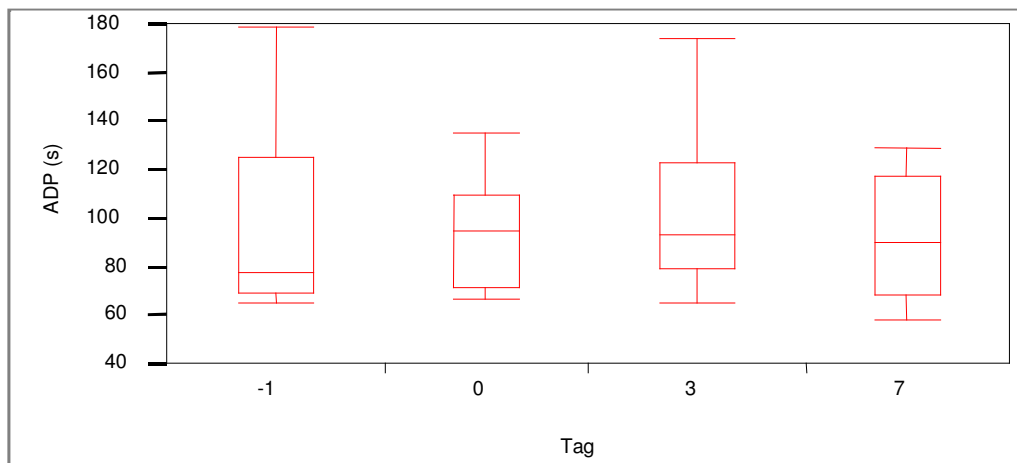


Abb. 20: Kollagen/ADP im Verlauf bei männlichen Patienten mit sonstigen Tumoren

Die weiblichen Patienten mit sonstigen Tumoren verzeichneten im Mittel einen typischen Verlauf mit einer Zunahme der Blutungszeitdauer am postoperativen Tag 0 und einem folgenden Abfall zu den Ausgangszeiten.

Es handelt sich einerseits um einen stabilen Parameter, andererseits konnten große Schwankungen beobachtet werden, wenn die Blutungszeiten schon präoperativ erhöht waren.

3.2.3 Thromboplastinzeit (Quick)

Die Ergebnisse lieferten keine Gauß'sche Normalverteilung. Der kleinste Wert lag 78 % der Norm, der größte bei 180 % der Norm. Der Median befand sich bei 100 % der Norm, die 10. Perzentile bei 91 % der Norm und die 90. Perzentile bei 112 % der Norm. Die Standardabweichung betrug 11 % der Norm. 98 % der Werte lagen im Referenzbereich, der Werte zwischen 80 % und 120 % der Norm annahm.

Die Thromboplastinzeit erwies sich als ein stabiler Parameter. Bei den Schwankungen handelte es sich um einen geringen postoperativen Abfall der Werte. Es folgte jedoch ein Wiederanstieg zum postoperativen Tag 7, meist auf die Ausgangswerte.

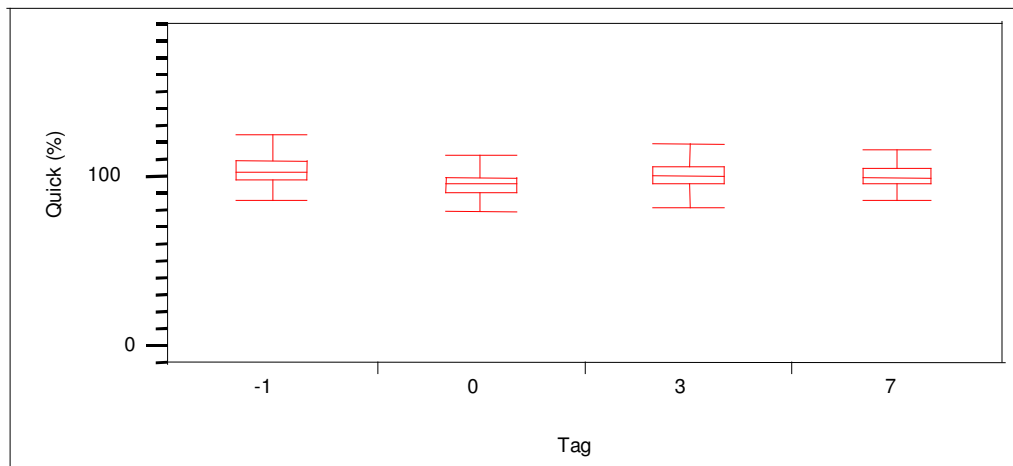


Abb. 21: Thromboplastinzeit (Quick) im Verlauf

Tabelle 20: Thromboplastinzeit (Quick) (in % der Norm) im Verlauf

Tag	Minimum	10%	Median	90%	Maximum
-1	86	94	103	115	125
0	0	87	96	111	125
3	82	91	101	113	180
7	82	91	99	112	122

Bei der separaten Betrachtung der einzelnen Tumorarten zeigte sich durchweg dieser Verlauf. Herausstechende Ergebnisse konnten nur bei weiblichen Hypophysenadenompatienten festgestellt werden. Die Werte fielen nach dem operativem Eingriff (im Mittel um 8 %), der typische Wiederanstieg zum postoperativem Tag 7 blieb jedoch aus. Es konnte sogar noch ein weiterer Abfall beobachtet werden. Weiterhin konnte bei dieser Patientengruppe festgestellt werden, dass die Verlaufswerte von Patienten mit hohen präoperativen Prozentwerten im Mittel Schwankungen unterworfen waren (zunächst ein Abfall um 15 %, dann ein Wiederanstieg um 12 % und schließlich ein erneuter Abfall um 16 %).

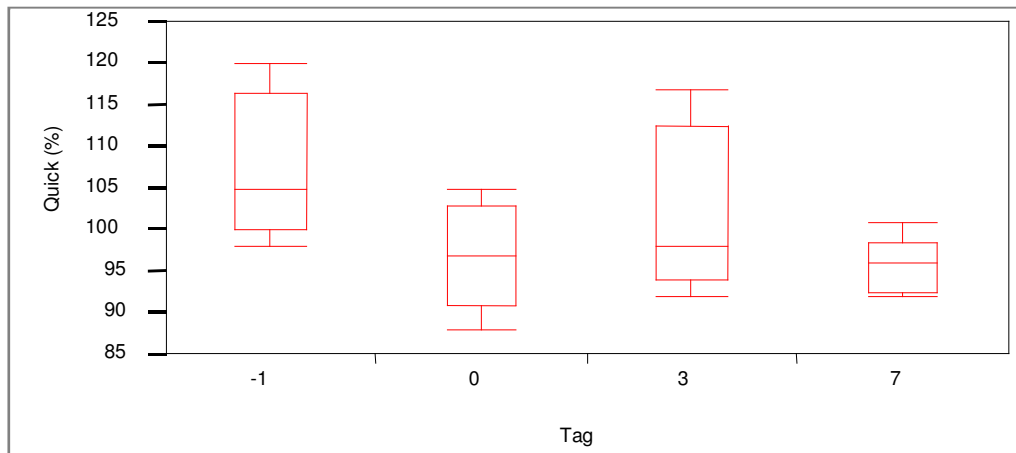


Abb. 22: Thromboplastinzeit im Verlauf bei weiblichen Hypophysenadenompatienten

3.2.4 Partielle Thromboplastinzeit (PTT)

Es wurde keine Normalverteilung der Werte festgestellt. Alle bestimmten Werte befanden sich in einem Bereich zwischen 19 und 77 Sekunden. Der Median lag bei 28 Sekunden und die Standardabweichung bei 7 Sekunden. Die 10. Perzentile war bei 24 Sekunden und die 90. Perzentile bei 36 Sekunden zu verzeichnen. Als pathologisch wurden die Zeiten ab 40 Sekunden angesehen. 96 % der Ergebnisse befanden sich unter diesem Wert. Auch dieser Parameter war sehr stabil. Er unterlag kaum Schwankungen, wie die folgende Abbildung zeigt.

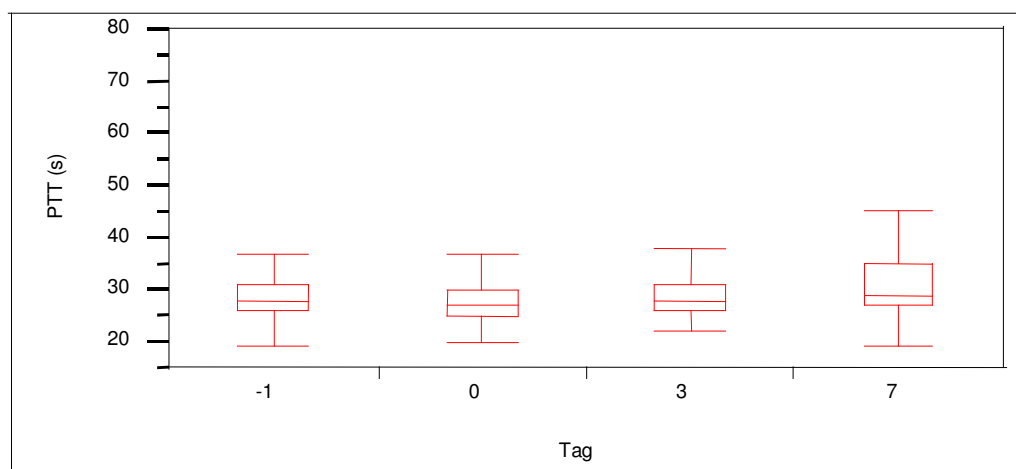
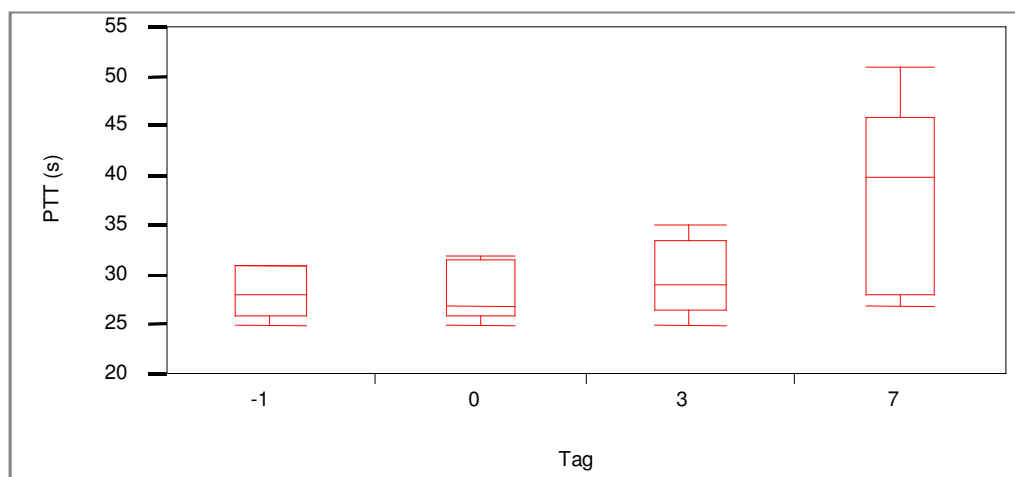


Abb. 23: partielle Thromboplastinzeit im Verlauf

Tabelle 21: partielle Thromboplastinzeit (in s) im Verlauf

Tag	Minimum	10%	Median	90%	Maximum
-1	19	23	28	34	70
0	20	23	27	32	38
3	22	24	28	36	67
7	19	25	29	40	77

Eine Feststellung fiel jedoch aus dem Gesamtbild heraus. Bei Meningeompatienten im Alter zwischen 30 und 50 Jahren stieg die partielle Thromboplastinzeit im Mittel vom postoperativem Tag 3 zum postoperativem Tag 7 um 11 Sekunden. Bei Patienten mit präoperativ hohen Werten erfolgte der Anstieg um 16 Sekunden auf insgesamt 51 Sekunden, das heisst auf einen Wert über dem Grenzwert.

**Abb. 24: partielle Thromboplastinzeit im Verlauf bei Meningeompatienten im Alter zwischen 30 und 50 Jahren**

3.2.5 Antithrombin III (AT III)

Auch bei diesem Parameter ließ sich keine Normalverteilung nach Gauß feststellen. Alle Werte lagen in dem Bereich zwischen 61 % der Norm und 155 % der Norm. Die 10. Perzentile lag bei 93 % und die 90. Perzentile bei 141 % der Norm. Den Median registrierte man bei 115 % der Norm und die Standardabweichung betrug 18 % der Norm. Der Referenzbereich umfasste den Wertebereich zwischen 85 % und 115 % der Norm. Dieser wurde in 49 % der Fälle überschritten. Die

folgende Tabelle zeigt die Überschreitungen der oberen Referenzbereichsgrenze der einzelnen Tumorgruppen.

Tabelle 22: Antithrombin III Referenzwertüberschreitungen in %

Tumorart	Referenzwertüberschreitungen in %
Meningeome	49 %
Glioblastome	56 %
Hypophysenadenome	48 %
Metastasen	52 %
Sonstige Tumoren	40 %

Bei der Betrachtung des Parameters im perioperativem Verlauf ließen sich Schwankungen feststellen und zwar bei allen Tumorgruppen. Wobei die Spanne dieser nicht breit war, im Mittel um 21 %. Es erfolgte im Mittel vom präoperativem Tag zur Untersuchung nach dem operativem Eingriff ein Abfall der Aktivität von Antithrombin III. Im folgenden stiegen die Werte im Mittel zum postoperativen Tag 3 und zwar über die Ausgangswerte. Zum letzten Untersuchungstag konnte im Mittel ein erneuter Abfall der Aktivität verzeichnet werden.

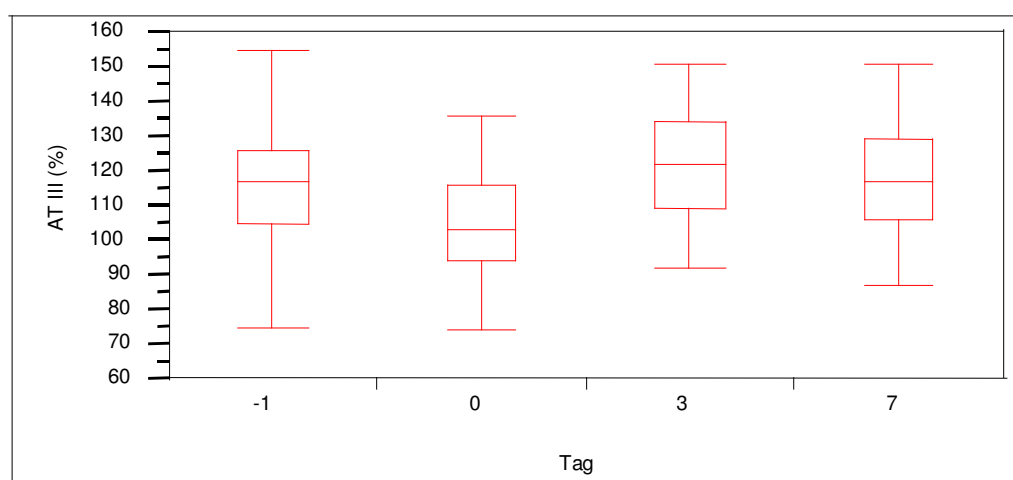
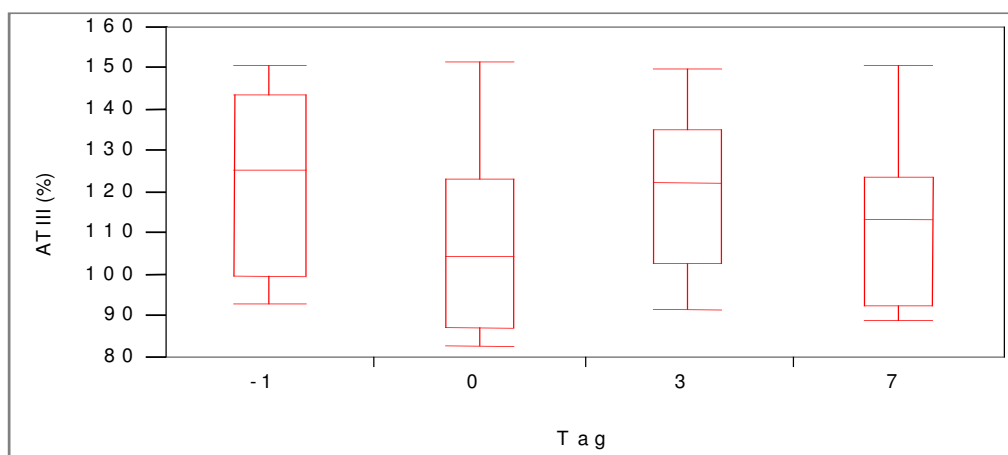


Abb. 25: Antithrombin III im Verlauf

Tabelle 23: Antithrombin III (in % der Norm) im Verlauf

Tag	Minimum	10%	Median	75%	Maximum
-1	75	96	117	126	155
0	61	86	103	116	152
3	92	99	122	134	151
7	87	92	117	129	151

Die Analyse der Aktivität vom Antithrombin III ergab weiterhin, dass bei einigen Tumorgruppen schon die präoperativen Werte im Mittel über dem oberen Referenzbereich lagen. Dies war vor allem bei den Metastasenpatienten der Fall. Bei ihnen konnten im Mittel Werte von 126 % der Norm registriert werden.

**Abb. 26: Antithrombin III im Verlauf bei Metastasenpatienten**

Aber auch die weiblichen Hypophysenadenompatienten wiesen im Mittel erhöhte präoperative Ergebnisse auf (120 % der Norm).

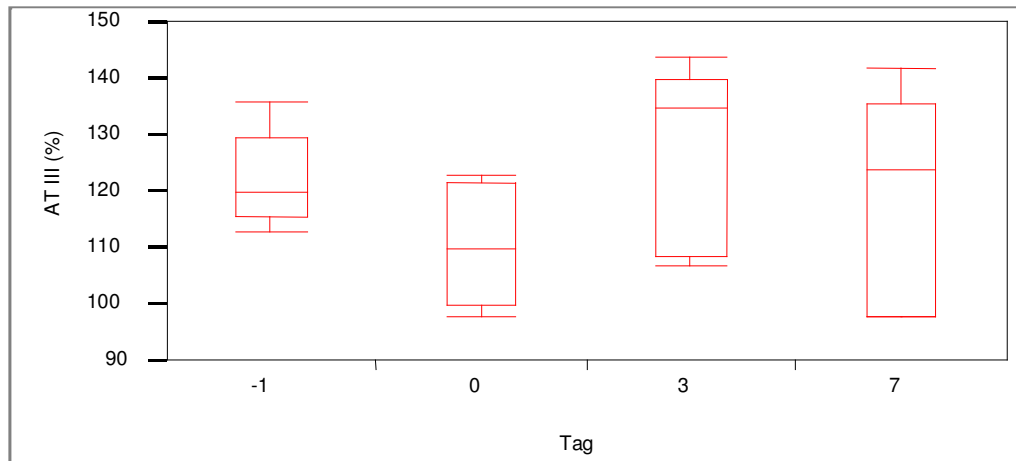


Abb. 27: Antithrombin III im Verlauf bei weiblichen Hypophysenadenompatienten

3.2.6 Fibrinogen

Die Werteverteilung des Fibrinogens zeigte keine Normalverteilung. Man konnte einen Wertebereich registrieren der sich von 118 mg/dl bis 890 mg/dl erstreckte. Die 10. Perzentile wurde bei 224 mg/dl und die 90. Perzentile bei 531 mg/dl verzeichnet. Der Median betrug 328 mg/dl und die berechnete Standardabweichung lag bei 140 mg/dl. Der Referenzbereich, der sich von 170 bis 410 mg/dl erstreckte wurde in 25 % der Fälle überschritten.

Tabelle 24: Fibrinogen Referenzwertüberschreitungen in % getrennt nach Tumorart

Tumorart	Referenzwertüberschreitungen	
	in %	
Meningeome	27 %	
Glioblastome	24 %	
Hypophysenadenome	18 %	
Metastasen	20 %	
Sonstige Tumoren	32 %	

Bei der Betrachtung der Fibrinogenkonzentrationen im Verlauf von acht Tagen, im Rahmen einer chirurgischen Tumorexzision zeigte sich die grundsätzliche Tendenz zum geringen Abfall direkt nach der chirurgischen Intervention. In den folgenden postoperativen Tagen war im Mittel ein Anstieg der Werte zu verzeichnen. Zum postoperativen Tag 7 beobachtete man einen erneuten Rückgang der Konzentrationen, die jedoch nicht die präoperativen Ausgangswerte erreichten.

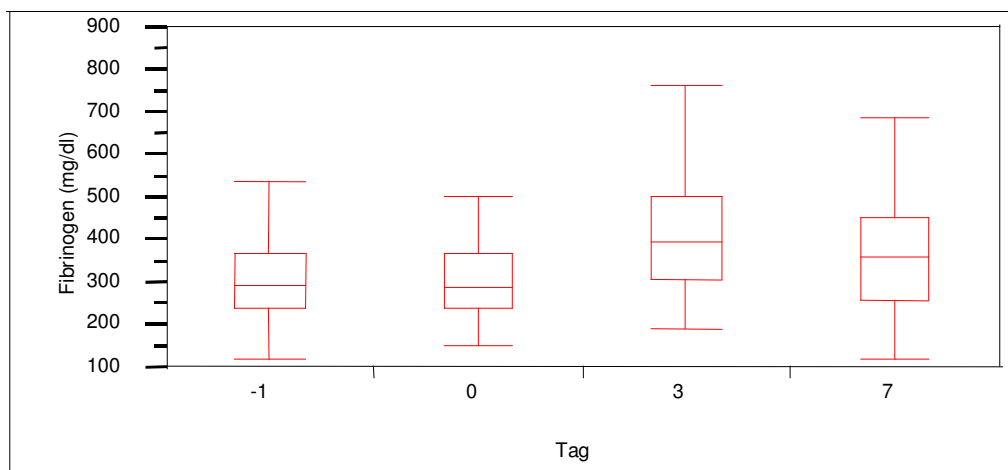


Abb. 28: Fibrinogen im Verlauf

Tabelle 25: Fibrinogen (in mg/dl) im Verlauf

Tag	Minimum	25%	Median	75%	Maximum
-1	121	242	292	367	890
0	153	241	287	367	829
3	192	305	394	503	860
7	118	256	362	452	875

Dieser Verlauf konnte unter anderem bei Patienten mit sonstigen Tumoren beobachtet werden, wobei bei diesen im Mittel ein höherer Anstieg zu verzeichnen war. Einen besonders starken Anstieg (vom postoperativen Tag 0 zum postoperativen Tag 3 um 396 mg/dl) zeigten vor allem Patienten dieser Tumorgruppe, die schon initial hohe Werte aufwiesen.

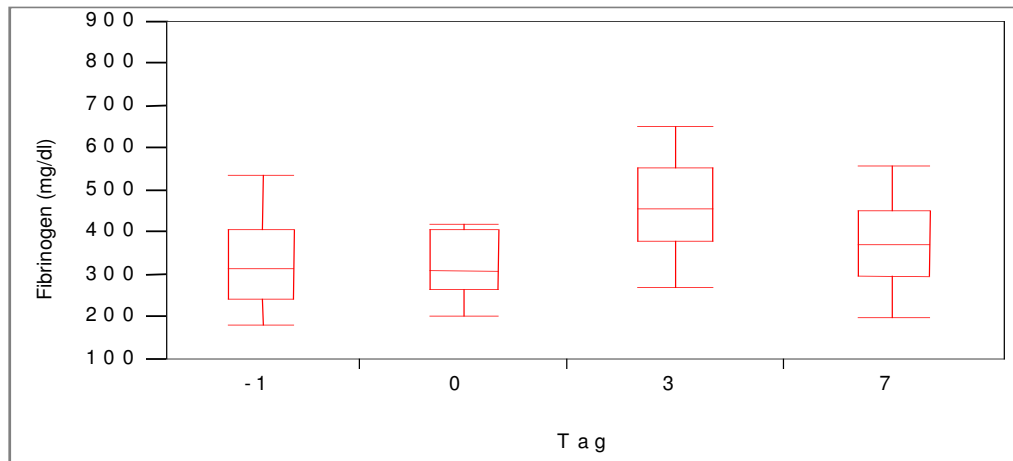


Abb. 29: Fibrinogen im Verlauf bei Patienten mit sonstigen Tumoren

Auch die weiblichen Patienten mit Hirnmetastasen wiesen diesen Verlauf auf. Bei den männlichen Patienten dieser Tumorart zeigte sich im Mittel ein kontinuierlicher Abfall der Konzentrationen (von präoperativ 354 mg/dl auf 282 mg/dl am postoperativen Tag 7). Ersichtlich wird dies aus der folgenden Abbildung.

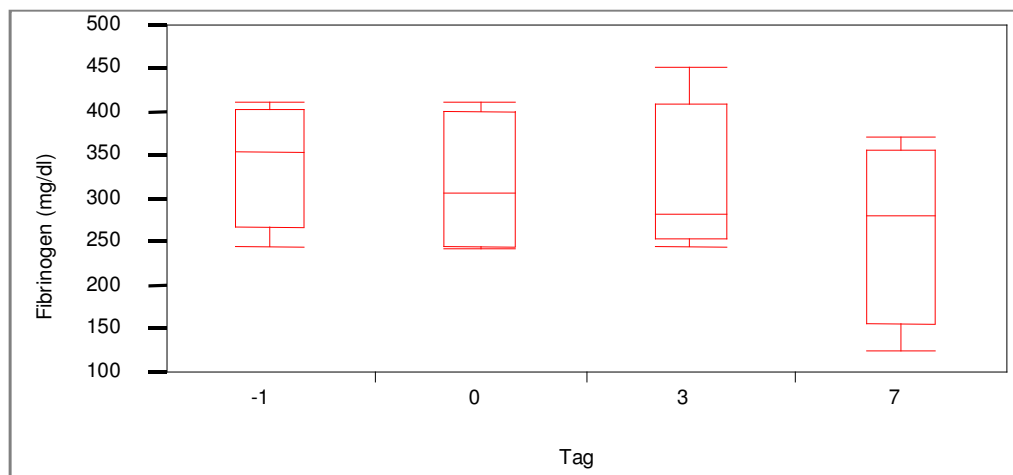


Abb. 30: Fibrinogen im Verlauf bei männlichen Patienten mit Hirnmetastasen

Im Gegensatz zu diesen Ergebnissen konnte man bei den Patienten mit Hypophysenadenomen im Mittel einen kontinuierlichen Anstieg der Konzentrationen in der Untersuchungsperiode beobachten. Vor allem bei Patienten mit initial hohen Werten ließ sich ein drastischer Anstieg (vom präoperativem Tag zum postoperativem Tag 7 um 347 mg/dl)

verzeichnen.

Tabelle 26: Fibrinogen (in mg/dl) im Verlauf bei Hypophysenadenompatienten

Tag	Minimum	10%	Median	90%	Maximum
-1	206	215	248	370	374
0	191	217	261	421	452
3	246	266	359	703	766
7	247	248	397	743	875

Die männlichen Meningeompatienten, vor allem die mit initial hohen Werten wiesen ebenfalls eine Tendenz zum stetigen Anstieg auf hohe Werte (813 mg/dl) auf ohne einen direkten Abfall nach dem chirurgischen Eingriff.

Tabelle 27: Fibrinogen (in mg/dl) im Verlauf bei männlichen Meningeompatienten

Tag	Minimum	10%	Median	90%	Maximum
-1	121	121	250	570	570
0	213	213	224	585	585
3	192	192	356	655	655
7	134	134	390	813	813

Bei den übrigen Patienten dieser Tumorgruppe und den Glioblastompatienten ließ sich im Mittel ein Rückgang der Konzentrationen am postoperativen Tag 0 mit einem anschließend starken Anstieg am 3. Tag nach der Operation und folgendem langsamen Abfall der Werte beobachten. Die folgende Abbildung stellt den Verlauf von Fibrinogen bei den Glioblastompatienten dar.

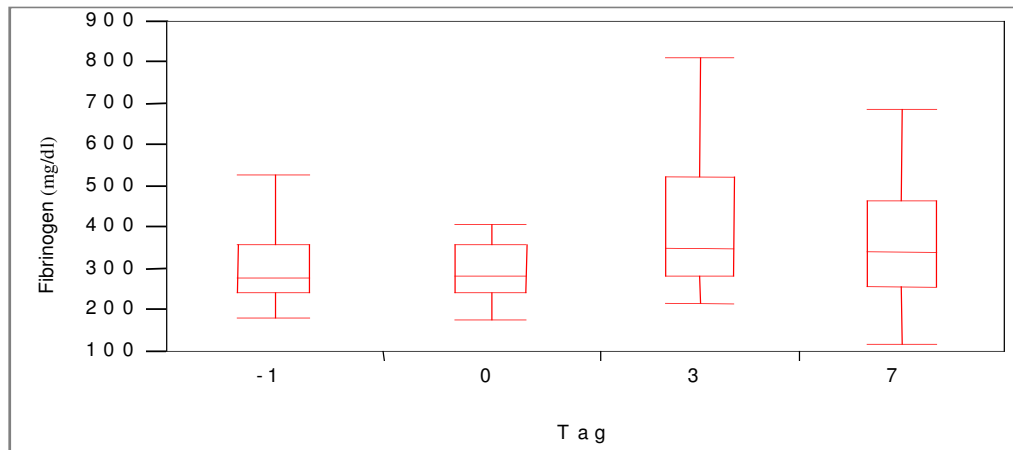


Abb. 31: Fibrinogen im Verlauf bei Glioblastompatienten

3.2.7 Plasmin-Inhibitor

Die Verteilung der Werte der Plasmin-Inhibitor Aktivität ließ eine Normalverteilung nach Gauß erkennen.

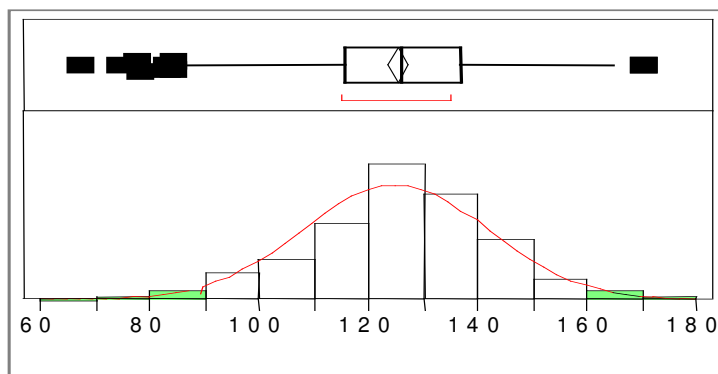


Abb. 32: Plasmin-Inhibitor (in % der Norm) Normalverteilung

Der Wertebereich erstreckte sich von 67 % der Norm bis 170 % der Norm. Der Median konnte bei 126 % der Norm festgestellt werden und die Standardabweichung betrug 17 % der Norm. Die 10. Perzentile konnte bei 102 % und die 90. Perzentile bei 146 % der Norm verzeichnet werden.

Der angesetzte Referenzbereich lag zwischen 80 und 120 % der Norm und wurde in 64 % der Fälle überschritten.

Tabelle 28: Plasmin-Inhibitor Referenzwertüberschreitungen in % getrennt nach Tumorart

Tumorart	Referenzwertüberschreitungen in %
Meningeome	73 %
Glioblastome	65 %
Hypophysenadenome	57 %
Metastasen	58 %
Sonstige Tumoren	62 %

Die Verlaufsbeobachtung der Plasmin-Inhibitor Aktivität zeigte, dass im Mittel schon die präoperativen Werte (124 % der Norm) erhöht waren. Nach dem operativem Eingriff erfolgte ein Abfall der Aktivität. Zu den postoperativen Tagen 3 und 7 zeigte sich im Mittel ein Wiederanstieg auf Werte, die über dem Ausgangsniveau (auf 134 % der Norm) lagen.

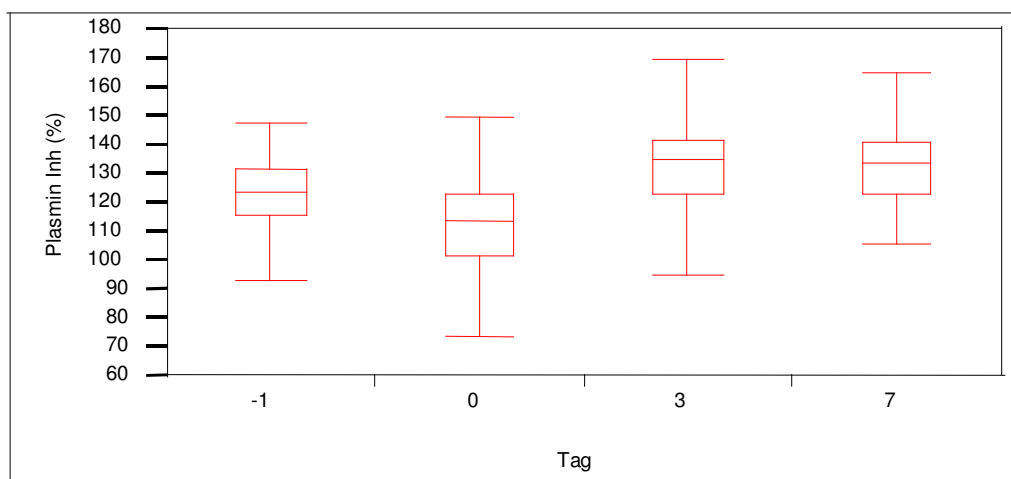


Abb. 33: Plasmin-Inhibitor im Verlauf

Tabelle 29: Plasmin-Inhibitor (in % der Norm) im Verlauf

Tag	Minimum	10%	Median	90%	Maximum
-1	92	101	124	137	150
0	67	93	114	134	150
3	86	113	135	151	170
7	77	116	134	155	165

Bei der Betrachtung der Plasmin-Inhibitor Aktivität getrennt nach Tumorart ließ sich diese Verlaufsform bei den Meningeompatienten, den Glioblastompatienten und den Metastasenpatienten erkennen.

Bei den Patienten mit sonstigen Tumoren konnte man auch einen Abfall der Plasmin-Inhibitor Aktivität nach dem chirurgischen Eingriff beobachten. Es erfolgte auch ein Anstieg zum postoperativen Tag 3. Zum letzten Tag der Untersuchungsperiode zeigte sich im Mittel jedoch ein erneuter Abfall, die erreichten Werte lagen im Mittel aber über den präoperativen Aktivitäten. Folgende Abbildung stellt den Verlauf dar.

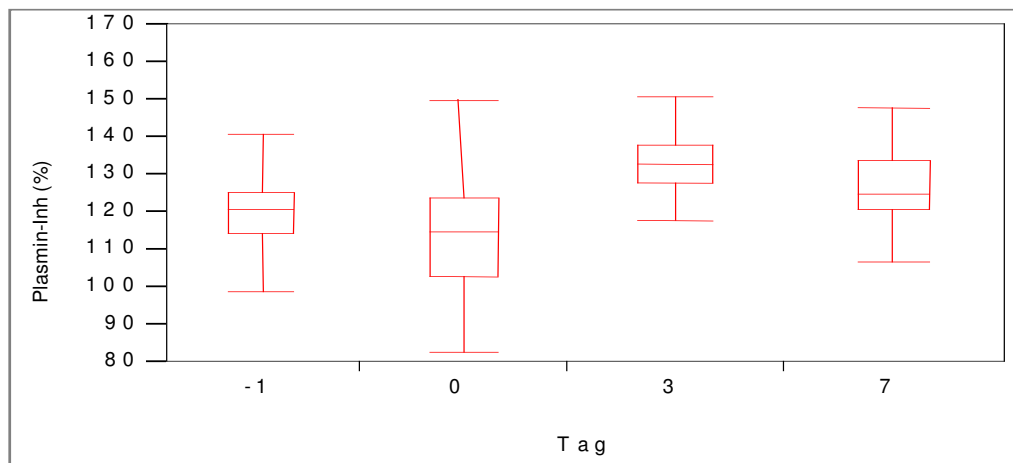


Abb. 34: Plasmin-Inhibitor Aktivität im Verlauf bei Patienten mit sonstigen Tumoren

Die weiblichen Hypophysenadenompatienten stellten im Verlauf der Plasmin-Inhibitor Aktivität in der Hinsicht eine Ausnahme dar, dass sie im Mittel direkt nach dem operativem keinen Abfall der Werte verzeichneten. Es erfolgte bei ihnen im Mittel ein kontinuierlicher Anstieg der Aktivität zum postoperativen Tag 3. Am letzten Untersuchungstag konnte im Mittel ein leichter Rückgang der Aktivität verzeichnet werden. Aus der Tabelle 30 können die genauen Daten entnommen werden.

Tabelle 30: Plasmin-Inhibitor (in % der Norm) Aktivität im Verlauf bei weiblichen Hypophysenadenompatientinnen

Tag	Minimum	10%	Median	90%	Maximum
-1	97	97	125	163	163
0	105	105	126	135	135
3	126	126	139	147	147
7	119	119	137	157	157

Bei den männlichen Hypophysenadenompatienten konnte man den für diesen Parameter typischen Verlauf, den auch die übrigen Tumorgruppen aufwiesen, beobachten.

Ein herausstechendes Ergebnis dieses Parameters waren die im Mittel erhöhten Aktivitäten des Plasmin-Inhibitors einiger Tumorarten schon vor der chirurgischen Exzision des Tumors. Abbildung 35 zeigt die mittleren präoperativ erhobenen Werte.

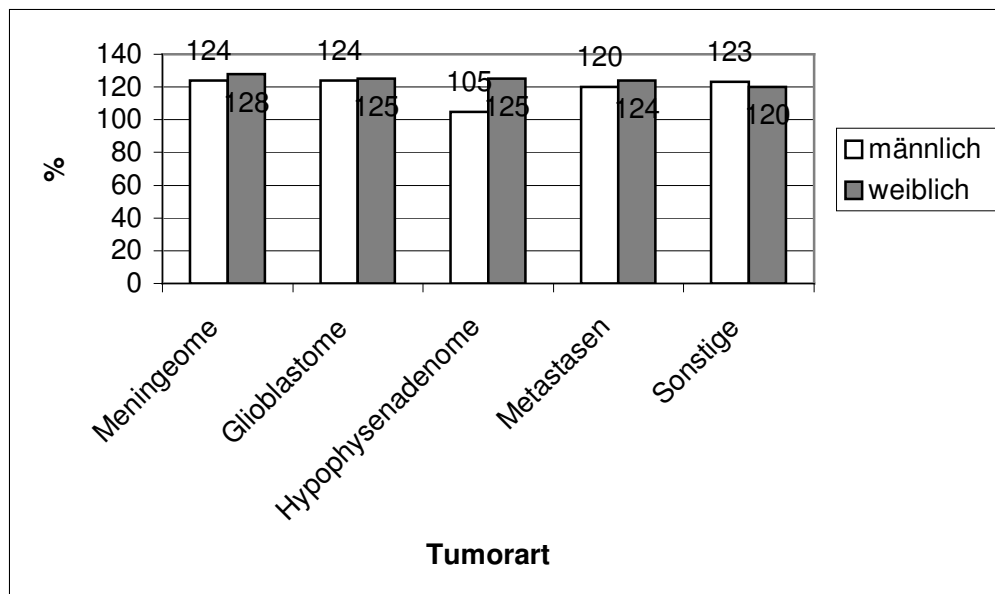


Abb. 35: präoperative Werte des Plasmin-Inhibitors

Präoperative Aktivitäten des Plasmin-Inhibitors, die außerhalb des Referenzbereiches lagen fand man bei Meningeom-, Glioblastom-, weiblichen Hypophysenadenom-, weiblichen Metastasenpatienten und den männlichen Patienten mit sonstigen Tumoren.

3.2.8 D-Dimere

Die Verteilung des D-Dimer-Wertebereichs entsprach keiner Normalverteilung. Der Wertebereich erstreckte sich von 0,1 mg/dl bis 28,7 mg/dl. Die 10. Perzentile war bei 0,3 mg/dl und die 90. Perzentile bei 3,2 mg/dl zu verzeichnen. Der Median lag bei 0,8 mg/dl und die Standardabweichung betrug 2,4 mg/dl.

In 86 % der Fälle wurde der Grenzwert, der bei <0,3 mg/dl lag, überschritten. Tabelle 31 zeigt die Grenzwertüberschreitungen in Abhängigkeit von der Tumorart.

Tabelle 31: D-Dimer Grenzwertüberschreitungen in % getrennt nach Tumorart

Tumorart	Grenzwertüberschreitungen
	in %
Meningeome	94 %
Glioblastome	84 %
Hypophysenadenome	80 %
Metastasen	85 %
Sonstige Tumoren	84 %

Bei allen Tumorhistologien und beiden Geschlechtern konnten im Mittel präoperativ erhöhte Werte verzeichnet werden. Die höchsten im Mittel präoperativ erhobenen Konzentrationen wurden bei den männlichen Patienten mit Hirnmetastasen (0,98 mg/dl) bestimmt, gefolgt von den Hypophysenadenompatienten (0,5 mg/dl) und den männlichen Glioblastompatienten (0,5 mg/dl). Die erhöhten präoperativ erhobenen Konzentrationen stellt die folgende Abbildung dar.

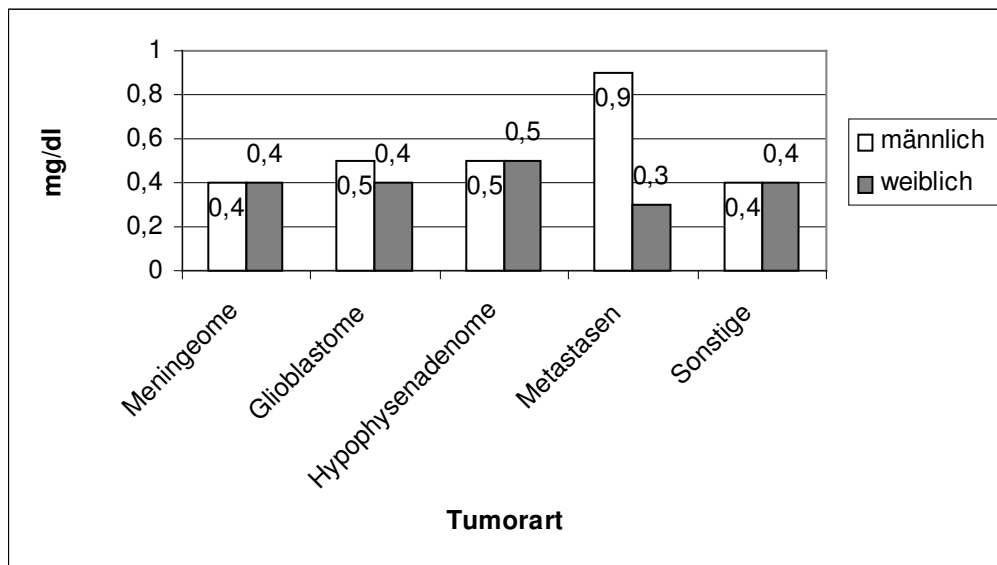


Abb. 36: präoperative Werte der D-Dimere

Bei der Betrachtung der Konzentrationen der D-Dimere im Verlauf von acht Tagen zeigte sich, dass die präoperativ erhöhten Werte nach dem operativen Eingriff im Mittel weiter anstiegen und an den folgenden Tagen der Untersuchungsperiode im Mittel wieder abfielen, den Grenzwert jedoch weiterhin überschritten.

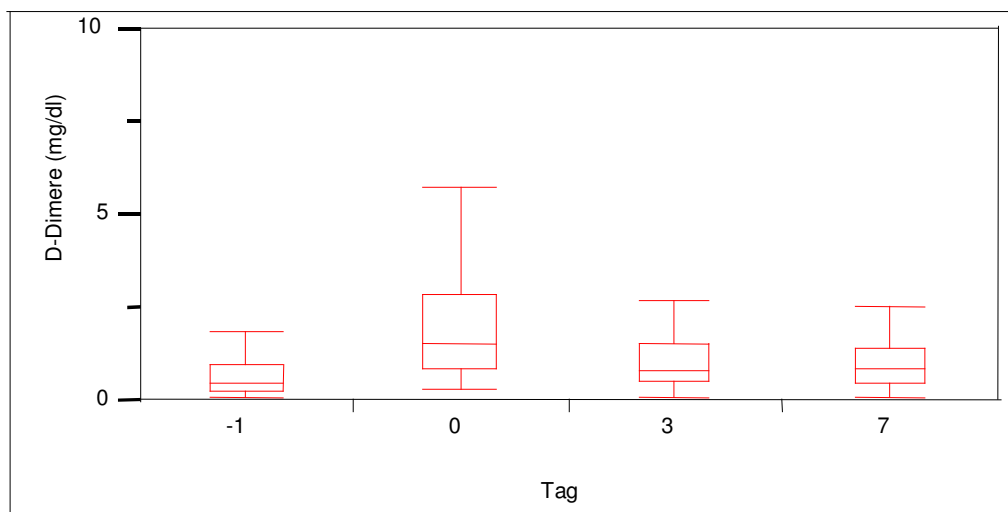


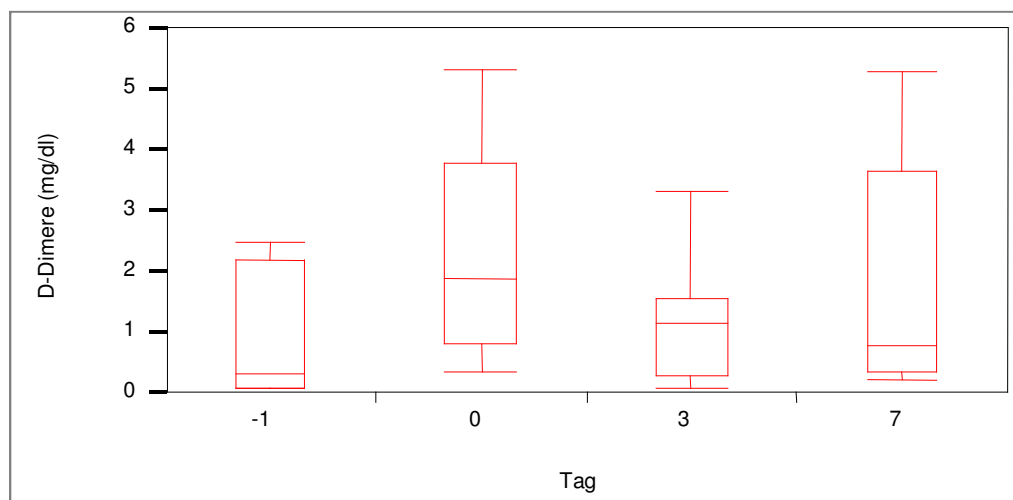
Abb. 37: D-Dimere im Verlauf

Tabelle 32: D-Dimere (in mg/dl) im Verlauf

Tag	10%	25%	Median	75%	90%
-1	0.1	0.25	0.47	0.95	1.57
0	0.48	0.86	1.51	2.85	5.55
3	0.27	0.55	0.81	1.54	2.36
7	0.27	0.47	0.85	1.44	2.36

Eine Tendenz zu solch einem Verlauf, ohne weitere besonders hervorzuhebende Ergebnisse, wurde bei den Glioblastompatienten und den Patienten mit sonstigen Tumoren beobachtet.

Auch bei den Patienten mit Hirnmetastasen ließ sich dieser Verlauf feststellen. Bei den weiblichen Patienten, die initial sehr hohe Konzentrationen an D-Dimeren aufwiesen, stiegen die Werte im Mittel nach 3 Operation an. Im weiteren Verlauf konnte man einen Rückgang der Konzentrationen beobachten, bevor die Werte dann wieder einen Anstieg verzeichnen ließen.

**Abb. 38: D-Dimere im Verlauf bei weiblichen Patienten mit Hirntumormetastasen**

Die männlichen Meningeompatienten ließen einen ähnlichen Verlauf der D-Dimer Konzentrationen verzeichnen. Es erfolgte im Mittel ein initialer Anstieg dem dann ein Rückgang der Konzentrationen folgte. Zum postoperativem Tag 7 konnte man einen Wiederanstieg beschreiben.

Anders sah es bei den männlichen Patienten aus, die präoperativ hohe Werte (im Mittel 12,6 mg/dl) aufwiesen. Bei diesen Patienten blieb der Anstieg nach der operativen Intervention aus und es erfolgte ein kontinuierlicher Abfall der Konzentrationen, die aber am 7. postoperativem Tag den Grenzwert immer noch überschritten. Genauere Angaben zeigt die folgende Tabelle.

Tabelle 33: D-Dimere (in mg/dl) im Verlauf bei männlichen Meningeompatienten

Tag	Minimum	10%	Median	90%	Maximum
-1	0.1	0.1	0.38	12.6	12.6
0	0.37	0.37	1.75	10.1	10.1
3	0.36	0.36	0.82	7.29	7.29
7	0.39	0.39	1.46	4.25	4.25

Bei den weiblichen Meningeompatienten war im Mittel ein starker direkt postoperativer Anstieg (von präoperativ 0,4 mg/dl auf 3,3 mg/dl am direkt postoperativen Tag) der Konzentrationen zu beobachten. Im weiteren Verlauf zeichnete sich ein langsamer Rückgang der Konzentrationen ab, die aber im Mittel am 7 postoperativem Tag noch deutlich erhöht waren. Besonders auffällig war in dieser Tumorgruppe der starke Wiederanstieg der Konzentrationen am letzten Untersuchungstag bei den Patienten mit initial erhöhten präoperativen Werten.

Tabelle 34: D-Dimere (in mg/dl) im Verlauf bei weiblichen Meningeompatienten

Tag	Minimum	10%	Median	90%	Maximum
-1	0.1	0.11	0.44	1.33	7.11
0	0.76	0.9	3.29	7.76	8.31
3	0.45	0.51	1.32	2.44	6.16
7	0.36	0.38	1.27	7.21	25.63

Der Verlauf der D-Dimer Konzentrationen bei den männlichen Hypophysenadenompatienten entsprach dem der männlichen Meningeompatienten. Dies kann der folgenden Abbildung entnommen werden.

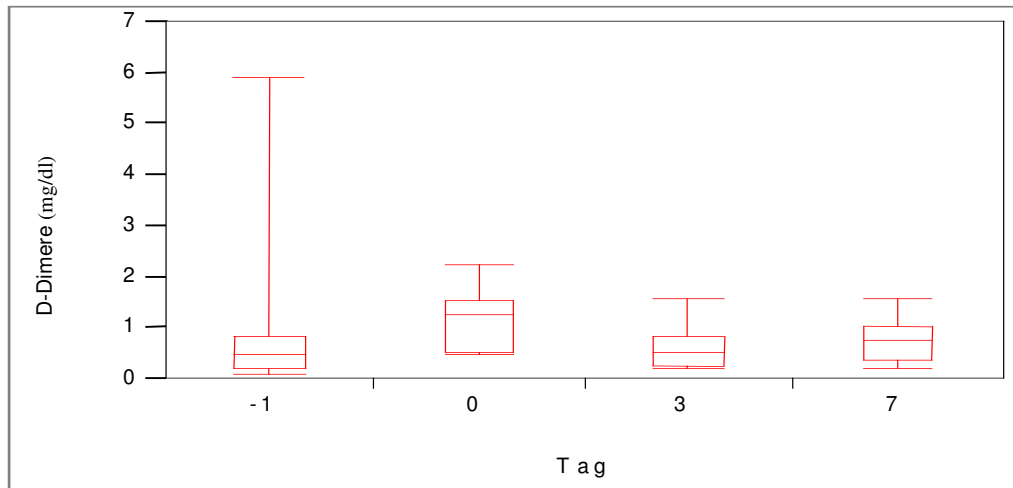


Abb. 39: D-Dimere im Verlauf bei männlichen Hypophysenadenompatienten

Bei den weiblichen Hypophysenadenompatienten konnte man im Mittel einen Anstieg der Konzentrationen nach dem operativen Eingriff registrieren, dieser bildete sich am 3. postoperativen Tag nicht zurück. Zum letzten Untersuchungstag erfolgte im Mittel ein noch stärkerer Anstieg. Die Patienten mit präoperativ höheren Werten ließen im Mittel ebenfalls einen erneuten starken Wiederanstieg der Konzentrationen am postoperativen Tag 7 verzeichnen.

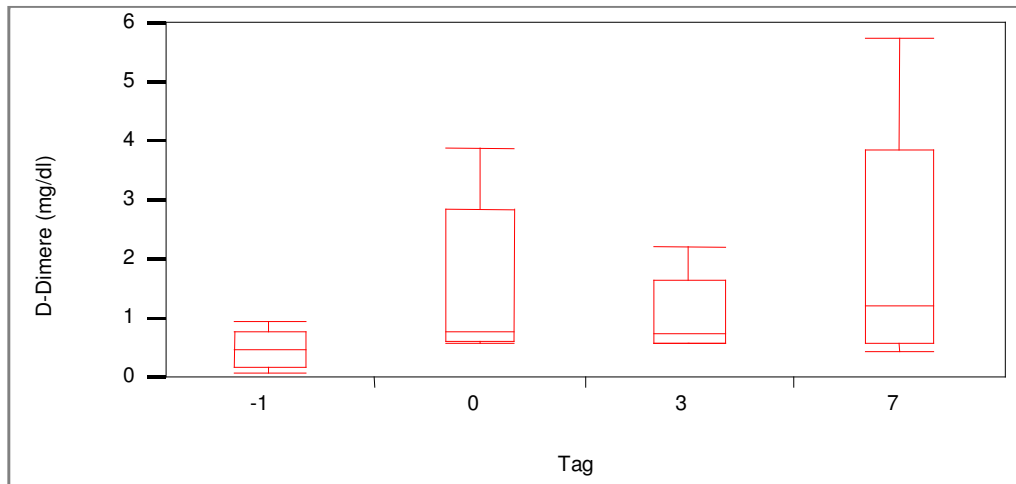


Abb. 40: D-Dimere im Verlauf bei weiblichen Hypophysenadenompatienten

3.2.9 Thrombozytenzahl

Der Wertebereich erstreckte sich von $73 \times 10^3/\mu\text{l}$ bis $594 \times 10^3/\mu\text{l}$ und wies keine Normalverteilung auf. Die 10. Perzentile lag bei $169 \times 10^3/\mu\text{l}$ und die 90. Perzentile bei $398 \times 10^3/\mu\text{l}$. Der Median war bei $256 \times 10^3/\mu\text{l}$ zu verzeichnen und die Standardabweichung betrug $89 \times 10^3/\mu\text{l}$.

Der Referenzbereich umfasste eine Spanne von $150 \times 10^3/\mu\text{l}$ bis $450 \times 10^3/\mu\text{l}$. In 92 % der Fälle lag die Thrombozytenzahl im Referenzbereich, in 5 % der Fälle wurde der Referenzbereich unterschritten und in 3 % der Fälle überschritt die Thrombozytenzahl den oberen Grenzwert.

Während der Untersuchungsperiode konnte im Durchschnitt die Tendenz zur Abnahme der Thrombozytenzahl direkt nach dem operativen Eingriff festgestellt werden. An den folgenden Tagen erfolgte im Mittel ein Wiederanstieg auf Thrombozytenzahlen, die über den präoperativen Ausgangswerten lagen.

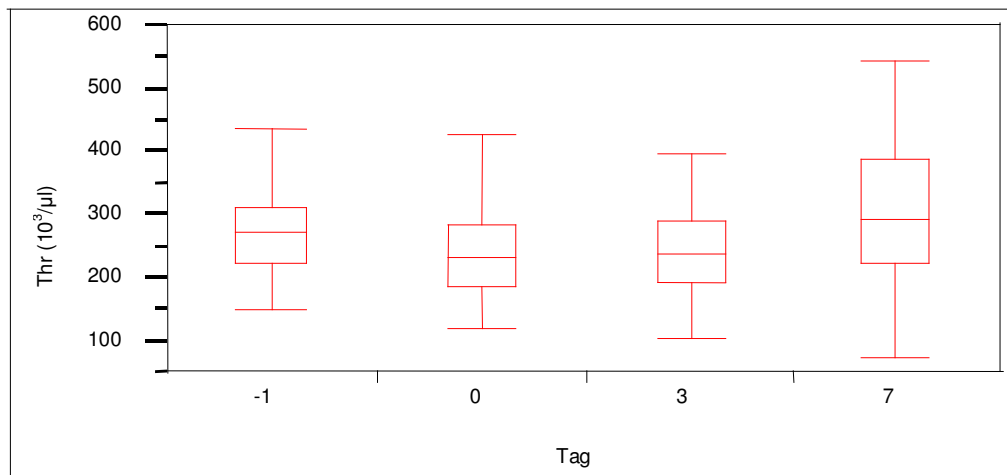


Abb. 41: Thrombozytenzahl im Verlauf

Tabelle 35: Thrombozytenzahl (in $10^3/\mu\text{l}$) im Verlauf

Tag	Minimum	10%	Median	90%	Maximum
-1	150	185	273	376	554
0	119	161	231	360	512
3	102	153	239	370	594
7	73	174	292	438	545

Dieser Verlauf konnte unter anderem bei den Patienten mit Hirnmetastasen registriert werden.

Tabelle 36: Thrombozytenzahl (in $10^3/\mu\text{l}$) im Verlauf bei Metastasenpatienten

Tag	Minimum	10%	Median	90%	Maximum
-1	150	164	273	483	501
0	128	147	269	393	407
3	136	137	254	365	370
7	73	94	281	401	413

Auch die Patienten mit sonstigen Hirntumoren verzeichneten diese Tendenz im Verlauf. Auffällig war in dieser Gruppe der starke Wiederanstieg zum postoperativen Tag 7. Die Differenz vom postoperativen Tag 0 zum 7. Tag der Untersuchungsperiode betrug im Mittel $64 \times 10^3/\mu\text{l}$. Am 7. postoperativen Tag konnten im Mittel Werte ($321 \times 10^3/\mu\text{l}$) registriert werden, die über den mittleren Ausgangswerten

($285 \times 10^3/\mu\text{l}$) lagen.

Einen starken Wiederanstieg der Thrombozytenzahlen konnte man im Mittel ebenfalls bei den weiblichen Hypophysenadenompatienten beobachten. Nach der Operation fielen die Zahlen, an den folgenden Tagen stellte man im Mittel eine kontinuierliche Zunahme der Werte fest und verzeichnete am letzten Untersuchungstag Thrombozytenzahlen ($368 \times 10^3/\mu\text{l}$) über den präoperativen Ausgangswerten ($292 \times 10^3/\mu\text{l}$). Die nächste Abbildung stellt den Verlauf der Thrombozytenzahlen bei den weiblichen Hypophysenadenompatienten dar.

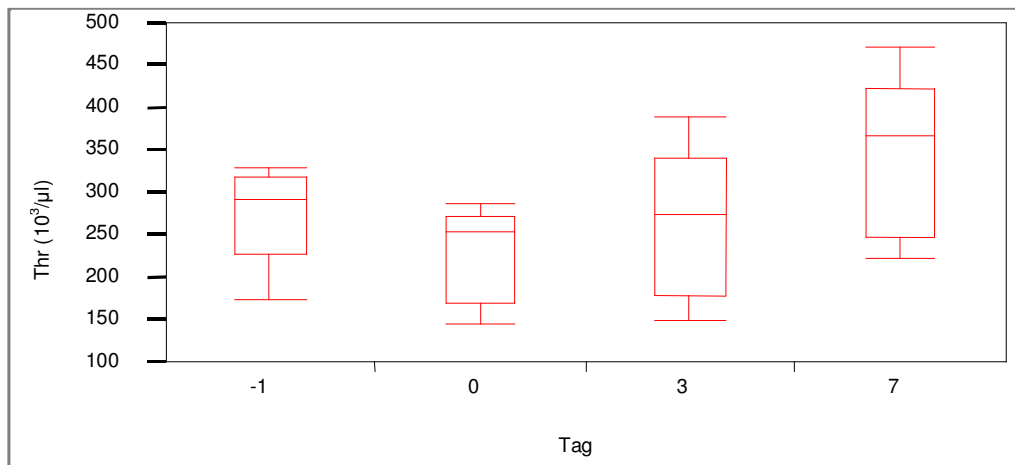


Abb. 42: Thrombozytenzahlen im Verlauf bei weiblichen Hypophysenadenompatienten

Bei den männlichen Patienten dieser Tumorphistologie konnte man den typischen Verlauf ebenfalls registrieren, man beobachtete im Mittel jedoch nur einen geringen Wiederanstieg zum 7. postoperativen Tag auf Werte, die sich unter den Ausgangszahlen befanden.

Auch die Meningeompatienten ließen im Mittel den typischen Verlauf erkennen, ebenfalls mit der Besonderheit zum starken Anstieg der Thrombozytenzahlen zum letzten Untersuchungstag. Hier lag die Differenz zwischen dem Wert direkt nach der operativen Intervention und dem 7. postoperativen Tag im Mittel bei $91 \times 10^3/\mu\text{l}$. Genaue Daten können der folgenden Tabelle entnommen werden.

Tabelle 37: Thrombozytenzahlen (in $10^3/\mu\text{l}$) im Verlauf bei Meningeompatienten

Tag	Minimum	10%	Median	90%	Maximum
-1	171	190	284	439	537
0	151	166	255	404	512
3	136	183	259	376	488
7	187	208	346	476	512

Ein starker Wiederanstieg konnte auch bei den männlichen Glioblastompatienten, aber nur bei denen mit präoperativ höheren Werten, verzeichnet werden. Es ließ sich im Mittel zwischen dem direkt postoperativen Tag und dem 7. postoperativen Tag eine Differenz in Höhe von $163 \times 10^3/\mu\text{l}$ berechnen. Im Gegensatz zu dieser Beobachtung konnte bei den übrigen Patienten dieser Tumorphistologie nur ein geringer Wiederanstieg am letzten Untersuchungstag beobachtet werden.

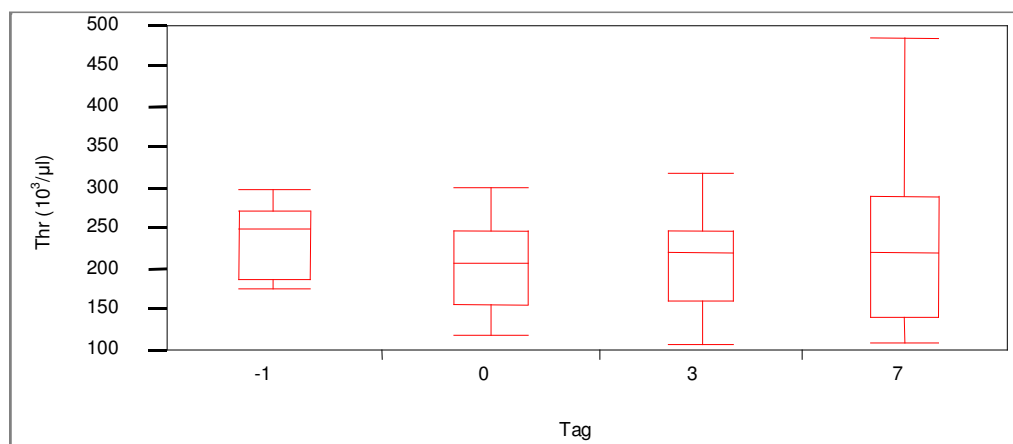


Abb. 43: Thrombozytenzahlen im Verlauf bei männlichen Glioblastompatienten

3.2.10 Hämoglobin (Hb)

Der normalverteilte Wertebereich erstreckte sich von 6,5 g/dl bis 17,2 g/dl. Die 10. Perzentile war bei 9,8 g/dl und die 90. Perzentile bei 14,7 g/dl zu finden. Der Median lag bei 12,6 g/dl und die Standardabweichung betrug 1,8 g/dl.

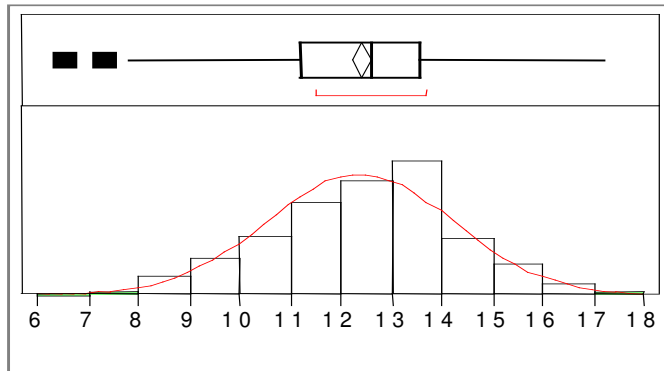


Abb. 44: Hämoglobin (in g/dl) Normalverteilung

Der Referenzbereich wurde zwischen 12 g/dl und 18 g/dl angesetzt. Die obere Referenzbereichsgrenze wurde in keinem Fall überschritten. Es waren jedoch bei allen Tumorhistologien insgesamt in 38 % der Fälle Unterschreitungen des unteren Grenzwertes zu verzeichnen. Tabelle 38 stellt die Unterschreitungen getrennt nach Tumorarten dar.

Tabelle 38: Unterschreitungen des Hb-Referenzbereiches in % getrennt nach Tumorart

Tumorart	Referenzbereichsunterschreitungen	
	in %	
Meningeome	59 %	
Glioblastome	31 %	
Hypophysenadenome	29 %	
Metastasen	35 %	
Sonstige Tumoren	25 %	

Bei der Betrachtung der Hämoglobinkonzentrationen im Verlauf von acht Tagen ließ sich im Mittel ein Rückgang der Konzentrationen nach der chirurgischen Intervention feststellen. Die Werte fielen bis zum 3. postoperativen Tag und zeigten am letzten Untersuchungstag die Tendenz zum Wiederanstieg. Der folgenden Abbildung und Tabelle lässt sich der Verlauf der Hämoglobinkonzentrationen entnehmen.

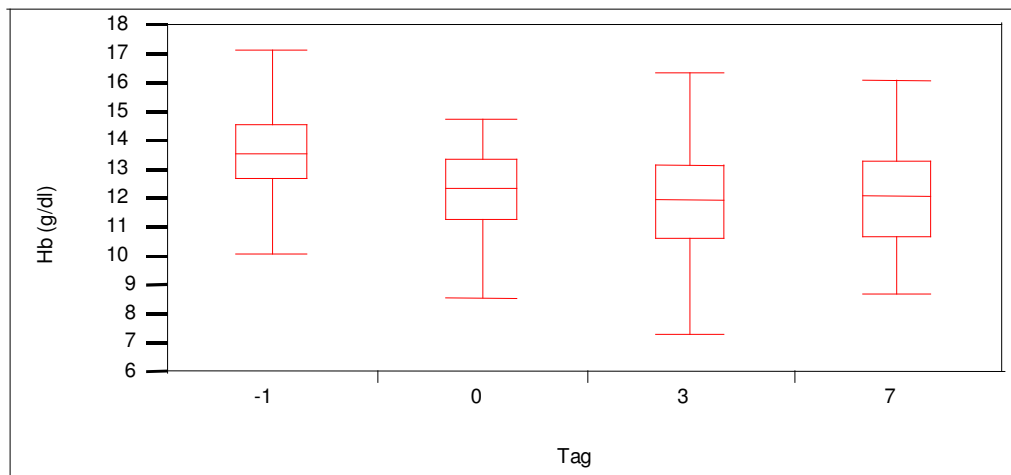


Abb. 45: Hämoglobinkonzentrationen im Verlauf

Tabelle 39: Hämoglobinkonzentrationen (in g/dl) im Verlauf

Tag	Minimum	10%	Median	90%	Maximum
-1	8.4	11.6	13.6	15.3	17.2
0	6.5	10	12.4	14.2	16.8
3	7.3	9.5	12	14.2	16.4
7	8.7	9.6	12.1	14.2	16.1

Diese Verlaufsform konnte unter anderem auch bei den Patienten mit sonstigen Tumoren festgestellt werden. Vor allem bei den männlichen Patienten konnte man im Mittel am 7. postoperativen Tag einen Wiederanstieg der Konzentrationen zu den präoperativen Ausgangswerten beobachten.

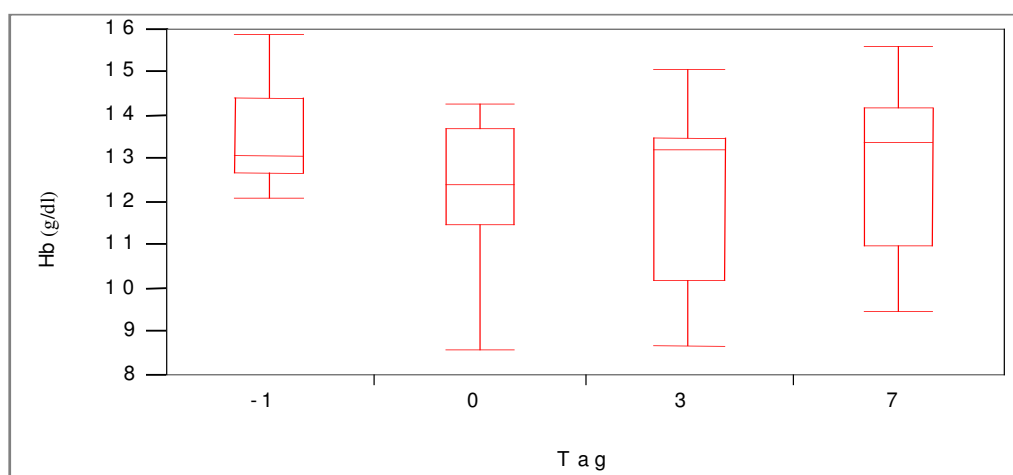


Abb. 46: Hämoglobinkonzentrationen im Verlauf bei männlichen Patienten mit sonstigen Hirntumoren

Bei den weiblichen Patienten ließ sich am letzten Untersuchungstag nur eine Tendenz zum Wiederanstieg verzeichnen. Im Mittel lagen die Konzentrationen jedoch unter den Ausgangswerten.

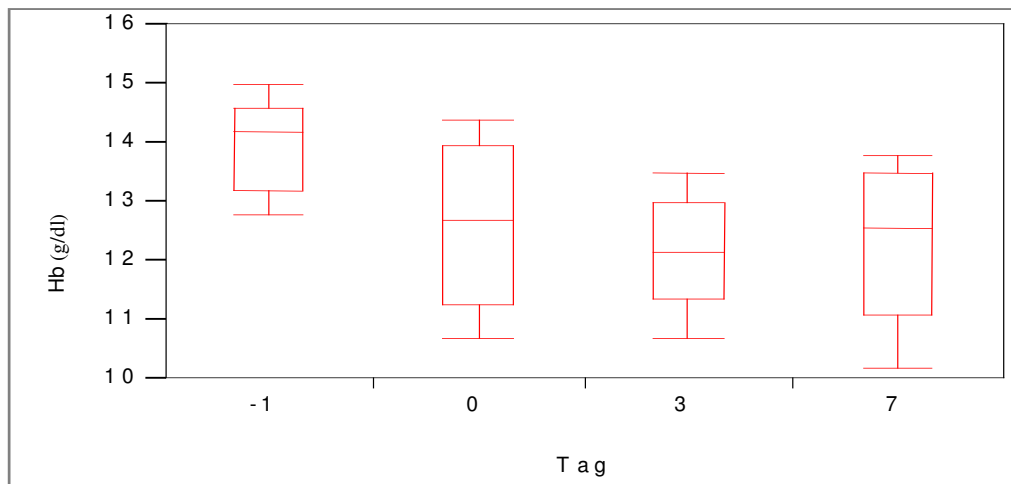


Abb. 47: Hämoglobinkonzentrationen im Verlauf bei weiblichen Patienten mit sonstigen Hirntumoren

Bei den weiblichen Meningeompatienten konnte man im Mittel einen den weiblichen Patienten mit sonstigen Hirntumoren ähnlichen Verlauf verzeichnen.

Die männlichen Patienten ließen im Mittel am letzten Untersuchungstag keine Tendenz zum Wiederanstieg erkennen. Besonders hervorzuheben war bei den männlichen Patienten der starke Abfall in den sieben Tagen nach der Operation. Die präoperativen Werte lagen im Mittel bei 13,3 g/dl und fielen bis zum 7. postoperativen Tag auf eine Konzentration von 10 g/dl. Im Vergleich zu diesen Werten lag die Differenz bei den weiblichen Patienten bei 1,8 g/dl. Die nächste Abbildung stellt den starken Abfall der Hämoglobinkonzentrationen bei den männlichen Meningeompatienten dar.

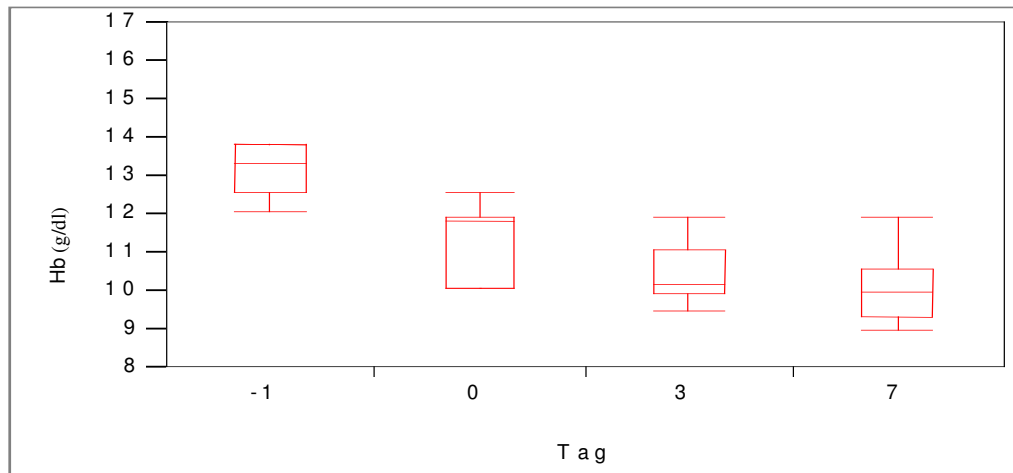


Abb. 48: Hämoglobinkonzentrationen im Verlauf bei männlichen Meningeompatienten

Auch bei den Glioblastom- und den Hypophysenadenompatienten ließ sich im Mittel ein kontinuierlicher Rückgang der Konzentrationen nach dem operativen Eingriff registrieren. Ein Wiederanstieg der Konzentrationen war bei diesen Patienten ebenfalls nicht zu verzeichnen. Genaue Angaben können den folgenden Tabellen entnommen werden.

Tabelle 40: Hämoglobinkonzentrationen (in g/dl) im Verlauf bei Glioblastompatienten

Tag	Minimum	10%	Median	90%	Maximum
-1	9.4	10.7	14.3	16.4	17.2
0	8.1	10	12.9	15	16.8
3	7.3	9.2	12.6	15.3	16.4
7	8.8	8.9	12.4	15	15.9

Tabelle 41: Hämoglobinkonzentrationen (in g/dl) im Verlauf bei Hypophysenadenompatienten

Tag	Minimum	10%	Median	90%	Maximum
-1	11.3	11.7	13.7	15.8	17
0	7.8	9.9	12.4	14.1	14.4
3	9.1	9.7	12.6	14.4	14.6
7	8.7	8.8	12.5	13.7	13.7

Im Mittel konnte sowohl bei den männlichen als auch bei den weiblichen Patienten mit Hirnmetastasen ein kontinuierlicher Abfall der Hämoglobinkonzentrationen nach der operativen Exzision des Tumors beobachtet werden. Die Tendenz zum Wiederanstieg lag im Mittel bei diesen Patienten ebenfalls nicht vor.

Die Analyse der Daten von männlichen Patienten, die mit ihren präoperativen Hämoglobinkonzentrationen um die 90. Perzentile zu finden waren, zeigte am postoperativen Tag 7 einen Anstieg der Werte. Patienten mit initial niedrigen präoperativen Konzentrationen ließen einen Abfall der Werte nach dem operativem Eingriff nicht verzeichnen. Es erfolgte zuerst ein Anstieg, dem am 3. postoperativen Tag ein Wiederabfall folgte. Am letzten Untersuchungstag bestand schließlich die Tendenz zum Wiederanstieg der Hämoglobinkonzentrationen.

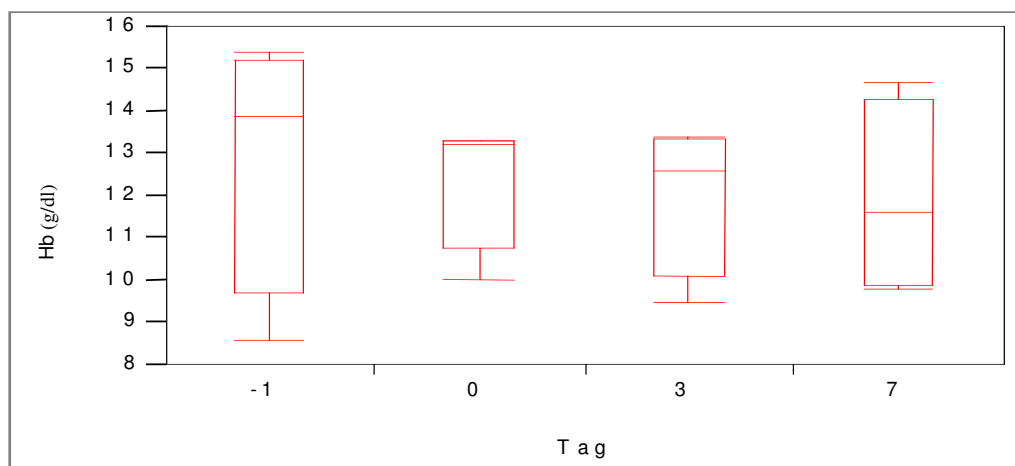


Abb. 49: Hämoglobinkonzentrationen im Verlauf bei männlichen Patienten mit Hirnmetastasen

Tabelle 42: Hämoglobinkonzentrationen (in g/dl) im Verlauf bei männlichen Patienten mit Hirnmetastasen

Tag	Minimum	10%	Median	90%	Maximum
-1	8.6	8.6	13.9	15.4	15.4
0	10	10	13.2	13.3	13.3
3	9.5	9.5	12.6	13.4	13.4
7	9.8	9.8	11.6	14.7	14.7

3.2.11 Hämatokrit (Hkt)

Die erhobenen Werte unterlagen keiner Normalverteilung nach Gauß. Ein Minimum konnte bei 18,3 % und ein Maximum bei 49,5 % registriert werden. Die 10. Perzentile war bei 28,9 % und die 90. Perzentile bei 42,6 % zu finden. Der Median lag bei 36,8 % und die Standardabweichung war mit 5,5 Prozentpunkten zu verzeichnen.

Der Referenzbereich, der zwischen 37 und 52 % lag wurde nicht überschritten. In 52 % der Fälle befanden sich die erhobenen Werte unter der unteren Referenzbereichsgrenze. Die meisten Unterschreitungen wurden bei den Meningeompatienten (in 72 % der Fälle) beobachtet. Tabelle 43 stellt die Trennung der Unterschreitungen nach Tumorhistologien dar.

Tabelle 43: Unterschreitungen des Hkt-Referenzbereiches in % getrennt nach Tumorart

Tumorart	Referenzbereichunterschreitungen in %
Meningeome	72 %
Glioblastome	45 %
Hypophysenadenome	47 %
Metastasen	48 %
Sonstige Tumoren	39 %

Die Analyse des Hämatokrits im perioperativen Verlauf ließ feststellen, dass die Werte nach dem operativen Geschehen um wenige Prozentpunkte abfielen, an den folgenden Tagen zeigte sich jedoch die Tendenz zum Wiederanstieg. Insgesamt stellte sich der Parameter als stabil dar.

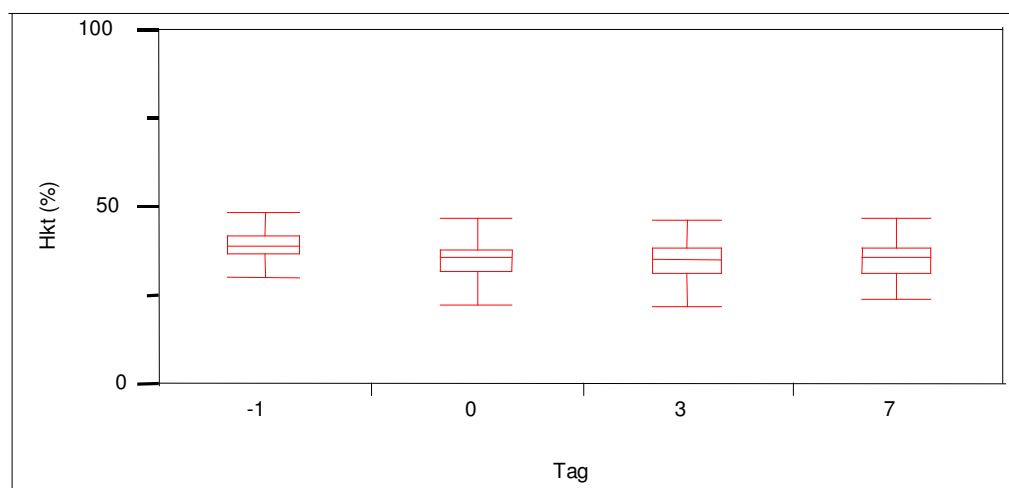


Abb. 50: Hämatokrit im Verlauf

Tabelle 44: Hämatokrit (in %) im Verlauf

Tag	Minimum	10%	Median	90%	Maximum
-1	24.2	32.6	39.4	44.7	49.5
0	7.2	28.6	36	41	47.5
3	21.7	28.7	35.6	41.2	46.6
7	24.2	28.1	35.8	41.6	35.9

Solch ein Verlauf konnte unter anderem bei den weiblichen Glioblastompatienten beobachtet werden.

Bei den männlichen Glioblastompatienten war ein schwankender Verlauf zu verzeichnen. Im Mittel fielen die Werte direkt nach der Operation um 4,3 Prozentpunkte, zum 3. postoperativen Tag erfolgte ein Anstieg um 1,1 Prozentpunkte und zum letzten Untersuchungstag erfolgte dann ein Wiederabfall um 1,8 Prozentpunkte.

Bei den Patienten mit initial niedrigeren Werten (10. Perzentile) zeichnete sich der typische Verlauf ab: ein anfänglicher Abfall der Werte und ein Wiederanstieg am 7. postoperativen Tag.

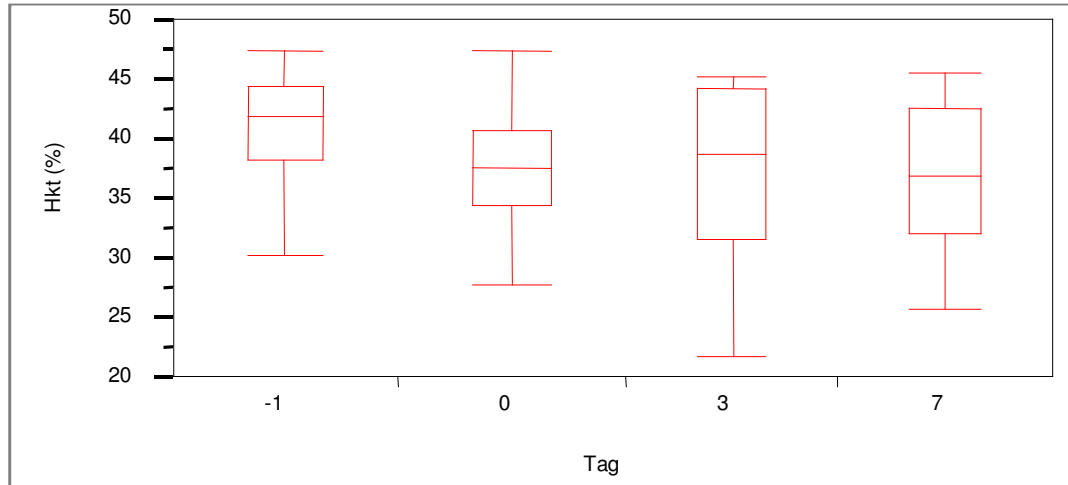


Abb. 51: Hämatokrit im Verlauf bei männlichen Glioblastompatienten

Einen schwankenden Verlauf konnte man im Mittel auch bei den Hypophysenadenompatienten beobachten, wobei die Schwankungen an den letzten beiden Untersuchungstagen immer kleiner wurden.

Auch hier ließ sich die Feststellung machen, dass bei den Patienten mit präoperativ niedrigeren Werten zunächst ein Abfall des Hämatokrits mit einer anschließenden Tendenz zum Wiederanstieg gegeben war. Besonders hervorzuheben war bei diesen Patienten der starke Abfall nach dem operativen Eingriff bis zum 3. postoperativen Tag. Die Differenz zwischen dem präoperativen Wert und dem Wert am postoperativen Tag 3 betrug 16,8 Prozentpunkte.

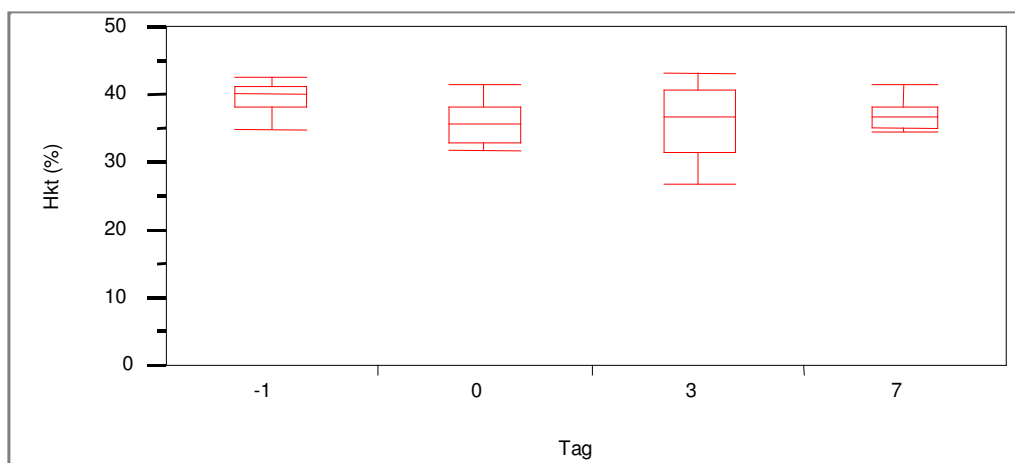


Abb. 52: Hämatokrit im Verlauf bei Hypophysenadenompatienten

Ebenfalls einen starken Abfall des Hämatokrits nach dem operativen Eingriff konnte man im Mittel bei den männlichen Meningeompatienten beobachten. Weiterhin ließ sich feststellen, dass bei dieser Patientengruppe keine Tendenz zum Wiederanstieg am 7. postoperativen Tag zu verzeichnen war. Der kontinuierliche Abfall des Hämatokrits betrug im Mittel 8,8 Prozentpunkte.

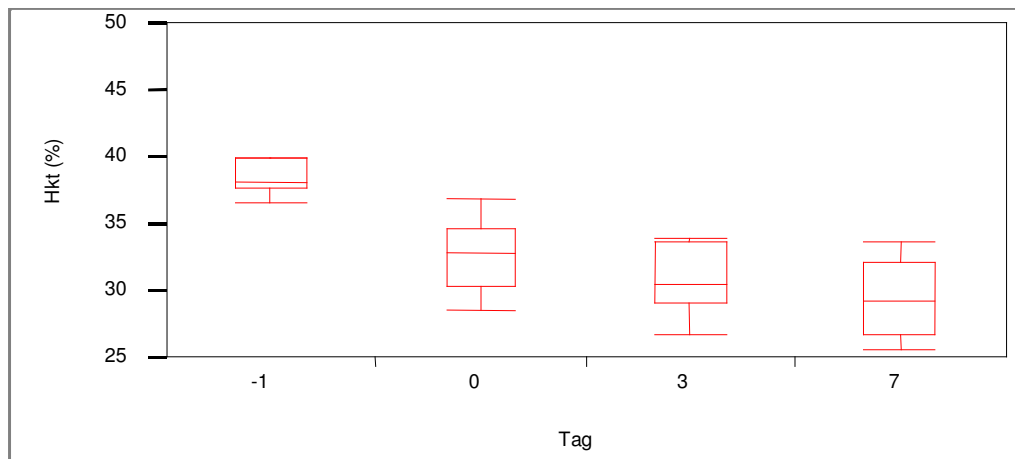


Abb. 53: Hämatokrit im Verlauf bei männlichen Meningeompatienten

Bei den weiblichen Meningeompatienten ließ sich im Mittel der am Anfang beschriebene typische Verlauf registrieren. Man konnte nach einem initialen Abfall der Werte eine Tendenz zum Wiederanstieg erkennen. Bei Patienten mit präoperativ höherem Hämatokrit (90. Perzentile) wurde der Wiederanstieg wiederum nicht verzeichnet.

Die weiblichen Patienten mit sonstigen Hirntumoren verzeichneten den selben Verlauf wie die weiblichen Meningeompatienten. Zusätzlich konnte bei dieser Tumorgruppe festgestellt werden, dass Patienten mit präoperativ niedrigeren Werten (10. Perzentile) einen schwankenden Verlauf des Hämatokrits lieferten. Es erfolgte nach der Tumorextirpation im Mittel zunächst ein Abfall der Werte (von präoperativ 36,2 % auf 30,4 % am postoperativen Tag 0) am folgenden Messtag war ein Anstieg auf 31,1 % verzeichnet worden und zum letzten Untersuchungstag fiel der Hämatokrit auf 29,2 %.

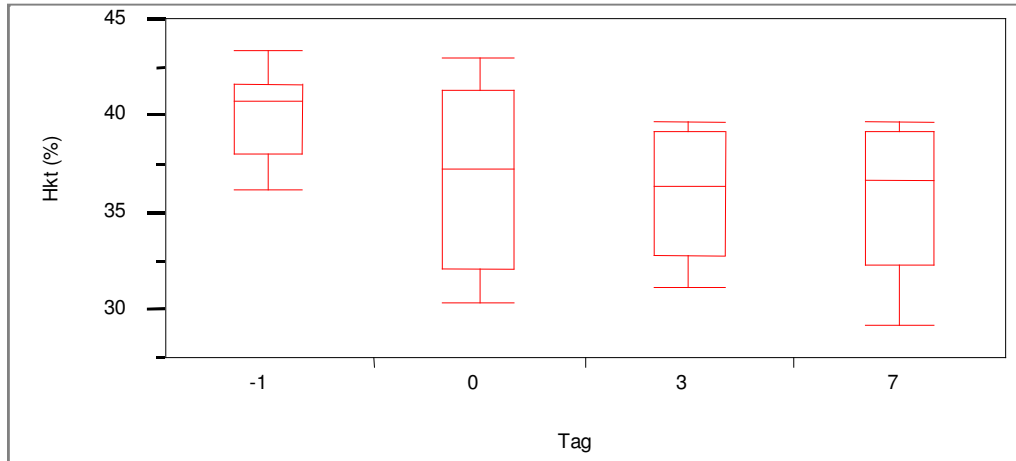


Abb. 54: Hämatokrit im Verlauf bei weiblichen Patienten mit sonstigen Hirn-tumoren

Bei den männlichen Patienten dieser Tumorhistologie wurden keine Besonderheiten im Verlauf des Hämatokrits festgestellt. Man registrierte den am Anfang des Kapitels beschriebenen Verlauf.

Auch bei den Patienten mit Hirnmetastasen konnte man im Mittel die Tendenz zum Wiederanstieg des Hämatokritwertes nach initialem Rückgang nicht beobachten, mit Ausnahme der Patienten mit präoperativ höheren Werten.

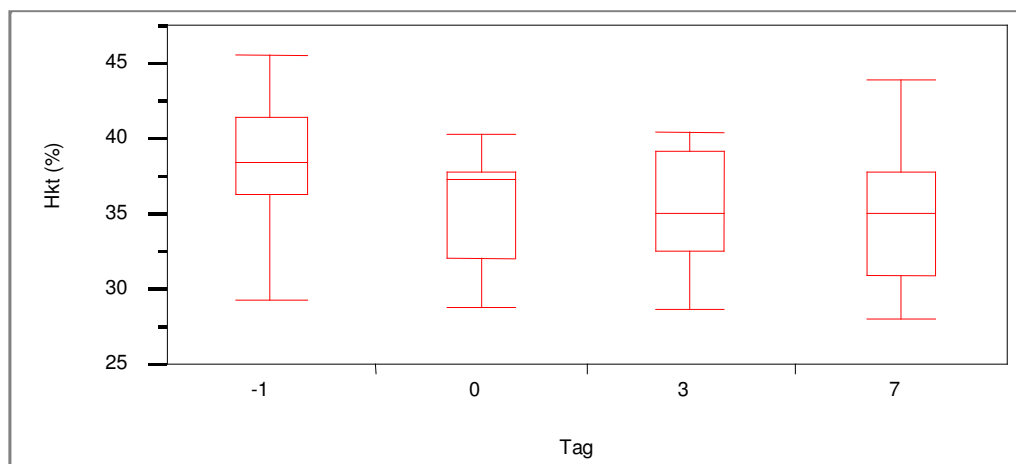


Abb. 55: Hämatokrit im Verlauf bei Metastasenpatienten

3.2.12 C-reaktives Protein (CRP)

Der Wertebereich der sich von 0,01 mg/dl bis 19,94 mg/dl erstreckte, wies keine Normalverteilung auf. Die 10. Perzentile betrug 0,02 mg/dl und die 90. Perzentile lag bei 5,77 mg/dl. Den Median fand man bei 0,55 mg/dl, die Standardabweichung zeigte einen Wert in Höhe von 3,52 mg/dl. 89 % der Werte lagen unter dem Grenzwert, der bei 5 mg/dl angesetzt war.

Die Analyse des Parameters CRP im Verlauf von acht perioperativen Tagen ergab im Mittel einen langsamen Anstieg der Konzentration nach dem operativen Eingriff, mit einem Höchstwert am 3. postoperativen Tag. Am letzten Untersuchungstag konnte man wieder abnehmende Werte beobachten, wobei die Konzentrationen weiterhin über dem Grenzwert lagen. Besonders auffällig war der starke Anstieg zum 3. postoperativen Tag bei den Patienten mit präoperativ erhöhten Werten. Die mittlere Höhe der Konzentrationszunahme betrug bei diesen 10,55 mg/dl.

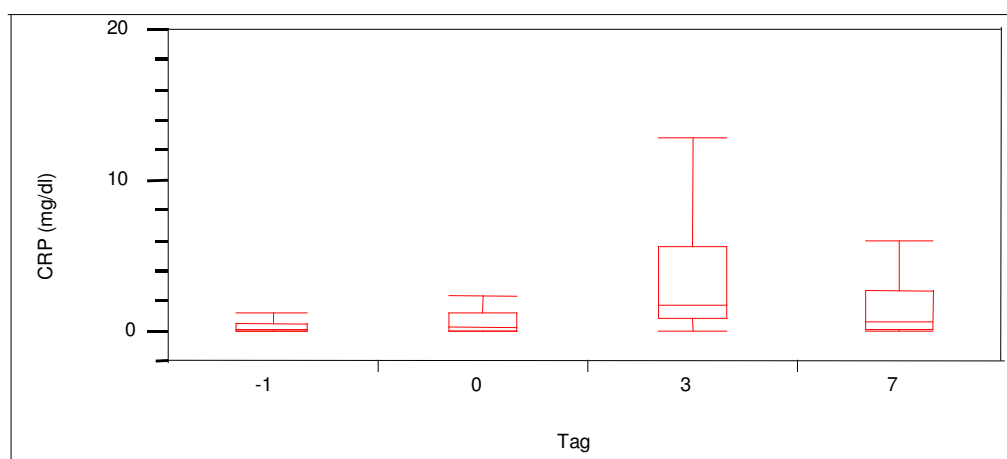


Abb. 56: CRP im Verlauf

Tabelle 45: CRP (in mg/dl) im Verlauf

Tag	Minimum	10%	Median	90%	Maximum
-1	0.01	0.01	0.1	2.10	13.3
0	0.01	0.01	0.26	2.39	18.69
3	0.01	0.23	1.70	12.66	19.94
7	0.01	0.02	0.59	4.43	17.33

Bei allen Tumorhistologien konnte dieser Verlauf registriert werden. Im folgenden werden nur die Besonderheiten der einzelnen Patientengruppen beschrieben.

Sowohl bei den männlichen als auch bei den weiblichen Patienten mit sonstigen Hirntumoren konnten keine weiteren Auffälligkeiten verzeichnet werden.

Auch die weiblichen Patienten mit Hirnmetastasen wiesen keine zusätzlichen Besonderheiten auf. Bei den männlichen Patienten ist hervorzuheben, dass im Vergleich zu anderen Tumorgruppen nur ein geringer Anstieg der Konzentrationen vorzufinden war.

Tabelle 46: CRP (in mg/dl) im Verlauf bei männlichen Patienten mit Hirnmetastasen.

Tag	Minimum	10%	Median	90%	Maximum
-1	0.02	0.02	0.425	1.26	1.26
0	0.01	0.01	0.315	1.26	1.26
3	0.01	0.01	0.96	2.75	2.75
7	0.01	0.01	0.58	2.01	2.01

Bei den weiblichen und männlichen Meningeompatienten wurde im Mittel der als typisch beschriebene Verlauf vorgefunden. Bei den männlichen Patienten mit präoperativ erhöhten Konzentrationen an CRP ließ sich im Mittel ein starker Anstieg der Werte registrieren. Der Anstieg betrug bei diesen Patienten im Mittel 13,33 mg/dl. Weiterhin konnte festgestellt werden, dass die Konzentrationen am 7. postoperativen Tag im Mittel immer noch stark erhöht waren.

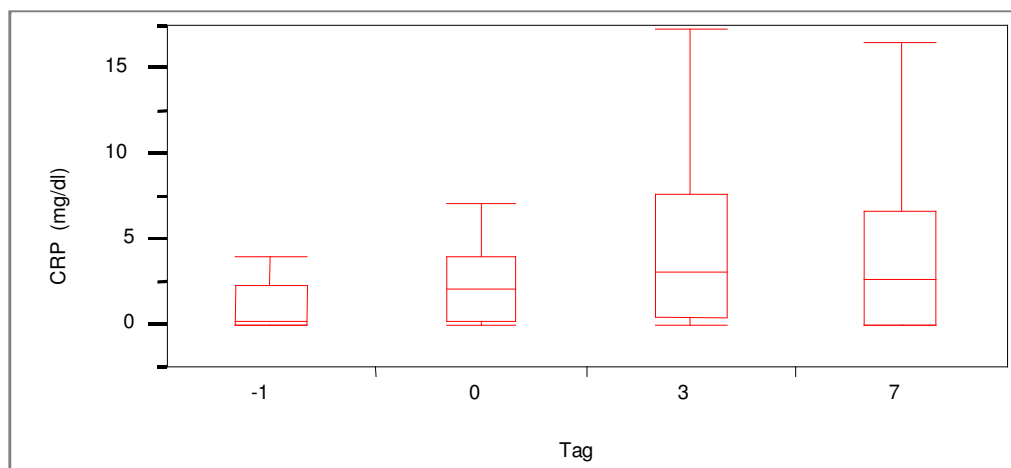


Abb. 57: CRP im Verlauf bei männlichen Meningeompatienten

Der Verlauf bei den Glioblastompatienten ist mit dem der Meningeompatienten vergleichbar. Der folgenden Tabelle können die Verlaufsdaten entnommen werden.

Tabelle 47: CRP (in mg/dl) im Verlauf bei Glioblastompatienten

Tag	Minimum	10%	Median	90%	Maximum
-1	0.01	0.01	0.06	1.79	13.3
0	0.01	0.01	0.26	2.08	18.6
3	0.11	0.71	1.78	15.59	15.9
7	0.02	0.03	0.4	4.39	17.33

Die Hypophysenadenompatienten wiesen im Mittel ebenfalls die Tendenz zum typischen Verlauf auf. Bei den weiblichen Patienten mit initial hohen Werten verzeichnete man im Mittel einen starken Anstieg nach der Tumorexzision (Anstieg der Konzentration um 13 mg/dl). Im folgenden war ein langsamer Rückgang auf 8,28 mg/dl zum postoperativen Tag 7 zu beobachten.

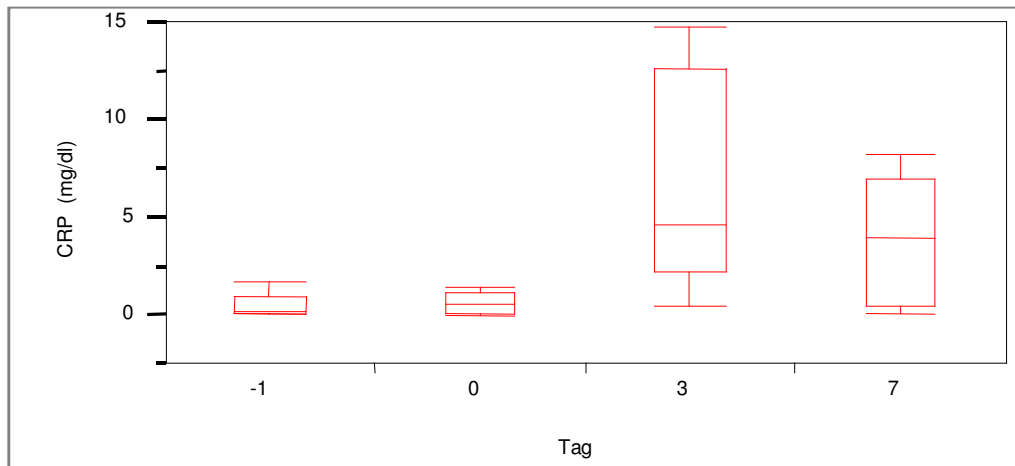


Abb. 58: CRP im Verlauf bei weiblichen Hypophysenadenompatienten

Bei den männlichen Hypophysenadenompatienten mit präoperativ höheren Werten ist hervorzuheben, dass ein Anstieg der Konzentrationen im Mittel bis zum 7. postoperativen Tag zu verzeichnen war.

Tabelle 48: CRP (in mg/dl) im Verlauf bei männlichen Hypophysenadenompatienten

Tag	Minimum	10%	Median	90%	Maximum
-1	0.01	0.01	0.11	0.25	0.26
0	0.01	0.01	0.14	5.80	6.2
3	0.07	0.08	0.88	5.41	5.69
7	0.02	0.02	0.44	8.5	8.5

3.3 Darstellung von nur präoperativ erhobenen Faktoren

3.3.1 Gerinnungsfaktor VIII (F VIII)

Es konnte bei diesem Parameter keine Normalverteilung nach Gauß vorgefunden werden. Der Wertebereich erstreckte sich von 72 % der Norm bis 156 % der Norm. Der Median lag bei 155 % der Norm, die Standardabweichung betrug 20 % der Norm. Die 10. Perzentile war bei 108 % der Norm und die 90. Perzentile bei 156 % der Norm zu

verzeichnen. Es lagen 79 % der Werte außerhalb des Referenzbereiches, der zwischen 70 und 140 % der Norm angesetzt war. Die folgende Tabelle zeigt die Referenzwertüberschreitungen getrennt nach Tumorart.

Tabelle 49: F VIII-Referenzwertüberschreitungen getrennt nach Tumorart

Tumorart	Referenzwertüberschreitungen
	in %
Meningeome	81 %
Glioblastome	89 %
Hypophysenadenome	67 %
Metastasen	83 %
Sonstige Tumoren	67 %

Bei allen Patientengruppen lagen die Konzentrationen im Durchschnitt über 155 % der Norm.

3.3.2 Gerinnungsfaktor IX (F IX)

Eine Gauß'sche Verteilung lag auch bei diesem Parameter nicht vor. Ein Minimum konnte bei 85 % der Norm ein Maximum bei 161 % der Norm registriert werden. Der Median lag bei 160 % der Norm und die Standardabweichung betrug 24 Prozentpunkte. Die 10. Perzentile war bei 103 % der Norm und die 90. Perzentile bei 161 % der Norm zu verzeichnen. Als Referenzbereich wurden 70 bis 140 % der Norm angesetzt, wobei 79 % der Werte über der oberen Referenzbereichsgrenze lagen. Die meisten Überschreitungen wurden bei den Glioblastompatienten registriert.

Tabelle 50: F IX-Referenzwertüberschreitungen getrennt nach Tumorart in %

Tumorart	Referenzwertüberschreitungen in %
Meningeome	81 %
Glioblastome	89 %
Hypophysenadenome	67 %
Metastasen	83 %
Sonstige Tumoren	67 %

Bei den Meningeom-, den Glioblastom-, den Metastasenpatienten, den weiblichen Hypophysenadenompatienten und den männlichen Patienten mit sonstigen Tumoren lag der Median bei 160 % der Norm. Die männlichen Hypophysenadenompatienten wiesen ein Median von 123 % der Norm auf und die weiblichen Patienten mit sonstigen Tumoren einen von 142 % der Norm. Somit waren die männlichen Hypophysenadenompatienten die einzigen, die einen Median im Referenzbereich vorweisen konnten.

3.3.3 von Willebrand-Faktor (vWF)

Eine Normverteilung nach Gauß war bei den Werten nicht zu verzeichnen. Das Maximum lag bei 574 % der Norm, das Minimum bei 42 % der Norm. Der Median fand sich bei 181 % der Norm, die 90. Perzentile bei 464 % und die 10. Perzentile bei 82 %. Die Standardabweichung wies einen Wert von 135 % auf.

Der Referenzbereich lag zwischen 40 und 190 % der Norm. 45 % der Werte lagen über der oberen Grenze des Referenzbereiches. Die folgende Tabelle zeigt das vor allem die Werte bei den Patienten mit metastatischen intrakraniellen Tumoren erhöht waren.

Tabelle 51: prozentualer Anteil des vWF über dem Referenzbereich

Tumorart	Prozent über dem Referenzbereich
Meningeome	30 %
Glioblastome	43 %
Hypophysenadenome	47 %
Metastasen	92 %
Sonstige	35 %

Die höchsten Mittelwerte (295 %) konnten bei den männlichen Patienten mit Hirnmetastasen gefolgt von den weiblichen Glioblastompatienten (275 %) beobachtet werden.

Tabelle 52: vWF getrennt nach der Tumorhistologie

Tumorart	Median	Standardabweichung	10. Perzentile	90. Perzentile
Meningeome	189 %	123 %	73 %	408 %
Glioblastome	226 %	161 %	112 %	531 %
Hypophysenadenome	158 %	113 %	87 %	427 %
Metastasen	268 %	120 %	110 %	465 %
Sonstige	143 %	78 %	66 %	304 %

3.3.4 Ristocetin-Kofaktor

Auch beim Ristocetin-Kofaktor, einem Kofaktor des von Willebrand-Antigens konnte keine Normalverteilung registriert werden. Der Wertebereich erstreckte sich von 38 % der Norm bis 414 % der Norm. Den Median verzeichnete man bei 159 % der Norm und die Standardabweichung betrug 121 % der Norm. Die 10. Perzentile stellte man bei 72 % der Norm und die 90. Perzentile bei 413 % der Norm fest. 55 % der erfassten Patientenwerte lagen über der oberen Grenze des Referenzbereiches, der einen Wertebereich zwischen 50 und 150 % der Norm umfasste. Am auffälligsten war der hohe Anteil der Referenzwertüberschreitungen (91 % der Werte) bei den Patienten mit Hirntumormetastasen.

Tabelle 53: Referenzwertüberschreitungen des Ristocetin-Kofaktors in %

Tumorart	Referenzwertüberschreitungen
	in %
Meningeome	48 %
Glioblastome	46 %
Hypophysenadenome	60 %
Metastasen	91 %
Sonstige Tumoren	47 %

Die höchsten Ristocetin-Werte fand man bei den weiblichen Glioblastompatienten (Median bei 261 % der Norm) gefolgt von den männlichen (Median bei 213 % der Norm) und den weiblichen Metastasenpatienten (Median bei 200 % der Norm). Die übrigen Tumorgruppen wiesen Ergebnisse um oder im Referenzbereich auf.

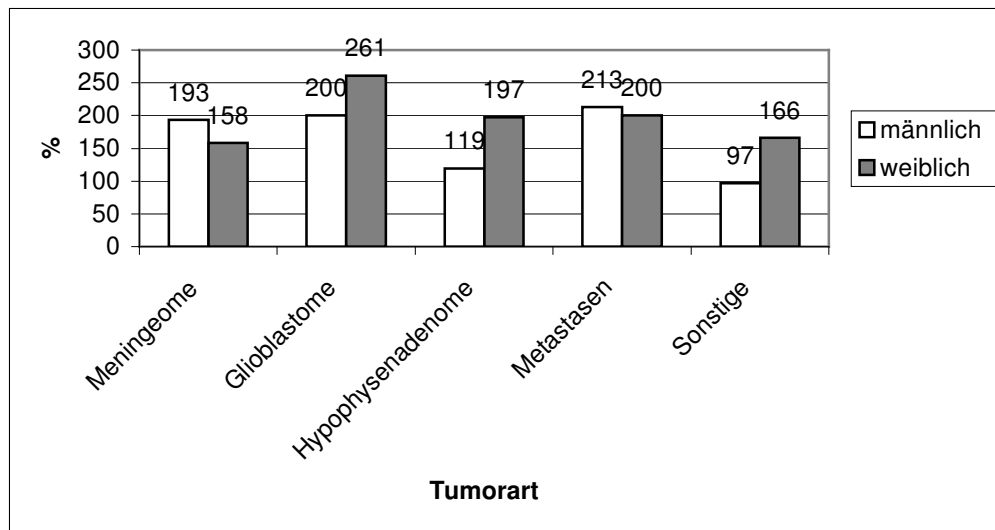


Abb. 59: Ristocetin-Kofaktor getrennt nach Geschlecht und Tumorphistologie

3.4 Korrelationsanalysen

Die unterschiedliche Höhe perioperativer Volumengabe, die Dauer der Operation und ihre Auswirkungen auf einige unmittelbar nach der Operation bestimmten Parameter werden in den folgenden Kapiteln dargestellt.

3.4.1 Perioperative Volumengabe und ihre Auswirkungen

Während der Operation bekamen die Patienten unterschiedliche Mengen an Sterofundin. Hierbei handelt es sich um eine Infusionslösung. Die Inhalte dieser Lösung sind Natriumchlorid, Kaliumchlorid, Magnesiumchlorid, Natriumlaktat und Calciumchlorid. Es diente in erster Linie als Medikamententräger und als Ausgleich für extrazelluläre Flüssigkeitsverluste.

Zur Analyse teilte man die perioperative Volumengabe in drei Klassen auf. Die erste Klasse umfasste alle Volumengaben unter 1000 ml, die Zweite erstreckte sich von 1000 ml bis 3000 ml und die dritte Klasse beinhaltete Volumengaben über 3000 ml. Im folgenden untersuchte man

auf bestehende Korrelationen zwischen den unterschiedlich hohen Volumina, die während den Operationen infundiert wurden, und einigen am postoperativen Tag 0 bestimmten Parametern.

Analysiert wurden:

- Thromboplastinzeit (Quick)
- in vivo Blutungszeit
- in vitro Blutungszeit (getrennt nach Kollagen/Epi und Kollagen/ADP)
- Antithrombin III
- D-Dimere
- Plasmin-Inhibitor
- Fibrinogen
- Hämoglobin
- Hämatokrit
- Thrombozytenzahl

Bei keinem dieser Parameter konnte eine statistisch signifikante Korrelation zur perioperativen Volumengabe berechnet werden. Es wurden jedoch einige Tendenzen registriert.

Es bestand kein Zusammenhang zwischen den unterschiedlichen Volumina und den nach der Operation bestimmten Thromboplastinzeiten und der in vivo Blutungszeit.

Bei der in vitro Blutungszeit (Kollagen/Epi) konnte eine Tendenz zur Erhöhung der Zeiten bei niedrigen (<1000 ml) und bei hohen

Volumengaben (>3000 ml) beobachtet werden (siehe Abb.50). Auch bei Kollagen/ADP stellte man diese Entwicklung fest jedoch in einem geringeren Ausmaß.

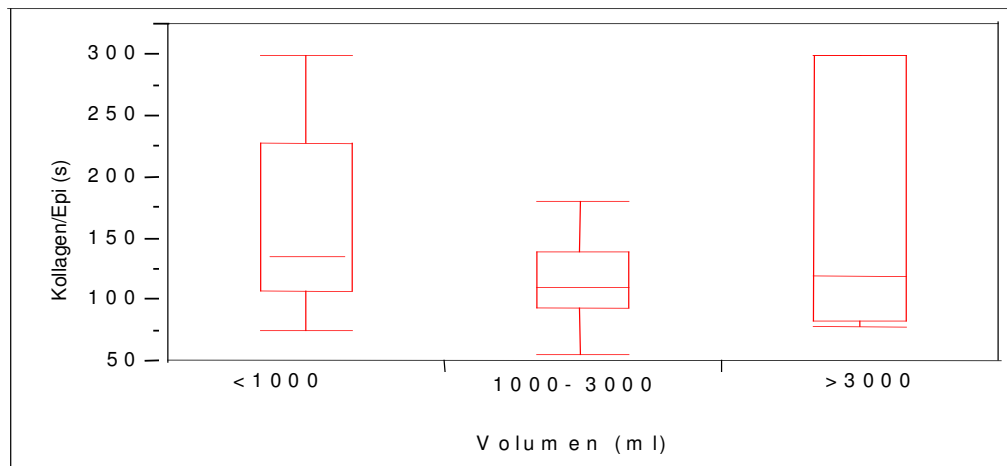


Abb. 60: Volumengabe und die Auswirkungen auf Kollagen/Epi

Bei der Analyse von unterschiedlich hohen Volumengaben und ihren Auswirkungen auf die Antithrombin III Aktivität zeigte sich die Tendenz zum Abfall der Aktivitäten bei hohen Volumina, vor allem bei Patienten mit hohen (75. und 90. Perzentile) und niedrigen (10. Perzentile) Aktivitäten.

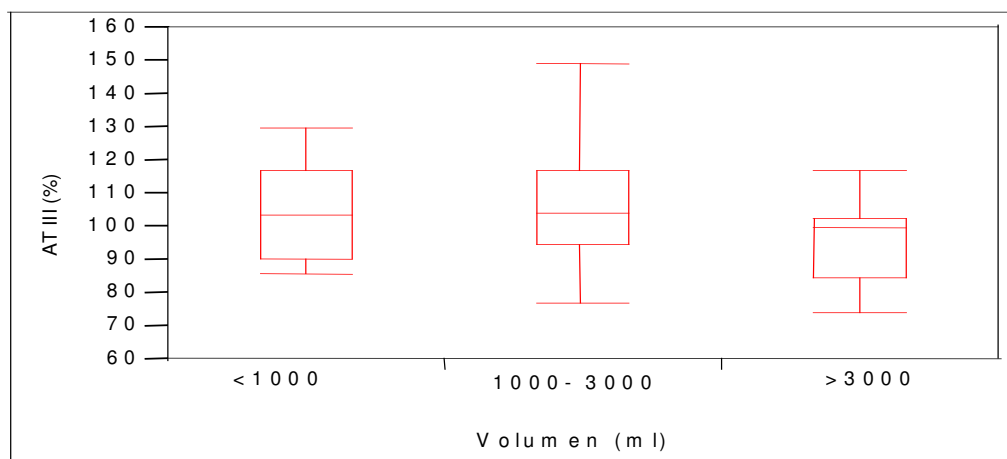


Abb. 61: Volumengabe und die Auswirkungen auf die AT III Aktivität

Tabelle 54: Volumengabe und die Auswirkungen auf die AT III Aktivität (in % der Norm)

Volumen	10%	25%	Median	75%	90%
< 1000	86	90	104	117	129
1000- 3000	86	95	104	117	125
>3000	74	85	100	103	117

Die Plasmin-Inhibitor Aktivitäten reagierten im Mittel nicht auf die Volumenänderungen.

Bei der Zusammenhangsanalyse zwischen der unterschiedlich hohen perioperativen Volumengaben und den Fibrinogen-Konzentrationen ließ sich die Tendenz feststellen, dass mit einer zunehmenden Volumengabe ein Abfall der Konzentrationen und bei sehr hohen Infusionsmengen (>3000 ml) wiederum ein Anstieg zu verzeichnen war. Dies wurde vor allem bei Patienten mit hohen Fibrinogen-Konzentrationen beobachtet.

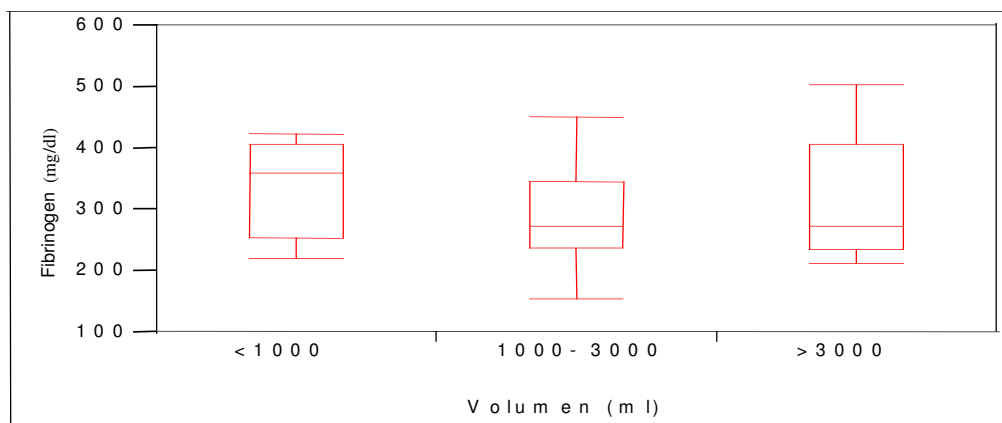


Abb. 62: Volumengabe und die Auswirkungen auf die Fibrinogen-Konzentrationen

Tabelle 55: Volumengabe und die Auswirkungen auf die Fibrinogen-Konzentrationen (in mg/dl)

Volumen	10%	25%	Median	75%	90%
< 1000	228	253	359	408	707
1000- 3000	210	238	274	345	400
>3000	213	235	273	408	503

Die Analyse der D-Dimere in Abhängigkeit von der Volumengabe ergab die Tendenz zu einem Abfall der Konzentrationen mit zunehmender Volumenmenge, jedoch nur in der Patientengruppe mit hohen D-Dimer-Konzentrationen am postoperativen Tag 0.

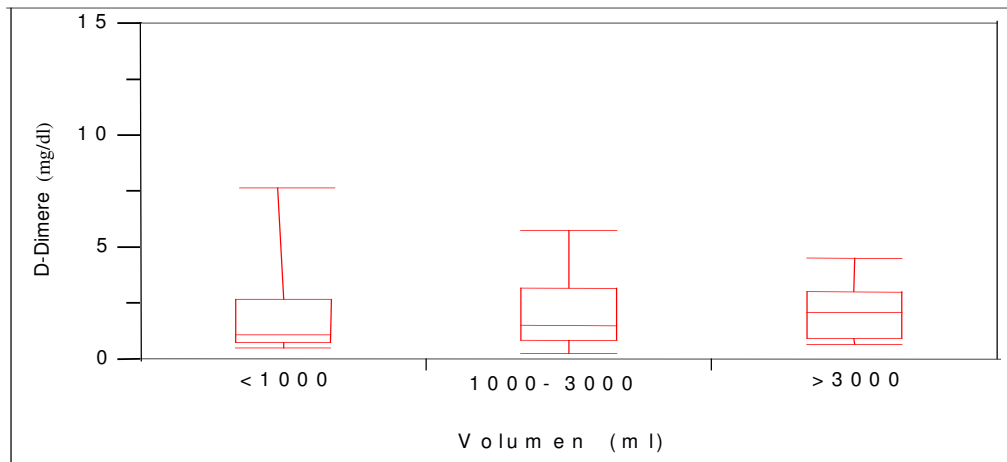


Abb. 63: Volumengabe und die Auswirkungen auf die D-Dimer Konzentrationen

Die Betrachtung der Entwicklung von Hämoglobinkonzentrationen mit Steigerungen der perioperativen Infusionen von Sterofundin zeigte die Tendenz zum Rückgang der Konzentrationen. Genaue Zahlenangaben können der folgenden Abbildung und der Tabelle entnommen werden.

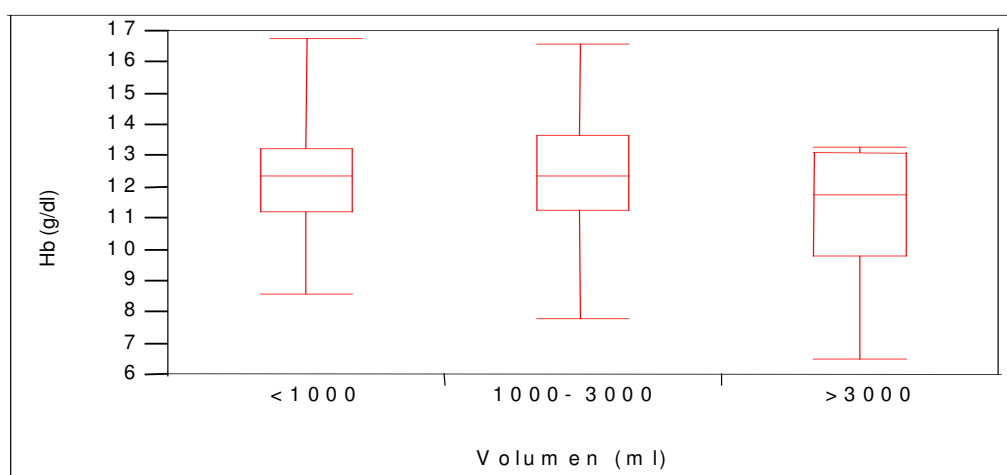


Abb. 64: Volumengabe und die Auswirkungen auf die Hb-Konzentrationen

Tabelle 56: Volumengabe und die Auswirkungen auf die Hb-Konzentrationen (in g/dl)

Volumen	Minimum	10%	25%	Median	75%	90%	Maximum
< 1000	8.6	9.2	11.2	12.4	13.2	15.5	16.8
1000- 3000	7.8	10.1	11.3	12.4	13.7	14.3	16.6
>3000	6.5	6.5	9.8	11.8	13.1	13.3	13.3

Die Reaktionen des Hämatokrits waren mit denen der Hämoglobin-Konzentrationen vergleichbar.

Tabelle 57: Volumengabe und die Auswirkungen auf die Hkt-Konzentrationen

Volumen	Minimum	10%	25%	Median	75%	90%	Maximum
< 1000	26	27.7	32.7	37	38.1	44.9	47.5
1000- 3000	22.7	29.8	32.2	35.5	38.4	41.1	46.7
>3000	18.3	18.3	28.5	36	37.0	39.8	39.8

Zwischen den am zweiten Untersuchungstag bestimmten Thrombozytenzahlen und den perioperativen Volumengaben konnte kein Zusammenhang registriert werden.

3.4.2 Operationsdauer und ihre Auswirkungen

Die Operationsdauer wurde in drei Klassen unterteilt. Die erste Klasse umfasste Operationen mit einer Länge unter zwei Stunden, die Zweite erstreckte sich von zwei bis vier Stunden und die Dritte enthielt alle Operationen über 4 Stunden, wobei Operationen über sechs Stunden nicht vorlagen.

Gesucht wurde nach Korrelationen zwischen den unterschiedlichen Operationslängen und den im Kapitel 3.4.1 genannten Faktoren, die am postoperativen Tag 0 bestimmt wurden.

Auch hier lieferte die Analyse keine statistisch signifikanten Ergebnisse, grundsätzliche Tendenzanalysen wurden jedoch durchgeführt.

Ein Zusammenhang zwischen der Operationsdauer, der Thromboplastinzeit und der in vivo Blutungszeit konnte nicht festgestellt werden.

Die Untersuchung der postoperativen (Tag 0) in vitro Blutungszeit (Kollagen/Epinephrin) in Abhängigkeit von der Länge des operativen Eingriffs ließ nur einen Zusammenhang bei den Patienten erkennen, die hohe Blutungszeiten aufwiesen. Bei dieser Patientengruppe konnten mit zunehmender OP-Dauer längere Blutungszeiten registriert werden.

Die Analyse der in vitro Blutungszeit (Kollagen/ADP) zeigte einen besonderen Verlauf. Während man bei Patienten, die unter dem Median lagen bei zunehmender Dauer des operativen Eingriffs höhere Blutungszeiten beobachten konnte, registrierte man bei Patienten über dem Median niedrigere Werte.

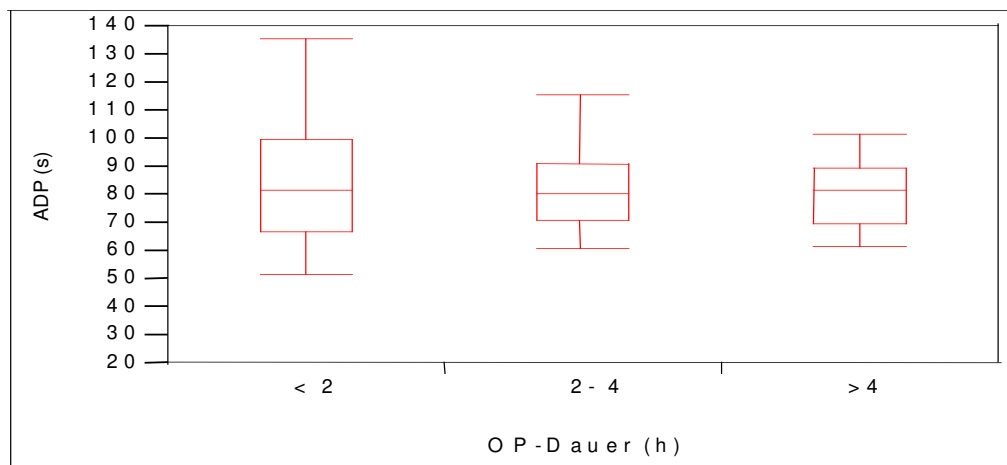


Abb. 65: Operationsdauer und ihre Auswirkungen auf Kollagen/ADP

Tabelle 58: Operationsdauer und ihre Auswirkungen auf Kollagen/ADP (in s)

OP- Dauer	Minimum	10%	25%	Median	75%	90%	Maximum
<2h	52	60	67	82	100	115	136
2- 4h	61	62	71	80	91	124	135
>4h	27	63	70	82	90	102	122

Die Betrachtung der Antithrombin III-Aktivitäten bei unterschiedlichen Operationslängen zeigte die Tendenz zu höheren Aktivitäten mit zunehmender OP-Dauer. Erst bei sehr langen Operationen verzeichnete man wieder niedrigere Aktivitäten.

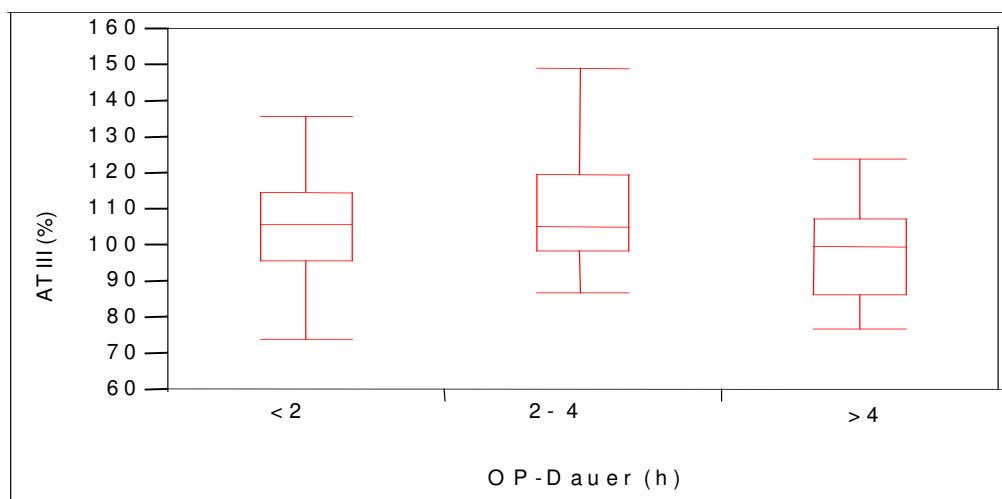


Abb. 66: Operationsdauer und ihre Auswirkungen auf die AT III Aktivität

Zwischen den am zweiten Untersuchungstag bestimmten Plasmin-Inhibitor Aktivitäten und den unterschiedlichen Operationslängen wurde folgender Zusammenhang beobachtet. Während längere Operationszeiten bei der Patientengruppe der unteren Extremitäten (unter dem Median) niedrigere Aktivitäten verzeichnen ließen zeigten sich kaum Unterschiede in den Aktivitäten des Plasmin-Inhibitors oberhalb des Medians.

Tabelle 59: Operationsdauer und ihre Auswirkungen auf die Plasmin-Inhibitor Aktivität (in % der Norm)

OP- Dauer	Minimum	10%	25%	Median	75%	90%	Maximum
<2h	74	96	105	117	124	135	142
2- 4h	78	100	105	115	122	134	144
>4h	67	84	97	106	126	135	150

Bei der Betrachtung der am postoperativen Tag 0 bestimmten Fibrinogen-Konzentrationen in Zusammenhang mit der unterschiedlichen Dauer der operativen Eingriffe registrierte man vor allem bei Patienten mit hohen Fibrinogen-Konzentrationen eine Tendenz zum Rückgang der Werte mit Zunahme der OP-Dauer. Die übrigen Patienten wiesen einen relativ stabilen Verlauf mit geringen Schwankungen auf. Folgende Abbildung stellt die Verhältnisse dar.

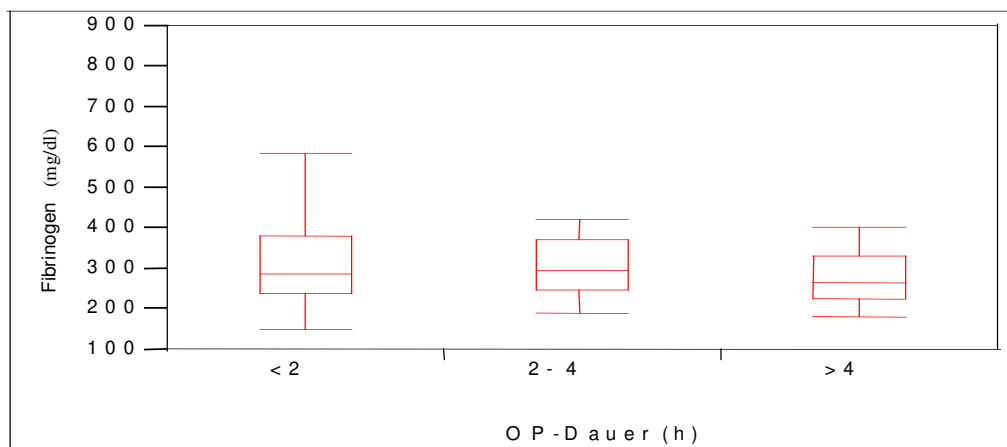


Abb. 67: Operationsdauer und ihre Auswirkungen auf die Fibrinogen-Konzentrationen

Die Analyse der nach der Operation direkt bestimmten D-Dimer Konzentrationen in Abhängigkeit von der Operationsdauer ergab eine starke Tendenz zur Abnahme der Konzentrationen mit zunehmender Dauer der Tumorexstirpation.

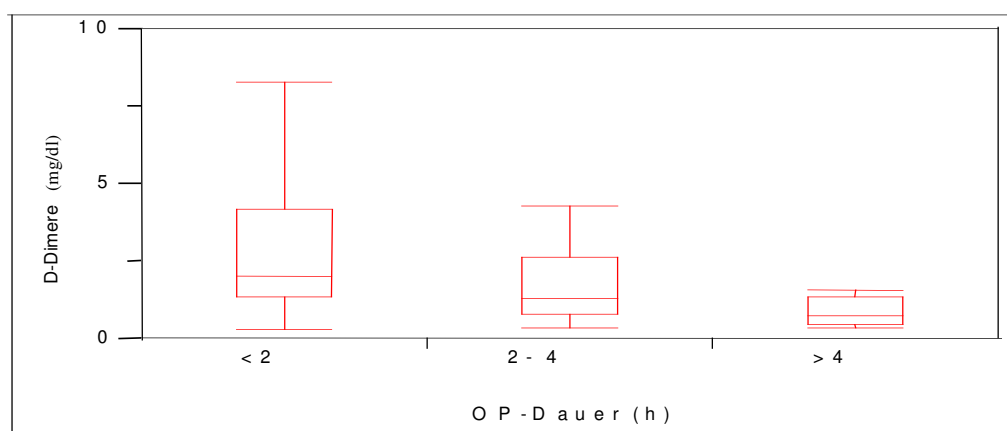


Abb. 68: Operationsdauer und ihre Auswirkungen auf die D-Dimer Konzentrationen

Tabelle 60: Operationsdauer und ihre Auswirkungen auf die D-Dimer Konzentrationen (in mg/dl)

OP- Dauer	Minimum	10%	25%	Median	75%	90%	Maximum
<2h	0.32	0.86	1.36	2.04	4.22	7.19	28.65
2- 4h	0.38	0.58	0.8	1.29	2.65	3.76	4.33
>4h	0.34	0.40	0.5	0.73	1.35	2.29	3.47

Die Zusammenhangsanalyse des am postoperativen Tag 0 bestimmten Hämoglobins und der Operationsdauer ergab zwei Arten der Entwicklungstendenzen. Einerseits wiesen Patienten mit Hämoglobinkonzentrationen, die unterhalb des Median gelegen waren, höhere Konzentrationen mit Zunahme der OP-Dauer auf. Andererseits konnte man bei Patienten, deren Hämoglobinkonzentrationen in einem höheren Bereich lagen, mit Zunahme der Operationsdauer tendenziell geringere Werte verzeichnen.

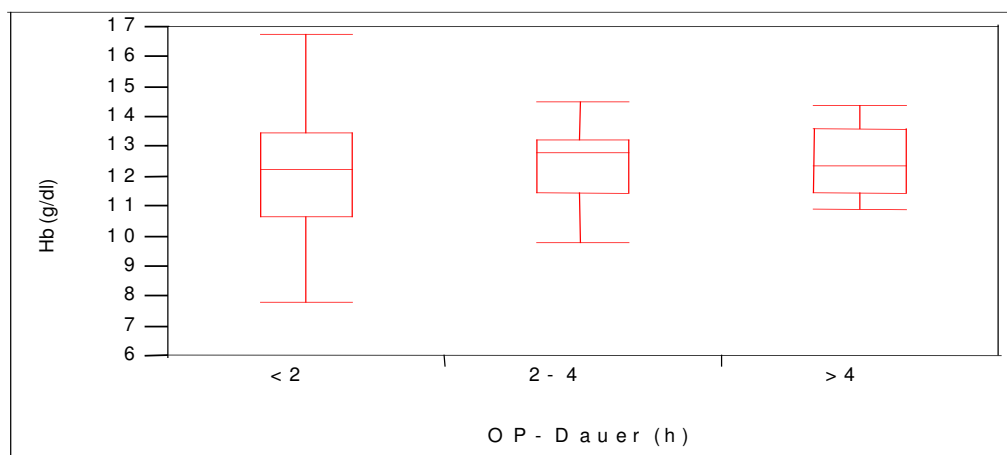


Abb. 69: Operationsdauer und ihre Auswirkungen auf die Hämoglobinkonzentrationen

Die Entwicklung des Hämatokrits war mit der des Hämoglobins vergleichbar.

Tabelle 61: Operationsdauer und ihre Auswirkungen auf den Hämatokrit (in %)

OP- Dauer	Minimum	10%	25%	Median	75%	90%	Maximum
<2h	22.7	28.5	32	35.8	38.1	41	47.5
2- 4h	18.3	27	33.2	36.8	38.1	40.8	46.7
>4h	30.5	31.6	33	36.4	39	41.4	42.2

Die Thrombozytenwerte (postoperativer Tag 0) zeigten im Allgemeinen mit Zunahme der Dauer des operativen Eingriffs zunächst die Tendenz zum Anstieg. Bei einer weiteren Zunahme der OP-Länge beobachtete man einen Wiederabfall der Zahlen. Eine Ausnahme stellten die Patienten dar, bei denen die Thrombozytenzahlen im Bereich der 90. Perzentile zu verzeichnen waren. Hier registrierte man bei kurzen Operationszeiten niedrigere Thrombozytenzahlen und bei sehr langen Operationen ansteigende Werte.

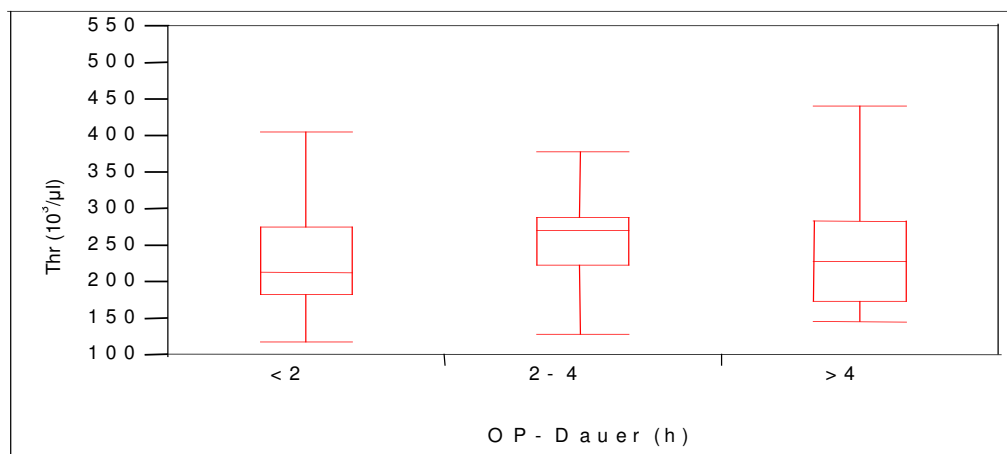


Abb. 70: Operationsdauer und ihre Auswirkungen auf die Thrombozytenzahlen

Tabelle 62: Operationsdauer und ihre Auswirkungen auf die Thrombozytenzahlen (in $10^3/\mu\text{l}$)

OP- Dauer	Minimum	10%	25%	Median	75%	90%	Maximum
<2h	119	153	184	215	277	351	426
2- 4h	128	179	223	272	289	339	512
>4h	146	162	174	230	285	380	441

4 Diskussion

In diesem Kapitel werden die untersuchten diagnostischen Parameter diskutiert und in Kombination mit den Ergebnissen anderer Studien interpretiert.

4.1 Faktorendiskussion im Verlauf von acht perioperativen Tagen

Das folgende Kapitel der Diskussion orientiert sich an den Unterpunkten des Kapitels 3.2, um die Interpretation der Ergebnisse direkt nachvollziehen zu können.

4.1.1 In vivo Blutungszeit

Zum ersten Mal erfolgte der Einsatz der Blutungszeit im Jahre 1901 durch den französischen Physiologen *Milan*, der mehrere Studien durchführte. Dabei setzte er Wunden bei gesunden Probanden und bei Patienten (88). Im Jahre 1910 führte *Duke* die Messung der Blutungszeit durch, indem er kleine Inzisionen in das Ohrläppchen setzte. Dabei stellte er einen Zusammenhang zwischen einer erniedrigten Zahl an Thrombozyten, einem Mangel an Fibrinogen und einer erhöhten Dauer der Blutungszeit fest. In den folgenden Jahren erfolgten zahlreiche Variationen der Messmethode (88). Die heute am häufigsten eingesetzte Methoden sind die nach Simplate und Ivy. Bei der Simplate-Methode werden am Unterarm Inzisionen mit einem standardisierten Gerät gesetzt. Die Messung der Blutungszeit nach Ivy erfolgt durch Setzen von Wunden an der volaren Seite des Unterarms, ebenfalls mit einem standardisierten Gerät. Vorher wird am Oberarm eine Manschette mit einem Druck in Höhe von 40 mmHg angelegt (120).

Wir entschieden uns im Rahmen dieser Studie die Blutungszeit nach der Ivy-Methode zu erfassen, da diese in vielen Studien als die effektivste

beschrieben wurde. *Šrámek R.* und Mitarbeiter verglichen im Rahmen ihrer Studie die Methode nach Ivy mit zwei Varianten der Simplate-Methode. Dabei untersuchten sie jede auf Sensitivität, Spezifität, Kosten und Schmerzhaftigkeit für den Patienten. Unterschiede in der Sensitivität und der Spezifität wurden nicht registriert. Folglich wurde von diesen Autoren die Methode nach Ivy empfohlen, da diese kostengünstiger, weniger zeitaufwendig ist und bei den Patienten keine Narben hinterlässt (110).

Die ursprünglichen Indikationen zur Messung der Blutungszeit waren das Auffinden von Plättchenfunktionsstörungen und die Therapiekontrolle beim Einsatz diverser Medikamente. Weiterhin diene sie als Prognosefaktor bei pathologischen Blutungen (88,117). Seit mehreren Jahren hat sich die Messung der Blutungszeit im klinischen Alltag als präoperatives Screeningverfahren zur Identifikation von Störungen der primären Hämostase und als ein prognostischer Parameter für perioperative Blutungen etabliert. In vielen Studien konnte jedoch der Zusammenhang zwischen einer erhöhten Blutungszeit und Blutungen während den Operationen nicht bestätigt werden (88, 59, 10). So machte *Peterson* die Aussage, die sich auf die Studie von *Rodgers* bezog: „ ... the bleeding time behaved like a noninformative test in predicting the risk of bleeding“ (79). *Peterson* und seine Mitautoren folgerten aus den Analysen zahlreicher Studien, dass die präoperative Blutungszeit kein guter Prognosefaktor für intraoperative Hämorrhagien ist. Vor allem dann nicht, wenn im Rahmen der Anamnese keine Gerinnungsstörungen identifiziert wurden. Weiterhin betonten sie, dass normale Blutungszeiten Blutungen während eines operativen Eingriffs nicht ausschließen können. Patienten, die Aspirin oder nichtsteroidale Antiphlogistika zu sich nahmen, und die Patienten, die nach der Einnahme solcher Medikamente Plättchenfunktionsstörungen aufwiesen, könne man mit diesem Testverfahren nicht zuverlässig identifizieren (79).

In der vorliegenden Studie wurde die Blutungszeit untersucht, um zu prüfen, ob ihr Einsatz als Indikator für Gerinnungsstörungen bei neurochirurgischen Patienten in der prä- aber auch in der postoperativen Phase sinnvoll ist.

Als Grenzwert wurden 360 Sekunden angesetzt. In 92 % der Fälle fanden sich die Ergebnisse unter diesem Wert. Im perioperativen Verlauf von acht Tagen wurde die folgende Tendenz beobachtet. Nach der Operation stiegen die Blutungszeiten im Mittel an, zum 3. und 7. postoperativen Tag erfolgte ein Rückgang der Zeiten auf Werte, die sich unter den präoperativen Ausgangswerten befanden.

Aus dieser Entwicklung der Blutungszeit lässt sich folgern, dass unmittelbar nach der Operation ein erhöhtes Risiko für eine hämorrhagische Komplikation besteht. Eine mögliche Ursache der erhöhten Blutungszeit in dieser Phase könnte der Verdünnungseffekt durch Infusionslösungen sein, die während des operativen Eingriffs zum Ausgleich von Flüssigkeitsverlusten infundiert wurden. Durch diesen Effekt nimmt die relative Zahl der Thrombozyten ab mit der Folge von Störungen im Rahmen der primären Hämostase. Weiterhin könnten während der Operation verabreichte Medikamente mit Gerinnungsfaktoren und/oder den Thrombozyten interagieren, die dementsprechend zu Gerinnungsstörungen führen.

Mit jedem weiteren postoperativen Tag wird laut diesem Verlauf die Gefahr einer Blutung geringer. Dafür steigt das Risiko für thrombembolische Komplikationen, insbesondere am 7. postoperativen Tag, da hier Werte unter den präoperativen Zeiten zu verzeichnen waren. Als Ursache wäre hier eventuell eine kompensatorisch gesteigerte Freisetzung von Blutzellen, vor allem Thrombozyten, aus den Speichern zu nennen, mit der Folge einer erhöhten Zellzahl und einer gesteigerten Viskosität desselben. Die erhöhte Viskosität bedingt eine Verlangsamung des Blutflusses und führt somit zu einer schnelleren Gerinnung. Auch Medikamente können diesen Effekt bedingen.

Iberti et al. untersuchten im Rahmen ihrer Studie unter anderem die Blutungszeit von 20 neurochirurgische Hirntumorpatienten im Vergleich zu 20 Patienten, die sich einer abdominalen Operation unterzogen hatten. Sie haben die Blutungszeit an fünf Zeitpunkten gemessen und zwar präoperativ, drei Mal während des operativen Geschehens und zum letzten Mal zwölf Stunden nach der Operation. Bei den neurochirurgischen Tumorpatienten konnten sie intraoperativ eine Abnahme der Blutungszeit beobachten, zwölf Stunden nach der Operation ließ sich die Tendenz zum Wiederanstieg beobachten. An allen Messzeitpunkten, außer bei der präoperativen Messung, lagen die Werte der neurochirurgischen Patienten unter den Zeiten der Patienten der abdominalen Chirurgie. Sie folgerten aus diesem Ergebnis in Kombination mit den Ergebnissen anderer Parameter, dass Hirntumorpatienten ein erhöhtes Risiko zu einer verstärkten Gerinnungsaktivität haben (46).

Differenzen zu unseren Ergebnissen bestehen nicht, so dass diese ergänzend zur Interpretation eingesetzt werden können.

Im perioperativen Verlauf gibt es folglich zwei kritische Phasen zur thrombembolischen Komplikation. Zum einen während der Operation und zum anderen in verstärktem Maße nach dem 3. postoperativen Tag. Ein weiterer kritischer Zeitpunkt für hämorrhagische Komplikationen ist laut den Ergebnissen der vorliegenden Studie der postoperative Tag 0 (bis zu 6 Stunden nach der Operation), an dem ansteigende Werte zu verzeichnen waren.

Um mögliche tumorspezifische Veränderungen der Blutungszeit zu registrieren, führten *Iberti et al.* die Messungen getrennt bei sieben Meningeompatienten und sechs Patienten mit einem Akustikusneurinom durch. Sie konnten keine Unterschiede feststellen (46).

Auch in unserer Studie erfolgte eine Auftrennung nach Tumorhistologien. Folgende relevante Ergebnisse konnten beobachtet werden. Man konnte bei weiblichen Glioblastom-, weiblichen Hypophysenadenompatienten und bei den weiblichen Patienten mit sonstigen Tumoren einen stärkeren Abfall der Blutungszeit zum postoperativen Tag 7 als bei den männlichen Patienten dieser Tumorhistologien registrieren. Dies könnte für eine erhöhte Neigung zu thrombembolischen Komplikationen bei den weiblichen Patienten sprechen, soweit man diese Aussage aus der isolierten Betrachtung eines Parameters machen darf.

Bei den männlichen Patienten mit Hirnmetastasen verzeichneten wir präoperativ hohe Werte, die jedoch noch unter dem angesetzten Grenzwert lagen. Im weiteren Verlauf der Untersuchungsperiode stellte man schwankende Werte fest, wobei die Zeiten am 7. postoperativen Tag unter den präoperativen Ausgangswerten lagen. Die präoperativ höheren Zahlen belegen die Aussagen in der Literatur, dass Metastasenpatienten ein niedrigeres Risiko zu Thrombembolien (Inzidenz 20 %) aufweisen als Meningeom- (Inzidenz 72%) und Glioblastompatienten (Inzidenz 60%) (99, 133). Eventuell spiegeln diese Ergebnisse sogar ein erhöhtes Risiko für hämorrhagische Komplikationen wieder. Auch die Arbeitsgruppe von Wakai stellte eine höhere Rate an Hämorrhagien bei den Metastasenpatienten im Vergleich zu den Meningeompatienten (134) fest.

Von allen Tumorgruppen verzeichneten die weiblichen Meningeompatienten die niedrigsten präoperativen Blutungszeiten. Auch dieses Ergebnis belegt die Ergebnisse, der im vorigen Absatz zitierten Studien (99, 133, 134). Besonders auffällig waren die Ergebnisse bei den weiblichen Meningeompatienten (über dem Median). Man konnte bei diesen Patienten zum postoperativen Tag 7 ansteigende Blutungszeiten beobachten, die Werte lagen jedoch immer noch unter dem Grenzwert. Diese Ergebnisse sprechen eher für eine Tendenz zu einer erhöhten Blutungsneigung am 7. postoperativen Tag. Sicherlich kann an dieser

Stelle keine Interpretation der Gerinnungssituation anhand eines Parameters erfolgen. Mögliche Ursachen für die höhere Blutungszeit könnte jedoch eine Antriebsstörung sein, die vor allem bei unseren Meningeompatienten beobachtet wurde. Diese Antriebsstörung führt oft dazu, dass die Patienten weniger Flüssigkeit zu sich nehmen und dementsprechend Infusionslösungen erhalten, die zu einer Hämodilution führt, welche sich in einer gestörten primären Gerinnung widerspiegeln kann.

Alle bisher aufgeführten Aspekte lassen die Frage aufkommen, ob es nicht sinnvoll wäre bei neurochirurgischen Patienten die Messung der Blutungszeit in die postoperative Kontrolle miteinzubeziehen, da vor allem am 7. postoperativen Tag ein Zusammenhang zwischen einem erhöhten Thromboserisiko und einer niedrigen Blutungszeit beobachtet werden konnte. Weiterhin ist zu überlegen, ob man zur Untersuchung der Blutungszeit bei Hirntumorpatienten einen tieferen Grenzwert oder eventuell sogar einen Referenzbereich ansetzt. Durch die Festlegung einer unteren Referenzbereichsgrenze könnte man das Thromboserisiko sowohl prä- als auch postoperativ besser erfassen und aufgrund einer niedrigeren oberen Grenze wäre eine frühere Identifikation von hämorrhagischen Komplikationen vor aber auch nach der Operation möglich. Dies wäre ein Ansatzpunkt für weitere Studien.

4.1.2 In vitro Blutungszeit

Die Erfassung der Störungen der primären Hämostase stellte schon immer ein großes Problem dar. Die in der Klinik oft eingesetzte in vivo Blutungszeit nach Ivy wird von vielen Autoren in Frage gestellt, da sie in ihrer Genauigkeit, ihrer Validität und ihrer Vorrausagefähigkeit eingeschränkt ist. Schon in der Vergangenheit bestand ein Verlangen nach einer effektiven in vitro Methode, die diese Mängel nicht aufwies. 1985 kam zum ersten Mal ein in vitro Diagnostik-Instrument zum Einsatz. Es handelte sich um den Thrombostat 4000. Laut *Mammen et al.* konnte mit diesem Gerät eine bessere Identifizierung von Patienten mit Defekten

der primären Hämostase erfolgen als mit der traditionellen Methode nach Ivy. In die Routinediagnostik konnte das Verfahren jedoch nicht aufgenommen werden, da es zu kosten- und zu laborintensiv war (93,94).

Heute benutzt man zur *in vitro* Diagnostik der Blutungszeit das PFA-100[®]-Gerät (Dade International, Inc., Miami, Fl). Die Funktionsweise wurde im Kapitel 2.5.2 beschrieben. Es kommen zwei Küvetten zum Einsatz zum einen Kollagen/Epinephrin und zum anderen Kollagen/ADP, wobei beide verschiedene Indikationen aufweisen. Kollagen/Epinephrin dient der Erkennung von Thrombozytendefekten, der von Willebrand-Krankheit und der Einnahme von Acetylsalicylsäure. Kollagen/ADP benötigt man zur Überprüfung der pathologischen Ergebnisse der Kollagen/Epinephrin-Küvette, ob diese eventuell aufgrund einer Einnahme von Thrombozytenaggregationshemmern zu stande kamen (60, 53).

Mammen et al. schlagen vor die Messung der *in vitro* Blutungszeit mit dem PFA-100[®]-Gerät in die Routinediagnostik aufzunehmen. Dabei sollte man möglichst effektiv vorgehen, um Kosten zu sparen. Die Bestimmung der Blutungszeit sollte zuerst mit der Kollagen/Epinephrin-Messzelle erfolgen. Werden hier pathologische Ergebnisse registriert sollte eine Messung mit der Kollagen/ADP-Küvette folgen. Stellt man mit dieser Messeinheit ein normales Ergebnis fest, so muss es sich um eine Thrombozytenfunktionsstörung aufgrund einer Einnahme von Aspirin oder eines ähnlichen Medikaments handeln. Kommt auch an dieser Stelle ein pathologisches Ergebnis zu stande, dann ist es ein echter Defekt der primären Hämostase (117).

In den folgenden beiden Kapiteln sollen die Ergebnisse zusammenfassend in Kürze wiedergegeben und interpretiert werden. Dabei soll insbesondere ein kritischer Vergleich mit der Blutungszeit nach Ivy erfolgen.

4.1.2.1 Kollagen/Epinephrin

In der vorliegenden Studie wurde ein Referenzbereich zwischen 74 und 165 Sekunden festgelegt, wobei dieser in 28 % der Fälle überschritten wurde. Die höchste Anzahl an Überschreitungen fand man bei den Patienten mit sonstigen Tumoren und mit Metastasen.

Die niedrigsten präoperativen Werte beobachtete man bei den weiblichen Glioblastom-, den weiblichen Meningeom- und den Metastasenpatienten. Diese Ergebnisse zeigen eine erhöhte Tendenz zu thrombembolischen Komplikationen. Niedrige präoperative Werte bei Meningeompatienten verzeichneten wir aber auch andere Autoren bei der Messung der Blutungszeit mit der Methode nach Ivy. Bei den Metastasenpatienten weichen jedoch die Ergebnisse auseinander. Bei diesem Patientenkollektiv zeigte uns die präoperative Blutungszeit in vivo ein erniedrigtes Risiko für Thrombembolien (im Mittel hohe präoperative Blutungszeit) oder sogar eine Tendenz zu hämorrhagischen Komplikationen.

Im Verlauf von acht perioperativen Tagen zeigte sich im Durchschnitt folgende Entwicklung. Man stellte die Tendenz zum Anstieg der Blutungszeit am postoperativen Tag 0, die in den folgenden Tagen jedoch wieder auf die Ausgangswerte oder auf darunter liegende Zeiten sank. Diesen Verlauf haben wir auch bei der Blutungszeiten nach Ivy beobachtet (Kap. 4.2.1).

Man kann dementsprechend auch hier aus der Entwicklung des Parameters die Schlussfolgerung ziehen, dass am postsoperativen Tag 0 eine erhöhte Tendenz zu hämorrhagischen Komplikationen besteht, während an den folgenden Tagen der Untersuchungsperiode das Risiko für eine Thrombembolie zunimmt. Als Ursachen können dieselben Aspekte, wie Hämodilution, Medikamentengabe und kompensatorisch gesteigerte Speicherentleerung von Blutzellen mit einer Erhöhung der Blutviskosität angegeben werden.

Diesen typischen Verlauf konnte man sowohl bei den Glioblastom-, den Meningeom-, den Hypophysenadenompatienten und den Patienten mit sonstigen Tumoren registrieren, jedoch nur bei den männlichen Patienten. Die weiblichen Patienten aller Tumorhistologien wiesen einen stabilen Verlauf auf. Die Metastasenpatienten verzeichneten eine Tendenz zum postoperativen Anstieg der Werte. Mehrfach wurde in der Literatur bei Metastasenpatienten ein geringeres Risiko zu thrombembolischen Komplikationen (99, 133) und im Vergleich zu Meningeompatienten sogar eine höhere Tendenz zu Hämorrhagien (134).

Bei der Methode nach Ivy zeigten sich genau umgekehrte Verhältnisse der beiden Geschlechtern. Man beobachtete eher stabile Zeitenverläufe bei den männlichen Patienten, während die weiblichen Patienten größere Differenzen aufwiesen. Ein weiterer Unterschied konnte bei Metastasenpatienten festgestellt werden, denn diese wiesen nach der Ivy-Methode eine eher stabile Entwicklung auf. Schließlich registrierte man nach Ivy bei den weiblichen Meningeompatienten einen Anstieg zum postoperativen Tag 7 während hier relativ stabile Verläufe vorlagen.

Die Ergebnisdifferenzen bei beiden Geschlechtern können nicht plausibel erklärt werden. In der allgemeinen Tendenz ohne der Auftrennung nach Geschlecht stimmen die Entwicklungsverläufe jedoch überein.

4.1.2.2 Kollagen/ADP

Die ermittelten Blutungszeiten lagen zum größten Teil innerhalb der Referenzspanne (55 bis 122 Sekunden).

Die Entwicklung des Parameters während der acht Untersuchungstage ließ erkennen, dass es sich um einen relativ stabilen Parameter handelt. Einige Schwankungen bzw. Anstiege konnten bei Patienten mit präoperativ höheren Blutungszeiten beobachtet werden. Dies ist möglicherweise darauf zurückzuführen, dass bei diesen Patienten schon

in der präoperativen Phase eine Störung in der primären Hämostase vorlag, die durch den operativen Eingriff verstärkt wurde. Eine mögliche Ursache der Verstärkung könnte der intraoperative Influx von Substanzen (z.B. Zytokine, Antikörper) sein, die entweder vom Tumorgewebe selbst oder vom umliegenden Gewebe gebildet werden. Viele dieser Substanzen sind in der Lage mit den Plättchen zu interagieren und diese dadurch in ihrer Funktion zu beeinträchtigen. Jedenfalls wurde solch ein Mechanismus im Zusammenhang mit thrombembolischen Komplikationen beschrieben, bei dem gerinnungsaktivierende Substanzen auf diesem Weg in die Blutbahn gelangen (133). Eine Übertragung der Feststellung wäre in dem Zusammenhang möglich. Es könnte sich jedoch auch um Medikamente handeln, die mit den Thrombozyten in Wechselwirkung treten und dadurch eine vorliegende gering ausgeprägte Störung verstärken.

Diese Entwicklung wurde vor allem bei den männlichen Glioblastom-, den männlichen Metastasenpatienten und den Patienten mit sonstigen Tumoren registriert.

4.1.2.3 in vitro Blutungszeit versus in vivo Blutungszeit nach Ivy

In den meisten Fällen stimmte der Verlauf der Blutungszeit der beiden Methoden überein. Es taucht die Frage auf, welcher Methode der Vorzug zu geben ist. Laut den Literaturangaben (60, 53), die bei der PFA-100[®]-Methode eine höhere Sensitivität und Spezifität in der Identifikation von Gesunden und Patienten mit Störungen der primären Hämostase beschrieben ist dieser Methode der Vorzug zu geben. Weiterhin ist die Methode kosteneffektiv und einfach in der Durchführung. Sie verursacht keinen zusätzlichen Aufwand, da der Test durch jeden durchgeführt werden kann (abgesehen von der Blutabnahme). Die Methode nach Ivy sollte wenn möglich immer von einer Person durchgeführt werden, um eine möglichst hohen Standardisierungsgrad des Tests zu erreichen.

Sollte man jedoch die Untersuchung der Blutungszeit in die postoperative Phase ausdehnen um, wie im Kapitel 4.2.1 vorgeschlagen, um das postoperativ erhöhte Risiko eines thrombotischen Geschehens frühzeitig zu erkennen, muss eine genauere Kosten- und Aufwandanalyse erfolgen. Die PFA-100[®]-Methode ist zwar kosteneffektiver kann aber aufgrund der hohen Kosten (52,46 Euro) in der postoperativen Kontrolle nicht bei jedem Patienten durchgeführt werden. Wegweisend sollte man deshalb zuerst die in vivo Blutungszeit nach Ivy bestimmen und bei einem pathologischen Ergebnis zur Bestätigung die in vitro Blutungszeit heranziehen.

4.1.3 Thromboplastinzeit (Quick)

Die Thromboplastinzeit ist ein Suchtest für plasmatische Gerinnungsstörungen der Faktoren II, VII, X, V und des Fibrinogen. Weiterhin dient sie der Überwachung einer Therapie mit Vitamin K-Antagonisten, als Verlaufskontrolle bei Lebererkrankungen und schließlich findet sie einen Einsatz im präoperativen Screening auf Hämostasestörungen (117).

Die Thromboplastinzeit wurde als ein Routineparameter, der Störungen im Bereich der extrinsischen Gerinnungskaskade aufdeckt, in die Studie aufgenommen.

Die Analyse der Ergebnisse der vorliegenden Studie konnte zeigen, dass es sich um einen stabilen Parameter handelt. Man konnte nur geringe Schwankungen registrieren. Dabei handelte es sich um einen geringen postoperativen Abfall der Werte. Es erfolgte jedoch zum Ende des Untersuchungszeitraumes ein Wiederanstieg meist zu den Ausgangszahlen. Dieser Verlauf konnte bei allen Tumorhistologien, bis auf die weiblichen Hypophysenadenompatienten, verzeichnet werden. Bei den weiblichen Hypophysenadenompatienten konnten größere Schwankungen und eine Tendenz zum kontinuierlichen Abfall der Werte

ohne einen Anstieg zum postoperativen Tag 7 festgestellt werden. Dies spricht für eine erhöhte Thromboseneigung.

Vukovich et al. stellten in einer vergleichbaren Studie im perioperativen Verlauf von acht Tagen ebenfalls diese Entwicklung der Thromboplastinzeit fest. Sie sahen in dem postoperativen Abfall der Werte eine Folge der Hämodilution (133).

Sawaya et al. untersuchten unter anderem die Thromboplastinzeit jedoch nicht im Verlauf, sondern nur präoperativ und beobachteten die Patienten postoperativ auf die Entstehung einer Thrombose. Sie stellten eine signifikante Korrelation zwischen einer erhöhten präoperativen Thromboplastinzeit und der Entstehung einer thrombembolischen Komplikation fest (95).

Sowohl *Vukovich et al.* als auch *Sawaya et al.* registrierten bei Metastasenpatienten niedrigere Thromboplastinzeiten als bei Glioblastom-, und Meningeompatienten (133, 95). Diese Feststellung konnte durch unsere Studie nicht bestätigt werden.

Nach diesen Ausführungen sollte die Thromboplastinzeit bei neurochirurgischen Patienten als Routineparameter aufgrund der prädikativen Funktion für postoperative thrombembolische Komplikationen, vor allem präoperativ bestimmt werden.

4.1.4 Partielle Thromboplastinzeit (PTT)

Die partielle bzw. die aktivierte partielle Thromboplastinzeit als Funktionstest erfasst das endogene (intrinsische) Gerinnungssystem und die gemeinsame Endstrecke der Gerinnungskaskade.

Indikationen zur Bestimmung der partiellen Thromboplastinzeit sind Verdacht auf Hämophilie, das Vorliegen des von Willebrand-Syndroms, die Überwachung der Heparintherapie, der Verdacht auf Vorliegen von Hemmkörpern und die präoperative Abklärung eines Blutungsrisikos (119).

Laut den Ergebnissen dieser Studie handelt es sich um einen sehr stabilen Parameter, der im perioperativen Untersuchungszeitraum von acht Tagen keine großen Schwankungen aufwies. Eine Ausnahme stellten die Meningeompatienten im Alter zwischen 30 und 50 Jahren dar und zwar konnte bei diesen Patienten ein Anstieg der partiellen Thromboplastinzeit vom 3. zum 7. postoperativen Tag verzeichnet werden. Bei einem Teil dieser Patienten lagen die Zeiten über dem Grenzwert. Das Ergebnis deutet auf eine erhöhte Blutungsneigung bei diesem Patientenkollektiv. Es könnte sich um eine Verbrauchskoagulopathie aufgrund einer disseminierten intravasalen Gerinnung handeln, die unter anderem eine Steigerung der partiellen Thromboplastinzeit zur Folge hat.

Auch *Vukovich et al.* konnten im Rahmen ihrer Studie feststellen, dass sich die partielle Thromboplastinzeit im perioperativen Verlauf relativ stabil verhielt und somit nicht als Prädikativwert für ein postoperatives thrombotisches Geschehen genutzt werden kann (133).

Sawaya et al. stützten unsere Ergebnisse, denn sie konnten nur bei den Metastasenpatienten eine positive Korrelation zwischen einer verkürzten partiellen Thromboplastinzeit und einer thrombembolischen Komplikation registrieren. Bei den anderen Tumorphistologien wurde präoperativ keine Verkürzung des Messergebnisses verzeichnet, obwohl postoperativ eine thrombotisches Geschehen beschrieben wurde (95).

Entgegen den Feststellungen von *Vukovich et al.* und der vorliegenden Studie konnten *Iberti et al.* anhand ihrer Untersuchungen und Ergebnisse eine Verkürzung der postoperativen partiellen Thromboplastinzeit bei neurochirurgischen Patienten konstatieren. Bei Patienten der abdominalen Chirurgie wurde diese Beobachtung nicht gemacht. Sie interpretierten dieses Ergebnis als eine Folge von höheren Flüssigkeitsverlusten während der neurochirurgischen Eingriffe. Der Flüssigkeitsmangel resultiere in einer Hämokonzentration mit einem

Anstieg der Konzentrationen der Gerinnungsparameter und weiterer aktivierender Proenzyme. Schließlich bedinge dies eine Verkürzung der partiellen Thromboplastinzeit und erhöhe die Gefahr einer thrombembolischen Komplikation (46).

Auch *Thoron* und *Arbit* beschreiben in ihren Ausführungen eine Verkürzung der partiellen Thromboplastinzeit. Sie betonen jedoch, dass diese nicht unbedingt in einer thrombembolischen Komplikation enden müsse, da kompensatorisch eine Aktivierung des fibrinolytischen Systems erfolge (130).

Den obigen Aussagen folgend muss die partiellen Thromboplastinzeit als ein Screeningparameter präoperativ bestimmt werden, um Störungen des intrinsischen Gerinnungssystems zu erfassen. Die prädikative Aussagekraft für ein thrombotisches Geschehen scheint eingeschränkt zu sein. Hier sind andere Parameter der partiellen Thromboplastinzeit vorzuziehen.

4.1.5 Antithrombin III (AT III)

Antithrombin III hemmt alle aktivierten Faktoren des intrinsischen Systems hat aber die höchste Affinität zu Thrombin und Faktor Xa (130).

Die Indikationen zur Bestimmung von Antithrombin III sind der Verdacht auf erworbene oder angeborene Antithrombin III-Mangelzustände, thrombembolische Erkrankungen, Verbrauchskoagulopathien und der Verdacht auf Heparinresistenz (123).

Im Rahmen unserer Untersuchungen konnten wir Schwankungen im perioperativen Verlauf des Parameters feststellen, wobei diese nur von geringem Ausmaß waren. Direkt nach der Operation konnte ein Abfall der Aktivität verzeichnet werden. Im folgenden Untersuchungszeitraum beobachteten wir einen schwankenden Verlauf mit einem erneuten Anstieg zum 7. postoperativen Tag und zwar im Mittel über die Ausgangswerte. Diese Entwicklung konnte auch durch *Vukovich et al.*

registriert werden. Der initiale Abfall kann eine Folge der Hämodilution sein. Hyperkoagulation könnte ebenfalls eine Abnahme der Aktivität an Antithrombin III hervorrufen. Kompensatorisch zur Hyperkoagulation würde die fibrinolytische und die Antithrombin III-Aktivität steigen. Ein entsprechend höherer Verbrauch der benötigten Proteine würde erneut in einer Abnahme der Aktivität resultieren (133).

In unserer Studie konnten wir vor allem bei Metastasenpatienten aber auch bei den weiblichen Hypophysenadenompatienten präoperativ erhöhte Antithrombin III-Aktivitäten feststellen. Dies könnte die obige Aussage verstärken, dass präoperativ ein Prozess der Hyperkoagulation stattfindet, der über die gesteigerte Antithrombin III-Aktivität kompensiert wird.

Weiterhin konnten wir beobachten, dass ein großer Anteil der Ergebnisse über der oberen Referenzbereichsgrenze lag. Die meisten Überschreitungen wurden bei den Glioblastompatienten (56 %) verzeichnet gefolgt von den Metastasen-, und den Meningeompatienten mit 52 und 49 %. Auch dieses Ergebnis spricht für einen hyperkoagulatorischen Status mit einer kompensatorischen Steigerung der Antithrombin III-Aktivität bei diesen Tumorphistologien. Dies stimmt mit den Aussagen aus der Literatur überein, dass Meningeom- und Glioblastompatienten ein erhöhtes Risiko zu thrombembolischen Komplikationen aufweisen (14, 99).

Antithrombin III sollte in das präoperative Screening, insbesondere bei Metastasen-, Glioblastom- und Meningeompatienten, miteinbezogen werden, um eine eventuelle Hyperkoagulabilität in der Verknüpfung mit den anderen Parametern besser interpretieren und dementsprechend rechtzeitig mit einer Therapie beginnen zu können.

4.1.6 Fibrinogen

Die Indikationen zur Fibrinogenbestimmung können ein, Verdacht auf angeborene oder erworbene Fibrinogenmangel- und Defektzustände, Überwachung von fibrinolytischen Therapien, der Hinweis auf Verbrauchsreaktionen, der Nachweis erhöhter Fibrinogenkonzentrationen (arterielle Verschlusskrankheiten, Akute-Phase-Reaktionen), die Abklärung anormaler Ergebnisse in koagulometrischen Gruppentest (Thromboplastinzeit, partielle Thromboplastinzeit) sein (121).

Herabgesetzte Konzentrationen an Fibrinogen findet man bei Leberparenchymstörungen. Erhöhte Fibrinogenbildung tritt im Rahmen von Akute-Phase-Reaktionen, bei Proteinverlusten mit kompensatorischer Funktion oder bei angeborenen Störungen auf. Einen erhöhten Fibrinogenverbrauch findet man bei einer gesteigerten intravasalen Gerinnung. Dabei erfolgt ein Umbau von Fibrinogen zu Fibrin. Eine gesteigerte Fibrinolyse erhöht ebenfalls den Verbrauch an Fibrinogen und führt zum Auftreten von Fibrinogenspaltprodukten (121).

Wir konnten im perioperativen Verlauf folgende Entwicklung der Fibrinogenkonzentrationen beobachten. Nach dem chirurgischen Eingriff zeigte sich ein geringer Abfall, zum 3. postoperativen Tag beobachtete man einen starken Anstieg der Konzentrationen und zum letzten Untersuchungstag wieder ein leichter Rückgang. Bei allen Tumorgruppen, mit Ausnahme der männlichen Metastasenpatienten, konnte diese Entwicklung verzeichnet werden. Dieser Verlauf ist wahrscheinlich auf die Operation, die eine Akute-Phase-Reaktion bedingt, zurückzuführen. Fibrinogen steigt als ein Akute-Phase-Protein mit einer Verzögerung von 24 bis 48 Stunden auf hohe Konzentrationen an (121). Der anfängliche Rückgang hat wahrscheinlich auch hier die Hämodilution als Ursache. Bei den männlichen Metastasenpatienten stellte man einen kontinuierlichen Abfall zum 7. postoperativen Tag fest. Da in der Literatur bei den Metastasenpatienten im Vergleich zu den

anderen Tumorhistologien von einem geringeren Risiko zu thrombembolischen Komplikationen (circa 20 %) berichtet wird, könnte man dieses Ergebnis vorsichtig mit einer gesteigerten Fibrinolyse begründen, die ebenfalls zu niedrigen Fibrinogenkonzentrationen führt. Gestützt wird diese Interpretation durch den Anstieg der Fibrinogenspaltprodukte (D-Dimere), die ein Produkt der Fibrinolyse darstellen und in dieser Tumorgruppe verzeichnet wurden (siehe Kap. 4.2.8).

Während *Iberti et al.* keine Veränderungen der Fibrinogenkonzentrationen beschrieben (46), stützen die Beobachtungen von *Vukovich et al.* unsere Ergebnisse. Sie beschrieben ebenfalls solch einen perioperativen Verlauf der Fibrinogenkonzentrationen, wobei sie bei den Metastasenpatienten keinen initialen Abfall beobachten, sondern direkt einen Anstieg nach dem operativen Eingriff (133).

Laut *Sawaya et al.* besteht ein Trend aber keine signifikante Korrelation zu einem erhöhten Risiko für thrombembolische Komplikationen bei niedrigen Fibrinogenkonzentrationen (95).

Aufgrund der obigen Ausführungen ist es nicht nötig, Fibrinogen in das präoperative neurochirurgische Screening aufzunehmen. Die Bestimmung der Fibrinogenkonzentrationen sollte ergänzend nur bei pathologischen Funktionstests stattfinden. In der postoperativen Kontrolle sollte man diesen Parameter als ein Akute-Phase-Protein sicherlich miteinbeziehen.

4.1.7 Plasmin-Inhibitor

Plasmin-Inhibitor ist ein wichtiger Inhibitor des fibrinolytischen Enzyms Plasmin. Ein Mangel dieses Enzyms führt zu einer verringerten Kontrolle einer gesteigerten Fibrinolyse und kann in eine systemische Blutungsneigung münden (129).

Die Bestimmung der Plasmin-Inhibitor-Aktivität dient zur Kontrolle einer fibrinolytischen Therapie, bei Verdacht auf Synthesestörungen und angeborenen Störungen. Das Vorliegen oder der Verdacht auf eine Hyperfibrinolyse stellen ebenfalls einen wichtigen Indikationsgrund dar (124).

In der vorliegenden Studie konnte bei allen Tumorgruppen, außer bei den männlichen Hypophysenadenompatienten, präoperativ erhöhte Aktivitäten des Plasmin-Inhibitor verzeichnet werden. Insbesondere war dies bei den weiblichen Patienten zu beobachten. Nach dem operativen Eingriff fielen die Werte leicht, stiegen zum 3. und 7. postoperativen Tag wieder an und zwar auf Aktivitäten über dem Ausgangsniveau. Dieser Verlauf konnte bei allen Tumorhistologien registriert werden. Auch *Sawaya et al.* konnten im Rahmen ihrer Studie keine großen Unterschiede unter den Tumorgruppen (Glioblastome, niedrig gradige Gliome, Meningeome, Akustikusneurinome) feststellen (98).

Als Grund für die präoperativ und postoperativ erhöhten Aktivitäten kann die von *Sawaya et al.* gemachte Beobachtung angegeben werden. Sie stellten schon im Jahre 1984 fest, dass Hirntumorgewebe in der Lage ist, Plasmin-Inhibitoren zu produzieren. Sie beschrieben die höchste Hemmkraft bei den parasagittalen Meningeomen (80 %), gefolgt von den Gliomen (>40 %) (97, 78). Dies würde dementsprechend die Aussage belegen, dass diese Tumoren ein erhöhtes Risiko für thrombembolische Komplikationen besitzen (120,121). In einer weiteren Studie von *Sawaya* und *Greenwalt* konnte jedoch keine Korrelation zwischen den präoperativen Werten (in Normbereich) und einer postoperativen Thrombose festgestellt werden (95).

Nach den obigen Darstellungen wäre es sinnvoll, die Messung der Plasmin-Inhibitor-Aktivität bei den Glioblastom und den Meningeompatienten sowohl präoperativ als auch am 3. postoperativen Tag zu bestimmen. Der hyperkoagulatorischen Status im Rahmen der Diagnostik und der Kontrolle könnte dadurch in Zusammenhang mit den

anderen Einflussfaktoren besser beurteilt werden und die Gesamtsituation effektiver interpretiert. Natürlich sollte vorher eine Kosten-Nutzen-Analyse durchgeführt werden. Aufgrund der hohen Kosten (8,16 Euro) sollte die Bestimmung nur bei Hochrisikopatienten erfolgen.

4.1.8 D-Dimere

D-Dimere sind die kleinsten Fragmente, die während des Fibrinolyseprozesses aus dem Fibrin-Komplex entstehen. Es wird von Degradationsprodukten gesprochen. Die Entstehung von D-Dimeren setzt voraus, dass vorher eine Gerinnungsaktivierung mit einer Gerinnung stattgefunden hat (125).

Indikationen zur Bestimmung der D-Dimer-Konzentration sind Zustände intravasaler Gerinnung und sekundärer Fibrinolyse, wie z.B. Beinvenenthrombose und Lungenembolie, disseminierte intravasale Gerinnung, Verbrauchskoagulopathie, fibrinolytische Therapien und Komplikationen bei Nierenerkrankungen (125).

Im Rahmen unserer Studie konnten wir in über 86 % der Fälle Ergebnisse über dem Grenzwert von 0,3 mg/dl beobachten. Die meisten Grenzwertüberschreitungen wiesen die Meningeompatienten auf und zwar in 94 % der Fälle. Aber auch die übrigen Tumorphistologien verzeichneten hohe Werte (zwischen 80 und 85 %). Vor allem wurden präoperativ erhöhte Werte registriert. Am stärksten ausgeprägt bei den männlichen Metastasen-, den männlichen Glioblastom- und den Hypophysenadenompatienten. Erhöhte präoperative D-Dimer-Aktivitäten bei Metastasenpatienten konnten auch *Vukovich et al.* in ihrer Studie konstatieren. Sie beschrieben diese Erhöhung als eine hämostatische Hyperaktivität. Auch bei den Glioblastomen und den Meningeomen hätten sie normalerweise diese Hyperaktivität erwartet, beobachteten jedoch keine (133).

In der vorliegenden Studie konnte nach dem operativen Eingriff ein Anstieg der D-Dimer-Konzentrationen beschrieben werden. Die höchste Zunahme fand man bei den Meningeom- und den Glioblastompatienten. Zum postoperativem Tag 7 erfolgte ein geringer Wiederabfall, wobei die Konzentrationen noch weit über dem Grenzwert lagen. Mit wenigen Ausnahmen konnte man diesen Verlauf bei allen Tumorgruppen verzeichnen. Auch *Vukovich et al.* beobachteten im Rahmen ihrer Studie eine ähnliche Entwicklung der D-Dimer-Konzentrationen (133).

Die Ergebnisse beider Studien verzeichneten eine erhöhte Gerinnungsaktivität, vor allem bei den Meningeomen- und den Glioblastompatienten in der postoperativen Phase, während bei den Metastasenpatienten dies eher präoperativ der Fall war.

D- Dimere sind entsprechend den obigen Ausführungen gute Indikatoren zur Aufdeckung einer Thrombose oder eines erhöhten Risikos einer thrombembolischen Komplikation (99). So konnten *Raimondi et al.* mit einer Sensitivität von über 95 % jedoch einer geringen Spezifität von 40 % eine Venenthrombose mit dem ELISA-Test diagnostizieren. Weiterhin registrierten sie hohe D-Dimer-Konzentrationen bei Patienten mit Myokardinfarkten, Malignomen, Leukämien, Lebererkrankungen und zerebrovaskulären Erkrankungen. Laut ihren Empfehlungen solle man D-Dimere nicht als diagnostische Parameter einer Venenthrombose bei hospitalisierten Patienten mit mehreren Erkrankungen einsetzen. Man solle sich die hohe Anzahl an falsch-positiven Ergebnissen immer vor Augen halten (82).

Thoron und *Arbit* betonten in ihrer Arbeit, dass D-Dimere nicht alleine zur Diagnostik einer tiefen Venenthrombose herangezogen werden sollten, da sie nur die fibrinolytische Seite des Prozesses erfassen (130).

In weiteren Studien konnte gezeigt werden, dass Kombinationen aus nicht-invasiven Methoden (Impedanzphletismographie,

Ultraschallsonographie) und D-Dimeren effektiver sind als jede Untersuchung für sich alleine (41).

Bei Verdacht auf einen hyperkoagulatorischen Status sollte die Bestimmung der D-Dimere unbedingt erfolgen.

4.1.9 Thrombozytenzahl

Die Indikationen zur Bestimmung der Thrombozytenzahlen wurden bereits ausführlich im Kapitel 2.5.11 beschrieben. Im Rahmen unserer Studie war die Hauptindikation die Erfassung von Verbrauchskoagulopathien im Verlauf der Operationen und die Thrombozytose, vor allem am 7. Tag postoperativ.

Wir konnten folgenden Verlauf feststellen. Es erfolgte im Mittel zunächst ein Abfall der Zahlen bevor zum 7. postoperativen Tag ein Wiederanstieg über die Ausgangswerte stattfand.

In stärkster Ausprägung war dieser Verlauf bei den Glioblastompatienten zu beobachten. Aber auch die übrigen Tumorhistologien verzeichneten solch eine Entwicklung. Wobei bei den Metastasenpatienten der Abfall und bei den männlichen Hypophysenadenompatienten der Anstieg gering ausfiel. Die niedrigeren Thrombozytenzahlen nach dem operativen Eingriff sind auf den Verdünnungseffekt zurückzuführen. Bei den Metastasenpatienten scheint dieser weniger stark zur Ausprägung zu kommen. Die Begründung von *Vukovich et al.* ist, dass die Operationen der Metastasenextirpationen häufig eine kürzere Dauer haben und dementsprechend geringere Mengen an Flüssigkeit substituiert werden müssen und folglich ein geringerer Hämodilutionsgrad vorliegt. Die Ergebnisse unserer Studie konnten durch diese Arbeitsgruppe bestätigt werden (133).

Anhand der vorliegenden Ergebnisse kann vorsichtig interpretiert werden, dass aufgrund der Zunahme der Thrombozytenzahlen nach dem operativen Geschehen auch das Risiko zu Thrombembolien mit jedem

Tag zunimmt. Eine positive Korrelation zwischen präoperativen Werten und postoperativen Thrombosen konnte durch *Sawaya et al.* nicht angegeben werden (95).

Entgegen den obigen Ausführungen beschrieben einige Autoren Thrombozytosen bei metastatischen Tumoren. Es soll sich gehäuft um eine verstärkte Zellproduktion handeln (31). Diese Erkenntnisse bezogen sich jedoch allgemein auf alle Neoplasien. Möglicherweise stellen die Hirnmetastasen eine Ausnahme dar.

Die Ergebnisse zeigen, dass es wichtig ist die Thrombozytenzahlen vor allem in ihrer Entwicklung im perioperativen Verlauf zu beobachten. Insbesondere sind diese mit größter Sorgfalt an den postoperativen Tagen 3 und 7 zu erfassen, um thrombembolische Komplikationen rechtzeitig zu erkennen.

4.1.10 Hämoglobin (Hb)

Die Indikation zur Hämoglobinbestimmung im Rahmen der Studie war die Erfassung der Volumensituation, um die anderen Parameter besser beurteilen zu können.

Wir konnten vor allem bei Meningeompatienten Unterschreitungen des Referenzbereiches registrieren und zwar in 60 % der Fälle. Dies ist wahrscheinlich darauf zurückzuführen, dass bei diesen Operationen höhere Volumenverluste ausgeglichen werden müssen. Im perioperativen Verlauf von acht Tagen konnten wir im Mittel folgende Entwicklung beobachten. Nach einem initialen Rückgang der Konzentrationen konnte zum postoperativen Tag 7 ein Wiederanstieg der Werte beobachtet werden, wobei die Konzentrationen weiterhin unter den Ausgangswerten lagen. Die Tendenz zu einem solchen Verlauf wurde bei den Patienten mit sonstigen Tumoren verzeichnet. Bei den übrigen Tumorhistologien, insbesondere bei den männlichen Meningeompatienten erfolgte ein kontinuierlicher aber starker Abfall der

Hämoglobinkonzentrationen zum 3. postoperativen Tag. Bis zum 7. postoperativen Tag hielten sich die Konzentrationen auf diesem niedrigen Niveau.

Zur Beurteilung des hämostatischen Systems und des Risikos zu thrombembolischen Komplikationen ist die Bestimmung der Hämoglobinkonzentrationen nicht unbedingt notwendig. Zur Beurteilung der Volumensituation sollte man bevorzugt den Hämatokrit heranziehen.

4.1.11 Hämatokrit (Hkt)

Die Indikation war auch bei diesem Parameter die Erfassung des Volumenhaushalts, also einer Hämodilution oder einer Hämokonzentration (127).

Man fand auch bei diesem Parameter in vielen Fällen (52 %) Unterschreitungen des Referenzbereiches. Die Meningeompatienten führten mit 72 % erneut die Liste an.

Es erfolgte zunächst aufgrund der operativen Flüssigkeitssubstitutionen ein Abfall des Hämatokrits. Im weiteren Verlauf konnte man bei allen Tumorhistologien stabile Hämatokritwerte beobachten, die eine Tendenz zum Wiederanstieg verzeichnen ließen. Eine Ausnahme stellten auch hier die männlichen Meningeompatienten dar. Man konnte bei ihnen einen starken postoperativen Abfall des Hämatokrits ohne Wiederanstiegstendenz registrieren.

Eine mögliche Ursache wäre dafür, dass die Meningeompatienten im postoperativen Verlauf einen stärkeren und länger andauernden Abfall des Hämatokrits als auch der Hämoglobinkonzentrationen aufweisen, ist dass sie aufgrund der Schwere (z.B. ungünstige Lage des Tumors), der Kompliziertheit und der längeren Dauer der Operation einem höheren Stress ausgesetzt sind und dementsprechend einer längeren intensivmedizinischen Betreuung bedürfen. Im Rahmen dieser erhalten die Patienten Infusionen zur Flüssigkeitssubstitution und als

Medikamententräger, die eine Hämodilution bedingen können.

Wie im vorigen Kapitel schon erwähnt eignet sich der Hämatokrit besser zur Beurteilung der Volumenverhältnisse der Patienten.

4.1.12 C-reaktives Protein (CRP)

Die Indikationen für die Bestimmung des C-reaktiven-Proteins als ein Akute-Phase-Protein sind vielfältig. Einige wurden schon im Kapitel 2.5.12 genannt. Im Rahmen der vorliegenden Studie sollte dieser Parameter zur Aufdeckung von Verbrauchskoagulopathien, von thrombembolischen Komplikationen und von entzündlichen Geschehen dienen. Weiterhin ist bekannt, dass dieser bei neoplastischen Erkrankungen erhöht ist (128).

Die Bestimmungen des C-reaktiven-Proteins in unserer Studie zeigten zusammenfassend folgende Ergebnisse. Der Grenzwert wurde nur in 11 % überschritten. Während des Untersuchungszeitraumes von acht perioperativen Tagen stellten wir einen Anstieg der Konzentrationen mit einem Maximum am 3. postoperativen Tag fest mit einer folgenden Tendenz zum Wiederabfall, wobei die Werte in der Folge noch weit über den Ausgangskonzentrationen lagen. Mit einer Einschränkung konnte diese Entwicklung des Parameters bei allen Tumorgruppen beschrieben werden. Die männlichen Metastasenpatienten ließen nur einen geringen Anstieg verzeichnen. Weiterhin konnte man die Beobachtung machen, dass Patienten mit präoperativ erhöhten Konzentrationen zu einem sehr starken postoperativen Anstieg neigten, insbesondere die Meningeompatienten.

Im Vergleich zum Fibrinogen, ebenfalls ein Akute-Phase-Protein, lassen sich entzündliche Geschehen mit dem C-reaktiven-Protein frühzeitiger bestimmen, da dieses unmittelbar reagiert. Ein weiterer Vorteil ist, dass bei diesem Parameter grobe Konzentrationsgrenzen für die unterschiedlichen Schweregrade der Erkrankungen angegeben werden

können. So werden die Venenthrombosen aber auch maligne Prozesse den milden Entzündungsprozessen zugeordnet, die mit CRP-Konzentrationen von 1-5 mg/dl assoziiert sind. Konzentrationen über 10 mg/dl weisen auf schwere entzündliche Vorgänge im Körper hin. Folglich können die verschiedenen Krankheitsprozesse besser differenziert werden und die therapeutischen Interventionen gezielter eingesetzt werden (128). Auch aus Kostengründen ist die CRP-Bestimmung vorzuziehen (CRP: 3,00 Euro; Fibrinogen:5,83 Euro).

4.2 *Diskussion von nur präoperativ erhobenen Faktoren*

4.2.1 Gerinnungsfaktor VIII (F VIII) und IX (F IX)

Die Indikationen zur Bestimmung dieser Gerinnungsfaktoren sind ein Verdacht auf angeborene oder erworbene Defekte, ein pathologischer Ausfall von Funktionstests und schließlich die Kontrolle von Substitutionstherapien (120). Die Aufdeckung von präoperativ erhöhten Werten differenziert nach den Tumorhistologien war der Hauptindikationsgrund der vorliegenden Studie. Das Ziel war, eventuelle Unterschiede in den Konzentrationen unter den einzelnen Tumorgruppen zu registrieren und dadurch erhöhte Neigungen zu thrombotischen und/oder hämorrhagischen Komplikationen besser zuordnen zu können.

Wir konnten bei beiden Gerinnungsfaktoren in 79 % der Fälle Konzentrationen über der oberen Referenzbereichsgrenze registrieren. Man verzeichnete dabei die höchsten Überschreitungen bei den Glioblastompatienten, gefolgt von den Metastasen- und den Meningeompatienten. Diese Ergebnisse sprechen für eine Hyperkoagulativität bei diesen Tumorpatienten. Mögliche Ursachen könnten, eine Aktivierung der Gerinnungskaskade über Substanzen, die durch den Tumor selbst oder das umliegende Gewebe gebildet werden, sein. Weiterhin wäre eine Aktivierung über Zytokine möglich (108, 67).

Es wäre auch zu untersuchen ob das Tumorgewebe selbst in der Lage ist diese Gerinnungsfaktoren zu produzieren.

Iberti et al. konnten diese Ergebnisse nicht belegen. Zwar registrierten sie präoperativ Konzentrationen, die sich im Referenzbereich befanden. Im Rahmen ihrer Studie verglichen sie unter anderem die Konzentrationen der Faktoren VIII und IX von neurochirurgischen Patienten mit denen von Patienten der abdominalen Chirurgie. Sie führten eine perioperative Messreihe durch mit fünf Messzeitpunkten (präoperativ, 3 x während der Operation und 24 Stunden nach der Operation). Während des operativen Eingriffs verzeichneten sie einen Anstieg von F VIII bei beiden Gruppen. Ein Anstieg von F IX konnte nur bei den neurochirurgischen Patienten beobachtet werden. Als Grund für die Differenzen der beiden Gruppen nannten sie Unterschiede in den perioperativen Manipulationen. Man habe bei den Patienten der Neurochirurgie höhere Flüssigkeitsverluste registrieren und dementsprechend aufgrund einer Hämokonzentration erhöhte Konzentrationen der Gerinnungsfaktoren beobachten können (46).

Andere Autoren berichteten über hohe Konzentrationen (peripher im Blut, aber auch im Tumorgewebe selbst) der Gerinnungsfaktoren bei den meisten Malignomen. Auch sie folgerten aus diesen Beobachtungen, dass dies unter anderem ein Grund für einen hyperkoagulatorischen Status sein könne, der schließlich zu thrombembolischen Komplikationen bei diesen Patienten führen könne (8, 22, 36, 130).

Die präoperative Erhebung im Rahmen eines Screening ist aus Kostengründen (26,81 Euro) nicht induziert. Eine Bestimmung sollte nur dann erfolgen, wenn bereits andere pathologische Befunde von Gerinnungsparametern vorliegen, die einer Abklärung bedürfen.

4.2.2 von Willebrand-Faktor und Ristocetin-Kofaktor

Die Indikationen zur Erhebung dieser Faktoren sind die Diagnose und die Therapieüberwachung des von Willebrand-Syndroms und die Ausschlussdiagnostik der Hämophilie A (122). Die hauptsächliche Indikation im Rahmen der Studie war dieselbe wie bei den Gerinnungsfaktoren VIII und IX.

Bei der Analyse des von Willebrand-Faktors konnten wir in über 47 % der Fälle Überschreitungen des Referenzbereiches feststellen. Die höchsten Überschreitungsraten fanden sich bei Metastasenpatienten (92 %) und bei Hypophysenadenompatienten (47 %). Die höchsten mittleren Werte verzeichneten wir bei Metastasen-, Glioblastom- und den Meningeompatienten.

Beim Ristocetin-Kofaktor lagen 55 % der Ergebnisse über der oberen Referenzbereichsgrenze. Auch bei diesem Faktor war die höchste Überschreitungsrate bei den Metastasen- (91 %) und den Hypophysenadenompatienten (60 %) zu finden. Die höchsten mittleren Werte beobachtete man bei den Glioblastom- und den Metastasenpatienten.

Der von Willebrand-Faktor ist ein Glykoprotein, das von Endothelzellen produziert wird und in das Plasma abgegeben wird (76, 51). Dabei sind nur die multimeren Formen des von Willebrand-Antigens in der Lage, die Thrombozyten effektiv zu binden und zu stimulieren. Nun wurden mehrfach untypische, große, multimere Formen registriert. Diese weisen eine erhöhte Aktivität auf und führen dementsprechend zu einer stärkeren Adhäsion und Aggregation der Plättchen (64), die folglich das Risiko für thrombembolische Prozesse erhöhen. Es gibt jedoch eine physiologische Protease (von Willebrand-factor-cleaving protease), die diesen Vorgang hemmt, indem sie die multimeren Formen spaltet (131). *Oleksowicz et al.* konnten als Erste einen Defekt dieser Protease bei malignen Tumoren registrieren. Andere Autoren beschrieben das

Vorhandensein eines Protease-Inhibitors (51). In der Studie von *Koo et al.* konnte gezeigt werden, dass Defekte der „von-Willebrand-factor-cleaving protease“ insbesondere bei Metastasenpatienten zu beobachten sind (51). Dies belegt unsere Ergebnisse, denn die Metastasenpatienten unserer Studie ließen die höchste Rate an Grenzwertüberschreitungen erkennen.

Iberti et al. (die Studie wurde im vorigen Kapitel beschrieben) untersuchten auch den von Willebrand-Faktor und den Ristocetin-Kofaktor. Sie konnten jedoch auch bei diesen beiden Faktoren präoperativ keine erhöhten Konzentrationen beobachten. Die Ergebnisse sind mit denen des Faktor VIII vergleichbar (46). Die Werte stiegen postoperativ an und es wurde kein signifikanter Unterschied zur Gruppe der abdominalen Chirurgie registriert.

Auch diese beide Faktoren wird man aus Kostengründen (vWF-Ag: 14,57 Euro; Ristocetin-Kofaktor: 11,66 Euro) nicht in das präoperative Screening aufnehmen und erst sekundär in die Diagnostik zur Risikoermittlung thrombembolischer Komplikationen einbeziehen, wenn allgemeine Funktionstests vorangegangen sind und abgeklärt werden müssen. Man sollte dann vor allem wenn es sich um Metastasenpatienten handelt eventuell auch die Aktivität der „von Willebrand-factor-cleaving protease“ bestimmen.

4.3 Korrelationsanalysen

4.3.1 Perioperative Volumengabe und ihre Auswirkungen

Im Rahmen der vorliegenden Studie wurden Korrelationsanalysen zwischen der Volumengabe während der Operation und einigen postoperativ bestimmten Parametern durchgeführt. Bei den Parametern handelte es sich um die Thromboplastinzeit, die in vivo Blutungszeit, die in vitro Blutungszeit, Antithrombin III, D-Dimere, Plasmin-Inhibitor, Fibrinogen, Hämoglobin, Hämatokrit und die Thrombozytenzahl.

Statistisch signifikante Ergebnisse lieferte diese Analyse nicht. Einer der Schwachpunkte einer solchen Analyse ist der, dass zwei Faktoren aus einem multifaktoriellen Geschehen isoliert betrachtet werden. So müsste man der Volumengabe gleichzeitig die Flüssigkeitsverluste gegenüberstellen und zwar nicht nur die Blutverluste, sondern auch die durch Urinabgang und die im Rahmen der Wärmeabgabe in Form von Schweiß. Auch eine Medikamentenanamnese wäre sinnvoll, da eine Interaktion von Medikamenten mit Blutbestandteilen (z.B. Thrombozyten, Gerinnungsfaktoren) erfolgen und dementsprechend zu Veränderungen der Parameterergebnisse führen könnte. An dieser Stelle muss der Einsatz von Hydroxyethylstärke (HAES) genannt werden. Hierbei handelt es sich um ein Polysaccharidkomplex, der in vielen Fällen zur Plasmasubstitution in der perioperativen Phase eingesetzt wird (62, 16). HAES hat einige Vorteile gegenüber anderen Plasmaersatzmitteln. Es besitzt onkotische Fähigkeiten (132), es hat eine lange Halbwertszeit, es können keine infektiöse Krankheiten übertragen werden, die Inzidenzen für anaphylaktische Reaktionen sind niedrig (103, 22) und im Vergleich zu Humanalbumin sind die Kosten geringer (141). Es bestehen jedoch kontroverse Meinungen über den Einsatz von HAES. Einige Autoren berichteten über Interaktionen mit dem Faktor VIII-Komplex, also dem Faktor VIII und dem von Willebrand-Antigen. Die Konzentrationen waren erniedrigt und die Patienten litten dementsprechend an dem „hemophilia-

like syndrome“ und dem „von Willebrand-like-syndrome“ (111, 18, 112, 134). *Stump et al.* konnten Verlängerungen der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit demonstrieren (112) und *Siegel et al.* zeigten anhand von in vitro Untersuchungen eine Beeinträchtigung in der Fibrinolyse und der Gerinnelstabilität (105). Auf diese Veränderungen könnte das erhöhte Risiko intrakranieller Blutungen zurückzuführen sein (16, 17). *Claes et al.* konnten diese Feststellungen anhand der Ergebnisse ihrer Studie nicht belegen (103, 17, 16). HAES kam bei keinem Patienten der vorliegenden Studie zum Einsatz und kann deshalb als Ursache für Veränderungen der Parameter ausgeschlossen werden.

Wir konnten keinen relevanten Zusammenhang zwischen den unterschiedlichen Volumina und der Thromboplastinzeit, der in vivo Blutungszeit und der Plasmin-Inhibitor-Aktivität feststellen. Bei den übrigen Parametern fielen die Konzentrationen mit steigender Flüssigkeitssubstitution. Dies ist, wie in den vorangegangenen Kapiteln schon mehrfach beschrieben, auf die Hämodilution zurückzuführen. Beim Fibrinogen konnte man zusätzlich verzeichnen, dass bei Volumengaben über 3000 ml die Konzentrationen wieder erhöht waren. An dieser Stelle wäre es für die Beurteilung sinnvoll, die Flüssigkeitsverluste miteinzubeziehen, denn es könnte sein, dass die Volumenverluste die Volumengabe überstiegen so dass eher der Effekt der Hämokonzentration anzutreffen wäre. Eine isolierte Interpretation ist daher schwierig.

4.3.2 Operationsdauer und ihre Auswirkungen

Die Operationsdauer ist neben einigen anderen Faktoren, wie erhöhtem Alter, Paresen, Chemotherapie, Größe des Tumors und Tumorhistologie laut einiger Autoren ein relevanter Risikofaktor für postoperative thrombembolische Komplikationen und hier insbesondere für die tiefe Beinvenenthrombose (62, 39, 42).

Sawaya et al. konnten keine signifikante Korrelation zwischen einer längeren Operationsdauer und der Entstehung einer postoperativen thrombembolischen Komplikation feststellen. Sie gaben trotzdem für das erhöhte Risiko der venösen Thrombosen bei Meningeompatienten als eine der Ursachen die längeren Operationszeiten an (81).

Im Rahmen der vorliegenden Studie erfolgten die Korrelationsanalysen zwischen den im vorigen Kapitel genannten Parametern und der Operationsdauer. Statistisch signifikante Ergebnisse konnten auch hier nicht registriert werden. Man hat aber versucht vorsichtig, die sich herauskristallisierenden Tendenzen zu interpretieren.

Ein Zusammenhang wurde zwischen der Operationsdauer, der Thromboplastinzeit und der in vivo Blutungszeit nicht gesehen. Auch im Rahmen der Korrelationsanalysen von Plasmin-Inhibitor konnten kaum Unterschiede in Abhängigkeit von der Operationsdauer registriert werden. Die Thrombozytenzahlen waren ebenfalls überwiegend gleich.

Mit zunehmender Operationsdauer nimmt auch die perioperative Flüssigkeitsmenge, die infundiert wird, zu. Folglich lassen sich auch im Rahmen dieser Korrelationsanalyse die meisten Veränderungen auf den Hämodilutionseffekt zurückführen. So auch bei der in vitro Blutungszeit (Kollagen/ADP). Wobei man bei Patienten der oberen Perzentilen feststellte, dass die Blutungszeiten bei längeren Operationszeiten eher eine abnehmende Tendenz aufwiesen. Man könnte dies auf einen höheren Flüssigkeitsverlust zurückführen.

Bei Antithrombin III ließen sich mit zunehmender Operationsdauer höhere Aktivitäten verzeichnen, bei sehr langen Operationen registrierte man wieder niedrigere Werte. Auch hier könnte man die Verhältnisse über die Volumeneffekte erklären. Eine weitere Möglichkeit wäre, dass bei kürzeren Operationen die erhöhte Gerinnungsneigung durch einen Anstieg der Antithrombin III-Aktivität kompensiert wird. Bei sehr langen

Operationszeiten könnten die Antithrombinverluste und der Verbrauch wieder überwiegen und somit zu niedrigeren Werten führen.

Auch die Abhängigkeitsverhältnisse von Fibrinogen und den D-Dimeren von der Operationsdauer lassen sich auf Verdünnungseffekte durch die Flüssigkeitssubstitutionen erklären.

Im Rahmen der Betrachtung von Hämoglobin und Hämatokrit ließ sich feststellen, dass bei langen Operationen eher niedrigere Werte beobachtet wurden. Dies ist wahrscheinlich auf eine stärkere Hämodilution zurückzuführen. Andererseits konnte bei Patienten mit niedrigen Konzentrationen verzeichnet werden, dass bei Zunahme der Operationsdauer wieder höhere Werte vorlagen. An dieser Stelle müssen die Konzentratgaben bedacht werden, die bei längeren Operationen in ihrer Zahl höher sind und somit höhere Werte bedingen können.

4.4 *Vorschläge für ein präoperatives Screening und die postoperative Kontrolle*

Im folgenden soll ein Konzept zum präoperativen Screening und zur postoperativen Kontrolle vorgestellt werden. Aus diesem geht hervor welche Parameter zu welchem Zeitpunkt welche Parameter zu erheben sind.

4.4.1 Präoperatives Screening

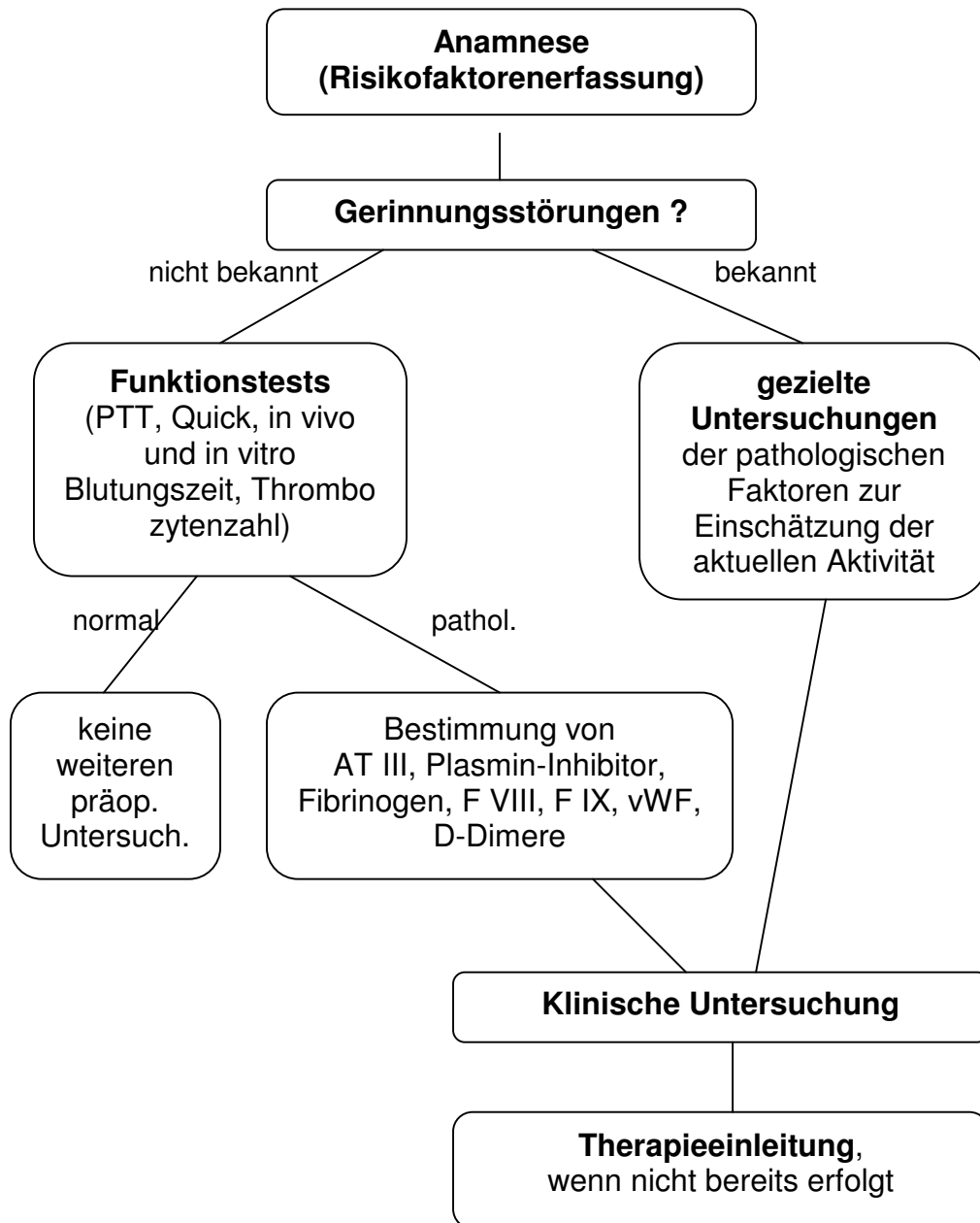


Abb. 71: präoperatives Screening

Ziel: Präoperative **Prädiktion** möglicher perioperativer Komplikationen (Thrombosen, Hämorrhagien)

4.4.2 Postoperative Kontrolle

Tabelle 63: postoperative Kontrolle

Tag	Untersuchungen	Indikationen
0	<ul style="list-style-type: none"> • Routinefunktionstests (PTT, Quick, Thrombozytenzahl) • Hämoglobin, Hämatokrit • klinische Untersuchung 	<ul style="list-style-type: none"> • Erfassung der Blutungsneigung (Nachblutungen) • Erfassung des Volumenhaushalts
3 und 7	<ul style="list-style-type: none"> • Routinefunktionstests <u>normal</u>: keine weiteren Untersuchungen <u>pathol.</u>: zusätzlich in vivo, evtl. in vitro Blutungszeit bestimmen • klinische Untersuchung 	<ul style="list-style-type: none"> • Erfassung von thromboembolischen Komplikationen
später	wie am Tag 7	

Ziel: Effektive **Antithromboseprophylaxe** und eine schnellstmögliche adäquate **Therapieeinleitung** bei Vorliegen einer tiefen Venenthrombose und/ oder einer Blutung/ Nachblutung

4.5 **Fazit**

Abschließend werden bedeutende und herausstechende Aspekte zusammenfassend dargestellt.

- Bei Hirntumorpatienten liegen vor allem bei Meningeom-, Glioblastom- und bei Metastasenpatienten Störungen im Gerinnungssystem vor (hyperkoagulatorischer Status, Hämorrhagien) vor, deshalb bedürfen sie einer besonderer Beachtung bezüglich ihrer Gerinnungsverhältnisse.

- Schwierig ist es eine Aussage über die perioperative Hyperkoagulationstendenz oder das Hämorrhagierisiko anhand der präoperativen in vivo als auch der in vitro Blutungszeiten zu machen, da die meisten Werte innerhalb des Referenzbereichs lagen. Tendenziell kann aber die weitere Entwicklung des hämostatischen Systems beziehungsweise seiner Komplikationen angegeben werden. So stellten wir einerseits präoperativ hohe Blutungszeiten bei männlichen Hirnmetastasenpatienten und damit eine erhöhte Gefahr für Blutungen fest. Andererseits wiesen die weiblichen Meningeompatienten die niedrigsten Werte aller Tumorgruppen auf, dies belegt die Ergebnisse vieler anderer Studien, dass diese Patienten zu thrombembolischen Komplikationen neigen. Dementsprechend ermöglichen diese Parameter Komplikationstendenzen frühzeitig zu erkennen und zu beseitigen.

Im perioperativen Verlauf zeigen die in vivo als auch die in vitro Blutungszeit einen drastischen Abfall zum postoperativen Tag 7. Die Bestimmung dieser Parameter nach der Operation eignet sich folglich zur Identifikation des erhöhten postoperativen Risikos für thrombembolische Komplikationen. Auch der Verlauf der Thrombozytenzahlen spiegelt dieses Risiko wieder. Zum postoperativen Tag 7 werden gehäuft erhöhte Zahlen beobachtet. Zu überlegen wäre,

ob man im Rahmen der neurochirurgischen Diagnostik die Referenzbereiche verkleinert beziehungsweise für die in vivo Blutungszeit einen Referenzbereich einführt, um das Risiko für thrombotische und/ oder hämorrhagische Komplikationen frühzeitig zu erkennen.

- Zur Identifikation einer schon präoperativ vorhandenen Hyperkoagulation eignen sich vor allem die Parameter AT III, Plasmin-Inhibitor, D-Dimere, Gerinnungsfaktoren VIII, IX und der von Willebrand-Faktor mit seinem Kofaktor Ristocetin. Bei allen diesen Parametern wurden erhöhte präoperative Werte festgestellt, höchstwahrscheinlich werden diese Faktoren in einem gesteigerten Maße vom Tumorgewebe selbst produziert und sezerniert. Aus Kostengründen sollten diese Parameter aber erst sekundär zum Einsatz kommen, wenn pathologische globale Funktionstests vorliegen.
- Höhere Flüssigkeitssubstitutionen während des operativen Eingriffs führen zu einer Abnahme der Konzentrationen der meisten Gerinnungsparameter und erhöhen folglich das Risiko für postoperative Hämorrhagien.
- Lange Operationszeiten bedingen aufgrund von erhöhten Flüssigkeitsverlusten abnehmende postoperative Blutungszeiten und stellen damit einen Risikofaktor für thrombembolische Komplikationen dar.
- Lange Operationszeiten, die die Hyperkoagulation begünstigen führen zu einem Abfall der AT III-Aktivitäten. Wahrscheinlich ist dies auf einen erhöhten kompensatorischen Verbrauch dieses endogenen Antikoagulans zurückzuführen. Folglich kann/ sollte dieser Parameter zur postoperativen Beurteilung des Gerinnungsstatus nach langen operativen Eingriffen eingesetzt werden.

- Für eine optimale Beurteilung des prä- und postoperativen Gerinnungsstatus dürfen einzelne Gerinnungsparameter nicht isoliert interpretiert werden. Es sollten immer mehrere Parameter zur Diagnostik und Interpretation von Störungen der Gerinnung eingesetzt werden (siehe Kapitel 4.5.1 und 4.5.2). Nicht zu vergessen ist auch die klinische Untersuchung. Erst das Gesamtbild ermöglicht uns ein adäquates und ein individuell auf den Patienten abgestimmtes Therapiekonzept zusammenzustellen und einzusetzen, welches die Prognose des Patienten erheblich verbessern kann.

5 Zusammenfassung

5.1 Hintergrund und Ziel der Studie

Hämostasestörungen bei Tumorpatienten sind ein häufiges Phänomen. Sie können spontan im Verlauf einer malignen Erkrankung auftreten aber auch während einer Tumorthherapie (Operation, Chemo- und Radiotherapie), hier aufgrund paraneoplastischer Störungen. Es werden verschiedenste Substanzen (TF, Thromboplastin, Zytokine u. a.) entweder vom Tumorgewebe selbst oder vom umliegenden Gewebe produziert und sezerniert, die zu einer Dysregulation des hämostatischen Systems führen. Die Störungen können im Bereich der plasmatischen Gerinnung, thrombozytären Gerinnung oder kombiniert vorgefunden werden. Die Folge kann eine gesteigerte Gerinnungsaktivität mit einem erhöhten Risiko für Thrombosen sein. Es werden aber auch Blutungskomplikationen beobachtet, wenn auch in einem geringeren Maße. Thromboseereignisse spielen gehäuft bei soliden Tumoren eine Rolle während Blutungsneigungen eher bei myeloproliferativen Erkrankungen angetroffen werden.

Verschiedene Tumoren zeigen unterschiedlich häufig thrombembolische Komplikationen. Ein besonders hohes Risiko liegt unter anderem bei Hirntumorpatienten vor.

Hier setzt die vorliegende Studie an. Das Ziel unserer Untersuchungen war es, Verbesserungen in der Prädiktion von thrombembolischen Komplikationen bei Hirntumorpatienten zu erreichen.

5.2 *Material und Methoden*

In der vorliegenden Studie wurden 100 Patienten, die an einem Hirntumor erkrankt waren, im perioperativen Verlauf auf Gerinnungsstörungen untersucht. Die perioperative Phase erstreckte sich vom präoperativen Tag bis zum siebten Tag nach der Operation.

Ein wichtiger Teil der Untersuchung war die Bestimmung der Laborparameter und die Prüfung des Auftretens von Symptomen, die auf eine gestörte Gerinnung deuten könnten. Zu den bestimmten Parametern gehörten, die Blutungszeit in vitro, die Thromboplastinzeit, die partielle Thromboplastinzeit, Antithrombin III, Fibrinogen, die D-Dimere, Thrombozytenzahl, Hämoglobin, Hämatokrit, das C-reaktive Protein, Gerinnungsfaktoren VIII und IX, der von Willebrand-Faktor und der Ristocetin-Faktor. Zusätzlich wurde die in vivo Blutungszeit nach Ivy bestimmt. Weiterhin wurde am präoperativen Tag eine Anamnese erhoben und am postoperativen Tag 0 ein Operationsbericht erstellt.

5.3 *Ergebnisse und Diskussion*

Von den 100 Hirntumorpatienten waren 53 % Frauen und 47 % Männer. Man verzeichnete ein Altersmaximum in den höheren Lebensjahren (> 50 Jahre). Unter den Tumorhistologien waren vertreten: Meningeome (27 %), Glioblastome (28 %), Hypophysenadenome (15 %), Metastasen (12 %) und sonstige Tumoren (18 %). Bei den weiblichen Patienten überwogen die Meningeome mit 38 % und die Glioblastome bei den männlichen mit 34 %.

Die Laboruntersuchungen ließen einen hyperkoagulatorischen Status insbesondere bei Meningeom-, Glioblastom- und bei Metastasenpatienten erkennen. Thrombembolische Komplikationen wurden im Rahmen der Studie jedoch nur bei einer Meningeompatienten registriert. Es handelte sich um eine Lungenembolie. Eine gesteigerte

Gerinnungsaktivität bei Hirntumorpatienten wurde in der Literatur häufig beschrieben. Unsere Aussagen werden von vielen ähnlichen und ergänzenden Studien belegt.

Laborparameter, die diese hyperkoagulatorische Situation am besten widerspiegeln waren Antithrombin III, Plasmin-Inhibitor, D-Dimere, die Gerinnungsfaktoren VIII und IX, aber auch das von Willebrand-Antigen und sein Ristocetin-Kofaktor. Man verzeichnete bei allen diesen Parametern präoperativ erhöhte Konzentrationen bzw. Aktivitäten. Die Gerinnungsfaktoren VIII, IX, Plasmin-Inhibitor, aber auch das von Willebrand-Antigen und Ristocetin scheinen, auch laut den Aussagen von Experten, von den Tumorzellen selbst oder vom umliegenden Gewebe produziert und abgegeben zu werden und auf diesem Weg eine gesteigerte Gerinnungsaktivität zu unterstützen oder hervorzurufen. Die Antithrombin III-Aktivitäten stiegen kompensatorisch als eine Antwort auf eine Hyperkoagulation an. Erhöhte D-Dimere sind ebenfalls ein Anzeichen dafür, dass Gegenmechanismen aktiviert werden. In diesem Fall die Fibrinolyse. Diese Gruppe an Parametern sollte vorrangig in der präoperativen Diagnostik einen wichtigen Schwerpunkt bilden. Aus Kostengründen wird man die Bestimmung dieser Parameter nur bei Risikopatienten mit pathologischen globalen Funktionstests durchführen.

Andere Parameter wie die in vitro und die in vivo Blutungszeit als auch die Thrombozytenzahl spiegeln ebenfalls eine erhöhte Gerinnungsneigung wider. Hier insbesondere das Risiko für thrombembolische Komplikationen in der postoperativen Phase. Zum 7. postoperativen Tag zeigte sich eine abnehmende Tendenz sowohl der in vivo als auch der in vitro Blutungszeit während die Thrombozytenzahl stieg. Diese Entwicklung macht auf thrombembolische Komplikationen aufmerksam und sollte beim Vorliegen eines solchen Falles zur Einleitung einer adäquaten Therapie führen. Aus Gründen der besseren Prädiktion für postoperative Thrombosen sollte diese Parametergruppe in die postoperative Kontrolle miteinbezogen werden. Aus Kostengründen

sollte in der postoperativen Kontrolle zunächst die in vivo Blutungszeit als Wegweiser bestimmt werden und erst bei einem pathologischen Ergebnis dieser die in vitro Blutungszeit zur besseren Interpretation herangezogen werden. Die Meinungen ob die präoperative Bestimmung der Blutungszeit zur Identifikation eines erhöhten perioperativen Risikos für hämorrhagische Komplikationen sinnvoll ist, sind gespalten. Viele Autoren konnten in ihren Studien feststellen, dass die präoperative Blutungszeit in dieser Hinsicht kein guter Prognosefaktor ist. Betont wurde auch oft, dass normale Blutungszeiten intraoperative Hämorrhagien nicht ausschließen. Auch in unserer Studie konnten überwiegend Werte im Referenzbereich registriert werden auch dann, wenn verstärkte perioperative Blutungsneigung vorlag. Grundsätzlich konnten aber vorliegende Tendenzen zu Thrombembolien oder Hämorrhagien angegeben werden, deshalb sollte man auch im Rahmen der präoperativen Diagnostik nicht auf die Bestimmung der Blutungszeiten verzichten. Im Bereich der Neurochirurgie wäre es möglicherweise sinnvoll die obere Grenze des Referenzbereiches für Blutungszeiten herabzusetzen, um frühzeitiger das Risiko für hämorrhagische Komplikationen zu identifizieren. Weiterhin stellt sich oft die Frage welcher Methode zur Bestimmung der Blutungszeit der Vorzug zu geben ist. Laut einigen Studienergebnissen zeigte sich, dass die PFA -100[®]-Methode eine höhere Sensitivität und Spezifität in der Identifikation von Störungen der primären Hämostase aufweist und deshalb präoperativ bevorzugt eingesetzt werden sollte. Ein weiterer wichtiger Vorteil dieser Methode ist, dass sie von jedem durchgeführt werden kann, ohne die Standardisierung des Verfahrens zu gefährden. Bei der Methode nach Ivy sollte die Durchführung möglichst immer dieselbe Person vornehmen.

Parameter wie CRP, Fibrinogen, Hämoglobin und Hämatokrit ermöglichen keine direkte Beurteilung des hämostatischen Systems. Sie sollen vielmehr als Hilfsparameter zur Beurteilung der Gesamtsituation eingesetzt werden. CRP und Fibrinogen sollen der Beurteilung der

Akute-Phase-Reaktion dienen. Aufgrund der frühzeitigeren Veränderungen der CRP-Konzentrationen bei einem pathologischen Geschehen und aus der Sicht der Kosten (CRP: 3,00 Euro; Fibrinogen: 5,83 Euro) sollte diesem Parameter der Vorzug gegeben werden. Die Fibrinogenbestimmung sollte dann zur Diagnosesicherung erfolgen. Hämoglobin bzw. Hämatokrit dienen der Beschreibung des Volumenhaushalts des Patienten.

Schließlich seien noch die Thromboplastinzeit und die partielle Thromboplastinzeit genannt. Laut unseren und den Ergebnissen anderer Studien handelt es sich um stabile Parameter, die in der Vorhersage von postoperativen thrombembolischen Komplikationen kaum eingesetzt werden können. Sie müssen jedoch präoperativ als Routinefunktionstests erhoben werden, um einen Überblick über die plasmatische Gerinnung zu erhalten und bei pathologischen Ergebnissen weitere Untersuchungen (z.B. Erhebung von AT III, Plasmin-Inhibitor, F VIII, F IX, vWF u. a.) zu veranlassen.

Die Korrelationsanalysen zwischen dem Volumen, das im Operationsverlauf infundiert wurde, und einigen postoperativen Parametern (in vivo und vitro Blutungszeit, AT III, D-Dimere, Plasmin-Inhibitor, Fibrinogen, Hämoglobin, Hämatokrit, Thrombozytenzahl) erbrachte keine statistisch signifikanten Ergebnisse. Die Konzentrationen der Parameter fielen mit zunehmender Volumengabe. Dieser Effekt ist auf die Hämodilution zurückzuführen und erhöht das Risiko für postoperative Hämorrhagien.

Eine weitere statistisch ebenfalls nicht signifikante Korrelationsanalyse zwischen der Operationsdauer und den oben genannten Parameter ließ einige besonders hervorstechenden Ergebnisse erkennen. Lange Operationszeiten bedingen bei einigen Patienten abnehmende Blutungszeiten, folglich stellen diese einen Risikofaktor für thrombembolische Komplikationen dar. Weiterhin fiel auf, dass auch die AT III-Aktivitäten durch lange Operationszeiten beeinflusst werden. Man

registrierte einen kompensatorisch gesteigerten Verbrauch dieses Antikoagulans und damit ein erhöhtes Risiko zur Thromboseentstehung.

Neurochirurgische Hirntumorpatienten haben aufgrund der großen Anzahl an Risikofaktoren eine hohe Prädispositionsrate für thrombembolische Komplikationen. Ein gezieltes präoperatives Screening und eine postoperative Kontrolle der vorgeschlagenen Parametern ermöglichen ein früh- und rechtzeitiges Erkennen von hämostatischen Störungen. Nach Beurteilung dieser im Gesamtbild der Erkrankung kann ein adäquates Therapiekonzept erstellt und angewandt werden, um die Prognose des Patienten zu verbessern.

9 Literaturverzeichnis

1. Al-mefty O, Holuobi A, Rifai A, Fox JL: Microsurgical removal of suprasellar meningiomas.
Neurosurgery 1985;16:364-372
2. Ambrus JL, Ambrus CM, Mink IB, Pickern JW: Causes of death in cancer patients.
J Med 1975;6:61-64
3. Balkwill F, Burke F, Talbot D: Evidence for tumour necrosis factor/cachectin production in cancer.
Lancet 1987;2:1229-1232
4. Bakwill FR: Cytokines: A practical approach.
New York: Oxford university press 1991:333-336
5. Bauer KA; ten Cate H, Barzegar S: Tumor necrosis factor infusions have a procoagulant effect on the hemostatic mechanism of humans.
Blood 1989;74:165-169
6. Bethea JR, Gillespie GY, Chung IY: Tumor necrosis factor production and receptor expression by a human malignant glioma cell line, D54-MG.
J Neuroimmunol 1990;30:1-13
7. Bick RL: Platelet function defects: A clinical review.
Sem Thromb Hemost 1992;18:167-185
8. Bick RL: Coagulation abnormalities in malignancy: a review.
Sem Thromb Hemost 1992;18:353-372
9. Brisman R, Mendell J: Thromboembolism and brain tumor.
J Neurosurg 1973;38:337-338
10. Burns ER, Lawrence C: Bleeding time: a guide to its diagnostic and clinical utility.
Arch Pathol Lab Med 1989;113:1219-1224
11. Carlsson S: Fibrinogen degradation products in serum from patients with cancer. Acta Chir Scand 1973;139:499-502
12. Castillo R, Watts C, Pulliam M : Sudden hemorrhage in an acoustic neuroma. Case report.
J Neurosurg 1975;42:338-342

13. Chang S, Theodosopoulos P, Sneed P : Multidisciplinary management of adult anaplastic astrocytomas.
Semin Radiat Oncol 2001,11:163-169
14. Cheruku R, Tapazogluo E, Ensley J, Kish JA, Cummings GD, Al-Sarraf M: The incidence and significance of thromboembolic complications in patients with high- grade gliomas.
Cancer 1991;68:2621-2624
15. Choucair AK, Silver P, Levin VA : Risk of intracranial hemorrhage in glioma patients receiving anticoagulant therapy for venous thromboembolism.
J Neurosurg 1987;66:357-358
16. Claes Y, Hemelrijck J van, Gerven M van, Arnout J, Vermeylen J, Weidler B, Aken H van: Influence of hydroxyethyl starch on coagulation in patients during the perioperative period.
Anesth Anal 1992;75:24-30
17. Cully M, Larson C, Silverberg G: Hestarch coagulopathy in a neurosurgical patient.
Anesthesiology 1987;66:706-707
18. Damon L, Adams M, Stricker R, Ries C: Intracranial bleeding during treatment with hydroxyethylstarch.
N Engl J Med 1987;317:964-965
19. Davenport RD: The role of cytokines in hemolytic transfusion reactions.
Immunological Investigations 1995; 24:319-331
20. Derbyshire EJ, Yang YC, Li S: Heparin-steroid conjugates lacking glucocorticoid or mineralocorticoid activities inhibit the proliferation of vascular endothelial cells.
Biochimica Et Biophysica Acta 1996,1310:86-96
21. Dhimi MS, Bona RD, Calogero JA, Hellman RM: venous thromboembolism and high grade gliomas.
Thromb Haemost 1993;70:393-396
22. Donati MB, Falanga A: Pathogenetic mechanism of thrombosis in malignancy.
Acta Haematol 2001;106:18-24
23. Donati MB, Poggi A: Malignancy and haemostasis.
Br J Haematol 1980;44:173-182

24. Dvorak HF: Thrombosis and cancer.
Hum Pathol 1987;18:275
25. Dvorak HF, Quay SC, Orenstein NS: Tumor shedding and coagulation.
Science 1981;212:923
26. Edgington TS: Activation of the coagulation system in association with neoplasia.
J Lab Clin Med 1980;96:1-4
27. Edgington TS, Mackman N, Brand K, Ruf W: The structural biology of expression and function of tissue factor.
Thromb Haemost 1991;66:67-69
28. Edwards RL, Silver J, Rickles FR: Humantumor procoagulans: registry of the subcommittee on haemostasis and malignancy of the scientific and standardization committee, international society on thrombosis and haemostasis.
Thromb Haemost 1993;69:205-213
29. Falanga A, Ofori FA, Delaini F, Oldani E, Dewar L, Lui L, Barbui T: The hypercoagulable state in cancer patients: evidence for impaired thrombin inhibition.
Blood Coagul Fibrinolysis 1994;5(suppl):S19-S23
30. Falanga A, Rickles FR: Pathophysiology of the thrombophilic state in cancer patients.
Thromb Haemost 1999;25:173-182
31. Felez J: Biochemical aspects of the pathogenesis of venous thrombosis.
Acta Chir Scand 1990;556 (suppl):9-17
32. Furie B, Furie BC: Molecular and cellular biology of blood coagulation.
N Engl J Med 1992;326:800-806
33. Gaetano G de: Historical overview of the role of platelets in hemostasis and thrombosis.
Haematologica 2001;86:349-56
34. Goldsmith GH: Hemostatic changes in patients with malignancy.
Int J Hematol. 2001;73:151-156
35. Gordon SG, Mielicki WP: Cancer procoagulant-A factor X activator, tumor marker and growth factor from malignant tissue.
Blood Coagul Fibrinolysis 1997;8/2:73-86

36. Gouin-Thibault I, Achkar A, Samama MM: The thrombotic state in cancer patients.
Acta Haematol 2001;106:33-42
37. Graf AH, Graf B, Brandis MG: Oral anticoagulation in patients with gynecological cancer and radiotherapy: a retrospective analysis of 132 patients.
Anticancer Research 1998;18: 2047-2051
38. Greten H: Innere Medizin: Verstehen-Lernen-Anwenden.
11. Aufl., Georg Thieme Verlag, Stuttgart 2002, S. 326-327
39. Haupt M, Rackow E: Colloid osmotic pressure and fluid resuscitation with hetastarch, albumin and saline solutions.
Crit Care Med 1982;10:159-62
40. Heffner RR Jr.: Myopathy of embolic origin in patients with carcinoma.
Neurology 1971;21:840-843
41. Heijboer H, Ginsberg J, Büller HR, Lensing AWA, Colly LP, Wouter ten Cate J: The use of the D-dimer test in combination with non-invasive testing versus serial non-invasive testing alone for the diagnosis of deep-vein thrombosis.
Thromb Haemost 1992;67:510-513
42. Hempel V, Metzger G, Unseld H, Schorer R: The influence of hydroxyethyl starch solutions on circulation and on kidney function in hypovolemic patients.
Anesthesist 1975;24:198-201
43. Hoffer S, Herrman R: Chemotherapy for malignant brain tumors of astrocytic and oligodendroglial lineage.
J Cancer Res Clin Oncol 2001;127:91-95
44. Holm T, Singnomklao T, Rutqvist LE: Adjuvant preoperative radiotherapy in patients with rectal carcinoma. Adverse effects during long term follow-up of two randomized trials.
Cancer 1996;78:968-976
45. Holst J, Lindblad B, Nordfang O: Antithrombotic properties of a truncated recombinant tissue factor pathway inhibitor in an experimental venous thrombosis model.
Haemostasis 1993;23 (suppl 1):112-117
46. Iberti TJ, Miller M, Abalos A: Abnormal coagulation profile in brain tumor patients during surgery.
Neurosurgery 1994;34:389-394

47. Joffe SN: Incidence of postoperative deep vein thrombosis in neurosurgical patients.
J Neurosurg 1975;42: 201-203
48. Kalfas IH, Little JR: Postoperative hemorrhage: A survey of 4992 intracranial procedures.
Neurosurgery 1988;23:343-347
49. Kayser- Gatchalian MC, Kayser K: Thrombosis and intracranial tumors.
J Neurol 1975;209:217-224
50. Kitchens CS: Concept of hypercoaguability:a reviewof its development, clinical application, and recent progress.
Sem Thromb Haemost 1985;11:293-315
51. Koo BH, Chung SY, Kim NK, Park S, Yang Y, Chung KH: Deficiency of von Willebrand factor-cleaving protease activity in the plasma of malignant patients.
Thombosis Research 2002,105:471- 476
52. Kröger K, Merck M, Santosa F, Rudofsky G: Thrombosis extention varies with different tumors.
Vasa 2001;30:303-304
53. Kundu S, Sio R, Mitu A, Ostgaard R: Evaluation of platelet function by PFA-100TM
Clinical Chemistry 1994;40:1827-1828
54. Lee JP, Wang ADJ:Acoustic neurinoma presenting as intratumoralbleeding.
Neurosurgery 1989;24:764-768
55. Levi ADO, Wallace MC, Bernstein M, Walters BC: Venous thromboembolism after brain tumor surgery: A retrospectiv review.
Neurosurgery 1991;28:859-863
56. Levine MN, Gent M, Hirsh J: The thrombogenic effect of anticancer drug therapy in women with stage II breast cancer.
N Engl J Med 1988; 318:404-407
57. Levitan N, Dowlati A, Remick SC, Thasildar HI, Sivinski LD, Beyth R, Rimm AA: Rates of initial and recurrent thrombembolic disease among patients with malignacy versus those without malignacy: risk analysis using medicare claims data.
Medicine 1999;78:285-291

58. Liebermann JS, Borrero J, Urdanetta E, Wright ES: Thrombophlebitis and cancer.
JAMA 1961;177:542- 545
59. Lind SE: The bleeding time does not predict surgical bleeding.
Blood 1991;77:2547-2552
60. Mammen EF, Alshameeri RS, Comp PC: Preliminary data a field trial of the
PFA-100™ System.
Sem Thromb Haemost 1995;21(suppl 2):113-121
61. Mannucci PM: Venous thrombosis: The history of knowledge.
Pathophysiol Haemost Thromb 2002;32:209-212
62. Marras LC, Geerts WH, Perry JR: The risk of venous thromboembolism is
increased throughout the course of malignant glioma: an evidence-based
review.
Cancer 2000;89:640-646
63. Millac P: Platelet stickiness in patients with intracranial tumours.
Br Med J 1967;4:25-26
64. Moalke JL, Turner NA, Stathopoulos NA, Nolasco LH, Hellums JD:
Involvement of large v WF forms derived from endothelial cells in shear
stress-induced platelet aggregation.
J Clin Invest 1986;78:1456-1461
65. Morozov VV: The coagulative and anticoagulative blood system in
cerebral tumors of a supratentorial localization.
Zh Nevropat Psikhiat Korsakov 1968;68:505-509
66. Morrison M: An analysis of the blood picture in 100 cases of malignacy.
J Lab Clin Med 1932;17:1071
67. Nand S, Messmore H: Hemostasis in malignacy.
Am J Hematol 1990;35:45-55
68. Napolitano M, Keime-Guibert F, Monjour A: Treatment of supratentorial
glioblastoma multiforme with radiotherapy and a combination of BCNU
and tamoxifen: A phase II study.
J Neurooncol 1999;45:229-235
69. Naschitz JE, Yeshurun D, Lev LM: Thromboembolism in cancer:
changing trends.
Cancer 1993;71:1384-1390

70. Nathanson M, Savitsky JP: Platelet adhesive index studies in multiple sclerosis and neurological disorders.
Bull NY Acad Med 1952;23:462-468
71. Oka K, Tsuda H, Sakamoto S, Go Y, Tomonaga M: Plasminogen activator and hemorrhage in brain tumors.
J Neurooncol 1994;22:183-187
72. Okajima K, Koga S, Kaji M; Inoue M, Nakagaki T, Funatsu A, Okabe T, Takatsuki K, Aoki N: Effect of protein C and activated protein C on coagulation and fibrinolysis in normal human subjects.
Thromb Haemost 1990;65:48-53
73. Okajima K, Kohno I, Tsuruta J: Direct evidence for systemic fibrinogenolysis in a patient with metastatic cancer.
Thromb Res 1992;66:717-727
74. Olin JW, Young JR, Graor RA, Rauschhaupt WF, Beven EG, Bay JW: Treatment of deep vein thrombosis and pulmonary emboli in patients with primary and metastatic brain tumors: Antikoagulants or inferior vena cava filter?
Arch Intern Med 1987;147:2177-2179
75. Paleologus NA: Oligodendroglioma.
Curr Treatment Options in Neurology 2001,1:59-66
76. Pareti FI, Niiya K, McPherson JM, Ruggeri ZM: Isolation and characterization of two domains of human von Willebrand factor that interact with fibrillar collagen types I and III.
Biol Chem 1987;262:13835-13841
77. Patterson WP, Ringenberg QS: The pathophysiology of thrombosis in cancer. Sem oncology 1990;17:140-146
78. Patrassi GM, Sartori MT, Viero M: Venous thrombosis and tissue plasminogen activator release deficiency: a family study.
Blood Coag Fibrinol 1991;2:231-235
79. Peterson P, Hayes TE, Arkin CF, Bovill EG, Fairweather RB, Rock WA, Triplet DA, Brandt JT: The perioperative bleeding time lacks clinical benefit.
Arch Surg 1998;133:134-139
80. Puchner MJ, Herrmann HD, Berger J: Surgery, tamoxifen, carboplatin and radiotherapy in the treatment of newly diagnosed glioblastoma patients.
J Neurooncol 2001;49:229-235

81. Puri V, Paidipaty B, Wite L: Hydroxyethylstarch for resuscitation of patients with hypovolemia and shock.
Crit Care Med 1981;9:833-7
82. Raimondi P, Bongard O, Moerloose P, Reber G, Waldvogel F, Bounameaux H:
D-Dimer plasma concentrations in various clinical conditions: implication for the use of this test in the diagnosis approach of venous thromboembolism.
Tromb Res 1993;69:125-130
83. Rao LMV: Tissue factor as a tumor procoagulant.
Cancer Metastasis Rev 1992;11:249-266
84. Rickles FR, Edwards RL: Activation of blood coagulation in cancer: Trousseau's syndrome revisited.
Blood 1983;62:14-31
85. Rickles FR, Levine MN: Venous thromboembolism in malignancy and malignancy in venous thromboembolism.
Haemostasis 1998;28(suppl 3):43-49
86. Roche Lexikon Medizin.
4. Aufl., Urban & Fischer, München 1998, S. 688
87. Rodas RA, Fenstermaker RA, McKeever PE, Blaivas M, Dickinson LD, Papadopoulos SM, Hoff JT, Hopkins LN, Duffy-Fronckowiak M, Greenberg HS: Correlation of intraluminal thrombosis in brain tumor vessels with postoperative thrombotic complications: a preliminary report.
L Neurosurg 1998;89:200-205
88. Rodgers RPC, Levin JA: A critical reappraisal of the bleeding time.
Semin Thromb Hemost 1990;16:1-20
89. Ruff RL, Posner JB: Incidence and treatment of peripheral venous thrombosis in patients with glioma.
Ann Neurol 1983;13:334-336
90. Ruiz MA, Marugan I, Estelles A, Navarro I, Espana F, Alberola V, San Juan L, Aznar J, Garcia-Conde J: The influence of chemotherapy on plasma coagulation and fibrinolytic systems in lung cancer patients.
Cancer 1989;63:643-648
91. Sack GH Jr., Levin J, Bell WR: Trousseau's syndrom and other manifestationsof chronic disseminated coagulopathie in patients with neoplasms: clinical, pathophysiologic, and therapeutic features.
Medicine 1977;56:1-37

92. Sadler JE, Lentz SR, Sheehan JP, Tsiang M, Wu Q: Structure- function relationship of the thrombin- thrombomodulin interaction. *Haemostasis* 1993;23 (suppl 1):183-193
93. Sanfelippo M, Suberviola P, Geimer N. Development of a von Willebrand-like syndrom after prolonged use of hydroxyethylstarch. *am J Clin Pathol* 1987;88:653-655
94. Sawaya R, Decourteen-Meyers G, Copeland B: Massive preoperative pulmonary embolism and suprasellar brain tumor: Case report and review of the literature. *Neurosurgery* 1984;15:566-57
95. Sawaya R, Glas-Greenwalt: Postoperative venous thromboembolism and brain tumors: Part II. Hemostatic profile. *J Neurooncol* 1992;14:127-134
96. Sawaya R, Highsmith RF: Postoperative venous thromboembolism and brain tumors: Part III. Biochemical profile. *J Neurooncol* 1992;14:113-118
97. Sawaya R, Ligon BL: Thrombembolic complications associated with brain tumors. *J Neurooncol* 1994;22:173-181
98. Sawaya R, Ramo OJ, Glas-Greenwalt P, Wu SZ: Plasma fibrinolytic profile in patients with brain tumors. *Thromb Hemost* 1991;65:15-19
99. Sawaya R, Zuccarello M, El-Kalliny M: Brain tumors and thromboembolism: Clinical, hemostatic, and biochemical correlations. *J Neurosurg* 1989 (abstr);70:314A
100. Sawaya R, Zuccarello M, El-Kalliny M: Postoperative venous thromboembolism and brain tumors: Part I. Clinical profile. *J Neurooncol* 1992;14:119-125
101. Sawaya R, Zuccarello M, Highsmith R: Alpha-1-antitrypsin in human brain tumors. *J Neurosurg* 1987;67:258-262
102. Schleef RR, Bevilacqua MP, Sawdey M: Cytokine activation of vascular endothelium: effects on tissue-type plasminogen activator and type 1 plasminogen activator inhibitor. *J Biol Chem* 1988;263:5797-5803
103. Schwartz JD, Simantov R: Trombosis and malignacy: pathogenesis and prevention.

- in vivo 1998;12:619-624
104. Scott M: Spontaneous intracerebral hematoma caused by cerebral neoplasm.
J Neurosurg 1975;42:338-342
 105. Siegel M, Bjoraker D, Gravenstein N, Goodwin S: Changes in clot formation induced by hydroxyethylstarch and dextran 40: assesment by thromboelastograph and sonoclot.
Anesthesiology 1988;89:A13
 106. Soon BC, Miller SP : Coagulation disorders in cancer fibrinolysis and inhibitors. Cancer 1970;25:867-874
 107. Sorenson HT, Mallekjær L, Steffensen FH, Olsen JH, Nielsen GL: The risk of a diagnosis of cancer after primary deep venous thrombosis and pulmonory embolism.
N Engl J Med 1998;338:1169-1173
 108. Southerland DE, Wetz IC, Liebmann HA: Thromboembolic complications of cancer: epidemiology, pathogenesis, diagnosis and treatment.
Am J Hematol 2003;72:43-52
 109. Sproule EE: Carcinoma and venous thrombosis: The frequency of association of carcinoma in the body or tail of the pancreas with multiple venous thrombosis.
Am J Cancer 1938;34:566-585
 110. Šramek R, Šramek A, Koster T, Briët, Rosendaal FR: A randomized and blinded comparison of three bleeding time techniques: the Ivy method, and the simplate II[®] method in two directions.
Thromb Haemost 1992;67:514-518
 111. Strauss R, Stump D, Henriksen R: Hydroxyethylstarch accentuates von Willebrand disease.
Transfusion 1985;25:235-237
 112. Stump D, Strauss R, Henriksen R, Petersen R, Saunders R: Effects of hydroxyethylstarch on blood coagulation, particularly factor VIII.
Transfusion 1985;25:249-254
 113. Sun NC, McAfee WM, Hum GJ, Weiner JM: Hemostatic abnormalities in malignancy, a prospective study in one hundred eight patient. Part 1. Coagulation studies.
Am J ClinPathol 1979;71:10-16
 114. Swann KW, Black PM, Balker MF: Management of symptomatic deep venous thrombosis and pulmonory embolism on a neurosurgical service.

- J Neurosurg 1986;64:563-567
115. Takagi H, Yamada S, Abe T, Ichikawa K, Takezawa J, Nagamine T, Kobayashi S, Katakai S: Hepatocellular carcinoma growing in the pulmonary arteries, complicated with venous thrombosis. Jpn J Med 1987;26:388-392
 116. Thomas L: Labor und Diagnose. 5. Aufl., TH-Books-Verlagsgesellschaft, Frankfurt/Main 1998, S. 606-608
 117. Thomas L: Labor und Diagnose. 5. Aufl., TH-Books-Verlagsgesellschaft, Frankfurt/Main 1998, S. 608-609
 118. Thomas L: Labor und Diagnose. 5. Aufl., TH-Books-Verlagsgesellschaft, Frankfurt/Main 1998, S. 613-616
 119. Thomas L: Labor und Diagnose. 5. Aufl., TH-Books-Verlagsgesellschaft, Frankfurt/Main 1998, S. 617-619
 120. Thomas L: Labor und Diagnose. 5. Aufl., TH-Books-Verlagsgesellschaft, Frankfurt/Main 1998, S. 621-624
 121. Thomas L: Labor und Diagnose. 5. Aufl., TH-Books-Verlagsgesellschaft, Frankfurt/Main 1998, S. 624-627
 122. Thomas L: Labor und Diagnose. 5. Aufl., TH-Books-Verlagsgesellschaft, Frankfurt/Main 1998, S. 628-630
 123. Thomas L: Labor und Diagnose. 5. Aufl., TH-Books-Verlagsgesellschaft, Frankfurt/Main 1998, S. 630-632
 124. Thomas L: Labor und Diagnose. 5. Aufl., TH-Books-Verlagsgesellschaft, Frankfurt/Main 1998, S. 642-643
 125. Thomas L: Labor und Diagnose. 5. Aufl., TH-Books-Verlagsgesellschaft, Frankfurt/Main 1998, S. 648-651
 126. Thomas L: Labor und Diagnose. 5. Aufl., TH-Books-Verlagsgesellschaft, Frankfurt/Main 1998, S. 487-489
 127. Thomas L: Labor und Diagnose. 5. Aufl., TH-Books-Verlagsgesellschaft, Frankfurt/Main 1998, S. 492-494
 128. Thomas L: Labor und Diagnose. 5. Aufl., TH-Books-Verlagsgesellschaft, Frankfurt/Main 1998, S. 717-723
 129. Thomson AP: Thrombosis of the peripheral veins in visceral cancer: A tribute to Trousseau.

- Birmingham Med Rev 1937;12:259-264
130. Thoron L, Arbit E: Hemostasis changes in patients with brain tumors. *J Neurooncol* 1994;22:87-100
 131. Tsai HM: Physiologic cleavage of von Willebrand factor by plasma protease is dependent on its conformation and requires calcium ion. *Blood* 1996;87:4235-4244
 132. Valladares JB, Hankinson J: Incidence of lower extremity deep vein thrombosis in neurosurgical patients. *Neurosurgery* 1980;6:138-141
 133. Vukovich TC, Gabriel A, Schaefer B, Veitl M, Matula C, Spiss CK: Hemostasis activation in patients undergoing brain tumor surgery. *J Neurosurg* 1997;87:508-511
 134. Wakai S, Yamakawa K; Manaka S, Takakura K. Spontaneous intracranial hemorrhage caused by brain tumor. Its incidence and clinical significance. *Neurosurgery* 1982;10:437-444
 135. Walsh DC, Kakkar AK: Thromboembolism in brain tumors. *Curr Opin Pulm Med* 2001;7:326-331
 136. Wegmann D: Paraneoplastische Thrombose: eine mortalitätsstatistische Untersuchung. *Vasa* 1981;10:111-118
 137. Weinberg S, Phillips L, Twersky R, Cottrell JE, Braunstein KM: Hypercoagulability in patient with brain tumor. *Anesthesiology* 1984;61:200-202
 138. Werling RW, Zacharski LR, Kisiel W: Distribution of tissue factor pathway inhibitor in normal and malignant human tissues. *Thromb Hemost* 1993;4:366-369
 139. Wilde J, Davies J: Hemostatic problems in acute leukemia. *Blood Rev* 1990;4:345-251
 140. Wu KK: Endothelial cells in hemostasis, thrombosis, and inflammation. *Hospital Practice* 1992;15:145-166
 141. Yanwong Y, Abromowitz P, Mansur J: Changing use patterns of plasma volume expanders through educational intervention.

Am J Hosp Pharm 1987;44:102-105

142. Yumitori K, Handa H, Teraura T, Yamashita J, Yamamura K: Metastatic brain tumor and fibrinopeptids.
Acta Neurochirurgica 1989;89:43-47

7 Anhang

7.1 Anamnesebogen

Anamnesebogen

Patienten-Nr.

Vorgeschichte:

ja	nein	wann/welche /wieviel
----	------	-------------------------

Infektionskrankheiten:

Hepatitis			
Meningitis			

weitere frühere Erkrankungen:

keine			
Rheuma			
Herzerkrankungen			
Bluthochdruck			
Durchblutung			
Niere			
Allergie			
Lunge/ Bronchitis			
MGT			
Stoffwechsel			
maligne Erkrankungen			
Nerven			
Gerinnungsstörungen			
Sonstiges			

Operationen:			
Unfälle:			

langfristige Medikation:

keine			
Saluretika			
Antihypertensiva			
Insulin			
Antikoagulantien			
Steroide			
Antikonzeptiva			
Schmerzmittel			
Antibiotika			
Tuberkulostatika			
<u>Antikonvulsiva:</u>			
Phenhydan			
Orfiril			
Tegretal			
Sonstige			

Lebensführung:

Alkohol			
Rauchen			

aktuelle Anamnese:

Medikamentation:			
Antikonvulsiva			
Kontrazeptiva			
Antikoagulantien			
Thromboseprophylaxe:			

Tumorart:	
------------------	--

7.2 Operationsbericht

Operationsbericht

Patientennummer:

Name des Operateurs:

Dauer der OP (in min):

Volumenerfassung:

	ja	nein	wieviel
FFP			
PPSP			
Thrombozytenkonzentrat			
Erythrozytenkonzentrat			
Vollblut			
Kochsalz			
Sterofundin			
Sonstiges			

Sonstige Auffälligkeiten:

Blutungen:

Sonstiges:

7.3 Messdaten

Pat.- Nr.	T	Qui ck	BZ	BZ in	BZ in	PTT	vWF	Ri- sto- ce- tin	F VIII	F IX	Thr	Hb	Hkt	N-BI	I
				vitro Epi	vitro ADP										
11664830	-1	106	300	126	92	31	50	38	72	160	330	12,6	37,7		
11664830	0	99	195	105	54	25	133	152	155	160	328	12,2	35,5	2	2
11664830	3	109	255	102	71	29	160	115	155	160	334	12,6	36,6	2	2
11664830	7	106	240	94	79	29	86	84	153	160	431	12,7	36,4	2	2
11641903	-1	119	240	110	88	28	114	105	155	160	176	16,5	47,4		2
11641903	0	112	255	114	87	28	128	132	155	160	190	16,8	47,5	2	2
11641903	3	119	240	115	103	27	87	100	155	160	161	15,7	45,1	2	2
11641903	7	122	180	102	109	28	141	91	155	160	192	15,1	44,4	2	2
11649572	-1	105	345	99	69	28	180	181	155	160	239	13,9	42,6		2
11649572	0	86	330			23	430	414	155	160	189	11,8	36	2	2
11649572	3	96	315	132	79	26	297	300	155	160	284	14,3	41,2	2	2
11649572	7	96	150	97	70	28	293	401	155	160	321	14,8	42,6	2	2
11690769	-1	96	135	93	65	26	155	158	155	160	290	15,5	44,8		2
11690769	0	84	315	160	52	23	203	263	155	160	249	10,7	31,6	2	2
11690769	3	91	120	87	64	23	216	250	155	160	239	7,3	21,7	2	2
11690769	7	100	300	66	55	23					425	10,6	32,1	2	2
11674950	-1	112	240	83	68	26	474	414	155	160	187	15,3	45,4		2
11674950	0	103	345	272	136	27	449	414	155	160	153	14,4	41,2	2	2
11674950	3	111	135	89	70	26	424	414	155	160	197	15,2	45	2	2
11674950	7	112	180	76	74	33					219	15	45,6	2	2
11710280	-1	106	240	152	99	24	131	113	155	160	266	9,7	30,2		2
11710280	0	98	270		80	23	168	178	155	160	280	8,1	27,7	2	2
11710280	3	91	345		139	26	146	122	123	160	248	9,1	26,7	2	2
11710280	7	90	270	124	137	26	122	122	155	160	285	8,8	26,2	2	2
1172597	-1	99	150	90	85	27	189	193	155	160	240	16,1	47,8		2
1172597	0	93	240	121	95	30	165	153	100	120	177	10,1	30,3	2	2
1172597	3	101	105	94	70	24					211	11,1	34	2	2
1172597	7	89	105	68	103	34					350	9,3	29,3	2	2
1171060	-1	97	385	116	76	28	237	242	155	160	156	14,9	42,2		2
1171060	0	90	300	137	103	31	223	235	86	148	145	13,8	39,1	2	2
1171060	3	96	255	105	81	29					141	12,9	36,9	2	2
1171060	7	97	240	104	77	31					172	13,1	37,9	2	2
11707157	-1	100	345	82	64	27	138	166	155	159	320	13,1	37,5		2
11707157	0	90	240		66	23	203	227	155	160	229	10,7	30,4	2	2
11707157	3		300	114	90	27					286	11,8	32,7	2	2
11707157	7	90	420	104	76	28					364	12,6	34,3	2	2
11737170	-1	95	120	83	78	26	301	187	108	160	447	13,9	41		2
11737170	0	94	105	87	71	26					378	12,4	37	2	2
11737170	3	96	90	73	58	25					474	13,5	39,7	2	2
11737170	7	97	150	75	63	29					387	13,5	39,3	2	2

11727298	-1	101	180	67	67	27	198	154	121	115	261	14,5	41,6		2
11727298	0	101	120	75	95	29					253	13,6	41,1	2	2
11727298	3	93	135	70	72	31					248	15,2	44,3	2	2
11727298	7	98	120	83	70	29					262	14,6	42,6	2	2
11743723	-1	93	255	87	71	30	202	143	155	148	253	14,5	43,4		2
11743723	0	91	135	86	67	28					209	12,3	36,9	2	2
11743723	3	90	105	80	75	29					236	12,1	37	2	2
11743723	7	86	120	77	72	40					320	13,4	39,1	2	2
11743676	-1	119	150	80	76	27	341	220	155	158	310	15,4	45,6		2
11743676	0	111	180	109	101	28					278	13,3	39,3	2	2
11743676	3	110	180	90	73	27					271	13,3	40,5	2	2
11743676	7	120	120	84	68	27					331	14,7	44		
11710280	-1	90	270	124	137	26	122	97	155	160	285	8,8	26,2	2	2
11710280	0	86	240	157	135	25					294	8,6	26	2	2
11710280	3	91	270		93	24					312	9,3	27,2	2	2
11710280	7	97	120	101	129	26					459	9,5	28,8	2	2
11718647	-1	109	150	70	67	24	287	240	155	160	296	10,1	29,3	2	2
11718647	0	96	180	94	90	25					206	10,1	29,8	2	2
11718647	3	91	300	127	92	29					251	10,8	32,1	2	1
11718647	7	98	385	94	66	23					413	11,4	33,8	2	2
11787185	-1	98	360	90	53	29	257	207	155	160	311	13	38,1		2
11787185	0	100	720		60	26					329	10,7	32,8	2	2
11787185	3	105	180	99	64	27					349	9,9	29,9	2	2
11787185	7	104	270	93	69	22					425	10,6	32,1	2	2
11774998	-1		270								232	14,6	41,1	2	2
11774998	0	100	240	175	116	26					257	14,2	43	2	2
11774998	3	101	240	111	100	32					203	13,1	39,6	2	2
11774998	7	111	120	130	86	29					262	12,2	38	2	2
11788947	-1	105	165	142	110	20	299	203	155	160	348	12	35,3	2	2
11788947	0	98	240	84	61	22					312	9,8	28,8	2	2
11788947	3	101	120	99	86	23					315	9,7	29,3	2	2
11788947	7	119	180	101	81	19					473	9,8	29,5	2	2
11801919	-1	103	150	68	80	30	175	156	155	139	221	12,7	38,7		2
11801919	0	96	105	123	70	29					216	12,5	37,5	2	2
11801919	3	100	300	90	83	32					207	11,2	32,7	2	2
11801919	7	98	255	101	86	32					346	10,7	32,2	2	1
11797962	-1	117	240	80	72	23	465	414	155	160	327	11,9	35,4		2
11797962	0	111	240	83	54	21					268	10,7	31	2	2
11797962	3	115	360	104	91	25					277	10	30,5	2	2
11797962	7	104	375	66	57	25					435	11,5	34,1	2	2
11820395	-1	109	240	167	100	32	82	72	109	145	323	13,5	38,1		2
11820395	0	99	420	103	79	28					227	11,8	33,1	2	2
11820395	3	109	75		80	29					259	11,9	33,7	2	2
11820395	7	104	180	234	111	29					346	11,9	33,7	2	2
11857329	-1	99	240	182	179	32	127	87	155	160	377	12,8	38		2
11857329	0	97	270	220	107	32					379	11,5	35	2	2

11857329	3	96	240	186	123	38					440	12	36,4	2	2
				120											
11857329	7	96	255	3	115	35					409	11	35,8	2	2
11834337	-1	97	240	97	97	31	540	414	155	160	176	13,3	39,2		1
11834337	0	90	195	281	76	31					185	12,7	37,2	2	1
11834337	3	96	150	103	81	29					319	13	38,7	2	2
11834337	7	93	120	71	57	26					485	12,5	36,9	2	2
1184546	-1	101	240	114	79	30	122	123	155	160	202	15	43		2
1184546	0	98	195	100	89	27					183	14,3	40,7	2	2
1184546	3	101	240	101	143	26					210	15,8	46,6	2	2
1184546	7	105	255	74	65	27					223	16,1	46,9	2	2
11834418	-1	103	390	123	91	34	76	49	87	106	291	12,1	35,9		2
11834418	0	100	150	253	85	33					284	12,4	37,6	2	2
11834418	3	101	330	228	100	27					373	12,7	38,1	2	2
11834418	7	110	345	77	58	27					449	13,4	40,3	2	2
11878652	-1	104	150	89	75	26	380	307	155	160	281	13,2	39,4	2	2
11878652	0	101	45	300	104	28					287	13,3	39,8	2	2
11878652	3	90	210	89	82	31					239	11,9	34,8	2	2
11878652	7	96	105	194	93	30					263	11	37,3		
1182394	-1	104	150	190	174	26	307	247	155	160	335	15	44,4	2	2
1182394	0	96	105	92	60	30					246	12,4	36,4	2	2
1182394	3	101	150	78	24						234	11,4	32,6	2	2
1182394	7	94	270		164	23					286	9,9	29,9	2	2
11852424	-1	103	270	89	71	26	154	132	155	160	272	12,4	32,9	2	2
11852424	0	91	385	73	67	29					241	11,4	32,3	2	2
11852424	3	93	480	92	79	39					232	10,3	29,8	2	2
11852424	7	97	330	83	76	27					419	12,1	33,6	2	2
11877702	-1	115	315	88	70	22	177	178	155	160	203	12,7	36,8	2	2
11877702	0	99	240	93	72	27					231	11	32,2	2	2
11877702	3	102	195	75	75	27					198	8,7	26,1	1	1
11877702	7	91	270	89	86	23					239	9,6	29,2	2	1
11882706	-1	99	270	145	85	27	93	62	155	160	251	15,2	43,2	2	2
11882706	0	91	390	229	90	28					228	13,7	39,9	2	2
11882706	3	93	270	176	90	28					286	16,4	45,2	2	2
11882706	7	95	255	124	91	28					299	15,9	45	2	2
1189871	-1	98	330	109	86	26	168	112	155	160	308	14	39,4	2	2
1189871	0	96	315	98	89	24					358	13,7	36,7	2	2
1189871	3	96	300	111	59	26					375	13,1	36,6	2	2
1189871	7	96	385	125		26					438	13,8	38,5	2	2
11837948	-1	98	105	67	51	28	468	414	155	160	292	13,6	39	2	2
11837948	0	94	150	55	27	27					255	11,7	34,5	2	2
11837948	3	92	150	72	57	31					389	13,2	2	2	2
11837948	7	92	105	73	60	29					472	12,4	35,9	2	2
11943560	-1	102	180	103	84	31	88	87	102	128	554	13,5	40		2
11943560	0	91	300		89	30					441	11,4	31,7	2	2
11943560	3	91	150	92	77	661					594	13,4	41,2	2	2
11943560	7	96	195	89	74	29					545	11,7	35,2	2	2

11938892	-1	93	315	190	139	34	85	46	96	96	176	15	41,8		2
11938892	0	81	330	132	102	30					184	14,4	42,2	2	2
11938892	3	88	240	171	119	29					163	12,2	35,7	2	2
11938892	7	91	150	145	117	30					174	12,5	35,3	2	2
11966187	-1	113	270	140	101	32	95	78	139	131	229	12,9	40,2		2
11966187	0	99	390	114	87	32					170	11,7	35,6	2	2
11966187	3	105	300	130	85	29					202	12	36,8	2	2
11966187	7	102	345	122	86	31					197	11,9	36,2	2	2
11973477	-1	107	90	92	73	29	181	136	155	160	234	14,7	44,3		2
11973477	0	97	385	181	80	30					222	14,1	41,8	2	2
11973477	3	96	270	108	78	36					225	12,8	37,4	2	2
11973477	7	103	240	87	70	40					323	13,7	39,5	2	2
11929850	-1	89	120	75	56	70	449	414	155	91	441	14,1	42,6		2
11929850	0	95	270	90	67	27					283	11,3	33,3	2	2
11929850	3	102	225	79	64	26					252	11,5	33,8	2	2
11929850	7	102	135	68	67	33					294	11,2	32,7	2	2
11932533	-1	99	720	89	70	26	472	414	155	160	196	13,1	37,7	2	2
11932533	0	93	75	98	75	26					196	13,1	37,7	2	2
11932533	3	97	300	64	82	26					256	13,4	39,5	2	2
11932533	7	106	420	58	71	28					244	13	39	2	2
11951210	-1	100	150	83	66	39	457	414	155	124	202	16,4	47		2
11951210	0	107	105	69	68	25					183	14,8	42,6	2	2
11951210	3	103	270	77	64	24					158	12,8	39	2	2
11951210	7	111	135	72	60	27					180	14,2	40,1	2	2
11947476	-1	105	270	73	59	35	304	237	155	160	278	12,7	36,1		2
11947476	0	93	420	124	94	27					191	10,9	31,6	2	2
11947476	3	102	180	105	112	28					139	10,1	30	2	2
11947476	7	82	225	135	129	36					144	11,1	30,4	2	2
12020171	-1	95	385	111	80	27	176	151	119	119	250	11,3	32,1		2
12020171	0	79	240	95		31					178	11,3	32,9	2	2
12020171	3	105	600	105	96	24					152	9,1	26,8	2	2
12020171	7	101	300		74	26					229	8,7	25,1	2	2
12014490	-1	108	225	110	78	28	74	58	102	115	426	14,4	40,6		2
12014490	0	92	240	173	100	28					331	13,1	36,8	2	2
12014490	3	102	45	123	174	27					293	10,2	30,9	2	2
12014490	7	103	90			30					433	12,6	37,6	2	2
12126816	-1	105	75	87	78	25	222	197	155	160	175	17	48,4		2
12126816	0	101	270	97	73	25					146	13,9	41,6	2	2
12126816	3	117	150	100	94	23					151	14,3	43,2	2	2
12126816	7	101	135	78	74	30					223	13,7	41,6	2	2
12128738	-1	98	210	118	105	31	74	61	105	103	373	12,6	38,6		2
12128738	0	87	300	126	105	31					426	12,6	36,9	2	2
12128738	3	97	165	98	77	28					370	10,5	31,4	2	2
12128738	7	98	270	136	90	41					344	10	28,8	2	2
12155875	-1	107	180	100	69	24	148	160	155	145	226	15,3	46,2		2
12155875	0	96	270	128	73	25					278	14,5	40,6	2	2

12155875	3	92	120	90	66	33					208	13,3	39,2	2	2
12155875	7	102	300	97	81	38					232	13,1	36,9	2	2
12158823	-1	102	195	163	76	27	158	150	155	160	279	13,8	40,3		2
12158823	0	88	240			23					256	11,9	35,3	2	2
12158823	3	96	240	147	72	29					292	11,9	34,9	2	2
12158823	7	93	75	108	66	28					368	12	34,7	2	2
12181655	-1	100	240	102	84	32	109	109	120	117	150	12	37		2
12181655	0	94	240	139	61	33					360	12,5	37,8	2	2
12181655	3	97	180	78	59	42					370	12	34,5	2	2
12181655	7	95,5	210	109	60	38					365	12,2 5	36,2	2	2
12189338	-1	102	195	98	91	29	133	97	155	160	537	12,6	38		2
12189338	0	111	105	96	86	27					512	11,5	35,4	2	2
12189338	3	120	180	91	76	26					488	11	32,8	2	2
12189338	7	110	45	103	103	29					512	11,4	34,2	2	2
12212259	-1	98	195	148	123	33	75	80	111	114	221	13,3	38		1
12212259	0	93	120	80	63	28					215	12,6	37,6	2	2
12212259	3	96	120	86	48	35					253	13,6	39,9	2	2
12212259	7	99	270	110	75	39					290	13,3	39,9	2	2
12221993	-1	94	385	297	125	31	69	47	155	160	287	13,1	38,1		
12221993	0	92	330		116	30					282	13,2	36,8		2
12221993	3	92	240	128	92	27					258	13,3	37,4	2	2
12221993	7	101	385	128	95	27					313	15,6	44,3	2	2
12222637	-1	93	390	300	111	32	134	96	127	116	244	13,6	39,4		2
12222637	0	85	420	140	79	29					203	11,6	32,1	2	2
12222637	3	96	330	96	80	33					231	11	32,1	2	2
12222637	7	94	315	102	90	33					290	12,1	35,4	2	2
12231830	-1	111	240	91	84	29	174	141	155	160	172	9,3	29,1		2
12231830	0	97	195	300	77	25					153	9,6	28,5	2	2
12231830	3	100	165	112	97	32					186	10,8	32,1	2	2
12231830	7	92	315	100	100	45					278	10,1	28,9	2	2
12239777	-1	103	45	101	81	30	236	216	155	145	271	14,9	44		2
12239777	0	92	30		132	31					255	13,3	39,5	2	2
12239777	3	105	180	104	85	27					290	12,1	35,6	2	2
12239777	7	105	225	78	72	36					297	11,9	34,9	2	2
12212330	-1	117	255	96	60	24	409	406	155	160	297	9,4	28,8		2
12212330	0	116	240	123	72	24					257	9,1	28	2	2
12212330	3	114	255	100	74	22					238	12,9	37,3	2	2
12212330	7	115	270	112	73	23					177	8,8	27,3	2	2
12279566	-1	99	165	112	81	29	132	110	155	160	214	14,1	40,9		2
12279566	0	95	45	69	81	27					208	14,4	41,1	2	2
12279566	3	103	255	98	85	25					180	14	40,7	2	2
12279566	7	103	240	125	100	27								2	2
12303025	-1	105	120	81	66	24	346	321	155	160	205	8,4	24,2		2
12303025	0	97	150	80	73	26					210	8,8	25,1	2	2
12303025	3	99	195	82	63	38					205	9	28,4	2	2
12303025	7	110	180	87	68	25					207	10,5	29,6	2	2

1220190	-1	105	300		64	35	342	342	155	160	249	10,8	32,5		2
1220190	0	95	195	300	100	28					162	11,1	31,8	2	2
1220190	3	98	270	84	67	28					177	11	31,6	2	2
1220190	7	95	60	132	87	36					142	8,9	25,7	2	2
12353790	-1	111	195	126	96	25	230	163	155	160	369	14,7	41,5		2
12353790	0	111	180	135	128	28					290	14,2	40,3	2	2
12353790	3	111	120	214	124	29					245	12,5	35,6	2	2
12353790	7	111	150	175	126	29					268	13,3	38	2	2
12354525	-1	106	120	119	98	30	100	92	155	145	289	14,4	40,4		2
12354525	0	101	150	150	89	29					329	13,1	36,4	2	2
12354525	3	110	90	98	84	26					352	14,6	42,8	2	2
12354525	7	116	165	104	92	27					389	13,7	39,8	2	2
12376952	-1	86	270	143	72	32	184	180	155	142	236	12,8	36,2		2
12376952	0	83	385		122	33					173	10,9	30,5	2	2
12376952	3	94	195	90	84	46					189	10,7	31,1	2	2
12376952	7	93	240	96	82	41					187	10,2	29,2	2	2
12388292	-1	111	120	134	88	23	107	106	155	160	346	13	36,8		2
12388292	0	95	240	102	66	22					201	8,7	25,2	2	2
12388292	3	116	180	102	78	25					259	9	25,8	2	2
12388292	7	101	300	127	106	30					486	9,3	27,3	2	2
12377126	-1	97	120	135	110	27	287	357	155	158	171	13,3	37,7		2
12377126	0	90	165	141	76	32					213	11,9	32,5	2	2
12377126	3	88	165	300	120	33					195	9,5	26,7	2	2
12377126	7	91	165	81	86	29					222	10,5	30,3	2	2
12402058	-1	117	135	66	57	22	454	390	155	160	185	14,6	41,6		2
12402058	0	125	210		100	22					131	13,5	37,5	2	2
12402058	3	120	270	101		24					149	14,6	41,4	2	2
12402058	7	103	300	134	137	35					111	13,6	37,8	2	2
12420390	-1	103	300	190	98	31	42	44	96	101	285	12,9	36		2
12420390	0	90	375	154	101	31					304	13,7	37,9	2	2
12420390	3	102	180	153	151	33					337	13,2	38,1	2	2
12420390	7	96	385	154	126	32					320	13,5	38	2	2
12414080	-1	100	150	87	60	27	192	142	155	160	389	12,4	32,1		2
12414080	0	87	390		82	27					247	6,5	18,3	2	2
12414080	3	97	75	119	84	25					234	11,1	31,4	2	2
12414080	7	103	60		74	27					411	10,7	31,5	2	2
12426291	-1	125	210	80	68	23	530	414	155	160	272	14,3	42,1		2
12426291	0	106	240		81	27					244	13,5	38,4	2	2
12426291	3	113	150	82	66	27					233	11,9	35,5	2	2
12426291	7	90	120	83	66	36					261	12,4	36	2	2
12479719	-1	117	270	95	70	22	249	207	155	160	198	14,7	41,5		2
12479719	0	103	135			25					128	13,3	37,5	2	2
12479719	3	110	330	134	102	24					136	11,9	34,5	2	2
12479719	7	88	240	221	175	26					73	9,8	28,1	2	2
12489080	-1	96	345	77	90	24	333	414	155	160	241	12,7	37,5		2
12489080	0	89	435	300	88	26					272	13	37,1	2	2

12489080	3	89	270	92	81	46					255	12,4	36	2	2
12489080	7	99	300	122	82	77					304	12,8	37,3	2	2
12495285	-1	105	270	195	110	28	111	105	129	110	229	13,4	39,2		2
12495285	0	98	240	95	82	25					266	12,9	37	2	2
12495285	3	105	375	122	82	29					283	12,7	38,7	2	2
12495285	7	103	270	98	83	31					265	11,8	34	2	2
80080574															
0	-1	100	240	85	57	467	467	414	155	113	342	13,9	42,9		2
80080574															
0	0	101	30	146	92	22					205	13	38,2	2	2
80080574															
0	3	102	30		152	24					102	11,5	33,3	2	2
80080574															
0	7	97	60	300	85	35					151	11,9	33,4	2	2
12539762	-1	102	195	175	112	25	172	102	155	160	501	13,7	39,1		2
12539762	0	99	150	153	96	23					407	13,4	37,6	2	2
12539762	3	103	180	133	99	25					352	13,7	39,4	2	2
12539762	7	108	120	135	106	29					374	12,5	36,4	2	2
12377126	-1	91	285	92	78	39	289	208	155	110	194	12,1	36,6		2
12377126	0	92	255	131	115	33					169	11,9	34,6	2	2
12377126	3	91	135	103	64	30					193	10,2	30,5	2	2
12377126	7	90	240	89	83	30					208	9	25,6	2	2
12535112	-1	111	120	131	80	26	231	215	155	160	437	13,1	39,6		2
12535112	0	113	150	111	93	26					398	12,2	31,3	2	2
12535112	3	107	195	94	84	33					300	10,4	31,7	2	2
12535112	7	108	270	111	86	31					441	11,3	33,3	2	2
12957920	-1	107	270	167		25	189	187	156	125	233	13,8	40		2
12957920	0	99	330	120	88	32					151	10,1	28,6	2	2
12957920	3	102	300	95	93	32					168	10,1	29,1	2	2
12957920	7	101	300	106	77	51					230	9,6	26,8	2	2
12958030	-1	107	150	76	55	24	254	241	156	161	289	14,5	40,3		2
12958030	0	0	21	86	68	22					201	13,1	35,5	2	2
12958030	3	180	180	78	70	25					205	12,6	35,8	2	2
12958030	7	110	135	82	66	27					177	11,5	33,5	2	2
12712146	-1	113	120	90	61	21	399	332	156	161	309	11,9	34,8		2
12712146	0	97	270	94	71	25					195	7,8	22,7	2	2
12712146	3	98	300	105	73	28					208	10,1	28,9	2	2
12712146	7	96	300	86	76	35					373	8,8	24,2	2	2
12965648	-1	92	120	115	84	33	75	83	100	90	284	13	39,7		2
12965648	0	97	195	115	79	32					290	13,7	40,1	2	2
12965648	3	94	180	95	73	29					292	13,2	40	2	2
12965648	7	103	165	107	67	32					260	12,4	35,9	2	2
13009544															
2	-1	120	225	151	102	27	92	73	122	131	331	14,4	41,2	2	2
13009544															
2	0	105	240	79	62	26					287	13	37,2	2	2
13009544															
2	3	108	180		82	26					275	12,2	36,9	2	2

13219770	0		210									266	13,2	38,7	2	2
13219770	3	96	180	85	73	29						250	12,7	38,1	2	2
13219770	7	92	120	105	79	36						326	13,8	39,7	2	2
13231494	-1	96	135	166	96	34	71	67	115	106	346	13	38,5			2
13231494	0		180									304	11,7	34	2	2
13231494	3	101	165	177	104	30						303	11,4	34,2	2	2
13231494	7	96	135	150	106	36						400	11,5	33,5	2	2
13244507	-1	114	210	65	54	19	371	408	156	161	249	13,7	40,3			2
13244507	0	91	180	113	82	27						177	12,1	34,9	2	2
13244507	3	106	150	134	77	24						153	11,6	32,4	2	2
13244507	7	119	120	92	71	24						168	11,6	34,5	2	2
13265917	-1	94	195	126	70	30	220	188	141	112	174	13,7	38,1			2
13265917	0	113	75	107	62	28						164	11,8	32,5	2	2
13265917	3	97	60	98	59	29						183	12,6	37,3	2	2
13265917	7	92	150	86	59	32						179	13,2	37,9	2	2
13276226	-1	117	300	119	81	19	477	408	156	161	190	15	43,2			2
13276226	0	96	165	117	83	29						119	13,7	37,8	2	2
13276226	3	107	135	76	95	27						107	13,9	40,4	2	2
13276226	7	113	300	179	121	23						112	13,5	40,1	2	2
13302219	-1	107	150	95	74	29	148	127	141	97	372	15,1	41,5			2
13302219	0	97	195	104	67	27						280	14,3	40	2	2
13302219	3	100	165	277	101	29						371	15,1	43,2	2	2
13302219	7	100	150	131	99	29						368	14,2	39,5	2	2
13311854	-1	103	135	137	101	28	148	128	141	111	310	13,5	39,4			2
13311854	0	95	225	146	76	30						285	13,3	38,1	2	2
13311854	3	98	90	120	78	27						248	12,6	38,3	2	2
13311854	7	103	105	98	67	30						301	13,3	39,4	2	2
13336156	-1	96	240	67	67	27	231	266	156	106	274	15,9	44			2
13336156	0	96	240	96	89	27						231	13,9	39,3	2	2
13336156	3	99	210	103	80	28						208	13,5	38,8	2	2
13336156	7	100	240	97	81	31						213	13,8	39,1	2	2
13348600	-1	99	135	103	68	26	166	143	156	111	299	16,1	45,2			2
13348600	0	95	195	80	65	28						302	16,6	46,7	2	2
13348600	3															
13348600	7															
13360685	-1	95	195	127	114	34	85	77	105	93	196	15	42,6			2
13360685	0	91	240	150	99	34						161	13,1	37	2	2
13360685	3	106	210	145	87	33						159	12	35,5	2	2
13360685	7	98	180	146	105	40						198	12,8	37,3	2	2
13363250	-1	95	240	155	73	28	174	158	156	111	217	11,6	34,4	2	2	
1336325	0	95	330		123	27						171	10,6	30,6	2	2
1336325	3	107	315	155	87	31						168	9,2	26,5	2	2
1336325	7	97	150	127	84	33						297	10,8	31	2	2
13272050	-1	111	150	84	68	20	503	408	156	161	281	13,9	39,1	1	2	
13272050	0	107	420	126	95	29						385	11,4	33	2	2
13272050	3	103	315	106	104	47						290	9,8	28,9	2	2

13272050	<u>7</u>	102	270	88	75	57					397	10,5	30,5	2	2
----------	----------	-----	-----	----	----	----	--	--	--	--	-----	------	------	---	---

Pat.-Nr.	Tag	AT III	Plasmin- Inh.	D- Dimere	Fibrino- gen	CRP	Throm- bose
11664830	-1	119	134	0,32	176	0,18	0
11664830	0	109	126	8,31	153	3,55	0
11664830	3	136	147	1,46	356	7,23	0
11664830	<u>7</u>	137	130	2,09	252	2,64	0
11641903	-1	117	135	0,36	359	2,57	0
11641903	0	130	135	1,14	382	2,23	0
11641903	3	140	135	0,48	328	1,47	0
11641903	<u>7</u>	131	124	0,58	279	0,4	0
11649572	-1	102	120	0,64	314	0,31	0
11649572	0	74	83	4,55	245	0,6	0
11649572	3	109	127	1,71	554	0,52	0
11649572	<u>7</u>	112	115	0,62	364		0
11690769	-1	99	121	0,1	252	0,42	0
11690769	0	79	92	1,76	180	0,25	0
11690769	3	111	128	0,76	260	0,91	0
11690769	<u>7</u>	117	139	0,79	240	0,04	0
11674950	-1	148	140	0,67	531	0,48	0
11674950	0	126	126	1,08	403	0,07	0
11674950	3	146	135	0,62	690	1,36	0
11674950	<u>7</u>	144	139	0,24	452	0,04	0
11710280	-1	131	130	0,47	403	0,74	0
11710280	0	122	128	1,22	364	0,65	0
11710280	3	123	121	0,64	509	6,79	0
11710280	<u>7</u>	123	137	0,59	538	2,84	0
1172597	-1	155	98	12,6	121	0,23	0
1172597	0	94	74	10,1	222	2,1	0
1172597	3	124	115	7,29	356	4,3	0
1172597	<u>7</u>	105	122	4,25	813	16,6	0
1171060	-1	93	99	1,06	374	0,21	0
1171060	0	86	101	2,25	452	1,04	0
1171060	3	98	118	0,85	766	5,69	0
1171060	<u>7</u>	87	106	0,8	554		0
11707157	-1	133	116	0,29	292	0,02	0
11707157	0	103	100	0,9	237	0,1	0
11707157	3	131	134	0,55	503	0,8	0
11707157	<u>7</u>	124	134	0,52	562	0,14	0
11737170	-1	108	134	0,46	416	0,08	0
11737170	0	104	129	1,15	406	0,17	0
11737170	3	122	138	0,66	448	1	0
11737170	<u>7</u>	111	125	0,43	391	0,28	0

11727298	-1	121	118	0,1	260	0,01	0
11727298	0	104	111	0,97	284	0,1	0
11727298	3	128	144	0,7	766	5,67	0
11727298	7	117	121	0,57	462	0,27	0
11743723	-1	110	126	0,79	448	2,46	0
11743723	0	103	117	2,38	409	2,38	0
11743723	3	127	118	1,91	427	2,46	0
11743723	7	117	116	0,84	367	0,59	0
11743676	-1	96	103	0,97	412	0,83	0
11743676	0	83	83	1,37	367	0,61	0
11743676	3	100	106	0,99	284	0,66	0
11743676	7	115	128	0,98	308	0,93	0
11710280	-1	123	137	0,59	538	2,84	0
11710280	0	120	122	0,74	423	2,28	0
11710280	3	135	133	0,81	531	1,17	0
11710280	7	122	132	0,93	452	0,63	0
11718647	-1	139	120	5,33	372	2,97	0
11718647	0	102	96	5,31	287	2,37	0
11718647	3	116	121	3,31	452	9,11	0
11718647	7	148	148	5,29	435	1,52	0
11787185	-1	105	120	0,27	239	0,03	0
11787185	0	119	127	1,53	220	0,96	0
11787185	3	105	125	0,74	192	0,47	0
11787185	7	114	149	1,46	134	0,01	0
11774998	-1					0,14	0
11774998	0	109	115	1,68	374	0,26	0
11774998	3	107	128	0,88	860	15,28	0
11774998	7	96	122	1	473	1,03	0
11788947	-1	116	92	0,95	275	0,01	0
11788947	0	124	114	3,64	287	1,13	0
11788947	3	124	127	1,43	377	0,97	0
11788947	7	125	137	25,63	345	0,16	0
11801919	-1	112	115	0,31	478	0,11	0
11801919	0	112	122	4,06	439	1,61	0
11801919	3	115	121	1,54	590	4	0
11801919	7	121	147	1,24	503	2,09	0
11797962	-1	133	129	0,81	252	0,06	0
11797962	0	121	120	3,59	237	0,03	0
11797962	3	130	137	1,22	423	6,07	0
11797962	7	148	151	1,54	412	1,09	0
11820395	-1	123	127	0,1	250	1,78	0
11820395	0	103	123	0,5	224	0,21	0
11820395	3	139	154	0,36	523	7,64	0
11820395	7	136	156	0,62	409	2,66	0
11857329	-1	112	113	1,3	782	7,38	0
11857329	0	107	117	0,97	829	14,3	0

11857329	3	110	135	0,8	860	19,94	0
11857329	7	108	126	0,89	845	17,12	0
11834337	-1	102	135	1,34	890	13,3	0
11834337	0	94	123	2,11	813	18,69	0
11834337	3	122	142	1,35	635	12,91	0
11834337	7	128	140	1,57	473	3,23	0
1184546	-1	113	107	0,1	400	0,17	0
1184546	0	108	123	1,21	369	1,03	0
1184546	3	144	145	0,58	419	0,26	0
1184546	7	141	133	0,42	314	0,1	0
11834418	-1	102	121	0,1	361	0,11	0
11834418	0	89	115	2,74	409	0,6	0
11834418	3	134	146	0,75	457	1,27	0
11834418	7	118	133	0,1	257	0,04	0
11878652	-1	122	127	0,77	623	2,19	0
11878652	0	102	113	1,59	503	3,25	0
11878652	3	104	111	1,57	523	8,8	0
11878652	7	103	112	1,58	513	6,025	0
1182394	-1	107	132	1,02	292	0,05	0
1182394	0	102	123	6,95	385	6,65	0
1182394	3	112	131	6,16	484	4,73	0
1182394	7	100	130	7,75	523	3,55	0
11852424	-1	136	137	0,33	322	0,13	0
11852424	0	121	120	2	409	0,38	0
11852424	3	129	141	0,88	813	15,78	0
11852424	7	149	139	1	690	4,59	0
11877702	-1	149	141	0,51	238	0,04	0
11877702	0	149	144	1,71	336	0,1	0
11877702	3	151	144	1,28	611	15,99	0
11877702	7	9151	148	2,52	372	2,55	0
11882706	-1	124	126	0,1	242	0,01	0
11882706	0	110	103	0,47	250	0,86	0
11882706	3	117	106	0,35	230	0,11	0
11882706	7	123	108	0,23	240	0,02	0
1189871	-1	111	134	0,1	273	0,11	0
1189871	0	109	127	0,34	282	0,15	0
1189871	3	125	137	0,25	374	1,06	0
1189871	7	117	139	0,35	443	0,49	0
11837948	-1	136	163	0,1	248	0,11	0
11837948	0	123	129	0,65	261	0,55	0
11837948	3	144	147	0,57	580	10,42	0
11837948	7	129	145	0,46	473	4,01	0
11943560	-1	123	124	0,1	367	0,21	0
11943560	0	97	96	0,53	257	0,16	0
11943560	3	138	140	0,25	661	2,91	0
11943560	7	116	141	0,23	412	0,48	0

11938892	-1	112	99	0,1	292	0,01	0
11938892	0	103	104	0,5	297	0,1	0
11938892	3	126	120	0,1	316	0,1	0
11938892	<u>7</u>	106	113	0,24	246	0,01	0
11966187	-1	117	115	6,72	300	0,07	0
11966187	0	99	103	0,51	400	0,1	0
11966187	3	128	129	0,26	394	0,71	0
11966187	<u>7</u>	113	116	0,39	397	0,41	0
11973477	-1	128	112	0,1	484	0,02	0
11973477	0	110	106	1,45	397	0,01	0
11973477	3	122	129	0,73	516	1,03	0
11973477	<u>7</u>	129	132	0,63	562	0,23	0
11929850	-1	111	132	0,1	219	0,03	0
11929850	0	84	107	0,34	193	0,24	0
11929850	3	108	123	0,23	248	1,26	0
11929850	<u>7</u>	100	138	0,23	193	0,07	0
11932533	-1	125	122	0,34	374	1,26	0
11932533	0	118	99	0,91	412	1,26	0
11932533	3	126	122	0,39	452	2,75	0
11932533	<u>7</u>	121	155	0,92	372	2,01	0
11951210	-1	103	124	0,1	284	0,01	0
11951210	0	111	117	0,68	319	2,07	0
11951210	3	100	120	0,27	261	1	0
11951210	<u>7</u>	105	138	0,25	265	0,05	0
11947476	-1	143	136	0,1	305	0,1	0
11947476	0	107	108	2,43	252	0,1	0
11947476	3	124	125	1,45	467	2,68	0
11947476	<u>7</u>	90	134	4,36	611	2,43	0
12020171	-1	106	108	0,75	206	0,14	0
12020171	0	88	93	1,53	388	6,2	0
12020171	3	134	131	0,62	359	1,8	0
12020171	<u>7</u>	143	161	1,23	875	8,5	0
12014490	-1	102	120	0,25	251	0,03	0
12014490	0	87	111	1,98	243	0,03	0
12014490	3	110	130	0,82	382	0,72	0
12014490	<u>7</u>	103	137	0,81	403	1,13	0
12126816	-1	120	121	0,25	221	0,13	0
12126816	0	120	115	0,59	242	0,08	0
12126816	3	136	126	0,74	351	3,91	0
12126816	<u>7</u>	142	134	1,21	397	5,62	0
12128738	-1	119	127	0,38	342	0,01	0
12128738	0	95	111	0,37	287	0,01	0
12128738	3	114	120	0,82	238	0,02	0
12128738	<u>7</u>	101	129	0,39	232	0,01	0
12155875	-1	126	122	0,26	244	0,01	0
12155875	0	112	117	1,03	251	0,01	0

12155875	3	140	144	0,55	380	0,66	0
12155875	7	133	157	0,5	509	1,7	0
12158823	-1	123	129	0,94	223	0,22	0
12158823	0	102	105	3,88	191	0,97	0
12158823	3	135	142	1,1	397	14,75	0
12158823	7	124	157	0,74	256	0,88	0
12181655	-1	93	116	0,1	279	0,33	0
12181655	0	87	111	0,86	252	0,27	0
12181655	3	92	122	0,1	243	0,46	0
12181655	7	90	117	0,48	246	0,37	0
12189338	-1	117	129	0,65	412	0,99	0
12189338	0	135	140	0,76	388	0,13	0
12189338	3	148	147	0,51	427	1,09	0
12189338	7	145	164	0,38	391	1,12	0
12212259	-1	121	118	0,25	356	0,6	0
12212259	0	118	127	0,81	374	0,63	0
12212259	3	149	160	0,54	554	4,9	0
12212259	7	131	141	0,59	419	3,2	0
12221993	-1	126	124	0,1	400	0,02	0
12221993	0	117	113	0,74	297	0,05	0
12221993	3	129	133	0,31	271	0,21	0
12221993	7	133	121	0,1	227	0,02	0
12222637	-1	116	131	0,1	248	0,07	0
12222637	0	98	121	0,42	249	0,09	0
12222637	3	123	159	0,1	448	1,47	0
12222637	7	125	134	0,42	531	1,28	0
12231830	-1	143	170	0,4	374	1,2	0
12231830	0	96	114	2,22	406	7,58	0
12231830	3	95	136	1,76	496	6,05	0
12231830	7	97	120	1,87	457	3,73	0
12239777	-1	112	140	1,35	416	1,71	0
12239777	0	89	99	3,22	400	1,46	0
12239777	3	120	123	1,63	419	0,98	0
12239777	7	110	128	0,85	284	0,12	0
12212330	-1	126	146	0,62	183	0,01	0
12212330	0	101	111	1	237	0,02	0
12212330	3	122	125	1,09	226	1,79	0
12212330	7	112	118	1,05	232	0,2	0
12279566	-1	103	101	0,27	221	0,02	0
12279566	0	94	98	1,51	244	0,13	0
12279566	3	123	119	0,21	305	0,18	0
12279566	7	116	126	0,98	247		0
12303025	-1	141	127	1,19	235	0,04	0
12303025	0	112	102	4,31	239	0,28	0
12303025	3	130	138	1,92	239	3,29	0
12303025	7	136	148	1,19	223	37865	0

1220190	-1	91	101	0,54	367	0,05	0
1220190	0	85	67	0,92	221	0,27	0
1220190	3	94	95	1,22	294	8,66	0
1220190	7	87	86	0,88	222	1,42	0
12353790	-1	144	133	0,52	369	0,04	0
12353790	0	117	120	2,24	345	1,57	0
12353790	3	131	142	0,83	765	5,77	0
12353790	7	124	131	1,54	555	3,67	0
12354525	-1	120	135	0,1	287	0,09	0
12354525	0	103	129	0,61	335	2,29	0
12354525	3	144	146	0,26	404	0,72	0
12354525	7	136	136	0,27	362	0,57	0
12376952	-1	107	106	1,11	394	0,02	0
12376952	0	86	84	2,99	335	0,31	0
12376952	3	112	109	0,58	394	1,14	0
12376952	7	111	107	0,55	351	0,81	0
12388292	-1	126	128	0,44	240	0,03	0
12388292	0	99	97	7,76	181	0,03	0
12388292	3	150	142	2,5	319	1,61	0
12388292	7	142	142	2,36	297	2,9	0
12377126	-1	106	124	1,1	570	4,01	0
12377126	0	119	118	3,97	585	7,16	0
12377126	3	110	126	2,36	655	17,34	0
12377126	7	125	129	3,04	390	6,66	0
12402058	-1	128	110	0,7	195	0,01	0
12402058	0	136	93	28,65	262	0,94	0
12402058	3	149	142	1,08	555	1,78	0
12402058	7	146	132	0,47	324	0,19	0
12420390	-1	111	111	0,33	272	0,16	0
12420390	0	107	120	0,45	291	0,09	0
12420390	3	119	130	0,35	499	1,32	0
12420390	7	113	125	0,4	395	0,71	0
12414080	-1	128	118	0,52	241	0,06	0
12414080	0	101	106	3,3	231	0,5	0
12414080	3	133	139	1,6	297	1,82	0
12414080	7	127	143	1,31	246	0,09	0
12426291	-1	143	135	1,21	367	0,9	0
12426291	0	101	110	1,36	351	1,14	0
12426291	3	116	89	1,6	351	2,8	0
12426291	7	106	118	1,87	555	17,33	0
12479719	-1	151	117	1,57	245	0,02	0
12479719	0	125	109	2,55	243	0,02	0
12479719	3	140	119	1,96	284	1,26	0
12479719	7	89	77	0,92	125	0,23	0
12489080	-1	96	116	2,5	290	0,31	0
12489080	0	89	102	1,5	241	0,26	0

12489080	3	101	108	1,45	214	0,33	0
12489080	7	112	129	0,37	215	0,05	0
12495285	-1	115	121	1,24	321	0,71	0
12495285	0	100	112	0,81	274	0,04	0
12495285	3	121	137	0,51	339	0,11	0
12495285	7	106	134	0,36	249	0,04	0
800805740	-1	139	132	0,51	249	0,08	0
800805740	0	132	119	4,33	219	1,2	0
800805740	3	115	113	4,68	220	0,77	0
800805740	7	114	133	1,4	118	0,03	0
12539762	-1	148	127	0,1	309	0,08	0
12539762	0	152	142	4,22	315	0,11	0
12539762	3	150	159	1,6	440	3,93	0
12539762	7	151	162	1,1	356	1,04	0
12377126	-1	99	138	1,64	341	2,32	0
12377126	0	106	136	1,75	351	4	0
12377126	3	134	141	3,13	356	3,1	0
12377126	7	125	126	1,78	447	3,5	0
12535112	-1	117	136	0,39	256	1,42	0
12535112	0	116	133	1,36	232	2,4	0
12535112	3	129	154	0,76	489	15,78	0
12535112	7	128	136	0,88	367	2,76	0
12957920	-1	109	114	0,35	243	0,02	0
12957920	0	81	96	1,95	213	2,14	0
12957920	3	96	108	0,81	232	1,46	0
12957920	7	89	125	0,4	203	0,11	0
12958030	-1	102	102	0,55	232	0,01	0
12958030	0	104	102	4,33	227	0,01	0
12958030	3	104	86	4,34	309	1,78	0
12958030	7	128	146	3,86	345	0,2	0
12712146	-1	118	97	0,65	244	1,72	0
12712146	0	110	135	1,85	228	1,41	0
12712146	3	107	135	2,23	351	4,6	0
12712146	7	98	137	1,97	655	8,28	0
12965648	-1	91	119	0,27	233	0,01	0
12965648	0	100	123	3,29	251	0,02	0
12965648	3	104	129	0,71	257	0,02	0
12965648	7	92	134	0,48	211	0,02	0
130095442	-1	113	125	0,47	229	0,21	0
130095442	0	98	126	0,8	248	0,01	0
130095442	3	110	139	0,6	279	0,47	0
130095442	7	98	119	5,76	447	0,1	0
13053324	-1	102	118	2,03	274	1,33	0
13053324	0	87	100	2,69	332	0,52	0
13053324	3	93	124	1,19	330	7,41	0
13053324	7	89	118	1,02	335	4,35	0

13108110	-1	106	125	2,44	274	0,01	0
13108110	0	107	102	5,63	243	0,81	0
13108110	3	142	141	4,44	328	1,1	0
13108110	7	125	139	1,58	245	0,04	0
13122288	-1	128	125	0,28	229	0,01	0
13122288	0	93	98	0,48	205	0,01	0
13122288	3	131	138	0,35	274	1	0
13122288	7	119	123	0,24	198	0,15	0
13115028	-1	75	93	0,49	341	0,26	0
13115028	0	61	78	1,48	301	0,03	0
13115028	3	93	118	0,81	345	0,23	0
13115028	7	148	141	1,58	328	0,09	0
13100853	-1	113	144	0,44	242	0,01	0
13100853	0	100	116	3,47	183	0,01	0
13100853	3	105	143	0,99	409	3,78	0
13100853	7	110	130	1,76	213	0,06	0
13087970	-1	126	122	0,89	334	0,02	0
13087970	0	125	125	1,21	250	0,01	0
13087970	3	137	138	0,9	246	0,01	0
13087970	7	123	134	0,98	256	0,01	0
13129010	-1	145	148	0,1	297	0,01	0
13129010	0	127	117	7,25	238	0,03	0
13129010	3	149	139	1,49	347	1,63	0
13129010	7	144	119	1	343	1,63	0
13130965	-1	96	123	0,41	313	0,01	0
13130965	0	87	112	0,9	210	0,01	0
13130965	3	108	144	0,45	359	0,46	0
13130965	7	115	142	0,36	265	0,01	0
13180733	-1	102	123	0,4	324	0,26	0
13180733	0	96	126	2,04	332	1,2	0
13180733	3	103	133	2,09	313	0,93	0
13180733	7					0,21	0
13189200	-1	101	125	1,08	364	1,04	0
13189200	0	96	109	1,79	321	1,3	0
13189200	3	108	139	1,1	463	5,39	0
13189200	7	113	123	1,08	381	0,54	0
1320429	-1	112	123	1,84	362	1,71	0
1320429	0	101	113	5,76	291	0,2	0
1320429	3					15,55	0
1320429	7	90	121	1,44	305	1,2	0
13219770	-1	93	120	0,1	181	0,09	0
13219770	0					0,06	0
13219770	3	109	131	0,4	381	4,68	0
13219770	7	103	129	0,39	297	1,63	0
13231494	-1	121	132	0,1	266	0,04	0
13231494	0					0,06	0

13231494	3	129	135	0,65	530	6,28	0
13231494	7	117	153	0,67	341	0,49	0
13244507	-1	135	125	1,19	195	0,03	0
13244507	0	97	116	1,15	258	0,01	0
13244507	3	120	157	0,76	421	6,84	0
13244507	7	113	157	0,59	279	0,41	0
13265917	-1	87	99	0,52	309	0,09	0
13265917	0	85	99	1,06	334	1,7	0
13265917	3	93	149	1,59	246	1,05	0
13265917	7	101	125	0,83	248	0,05	0
13276226	-1	118	121	1,02	186	0,03	0
13276226	0	106	134	2,85	303	0,02	0
13276226	3	112	170	2,28	433	15,9	0
13276226	7	127	138	1,25	345	4,3	0
13302219	-1	83	124	0,48	233	0,01	0
13302219	0	115	138	0,32	297	0,01	0
13302219	3	119	151	2,67	655	4,58	0
13302219	7	100	134	1,11	471	0,59	0
13311854	-1	134	112	0,24	332	0,01	0
13311854	0	124	140	0,48	311	0,01	0
13311854	3	129	162	0,41	399	0,07	0
13311854	7	131	141	0,65	463	0,02	0
13336156	-1	110	153	0,29	291	0,24	0
13336156	0	109	150	1,3	272	0,3	0
13336156	3	119	138	0,8	362	2,02	0
13336156	7	112	165	0,65	343	1,7	0
13348600	-1	119	136	0,1	246	0,06	0
13348600	0	100	121	0,38	271	0,01	0
13348600	3						
13348600	7						
13360685	-1	89	93	0,68	242	0,15	0
13360685	0	77	84	1,59	227	0,05	0
13360685	3	99	130	0,76	282	1,45	0
13360685	7	88	120	0,69	280	0,55	0
1336325	-1	115	117	0,44	313	0,06	0
1336325	0	92	105	1,42	272	0,09	0
1336325	3	135	149	0,28	249	0,47	0
1336325	7	143	156	0,8	440	0,03	0
13272050	-1	122	128	7,11	321	11,59	1
13272050	0	86	124	2,26	321	0,11	2
13272050	3	92	152	0,89	730	6,3	2
13272050	7	112	147	1,51	399	4,4	2

Danksagung

Im Folgenden möchte ich mich bei Herrn Professor Dr. Duffner bedanken, der mir diese Arbeit ermöglicht hat und mich während dieser trotz vordringlichen Klinikarbeit überaus freundlich betreute.

Ein besonderer Dank gilt auch für Professor Dr. Jaschonek und seinen Mitarbeiter im Gerinnungslabor, die einen erheblichen zusätzlichen Arbeitsaufwand in Kauf nahmen, um diese Studie zu ermöglichen.

Für die statistische Beratung danke ich Herr Meissner vom Institut für Medizinische Informationsverarbeitung

Ein weiterer Dank gilt dem Ärzte- und Pflorgeteam der neurochirurgischen Stationen der Universitätsklinik Tübingen sowie allen Patienten, die an dieser Studie mitgewirkt haben.

Zu guter Letzt möchte ich meine Familie nennen, die mir mein Studium ermöglicht hat. Besonders oft entbehren musste mich in den vielen Stunden der Dissertationsarbeit mein Freund, dem ich für seine durchtragende Motivation danke.

Lebenslauf

Name: Kira Lutz

Geburtsdatum: 18.06.1980

Geburtsort: Aktjubinsk (Kasachstan)

Schulbildung: September 1987 - März 1990:
Besuch einer Grundschule in Aktjubinsk

April 1990 - März 1991:
Besuch einer Grundschule in Oberwesel

März 1991 - Juni 1991:
Besuch einer Grundschule in Bad Kreuznach

1991 - 1996:
Besuch der Haupschule Ringstraße in Bad Kreuznach

1996 - 1997:
freiwilliges 10. Schuljahr in der Hauptschule Ringstraße

1997 - 2000:
Besuch des Wirtschaftsgymnasiums der BBSW in
Bad Kreuznach

Leistungsfächer: Betriebswirtschaft / Rechnungswesen
Mathematik
Deutsch

Schulabschluss: allg. Hochschulreife

Hochschulausbildung: WS 2000/01
Beginn des Studiums der Humanmedizin an der
Universität Mainz

SS 2002
Ärztliche Vorprüfung

ab WS 2002/03
Studium der Humanmedizin an der Universität
Tübingen

SS 2003

1. Staatsexamen an der Universität Tübingen

SS 2005

2. Staatsexamen an der Universität Tübingen

WS 2005 / SS 2006

Praktisches Jahr am St. Vincentius Krankenhaus
Karlsruhe

27.10.2006

3. Staatsexamen an der Universität Freiburg

WS 2003/04

Beginn der Dissertationsarbeit in der Neurochirurgie
Tübingen

Famulaturen:

Neurochirurgie
Kardiologie
Thoraxchirurgie
Innere Medizin
Allgemeinmedizin

Ort und Datum:

Tübingen, 28.11.06